

Porównanie skuteczności telmisartanu, ramiprilu oraz terapii skojarzonej tymi dwoma lekami w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka — wyniki badania ONTARGET

Ludwina Szczepaniak-Chicheł

Opracowano na podstawie:

1. *The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. NEJM 2008; 358 (15): 1547–1559.*
2. *Teo K., Yusuf S., Sleight P. i wsp. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. Am. Heart J. 2004; 148 (1): 52–61.*
3. *Sleight P. The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. Acta Diabetol. 2005; 42: 50–56.*

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych dużych randomizowanych badań klinicznych wiadomo, że inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin converting-enzyme inhibitors*) redukują ryzyko sercowo-naczyniowe, co skutkuje zmniejszeniem liczby zawałów serca, udarów mózgu, niewydolności serca, koniecznych zabiegów rewaskularyzacyjnych i przypadków nefropatii oraz zmniejszeniem śmiertelności. Leki z tej grupy wydają się również ograniczać częstość rozwoju cukrzycy, otyłości czy migotania przedsionków. Korzystny wpływ ACE-I na ryzyko sercowo-naczyniowe nie jest związany tylko i wyłącznie z hipotensyjnym działaniem, co potwierdzają takie badania jak HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), EUROPA (*European Trial On Reduction of Cardiac Events*

with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) czy ANBP2 (*Second Australian National Blood Pressure Study Group*). Wiadomo jednak, że leki z tej grupy nie blokują całkowicie produkcji angiotensyny II, co jest przyczyną zmniejszenia się efektu hipotensyjnego ACE-I wraz z czasem trwania terapii. Stąd zastosowanie leków bezpośrednio blokujących receptory dla angiotensyny II zamiast lub razem z ACE-I mogłoby być efektywniejsze. Dodatkowo ACE-I ograniczają rozpad bradykininy, której zwiększone stężenie jest odpowiedzialne za takie działania niepożądane, jak kaszel i obrzęki obwodowe.

Leki blokujące receptor angiotensyny AT₁ (ARB, *angiotensin receptor blocker*) okazały się w porównaniu z placebo zmniejszać ryzyko zgonu i ponownych hospitalizacji u pacjentów z niewydolnością

serca i niską frakcją wyrzutową, którzy nie mogli przyjmować ACE-I lub już go stosowali. Nie wpływają one na stężenie bradykininy, a liczba raportowanych efektów ubocznych przy ich stosowaniu jest mniejsza niż w przypadku ACE-I. Sartany w porównaniu z β -adrenolitykami redukują ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca. Niemniej, w innych populacjach wysokiego ryzyka brak wiarygodnych danych z dużych badań klinicznych oceniających sartany w opozycji lub w połączeniu z ACE-I w kwestii zmniejszenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych.

Celem badania *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) było porównanie działania telmisartanu i ramiprilu oraz terapii skojarzonej tymi dwoma lekami na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka. W przypadku nietolerancji ACE-I porównywano działanie telmisartanu z placebo w obrębie drugiego badania równoległego określonego akronimem TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*).

W badaniu ONTARGET telmisartan porównano z ramiprilem (ACE-I) zastosowanym w dawce o udowodnionej wcześniej w podobnej grupie chorych skuteczności klinicznej.

Protokół badania

Program badań ONTARGET to wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, składające się z badania głównego — ONTARGET i badania równoległego — TRANSCEND oraz siedmiu badań satelitarnych.

Rekrutację do programu rozpoczęto w listopadzie 2001 roku i zakończono: do badania ONTARGET w maju 2003 roku, a do badania TRANSCEND w kwietniu 2004 roku. W tym czasie w 733 ośrodkach z 40 krajów całego świata zakwalifikowano ponad 30 tysięcy pacjentów — 25 620 do badania głównego i 5926 do badania równoległego.

Kryteria włączenia do programu ONTARGET stanowiły:

- wiek ≥ 55 . roku życia;
- wysokie ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych pacjenta;
- zgoda na udział w badaniu;
- nietolerancja inhibitorów ACE (tylko w badaniu TRANSCEND).

Za wysokie ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych uznawano obecność w wywiadzie:

- choroby niedokrwiennej serca (przebyty zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, choroba niedokrwiennej serca potwierdzona badaniem angiograficznym, przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe [CABG, *coronary artery by-pass grafting*] lub wielonaczyniowa angioplastyka wieńcowa);

- choroby tętnic obwodowych (przebyty zabieg pomostowania lub angioplastyka tętnic obwodowych, chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka–ramię $\geq 0,8$, istotne zwężenie tętnicy obwodowej [$> 50\%$], amputacja kończyny lub stopy z powodu niedokrwienia);

- przebytego udaru mózgu lub epizodu przejściowego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA, *transient ischemic attack*) w okresie od 7 dni do roku przed włączeniem do badania;

- cukrzyca z obecnymi powikłaniami narządowymi potwierdzonymi w badaniach.

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały:

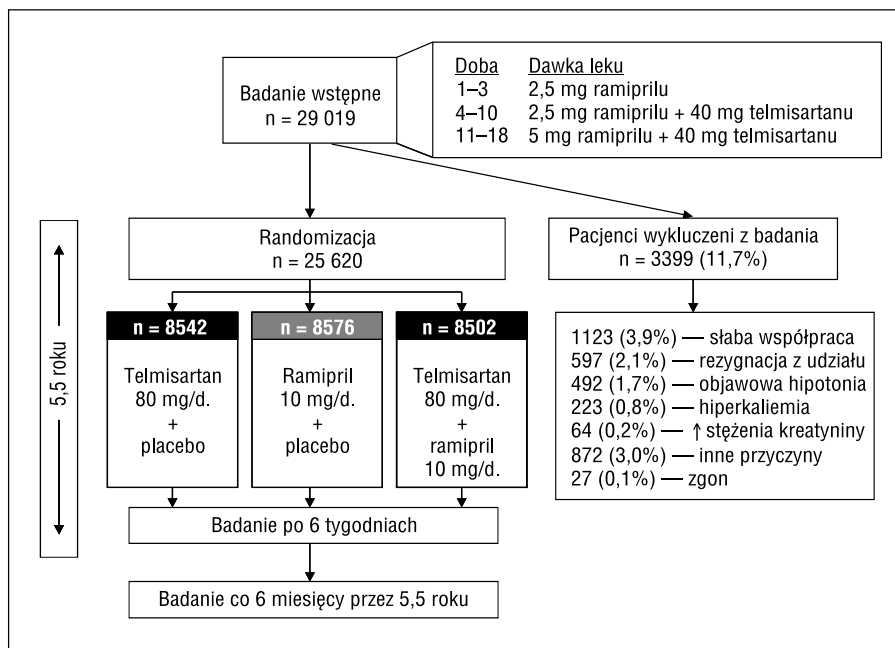
- inne choroby sercowo-naczyniowe (objawowa niewydolność krążenia, wady zastawkowe istotnie hemodynamicznie, zaciskające zapalenie osierdzia, złożona wrodzona wada serca, incydenty omdleń o nieustalonej przyczynie w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, planowany zabieg kardiochirurgiczny lub endowaskularny w ciągu ostatnich 3 miesięcy, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze [$> 160/110$ mm Hg], stan po przeszczepie serca, udar na skutek krwawienia podpajęczynówkowego);

- inne stany, tj. istotne zwężenie tętnicy nerkowej, uszkodzenie funkcji wątroby, proteinuria (TRANSCEND), zaburzenia elektrolitowe lub dotyczące wolemii, pierwotny hiperaldosteronizm, wrodzona nietolerancja glukozy;

- dysfunkcja wątroby.

Harmonogram programu ONTARGET rozpoczęło trzytygodniowe badanie wstępne mające na celu ocenę tolerancji i bezpieczeństwa stosowanych preparatów oraz wyodrębnienie spośród osób zakwalifikowanych pacjentów z nietolerancją na ACE-I (których wówczas randomizowano do badania TRANSCEND — telmisartan 80 mg/dobę *vs.* placebo). Pacjenci, u których nie stwierdzono nietolerancji ACE-I, byli randomizowani metodą podwójnie ślepej próby do 3 grup — leczonych telmisartanem (w dawce 80 mg/d.), ramiprilem (przez pierwsze 2 tygodnie w dawce 5 mg/d., następnie 10 mg/d.) lub obydwooma lekami jednocześnie. Pierwszą wizytę kontrolną przeprowadzono po 6 tygodniach od randomizacji, następną po 6 miesiącach i kolejne w odstępach 6-miesięcznych (ryc. 1).

Jako pierwotny złożony punkt końcowy przyjęto zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca,



Rycina 1. Schemat badania ONTARGET

Figure 1. The ONTARGET trial design

udar mózgu lub konieczność hospitalizacji z powodu zaostrenia zastoinowej niewydolności serca.

Założenia programu ONTARGET oparto w dużej mierze na pozytywnych wynikach i protokole badania HOPE, stąd głównym drugorzędowym punktem końcowym było wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar, czyli złożony punkt końcowy identyczny z przyjętym pierwotnym punktem końcowym badania HOPE.

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniu ONTARGET to, wystąpienie: cukrzycy, zastoinowej niewydolności serca, migotania przedsionków, nefropatii, pogorszenia funkcji poznawczych lub demencji oraz konieczność rewaskularyzacji. Oceniano również częstość występowania zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz zgonu z przyczyn niezwiązanych z chorobami układu krążenia, częstość występowania dławicy piersiowej, przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, pojawienia się przerostu lewej komory serca, powikłań cukrzycowych w obrębie drobnych naczyń i nowych przypadków nowotworów oraz uzyskane zmiany w zakresie wartości ciśnienia tętniczego i wskaźnika kostka–ramię.

Wyniki

Do badania ONTARGET włączono ostatecznie 25 620 osób, z czego 27% stanowiły kobiety, 85% miało w wywiadzie chorobę sercowo-naczyniową,

69% nadciśnienie, a 38% cukrzycę. Znaczny odsetek pacjentów otrzymywał już wcześniej leki o udowodnionym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, tj. statyny (wyjściowo 61,6%, na koniec badania 70,6%), leki przeciwplatekcyjne (odpowiednio 80,9% i 77,5%), β -adrenolityki (56,9% i 56,9%) i diuretyki (28,0% i 32,5%). Wyjściową charakterystykę trzech badanych grup ujęto w tabeli I.

Dane dotyczące okresu obserwacji po randomizacji uzyskano w przypadku 25 577 pacjentów (99,8%). Mediana dla czasu obserwacji (do wystąpienia pierwotnego punktu końcowego lub zakończenia badania) wyniosła 56 miesięcy. Po dwóch latach trwania badania ONTARGET pełną dawkę ACE-I przyjmowało 81,7% pacjentów w grupie ramiprilu i 75,3% pacjentów w grupie otrzymującej terapię skojarzoną, natomiast sartan w pełnej dawce przyjmowało 88,6% pacjentów w grupie telmisartanu i 84,3% w grupie z leczeniem skojarzonym. W grupie ramiprilu 2029 pacjentów (23,7%) zaprzestało przyjmowania badanego leku. W grupie telmisartanu odsetek ten wynosił 21,0% (1796 pacjentów), a w grupie leczonej terapią skojarzoną 1929 pacjentów (22,7%) dla obu leków, a 566 osób (6,7%) odstawiło jeden z badanych preparatów. Przerwanie leczenia z powodu kaszlu lub obrzęków obwodowych częściej dotyczyło pacjentów przyjmujących ramipril (zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej) niż stosujących telmisartan. Objawy hipotonii, omdlenia, biegunka lub uszkodzenie funkcji nerek były częściej przyczyną odstawienia

Tabela I. Charakterystyka wyjściowa populacji badania ONTARGET**Table I.** Baseline characteristics of the patients in the ONTARGET study

	Ramipril (n = 8576)	Telmisartan (n = 8542)	Terapia skojarzona (n = 8502)
Wiek (lata)	66,4 ± 7,2	66,4 ± 7,1	66,5 ± 7,3
Płeć (liczba i % kobiet)	2331 (27,2)	2250 (26,3)	2250 (26,5)
Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
— skurczowe	141,8 ± 17,4	141,7 ± 17,2	141,9 ± 17,6
— rozkurczowe	82,1 ± 10,4	82,1 ± 10,4	82,1 ± 10,4
Częstość pracy serca (uderzenia/min)	67,9 ± 12,2	68,0 ± 12,3	67,7 ± 12,2
BMI [kg/m ²]	28,1 ± 4,5	28,1 ± 4,6	28,0 ± 4,5
Wyniki badań laboratoryjnych			
Profil lipidowy [mmol/l]			
— cholesterol całkowity	4,9 ± 1,1	4,9 ± 1,1	5,0 ± 1,2
— LDL	2,9 ± 1,0	2,9 ± 1,0	2,9 ± 1,0
— HDL	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4
— trójglicerydy	1,7 ± 1,1	1,7 ± 1,1	1,7 ± 1,1
Glikemia [mmol/l]	6,7 ± 2,6	6,7 ± 2,5	6,7 ± 2,6
Stężenie kreatyniny [μmol/l]	93,5 ± 22,8	93,8 ± 22,8	93,8 ± 22,8
Kaliemia [mmol/l]	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,5
Wywiad chorobowy (liczba os., %)			
Choroba niedokrwienna serca	6382 (74,4)	6367 (74,5)	6353 (34,8)
Zawał serca	4146 (48,3)	4214 (49,3)	4189 (49,3)
Dławica piersiowa			
— stabilna	3039 (35,4)	2958 (34,6)	2960 (34,8)
— niestabilna	1257 (14,7)	1296 (15,2)	1264 (14,9)
Udar lub TIA	1805 (21,0)	1758 (20,6)	1779 (20,9)
Choroba naczyń obwodowych	1136 (13,2)	1161 (13,6)	1171 (13,8)
Nadciśnienie tętnicze	5918 (69,0)	5862 (68,6)	5827 (68,5)
Cukrzyca	3146 (36,7)	3246 (38,0)	3220 (37,9)
LVH	1085 (12,7)	1120 (13,1)	1082 (12,7)
Mikroalbuminuria	929 (13,1)	923 (13,2)	929 (13,3)
Palenie tytoniu (liczba os., %)			
Aktualnie palący	1062 (12,4)	1062 (12,4)	1101 (12,9)
Palący w przeszłości	4463 (52,0)	4468 (52,3)	4345 (51,1)
Przebyte zabiegi (liczba os., %)			
CABG	1862 (21,7)	1920 (22,5)	1893 (22,3)
PTCA	2527 (29,5)	2476 (29,0)	2434 (28,6)
Stosowane inne leki (liczba os., %)			
Statyny	5234 (61,0)	5294 (62,0)	5255 (61,8)
β-adrenolityki	4847 (56,5)	4860 (56,9)	4876 (57,4)
Kwas acetylosalicylowy	6473 (75,5)	6469 (75,7)	6461 (76,0)
Klopidogrel lub tiklopidyna	927 (10,8)	966 (11,3)	931 (11,0)
Leki przeciwpłytkowe	6903 (80,5)	6926 (81,1)	6898 (81,1)
Diuretyki	2454 (28,6)	2359 (27,6)	2351 (27,7)
Antagoniści wapnia	2821 (32,9)	2787 (32,6)	2864 (33,7)

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; TIA (*transient ischemic attack*) — przejściowe niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego; LVH (*left ventricular hypertrophy*) — przerost lewej komory serca; CABG (*coronary artery by-pass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) — przeszkońska angioplastyka naczyń wieńcowych

leków w grupie otrzymującej ACE-I i sartan jednocześnie niż w grupie otrzymującej wyłącznie ramipril.

Odsetek pacjentów przyjmujących badane leki na przestrzeni czasu trwania programu przedstawia tabela II, a najważniejsze przyczyny przerywania leczenia podsumowano w tabeli III.

Wartości ciśnienia tętniczego po 6 tygodniach leczenia zostały zredukowane o 6,4/4,3 mm Hg w grupie

otrzymującej ramipril, o 7,4/5,0 mm Hg w grupie otrzymującej telmisartan, a w przypadku leczenia skojarzonego o 9,8/6,3 mm Hg. Przewaga w działaniu hipotensyjnym u pacjentów otrzymujących telmisartan w monoterapii lub w skojarzeniu względem grupy otrzymującej ramipril utrzymywała się podczas dalszej obserwacji (redukcja średnio o odpowiednio 0,9/0,6 mm Hg i 2,4/1,4 mm Hg).

Tabela II. Przyjmowanie leków podczas trwania badania ONTARGET**Table II.** Adherence in the follow-up of the ONTARGET study

		Po 1 roku	Po 2 latach	Po 3 latach	Po 4 latach	Na koniec badania
Ramipril	ACE-I	92,2%	89,4%	87,5%	86,6%	84,7%
	ARB	1%	1,8%	2,0%	2,4%	3,3%
Telmisartan	ARB	93,9%	91,2%	89,3%	87,7%	85,6%
	ACE-I	2,6%	4,2%	4,6%	5,0%	6,4%
Leczenie skojarzone	ARB + ACE-I	85,5%	81,5%	78,7%	76,8%	73,6%
	ACE-I	2,8%	4,2%	4,5%	4,7%	6,0%
	ARB	3,5%	4,8%	5,4%	5,7%	6,4%

ACE-I (angiotensin-converting enzyme inhibitors) — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB (angiotensin receptor blockers) — leki blokujące receptor angiotensyny

Tabela III. Zaprzestanie stosowania leków i wybrane przyczyny odstawienia leków na stałe**Table III.** Discontinuation of study medications and selected reasons for permanent discontinuation

	Ramipril (n = 8576)	Telmisartan (n = 8542)	Terapia skojarzona (n = 8502)	Telmisartan vs. ramipril		Terapia skojarzona vs. ramipril	
				RR	p	RR	p
Liczba przypadków odstawienia leków (liczba, %)*	2099 (24,5)	1962 (23,0)	2495 (29,3)	0,94	0,02	1,20	< 0,001
Przyczyna odstawienia leku na stałe							
Objawy hipotonii	149 (1,7)	229 (2,7)	406 (4,8)	1,54	< 0,001	2,75	< 0,001
Omdlenia	15 (0,2)	19 (0,2)	29 (0,3)	1,27	0,49	1,95	0,03
Kaszel	360 (4,2)	93 (1,1)	392 (4,6)	0,26	< 0,001	1,10	0,19
Biegunka	12 (0,1)	19 (0,2)	39 (0,5)	1,59	0,20	3,28	< 0,001
Obrzęki	25 (0,3)	10 (0,1)	18 (0,2)	0,4	0,01	0,73	0,30
Uszkodzenie funkcji nerek	60 (0,7)	68 (0,8)	94 (1,1)	1,14	0,46	1,58	< 0,001

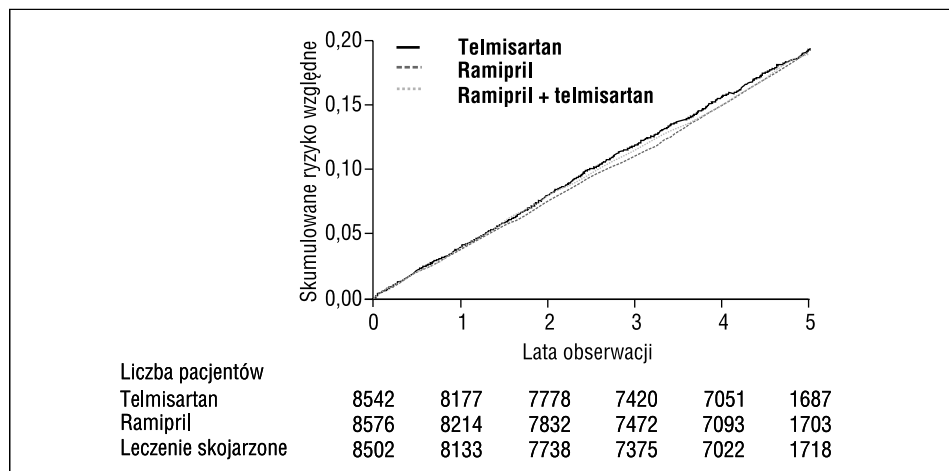
*Pacjent mógł wielokrotnie podczas badania zaprzestać stosowania leków — w każdym takim przypadku był zachęcany do ponownego podjęcia leczenia
RR (relative risk) — ryzyko względne

Podwojenie stężenia kreatyniny wystąpiło z podobną częstością we wszystkich trzech grupach badanych (159 osób w grupie ramiprilu, 170 w grupie telmisartanu, 180 w przypadku łącznego ich stosowania), natomiast hiperpotasemia (stężenie potasu > 5,5 mmol/l) istotnie częściej dotyczyła stosowania terapii skojarzonej (480 osób, $p < 0,001$) niż monoterapii w pozostałych dwóch grupach, w których częstość jej występowania była podobna (283 w grupie ramiprilu i 287 w grupie telmisartanu).

W zakresie częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego i głównego drugorzędowego punktu końcowego oraz ich składowych nie wykazano przewagi telmisartanu ani terapii skojarzonej względem stosowania ramiprilu, podobnie w przypadku częstości występowania zgonu, niezależnie od jego przyczyny (ryc. 2 i 3, tab. IV).

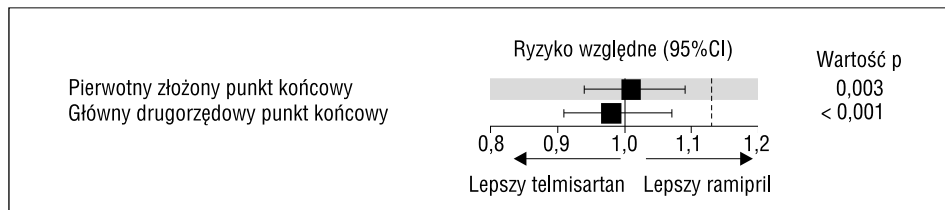
Śród pozostałych drugorzędowych punktów końcowych jedynie w przypadku częstości występowania uszkodzenia funkcji nerek wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami — stosowanie terapii złożonej ramiprilem i telmisartanem jednocześnie wiązało się z istotnym wzrostem ryzyka ($p < 0,001$), jednak bez istotnej statystycznie różnicy w liczbie osób wymagających dializoterapii ($p = 0,10$) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących ramipril (tab. V).

Uwzględnienie takich czynników jak wiek, płeć, obecność choroby sercowo-naczyniowej, podwyższone ciśnienie tętnicze, palenie tytoniu czy cukrzyca oraz przyjmowanie innych leków poza badanymi również nie wykazało istotnych różnic między stosowaniem ramiprilu i telmisartanu lub ramiprilu i terapii skojarzonej (ryc. 4 i 5).



Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla pierwotnego złożonego punktu końcowego w trzech badanych grupach badania ONTARGET

Figure 2. Kaplan-Meier curves for the primary outcome in the three groups of the ONTARGET study



Rycina 3. Ryzyko względne dla pierwszorzędowego złożonego i głównego drugorzędowego punktu końcowego badania ONTARGET

Figure 3. Relative risk of the primary outcome and of the main secondary outcome in the ONTARGET study

Tabela IV. Częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, głównego drugorzędowego punktu końcowego, ich składowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

Table IV. Incidence of the primary outcome, main secondary outcome, their components and death from any cause

	Ramipril (n = 8576)	Telmisartan (n = 8542)	Terapia skojarzona (n = 8502)	Telmisartan vs. ramipril RR (95% CI)	Terapia skojarzona vs. ramipril RR (95% CI)
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy*	1412 (16,5)	1423 (16,7)	1386 (16,3)	1,01 (0,94–1,09) p = 0,004	0,99 (0,92–1,07)
Główny drugorzędowy punkt końcowy**	1210 (14,1)	1190 (13,9)	1200 (14,1)	0,99 (0,91–1,07) p = 0,001	1,00 (0,93–1,09)
Zawał serca***	413 (4,8)	440 (5,2)	438 (5,2)	1,07 (0,94–1,22)	1,08 (0,94–1,23)
Udar mózgu***	405 (4,7)	369 (4,3)	373 (4,4)	0,91 (0,79–1,05)	0,93 (0,81–1,07)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	354 (4,1)	394 (4,6)	332 (3,9)	1,12 (0,97–1,29)	0,95 (0,82–1,10)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	603 (7,0)	598 (7,0)	620 (7,3)	1,00 (0,89–1,12)	1,04 (0,93–1,17)
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	411 (4,8)	391 (4,6)	445 (5,2)	0,96 (0,83–1,10)	1,10 (0,96–1,26)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1014 (11,8)	989 (11,6)	1065 (12,5)	0,98 (0,90–1,07)	1,07 (0,98–1,16)

*Pacjent mógł mieć wiele incydentów, które były kwalifikowane do tego punktu końcowego

**Punkt końcowy identyczny z pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym badania HOPE

*** Pacjent mógł mieć wiele incydentów, które były kwalifikowane do tego punktu końcowego (zarówno incydenty zakończone, jak i niezakończone zgonem)

RR (relative risk) — ryzyko względne; CI (confidence interval) — przedział ufności

Tabela V. Częstość występowania innych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu ONTARGET**Table V.** Incidence of other secondary outcomes in the ONTARGET study

	Ramipril (n = 8576)	Telmisartan (n = 8542)	Terapia skojarzona (n = 8502)	Telmisartan vs. ramipril RR (95% CI)	Terapia skojarzona vs. ramipril RR (95% CI)
Rewaskularyzacja	1269 (14,8)	1290 (15,1)	1303 (15,3)	1,03 (0,95–1,11)	1,04 (0,97–1,13)
Hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej	925 (10,8)	954 (11,2)	952 (11,2)	1,04 (0,95–1,14)	1,04 (0,95–1,14)
Pogorszenie lub dławica piersiowa <i>de novo</i>	567 (6,6)	536 (6,3)	538 (6,3)	0,95 (0,84–1,07)	0,96 (0,85–1,08)
Cukrzyca <i>de novo</i> *	366 (6,7)	399 (7,5)	323 (6,1)	1,12 (0,97–1,29)	0,91 (0,78–1,06)
Niewydolność serca	514 (6,0)	537 (6,3)	478 (5,6)	1,05 (0,93–1,19)	0,94 (0,83–1,07)
Nowo powstałe migotanie przedsionków**	570 (6,9)	550 (6,7)	537 (6,5)	0,97 (0,86–1,09)	0,96 (0,85–1,07)
Uszkodzenie funkcji nerek	871 (10,2)	906 (10,6)	1148 (13,5)	1,04 (0,96–1,14)	1,33 (1,22–1,44) p < 0,001
Uszkodzenie funkcji nerek wymagające dializoterapii	48 (0,6)	52 (0,6)	65 (0,8)	1,09 (0,74–1,61)	1,37 (0,94–1,98)

* Liczba pacjentów ujętych w tej analizie to 5427 osób w grupie ramiprilu, 5294 osób w grupie telmisartanu i 5280 otrzymujących terapię skojarzoną

** Analiza dotyczy tylko pacjentów bez migotania przedsionków przed włączeniem do badania: 8296 osób w grupie ramiprilu, 8259 osób w grupie telmisartanu i 8218 otrzymujących terapię skojarzoną

RR (relative risk) — ryzyko względne; CI (confidence interval) — przedział ufności

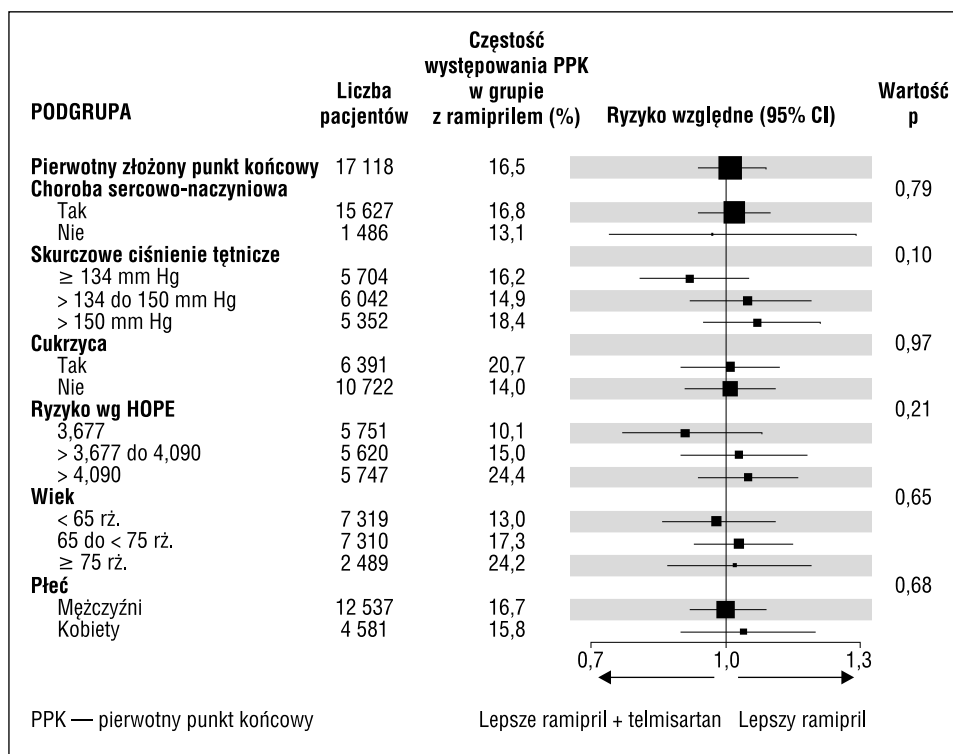
Dyskusja

W związku z udowodnionym korzystnym działaniem ACE-I u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, badania mające na celu weryfikację użyteczności klinicznej sartanów powinny z jednej strony obejmować porównanie tych dwóch grup leków, a z drugiej — ocenę efektów leczenia preparatami z obydwu grup jednocześnie, z zastosowaniem ich pełnych, skutecznych dawek. Według autorów znajduje to odzwierciedlenie w założeniach programu ONTARGET, porównującego efektywność terapii telmisartanem, ramipilem oraz leczenia skojarzonego obydwoma lekami.

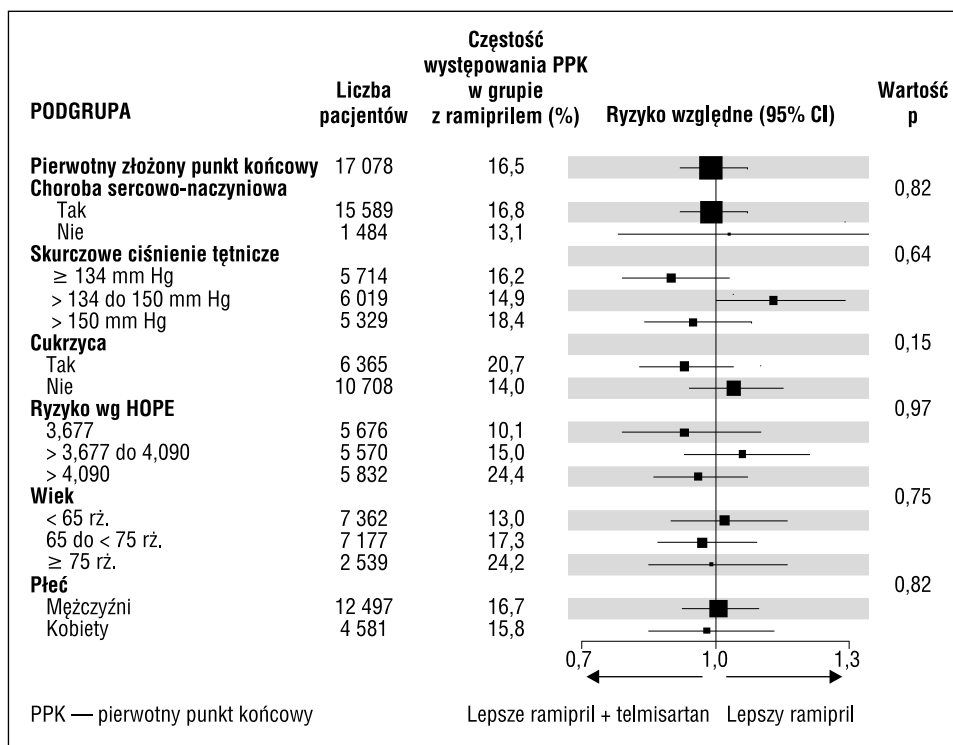
Autorzy zaplanowali badanie w sposób umożliwiający bezpośrednie porównanie wyników z danymi z badania HOPE, badania referencyjnego dla ramiprilu, celem wykazania porównywalnej z ramipilem skuteczności telmisartanu. Zastosowano podobne kryteria włączenia, oceniane punkty końcowe i schemat dawkowania leku, uzyskując analogiczną do raportowanej w badaniu HOPE populację badaną, z podobną w grupie ramiprilu liczbą incydentów podczas obserwacji. Autorzy badania ONTARGET zwracają uwagę na wysoki stopień współpracy pacjentów w grupie ramiprilu — 89,4% pacjentów kontynuowało stosowanie ramiprilu po 2 latach, a na koniec badania 84,7%, podczas gdy w badaniu HOPE odsetek pacjentów przyjmujących lek wyniósł odpowiednio 85,0% i 78,8%.

Wyniki programu ONTARGET wykazały, że telmisartan nie ustępuje ramiprilowi pod względem redukcji częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego ($p = 0,004$), jak również drugorzędowego punktu końcowego złożonego z incydentów zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — identycznego z pierwszorzędnym punktem końcowym badania HOPE ($p = 0,001$). Dodatkowo w grupie telmisartanu liczba pacjentów przerywających leczenie była istotnie mniejsza niż w przypadku osób stosujących ramipril, nawet mimo fazy wstępnej badania, której celem było dopuszczenie do randomizacji tylko tych osób, które dobrze tolerowały oba proponowane leki.

W badaniu ONTARGET w grupie pacjentów stosujących telmisartan w porównaniu z otrzymującymi ACE-I rzadziej występowały działania niepożądane w postaci kaszlu i obrzęków obwodowych, natomiast częściej zgłaszano objawy hipotonii, związane z wykazaniem w badaniu nieco silniejszym działaniem hipotensyjnym sartanu. Różnica w wartościach ciśnienia tętniczego nie przełożyła się jednak na dalszą poprawę rokowania w tej grupie. Wyniki są te zbliżone z uzyskanymi w badaniu VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*), porównującym walsartan z kaptoprilem u osób z dysfunkcją lewej komory serca lub pozawałową niewydolnością serca. W badaniu VALIANT stosowanie sartanu wiązało się dodatkowo z istotnie częstszym występowaniem powikłań nerkowych, czego nie stwierdzono w badaniu ONTARGET.



Rycina 4. Względne ryzyko w określonych subpopulacjach pacjentów — porównanie telmisartanu i ramiprilu
Figure 4. Relative risks in prespecified subgroups of patients — comparison of telmisartan and ramipril



Rycina 5. Względne ryzyko w określonych subpopulacjach pacjentów — porównanie stosowania terapii skojarzonej (telmisartan z ramiprilem) względem monoterapii ramiprilem
Figure 5. Relative risks in prespecified subgroups of patients — comparison of the combination-therapy (telmisartan plus ramipril) versus monotherapy with ramipril

Porównanie leczenia skojarzonego z monoterapią ramiprilem wykazało redukcję ciśnienia skurczowego o 2–3 mm Hg, ale bez adekwatnej redukcji ryzyka wystąpienia pierwotnego punktu końcowego, szacowanej na 4–5%. Stwierdzono natomiast istotny wzrost częstości występowania hipotonii, omdleń, uszkodzenia funkcji nerek i hiperkaliemii u pacjentów leczonych obydwoma lekami jednocześnie oraz tendencję w kierunku zwiększenia liczby osób z dysfunkcją nerek wymagającą dializoterapii w tej grupie. Większy spadek ciśnienia ze zwiększonym ryzykiem hipotonii, ale bez dodatkowej korzyści w postaci mniejszej liczby incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji, stwierdzono również w badaniu VALIANT w grupie leczonej walsartanem i kaptoprilem jednocześnie. Odmienne wnioski dotyczące efektywności terapii skojarzonej pochodzą z badań *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM) i *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT). Według autorów badania ONTARGET wynika to z większej dowolności w wyborze ACE-I oraz zastosowanej w tych badaniach mniejszej dawki leku. Poza tym, w badaniu ONTARGET znacz-

ny odsetek pacjentów był optymalnie leczony już przed włączeniem do badania, stąd dodatkowe korzyści były trudniejsze do osiągnięcia.

W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że telmisartan okazał się równie skuteczny jak ramipril u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub cukrzycą z obecnymi powikłaniami narządowymi, ale bez niewydolności serca, a w mniejszym odsetku przypadków wywołuje działania niepożądane typowe dla ACE-I. Zaznaczają, że wybór między ACE-I a sartanem powinien pozostać w gestii lekarza prowadzącego i zależeć od indywidualnych uwarunkowań stanu zdrowia pacjenta. Stwierdzono, że w badanej populacji pacjentów terapia skojarzona telmisartanem i ramiprilem podawanymi w maksymalnych dawkach względem stosowania ramiprilu w monoterapii nie tylko nie przynosi korzyści, ale może skutkować nasileniem działań niepożądanych.

Adres do korespondencji: lek. Ludwina Szczepaniak-Chichel
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–59; faks: (061) 854–90–86
e-mail: szczepaniak-chichel@o2.pl