

© Akademia Medycyny

Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65. roku życia lub sub-analizy i meta-analizy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.

Wpływ terapii amlodypiną w porównaniu z walsartanem na chorobowość i śmiertelność z powodu chorób serca u chorych na nadciśnienie tętnicze z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych - wnioski z badania VALUE

Influence of amlodipine therapy in comparison to valsartan on cardiac morbidity and mortality in hypertensive patients at high cardiovascular risk - conclusions from the VALUE study

Marcin Barylski¹, Maciej Ciebiada²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Badanie VALUE miało na celu wykazanie większej skuteczności antagonisty receptora angiotensyny II (walsartanu) w porównaniu z antagonistą wapnia (amlodypiną) w redukcji zdarzeń sercowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wykazano, że oba leki skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze, ale amlodypina okazała się skuteczniejsza, szczególnie w pierwszym okresie badania. Nie wykazano różnic w zakresie złożonego punktu końcowego, zawałów serca, udarów mózgu i niewydolności serca. Stwierdzono natomiast mniejszą ilość nowo wykrytych przypadków cukrzycy w grupie walsartanu. Wyniki badania podkreślają istotność prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. *Geriatrics 2010; 4: 301-305.*

Słowa kluczowe: amlodypina, walsartan, nadciśnienie, ryzyko sercowo-naczyniowe

Summary

The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial tested the hypothesis that in high-risk hypertension, an angiotensin receptor blocker (ARB) valsartan-based treatment would be more effective in reducing cardiac end points than a calcium channel blocker (CCB) amlodipine-based regimen. Blood pressure was reduced by both treatments, but the effects of the amlodipine-based regimen were more pronounced, especially in the early period. No difference was found in primary composite cardiac end points, strokes, myocardial infarctions and heart failure. New-onset diabetes was lower in the valsartan group with both analyses. The findings emphasise the importance of prompt blood-pressure control in hypertensive patients at high cardiovascular risk. *Geriatrics 2010; 4: 301-305.*

Keywords: amlodipine, valsartan, hypertension, cardiovascular risk

Wprowadzenie

W ciągu ostatnich sześciu dekad dokonał się znaczny postęp w farmakologicznym leczeniu nadciśnienia tętniczego. Nowe możliwości terapii, jakie powstały w czasie ostatnich kilkunastu lat, są wynikiem wszechstronnego podejścia i pogłębionej wiedzy o złożonej patofizjologii nadciśnienia pierwotnego. Ugruntowaną pozycję w terapii nadciśnienia tętniczego mają antagoniści wapnia. Leki te odznaczają się wysoką skutecznością i są stosowane w monoterapii łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia oraz w terapii skojarzonej. Przyczyniają się do regresji przerostu lewej komory serca i są neutralne metabolicznie. Badania doświadczalne i kliniczne wskazują na ich potencjalne działanie przeciwmiażdżycowe. Antagoniści receptora AT₁ angiotensyny II to z kolei grupa terapeutyczna, której rola w leczeniu schorzeń sercowo-naczyniowych znacznie wzrosła w ciągu ostatnich lat. Charakteryzuje je duża skuteczność hipotensyjna zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Są bardzo dobrze tolerowane. Leki te nie wywierają niepożądanych wpływów metabolicznych, w związku z czym są chętnie stosowane u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z cukrzycą i zaburzonym profilem lipidowym. Badanie VALUE porównywało skuteczność przedstawiciela antagonistów receptora angiotensyny II (walsartanu) z blokerem kanału wapniowego (amlodypiną) w redukcji zachorowalności i śmiertelności u chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Cel badania i rodzaj protokołu

Celem prospektywnego randomizowanego, z podwójnie ślepą próbą oraz wielośrodkowego badania VALUE było wykazanie większej skuteczności walsartanu w porównaniu z amlodypiną w redukcji zachorowalności i śmiertelności u chorych z nadciśnieniem tętniczym

i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [1].

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do pierwszego zdarzenia sercowego (nagły zgon sercowy, zawał zakończony zgonem, zgon w czasie lub po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) lub pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass graft*), zgon z powodu niewydolności serca, zgon związany z zawałem stwierdzonym w czasie autopsji, niewydolność serca wymagająca leczenia szpitalnego, zawał serca, procedury interwencyjne prewencyjne dla zawału serca). Drugorzędowy punkt końcowy stanowiły: zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem, udar mózgu lub niewydolność serca. Analizowano wszystkie przypadki zgonów i nowo wykrytej cukrzycy [1].

Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Do badania włączono 15 245 osób powyżej 50 roku życia (ponad 80% chorych przekroczyło 60. rok życia, a 435 pacjentów było po 70. roku życia), z leczonym i nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, z zdefiniowanymi czynnikami ryzyka (płeć męska, wiek >50 lat, cukrzyca, palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego >240 mg/dl, cechy przerostu lewej komory w zapisie EKG, białkomocz, stężenie kreatyniny pomiędzy 1,7-3,0 mg/dl) lub chorobami naczyniowo-sercowymi (przewlekła choroba wieńcowa, choroby naczyniowe mózgu, choroby naczyniowe tętnic obwodowych, przerost mięśnia lewej komory) [1].

Chorych przydzielono losowo do dwóch ramion badania bez fazy placebo. Chorzy nieleczeni włączani byli do badania, jeżeli ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) w pozycji siedzącej wynosiło 160-210 mmHg, zaś ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) <115 mmHg. Chorzy otrzymywali początkowo przez miesiąc walsartan w dawce 80 mg lub

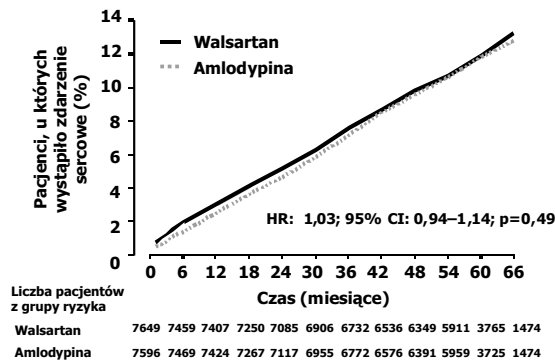
Tabela 1. Leczenie hipotensyjne w badaniu VALUE (HCTZ - *hydrochlorotiazyd*) [1]

	Walsartan (n=7649)	Amlodypina (n=7596)
Walsartan 80 mg lub Amlodypina 5 mg	1213 (15,9%)	1583 (20,8%)
Walsartan 160 mg lub Amlodypina 10 mg	852 (11,1%)	1105 (14,5%)
Walsartan 80 mg lub Amlodypina 5 mg + HCTZ	159 (2,1%)	329 (4,3%)
Walsartan 160 mg lub Amlodypina 10 mg + HCTZ	1719 (22,5%)	1481 (19,5%)
Inne kombinacje leków	1758 (23,0%)	1279 (16,8%)
Terapia nie podlegająca badaniu	1948 (25,5%)	1819 (23,9%)
Średnia dawka	151,7 mg	8,5 mg
Dawka minimalna/maksymalna	(0–160 mg)	(0–10 mg)

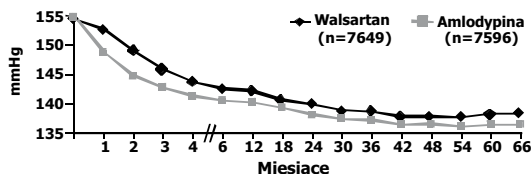
amlodypinę w dawce 5 mg, które w razie konieczności zwiększono po miesiącu do dawek odpowiednio 160 mg oraz 10 mg. Następnie w ciągu dwóch kolejnych miesięcy dodawano hydrochlorotiazyd w dawce początkowo 12,5 mg, a następnie 25 mg. W razie nie uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego, dołączano inne leki hipotensyjne z wyłączeniem antagonistów receptora angiotensyny II (tabela 1). Leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów wapnia były dozwolone jedynie z innych wskazań niż nadciśnienie tętnicze. Chorzy byli obserwowani przez okres 4-6 lat (średnio 4,2 roku), z zaleceniem uzyskania wartości ciśnienia tętniczego <140/90 mmHg. Obserwacja grupy trwała do uzyskania 1450 chorych z pierwotnym punktem końcowym [1].

Wyniki badania

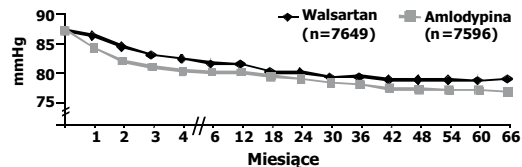
Pierwszorządowy złożony punkt końcowy wystąpił u 810 (10,6%) chorych z grupy walsartanu oraz u 789 (10,4%) chorych z grupy amlodypiny (HR: 1,04; 95% CI: 0,94-1,14; p=0,49) (rycyna 1) [1].



Rycyna 1. Badanie VALUE - brak różnicy w zakresie wystąpienia pierwszorządowego punktu końcowego pomiędzy grupą amlodypiny i walsartanu [1]



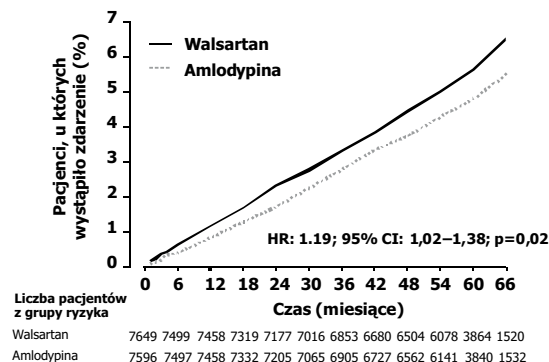
Rycyna 2. Badanie VALUE - redukcja ciśnienia skurczowego w grupie walsartanu i amlodypiny [1]



Rycyna 3. Badanie VALUE - redukcja ciśnienia rozkurczowego w grupie walsartanu i amlodypiny [1]

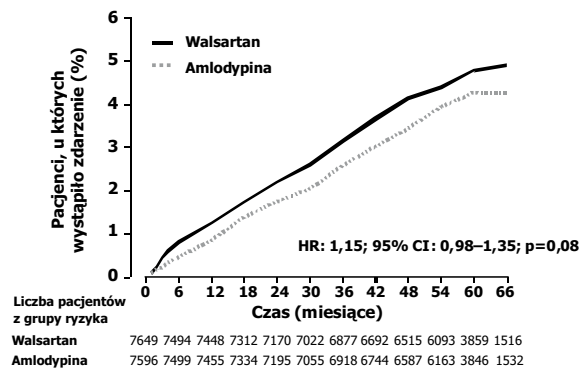
Stwierdzono, że oba leki skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze, ale amlodypina okazała się skuteczniejsza, szczególnie w pierwszym okresie badania. Ciśnienie tętnicze było o 4,0/2,1 mmHg wyższe w grupie walsartanu po miesiącu leczenia i o 1,5/1,3 mmHg po roku leczenia (p<0001) (rycyny: 2, 3) [1].

W zakresie drugorzędowego punktu końcowego nie wykazano również różnic pomiędzy grupami odnośnie zawałów zakończonych lub niezakończonych zgonem 369 (4,8%) vs 313 (4,1%) chorych (p=0,02) (rycyna 4), udarów mózgu 322 (4,2%) vs 281 (3,7%) (p=0,08) (rycyna 5), niewydolności serca 354 (4,6%) vs 400 (5,3%) (p=0,12) (rycyna 6) [1]. Stwierdzono natomiast różnicę w nowo wykrytych cukrzycach: 690 (13,1%) chorych w grupie walsartanu i 845 (16,4%) chorych w grupie amlodypiny (HR: 0,77; 95% CI: 0,69-0,86); p<0,0001) (rycyna 7) [1].

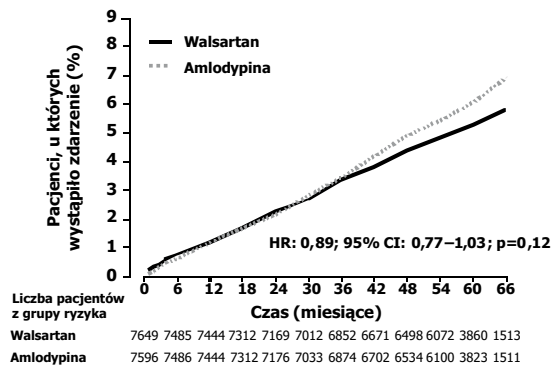


Rycyna 4. Badanie VALUE - brak różnicy w zakresie zawałów zakończonych lub niezakończonych zgonem pomiędzy grupą amlodypiny i walsartanu [1]

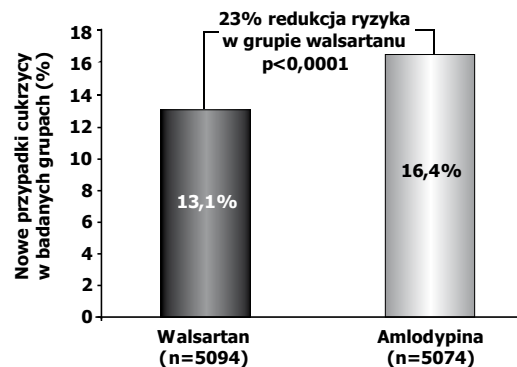
Objawy niepożądane w grupie amlodypiny obejmowały głównie obrzęki obwodowe, nudności, bóle głowy oraz osłabienia. W grupie walsartanu dotyczyły głównie biegunki, bólów wieńcowych, obrzęków, hipokaliemii, migotania przedsionków oraz omdleń (tabela 2) [1].



Rycina 5. Badanie VALUE - brak różnicy w zakresie udarów mózgu zakończonych lub niezakończonych zgonem pomiędzy grupą amlodypiny i walsartanu [1]



Rycina 6. Badanie VALUE - brak różnicy w zakresie niewydolności serca zakończonych lub niezakończonych zgonem pomiędzy grupą amlodypiny i walsartanu [1]



Rycina 7. Badanie VALUE - różnica w ilości nowo wykrytych przypadków cukrzycy w grupie amlodypiny i walsartanu [1]

Komentarz Autorów

W badaniu VALUE wykazano, że leczenie oparte na antagoniście wapnia (amlodypinie) i antagoniście receptora angiotensyny II (walsartanie) charakteryzuje się porównywalnym wpływem na częstość powikłań sercowo-naczyniowych. Wyniki badania VALUE mają istotne znaczenie w określeniu miejsca długo działających antagonistów wapnia (wysoka skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego) oraz antagonistów receptora angiotensyny II (korzystny wpływ na metabolizm glukozy) w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [1].

Warto w tym miejscu wspomnieć o badaniu ASCOT, w którym wykazano, że stosowanie schematu leczenia opartego na antagoniście wapnia (amlodypi-

Tabela 2. Badanie VALUE - objawy niepożądane w grupie amlodypiny i walsartanu [1]

	Walsartan (%)	Amlodipina (%)	p
Objawy niepożądane	13,4	14,5	0,045
Obrzęki obwodowe	14,9	32,9	<0,0001
Zawroty głowy	16,5	14,3	<0,0001
Bóle głowy	15,2	12,9	<0,0001
Biegunka	8,8	6,8	<0,0001
Niewielki ból wieńcowy	9,3	6,4	<0,0001
Silny ból wieńcowy	4,4	3,1	<0,0001
Obrzęki	3,2	6,1	<0,0001
Hipokaliemia	3,5	6,2	<0,0001
Migotanie przedsionków	2,4	2,0	0,1197
Omdlenie	1,7	1,0	<0,0001

nie) i dołączanym w razie konieczności inhibitorze konwertazy angiotensyny (perindoprilu) w porównaniu ze stosowaniem schematu leczenia opartego na atenololu i dołączanym w razie konieczności diuretyku tiazydowym związane było z mniejszą częstością powikłań sercowo-naczyniowych i mniejszą częstością nowych przypadków cukrzycy [2].

Adres do korespondencji:
Marcin Baryłski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji
Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź
Tel.: (+48 42) 639-30-80
E-mail: mbaryłski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. 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; 363:2022-31.
2. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.