

¹Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu²Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

TRANSCEND i inne badania. Głos w debacie o ryzyku zawału serca u chorych leczonych inhibitorami enzymu konwertującego lub inhibitorami receptora angiotensyny

TRANSCEND and other trials. A voice in the debate on myocardial infarction in patients treated with converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers

W numerze piątym „Nadciśnienia Tętniczego” z 2008 roku mój przyjaciel prof. Zbigniew Gaciong zadedykował mi artykuł omawiający wyniki badania *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease* (TRANSCEND) [1]. Zrobił to nieprzypadkowo. Od lat polemizujemy na temat tego, czy leki blokujące receptor angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) są lekami równoważnymi czy nie. Uważam, że nie są. Moim zdaniem ACEI są korzystniejsze w działaniu naczynioprotekcyjnym, on zaś, że obie grupy są równoważne. Zrobił to nieprzypadkowo, bowiem ostatnio opublikowane wyniki badania TRANSCEND w porównaniu z wieloma innymi badaniami uprzednio oceniającymi skuteczność sartanów po raz pierwszy wypadły nieco korzystniej. Badanie dostarczyło mojemu oponentowi garść argumentów na rzecz hipotezy o równoważności obu tych grup. Tak się składa, że w tym samym numerze czasopisma inny przyjaciel, prof. Krzysztof Filipiak, również omówił wyniki badania TRANSCEND [2]. Podobnie jak Zbigniew

Gaciong, Krzysztof Filipiak także opowiada się za równoważnością obu grup leków. Nie po raz pierwszy osamotniony w swoich poglądach podejmuję dyskusję z większością. Przywołany do tablicy moją odpowiedź kieruję łącznie do obu Panów Profesorów.

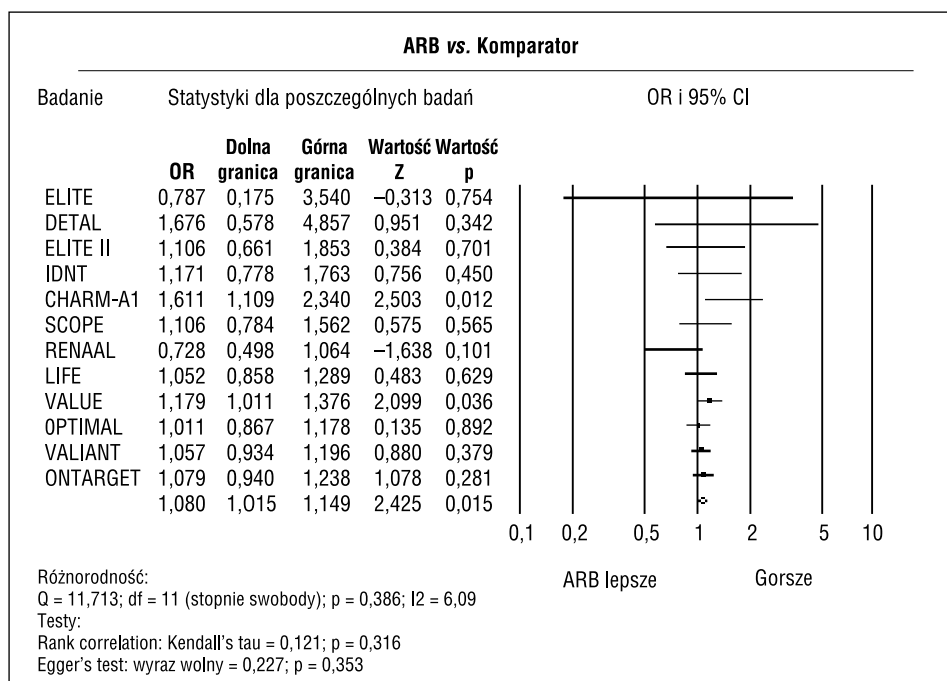
Przed i po badaniu ONTARGET

Spór wokół obu grup leków toczy się od 2004 roku, w którym Verma i Strauss postawili pierwsze pytanie, czy sartany mogą prowadzić do zawału serca [3]. Obszerny przegląd przeciwstawnych opinii opartych na ocenie wielu randomizowanych badań, różnorodnie skonstruowanych metaanaliz i metaregresji przedstawiłem w dwuczęściowym opracowaniu opublikowanym w 2008 roku na łamach „Kardiologii Polskiej” [4]. W pracy tej dowodziłem, że oczekiwane wyniki badania *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) nie zmieniły niekorzystnego wrażenia o sartanach. Skonstruowana przeze mnie nowa metaanaliza (ryc. 1), uwzględniająca dane z poprzednich badań [5], po dołączeniu wyników badania ONTARGET nadal dowodzi istotnego wzrostu ryzyka zawału serca u chorych leczonych sartanami o 8% [4]. W drugiej połowie 2008 roku opublikowano wyniki kolejnego badania dotyczącego telmisartanu — badania TRANSCEND. Badanie zmusza mnie do skomentowania jego wyników, tym bardziej że w poprzedniej pracy przedstawiłem postulat metodologiczny polegający na przyjęciu za metodę referencyjną me-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Stefan Grajek
I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel./faks: (061) 854-92-93
e-mail: stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl



Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851



Rycina 1. Ryzyko zawału serca: ARB vs. ACEI. „Uzupełniona” metaanaliza. (Strauss S., Hall A. + Grajek S.)
Figure 1. Risk of myocardial infarction: ARB vs. ACEI. More complete meta-analysis (Strauss S., Hall A. + Grajek S.)

taanalizy Straussa i Halla [5], do której należy wprowadzać wyniki kolejnych badań. Wprowadzanie badań spełniających odpowiednie kryteria (liczebność, randomizacja, czas obserwacji itd.), a więc takich jak TRANSCEND, umożliwia śledzenie zmian oszacowanego łącznego ryzyka zawału serca i określenia jego istotności.

Po badaniu TRANSCEND

Moje zastrzeżenia

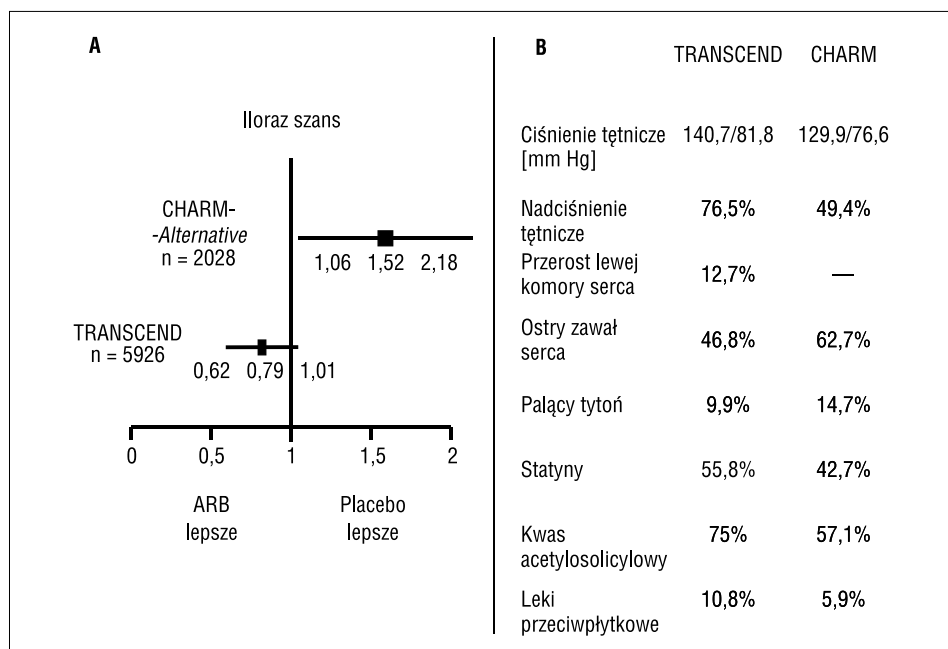
Pierwszorzędowy punkt końcowy składał się z: zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru mózgu i hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia i punkt ten nie różnił się istotnie między grupą placebo a aktywnego leczenia — iloraz szans [HR, *hazard ratio*] = 0,92 (0,81–1,05) [6]. A przecież autorom bardzo zależało na pozytywnym rezultacie, o czym świadczy fakt włączenia hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia. W starszych badaniach oceniających ARB u chorych z niewydolnością krążenia jedynie hospitalizacja z powodu niewydolności krążenia wypadła wyraźnie korzystnie na rzecz tej grupy leków. Subiektywność tego punktu dyskredytuje go w świetle obiektywnych wymogów medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*), a mimo to w badaniu TRANSCEND nie zdołano udowodnić istotnej jego redukcji HR = 1,05 (0,82–1,34) w porównaniu z placebo. Pozostaje zatem ocena drugorzędowego punktu końcowego, iden-

tycznego z pierwszorzędowym punktem badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), czyli zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca i udar mózgu. Jak wypadła ocena statystyczna tego punktu końcowego w porównaniu z placebo? Powiedzmy umiarkowanie: HR = 0,87 (0,76–1,0), p < 0,048 (wartość graniczna w analizie jednowymiarowej) i p < 0,068 (wartość nieistotna w analizie wielowymiarowej). Dla każdego zainteresowanego statystyką jest oczywiste, że istotność statystyczna ma istotnie większe znaczenie, jeżeli została potwierdzona analizą wielowymiarową uwzględniającą wielokrotność porównań poszczególnych podgrup. Wierzę również, że przez przeoczenie w polskiej wersji pracy publikowanej w „Nadciśnieniu Tętnicznym” [7] nie podano wartości p dla analizy wielowymiarowej, która w wersji oryginalnej umieszczona jest wytłuszczonym drukiem na pierwszej stronie pracy tuż za graniczną wartością dla oceny jednowymiarowej. Telmisartan nie był porównywany z aktywnym lekiem i obserwowana redukcja powikłań sercowo-naczyniowych może być następstwem istotnego spadku ciśnienia tętniczego w porównaniu z placebo (4,0/2,2 mm Hg). Dominujący efekt hipotensyjny (a nie plejotropowy) potwierdza fakt, że istotną redukcję zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca i udaru mózgu uzyskano jedynie w grupie 1969 chorych z ciśnieniem skurczowym powyżej 149 mm Hg. Ponadto, porównując wartość HR dla drugorzędowego punktu końcowego (identycznego z HOPE) w poszczegól-

nych podgrupach, nie sposób nie zauważyć, że u 2547 kobiet (w przeciwieństwie do mężczyzn [n = 3379]) wynik badania jest nieistotny. Co więcej, HR dla pierwszorzędnego punktu końcowego jest wyraźnie niekorzystny dla leku. Czyżby telmisartan nie wykazywał naczynioprotekcyjnego działania u kobiet? Proszę porównać uzyskane w podgrupach wyniki badania TRANSCEND z analogicznymi z badania HOPE [8]. Dramatyczna różnica — w tym ostatnim, we wszystkich podgrupach znacznie większa i zawsze istotna redukcja złożonego punktu końcowego.

Sądzę jednak, że dedykowanie mi artykułu przez prof. Gacionga było związane przede wszystkim ze znaczną (po raz pierwszy) redukcją **zawałów serca** w grupie telmisartanu. Porównując naczynioprotekcyjne działanie ACEI i ARB ocena tego powikłania jest szczególnie ważna. Przyjrzyjmy się uważnie uzyskanym wynikom. Zawał serca w grupie telmisartanu stwierdzono u 3,9% badanych, zaś w grupie placebo u 5,0%, HR = 0,79 (0,62–1,01), p = 0,059. W istocie nie jest to różnica istotna statystycznie. Z uwagi na wyraźnie korzystny efekt telmisartanu możemy uznać, że jest ona istotna granicznie. Porównajmy identyczny rezultat z badania HOPE: 9,9% (ramipril) vs. 12,3% (placebo), HR = 0,80 (0,70–0,90), p < 0,001. Czy niemal identyczna i istotna statystycznie (zyczliwie zaokrąglając wyniki badania TRANSCEND) redukcja ryzyka zawału serca (21% vs. 20%) oznacza, że oba leki są równoważne w dzia-

laniu? Pozornie można przyjąć, że tak. Trudno jednak to założenie utrzymać po obliczeniu liczby chorych niezbędnej do leczenia, aby zapobiec jednemu zawałowi serca (NNT, *number needed to treat*). Dla badania HOPE liczba ta wynosi 43 chorych, uwzględniając 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) od 27 do 91 chorych. W badaniu TRANSCEND liczba ta jest dwukrotnie wyższa i wynosi 99 chorych, po uwzględnieniu 95% CI waha się od 48 do 3482 chorych (sic!). To proste porównanie jednoznacznie wskazuje na znacznie skuteczniejsze naczynioprotekcyjne własności ramiprilu. Pozostając jednak wokół problemu zawału serca, nasuwa się kilka wątpliwości. Jak wspomniałem powyżej, zawał serca częściej obserwowano w grupie placebo niż telmisartanu — 5,0% vs. 3,9%, podobnie jak udary mózgu — 4,6% vs. 3,8%, a nawet hospitalizacje z powodu niewydolności serca — 4,5% vs. 4,3%. Dlaczego zatem te poważne punkty końcowe paradoksalnie nie przełożyły się na większą śmiertelność sercowo-naczyniową: telmisartan — 7,7% i placebo — 7,5% (śmiertelność całkowita była również wyższa w grupie telmisartanu: 12,3% vs. 11,7%)? Być może dlatego, że nie były to ciężkie i powikłane zawały serca czy udary mózgu. Pomijając ostatnie powikłanie, spróbujmy przeanalizować problem zawałów serca. Dla potrzeb analizy porównajmy wyniki badania TRANSCEND (telmisartan vs. placebo) z wynikami badania *Candesartan in Heart failure*



Rycina 2A. Porównanie ilorazów szans (OR) oszacowanych dla zawałów serca w badaniach TRANSCEND i CHARM-Alternative; **B.** Wybrane cechy kliniczne charakteryzujące obie populacje

Figure 2A. Comparison of estimated odds ratios (OR) for myocardial infarction from the TRANSCEND and CHARM-Alternative trials; **B.** Selected clinical characteristics of both study populations

— *Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM-Preserved)* (kandesartan *vs.* placebo) [9]. Mamy niezwykłą okazję porównać działanie ARB *vs.* placebo w podobnej populacji chorych. Dane dotyczące ryzyka zawału serca oraz wybrane cechy obu populacji zestawiono na rycinie 2A i B. Wpływ kandesartanu i telmisartanu na ryzyko zawału serca był całkowicie odmienny (ryc. 2A). Kandesartan w porównaniu z placebo zwiększał względne ryzyko zawału serca o 52%. W analogicznej sytuacji telmisartan zmniejszał je o 21%. Nie trzeba dodawać, że w łącznej analizie wpływ sartanów na ryzyko zawału serca byłby nieistotny z tendencją do jego wzrostu. Gdy zestawimy obie grupy, wyraźnie widać, że w populacji telmisartanu więcej było chorych z nadciśnieniem tętniczym i średnie wartości ciśnienia tętniczego są wyższe (ryc. 2B). W populacji kandesartanu więcej było chorych po zawałe serca, a średnie wartości ciśnienia tętniczego były mniejsze. Przy porównaniu obu populacji, nasuwają się trzy uwagi dotyczące oceny ryzyka zawału serca.

1. Patrząc na oba badania, nie można oprzeć się wrażeniu, że telmisartan od początku ma pewną przewagę. Większe wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego w badaniu TRANSCEND dają telmisartanowi (aktywny lek) w porównaniu z placebo możliwość uzyskania większej korzyści w postaci redukcji powikłań sercowo-naczyniowych. Każdy aktywny lek obniżający ciśnienie tętnicze w porównaniu z placebo musi w mniejszym lub większym stopniu zredukować powikłania sercowo-naczyniowe. W badaniu CHARM odsetek osób z podwyższonym ciśnieniem był mniejszy i mniejsze były wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego, zaś większy odsetek chorych po zawałe serca. Zgodnie z powszechną zasadą liniowej zależności „większa redukcja ciśnienia — większa redukcja powikłań” redukcja ryzyka zawału serca może być mniejsza, ale jednak uchwytana. Zaskakuje jednak wzrost ryzyka zawału serca. Zatem kandesartan wyłamuje się z powyższej prostoliniowej zależności, zwiększając — mimo spadku ciśnienia tętniczego — ryzyko zawału serca. Zmierzam do tego, że gdyby telmisartan zastosowano w populacji podobnej jak w CHARM-*Alternative*, redukcja zawału mogłaby być znikoma lub nawet ryzyko większe. Wielokrotnie dowodziłem, że tzw. plejotropowe (niezwiązane z redukcją ciśnienia) własności leków hipotensyjnych są bardziej uchwytne u osób z prawidłowym ciśnieniem, u których głębokość efektu hipotensyjnego jest niewielka. W populacji osób z podwyższonym ciśnieniem ten subtelny efekt jest „tłumiony” korzyściami wynikającymi z silniejszego działania hipotensyjnego. W moim przekonaniu ACEI w przeciwieństwie do ARB posiadają takie własności plejotropowe, co udowodniono w badaniach: *Survival And left Ventri-*

cular Enlargement (SAVE), Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA, HOPE). W tych badaniach u osób z prawidłowym ciśnieniem przy niewielkim spadku ciśnienia tętniczego obserwowano redukcję ryzyka zawału serca. Redukcja ryzyka po zastosowaniu sartanów zależy przede wszystkim od spadku ciśnienia tętniczego [10]. Dlatego populacja TRANSCEND (77% osób z podwyższonym ciśnieniem) „sprzyja” uzyskaniu dobrych wyników po leczeniu telmisartanem — jak i każdym innym aktywnym leku hipotensyjnym. Oczywiście porównując oba wyżej wymienione badania, można przywołać argument o potencjalnych różnicach między telmisartanem a kandesartanem. Wówczas trzeba zakwestionować efekt klasy tej grupy leków, co w świetle dotychczasowych wyników wydaje się niezwykle trudne.

2. Przy tak znacznym odsetku chorych z nadciśnieniem tętniczym — 13% miało elektrokardiograficzne cechy przerostu lewej komory — powstaje pytanie o definicję zawału serca. Niepokoii fakt, na ile w badaniu TRANSCEND rozpoznanie ostrego zawału serca było poprawne, a na ile w rozpoznaniu tym mieszczą się zmiany odcinka ST reprezentujące cechy przerostu i przeciążenia lewej komory. Zawał rozpoznawano w oparciu o klasyczne objawy kliniczne, enzymatyczne i nowy załamek Q, ale również o zmiany odcinka ST-T czy zmiany woltażu załamka R w V_1 i V_2 — dla zawału ściany tylnej, pojawienie się bloków odnog [6]. Te „dość swobodne” reguły rozpoznawania zawału serca uzasadniają podejrzenie o możliwości rozpoznawania zawału bez uniesienia odcinka ST, które to zmiany w istocie mogły być cechami przerostu i przeciążenia lewej komory, tzw. zawał serca z obniżeniem odcinka ST (*ST-depression AMI*) obserwuje się u 54,9% osób z podwyższonym ciśnieniem [11]. Cechy przerostu i przeciążenia lewej komory występują również w niedokrwieniu okolicy podśierdziowej. Ich przewlekły charakter i odmienny patomechanizm (brak krytycznych zmian tętnic nasierdziowych) nie odpowiadają klasycznej definicji zawału serca bez uniesienia odcinka ST. Takie zmiany nieopatrnie zakwalifikowane jako zawał serca mogą tłumaczyć „łagodność” klinicznego przebiegu i być przyczyną braku przełożenia redukcji zawałów serca na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i całkowitej.

3. Kolejne niepokojące spostrzeżenie to fakt, że w badaniu TRANSCEND istotną redukcję drugorzędowego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy + zawał serca + udar mózgu) obserwowano jedynie u chorych zażywających statyny. Problem „zbyt dobrego leczenia” (poruszany przez profesorów Gacionga i Filipiaka) omówię osobno w dalszej

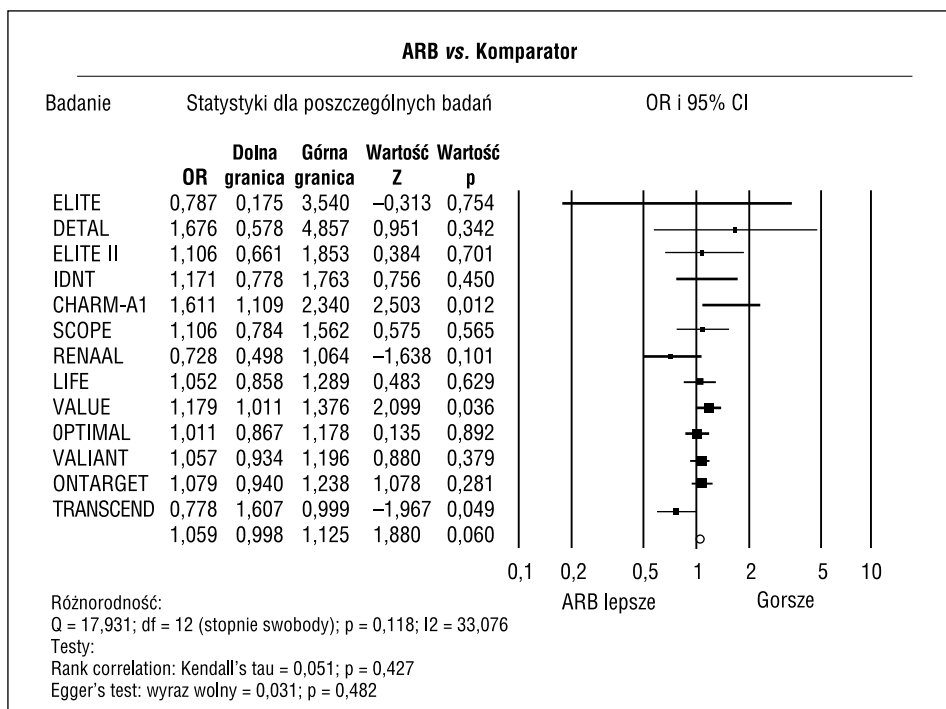
części pracy. Obecnie zwracam uwagę, że jeżeli telmisartan posiada jakieś dodatkowe własności protekcyjne na tętnice wieńcowe (działanie plejotropowe, niezależne od efektu hipotensyjnego), to powinny one się ujawnić szczególnie w podgrupie chorych nieprzyjmujących statyn. Tym bardziej, przy istotnym — w porównaniu z placebo — spadku ciśnienia tętniczego. Fakt, iż skuteczny efekt obserwuje się jedynie w grupie chorych leczonych statynami, każe wątpić w protekcyjny (plejotropowy) efekt telmisartanu i wskazuje na konieczność interakcji leku ze statynami w uzyskaniu redukcji powikłań sercowo-naczyniowych.

Reasumując, na podstawie uważnej analizy wyników badania TRANSCEND można przedstawić wiele krytycznych uwag, które nie są jednoznacznie korzystne dla telmisartanu. Autorzy pracy mają tego pełną świadomość, pisząc: „The data suggests that telmisartan confers a modest benefit when added to other proven therapies. In view of the drug’s tolerability an effects on the cardiovascular endpoints telmisartan could be regarded as a potential treatment for patients with vascular disease or high-risk diabetes if they are unable to tolerate ACE inhibitors”. Autorzy TRANSCEND nie uważają telmisartanu za lek równoważny dla ACEI. Polscy komentatorzy są znacznie bardziej optymistyczni, domagając się uznania równoważności telmisartanu i ramiprilu, a tym samym zamiennego stosowania obu grup leków u chorych wysokiego ryzyka.

Historia trzech metaanaliz

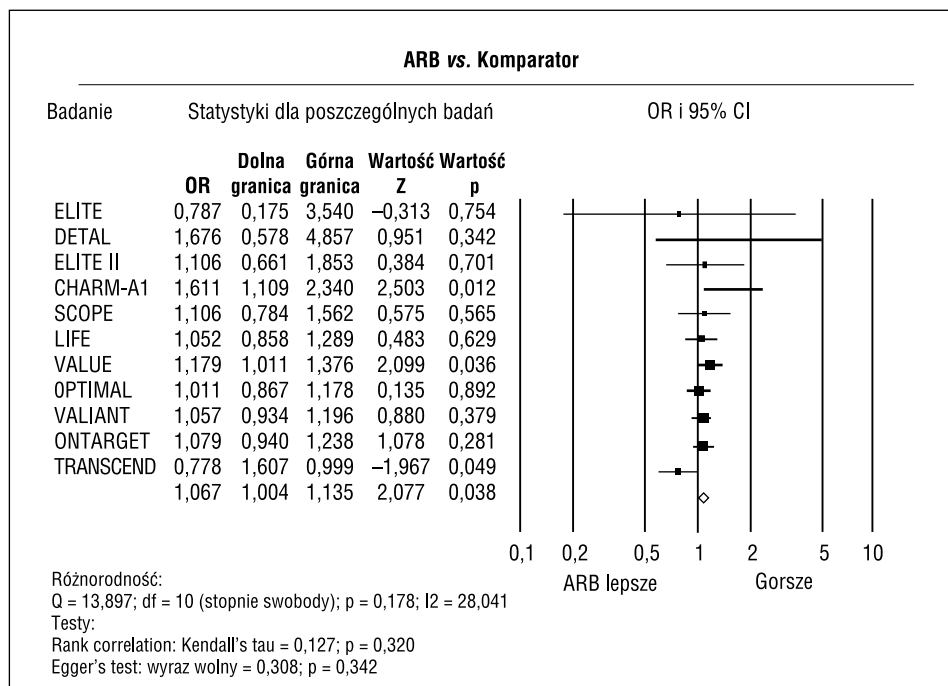
Na rycinie 1 przedstawiono metaanalizę dotyczącą występowania ryzyka zawału serca u chorych leczonych ACEI i ARB. Skonstruowano ją poprzez dodanie wyników badania ONTARGET do metaanalizy Straussa i Halla [5]. Jak wiadomo, autorzy ci dowiedli, że u chorych leczonych ARB w przeciwieństwie do chorych leczonych ACEI obserwuje się istotny wzrost ryzyka zawału serca o 8%. Metaanalizę tę skonstruowano przed ukończeniem badania ONTARGET. Po ogłoszeniu jego wyników [12] „wbudowałem” do metaanalizy dane dotyczące częstości występowania zawału serca w ramieniu ramiprilu (4,8%) i telmisartanu (5,2%). Jak wynika z danych przedstawionych na rycinie 1, wyniki badania ONTARGET nie zmieniły niekorzystnego rezultatu dla sartanów. Nadal obserwujemy istotny, 8-procentowy wzrost ryzyka zawału serca u chorych leczonych ARB. W drugiej połowie 2008 roku przedstawiono wyniki badania TRANSCEND [6]. Należy zatem uwzględnić również to badanie. Do swojej metaanalizy Strauss i Hall włączyli zarówno badania porównujące ARB z aktywnym lekiem, jak i z placebo. Odpowiednia liczebność, kryterium randomizacji, wystarczająco długi okres obserwacji są w badaniu TRANSCEND spełnione.

Wyniki kolejnej metaanalizy przedstawiono na rycinie 3. Nadal utrzymuje się niekorzystny dla sartanów wzrost ryzyka zawału serca, jednak jest on



Rycina 3. Ryzyko zawału serca: ARB vs. ACEI po dołączeniu badania TRANSCEND

Figure 3. Risk of myocardial infarction: ARB vs. ACEI after including data from TRANSCEND study



Rycina 4. Ryzyko zawału serca: ARB vs. ACEI po wyłączeniu badań IDNT i RENAAL

Figure 4. Risk of myocardial infarction: ARB vs. ACEI after including data from the IDNT and RENAAL trials

mniejszy, wynosi 6% i jest nieistotny statystycznie (0,998–1,125). Zabrakło dwóch tysięcznych i jakkolwiek u niektórych chorych leczonych ARB ryzyko zawału jest większe (nawet o 12,5%), to moi opo-
 nenci (zwolennicy poglądu o neutralności ACEI i ARB) z satysfakcją ten brak istotności będą podkre-
 ślać. Sądząc po entuzjastycznych komentarzach ba-
 dania TRANSCEND (w niczym nieusprawiedliwio-
 nych), będą zapewne uważać rezultat tej metaana-
 lizy za korzystną zmianę niekorzystnej opinii o wzro-
 ście ryzyka zawału serca po leczeniu sartanami.
 Strauss i Hall włączyli do metaanalizy wszystkie ba-
 dania spełniające ustalone kryteria — do 2005 roku, za-
 tem również chorych z nadciśnieniem tętniczym i ne-
 fropatią cukrzycową: *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*
 (IDNT), *Reduction of Endpoints in NIDDM with the An-
 giotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) [13, 14].
 To właśnie w tych dwóch badaniach, z uwagi na kor-
 zystne efekty nefrologiczne, mimo niekorzystnego
 i/lub obojętnego wpływu na powikłania sercowo-na-
 czyniowe, zapoczątkowano szerokie stosowanie starta-
 nów. Przynajmniej uczciwie — chory z niewydolnością
 nerek, cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym odróżnia
 się od pacjenta z nadciśnieniem tętniczym i/lub niewy-
 dolnością serca, ale dobrą funkcją nerek. Logicznie uza-
 sadnione jest zaostrzenie liberalnych — co do wyboru
 populacji — kryteriów Straussa i Halla i wyłączenie
 chorych z nefropatią cukrzycową. Otrzymamy wów-
 czas zbliżoną pod względem kardiologicznym popula-

cję reprezentującą chorych z nadciśnieniem tętniczym
 i/lub przebyłym zawałem serca i/lub współistniejącą
 niewydolnością serca, ale bez niewydolności nerek.
 Wyniki takiej metaanalizy przedstawia rycina 4.
 Wniosek z niej wypływający jest oczywisty. **W popu-
 lacji chorych bez niewydolności nerek leczenie sarta-
 nami zwiększa istotnie ryzyko zawału serca o 7%.**
 Przyjęte kryteria włączenia/wyłączenia w konstruowa-
 niu metaanalizy są w pełni dopuszczalne i problemy
 te szczegółowo przedstawiłem w poprzedniej pracy [4].
 Tak więc badanie TRANSCEND również nie zmie-
 niło niekorzystnej opinii o wzroście ryzyka zawału
 serca u chorych leczonych sartanami. Może ją nieco
 „osłabiło” (redukcja ryzyka z 8% do 7%), ale podkre-
 ślone powyżej zastrzeżenia metodologiczne pozwa-
 lają wątpić w to „osłabienie”.

Mój przyjaciel prof. Zbigniew Gaciong w komenta-
 rzu pisze: „Można zatem stwierdzić, że sartany nie
 przewyższają inhibitorów ACE skutecznością, ale sta-
 nowią bezpieczniejszą opcję dla szerokiej grupy pacjen-
 tów z nadciśnieniem tętniczym”. Przypomina więc, że
 ARB nie przewyższają ACEI — co mnie cieszy — ale
 też nie próbowano więcej (porażka badania VALIANT
 [*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*]) prze-
 prowadzić porównania typu *superiority*, co najwyżej
 analizę typu *non-inferiority*. Jak wiemy, testowany lek
 „niegorszy” nie jest jednak lekiem „równoważnym”
 z porównywanym. Nie rozumiem jednak, dlaczego
 prof. Zbigniew Gaciong uważa, że sartany są bezpiec-

niejszą opcją terapeutyczną, tym bardziej że — jak sam pisze — nie przewyższają skutecznością ACEI. Dla mnie leki bezpieczniejsze to leki skuteczniej chroniące chorego przed wystąpieniem groźnych powikłań sercowo-naczyniowych. A te oczekiwania lepiej spełniają ACEI. Myślę, że Profesor ma na myśli lepszą tolerancję sartanów, z czym bez wątplenia należy się zgodzić i co jest niezwykle korzystną cechą tej grupy leków. Dobra tolerancja (zwiększająca *compliance*) predestynuje ich stosowanie u znacznej liczby chorych z nadciśnieniem tętniczym, jednak bez współistniejących powikłań miażdżycowych. W tej podgrupie z uwagi na lepsze własności naczynioprotekcyjne powinny być stosowane ACEI, a w przypadku ich nietolerancji ARB. Podobnie uważają autorzy badania TRANSCEND.

Cztery ważne kwestie prof. Krzysztofa Filipiaka

Spośród czterech kwestii poruszonych przez mojego przyjaciela druga i trzecia interesują mnie szczególnie — niebawem wyjaśnię to szczegółowo. Obecnie chcę podkreślić, że nie dyskutuję z pierwszą, dotyczącą znakomitej tolerancji sartanów. Podobnie jak prof. Gaciong uważam ten fakt za wartościową klinicznie cechę tej grupy leków. Z uwagami zawartymi w drugiej części kwestii czwartej i dotyczącymi 337 chorych z ciężkimi reakcjami uczuleniowymi po ACEI nie ma co dyskutować. Fakty są oczywiste i w zasadzie dotyczą problemu tolerancji leków, a zatem zagadnieniu poruszonemu w kwestii pierwszej.

Analizując pierwszą część kwestii czwartej i dotyczącą analizy drugorzędowych punktów końcowych nie będę już tak życzliwy. O ile prof. Filipiak podkreśla korzyści wynikające z istotnego zmniejszenia liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, mniejszego odsetka chorych z przerostem lewej komory serca (EKG) i powikłaniami cukrzycowymi, to powinien dostrzec także rozczarowujące, tj. niezgodne z usprawiedliwionymi oczekiwaniami, wyniki. Pozwolę sobie je przypomnieć. Nie zdołano udowodnić zmniejszenia hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a przecież — musi to przyznać prof. Filipiak — na podstawie wyników z poprzednich badań z ARB oczekiwano po telmisartanie korzyści w tym zakresie. W kontekście szczególnie interesującego mnie działania protekcyjnego na tętnice wieńcowe nie zdołano wykazać istotnej redukcji (jakkolwiek obserwowano korzystną tendencję) konieczności rewaskularyzacji czy hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej i zmian w EKG. Niewielka poprawa w tym zakresie, podobnie jak istotna redukcja liczby chorych z przerostem lewej komory,

jest przede wszystkim następstwem oczywistego efektu hipotensyjnego. Wpływ na zmniejszenie odsetka zachorowań na cukrzycę jest powszechnie znaną właściwością tej grupy leków. Należy jednak zwrócić uwagę na to, iż śmiertelność całkowita (punkt drugorzędowy! — jaka drastyczna zmiana preferencji klinicznych w ostatnich latach) była większa w grupie telmisartanu (12,3%) *vs.* placebo (11,7%), HR = 1,05 (0,90–1,22!). U niektórych telmisartan zmniejszał względne ryzyko śmiertelności całkowitej o 10%, u innych zwiększał nawet o 22%. Podobny rezultat otrzymano dla śmiertelności sercowo-naczyniowej — telmisartan (7,7%) *vs.* placebo (7,5%), HR = 1,03 (0,85–1,24). Zainteresowanych czytelników odsyłam do analogicznych wyników z badania HOPE — przygniatająca przewaga ramiprilu *vs.* placebo. Bez popadania w emocjonalny ton — szkodliwy dla rzeczowej dyskusji — nie przeprowadzę analizy porównawczej obu badań. Przypomnę tylko, że w badaniu HOPE zarówno śmiertelność całkowita, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych były punktami pierwszorzędownymi!

Ta część mojego komentarza pozwala mi przejść do drugiej ważnej kwestii prof. Filipiaka, która podobnie jak trzecia dotyka bardziej złożonych problemów związanych z metodologią i interpretacją badań w ogóle. W kwestii drugiej mój przyjaciel zrzęcznie odwołuje się do pozornie logicznej figury; jeżeli ramipril jej lepszy (>) od placebo (HOPE) i telmisartan lepszy (>) od placebo (TRANSCEND), to ramipril jest tak samo skuteczny (=) jak telmisartan (ONTARGET), więc w istocie skuteczność obu leków jest taka sama. Stąd znak równości na skonstruowanej przez niego rycinie 1 [2]. Uważam to za nieusprawiedliwione uproszczenie. O ile złożony punkt końcowy: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca i udar mózgu w badaniach HOPE i ONTARGET były równoważne, o tyle w zakresie zawału serca takiej zależności nie stwierdzono. Uproszczona kalkulacja przedstawia się następująco. W badaniu HOPE ramipril w porównaniu z placebo o 24% zmniejszał (odwrotność nadmiaru względnego wzrostu ryzyka zawału w grupie placebo) ryzyko zawału serca. Dane przedstawiają się następująco: placebo 12,3% *vs.* ramipril 9,9%, iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 1,24, 95% CI: 1,1–1,39. Połowę umownej skuteczności działania ramiprilu wyznacza granica 12%, czyli 1,12. Telmisartan, jeśli miałyby posiadać podobne właściwości protekcyjne przy porównaniu z ramiprilem, nie powinien tej granicy przekroczyć. W klinicznej definicji *non inferiority* lek testowany (telmisartan) w zakresie 97,5% CI nie powinien być o połowę gorszy od leku kontrolnego (ramiprilu). Jakże zaś były oszacowane wartości zawału serca dla

telmisartanu i ramiprilu w badaniu ONTARGET? Wynosiły odpowiednio 5,2% vs. 4,8%, 1,07, 95% CI: 0,94–1,23. Oznacza to, że telmisartan w zakresie górnej 95-procentowej granicy przekroczył — tym bardziej byłoby to oczywiste dla kryterium 97,5% — wyznaczoną granicę 1,12, oszacowaną dla nadmiaru względnego ryzyka zawału serca w grupie placebo. Lek ten nie daje tak skutecznej prewencji zawału serca jak ramipril, nie jest lekiem równoważnym (*equivalence*), co najwyżej spełnia kryterium *non-inferiority*. Przynajmniej w kontekście zawału serca znak równości (=) na rycinie skonstruowanej przez prof. Filipiaka jest mylący i niesprawiedliwiony. Podobnie przewaga (>) leków nad grupą placebo nie jest dla obu tak jednoznaczna. Cała moja odpowiedź na artykuły profesorów Gacionga i Filipiaka ma na celu podkreślenie, że w istocie przewaga telmisartanu nad grupą placebo jest istotna granicznie (niepotwierdzona analizą wielowymiarową). Ponadto w zakresie wielu podgrup (np. płeć, niskie wartości ciśnienia tętniczego, grupa nieleczonych statynami) różnice w zakresie pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego są nieistotne. W badaniu HOPE takiego zróżnicowania nie obserwujemy. Ramipril jest zawsze jednoznacznie lepszy. Gdybym więc konstruował podobną rycinę, to dla badania HOPE podtrzymałbym znak przewagi (>) ramiprilu nad placebo, natomiast w badaniu TRANSCEND dla telmisartanu znak „≥”.

W dalszej części drugiej kwestii podnoszony jest również argument — zgłaszany także przez prof. Gacionga — dotyczący coraz skuteczniejszego leczenia chorych w grupie placebo. Argument ten jest przytaczany w celu wyjaśnienia słabszych od oczekiwanych rezultatów badania TRANSCEND. Wynik każdego badania w niemalym stopniu zależy od stopnia „schorowania” badanej populacji (miarą są wskaźniki śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej w grupie placebo) oraz od stopnia intensywności leczenia farmakologicznego. W populacjach wysokiego ryzyka zgonu, na przykład po zawale serca (znaczna liczba pacjentów z niewydolnością krążenia) śmiertelność całkowita koreluje z odsetkiem chorych zażywających leki moczopędne [15]. Z kolei bezwzględna redukcja śmiertelności całkowitej po leczeniu lekiem aktywnym koreluje z wyjściową śmiertelnością całkowitą w grupie placebo [15]. Innymi słowy: im większe jest ryzyko zgonu w badanej populacji i im gorzej jest ona leczona, tym większe szanse na istotną skuteczność ocenianego leku. Nie sposób nie zauważyć, że na przestrzeni ostatnich 10–15 lat coraz lepsze leczenie farmakologiczne, ogólny spadek śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej powodują, iż ta pierwsza nie jest już najważniejszym punktem pierwszorzędowym — staje się punk-

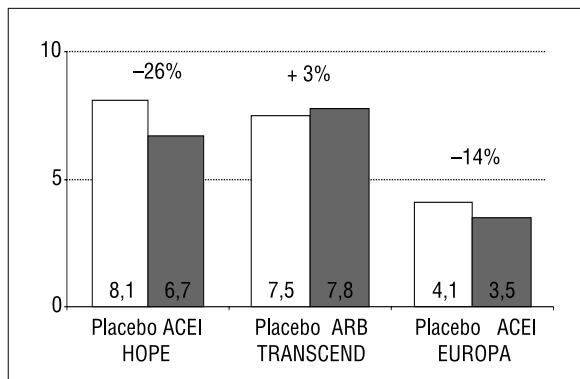
tem drugorzędowym. Ta druga jest również tylko elementem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego. Porównując populacje HOPE i TRANSCED można stwierdzić zbliżone ryzyko: śmiertelność całkowita w grupach placebo w pierwszym badaniu — 12,2%, w drugim — 11,7%. Zastanawia jednak drastyczna różnica w występowaniu zawałów: HOPE — 9,9% vs. TRANSCEND — 3,9%. Rzeczywiście, leczenie farmakologiczne było lepsze w populacji TRANSCEND niż HOPE. Prof. Filipiak, chcąc podkreślić jego wpływ na uzyskane wyniki, zρέcznie zestawiał na rycinie 3 wyniki zgonu/zawału serca/udarunku mózgu łącznie z obu tych badań. Zestawienie sugeruje, że mimo „trudnej” sytuacji, w której znalazł się telmisartan, wypadł on korzystnie. Interpretacja ta wiąże się z ukrytym założeniem, że testowany lek jest dobry, tylko „pozostałe terapie” uniemożliwiają mu ujawnienie jego specyficznych właściwości. Łatwo stworzyć interpretację odwrotną. Może „pozostałe leki” są tak dobre, że mimo pewnych dodatkowych właściwości dodanie testowanego leku nie zwiększy istotnie skuteczności dotychczasowej terapii? Sytuację taką potwierdzono w metaanalizach u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Dodanie ACEI nie przynosiło tym chorym dodatkowych korzyści [16]. Autorzy metaanaliz nie uwzględnili jednak ewidentnego efektu klasy wśród ACEI. Naczynioprotekcyjny efekt ACEI jest bardzo zróżnicowany; od braku jakiegokolwiek wpływu, do głębokiej, istotnej redukcji ryzyka zawału serca [17]. Autorzy metaanaliz zwrócili jednak uwagę na zdecydowaną przewagę statyn (w badaniu TRANSCEND istotne korzyści odnosi właśnie grupa leczona tymi lekami) w redukcji śmiertelności i brak dodatkowego wpływu złożonych zestawów terapeutycznych na jej redukcję. Powtórzmy zatem pytanie: może telmisartan w zakresie protekcji naczyniowej dobrze leczonym chorym wysokiego ryzyka nie oferuje dodatkowych korzyści? Wierzę w efekt klasy wśród ACEI, dlatego z przekory przedstawiam inne porównanie na rycinie 5 i tabeli I, dotyczące badań HOPE, TRANSCEND i EUROPA [18]. Jak wynika z przedstawionych danych, populacja badania EUROPA charakteryzowała się najmniejszym ryzykiem i na dodatek była najlepiej leczona spośród porównywanych. Zestawienie to dowodzi, że — wbrew sugestiom komentatorów, między innymi profesorów Gacionga i Filipiaka — nawet w takich populacjach można uzyskać dodatkowe korzyści. Warunkiem jest dodanie leku o silnych własnościach naczynioprotekcyjnych. Moim zdaniem telmisartan w przeciwieństwie do perindoprilu i ramiprilu ich nie posiada. Przyznaję, że takie swobodne porównania mogą prowadzić do

Tabela I. Porównanie leczenia w populacjach HOPE, TRANSCEND i EUROPA

Table I. Comparison of the treatment of the HOPE, TRANSCEND and EUROPA trials populations

	HOPE Placebo vs. ramipril (%)	TRANSCEND Placebo vs. ramipril (%)	EUROPA Placebo vs. perindopril (%)
Kwas acetylosalicylowy	76,9 vs. 75,3	74,4 vs. 75,0	92,7 vs. 91,9
Klopidogrel/tiklopidyna		10,8 vs. 10,6	
Leki blokujące receptory β	39,8 vs. 39,2	57,7 vs. 59,3	61,3 vs. 62,0
Statyny	26,8 vs. 28,4	54,7 vs. 55,7	57,8 vs. 57,3
lub inne leki hipolipemizujące			69 po 3 latach
Rewaskularyzacja			
PTCA	17,3 vs. 18,0	25,8 vs. 19,2	29,4 vs. 29,3
CABG	25,9 vs. 25,7	18,5 vs. 19,2	29,5 vs. 29,0

PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) — przeszkońska angioplastyka wewnątrznaczyniowa; CABG (coronary artery bypass grafting) — pomostowanie aortalno-wieńcowe



Rycina 5. Porównanie śmiertelności sercowo-naczyniowej: HOPE, TRANSCEND i EUROPA

Figure 5. Comparison of cardio-vascular mortality in the HOPE, TRANSCEND and EUROPA trials

błędnych interpretacji. Analiza porównawcza wyników wielkich badań stanowi jednak punkt wyjścia dla interesujących spostrzeżeń i budowania hipotez.

Najbardziej interesująca dla mnie jest trzecia ważna kwestia poruszona przez prof. Filipiaka. W istocie stanowi ona coś, co można by nazwać „metafizyką statystyki”. Dotyczy problemu liczebności badanych. Nie od dzisiaj wiemy — a utwierdzają nas w tym przekonaniu metaanalizy czy metaregresje — że niewielkie i nieistotne różnice nabierają mocy statystycznej ze wzrostem liczby badanych. Nie można więc wykluczyć, że istotność minimalnych różnic to tylko kwestia dobrania odpowiedniej liczebności badanych. Kto wie, czy nie ma racji jeden z moich oponentów, który powiada: „nie ma złych leków, są tylko źle zaplanowane (mała liczebność) badania”.

Coraz mniejsza śmiertelność w populacji ogólnej, coraz lepsze metody leczenia zmuszają organizatorów badań do zwiększania liczby chorych i/lub wydłużania cza-

su obserwacji, aby badanie mogło uzyskać właściwą moc statystyczną. To znaczy udowodnić istotność znikomych różnic. Mam nadzieję, że nadal obowiązuje hipoteza zerowa i brak jakichkolwiek przesłanek myślenia życzeniowego. Pozostaje zatem wierzyć w te deklaracje, chociaż zdrowy rozsądek wątpi. Nadto nieuprawnione interpolowanie wyników na populację ogólną powoduje, że niewielkie różnice ustalone w badaniu „przełożone” na wielkie liczby populacji ogólnych wyolbrzymiają zagrożenia. Jaką zatem miarą skuteczności mamy się kierować przy wyborze leku, skoro wszystkie osiągają istotnie statystycznie sukcesy? A jeżeli nawet nie są lepsze czy równoważne, to przynajmniej niegorsze. Rozważania na ten temat przekraczają rozmiary tego artykułu, ale sądzę, że nie ma dobrej rady i nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Mogę zaproponować zwrócenie większej uwagi na ważny wskaźnik: liczbę chorych niezbędnych do leczenia, aby zapobiec wystąpieniu jednego powikłania sercowo-naczyniowego (NNT).

Prof. Filipiak za autorami badania TRANSCEND przytacza łączną analizę tego badania i badania *Prevention Regiment for Effectively Avoiding Second Strokes* (PRoFESS) [19]. Chociaż oba zaprojektowano w innym celu (PRoFESS — prewencja wtórna po udarze), a populacje były dość zróżnicowane (PRoFESS — nie było chorych po zawale serca, z dławicą piersiową i niewydolnością krążenia), to chęć zwiększenia liczby badanych w nadziei uzyskania istotności statystycznej była decydująca. W efekcie sumowania uzyskano istotność statystyczną pierwszorzędowych punktów końcowych obu badań łącznie. Częstość zawałów serca w badaniu PRoFESS, które pojawiły się w trakcie 4-letniej obserwacji (przypadkowo prewencja pierwotna w populacji małego ryzyka), była minimalna i identyczna w grupie leku i placebo — 1,7%. Łączna analiza obu badań dla zawału serca — mimo

wzrostu liczebności — nie jest już nawet granicznie istotna. Redukcja ryzyka względnego (RRR, *relative risk reduction*) z 21% w badaniu TRANSCEND spadła do 10%, OR = 0,91 (0,765–1,060).

Wspólnym mianownikiem pozwalającym na takie „przeliczenie” danych był fakt, że w obu badaniach telmisartan porównywano z placebo. Wyniki łącznej analizy — za autorami TRANSCEND — przytacza prof. Filipiak w tabelach II i III swojej pracy [2]. W odpowiedzi — na potrzeby klinicznej refleksji — prezentuję kolejne dwie tabele (tab. II i III). Przedstawiają one redukcję ryzyka bezwzględnego (ARR, *absolute risk reduction*), RRR oraz liczbę NNT oszacowaną dla obu omawianych badań. Jak widać z danych w tabeli II, NNT oszacowana łącznie wynosi 104 chorych. Co prawda jest istotna statystycznie ($p < 0,026$), ale o 21 chorych większa od analogicznego wskaźnika z badania TRANSCEND. W obu badaniach ARR i RRR oszacowane odrębnie były nieistotne. Czym zatem kierować się w ocenie skuteczności leku: istotnością statystyczną czy mniejszą NNT? W tabeli III mamy sytuację podobną, NNT oszacowane dla badania TRANSCEND było niemal dwukrotnie mniejsze od oceny łącznej (56 *vs.* 100), jakkolwiek ta ostatnia reprezentowała wyraźny poziom istotności ($p < 0,013$), a pierwsza wartość graniczną ($p < 0,045$). Nie podejmuję się jednoznacznej rekomendacji w wyborze któregośkolwiek ze wskaźników. Zwracam tylko uwagę, że osiągnięcie poziomu istotności drogą zwiększania liczby badanych prowadzi do wyraźnego wzrostu NNT. W kategoriach efektywności i kosztów leczenia takie postępowanie staje się mało racjonalne.

Na koniec pragnę dorzucić jeszcze jeden argument. Jak wspomniałem, populacje chorych w badaniach PROfESS, TRANSCEND i CHARM-*Alternative* były różne, a cele badań odmienne. Wspólne było ramię placebo. Można zatem spróbować ocenić ryzyko wystąpienia zawału serca u chorych leczonych ARB *vs.* placebo. W CHARM-*Preserved* 20%

chorych w grupie placebo zażywało niekontrolowany ACEI, ponadto jest to zupełnie specyficzna populacja chorych z rozkurczową niewydolnością krążenia. Z tej przyczyny nie można włączyć tego badania do oceny. Rycina 6 przedstawia wynik najnow-

Tabela II. Bezwzględne (ARR) i względne (RRR) ryzyko pierwszorzędowego punktu końcowego oraz liczba chorych niezbędna do leczenia w celu zapobieżenia jednemu incydentowi sercowo-naczyniowemu (NNT) oszacowane w badaniach PROfESS i TRANSCEND

Table II. ARR and RRR for the primary end-point and NNT to avoid one cardio-vascular event estimated in the PROfESS and TRANSCEND trials

	ARR CI ± 95%	RRR (%) ± 95% CI	NNT ± 95% CI
PROfESS	0,9 [-0,1-(+1,8)]	6,2 [-0,4-(+12,4)]	111 (55-∞)
TRANSCEND	1,2 [-0,7-(+3,11)]	7,2 [-4,2 (+17,3)]	83 (32-∞)
łącznie	1,0 (0,1-1,8)	6,5 (0,8-11,8)	104 (56-882)

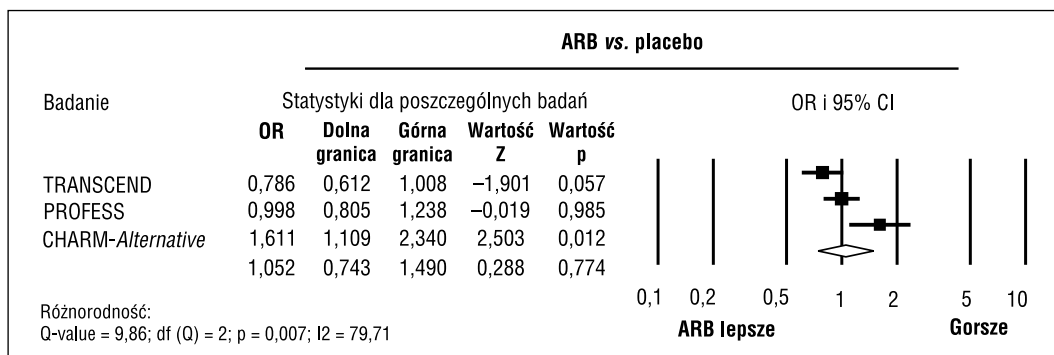
ARR (*absolute risk reduction*) — redukcja ryzyka bezwzględnego; RRR (*relative risk reduction*) — redukcja ryzyka względnego; NNT (*number needed to treat*) — liczba pacjentów niezbędnych do leczenia

Tabela III. Bezwzględne (ARR) i względne (RRR) ryzyko drugorzędowego punktu końcowego (HOPE) oraz liczba chorych niezbędna do leczenia w celu zapobieżenia jednemu incydentowi sercowo-naczyniowemu (NNT) oszacowane w badaniach PROfESS i TRANSCEND

Table III. ARR and RRR for the secondary end-point and NNT to avoid one cardio-vascular event estimated in the PROfESS and TRANSCEND trials

	ARR CI ± 95%	RRR (%) ± 95% CI	NNT ± 95% CI
PROfESS	0,8 [-0,1-(+1,7)]	6 [-1- (+ 12)]	125 (58-∞)
TRANSCEND	1,8 (0,04-3,6)	12 (0-23)	56 (28-2576)
łącznie	1,0 (0,2-1,8)	7 (1-13)	100 (56-882)

ARR (*absolute risk reduction*) — redukcja ryzyka bezwzględnego; RRR (*relative risk reduction*) — redukcja ryzyka względnego; NNT (*number needed to treat*) — liczba pacjentów niezbędnych do leczenia



Rycina 6. Ryzyko zawału serca: ARB vs. placebo

Figure 6. Risk of myocardial infarction: ARB vs. placebo

szej metaanalizy. Nie pozostawia on złudzeń: **sartany w porównaniu z placebo nie zmniejszają ryzyka zawału serca, jakkolwiek w każdym z tych badań istotnie redukowały ciśnienie tętnicze.** Zwracam uwagę, że w przypadku ARB — historycznie młodszych od ACEI — brakowało dostatecznej liczby randomizowanych badań oceniających skuteczność prewencji zawałów serca w trakcie ich stosowania w porównaniu z placebo. Dzisiaj niespodziewanie mamy taką okazję.

Pozostając z całym szacunkiem dla moich wybitnych adwersarzy, podtrzymuję swoje stanowisko. Nadal brakuje twardych dowodów, aby przyjąć hipotezę o naczynioprotekcyjnej równoważności ACEI i ARB. Ryzyko zawału serca u chorych leczonych sartanami jest większe.

Piśmiennictwo

- Gaciong Z. TRANSCEND — czy wyniki terapii sartanami wykraczają poza oczekiwania? *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 394–396.
- Filipiak K. Badanie TRANSCEND — co powinien o nim wiedzieć kardiolog, hipertensjolog i internista? *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 397–400.
- Verma S., Strauss M. Angiotensin receptors blockers and myocardial infarction. These drugs may increase myocardial infarction and patients may need to be told. *Brit. Med. J.* 2004; 329: 1249–1250.
- Grajek S. Czy inhibitory receptora angiotensyny zwiększają ryzyko zawału serca? Część I i II. *Kardiologia Polska* 2008; 66: 1313–1324.
- Strauss M., Hall A. Do angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction. Unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838–854.
- The TRANSCEND Investigators. Effect of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
- Uruski P. Wpływ antagonisty receptora angiotensyny — telmisartanu na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów wysokiego ryzyka nietolerujących inhibitorów konwertazy angiotensyny — badanie TRANSCEND. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 289–394.
- The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
- Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776.
- Blood Pressure Lowering-Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J. Hypertension* 2007; 25: 951–958.
- Abrignani M., Dominguez L., Biondo G. i wsp. In-hospital complication of acute myocardial infarction in hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 165–170.
- The ONTARGET Investigator, telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Eng. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
- Lewis E., Hunsicker L., Clarke W. i wsp. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Eng. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
- Brenner B., Cooper M., De Zeeuw D. i wsp. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Eng. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
- Grajek S. Inhibitory konwertazy angiotensyny a stabilna choroba wieńcowa. W: *Inhibitory konwertazy angiotensyny.* Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.) *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005; 15.
- Hippisley-Cox J., Couplan C. Effect of combinations of drug on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *Brit. Med. J.* 2005; 330: 1059–1063.
- Grajek S. The landscape after PEACE: do all ACE inhibitors act in an identical way? *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (2): 265–274.
- The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
- Yusuf S., Diener H., Sacco R. i wsp. Telmisartan to prevent stroke and cardiovascular events. *N. Eng. J. Med.* 2008; 359: 1–13.