

## 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-analzy i meta-analzy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.*

### **Preparaty złożone w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Czy czeka nas przełom, a może już nastąpił? Wstępne wyniki badania ACCOMPLISH**

***Polypills in the treatment of arterial hypertension. Should we wait for the breakthrough, or it might have already done? Preliminary results from the ACCOMPLISH Trial***

**Maciej Banach<sup>1</sup>, Marcin Barylski<sup>2</sup>, Marta Michalska<sup>1</sup>, Jacek Rysz<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

Głównym celem badania ACCOMPLISH była odpowiedź na pytanie czy rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od terapii skojarzonej w postaci jednej tabletki preparatu złożonego jest skuteczniejsze, niż tradycyjna strategia rozpoczynania leczenia od monoterapii z następnie kolejno dodawanym lekiem, do momentu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego. W badaniu wykazano, że leczenie preparatem złożonym obniżyło średnie ciśnienie tętnicze ze 145 mmHg do wartości poniżej 130 mmHg, a kontrola ciśnienia poprawiła się z 37% do 80%. Skojarzenie inhibitor ACE/antagonista wapnia było istotnie skuteczniejsze od skojarzenia inhibitor ACE/HCTZ, a przewaga polegała przede wszystkim na lepszej ochronie narządowej wyrażonej 20% obniżeniem chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz 20% obniżeniem złożonego punktu wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. Było to kolejne badanie, które potwierdziło, że leczenie preparatem złożonym stanowi nową opcję redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Geriatrics* 2009; 3: 53-58.

*Słowa kluczowe: leczenie hipotensyjne, nadciśnienie, preparaty złożone*

## Summary

The main aim of the ACCOMPLISH Trial was the answer the question if the start of the hypotensive therapy with the polypill is more effective then standard monotherapy of hypertension and then adding next hypotensive drugs till the optimal blood pressure is gained. Authors showed that the therapy with the polypill reduced the blood pressure from 145 mmHg to values below 130 mmHg, and blood pressure control improved from 37% to 80%. The combined therapy with ACE inhibitor /calcium blocker was significantly more effective then combined therapy with ACE inhibitor / hydrochlorothiazide, and the advantage was connected with better organ protection

which was expressed with 20% reduction of cardiovascular morbidity and mortality and 20% decrease of combined cardiovascular endpoint. ACCOMPLISH Trial is the next study which confirmed that polypill therapy is a new effective alternative of cardiovascular risk reduction in patients with hypertension. *Geriatrics* 2009; 3: 53-58.

*Keywords: hypotensive therapy, hypertension, polypills*

Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, Europie i na świecie nadal nie jest najlepsza. Wynika to z wielu aspektów, wśród których jednym z najważniejszych jest właściwa współpraca lekarza z pacjentem (tzw. *compliance*). Dotyczy to chorych w każdym przedziale wiekowym, ale najczęściej problem pojawia się u chorych w podeszłym wieku, którzy przyjmują wiele leków na różne choroby współtowarzyszące, a do tego zazwyczaj wymagają dodatkowo 2-3 leków hipotensyjnych, by zoptymalizować wartości ciśnienia tętniczego [1,2].

Fakt ten znalazł odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC, *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) w czerwcu 2007 roku, w których sugeruje się rozpoczynanie leczenia u osób z 2 i 3 stopniem nadciśnienia i u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym od podawania dwóch leków hipotensyjnych w małych dawkach. Zaleca się preparaty działające przez całą dobę, najlepiej w postaci preparatu złożonego. Stosowanie stałej kombinacji leków okazało się bardziej praktyczne, niż podawanie dwóch leków oddzielnie, ponieważ prosty schemat dawkowania istotnie poprawia współpracę z pacjentem [3].

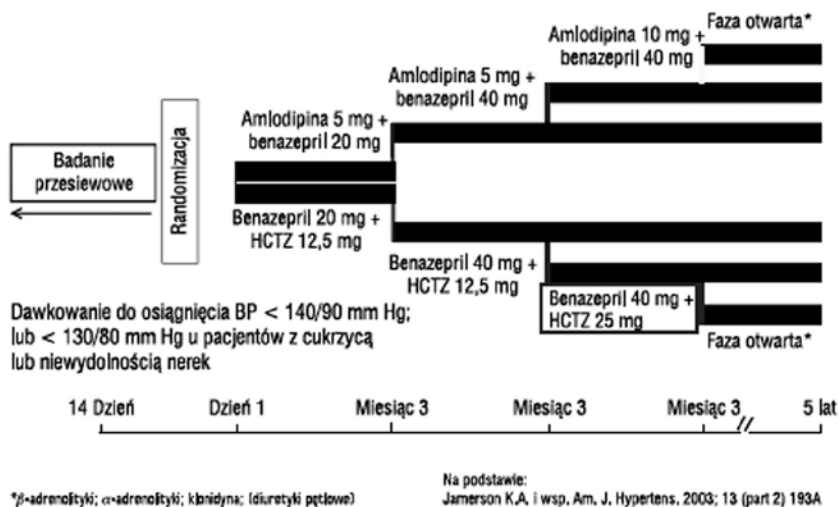
Według wytycznych amerykańskich JNC7 (*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*) proponowano rozpoczynanie leczenia nadciśnienia 2. stopnia od terapii dwoma lekami, jednak po wynikach badania ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) preferuje się w każdym ze schematów podawanie diuretyku tiazydowego [4]. Obecnie postuluje się jednak, że dostępne wyniki badań, w tym przedstawiane na łamach niniejszej pracy – wyniki badania ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) istotnie wpłyną na powstające najnowsze wytyczne JNC8, które mają być ogłoszone w grudniu 2009 roku [5,6].

Od kilku lat popularne i coraz powszechniej

dostępne są złożone preparaty hipotensyjne zawierające w swoim składzie lek blokujący układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) lub antagonistę receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin II receptor blocker*), uzupełniony małą dawką diuretyku lub antagonisty kanałów wapniowych. Na polskim rynku farmaceutycznym pojawiły się m.in. preparaty złożone zawierające perindopril z amlodypiną, ramipril z hydrochlorotiazylem czy np. walsartan z amlodypiną lub hydrochlorotiazylem [4,7].

Połączenie leku blokującego układ RAA i diuretyku tiazydowego ma swoje uzasadnienie w przeciwnym działaniu tych substancji - lek blokujący jedną ze składowych układu RAA (ACEI lub ARB) wykazuje większy efekt hipotensyjny w wyniku hipowolemii wywołanej przez diuretyk tiazydowy. Niestety, istnieją także doniesienia o niekorzystnym działaniu diuretyków tiazydowych, które według nich mogą sprzyjać częstszemu ujawnianiu się cukrzycy typu 2, zwłaszcza u osób z zespołem metabolicznym. Z kolei od dłuższego czasu coraz bardziej wzrasta zainteresowanie połączeniem leku blokującego układ RAA z antagonistą wapnia. Dostępne badania wykazują naczynioprotekcyjne działanie obu tych grup leków, czego nie stwierdzono w przypadku diuretyków tiazydowych [7-10].

Dla przykładu w opublikowanym w 2002 roku badaniu ALERT (*A Lotrel Evaluation of Hypertensive Patients with Arterial Stiffness and Left Ventricular Hypertrophy*) obserwowano efekt znaczącej redukcji masy lewej komory serca i poprawę podatności tętnic podczas monoterapii pełną dawką zarówno amlodypiny, jak i benazeprilu, natomiast to korzystne działanie było jeszcze silniej wyrażone przy podawaniu preparatu złożonego z obu tych leków w dawkach o połowę mniejszych. Wskazuje to na niezależne od efektu hemodynamicznego addytywne narządoprotekcyjne działanie tej (i zapewne także innych) kombinacji lekowej. Podobnie bardzo korzystny wpływ leku złożonego z perindoprilu i indapamidem uzyskano w badaniach: ADVANCE (*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR*



Rycina 1. Schemat badania ACCOMPLISH [7,13]

*Controlled Evaluation*) (2008), w którym przebadano 11140 chorych na cukrzycę typu 2, gdzie stwierdzono istotne zmniejszenie występowania głównych incydentów sercowo-naczyniowych, STRATHE (*Strategies of Treatment in Hypertension: Evaluation*) (2004) na redukcję ciśnienia tętniczego, PICXEL (*Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass*) (2005) na redukcję przerostu lewej komory mięśnia serca, czy w badaniu PREMIER (*Preterax in Albuminuria Regression*) (2003), gdzie wykazano właściwości nefroprotektoryjne tego preparatu złożonego [7-12].

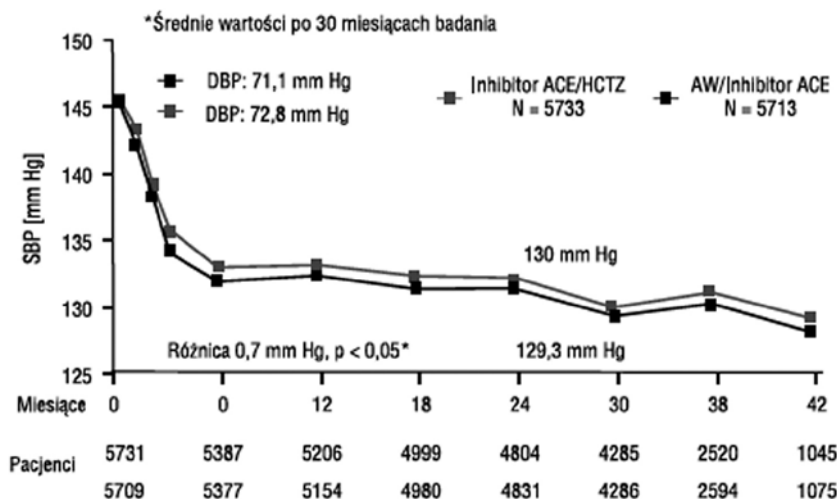
Badanie ACCOMPLISH, którego wstępne wyniki ogłoszono na Kongresie *American College of Cardiology* (ACC) w Chicago w marcu 2008 roku jest kontynuacją prób na temat zastosowania leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego.

Celem badania było zweryfikowanie następujących hipotez:

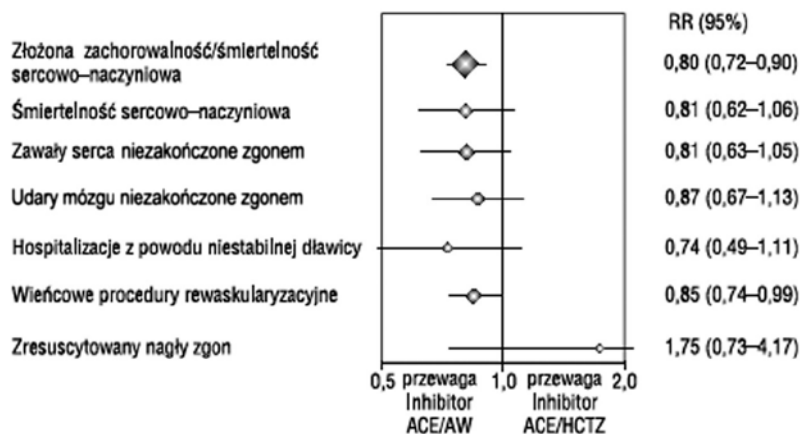
- rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od terapii skojarzonej w postaci jednej tabletki preparatu złożonego jest skuteczniejsze niż tradycyjna strategia rozpoczynania leczenia od monoterapii z następnie kolejno dodawanym lekiem, do momentu uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego;
- pewne skojarzenia leków hipotensyjnych są skuteczniejsze w prewencji powikłań narządowych, mimo podobnej redukcji ciśnienia tętniczego [5,6,8].

Badanie ACCOMPLISH było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w grupie 11463 chorych z nadciśnieniem tętniczym skurczowym lub wcześniej leczonych hipotensyjnie i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w wieku 55. lat i starszych. Pacjentów zakwalifikowanych do badania randomizowano do grupy otrzymującej benazepril z amlodypiną lub benazepril z hydrochlorotiazylem w preparacie złożonym. W badaniu założono uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg w populacji ogólnej osób z nadciśnieniem tętniczym i poniżej 130/80 mmHg u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą i/lub przewlekłą chorobą nerek. Aby ten cel osiągnąć wyznaczono początkowe wizyty po randomizacji co miesiąc. Na pierwszej z nich, w przypadku niezadowolających wartości ciśnienia tętniczego, zwiększano dawkę benazeprilu z 20 mg do 40 mg/d w każdej z grup badanych, z kolei po dwóch miesiącach w podobnej sytuacji zwiększano dawkę amlodypiny do 10 mg/d lub HCTZ do 25 mg/d (rycina 1). Leczenie chorób współistniejących pozostawało bez modyfikacji podczas trwania badania [5,6,8,13].

Randomizację zakończono w maju 2005 roku. Do badania ostatecznie włączono 11463 pacjentów, 61% badanych stanowili mężczyźni, natomiast 84% populacji należało do rasy białej. Należy zauważyć, że aż 50% badanych spełniało kryterium otyłości (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), a średni wskaźnik masy ciała w bada-



Rycina 2. Zmiany SBP obserwowane w trakcie badania [5,7]



Rycina 3. Porównanie głównego punktu końcowego w obu badanych grupach

niu wynosił 31 kg/m<sup>2</sup>. Bardzo ważnym dla właściwej interpretacji wyników badania jest fakt, że niemal wszyscy pacjenci (97%) byli leczeni przed włączeniem do badania i aż 74% chorych przyjmowało dwa lub więcej leków hipotensyjnych, z czego zaledwie 37,5% chorych miało dobrą kontrolę ciśnienia (<140/90 mmHg). Wśród chorób współistniejących najczęściej w populacji badanej występowała choroba wieńcowa, która dotyczyła 46% pacjentów oraz cukrzyca, występująca u około 60% badanych [5,6,8].

W obu leczonych grupach uzyskano bardzo

dobrze wyrównanie ciśnienia tętniczego. Średnie skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) w grupie otrzymującej inhibitor ACE/antagonistę wapnia wynosiło 129,3 mmHg, a w grupie przyjmującej inhibitor ACE/HCTZ — 130 mmHg. Po 30. miesiącach w grupie otrzymującej inhibitor ACE/antagonistę wapnia SBP było o 0,7 mmHg istotnie niższe niż w grupie przyjmującej inhibitor ACE/HCTZ ( $p < 0,05$ ) (rycina 2). Rozkurczowe ciśnienie tętnicze w grupie amlodypiny wyniosło 71,1 mmHg, natomiast w grupie HCTZ - 72,8 mmHg ( $p < 0,01$ ). Odsetek pacjentów, którzy po

30. miesiącach osiągnęli docelowe wartości ciśnienia wyniósł 81,7% w grupie benazeprilu/amlodypiny i 78,5% w grupie benazeprilu/HCTZ [5,6,8].

Pomimo bardzo dobrej i podobnej redukcji ciśnienia tętniczego w obu badanych grupach stwierdzono odmienny wpływ obu strategii leczenia na punkty końcowe. Po 30. miesiącach badania odnotowano 20% redukcję ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (incydent lub zgon sercowo-naczyniowy) w grupie otrzymującej inhibitor ACE/antagonistę wapnia w stosunku do grupy przyjmującej inhibitor ACE/HCTZ (RR=0,8; p <0,002). W populacji leczonej analizowano poszczególne składowe złożonego punktu końcowego i dla każdej z nich, oprócz zresuscytowanych nagłych zatrzymań krążenia, RR było niższe w grupie leczonej benazeprilem/amlodypiną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi benazepril/HCTZ (rycina 3) [5,6,8].

Wśród najważniejszych wniosków wypływających z badania ACCOMPLISH wymienić należy następujące:

- u pacjentów włączonych do badania średnie ciśnienie tętnicze obniżyło się ze 145 mmHg do wartości poniżej 130 mmHg, a kontrola ciśnienia poprawiła się z 37% do 80% i należy zaznaczyć, że przed włączeniem do badania 97% pacjentów przyjmowało lek hipotensyjny, z tego aż 74% dwa lub więcej preparaty;

- dla uzyskania celu terapeutycznego aż 50% uczestników badania wymagało tylko jednej tabletki, ale w pełnej dawce terapeutycznej poszczególnych substancji czynnych, to znaczy 40 mg/10 mg w grupie otrzymującej inhibitor ACE/antagonistę wapnia i 40 mg/25 mg w grupie przyjmującej inhibitor ACE/HCTZ;
- skojarzenie inhibitor ACE/antagonista wapnia było wyraźnie skuteczniejsze od skojarzenia inhibitor ACE/HCTZ, a przewaga polegała przede wszystkim na lepszej ochronie narządowej wyrażonej 20% obniżeniem chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz 20% obniżeniem złożonego punktu wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych;
- w badaniu uzyskano skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego przy użyciu leczenia skojarzonego, co stanowi nową opcję redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [5,6,8].

Adresy do korespondencji:

Maciej Banach  
Zakład Nadciśnienia Tętniczego  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Żeromskiego 113; 90-549 Łódź  
tel.: (+48 22) 627 39 86  
e-mail: maciejbanach@aol.co.uk

## Piśmiennictwo

1. Barylski M, Banach M, Ciećwierz J, Kowalski J. Telmisartan równie skuteczny jak ramipril w populacji chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych - wyniki badania ONTARGET. *Geriatría* 2008; 2: 157-68.
2. Barylski M, Banach M, Szadkowska I, Kowalski J. Antagoniści receptora angiotensyny II w terapii nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym. *Geriatría* 2008; 2: 59-68.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A i wsp. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-62.
4. Tykarski A, Banach M. Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym. W: Powikłania nadciśnienia tętniczego - poradnik dla lekarzy rodzinnych. Maciej Banach, Michał Nowicki, Aleksander Goch, Jacek Rysz (red.). Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2007: 33-54.
5. Kjeldsen SE, Jamerson KA, Bakris GL i wsp. Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension Investigators. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension: the ACCOMPLISH study. *Blood Press* 2008; 17: 7-17.
6. Cohen DL, Townsend RR. Will the results of the ACCOMPLISH trial affect the recommendations of JNC 8? *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2009; 11: 100-1.
7. Rutz-Danielczak A. Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym - założenia, metodyka i wstępne wyniki badania ACCOMPLISH. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 238-44.

8. Bakris G, Hester A, Weber M i wsp. ACCOMPLISH Investigators. The diabetes subgroup baseline characteristics of the Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3: 229-33.
9. Goch A, Banach M, Mikhailidis DP i wsp. Endothelial dysfunction in patients with noncomplicated and complicated hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2009; 31: 20-30.
10. Rysz J, Banach M, Nowicki M. Epidemiologia, klasyfikacja i profilaktyka nadciśnienia tętniczego. W: Powikłania nadciśnienia tętniczego - poradnik dla lekarzy rodzinnych. Maciej Banach, Michał Nowicki, Aleksander Goch, Jacek Rysz (red.). Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2007: 22-32.
11. Ernst ME, Carter BL, Basile JN. All thiazide-like diuretics are not chlorthalidone: putting the ACCOMPLISH study into perspective. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 5-10.
12. Goch A, Misiewicz P, Rysz J, Banach M. The Clinical Manifestation of Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Clin Cardiol* 2009; (w druku).
13. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC i wsp. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 793-801.