

Ранният и агресивен контрол на артериалното налягане е ключът към намаляването на сърдечно-съдовите инциденти

Резултатите от публикуваното наскоро голямо рандомизирано проучване VALUE отново потвърдиха този добре известен факт

Д-р Станислав Цолов

Главен асистент – УМБАЛ "Александровска", София

Дългоочакваните резултати от проучването Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) Trial of Cardiovascular Events in Hypertension бяха съобщени на 14.06.2004 г. на срещата на Европейската асоциация по хипертония. Резултатите от проучването са в пълно съответствие с натрупващите се доказателства, че ранният и агресивен контрол на артериалното налягане (АН) е основният ключов момент за намаляване на сърдечно-съдовите инциденти.

Цели

Целта на проучването, спонсорирано от Novartis, беше да покаже, че valsartan (Diovan) превъзхожда amlodipine (Norvasc) при намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при високо-рискова популация хипертоници при еднакъв контрол на артериалното налягане.

Дизайн

15 245 пациенти бяха включени на valsartan или amlodipine. При необходимост, за посигане на АН<140/90 mmHg, бяха добавяни хидрохлортиазид и други антихипертензивни медикаменти.

ПЪРВИЧНА КРАЙНА ТОЧКА

Времето до първия фатален или нефатален сърдечно-съдов инцидент

- нефатални сърдечно-съдови инциденти – новопоявила се или хронична застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), изискваща болнично лечение, нефатален остър миокарден инфаркт (ОМИ), спешни процедури, извършени за предотвратяване на ОМИ.
- фатални сърдечно-съдови инциденти – внезапна сърдечна смърт, фатален ОМИ, смърт по време или след перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика или аорто-коронарен байпас, смърт, дължаща се на застойна сърдечна недостатъчност, смърт, свързана с пато-

анатомични доказателства за пресен миокарден инфаркт.

ВТОРИЧНИ КРАЙНИ ТОЧКИ

Вторичните крайни точки бяха променени по време на проучването. В публикуваните резултати бяха останали само три: фатален и нефатален миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност и фатален и нефатален инсулт. Като там липсваха предефинираните крайни точки, публикувани в Lancet 1998 г., преди започване на проучването като: влошаване на хронична стабилна ангина пекторис или нестабилна ангина, рутинни интервенционални процедури, потенциално летални аритмии, синкоп, 'мих' миокарден инфаркт, терминална бъбречна недостатъчност.

Резултати

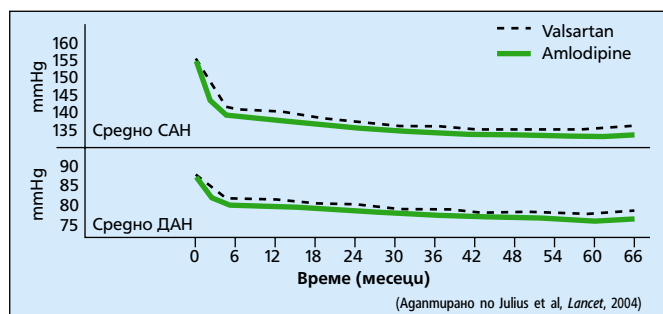
ПЪРВИЧНА КРАЙНА ТОЧКА

Не беше установена сигнификантна разлика между двете терапевтични групи. Проучването не показва предимства на valsartan спрямо amlodipine по отношение на първичната крайна точка, въпреки че това беше неговата основна цел.

КОНТРОЛ НА АРТЕРИАЛНОТО НАЛЯГАНЕ

Контролът на артериалното налягане беше с 4.3/2.5 mmHg по-добър при пациентите, лекувани с amlodipin, през първите месеци на проучването, когато пациентите бяха лекувани предимно с монотерапия и продължи да е с около 2 mmHg по време на цялото проучване. Добавянето на други антихипертензивни медикаменти намали, но не можа да заличи тази разлика (фиг.1). В края на проучването промяната в артериалното налягане беше статистически значимо по-изразена в групата, лекувана с amlodipine, отколкото с valsartan ($p<0.0001$). Това подтвърждава по-добрият конт-

рол на артериалното налягане с amlodipine, спрямо valsartan. Независимо от повечето добавени антихипертензивни медикаменти в групата, лекувана с valsartan, АН продължава да бъде по-добре контролирано в групата, лекувана с amlodipine.

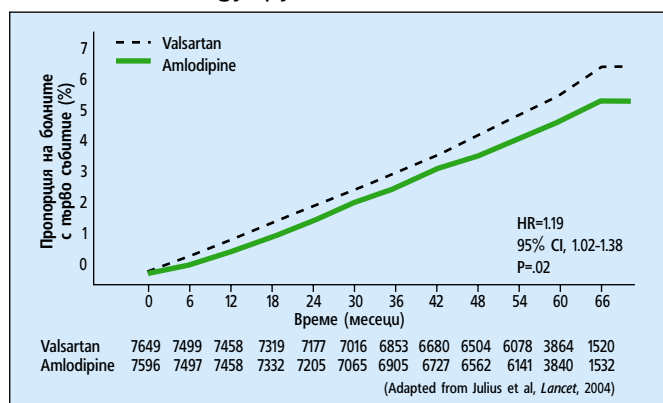


Фиг. 1

ВТОРИЧНИ КРАЙНИ ТОЧКИ

Остър миокарден инфаркт

В групата, лекувана с amlodipine, се наблюдават 19% по-малко фатални и нефатални ОМИ (фиг.2), което е статистически значимо ($p=0.02$). Това е изключително важен резултат. До момента съществуват много малко проучвания върху заболяемостта и смъртността, активно сравняващи два активни компонента и демонстриращи разлика в ОМИ между групите.



Фиг. 2

Резултатите за ОМИ подкрепят ранното включване на amlodipine в терапевтичната схема за превенция на миокардния инфаркт.

Фатални и нефатални инсулти

Не се установи статистически значима разлика между двете групи. Въпреки това се наблюдава по-ниска честота на инсултите при пациентите, лекувани с amlodipine, като разликата е близо до постигане на статистическа значимост ($p=0.08$). Вероятно ниската честота на инсултите рефлектира върху нивото на достоверност и ако тяхната честота би била по-висока, то резултатът щеше да достигне статистическа значимост.

Застойна сърдечна недостатъчност

Не се установи статистически значима разлика

между двете терапевтични групи. Valsartan има показание за намаляване на хоспитализациите при ЗСН и това не е нещо ново. Заслужава си да се обърне внимание на факта, че проучването не може да покаже статистически значими предимства на valsartan в този показател спрямо amlodipine.

ПРЕДВАРИТЕЛНО ОПРЕДЕЛЕНИ АНАЛИЗИ

Обща смъртност – няма статистически значима разлика.

Новопоявил се диабет – статистически значимо по-малко пациенти в групата на valsartan. Този резултат също предизвика много въпроси сред международната научна общественост, тъй като липсва в предварително публикувания в Lancet 1998 г. дизайн на проучването. Там е споменат само анализът за обща смъртност. Друг основен въпрос за дебати е, че по този критерий проучването VALUE контрастира с най-голямото проучване върху антихипертензивната терапия (ALLHAT), където в групата на amlodipine няма повишена честота на новопоявил се диабет.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Двете лекарствени стратегии бяха добре поносими с много малко тежки нежелани лекарствени реакции. Честотата на отоците и хипокалиемията беше по-висока в групата, лекувана с amlodipine. Следните нежелани лекарствени реакции са били по-чести в групата, лекувана с valsartan – световъртеж, главоболие, диария, ангина (тези, дефинирани като "сериозни", вероятно са били еквиваленти на "нестабилна ангина") и синкоп. В публикацията на дизайна на проучването ангина и синкопът са определени като вторични крайни точки, а в публикуването на резултатите се отчитат при нежеланите лекарствени реакции.

Изводи за клиничната практика:

ПРОУЧВАНЕТО VALUE

- Допълнително потвърждава установеният факт, че ранният и агресивен контрол на артериалното налягане е основният ключов момент за намаляване на сърдечно-съдовите инциденти при високорискови пациенти с хипертония.
- Демонстрира, че ефективността на amlodipine за намаляване честотата на МИ е свързана с по-изразеният ефект върху артериалното налягане в сравнение с valsartan
- Показва, че поносимостта на amlodipine е сравнима с тази на valsartan
- Е още едно проучване, потвърждаващо, че amlodipine притежава доказана ефикасност, отлична поносимост, без известни лекарствени взаимодействия и трябва да се прилага рано и по-често в терапевтичните схеми за лечение на артериалната хипертония.