proLékaře.cz | 19.8.2025

STUDIE ACCOMPLISH

J. Špác

Souhrn
Ve studii ACCOMPLISH dosáhlo vysoké procento nemocných s hypertenzí a kardiovaskulárním nebo renálním poškozením cílových hodnot krevního tlaku s použitím kombinační léčby ACE inhibitoru a blokátorů kalciových kanálů (BKK), které se odrazilo ve snížení výskytu fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. Výsledky studie podporují použití kombinační léčby ACE inhibitorem a BKK při zahájení léčby u vysoce rizikových nemocných s hypertenzí.

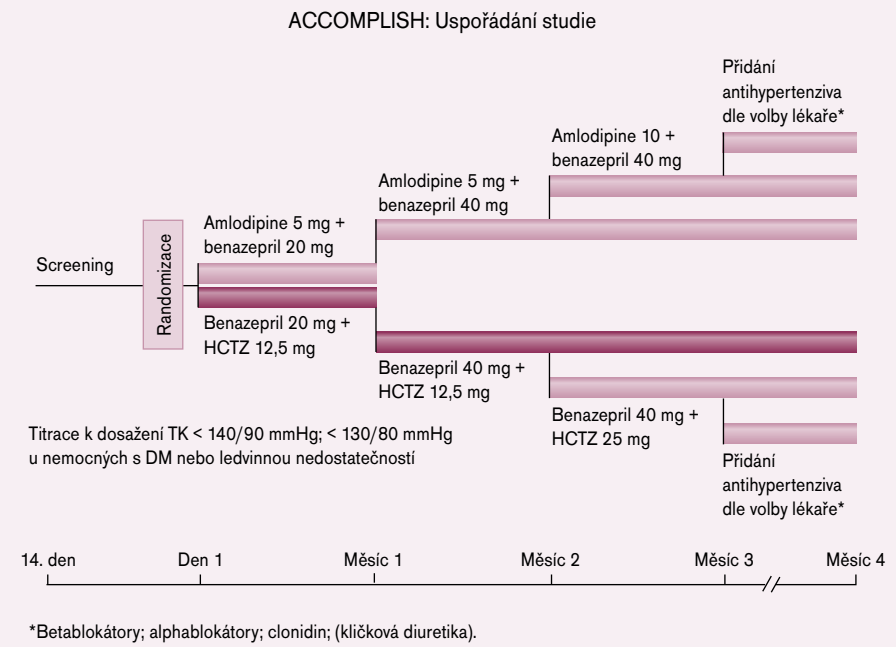
Klíčová slova
kombinační léčba hypertenze – ACE inhibitory – blokátory kalciového kanálu

Summary
ACCOMPLISH study. In the ACCOMPLISH study, a high percentage of patients with hypertension and cardiovascular or renal damage reached blood pressure target values with a therapy combining an ACE inhibitor and a calcium channel blocker (CBB), which reflected in a lower incidence of both fatal and non-fatal cardiovascular events. The results of the study support the use of combination ACE inhibitor and CBB therapy in initial treatment in high-risk patients with hypertension.

Key words
combination therapy of hypertension – ACE inhibitors – calcium channel blockers

Úvod

V posledních letech je léčba kombinací antihypertenziv jedním z propagovaných přístupů s cílem zlepšit úroveň a kvalitu kontroly hypertenze v populaci. Kombinační léčba se snaží překonat nedostatečný hypotenzní účinek monoterapie a výskyt vedlejších účinků, které se objevují při použití vyšších dávek jedné antihypertenzní látky při snaze prohloubit hypotenzní účinek. Příčinou zvýšeného krevního tlaku mohou být mnohočetné presorické mechanizmy, a proto také lepšího účinku dosáhneme použitím inhibitorů s různým mechanizmem, které ovlivňují více presorických mechanizmů souběžně. Kombinace nižších dávek dvou rozdílných látek snižuje riziko na dávce závislých vedlejších účinků a také tím dochází ke zlepšení compliance nemocných o 24–26 % [1]. Dosud doporučovaný postup léčby hypertenze spočíval v zahájení monoterapie a při neúspěchu léčby se přistupovalo ke kombinační terapii, kde jedním z léků má být diuretikum. Studie ACCOMPLISH testovala zahájení léčby kombinační terapií v jedné tabletce a zkoušela hodnocení kombinace ACE inhibitoru (benazeprilu) + diuretika (hydrochlorthiazidu) oproti ACE inhibitoru (benazeprilu) s blokátorem kalciových kanálů (BKK) amlodipinem.

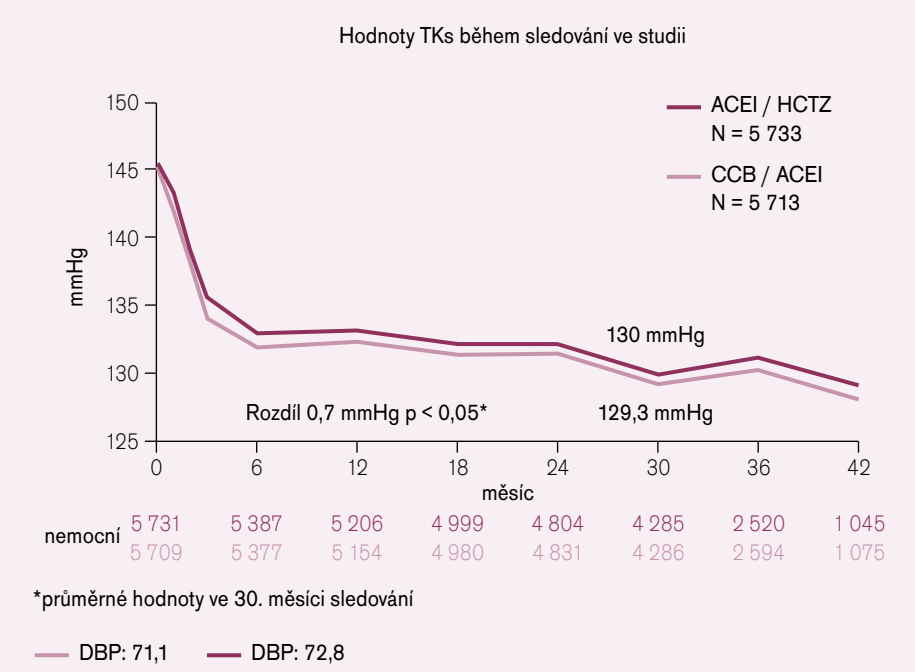


Obr. 1. Schéma uspořádání studie ACCOMPLISH [3].

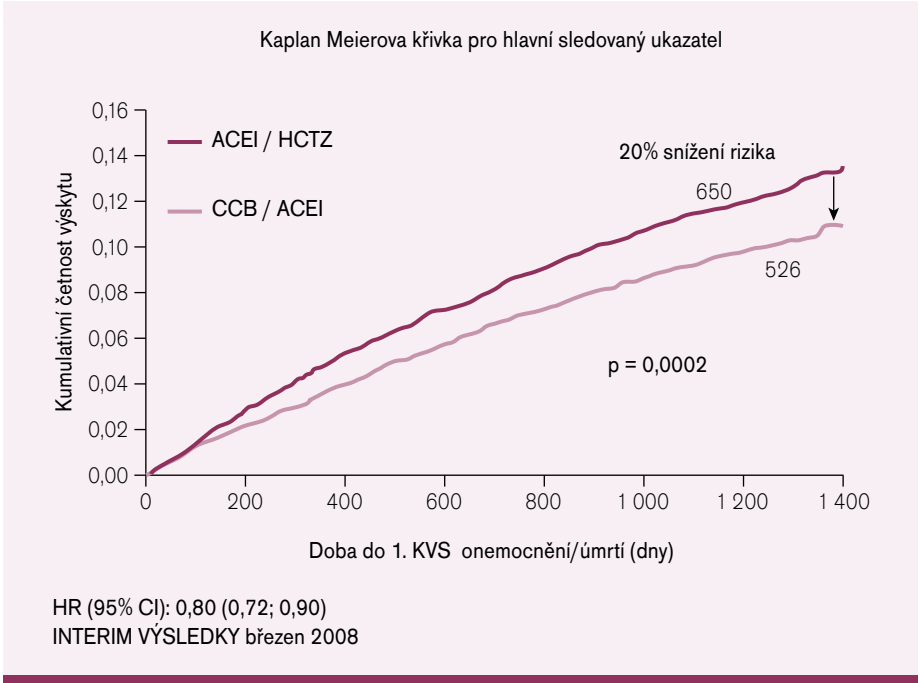
Uspořádání studie

ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) je první studie srovnávající účinek dvou typů antihypertenzní kombinace na fatální a nefatální kardiovaskulární příhody u nemocných s kardiovaskulárním nebo ledvinným poškozením [3]. Probíhala ve Spojených státech a ve Skandinávii a hodnotila osud 11 462 nemocných ve věku nad 55 let a se systolickým krevním tlakem > 160 mmHg na současné antihypertenzní léčbě s přítomností kardiovaskulárního nebo renálního onemocnění. Při vstupu do studie bylo více než 70 % léčeno více než dvěma antihypertenzivy, 60 % mělo diabetes mellitus, 20 % snížené ledvinné funkce, 67 % mělo hypolipidemickou léčbu, 63 % mělo antiagregační terapii, průměrný věk byl 68 let, 40 % nemocných bylo nad 70 let a nejstarší nemocný měl 98 let. I přes tuto léčbu mělo na začátku studie jen 37,5 % nemocných krevní tlak < 140/90. Nemocní na začátku studie přerušili medikaci a ihned byli randomizováni do skupiny s kombinační léčbou ACE inhibitorem benazeprilem + hydrochlorthiazidem, nebo v kombinaci BKK amlodipinu plus ACE inhibitoru benazeprilu, dávky byly titrovány postupně v průběhu

proLékaře.cz | 19.8.2025



Obr. 2. Hodnoty TKs ve studii ACCOMPLISH [3].



Obr. 3. Kaplan Meierova křivka pro hlavní sledovaný ukazatel ve studii ACCOMPLISH [3].

Tab. 1. ACCOMPLISH: Primární a sekundární sledované parametry [3].

Sledované parametry	Hazard ratio (95% CI)
Složený ukazatel kardiovaskulární morbidita/mortalita	0,80 (0,71–0,90)
Kardiovaskulární morbidita/mortalita (s vyloučením koronárních revaskularizací)	0,79 (0,68–0,92)
Nefatální infarkt myokardu	0,81 (0,63–1,05)
Nefatální CMP	0,87 (0,67–1,13)
Hospitalizace pro nestabilní AP	0,74 (0,49–1,11)
Smrt/nefatální IM/nefatální CMP	0,80 (0,68–0,94)
Celková mortalita	0,90 (0,75–1,08)

měsíců (obr. 1). Primárním sledovaným parametrem byla kardiovaskulární mortalita a morbidita definovaná jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, revaskularizační výkon myokardu, resuscitace pro náhlou smrt.

Výsledky studie

Za 36 měsíců se krevní tlak podstatně snížil (obr. 2), u více než 75 % nemocných v obou skupinách bylo dosaženo hodnot < 140/90 mmHg (nebyly rozdíly mezi oběma sledovanými skupinami), a z toho 50 % nemocných používalo jen jednu tabletu kombinační léčby. Zvýšilo se také procento nemocných s dosaženou kompenzací TKs < 140/90, která dosahovala 78,5 %, respektive 81,7 % ve skupině ACE inhibitor/BKK.

Po 36 měsících sledování se celkem vyskytly sledované primární parametry u 1 176 nemocných a studie byla předčasně ukončena. Výsledky studie byly předneseny na sjezdu American College of Cardiology v březnu 2008 a nebyly dosud publikovány. Kombinace amlodipinu a benazeprilu snížila kardiovaskulární morbiditu a mortalitu podle uvedené definice o 20 % ve srovnání se skupinou léčenou benazeprilem a hydrochlorthiazidem [4]. Příznivý účinek léčby kombinací ACE inhibitoru a BKK amlodipinem byl pozorovatelný u všech sledovaných ukazatelů – ve výskytu nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody, nutnosti revaskularizace. Při kombinaci tzv. „tvrdých“ parametrů, jako je smrt + nefatální IM + nefatální CMP, potom snížení dosahovalo statistické významnosti (tab. 1).

Při použití kombinace ACE inhibitorů a BKK se projevuje aditivní antihypertenzní účinek obou látek, který je dosahován několika mechanizmy [2]. Obě lékové skupiny snižují krevní tlak vyvoláním vazodilatace a nepřímým natriuretickým účinkem, ale mechanizmy, kterými je toto způsobeno, jsou odlišné a vzájemně se doplňují. Zatímco ACE inhibitory jsou účinné u nemocných s vyšší hladinou reninu, BKK jsou účinnější u nemocných s nízkou hladinou reninu, a proto jejich kombinace pokrývá široké spektrum nemocných s hypertenzí. ACE inhibitory oslabují stimulační vliv BKK na renin-angiotenzinogenový a sympatický nervový systém.

Důkazy o příznivém působení kombinační léčby ACE inhibitory + BKK potvrzuje také subanalýza studie EVROPA přednesená na Evropském kardiologickém sjezdu v roce 2008, která ukázala, že kombinace perindoprilu a BKK snižuje výskyt hlavních sledova-

proLékaře.cz | 19.8.2025

ných kardiovaskulárních ukazatelů (úmrtí, nefatální infarkt myokardu, resuscitace pro srdeční zástavu) na 4,89 % oproti 6,58 % při monoterapii ACE inhibitorem, resp. 7,45 % při monoterapii BKK [6].

Závěr

Studie ACCOMPLISH ukázala, že použití BKK je příznivější u rizikových nemocných ve srovnání s použitím nízké dávky hydrochlorthiazidu při kombinaci s ACE inhibitorem. Zda lze tyto výsledky s použitím nízkých dávek diuretika hydrochlorthiazidu aplikovat na jiné typy diuretik jako indapamid, chlorthalidon, které mají výhodnější vlastnosti než hydrochlorthiazid, je otázkou diskuze. Studie ukázala, že nestačí jen snižovat tlak, ale je důležité, jak a čím ho snižujeme. Důležitá je i dynamika snížení krevního tlaku, která je pravděpodobně u BKK výhodnější než u diuretik. Pokud se tyto výsledky potvrdí i v dalších studiích, mohou změnit naše doporučení pro léčbu hypertenze.

Literatura

1. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. The American Journal of Medicine 2007; 120: 713–719.

2. Kaplan NM. Low-dose combination therapy: the rationalization for an ACE inhibitor and a calcium channel blocker in higher risk patients. Am J Hypertens 2001; 14: 8S–11S.

3. Jamerson KA et al. ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension). Am J Hypertens 2003; 16 (part 2): 193A.

4. Jamerson KA on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions. March 31, 2008; Chicago, IL.

5. Bertrand M, Sever P. Synergistic effect of perindopril and calcium channel blockers in prevention of cardiac events and death in coronary artery disease patients – analysis from the EUROPA study. Clinical Trial Update II. [http://www.escardio.org/congresses/esc2008/congress-reports/Pages/3267-3268-bertrand-sever.aspx].

Doručeno do redakce 29. 10. 2008
Přijato k otištění po recenzi 30. 10. 2008

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.
II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
jiri.spac@fnusa.cz