

# Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym — założenia, metodyka i wstępne wyniki badania ACCOMPLISH

Aleksandra Rutz-Danielczak

Opracowano na podstawie:

1. *Rationale and design of the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) Trial. Am. J. Hypertens. 2004; 17: 793–801.*
2. *Baseline characteristics in Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) Trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. Blood Pressure 2007; 16: 13–19.*
3. *Prezentacja wstępnych wyników badania ACCOMPLISH na Zjeździe ACC w Chicago.*

W latach 90. ubiegłego wieku wykazano ostatecznie niezaprzeczalne korzyści z leczenia nadciśnienia tętniczego. Obecnie ze względów etycznych nie ma możliwości zaprojektowania badania klinicznego oceniającego substancję aktywną *vs.* placebo. Dlatego w tej chwili w dużych badaniach klinicznych porównuje się korzyści płynące z zastosowania poszczególnych rodzajów terapii hipotensyjnej. Zazwyczaj projekt badania zakładał porównanie dwóch różnych leków, ale z powodu małej skuteczności hipotensyjnej monoterapii, często konieczne było dodanie podczas badania kolejnego leku. Fakt, że aby uzyskać oczekiwane wartości ciśnienia, u większości osób z nadciśnieniem tętniczym konieczne należy wprowadzić skojarzone leczenie hipotensyjne, znalazł odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC, *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) w 2007 roku, w których sugeruje się rozpoczynanie leczenia u osób z 2 i 3 stopniem nadciśnienia i u pacjentów z podwyższo-

nym ryzykiem sercowo-naczyniowym od podawania dwóch leków hipotensyjnych w małych dawkach. Preferuje się zalecanie leków działających 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 poprawia współpracę pacjenta. Według amerykańskich wytycznych *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) wcześniej proponowano rozpoczynanie leczenia nadciśnienia 2 stopnia od terapii dwoma lekami, po wynikach badania *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) preferuje się jednak w każdym ze schematów podawanie diuretyku tiazydowego.

Od kilku lat popularne są złożone preparaty hipotensyjne zawierające w swoim składzie lek blokujący układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) — inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistę receptora angiotensyny (ARB,

*angiotensin II receptor blocker*), uzupełniony małą dawką diuretyku tiazydowego. Takie połączenie ma swoje uzasadnienie w przeciwnym działaniu tych substancji na układ RAA. Lek blokujący jedną ze składowych tego układu (inhibitor ACE lub ARB) wykazuje większy efekt hipotensyjny w wyniku hipowolemii wywołanej przez diuretyk tiazydowy. Niestety istnieją też doniesienia o niekorzystnym działaniu diuretyków tiazydowych, które według nich sprzyjają częstszemu ujawnianiu się cukrzycy typu 2, zwłaszcza u osób z zespołem metabolicznym.

Z kolei od dłuższego czasu wzrasta zainteresowanie innym połączeniem leków hipotensyjnych, dość powszechnie stosowanym, skutecznym i dobrze tolerowanym, jakim jest połączenie leku blokującego układ RAA z antagonistą wapnia. W badaniach wykazano naczynioprotekcyjne działanie obu tych grup leków, czego nie stwierdzono w przypadku tiazydów. W badaniu ALERT obserwowano efekt znaczącej redukcji masy lewej komory serca i poprawę podatności tętnic podczas monoterapii pełną dawką zarówno amlodypiny, jak i benazeprilu. To korzystne działanie było silniej wyrażone przy podawaniu preparatu złożonego z obu tych leków w dawkach o połowę mniejszych. Wskazuje to na niezależne od efektu hemodynamicznego addytywne narządowo-protektoryjne działanie tej kombinacji lekowej. Obserwacje te stanowią podstawę dla założenia przyjętego w badaniu *Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH), że połączenie inhibitora ACE i antagonisty wapnia, przy podobnym efekcie

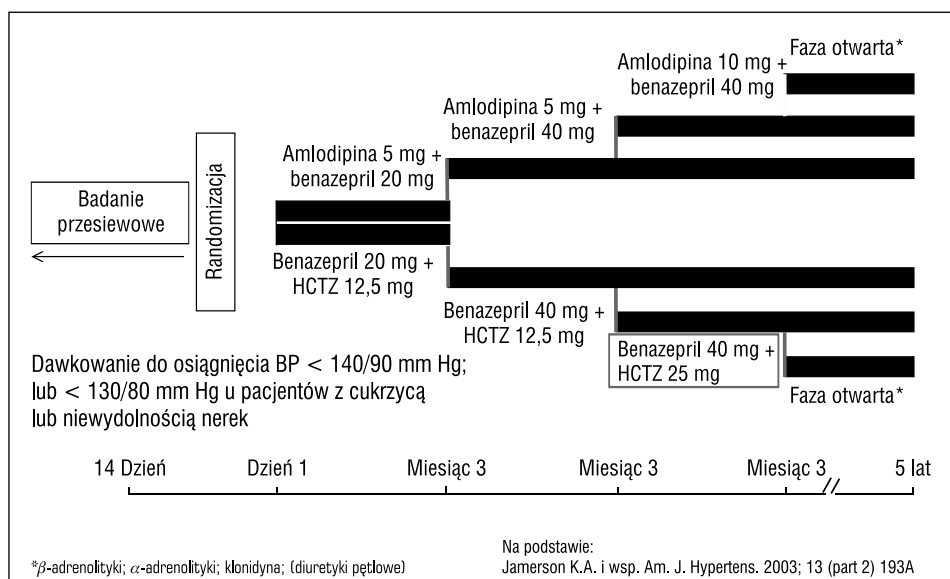
hipotensyjnym, może przynieść większe korzyści, niż skojarzenie inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym.

## Cel badania

Badanie ACCOMPLISH jest pierwszym dużym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnie ślepą próbą, mającym na celu zweryfikowanie hipotezy, że podawanie inhibitorów ACE (benazepril) i antagonistów wapnia (amlodypina) w preparacie złożonym zmniejsza istotnie (tzn. co najmniej o 15%) liczbę incydentów sercowo-naczyniowych zarówno niezakończonych, jak i zakończonych zgonem w porównaniu z terapią połączeniem inhibitora ACE (benazepril) z diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd — HCTZ) u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

## Metodologia

**Schemat badania** przedstawiono na rycinie 1. Pacjenci zakwalifikowani do badania podczas wizyty przesiewowej wracali po dwóch tygodniach w celu randomizacji do jednej z badanych grup ze ślepą próbą: otrzymujących benazepril (20 mg) z amlodypiną (5 mg) lub benazepril (20 mg) z HCTZ (12,5 mg) w preparacie złożonym. Do czasu randomizacji chorzy nie byli leczeni (jeśli terapia nie była wcześniej rozpoczęta) lub przyjmowali leki według wcześniejszych zaleceń (nie prze-



**Rycina 1.** ACCOMPLISH — schemat badania

**Figure 1.** ACCOMPLISH — study design

widziano okresu *wash-out*). Leczenie chorób współistniejących pozostawało bez modyfikacji podczas trwania badania. W badaniu założono uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg w populacji ogólnej osób z nadciśnieniem tętniczym i poniżej 130/80 mm Hg 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 do 40 mg/d. w każdej z badanych grup, z kolei po 2 miesiącach w podobnej sytuacji podnoszono dawkę amlodypiny do 10 mg/d. lub HCTZ do 25 mg/d. Jeżeli po kolejnym miesiącu terapia nadal była nieskuteczna, w otwartej fazie badania włączano dowolnie inne leki poza inhibitorami ACE i antagonistami wapnia (tzn.  $\beta$ -adrenolityki,  $\alpha$ -adrenolityki, klonidynę, diuretyki pętlowe), aż do uzyskania pożądanego efektu hipotensyjnego. Następne wizyty wyznaczano co 6 miesięcy aż do wizyty końcowej po 3–5 latach.

**Badana populacja.** Do badania włączono chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w wieku 60 lat i starszych. Kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego były wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*)  $\geq 160$  mm Hg lub wcześniejsze leczenie hipotensyjne. Wykładnikiem wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego była obecność minimum jednego z następujących schorzeń: choroba układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, choroba nerek, czy obecność uszkodzeń narządowych. Dopuszczano też włączanie pacjentów między 55. a 59. rokiem życia, jeżeli stwierdzano u nich występowanie co najmniej dwóch z powyższych obciążań.

Kryteria wyłączenia z badania stanowiły:

- epizody dławicy piersiowej w ciągu 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania;
- zawał serca lub inny ostry epizod wieńcowy lub wieńcowa procedura rewaskularyzacyjna w ciągu miesiąca od wizyty wstępnej;
- udar mózgu lub inny mózgowy epizod niedokrwienności w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania;
- ciężkie nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie lub wtórne;
- objawowa niewydolność serca lub frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 40%;
- inne schorzenia towarzyszące, mogące istotnie wpłynąć na fizyczną lub mentalną zdolność do właściwej współpracy pacjenta podczas przeprowadzania badania.

## Punkty końcowe

**Pierwotnym złożonym punktem końcowym** było wystąpienie pierwszego incydentu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, przy czym pod pojęciem incydentu sercowo-naczyniowego rozumiano: klinicznie jawny zawał serca niezakończony zgonem, niezakończony zgonem udar mózgu, hospitalizację z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, zresuscytowane przypadki nagłego zatrzymania krążenia, wieńcowe procedury rewaskularyzacyjne. Zgony sercowo-naczyniowe obejmowały nagły zgon sercowy, zawał serca zakończony zgonem, udar mózgu zakończony zgonem, interwencję wieńcową zakończoną zgonem, zgon z powodu zastoinowej niewydolności serca lub innej przyczyny sercowo-naczyniowej.

**Drugorzędowe punkty końcowe** obejmowały śmiertelność sercowo-naczyniową, nowe przypadki cukrzycy, wykładniki postępującej choroby nerek (podwojenie się stężenia kreatyniny w surowicy lub progresja do schyłkowej niewydolności nerek: filtracja kłębuszkowa [GFR, *glomerular filtration rate*]  $< 15$  ml/min lub nerkowa terapia zastępcza), hospitalizacje z powodu niewydolności serca.

**Na pozostałe punkty końcowe** złożyły się inne przyczyny zgonów, inne hospitalizacje, zmiany mikroalbuminurii lub proteinurii, zmiany funkcji nerek oceniane za pomocą wartości przesączania kłębuszkowego, obecność elektrokardiograficznych cech przerostu lewej komory serca, procedury rewaskularyzacyjne naczyń obwodowych, nieurazowa amputacja kończyny oraz przejściowe niedokrwienie mózgu.

## Analiza statystyczna

Liczebność badanej grupy skalkulowano tak, aby z siłą 90% pozwalała wykryć 15-procentową redukcję ryzyka pierwotnego punktu końcowego w grupie benazeprilu/amlodypiny w porównaniu z grupą benazeprilu/HCTZ, przy dwustronnym poziomie istotności 5%. Częstość roczną incydentów sercowo-naczyniowych, stanowiących pierwotny punkt końcowy, założono na poziomie 3,5%. Spełnienie tych założeń wymagało 1642 incydentów stanowiących pierwotny punkt końcowy w obu grupach, co przy założeniu utraty 5% osób z obserwacji oznaczało konieczność rekrutowania ogółem 12 600 pacjentów.

Pierwotny punkt końcowy analizowano w populacji zgodnie z randomizacją do określonego typu leczenia (*intention-to-treat*), skumulowaną częstość zdarzeń analizowano metodą Kaplana-Meiera, a redukcję ryzyka i przedział ufności uzyskano za pomocą jednozmiennej analizy regresji metodą Coxa.

Badanie ACCOMPLISH przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską oraz zasadami GCP (*good clinical practice*) zdefiniowanymi przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych. W poszczególnych ośrodkach uzyskano zgody lokalnych komisji etycznych. Pacjentów włączano do badania po podpisaniu przez nich pisemnej zgody.

Odpowiedzialność za naukową rzetelność badania ponosił Komitet Wykonawczy (*Executive Committee*), którego członkowie zadecydowali o bezwarunkowej publikacji jego końcowych wyników. Analiza danych po 30 miesiącach trwania badania pozwoliła na jego wcześniejsze zakończenie. Wyniki te zaprezentowano na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC, *American College of Cardiology*) w Chicago w marcu bieżącego roku.

## Wyniki

Randomizację zakończono w maju 2005 roku. Zrandomizowanych zostało 11 463 pacjentów do dwóch ramion badania, z czego 8110 (70,7%) w Stanach Zjednoczonych w 393 ośrodkach, a 3353 (29,3%) w 155 ośrodkach skandynawskich. Około 61% badanych stanowili mężczyźni, 84% populacji należała do rasy białej. W Stanach Zjednoczonych 17% badanych stanowili Afroamerykanie, których wydzielono jako subpopulację do osobnych analiz. Średni wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) w badaniu wyniósł 31 kg/m<sup>2</sup>, a 50% badanych spełniało kryterium otyłości (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). Charakterystykę demograficzną zrandomizowanych grup przedstawiono w tabeli I.

**Charakterystyka nadciśnienia w badanej populacji.** Niemal wszyscy pacjenci (97%) byli leczeni przed przystąpieniem do badania. Spośród nich 63% chorych przyjmowało leki hipotensyjne dłużej niż 5 lat, 29% od roku do 5 lat, jedynie 8% badanych leczyło się krócej niż rok. Najczęściej pacjenci przed randomizacją przyjmowali leki hamujące układ RAA (52,2% — inhibitory ACE, 26% — ARB). Antagonistą wapnia leczono 36,4% pacjentów, diuretyki tiazydowe przyjmowało 37,2%, pętlowe — 12,3%, antagonistę aldosteronu — 1,5% badanych, β-adrenolitykami leczono 47,2% pacjentów, α-adrenolityki przyjmowało 8,2% chorych, natomiast lek działający ośrodkowo (klonidyna i podobne) otrzymywało 2,9% osób włączonych do badania. Wśród leczonych pacjentów dobrą kontrolę ciśnienia (< 140/90 mm Hg) stwierdzono u 4275 (38%). Jedynie 331 (2,9%) pacjentów nie było wcześniej leczonych. Aż 63% cho-

**Tabela I.** Charakterystyka demograficzna badanych grup  
**Table I.** Demographic characteristic of the studied groups

	Inhibitory ACE/HCTZ N = 5741 (%)	AW/Inhibitory ACE N = 5721 (%)
<b>Płeć</b>		
Mężczyźni	3509 (61,1)	3436 (60,1)
Kobiety	2226 (38,8)	2283 (39,9)
<b>Rasa</b>		
Biała	4789 (83,4)	4814 (84,1)
Czarna	699 (12,2)	675 (11,8)
Azjaci	27 (0,5)	22 (0,4)
Inne	220 (3,8)	208 (3,6)
<b>Wiek</b>		
Średnio (lata)	68,3	68,4
< 70	3407 (59,3)	3367 (58,9)
≥ 70	2328 (40,6)	2351 (41,1)
<b>Region</b>		
Kraje skandynawskie*	1676 (29,2)	1677 (29,3)
Stany Zjednoczone	4059 (70,7)	4042 (70,7)

\*Dania, Finlandia, Norwegia lub Szwecja

rych leczyło się ponad 5 lat. U chorych na cukrzycę wartości ciśnienia tętniczego były zbliżone do pozostałej populacji, podczas gdy u chorych na przewlekłą chorobę nerek występowały wyższe wartości ciśnienia. Pacjenci zrekrutowani w krajach skandynawskich również mieli wyższe wyjściowo wartości ciśnienia tętniczego, niż chorzy ze Stanów Zjednoczonych.

**Charakterystyka ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie.** Najczęściej w populacji badanej występowała choroba wieńcowa, która dotyczyła 46% pacjentów oraz cukrzyca, dotycząca około 60% badanych (tab. II). Poza ewidentnymi „dużymi” kryteriami włączenia do badania stwierdzono częste występowanie innych czynników ryzyka, na przykład 1282 pacjentów (11,2%) palilo tytoń w momencie randomizacji, 8412 (73,4%) miało dyslipidemię, a u 757 (6,6%) występowało migotanie przedsionków. U 4994 pacjentów (54%) wykryto co najmniej 2 z wymienionych schorzeń układu sercowo-naczyniowego i innych czynników ryzyka. Pozahipotensyjne leki pobierała większość pacjentów. Najczęściej były to preparaty hipolipemizujące, stosowane u 67,3% badanych, doustne leki hipoglikemizujące — 39,4%, insulinę przyjmowało 13,1% chorych, natomiast leki przeciwplatekcyjne pobierało 62,7%. Mniej liczne grupy pacjentów pobierały preparaty antykoagulacyjne, antyarytmiczne, nitraty i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

**Tabela II.** Charakterystyka ryzyka sercowo-naczyniowego populacji badanej

**Table II.** Characteristic of cardiovascular risk factors of the studied population

n = 11 463 (%)	
Epizody wieńcowe	
— wszystkie	5273 (46%)
— zawały serca	2684 (23,4%)
— hospitalizacje z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	1309 (11,4%)
— przebyte CABG	2439 (21,3%)
— przebyte PCI	2130 (18,6%)
Przebyte udar mózgu	1481 (12,9%)
Miażdżycy tętnic obwodowych	855 (7,5%)
Przerost lewej komory serca	409 (3,6%)
Choroba nerek	
— białkomocz	511 (4,5%)
— podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy	262 (2,3%)
— oba powyższe jednocześnie	700 (6,1%)
Cukrzyca	6929 (60,4%)

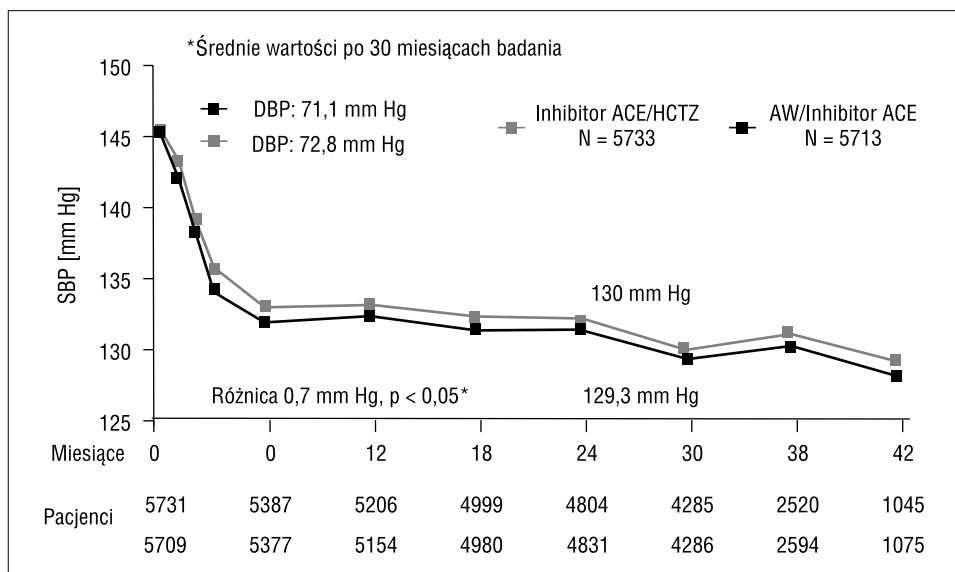
CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe. PCI (*percutaneous coronary interventions*) — przeszskórne interwencje wieńcowe

**Efekt hipotensyjny.** W czasie randomizacji średnie ciśnienie tętnicze wynosiło 145,5/80,2 mm Hg i nie różniło się istotnie między grupami. Po 30 miesiącach SBP było w grupie przyjmującej inhibitor ACE/antagonistę wapnia o 0,7 mm Hg istotnie niższe niż w grupie otrzymującej inhibitor ACE/HCTZ

( $p < 0,05$ ) i wynosiło odpowiednio 129,3 mm Hg vs. 130 mm Hg (ryc. 2). Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*) w grupie amlodypiny wyniosło 71,1 mm Hg, w grupie HCTZ — 72,8 mm Hg ( $p < 0,01$ ). W obu grupach kontrola ciśnienia znacząco się poprawiła. Przy włączaniu do badania, mimo terapii, często kilkulekowej jedynie u 37,2% pacjentów wartości ciśnienia tętniczego były zadawalające. Odsetek pacjentów, którzy po 30 miesiącach osiągnęli docelowe wartości ciśnienia (tzn.  $< 140/90$  mm Hg dla ogółu populacji i  $< 130/80$  mm Hg dla chorych na cukrzycę lub przewlekłą chorobę nerek) był znacząco wyższy w grupie benazeprilu/amlodypiny (81,7%) w porównaniu z grupą benazeprilu/HCTZ (78,5%) ( $p < 0,001$ ).

**Leczenie hipotensyjne w fazie otwartej.** W grupie benazeprilu/amlodypiny 51% pacjentów przyjmowało tylko preparat badany, 16,5% brało dodatkowo jeden lek z innej grupy, 15% było leczonych dodatkowo dwoma lub więcej preparatami hipotensyjnymi, natomiast 17,5% pacjentów przerwało swój udział w badaniu przed jego ukończeniem. Z kolei w grupie benazeprilu/HCTZ 49,6% pacjentów nie brało innych poza badany lek, 14,4% przyjmowało dodatkowo jeden lek na nadciśnienie, 16,2% pobierało dwa lub więcej leków dodatkowo, a 19,8% przedwcześnie przerwało badanie.

**Punkty końcowe.** Po 30 miesiącach trwania badania odnotowano 20-procentowy spadek ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (incydenty lub zgon sercowo-naczyniowy). W grupie otrzymującej amlodypinę wystąpiło 526 incydentów w stosunku do 650 incydentów w grupie przyjmującej HCTZ (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 0,8 [95% CI: 0,72–0,9];  $p < 0,002$ ) (ryc. 3).



**Rycina 2.** Wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w trakcie trwania badania

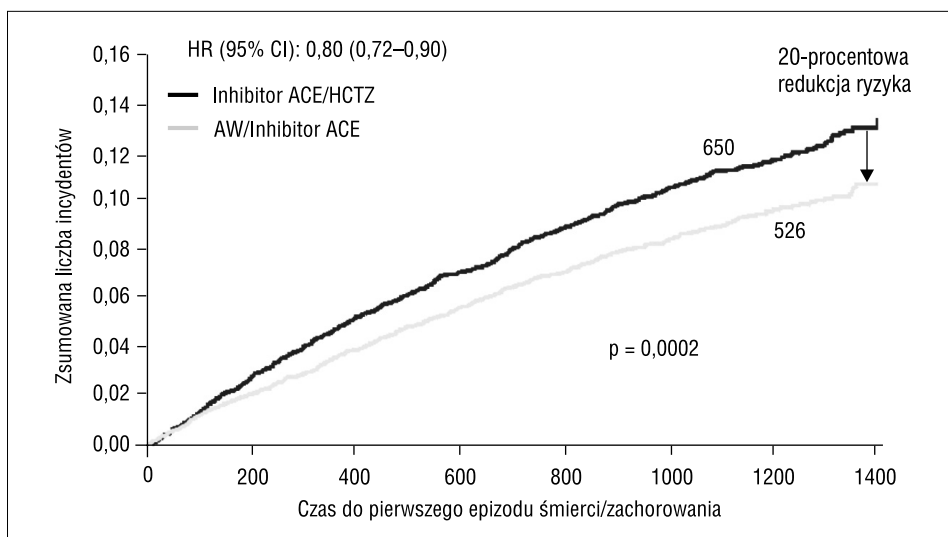
**Figure 2.** Systolic blood pressure values over time of study

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. Dla śmiertelności sercowo-naczyniowej RR wynosiło 0,81 (0,62–1,06), dla zawału serca niezakończonego zgonem — 0,81 (0,61–1,05), dla niezakończonego zgonem udaru mózgu — 0,87 (0,67–1,13), dla hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej niestabilnej — 0,74 (0,49–1,11), dla wieńcowej procedury rewaskularyzacyjnej — 0,85 (0,74–0,99). Szczegóły przedstawiono na rycinie 4.

**Działania niepożądane.** Najczęściej u pacjentów odnotowywano nudności (18,8%), kaszel (17,8%), obrzęki (17,6%), natomiast hipotonia dotyczyła 1,8% leczonych. Rzadziej u chorych występowały: ból w klatce piersiowej (1,4%), zmęczenie (1,3%), podobnie migotanie przedsionków u 1,3% badanych. Niewydolność serca rozwinęła się jedynie u 1,1% pacjentów.

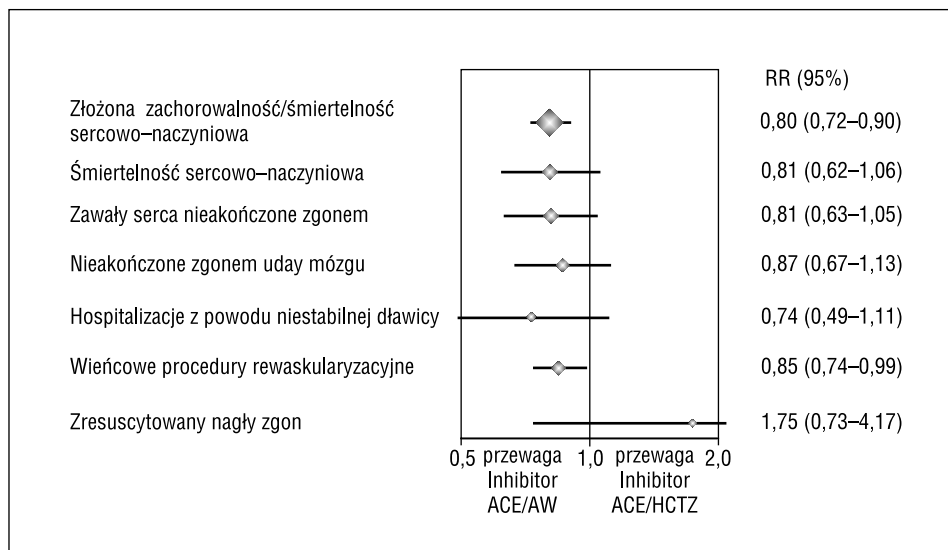
## Omówienie

Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego są okresowo zmieniane. Ostatnie amerykańskie zalece-



**Rycina 3.** Krzywe Kaplana-Meiera dla pierwotnego punktu końcowego

**Figure 3.** Kaplan-Meier curves for primary endpoint



**Rycina 4.** Pierwotny punkt końcowy i jego składowe

**Figure 4.** Primary endpoint and its components

nia JNC 7 opierały się w dużym stopniu na wynikach badania ALLHAT, w którym nie wykazano wyższości żadnego z trzech ocenianych schematów leczenia: inhibitorem ACE (lisinopril), diuretykiem tiazydopodobnym (chlortalidon) oraz antagonistą wapnia (amlodypina). Z kolei ostatnie wytyczne europejskie (ESC/ESH) sugerują rozpoczęcie terapii hipotensyjnej u osób z 2 lub 3 stopniem nadciśnienia od podawania 2 leków wybranych z 5 grup podstawowych (inhibitory ACE, ARB,  $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia, diuretyki). Preferowane połączenia lekowe to jeden z preparatów hamujących układ RAA (inhibitor ACE lub ARB) w zestawieniu z diuretykiem tiazydowym lub antagonistą wapnia. Z powodu prostego schematu leczenia i niższej ceny firmy farmaceutyczne od kilku lat wprowadzają na rynek preparaty złożone, najczęściej zawierające wyżej wymienione kombinacje lekowe. Dotychczas nie wykazano wyższości któregośkolwiek z tych zestawień, jednak na podstawie udowodnionych dotąd mechanizmów działania poszczególnych grup leków wydaje się, że niektóre z nich mogą przynosić większe korzyści u wybranych grup pacjentów.

Celem przedstawionego badania było porównanie wpływu leczenia hipotensyjnego preparatem złożonym z inhibitora ACE (benazeprilu) i dihidropirydynowego antagonisty wapnia (amlodypiny) lub diuretyku tiazydowego (HCTZ) na zachorowalność/śmiertelność sercowo-naczyniową w grupie pacjentów wysokiego ryzyka.

Wyniki badania potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo obu schematów leczenia. W obu ramionach badania udało się osiągnąć pożądane wartości ciśnienia tętniczego u niemal 80% badanych, co jak dotąd stanowi najlepszy rezultat jaki uzyskano w dużym programie klinicznym. Połowa uczestników badania w jego trakcie przyjmowała jedynie preparat testowany, choć przed randomizacją aż 74% było leczonych co najmniej dwoma preparatami hipotensyjnymi. W obu grupach wartości ciśnienia tętniczego były zbliżone, choć nieco wyraźniejszy jego spadek uzyskano w grupie leczonej inhibitorem ACE/antagonistą wapnia. Również w tym ramieniu większy odsetek pacjentów przyjmował tylko badany lek, co sugeruje wyższą skuteczność hipotensyjną takiego połączenia lekowego.

Wcześniejsze zakończenie badania było spowodowane stwierdzeniem 20-procentowego spadku ryzyka śmiertelności i zachorowalności sercowo-naczyniowej w ramieniu benazeprilu/amlodypiny w porównaniu z benazeprilem/HCTZ. Uzyskano 20-procentową redukcję ryzyka wystąpienia twardego punktu końcowego (śmierć sercowo-naczyniowa, zawał serca, udar mózgu) u chorych leczonych inhi-

bitorem ACE/antagonistą wapnia. Wyniki te mogą przyczynić się do ustalenia nowych wytycznych leczenia hipotensyjnego, zwłaszcza u pacjentów starszych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tej populacji osób z nadciśnieniem tętniczym znaczne korzyści terapeutyczne można osiągnąć, podając w pierwszym rzucie lek złożony zawierający inhibitor ACE i antagonistę wapnia z grupy dihidropirydyny. Nie potwierdziły się też wyniki badania ALLHAT dotyczące częstszego występowania niewydolności serca u pacjentów leczonych antagonistą wapnia lub lekiem hamującym układ RAA w porównaniu z osobami leczonymi chlortalidonem. Niestety wstępne wyniki badania ACCOMPLISH nie przyniosły pełnych informacji dotyczących ewentualnych różnic w występowaniu drugorzędowych i innych punktów końcowych (nowe przypadki cukrzycy, progresja choroby nerek, hospitalizacje z powodu niewydolności serca) między ramionami badania. Czy ogłoszenie tych danych potwierdzi dotychczasowe obserwacje o niekorzystnym metabolicznym profilu diuretyku tiazydowego, sprzyjającemu rozwojowi zaburzeń gospodarki węglowodanowej (nieprawidłowa tolerancja glukozy, cukrzyca)? Pozostaje też pytanie o to, który zestaw lekowy w praktyce zwolni postęp przewlekłej choroby nerek. Mimo tych i innych dotychczas nierozstrzygniętych kwestii już teraz nasuwają się klarowne wnioski opierające się na twardych punktach końcowych badania ACCOMPLISH, które z pewnością znajdą odzwierciedlenie w kolejnych zaleceniach dotyczących leczenia hipotensyjnego.

## Wnioski

1. Leczenie preparatem złożonym z inhibitora ACE z antagonistą wapnia lub z diuretykiem tiazydowym pozwala osiągnąć właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego u większości pacjentów z 2 lub 3 stopniem nadciśnienia.

2. Skojarzona terapia hipotensyjna inhibitorem ACE z antagonistą wapnia wykazuje większe korzyści terapeutyczne niż skojarzenie inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności/zachorowalności sercowo-naczyniowej u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Adres do korespondencji: dr med. Aleksandra Rutz-Danielczak  
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,  
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań