

TRANSCEND — czy wyniki terapii sartanami wykraczają poza oczekiwania?

Zbigniew Gaciong

Profesorowi Grajkowi dedykuję

Według słownika PWN-Oxford słowo „transcend” oznacza „wykroczyć poza (coś) lub przewyższyć”. Badanie *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease* (TRANSCEND) jest pochodną próby klinicznej

ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), której celem było porównanie antagonistów receptora angiotensyny II („sartanów”) z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-co-*

nverting enzyme) w prewencji powikłań u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. „Do walki” stanęli jedni z najlepszych przedstawicieli w swojej klasie: ramipril i telmisartan. Ramipril udowodnił swoją skuteczność w badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), w którym uczestniczyła podobna grupa chorych o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym [1], ponadto sprawdzili się u pacjentów z pozawałowym uszkodzeniem lewej komory serca (badanie *Acute Infarction Ramipril Efficacy* [AIRE]), zagrożonych niewydolnością nerek (badanie *Ramipril Efficacy in Nephropathy* [REIN]) i cukrzycą (MICRO-HOPE). Natomiast za wyborem telmisartanu przemawiały długi czas: działanie hipotensyjne, bardzo dobra tolerancja i sugerowane korzystne właściwości metaboliczne [2]. Opublikowane niedawno wyniki badania ONTARGET wykazały, że żaden z badanych leków nie „przewyższył” drugiego, a ich połączenie nie jest lepsze niż monoterapia.

W badaniu TRANSCEND wzięli udział pacjenci nietolerujący terapii inhibitorem ACE, którym w sposób losowy podawano telmisartan lub placebo. Wyniki, które po raz pierwszy przedstawiono w trakcie kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Cardiac Society*) 31 sierpnia br. w Monachium, zaskoczyły zarówno badaczy, jak i komentatorów. Stwierdzona u leczonych telmisartanem 8-procentowa redukcja ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru i hospitalizacji z powodu niewydolności serca nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,216$). Wyniki badania TRANSCEND sugerują, że telmisartan w swoim działaniu nie przewyższa placebo, jednak z drugiej strony w prowadzonej równolegle próbie klinicznej ONTARGET ten sam lek nie okazał się gorszy niż ramipril. Zatem czy zgodnie z zasadami logiki matematycznej (koniunkcja i implikacja) można wnioskować, że ramipril nie jest lepszy niż placebo?

Pierwsze komentarze, przedstawione jeszcze w trakcie sesji ESC, sugerowały, że autorzy popełnili błąd w założeniach statystycznych, oczekując redukcji ryzyka o 19%. Badacze oparli się na danych z badania HOPE, zakładając podobne prawdopodobieństwo wystąpienia punktów końcowych. Trzeba jednak podkreślić, że w trakcie badania TRANSCEND chorzy powinni mieć dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka oraz otrzymywać optymalną terapię współistniejących chorób, zgodnie z obowiązującymi standardami. W okresie, kiedy prowadzono badanie HOPE standardy terapii, a zwłaszcza praktyka kliniczna, różniły się znacząco od obecnych zasad postępowania. Na przy-

kład w badaniu TRANSCEND w chwili włączenia do próby odsetek pacjentów otrzymujących statyny wynosił 55%, beta-adrenolityki — 58%, leki przeciwplatekcyjne — 79%, natomiast w badaniu HOPE odpowiednio: 28%, 39% i 75%. W trakcie badania TRANSCEND 85% palaczy tytoniu porzuciło nałóg! Najlepszym dowodem na postęp w opiece nad pacjentem z grupy wysokiego ryzyka, jaki dokonał się w tym czasie, jest fakt, że ryzyko zawału serca w badaniu HOPE w grupie przyjmującej ramipril wynosiło 9,9%, podczas gdy w grupie placebo w badaniu TRANSCEND — 5%! Oczywiście, błędem byłoby wnioskowanie, że od dziś zamiast ramiprilu należy stosować placebo telmisartanu. Natomiast zmniejszenie ryzyka powikłań przełożyło się na podważenie założeń statystycznych badania. Dlatego mogą się cieszyć chorzy biorący w nim udział, natomiast badacze i komentatorzy mają pewien kłopot.

Autorzy próbowali rozwiązać ten problem na dwa sposoby: pierwszy to analiza danych przy zastosowaniu kryteriów oceny skuteczności z badania HOPE. Jeśli z kryteriów oceny skuteczności wyłączono hospitalizację z powodu niewydolności serca, nieuwzględnianej jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania HOPE, to wówczas terapia telmisartanem zmniejszała ryzyko powikłań o 13% względem placebo ($p = 0,048$).

Do dalszej analizy wykorzystano także dane pochodzące z badania *PreventiOn regimen For Effectively avoiding Second Strokes* (PROFESS), w którym chorzy po przebytych epizodzie naczyniowo-mózgowym otrzymywali telmisartan lub placebo [3]. W obu badaniach uczestniczyło łącznie ponad 25 000 pacjentów i zbiorcza ocena danych wskazuje na korzyści stosowania telmisartanu względem placebo przy zastosowaniu zarówno oryginalnego punktu końcowego, jak i kryterium z badania HOPE (tab. 1). Powyższa analiza potwierdza również obserwacje pochodzące z innych prób klinicznych (HOPE, LIFE), że korzyści z terapii obserwuje się dopiero po 6–12 miesiącach leczenia.

W wynikach badania TRANSCEND zwraca uwagę brak wpływu terapii telmisartanem na ryzyko rozwoju niewydolności serca. W badaniu ONTARGET liczba chorych wymagających hospitalizacji z powodu niewydolności serca wynosiła 394 (4,6%) w grupie leczonej telmisartanem i 354 (4,1%) wśród przyjmujących ramipril (ryzyko względne 1,12; 0,97–1,29). (Pamiętajmy, że kryterium wyłączenia w programie ONTARGET była niewydolność serca.) Powyższe wyniki pozostają w sprzeczności z danymi z badania *Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity-Overall* (CHARM-Overall), w którym dodanie kandesarta-

Tabela 1. Łączna analiza danych z badań TRANSCEND i PRoFESS porównująca wpływ telmisartanu i placebo na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru i hospitalizacji z powodu niewydolności serca

Table 1. Combined Analyses of TRANSCEND and PRO-FESS Comparing Telmisartan With Placebo on Outcome of Cardiovascular Death, myocardial infarction, Stroke, and hospitalization for heart failure

	Telmisartan (%)	Placebo (%)	Iloraz szans	Wartość p
PROFESS	13,5	14,4	0,93	0,067
TRANSCEND	15,7	17,0	0,91	0,205
Połączone dane	14,0	14,9	0,93	0,026
Połączone dane ≤ 6 miesięcy	4,2	3,7	1,12	0,075
Połączone dane > 6 miesięcy	10,3	11,7	0,86	< 0,001

nu do terapii niewydolności serca przekładało się na 12-procentową redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wśród chorych, którzy nie mogli być leczeni inhibitorami ACE (CHARM-alternative i Val-HeFT), a otrzymywali sartan, obserwowano znaczące zmniejszenie zagrożenia zgonem z przyczyn sercowych i innymi powikłaniami niewydolności serca. Zatem czy mamy do czynienia z paradoksem: leki skuteczne w terapii niewydolności serca nie zapobiegają wystąpieniu samej choroby?! Chyba nie, ponieważ w badaniu *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym walsartan znacząco zmniejszał ryzyko niewydolności serca w porównaniu z terapią amlodipiną. Warto przypomnieć, że w badaniach obejmujących pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju niewydolności serca z poza-

wałowym uszkodzeniem lewej komory skuteczność losartanu (OPTIMAAL) i walsartanu (VALIANT) było podobna do skuteczności ramiprilu (AIRE), trandolaprilu (TRACE) i kaptoprilu (SAVE).

Badanie TRANSCEND wykazało, że sartany należą do grupy leków dobrze tolerowanych i mogą być podawane pacjentom, którzy nie mogą przyjmować inhibitorów ACE także z innych powodów niż kaszel. Z danych zgromadzonych w trakcie projektu ONTARGET jednoznacznie wynika, że oskarżenia sartanów o brak ochrony wieńcowej i zwiększone ryzyko zawału serca mogą zostać oddalone [4]. Wątpliwości dotyczące skuteczności w niewydolności serca rozstrzygną wyniki kończących się właśnie badań *Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function* (I-PRESERVE) i *The Heart Failure Endpoint Evaluation With the Angiotensin II Antagonist Losartan* (HEAAL). Można zatem stwierdzić, że sartany nie przewyższają inhibitorów ACE skutecznością, ale stanowią bezpieczniejszą opcję dla szerokiej grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Piśmiennictwo

1. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
2. Sharma A.M. Telmisartan: the ACE of ARBs? *Hypertension* 2006; 47: 822–823.
3. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. i wsp.; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237.
4. Strauss M.H., Hall A.S. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838–854.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii SPCSK
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa