

Wpływ różnych kombinacji leków na czynność wydalniczą nerek – badanie ACCOMPLISH

W czasopiśmie „Lancet” ukazała się analiza badania klinicznego ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) pod kątem progresji przewlekłej choroby nerek (PChN). W badaniu wzięło udział ponad 11 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, których leczono benazeprylem w skojarzeniu z amlodypiną lub benazeprylem w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem. Wykazano, że terapia za pomocą pierwszego połączenia w porównaniu z drugim znacząco zmniejsza częstość występowania wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Analiza zdarzeń nerkowych również pokazała, że terapia benazeprylem z amlodypiną znacząco hamuje progresję rozwoju PChN (wyrażoną dwukrotnym wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy, spadkiem GFR <15 ml/min/1,73 m² lub koniecznością dializy). Wyniki te wydają się sprzeczne z dotychczasową wiedzą, że lepszy efekt nefroprotekcyjny uzyskuje się, stosując terapię skojarzoną za pomocą inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego. Gdy jednak przyjrzeć się wydalaniu albumin z moczem, okazuje się, że u prawie 70% pacjentów z PChN i mikroalbuminurią w wyniku stosowania benazeprylu z hydrochlorotiazylem doszło do normalizacji wydalania albumin w moczu, natomiast u leczonych benazeprylem w połączeniu z amlodypiną podobną normalizację obserwowano tylko u 42% pacjentów. Badanie ukończono przed czasem po niespełna 3 latach obserwacji z powodu wykazania w krótszym czasie korzystniejszego wpływu benazeprylu w skojarzeniu z amlodypiną na częstość występowania wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych niż benazeprylu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem.

dr n. med. Krzysztof Wróblewski, Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, UM, Łódź

Opracowano na podstawie: Bakris GL, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9721):1173-81.



Komentarz:

dr hab. med. Dariusz Moczulski
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Nefrodiabetologii, UM, Łódź

W leczeniu nadciśnienia tętniczego preferowanymi lekami są te wpływające na układ renina–angiotensyna. Ich rola w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę jest niepodważalna. Pozostaje pytanie, który z leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym powinien być wdrożony jako drugi, jeżeli stosowanie leków blokujących układ renina–angiotensyna nie daje oczekiwanego obniżenia ciśnienia. W badaniu ACCOMPLISH porównano

więc skojarzenie benazeprylu – inhibitora ACE – i amlodypiny z kombinacją benazeprylu z hydrochlorotiazylem. W analizie zdarzeń sercowo-naczyniowych połączenie z amlodypiną okazało się skuteczniejsze niż z hydrochlorotiazylem. Postanowiono więc przeprowadzić podobną analizę, aby stwierdzić, które połączenie leków wpływa korzystniej na zachowanie czynności wydalniczej nerek. Złożony punkt końcowy obejmował: podwojenie się stężenia kreatyniny w surowicy, obniżenie GFR <15 ml/min/1,73 m² lub konieczność rozpoczęcia dializ. Podobnie jak w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych w utrzymaniu czynności wydalniczej nerek skuteczniejsza okazała się kombinacja benazeprylu z amlodypiną niż benazeprylu z hydrochlorotiazylem.

Korzystny wpływ skojarzenia benazeprylu z amlodypiną na zachowanie czynności wydalniczej nerek stwierdzono głównie u ludzi starszych, czyli w wieku ≥ 65 lat.

Powstaje pytanie, czy wyniki tego badania rzeczywiście potwierdzają korzystny wpływ kombinacji benazeprylu z amlodypiną na czynność nerek i czy warto ją stosować zamiast benazeprylu z hydrochlorotiazylem. Nasuwają się tu pewne wątpliwości co

do takiego postępowania wynikające z następujących obserwacji.

Po pierwsze, badanie ACCOMPLISH nie zostało pierwotnie zaplanowane w celu zbadania wpływu różnych kombinacji leków na czynność wydalniczą nerek.

Po drugie, skuteczność skojarzenia benazeprylu z amlodypiną była widoczna głównie, gdy analizowano podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy. Nie stwierdzono takiego wpływu ani w analizie obniżenia GFR <15 ml/min/1,73 m², ani konieczności rozpoczęcia leczenia za pomocą dializ. Nie wiadomo więc, na ile pogorszenie czynności wydalniczej nerek zależy od szybkich zmian hemodynamicznych, a na ile od długotrwałych i nieodwracalnych zmian strukturalnych w kłębuszku nerkowym.

Po trzecie, połączenie benazeprylu z hydrochlorotiazylem w większym stopniu zmniejszało wydalanie albumin w moczu niż benazepryl z amlodypiną. Zwiększone wydalanie albumin w moczu jest czynnikiem ryzyka postępu przewlekłej choroby nerek. Obserwacja ta nie jest zgodna z dotychczasowymi poglądami i trudno znaleźć dla niej wiarygodne wytłumaczenie.

Po czwarte, korzystnego wpływu skojarzenia benazeprylu z amlodypiną nie stwierdzono, gdy osobno przeanalizowano przypadki chorych z cukrzycową chorobą nerek. Na podstawie badania ADVANCE u chorych na cukrzycę nadal najbardziej zalecaną kombinacją jest ta z diuretykiem tiazydowym.

Po piąte, badanie przeprowadzono z zastosowaniem hydrochlorotiazylu. Nie jest pewne, czy podobne wyniki uzyskano by z innym diuretykiem tiazydowym, np. z indapamidem wykazującym korzystne działanie nefroprotekcyjne u chorych na cukrzycę w badaniu ADVANCE.

Wyniki wskazują tylko, że połączenie inhibitora ACE z amlodypiną jest bezpiecznym sposobem leczenia nadciśnienia tętniczego i że warto je rozważyć u starszych pacjentów. W przypadku tego skojarzenia rzadziej niż przy stosowaniu inhibitora ACE z hydrochlorotiazylem występują działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Przewaga skojarzenia z amlodypiną nad połączeniem z hydrochlorotiazylem w zapobieganiu uszkodzenia nerek wymaga potwierdzenia w kolejnych zaprojektowanych w tym celu badaniach.