

Wpływ antagonisty receptora angiotensyny — telmisartanu na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów wysokiego ryzyka nietolerujących inhibitorów konwertazy angiotensyny — badanie TRANSCEND

Paweł Uruski

Opracowano na podstawie:

1. *The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. The Lancet 2008; DOI:10.1016/S0140-6736(08) 61242-8.*

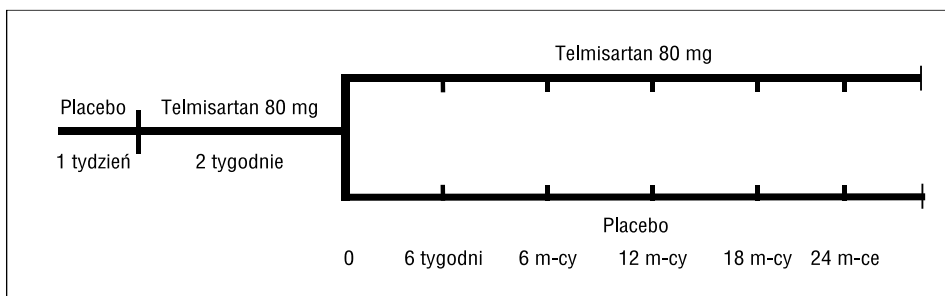
2. *Prezentacja wyników badania TRANSCEND na zjeździe European Society of Cardiology w Monachium.*

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) redukują śmiertelność, ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i niewydolności serca u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi lub cukrzycą z uszkodzeniami narządowymi. Jednak ponad 20% pacjentów — szczególnie kobiety i Azjaci — nie tolerują inhibitorów ACE, głównie z powodu kaszlu, ale również w związku z objawami hipotonii, dysfunkcją nerek czy obrzękami naczynioruchowymi. Leki blokujące receptor angiotensyny AT1 (ARB, *angiotensin-receptor blocker*) mają podobną skuteczność w leczeniu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, do której zaliczamy osoby po zawale mięśnia sercowego, z przebytymi incydentami sercowo-naczyniowymi lub cukrzycą z uszkodzeniami narządowymi, a ponadto są lepiej tolerowane niż inhibitory ACE. Ponadto ARB — w porównaniu z placebo — skuteczniej zmniejszają śmiertelność i konieczność ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów nietolerujących inhibitorów ACE

z niską frakcją wyrzutową i niewydolnością serca. Redukują również śmiertelność z powodu udaru mózgu i chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu z β -adrenolitykami u pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory. Jednak bezpośrednie dowody na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka po zastosowaniu ARB są niewystarczające.

Cel badania

W badaniu TRANSCEND oceniano odległą skuteczność jednego z ARB — telmisartanu — w redukcji zgonów sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym bez niewydolności serca, ale z nietolerancją na inhibitory ACE, w porównaniu z placebo. Telmisartan oraz placebo były dodawane do dotychczas stosowanej terapii.



Rycina 1. Schemat badania

Figure 1. Trial design

Metodologia

Do badania TRANSCEND rekrutowano pacjentów w 630 ośrodkach z 40 krajów od listopada 2001 r. do maja 2004 r. Byli to pacjenci, którzy nie tolerowali inhibitorów ACE we wstępnej fazie badania *ON-going Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET). Na nietolerancję inhibitorów ACE wskazywało wcześniejsze przerwanie leczenia przez lekarza z powodu określonej przyczyny. Warunkiem włączenia pacjentów do badania, obok nietolerancji inhibitorów ACE, było rozpoznanie u nich rozwiniętej choroby wieńcowej, choroby naczyń obwodowych albo mózgowych bądź cukrzycy z powikłaniami narządowymi.

Z badania wykluczono pacjentów, u których leczenie ARB było konieczne lub niemożliwe było jego przerwanie, a także pacjentów z:

- objawową niewydolnością serca,
- istotną hemodynamicznie wadą zastawkową,
- zaciskającym zapaleniem osierdza,
- złożoną wadą serca,
- niewyjaśnionymi omdleniami,
- planowanym zabiegiem kardiochirurgicznym lub rewaskularyzacją naczyń wieńcowych w ciągu 3 miesięcy,
- niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg),
- po transplantacji serca,
- po udarze na skutek krwawienia podpajęczynówkowego,
- zwężeniem tętnicy nerkowej,
- stężeniem kreatyniny > 265 $\mu\text{mol/l}$,
- białkomoczem,
- niewydolnością wątroby,
- nadwrażliwością lub nietolerancją telmisartanu.

Pacjenci spełniający kryteria zostali włączeni do fazy wstępnej trwającej 3 tygodnie. W pierwszym tygodniu badania przyjmowali raz dziennie placebo, a przez następne 2 tygodnie telmisartan w dawkach

80 mg. Po tym czasie randomizowano pacjentów do jednej z dwóch grup otrzymujących telmisartan (80 mg/d.) lub placebo. Pacjenci na pierwszą wizytę kontrolną proszeni byli po 6 tygodniach od randomizacji, na kolejną po — 6 miesiącach. Następne wizyty odbywały się co 6 miesięcy (ryc. 1).

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia zastoynowej niewydolności serca.

Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu. Drugorzędowy punkt końcowy został opracowany w taki sposób, aby jego wyniki można było porównać z pierwszorzędowym punktem końcowym badania *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial* (HOPE).

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe to wystąpienie: niewydolności serca, cukrzycy, migotania przedsionków, pogorszenia funkcji poznawczych lub demencji, nefropatii lub konieczności wykonania rewaskularyzacji.

Inne punkty końcowe: śmiertelność z wszystkich przyczyn, wystąpienie dławicy piersiowej, przejściowego niedokrwienia mózgu, rozwój przerostu lewej komory serca, rozwój mikroangiopatii w przebiegu cukrzycy, zmiany ciśnienia tętniczego i wskaźnika kostka–ramię oraz wystąpienie nowych przypadków nowotworów.

Wyniki

W badaniu uczestniczyło 5926 pacjentów, z których 2954 zrandomizowano do grupy telmisartanu, a 2972 do grupy placebo. Charakterystykę porównawczą grup przedstawia tabela I. Najczęstszą przyczyną nietolerancji inhibitorów ACE był kaszel (5225; 88,2%), poza tym objawowe niedociśnienie (244; 4,1%), obrzęki naczynioruchowe lub anafilak-

Tabela I. Charakterystyka grup
Table I. Baseline characteristics

	Telmisartan (n = 2954)	Placebo (n = 2972)
Wiek (lata)	66,9 (7,3)	66,9 (7,4)
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]	140,7 (16,8)/81,8 (10,1)	141,3 (16,4)/82,0 (10,2)
Czynność serca (uderzeń na minutę)	68,8 (11,5)	68,8 (12,1)
BMI [kg/m ²]	28,2 (4,6)	28,1 (4,6)
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,09 (1,18)	5,08 (1,15)
Cholesterol frakcji LDL	3,02 (1,01)	3,03 (1,02)
Cholesterol frakcji HDL	1,27 (0,37)	1,28 (0,41)
Trójglicerydy [mmol/l]	1,79 (1,31)	1,77 (1,09)
Glukoza [mmol/l]	6,51 (2,43)	6,49 (2,45)
Kreatynina [mmol/l]	91,9 (23,1)	91,9 (22,8)
Potas [mmol/l]	4,38 (0,44)	4,37 (0,45)
Płeć (kobiety)	1280 (43,3%)	1267 (42,6%)
Choroba niedokrwienna serca	2211 (74,8%)	2207 (74,3%)
Zawał serca	1381 (46,8%)	1360 (45,8%)
Dusznicza bolesna	1412 (47,8%)	1412 (47,5%)
Udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny (TIA)	648 (21,9%)	654 (22,0%)
Choroba naczyń obwodowych	349 (11,8%)	323 (10,9%)
Nadciśnienie tętnicze	2259 (76,5%)	2269 (76,3%)
Cukrzyca	1059 (35,8%)	1059 (35,6%)
Przerost lewej komory	376 (12,7%)	401 (13,5%)
Mikroalbuminuria	283 (10,6%)	273 (10,1%)
Palenie tytoniu		
— aktualnie	293 (9,9%)	289 (9,7%)
— w przeszłości	1273 (43,1%)	1283 (43,2%)
Pobierane leki		
Statyny	1645 (55,7%)	1627 (54,7%)
β-adrenolityki	1753 (59,3%)	1700 (57,2%)
Kwas acetylosalicylowy	2215 (75,0%)	2210 (74,4%)
Klopidogrel lub tiklopidyna	319 (10,8%)	314 (10,6%)
Leki przeciwplatekcyjne	2356 (79,8%)	2349 (79,0%)
Diuretyki	980 (33,2%)	974 (32,8%)
Blokery kanału wapniowego	1179 (39,9%)	1202 (40,4%)

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; TIA (*transient ischaemic attack*)

sją (75; 1,3%), dysfunkcja nerek (58; 1,0%) i inne (492; 8,3%). Badane grupy nie różniły się istotnie. Średni wiek badanych pacjentów wynosił 66,9 (± 7,3) roku; 2547 (43,0%) pacjentów to kobiety; 4528 (76,4%) uczestników badania chorowało na nadciśnienie tętnicze, a 2118 (35,7%) miało rozpoznaną cukrzycę. Średnie ciśnienie tętnicze wyniosło 141,0 (± 16,6)/81,9 (± 10,1) mm Hg, średnia glikemia na czczo 6,5 (± 2,44) mmol/l, a całkowity cho-

lesterol 5,09 (± 1,16) mmol/l. Wielu pacjentów pobierało leki o udowodnionym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Średni czas obserwacji wyniósł 56 miesięcy. Na końcu badania z 2122 (80,8%) pacjentów przyjmujących telmisartan, aż 2086 (79,4%) stosowało lek w pełnej dawce, a tylko 36 (1,4%) w dawce zredukowanej. W pierwszym roku trwania badania inny ARB niż telmisartan był pobierany przez 54 (1,8%) pa-

Tabela II. Stosowane leki

Table II. Used drugs

Leki	Początek badania (%)		Po 2 latach (%)		Koniec badania (%)		p
	Telmisartan	Placebo	Telmisartan	Placebo	Telmisartan	Placebo	
Przeciwłepki	79,8	79,0	78,0	77,3	76,8	77,0	p = 0,831
β-adrenolityki	59,3	57,2	56,3	58,1	56,6	59,0	p = 0,081
Diuretyki	33,2	32,8	32,6	37,2	33,7	40,0	p < 0,0001
Blokery kanału wapniowego	39,9	40,4	36,9	43,4	38,0	45,9	p < 0,0001
Statyny	55,7	54,7	59,4	59,6	63,8	63,1	p = 0,588

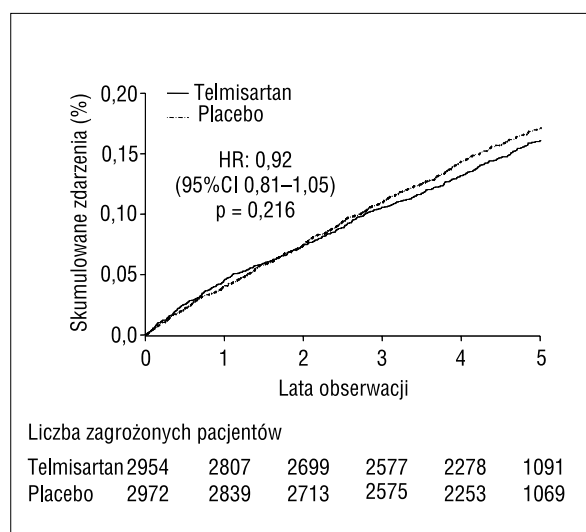
cientów w grupie telmisartanu i 84 (2,9%) w grupie placebo, na końcu badania liczba ta wzrosła do 152 (5,8%) i 200 (7,6%). Inne leki hipotensyjne były częściej używane w grupie placebo niż w grupie telmisartanu, co przedstawia tabela II. Natomiast statyny używano równie często w obu grupach.

Średnie ciśnienie tętnicze było niższe w grupie telmisartanu niż w grupie placebo o 6,2/3,6 mm Hg po 6 tygodniach, o 4,7/2,4 mm Hg po roku, o 4,2/2,3 mm Hg po 2 latach i o 3,2/1,3 mm Hg na końcu badania. Średnia ważona różnica wartości ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami wyniosła 4,0 (± 19,8)/2,2 (± 12,0) mm Hg.

U pacjentów z grupy telmisartanu występowanie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego było rzadsze niż w grupie placebo, jednak różnica ta nie była istotna (465 — 15,7% vs. 504 — 17,0%; hazard względny (HR, *hazard ratio*) wynosił 0,92; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) wahał się w granicach 0,81–1,05, p = 0,216), co przedstawia rycina 2. Drugorzędowy złożony punkt końcowy HOPE (ryc. 3) występował istotnie rzadziej w grupie telmisartanu niż w grupie placebo (384 — 13,0% vs. 440 — 14,8%, HR 0,87; 95% CI, 0,76–1,00; p = 0,048). Skorygowanie względem zmian wartości ciśnienia tętniczego nie zmieniło istotności statystycznej.

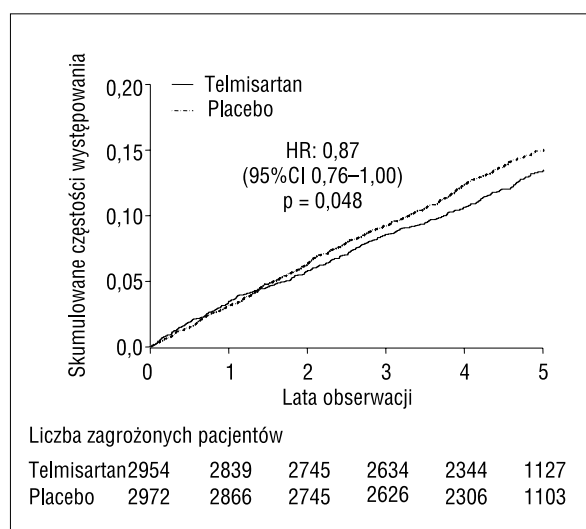
Wpływ telmisartanu na składowe pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego przedstawia tabela III. Występowanie zawału mięśnia sercowego i udaru było rzadsze w grupie telmisartanu niż w grupie placebo, jednakże różnica nie była istotna, zaś liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca była podobna w obu grupach.

Śmiertelność z wszystkich przyczyn była porównywalna w obu grupach (364 — 12,3% vs. 349 — 11,7%, p = 0,491]. Występowanie złożonego punktu końcowego związanego z makroangiopatią (śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu) i mikroangiopatią (retinopatia leczona laseroterapią, podwojenie stężenia kre-



Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego

Figure 2. Kaplan-Meier curves for the primary outcome



Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla drugorzędowego złożonego punktu końcowego HOPE

Figure 3. Kaplan-Meier curves for the secondary outcome HOPE

Tabela III. Składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego**Table III.** Components of the primary outcome

	Telmisartan	Placebo	HR (95% CI)	p
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	227 (7,7%)	223 (7,5%)	1,03 (0,85–1,24)	0,778
Zawał serca	116 (3,9%)	147 (5,0%)	0,79 (0,62–1,01)	0,059
Udar mózgu	112 (3,8%)	136 (4,6%)	0,83 (0,64–1,06)	0,136
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	134 (4,5%)	129 (4,3%)	1,05 (0,82–1,34)	0,694

Tabela IV. Punkty końcowe dotyczące nerek**Table IV.** Kidneys' events

	Telmisartan	Placebo	HR	p
Dializa, podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu i zgon	409 (13,8%)	381 (12,8%)	1,09	0,2428
Dializa i podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu	60 (2,0%)	50 (1,7%)	1,22	0,3029
Dializa	6 (0,2%)	10 (0,3%)	0,61	0,3335
Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu	59 (2,0%)	40 (1,4%)	1,50	0,0476
Ostra dializa	1 (0,03%)	4 (0,1%)	0,25	0,2172
Przewlekła dializa	4 (0,1%)	5 (0,2%)	0,81	0,7478

Tabela V. Inne drugorzędowe punkty końcowe i hospitalizacje**Table V.** Other secondary events and hospitalisations

	Telmisartan (n = 2954)	Placebo (n = 2972)	HR (95% CI)	p
Śmiertelność całkowita	364 (12,3%)	349 (11,7%)	1,05 (0,91–1,22)	0,491
Niewydolność serca	191 (6,5%)	197 (6,6%)	0,98 (0,80–1,19)	0,828
Rewaskularyzacja	349 (11,8%)	390 (13,1%)	0,90 (0,77–1,03)	0,133
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych	894 (30,3%)	980 (33,0%)	0,92 (0,85–0,99)	0,025
Migotanie przedsionków	182 (6,4%)	180 (6,3%)	1,02 (0,83–1,26)	0,829
Przerost lewej komory	128 (5,0%)	202 (7,9%)	0,62 (0,50–0,78)	< 0,001
Cukrzyca	209 (11,0%)	245 (12,8%)	0,85 (0,71–1,02)	0,081
Nowotwory	236 (8,0%)	204 (6,9%)	1,17 (0,97–1,42)	0,094

atyniny, pojawienie się makroalbuminurii lub potrzeba wykonania dializy) było rzadsze w grupie telmisartanu niż w grupie placebo (523 — 17,7% *vs.* 587 — 19,8%, HR 0,89; 95% CI, 0,79–1,00; $p = 0,049$). Ten punkt końcowy został skonstruowany zgodnie z założeniami pierwszorzędowego punktu końcowego badania *The Action in Diabetes and Vascular Disease: pretreAx and diamicronN Controlled Evaluation* (ADVANCE). Punkty końcowe dotyczące nerek przedstawia tabela IV.

W porównaniu z grupą, w której pacjentom podawano placebo, w grupie z telmisartanem rzadziej występowały elektrokardiograficzne cechy przerostu

lewej komory i cukrzyca *de novo*, również mniej pacjentów hospitalizowano z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednak różnice nie były istotne. Nie było różnic w występowaniu nowych przypadków nowotworów (tab. V).

Pacjenci z grupy telmisartanu rzadziej przerywali na stałe leczenie (639 — 21,6% *vs.* 705 — 23,7%, $p = 0,055$). W grupie telmisartanu częściej zdarzały się objawy hipotonii (29 — 0,98% *vs.* 16 — 0,54%, $p = 0,049$), omdlenia (1 *vs.* 0) i biegunki (7 — 0,24% *vs.* 2 — 0,07%, $p = 0,094$). Dysfunkcję nerek częściej obserwowano u pacjentów z grupy telmisartanu (308 — 10,4% *vs.* 241 — 8,1%) niż u pacjentów

przyjmujących placebo. Podwojenie stężenia kreatyniny zaobserwowano u 60 (2,0%) pacjentów z grupy telmisartanu i 42 (1,4%) z grupy placebo, zaś hiperkaliemię (stężenie potasu > 5,5 mmol/l) odpowiednio u 111 (3,8%) i 49 (1,6%) badanych. Nieistotnie częściej pacjenci z grupy placebo (10 — 0,34%) wymagali incydentalnej dializoterapii w stosunku do pacjentów leczonych telmisartanem (7 — 0,24%). Kaszel, z powodu którego pacjenci zostali zakwalifikowani do badania, był rzadką przyczyną przerwania leczenia (14 — 0,54% — w grupie telmisartanu *vs.* 15 — 0,57% — w grupie placebo). Wśród 244 pacjentów włączonych do badania z powodu hipotonii występującej po przyjęciu inhibitorów ACE, zaledwie 2 (1,5%) badanych w grupie telmisartanu i 1 (0,9%) w grupie placebo mieli podobne objawy. Stwierdzono jeden przypadek wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w grupie placebo wśród 75 pacjentów z tym objawem w trakcie podawania inhibitora ACE. Wśród 58 badanych, u których prze-

rwano leczenie inhibitorami ACE z powodu dysfunkcji nerek, tylko u dwóch pacjentów (po jednym w każdej z grup) w trakcie badania wystąpiły podobne zaburzenia.

Wnioski

Występowanie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca było rzadsze w grupie telmisartanu niż w grupie placebo, lecz różnica nie była istotna. Jednak w porównaniu z grupą placebo w grupie telmisartanu wystąpiła redukcja zdarzeń drugorzędowego punktu końcowego HOPE: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu. Telmisartan był dobrze tolerowany u pacjentów nietolerujących inhibitorów ACE.