

# Štúdia VALUE – Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

V priebehu konferencie Európskej hypertenziologickej spoločnosti v dňoch 12. – 17. júna 2004 v Paríži v rámci Hot-Line sekcie a na samostatnom sympóziu boli prezentované výsledky štúdie VALUE.

Projekt štúdie pripravil výkonný výbor štúdie zložený z popredných odborníkov v oblasti hypertenzie na čele s Prof. S. Juliusom z Univerzity of Michigan, Ann Arbor v USA. Štúdie sa zúčastnilo 31 krajín z celého sveta. Slovenské centrá reprezentovali MUDr. K. Beňová z Prešova, MUDr. J. Bulas, CSc. z Bratislavy, MUDr. E. Hirnerová z Bratislavy, prim. MUDr. P. Jonáš z Košíc, MUDr. L. Rufini z Rimavskej Soboty, MUDr. V. Zúbek z Banskej Bystrice a národným koordinátorom štúdie bol Prof. MUDr. I. Balazovjeh, DrSc.

Štúdia VALUE testovala hypotézu, či pri rovnakej kontrole krvného tlaku môže valsartan znížiť kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu viac ako amlodipín u vysoko rizikových pacientov s esenciálnou hypertenziou. Osobitný význam tejto štúdie na rozdiel od predchádzajúcich je v tom, že testovala dve nové kvalitné antihypertenzíva, moderný blokátor receptorov pre angiotenzín II (ARB) valsartan a najpoužívanejší kalciový blokátor tretej generácie amlodipín u vysoko rizikových hypertonikov, ktorí majú najväčší prospech z účinnej antihypertenzívnej liečby. Napriek tomu sa tejto populácii pacientov v doterajších štúdiách nevenovala dostatočná pozornosť.

Randomizovaných bolo 15 313 pacientov v 942 centrách. Priemerná dĺžka sledovania bola 4,2 roka. VALUE je doteraz najväčšia štúdia u hypertonikov s použitím ARB.

Primárnym cieľom bolo porovnať kombinovanú kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu, ktorá zahŕňala náhlu srdcovú smrť, fatálny a nefatálny IM potvrdený klinicky, akútny koronárny syndróm, ktorý si vyžiadal trombolytickú liečbu alebo PTCA/CABG, IM potvrdený autopsky, smrť počas alebo po koronárnom revaskularizačnom výkone, srdcové zlyhanie, ktoré si vyžiadalo hospitalizáciu alebo fatálne srdcové zlyhanie. Sekundárnym cieľom bolo porovnanie výskytu fatálneho a nefatálneho IM, fatálnej a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody, fatálneho a nefatálneho srdcového zlyhania a osobitne sa sledovala a hodnotila celková mortalita a výskyt novozisteného diabetes mellitus (1).

V dvojito slepej randomizovanej štúdií sa postupne titrovali dávky valsartanu a amlodipínu s následným pridaním hydrochlórotiazidu, prípadne tretieho antihypertenzíva s cieľom dosiahnuť normálne hodnoty krvného tlaku (< 140/90 mmHg) u stredne ťažkých hypertonikov vo veku od 50 rokov s prítomnými jedným alebo viac kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo kardiovaskulárnym ochorením. Vo vekovej skupine od 50 – 59 rokov bola kritériom zaradenia okrem hypertenzie prítomnosť najmenej troch kardiovaskulárných rizikových faktorov (RF) a jedného KV ochorenia u mužov a najmenej dvoch RF alebo jedného KV ochorenia alebo aspoň dvoch KV ochorení u žien. V tejto štúdií bol zaradený približne rovnaký podiel žien. U žien sa vo veku do 59 rokov na zaradenie vyžadovalo viac RF alebo KV ochorení ako u mužov. Nad 60 rokov sa kritériá kardiovaskulárneho rizika pre zaradenie u mužov a žien vyrovnali. Bližšie informácie o kritériách pre zaradenie do štúdie a dávkovaní liečby sú v predchádzajúcej publikácii (2).

Štúdia sa ukončila, keď sa dosiahlo 1 450 primárnych KV príhod definovaných vyššie, čo umožnilo štatistické vyhodnotenie s 90 % silou na zistenie 15 % rozdielu sledovaných parametrov medzi oboma skupinami. Podrobnejšie informácie o štatistickom hodnotení sú v práci Mann a spol. (3).

Pri zaradení do štúdie bolo v rámci charakteristiky kardiovaskulárných RF u zaradených hypertonikov v popredí najmä zvýšenie celkového cholesterolu (33,3 %), prítomnosť diabetu (31,6 %), fajčenie (24,0 %), proteínúria (22,5 %), hypertrofia LK srdca (HLK; podľa EKG kritérií)

12,2 % a zvýšený sérový kreatinín (3,6 %). Z kardiovaskulárných ochorení boli prítomné ICHS (45,8 %), prekonaná NCMP (19,5 %), ischemická choroba dolných končatín (13,9 %) (4).

Do záverečného hodnotenia zahrnuli spolu 15 245 pacientov, z toho 7 649 v skupine liečenej valsartanom a 7 596 v skupine liečenej amlodipínom. Už pred zaradením do štúdie sa na hypertenziu liečilo v oboch skupinách 92,7 %, respektíve 92,0 % pacientov. Priemerný TK bol 154,5/87,4 mmHg, respektíve 154,8/87,6 mmHg. Pulzová frekvencia 72,3, respektíve 72,5 pulzov za minútu. 89,2 %, respektíve 89,5 % pacientov bolo kaukazskej rasy. Rizikové faktory boli rovnomerne rozdelené v skupine liečenej liečbou na základe valsartanu i v skupine liečenej liečbou, ktorej základom bol amlodipín. Podiel pacientov s pridruženými kardiovaskulárnymi ochoreniami bol v oboch skupinách podobný.

Už pred zaradením do štúdie väčšinu pacientov liečili dvojkombináciou (30,6 %, respektíve 31,5 %) alebo trojkombináciou antihypertenzív (16,4 %, respektíve 15,9 %). Kombináciu viac ako troch antihypertenzív užívalo 9,2 %, respektíve 8,4 % pacientov a monoterapiu 36,7 %, respektíve 36,8 % pacientov. Bez predchádzajúcej antihypertenzívnej liečby alebo s novozistenou hypertenziou bolo zaradených 7 %, respektíve 7,4 % pacientov. Z uvedeného vyplýva, že do štúdie VALUE bol zaradený významný podiel pacientov so závažnou hypertenziou liečenou dvoj- a trojkombináciou antihypertenzív, ktorí sa po randomizácii v úvodnej fáze štúdie liečili monoterapiou v súlade s protokolom štúdie. To mohlo ovplyvniť kontrolu krvného tlaku počas úvodných troch až šiestich mesiacov liečby.

Pacientov pred zaradením do štúdie liečili prevažne ACE inhibítormi (ACEI) 41,3 %, respektíve 41,4 %, betablokátormi (BB) 32,7 %, respektíve 33,7 %, kalciovými blokátormi (BKK) 41,7 %, respektíve 40,2 %. Blokátormi receptora angiotenzínu II (ARB) 10,7 %, respektíve 10,6 %. Prekvapujúco malý podiel pacientov dostával diuretiká v monoterapii (26,9 %, respektíve 26,7 %) a 9,0 %, respektíve 8,4 % v kombinácii (1).

Pokles krvného tlaku počas i ku koncu štúdie bol významný vo valsartanovej aj amlodipínovej skupine. Po prvom mesiaci liečby bol v amlodipínovej skupine TK významne nižší o 4,0/2,1 mmHg v porovnaní s valsartanovou skupinou. V šiestom mesiaci liečby sa priemerný rozdiel v krvnom tlaku medzi oboma skupinami znížil na 2,1/1,6 mmHg a tento rozdiel sa udržal do ukončenia štúdie. Aj keď sa v oboch liečených skupinách dosiahli cieľové hodnoty TK, uvedený rozdiel v poklese TK, najmä na začiatku štúdie, mohol mať vplyv na výsledky v hodnotených parametroch, predovšetkým vo vzťahu k cievnym mozgovým príhodám a snád i akútnym koronárnym príhodám v prvých mesiacoch štúdie.

V rámci štúdie sa dosiahol úspech v podiele pacientov s požadovanou kontrolou diastolického (DTK), ale aj systolického krvného tlaku (sTK). Pred zaradením do štúdie boli hodnoty sTK < 140 mmHg u 22 % pacientov v oboch skupinách. Na konci štúdie bol sTK < 140 mmHg u 58 % pacientov vo valsartanovej a 64 % pacientov v amlodipínovej skupine. Pri dTK sa dosiahli cieľové hodnoty vo valsartanovej skupine u 88 % a v amlodipínovej skupine u 92 % pacientov. Na začiatku štúdie bola vo fáze monoterapie účinnejšia liečba amlodipínom. Rozdiel sa v priebehu štúdie znížil pri kombinovanej liečbe. Pacienti, ktorí pri liečbe počas štúdie dosiahli normotenziu (< 140/90 mmHg), mali porovnateľný prospech z oboch liečebných režimov.

V primárnom endpointe (kombinovaná kardiovaskulárna morbidita a mortalita) sa nezistil rozdiel medzi skupinami pacientov liečenými valsartanom alebo amlodipínom. Nezistil sa ani rozdiel v celkovej mortalite v oboch skupinách pacientov.

V priebehu prvých šiest mesiacov štúdie vo fáze titrácie liečby bolo v skupine liečenej amlodipínom menej fatálnych aj nefatálnych náhlych

cievnych mozgových príhod (NCMP) a menší výskyt nefatálneho infarktu myokardu (IM). Predpokladáme, že rozdiel vo výskyte NCMP a IM počas prvých šesť mesiacov, ale najmä prvých troch mesiacov štúdie závisel od výraznejšieho poklesu najmä systolického TK (sTK) po amlodipíne v úvodnom období titrovania antihypertenzívnej liečby. Úvodná dávka valsartanu bola 80 mg a zvyšovala sa na najviac 160 mg. Po dosiahnutí normotenzie sa nevyskytli rozdiely v uvedených parametroch medzi pacientmi v oboch skupinách.

V štúdiu LIFE sa dosiahol pri liečbe losartanom väčší pokles NCMP ako pri liečbe atenololom (5). V štúdiu SCOPE u starších pacientov kandesartan priaznivo ovplyvnil výskyt NCMP. Priaznivý vplyv bol najmä na zlepšenie kognitívnych funkcií (6). V tomto prípade však priaznivý vplyv mohol závisieť od výraznejšieho poklesu krvného tlaku po vyššej dávke ARB.

Vo vzťahu k srdcovému zlyhaniu po prechodnom trende k priaznivejšiemu efektu liečby amlodipínom v prvých mesiacoch sa v ďalšom priebehu päťročnej štúdie zaznamenal zreteľný trend k nižšej frekvencii hospitalizácie pre srdcové zlyhanie vo valsartanovej skupine, výrazný najmä v závere štúdie (1). Priaznivý vplyv valsartanu možno vysvetlíť jeho pôsobením na renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAA), ktorý sa vo významnej miere podieľa na patogenéze srdcového zlyhania.

Pozoruhodný bol štatisticky vysoko významne nižší výskyt novozisteného diabetes mellitus v skupine pacientov liečených valsartanom (13,1 % oproti 16,4 %, čo predstavuje 23 % zníženie rizika vzniku diabetu (1). Priaznivý vplyv ACE inhibítorov na incidenciu diabetu poukazuje na podobný mechanizmus účinku prostredníctvom blokády RAA systému.

Diabetes mellitus je významný kardiovaskulárny rizikový faktor. Platí to pre novozískaný diabetes podobne ako pre diabetes, ktorý už bol diagnostikovaný dávnejšie. Preto redukcia incidencie diabetu počas liečby valsartanom môže významne prispieť k primárnej prevencii KV ochorení.

Znášanlivosť valsartanu bola veľmi dobrá. V skupine liečenej amlodipínom bol dvojnásobný výskyt opuchov dolných končatín. Vyšší výskyt hypokaliémie pri liečbe amlodipínom možno vysvetliť zvýšením sympatičkovej aktivity, ktorá môže viesť k hypokaliémii.

Primárnou hypotézou bolo porovnať účinok amlodipínu a valsartanu pri dosiahnutí rovnakého poklesu krvného tlaku. V dôsledku rozdielov v úrovni dosiahnutého poklesu krvného tlaku v oboch liečebných skupinách sa vykonala post hoc analýza údajov od šiesteho mesiaca liečby v období, kedy sa v oboch skupinách krvný tlak optimálne kontroloval u väčšiny pacientov a rozdiely v dosiahnutej úrovni kontroly tlaku medzi oboma skupinami sa znížili. Použila sa počítačová metóda tzv. poradového párovania mediánov, ktorou sa hodnotili dva novovytvorené súbory po 5 006 pacientov, porovnateľné podľa dosiahnutých hodnôt krvného tlaku, veku, pohlavia, anamnézy NCMP, ICHS, DM a ďalších charakteristík. Analýza poukázala na štatisticky významne nižší výskyt srdcového zlyhania v skupine pacientov liečených valsartanom, ktorí dosiahli rovnakú úroveň kontroly krvného tlaku v porovnaní s pacientmi liečenými amlodipínom a nepotvrdila významné rozdiely vo výskyte NCMP, IM, v celkovej mortalite a vo výskyte kardiálnych príhod (7).

Štúdia VALUE ukázala, že u hypertonikov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom je dôležité včasné začatie účinnej antihypertenzívnej liečby a včasné dosiahnutie normotenzie. Tento poznatok bude potrebné uplatniť pri projektovaní nových štúdií u vysokorizikových pacientov s hypertenziou, ale aj v klinickej praxi. Incidencia diabetu bola štatisticky významne nižšia

v skupine pacientov liečených valsartanom v porovnaní s kalciovým blokátorom tretej generácie – amlodipínom. Tento poznatok je dôležitý vzhľadom na primárnu prevenciu KV ochorení. Amlodipín a valsartan mali rovnaký vplyv na celkovú mortalitu aj na kombinovanú kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu. Znášanlivosť valsartanu bola lepšia. Post hoc analýza poukázala na štatisticky významné 19 % zníženie rizika hospitalizácie pre srdcové zlyhanie u pacientov liečených valsartanom pri dosiahnutí rovnakého poklesu TK (7).

V štúdiu, v ktorej sa hypertonici liečili dvoma účinnými liekmi, sa nedali očakávať veľké rozdiely vo vzťahu k KV morbidite a mortalite. Blokátory kalciového kanála sa pri tom môžu viac uplatniť pri prevencii najmä NCMP a snáď aj akútnych foriem ICHS, ktoré sa predsa len zdajú byť závislé od rýchlosti optimalizácie krvného tlaku. Blokátory angiotenzínového receptora sa pravdepodobne uplatnia pri prevencii a liečbe srdcového zlyhania a prevencii diabetes mellitus, ktorý je významným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom. V dostatočne účinných dávkach a v kombinácii pri rešpektovaní potreby včas upraviť krvný tlak u rizikového hypertonika však môžu rovnako prispieť k redukcii výskytu NCMP a akútnych foriem ICHS. Očakávajú sa ďalšie subanalýzy, ktoré ukážu podrobnejšie výsledky štúdie.

## Literatúra

1. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. for the Value trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031.
2. Ježek T, Balažovjeh I. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation (VALUE) trial in Slovakia. *Bratisl Lek listy* 2003;1:19–26.
3. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) Trial of Cardiovascular Events in Hypertension. *Rationale and Design. Blood Press* 1998;7:176–183.
4. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, et al. Characteristics of 15314 hypertensive patients at high coronary risk. *The VALUE trial. Blood Press* 2001;10:83–91.
5. Dahlhof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Losartan Interventional for Endpoint Reduction In Hypertension Study (LIFE) a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
6. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. for SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) principal results of a randomised double-blind interventional trial. *J Hypertension* 2003;21:875–886.
7. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049–2051.

Prof. MUDr. Ivan Balažovjeh, DrSc., II. interná klinika LFUK, Bratislava  
MUDr. Karol Gecík, Novartis s. r. o., Bratislava  
MUDr. Andrea Šoltysová, Novartis s. r. o., Bratislava