

Badanie ACCOMPLISH – terapia skojarzona bez leku diuretycznego

ACCOMPLISH Trial – combined therapy without diuretic drug

Paweł Basiukiewicz^{1,2}, Krzysztof J. Filipiak^{2,3}

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Szpital Zachodni, Grodzisk Mazowiecki

² I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Po około 3 latach trwania zakończyło się niedawno, zaprojektowane i prowadzone przez dra K. Jamersona i wsp. badanie porównujące skuteczność hipotensyjną dwóch połączeń lekowych: amlodipina + benazepril *versus* hydrochlorotiazyd + benazepril. Badanie zostało opatrzone akronimem ACCOMPLISH (Rationale and Design of the Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), rozpoczęte było w 2004 roku, wstępne wyniki opublikowano w kwietniu 2008 na dorocznej sesji American College of Cardiology (ACC). Wyniki badania wskazują, iż leczenie amlodipiną skojarzoną z benazeprilem będąc równie skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego jak skojarzenie benazeprilu z hydrochlorotiazylem, zmniejsza dodatkowo częstość występowania złożonego punktu końcowego (chorobowość/śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych) o 20% (RR 0.2, CI 95%, 0.10-0.38). *Geriatrics* 2008; 2: 298-301.

Słowa kluczowe: ACCOMPLISH, terapia skojarzona, nadciśnienie tętnicze, redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego

Summary

After 3 years the ACCOMPLISH (Rationale and Design of the Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) trial, initiated and led by dr K. Jamerson and co-workers has been recently published. This trial comparing antihypertensive potency of two drug combination: benazepril + amlodipine *versus* hydrochlorothiazide + amlodipine was started in 2004, at 36 months first results was disclosed at the annual American College of Cardiology (ACC) Scientific Meeting. Based in those results, there is evidence, that combination of amlodipine and benazepril has the same antihypertensive potency as combination of benazepril and hydrochlorothiazide, but the first drug combination reduce the combined cardiovascular morbidity and mortality by 20% (RR 0.2, CI 95%, 0.10-0.38). *Geriatrics* 2008; 2: 298-301.

Keywords: ACCOMPLISH, combined therapy, arterial hypertension, cardiovascular risk reduction

Wprowadzenie

Podczas dorocznej sesji Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego, która miała miejsce pomiędzy 29.03 a 1.04 bieżącego roku, dr Kenneth Jamerson i wsp. przedstawili wyniki badania ACCOMPLISH, które zostało rozpoczęte w 2004 roku.

Badanie miało na celu odpowiedzieć na pytanie, jaki rodzaj początkowej, skojarzonej terapii hipotensyjnej jest wskazany u osób wysokiego ryzyka [1].

Obecnie obowiązujące wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego preferują stosowanie terapii skojarzonej, wskazując zwłaszcza na konieczność rozpoczynania terapii przeciwnadciśnieniowej od skojarzenia ze sobą dwóch

leków w przypadku nadciśnienia tętniczego ≥ 2 stopnia lub dużego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego [2]. W zasadzie osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego za pomocą monoterapii nie jest możliwe u większości pacjentów. Bardzo często (zwykle zawsze) jednym z leków stosowanych w terapii skojarzonej jest diuretyk, niemniej jednak, bardzo skutecznymi lekami o dość dużym wachlarzu protekcyjnym są antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny), zwłaszcza, gdy jako lek skojarzony zastosuje się z nimi lek hamujący układ renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitor konwertazy angiotensyny lub antagonistę receptorów angiotensynowych).

Cel badania i rodzaj protokołu

Celem badania ACCOMPLISH była odpowiedź na pytanie, które z połączeń leków hipotensyjnych jest skuteczniejsze w leczeniu nadciśnienia tętniczego – benazepril z amlodipiną czy benazepril z hydrochlorotiazidem. Jako podstawę teoretyczną do porównania dwóch kombinacji leków wykorzystano fakt, iż efekty leczenia nadciśnienia tętniczego, mimo iż opierają się głównie na redukcji jego wartości, zależą także od zastosowanych leków, które wpływają na mechanizmy neurohormonalne oraz metaboliczne śródbłonna i mogą dostarczyć dodatkowych korzyści, które wykraczają poza redukcję ciśnienia tętniczego. I tak inhibitory konwertazy angiotensyny i dihydropirydonowe pochodne antagonistów wapnia wykazują mechanizmy protekcji naczyniowej, stabilizację blaszki miażdżycowej, spowalniają procesy miażdżycowe, podczas gdy dla diuretyków takich mechanizmów nie wykazano. Badanie ACCOMPLISH było pierwszym podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem prospektywnie porównującym efekty działania dwóch kombinacji leków: benazeprilu skojarzonego z hydrochlorotiazidem oraz benazeprilu skojarzonego z amlodipiną.

Pierwotnymi punktami końcowymi w badaniu ACCOMPLISH były:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, interwencja na naczyniach wieńcowych, niewydolność serca)
- zawał serca niezakończony zgonem
- udar mózgu niezakończony zgonem
- hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej
- rewaskularyzacja wieńcowa
- nagłe zatrzymanie krążenia zakończone udaną resuscytacją

Badana populacja

W założeniu populacja włączona do badania miała przedstawiać pacjentów wysokiego ryzyka – szeroka definicja „wysokiego ryzyka” obejmuje wiek ≥ 60 roku życia, skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 160 mmHg lub aktualnie prowadzoną terapię hipotensyjną oraz dodatkowo obecność cech uszkodzenia narządowego. Do badania zdecydowano się włączyć także pacjentów młodszych – pomiędzy 55 a 59 rokiem życia po warunkiem obecności co najmniej dwóch powikłań narządowych (spośród: choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych, choroba tętnic mózgowych, cukrzyca, choroba nerek). Charakterystyka badanej populacji pod kątem dotychczasowego leczenia i chorób współistniejących przedstawiała się następująco: 78% osób przyjmowało inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora dla angiotensyny, 67% przyjmowało leki hipolipemizujące, 63% było leczonych przeciwpłytkowo, 50% pacjentów charakteryzowała otyłość, 60% miało rozpoznaną cukrzycę, 74% pacjentów otrzymywało ≥ 2 leków hipotensyjnych, 97% było uprzednio leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. W momencie rozpoczęcia badania 37,5% pacjentów było leczonych skutecznie (ciśnienie tętnicze $< 140/90$ mmHg). Większość badanych pacjentów było przedstawicielami rasy kaukaskiej (83%), mężczyźni stanowili około 60% populacji, osoby powyżej 70 roku życia stanowiły 40%.

Z badania wyłączono pacjentów z objawami choroby wieńcowej w ciągu ostatnich 3 miesięcy, ostrym zespołem wieńcowym przebyłym w przeciągu ostatniego miesiąca, niewydolnością serca lub frakcją wyrzucania lewej komory $< 40\%$, mózgowym incydem niedokrwinnym w przeciągu 3 miesięcy oraz wtórnym nadciśnieniem tętniczym.

Do badania zostało włączonych 11462 pacjentów, z czego 5741 zostało zrandomizowanych do grupy przyjmującej benazepril z amlodipiną, a 5721 do grupy leczonej benazeprilem z hydrochlorotiazidem. Projekt badania przewidywał:

1. Fazę wczesnej obserwacji (dwutygodniowa obserwacja, tzw. screening)
2. Randomizację
3. Włączenie terapii skojarzonej:
 - ramię 1. - benazepril (B) + amlodipina (A)
 - ramię 2. - benazepril (B) + hydrochlorotiazyd (H)

- Pierwszy miesiąc: B 20 mg + A 5 mg lub B 20 mg + H 12,5 mg
- Drugi miesiąc: B 40 mg + A 5 mg lub B 40 mg + H 12,5 mg
- Trzeci miesiąc: B 40 mg + A 10 mg lub B 40 mg lub H 25 mg
- W razie potrzeby dołączano inne leki, tj. alfa-adrenolityki, beta-adrenolityki, klonidynę lub diuretyki pętlowe (badacze pozostawali zaślepieni, co do przyjmowanych pierwotnie w badaniu leków hipotensyjnych)

Pacjenci nieleczeni do tej pory z powodu nadciśnienia tętniczego pozostawali bez leczenia przez cały okres dwutygodniowej obserwacji, następnie w chwili randomizacji włączano ich do jednego z dwu ramion protokołu badania. Pacjenci przyjmujący wcześniej leki przeciwnadciśnieniowe otrzymywali dotychczasowe leczenie aż do chwili randomizacji, kiedy to zastępowano dotychczasową farmakoterapię lekami z protokołu badania. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego, które przyjęto w trakcie badania to: <140/80 mmHg u większości chorych i <130/80 u osób z cukrzycą i niewydolnością nerek. Po okresie wstępnym, trwającym 3 miesiące, pacjenci mieli wizyty kontrolne: po kolejnych 3 miesiącach a następnie co pół roku aż do końca badania. W trakcie kolejnych wizyt kontrolnych można było dokonywać zmian w terapii przeciwnadciśnieniowej poprzez dołączanie kolejnych leków, gdyby kontrola ciśnienia pozostawała niezadowolająca.

Wyniki badania

Grupy B+A i B+H nie różniły się istotnie pod względem charakterystyki populacji ani pod względem uzyskanej redukcji ciśnienia tętniczego. Odsetek osób z dobrą kontrolą ciśnienia wyjściowo w grupie A+B wyniósł 37,9%, w grupie B+H: 37,2%. Po 30 miesiącach trwania badania w grupie A+B kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskano u 81,7% badanych, w grupie B+H u 78,5%. Obydwa połączenia okazały się równie skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego, czego się spodziewano. Pozytywnym efektem oddziaływania terapii w schemacie B+A, co prawda oczekiwanym przez badaczy, była różnica pomiędzy obserwowanymi grupami w występowaniu złożonego punktu końcowego na korzyść benazeprilu skojarzonego z amlodipiną wynosząca aż 20% [względna redukcja ryzyka, ang. Relative risk reduction, RRR 0,20, 95% przedział ufności, 95% confidence interval, CI 0.10-0.28, poziom istotności, $p=0.0002$].

Tabela 1. Wyniki badania ACCOMPLISH – wartość współczynników względnego ryzyka (RR) i odpowiednich 95% przedziałów ufności w grupie leczonej skojarzeniem benazeprilu i amlodipiny w stosunku do skojarzenia benazeprilu i hydrochlorotiazylu

Komentarz Autorów

Wyniki badania ACCOMPLISH po raz kolejny potwierdzają, iż korzyści z leczenia nadciśnienia tętni-

Oceniany punkt końcowy The study endpoint	RR	95% CI
Złożony punkt końcowy Composite study endpoint	0.80	0.72-0.9
Śmiertelność z przyczyn sercowo naczyniowych Cardiovascular mortality	0.81	(0.62-1.06)
Zawał serca nie zakończony zgonem Non-fatal myocardial infarction	0.81	(0.63-1.05)
Udar mózgu niezakończony zgonem Non-fatal stroke	0.87	(0.67-1.13)
Hospitalizacja z powodu niestabilności wieńcowej Hospitalization for unstable angina	0.74	(0.49-1.11)
Pomostowanie aortalno wieńcowe Coronary revascularisation procedure	0.85	(0.74-0.99)
NZK zakończone udaną resuscytacją Resuscitated sudden death	1.75	(0.73-4.17)

czego wynikają nie tylko z jego obniżenia *per se*. Wybór leku hipotensyjnego wydaje się szczególnie ważny w grupach podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, a w terapii skojarzonej, połączenie antagonisty wapnia i leku hamującego układ renina-angiotensyna wydaje się korzystniejsze od innych połączeń – w tym, dotychczas najczęściej stosowanych połączeń: lek hamujący układ renina-angiotensyna-aldosteron z lekiem moczopędnym.

W obliczu istniejących dowodów na korzystne działanie tkankowe antagonistów wapnia, w szczególności w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny, można spodziewać się modyfikacji dotychczasowych zaleceń (i przyzwyczajęń lekarskich) w terapii nadciśnienia tętniczego. Wysoka pozycja leczenia skojarzonego jest co raz szerzej podkreślana w obowiązujących zaleceniach. Przewaga skojarzenia antagonisty wapnia - inhibitor konwertazy angiotensyny została wykazana wcześniej w badaniu ASCOT-BPLA, chociaż w badaniu tym to korzystne połączenie porównywano z połączeniem na wskroś niekorzystnym metabolicznie (lek beta-adrenolityczny + tiazyd) [3]. Wyniki badania ACCOMPLISH pokazują, iż odpowied-

nie skojarzenie leków (w tym konkretnym przypadku amlodipiny i benazeprilu) może zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe chorych, a być może również przedłużyć życie pacjenta, przy tak samo skutecznym potencjale hipotensyjnym, co inne połączenia lekowe pozbawione tych zalet.

Wyniki badania ACCOMPLISH z pewnością przełożą się również na pojawienie się na naszym rynku farmaceutycznym preparatów złożonych zawierających inhibitor konwertazy angiotensyny i antagonistę wapnia (amlodipina) w jednej tabletkie, jak i – w bardziej odległej perspektywie - na zmniejszenie popularności licznych preparatów złożonych zawierających lek hamujący układ renina-angiotensyna-aldosteron i tiazyd.

Adres do korespondencji:

Paweł Basiukiewicz

Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii

SPS Szpital Zachodni im. Jana Pawła II

05-825 Grodzisk Mazowiecki, ul. Daleka 11

E-mail: pawel.basiukiewicz@wp.pl

Tel.: (+48 22) 627 39 86

Piśmiennictwo

1. Kenneth A. Jamerson I wsp. Rationale and Design of the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) Trial. *AJH* 2004; 17: 793-801.
2. Authors: The Task Force Members - 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-87.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M i wsp. 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, Sep 10-16; 366(9489): 895-906.