

Wyniki badania ONTARGET — implikacje dla kardiologa

Krzysztof J. Filipiak

Długooczekiwane wyniki badania *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) niewątpliwie kształtować będą nasze postrzeganie antagonistów receptorów angiotensyny AT₁ (sartanów) i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) przez wiele następnych lat. Z punktu widzenia kardiologa można wyróżnić co najmniej

5 ważnych implikacji tego badania, o których już dzisiaj warto mówić. Poniżej ich omówienie:

1. Badanie ONTARGET jako program kliniczny potwierdzający wpływ telmisartanu na redukcję ryzyka zgonu, zawału serca i udaru mózgu

Specyficzna konstrukcja badania ONTARGET — możliwość jego bezpośredniego porównania z po-



Rycina 1. Prezentacja rozumowania w kategorii *evidence-based medicine* (EBM), według którego badanie ONTARGET jest uprawnionym substytutem badania z randomizacją vs. placebo, w którym udowodniono by wpływ telmisartanu na tzw. twarde punkty końcowe

Figure 1. The ONTARGET trial may be considered as the substitute of the „hard end-point” trial with telmisartan vs. placebo, if we combine its results with the HOPE study results and if we conduct the specific speculation based on the EBM philosophy as represented above

populacją badania HOPE pozwala na przeprowadzenie prostego dowodu *evidence-based medicine* (EBM), który matematycznie miałby postać zaprezentowaną na rycinie 1.

Powyższe rozumowanie, zaprezentowane w uproszczeniu na rycinie 1, znane jest dobrze kardiologom. Z rozumowaniem takim mieliśmy do czynienia na przykład w zakresie dowodów EBM dotyczących statyn. Przez wiele lat redukcja „twardych punktów końcowych” dotyczyła tylko statyn naturalnych (lowastatyny, prawastatyny, simwastatyny), a wprowadzona później do praktyki atorwastatyna nie miała tego typu badań. W przypadku kolejnego leku wprowadzanego w grupie o badanie takie trudniej — nie można porównywać się z placebo, trzeba z reguły badać populację chorych o niższym ryzyku, czekać na wyniki badań o wiele dłużej niż w przypadku pierwszych leków w grupie.

Praktycznie dopiero po badaniu *Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering* (IDEAL — prospektywne porównanie wpływu simwastatyny vs. atorwastatyny na incydenty sercowo-naczyniowe po zawałach serca), można było uznać, że atorwastatyna po zawałach serca zmniejsza ryzyko zgonu, wszystkich zawałów serca, udarów mózgu w podobnym stopniu, jak było to wcześniej udowodnione w przypadku simwastatyny w badaniu 4S przy jej porównaniu z placebo.

2. Badanie ONTARGET jako przyczynek do wygaszania debaty o lepszej ochronie przed zawałem serca lub przed udarem mózgu przez inhibitor ACE lub przez sartan

Zwróćmy uwagę, że jako pierwotny złożony punkt końcowy przyjęto w badaniu ONTARGET wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu lub konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca. Innym, niezwykle ważnym punktem końcowym badania była śmiertelność całkowita. W żadnym z tych punktów końcowych nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między ramiprilem a telmisartanem.

Badanie odpowiada zatem również na toczącą się — także na łamach niniejszego pisma — debatę o ewentualną wyższość jednej grupy leków nad drugą w zakresie prewencji zawału serca lub

prewencji udaru mózgu. Jak widać na rycinie 2, istnieje tendencja na korzyść prewencyjnego działania sartanów względem ryzyka udaru mózgu w porównaniu z inhibitorami ACE i odwrotna, gdy przyglądamy się wynikom badania w kontekście ryzyka zawału serca. Można jednak szacować, że aby te tendencje osiągnęły istotność statystyczną, należałoby przeleczyć setki tysięcy chorych — zagadnienie potencjalnej „wyższości” jednej grupy leków nad drugą nie ma więc w tym kontekście znaczenia dla lekarza praktyka, a prawdopodobnie ma również marginalne znaczenie z perspektywy populacyjnej.

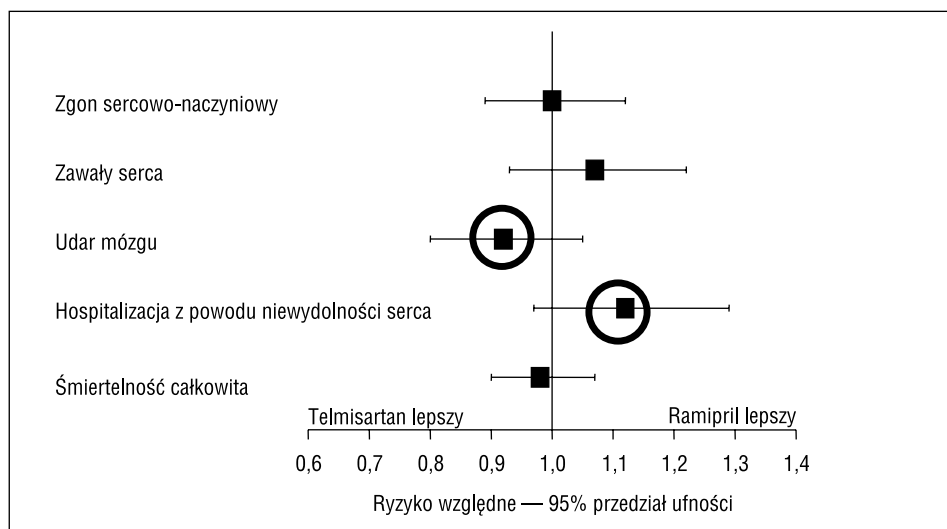
3. Badanie ONTARGET jako możliwość do rozszerzenia wskazań terapeutycznych dla telmisartanu

Wystarczyło zaledwie kilka miesięcy od czasu publikacji badania HOPE, aby Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała nowe wskazanie do stosowania ramiprilu.

Przypomnijmy, że wskazanie to, oparte na wynikach badania HOPE, pozwalało na powszechne stosowanie ramiprilu u osób po 55. roku życia z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (choroba wieńcowa lub choroba naczyń obwodowych, choroba naczyń mózgowych lub cukrzyca z dodatkowymi czynnikami ryzyka) w celu prewencji: zgonu, zawału serca i udaru mózgu.

Badanie ONTARGET udowadnia, że monoterapia telmisartanem nie różni się od monoterapii ramiprilem. Daje więc po raz pierwszy w historii sartanów możliwość zastosowania leku tej grupy jako **prewencji zgonu/zawału serca/udaru mózgu u osoby po 55. roku życia z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym**. Jest to niewątpliwie przełom.

Osobom, które nie dostrzegają jeszcze znaczenia tej implikacji, warto przypomnieć historię z innym badaniem klinicznym porównującym inhibitory ACE z sartanami — tym razem w grupie pacjentów po zawałach serca. W badaniu *Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* (VALIANT), walsartan okazał się równie skuteczny jak kaptopril w prewencji wszystkich „twardych punktów końcowych”. Od tego czasu walsartan uzyskał już stosowne wskazanie kliniczne zarówno w Stanach Zjedno-



Rycina 2. Główne wyniki badania ONTARGET — pierwszorzędowe punkty końcowe oraz śmiertelność całkowita — zaznaczono tendencje w zakresie korzyści w prewencji udarów mózgu (sartan) i prewencji zawału serca (inhibitor ACE)

Figure 2. Main outcomes of the ONTARGET study — primary endpoints and total mortality — the trends favouring the stroke prevention (for sartans) and myocardial infarction prevention (for ACE-inhibitors) have been marked

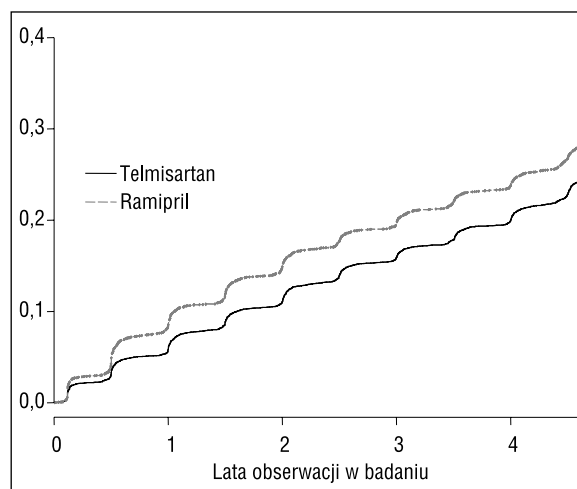
czonych, jak i w Europie (*treatment of heart failure survivors*) i jest obecnie rutynowo stosowanym lekiem hamującym układ renina–angiotensyna–aldosteron po zawałe serca w Stanach Zjednoczonych, na równi z inhibitorami ACE.

Można wyobrazić sobie, przy dużym podobieństwie wyników przywołanego tu badania VALIANT i omawianego badania ONTARGET, że historia ta prawdopodobnie powtórzy się z telmisartanem. Nie będzie on różnił się w zakresie wskazań terapeutycznych od ramiprilu w omawianej grupie chorych.

4. Badanie ONTARGET jako dowód na lepszą tolerancję telmisartanu niż ramiprilu

Skoro monoterapia telmisartanem nie różni się pod względem wpływu na „twarde punkty końcowe” od monoterapii ramiprilem, co wnosi jeszcze badanie ONTARGET? Nie tylko hipertensjologów — szczególnie wyczulonych na zagadnienia tolerancji leków hipotensyjnych — ale również kardiologów będzie interesować przy tym ogromnym badaniu, przeprowadzanym metodą podwójnie zaślepionej próby, kwestia tolerancji obu leków.

Na rycinie 3 przedstawiono wykres obrazujący czas do trwałego odstawienia badanego leku w zależności, czy chory wylosował ramipril czy telmisartan. Implikacji tego wykresu, zwłaszcza w krajach zamożniejszych, nie sposób przecenić. Dla osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po 55. roku życia, istnieje lek tak samo dobry jak ramipril, ale lepiej tolerowany. Jest nim telmisartan.

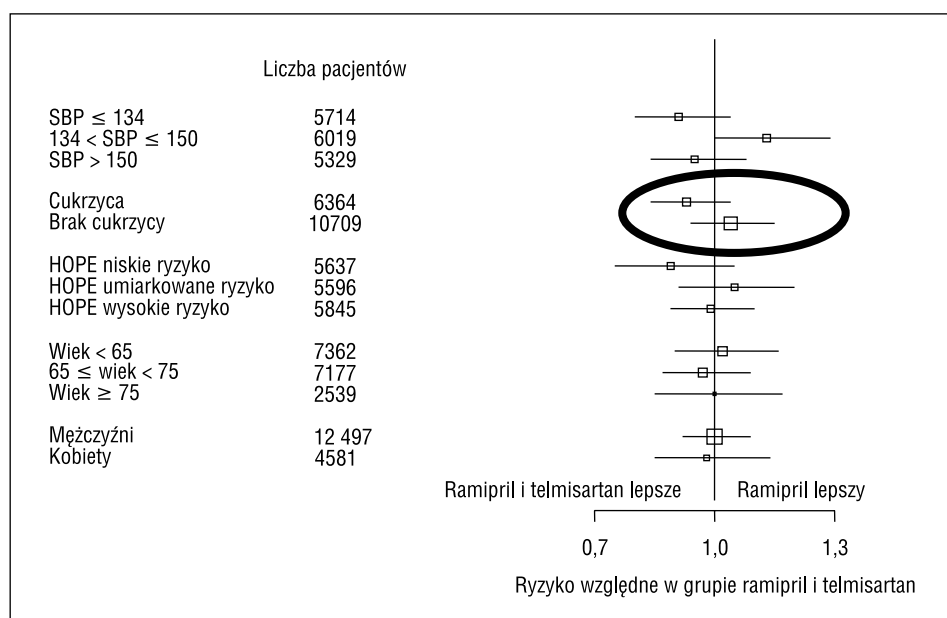


Rycina 3. Czas do trwałego odstawienia badanego leku — wyższość telmisartanu nad ramiprilem wykazana w badaniu ONTARGET

Figure 3. The time to discontinuation of treatment — the better results with telmisartan when compared to ramipril shown in the ONTARGET trial

5. Badanie ONTARGET jako niemiłe zaskoczenie dla entuzjastów łączenia inhibitorów ACE z sartanami

O powyższej, piątej w moim rankingu, implikacji badania ONTARGET dla kardiologa, należy pisać bardzo ostrożnie. W badaniu ONTARGET nie wykazano, aby połączenie ramiprilu z telmisartanem było lepsze od monoterapii każdym z tych leków z osobna, w zakresie „twardych punktów końcowych”. Było nawet gorzej tolerowane. Nie



Rycina 4. Analiza podgrup — wyniki badania ONTARGET w zakresie porównania wpływu monoterapii (ramipril) lub podwójnej blokady (ramipril plus telmisartan) na złożony punkt pierwszorzędowy; zaznaczono interesujący przykład „interakcji jakościowej” — odwrócenia trendu korzyści w zależności od współwystępowania cukrzycy

Figure 4. The subgroups analysis — the ONTARGET outcomes comparing monotherapy (ramipril) or dual renin-angiotensin blockade (ramipril plus telmisartan) influence on the primary endpoints; an interesting example of „quality interaction” has been marked — the opposite trends for benefits/harms of the dual blockade as depended on diabetes status.

przekreśla to jednak wyników mniejszych, poprzednio publikowanych badań, w których obserwowano korzyści z takiego połączenia. Nie zmienia to również głoszonych w różnych opracowaniach zaleceń co do możliwości stosowania takiego połączenia w określonych sytuacjach klinicznych (nefropatia cukrzycowa, niektóre sytuacje kliniczne w niewydolności serca).

W oryginalnej publikacji wyników badania ONTARGET brakuje wielu danych, aby jednoznacznie ocenić wpływ podwójnej blokady na nerki (np. wpływ na albuminurię). Na dane te należy poczekać.

Przyglądając się wynikom porównania wpływu monoterapii ramiprilem vs. podwójna terapia ramipril plus telmisartan na główny punkt końco-

wy w analizie podgrup badania ONTARGET (ryc. 4) widać, że żadna z podgrup nie uzyskała istotnych statycznie korzyści z podwójnej terapii. Ale obserwujemy zjawisko tzw. interakcji jakościowej w zależności od współwystępowania cukrzycy. W podgrupie bez cukrzycy istnieje tendencja na niekorzyść podwójnej blokady, podczas gdy w grupie z cukrzycą tendencja ta jest odwrotna. Pozwala to komentatorowi mieć nadzieję, że w kolejnych re-analizach wyników badania ONTARGET — także tych z uwzględnieniem wpływu leczenia na albuminurię — uda się wskazać podgrupę osób, w której szanse łącznego stosowania inhibitora ACE i sartanu nie zostały zaprzepaszczone na przyszłość.

Adres do korespondencji: prof. nadzw. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
SP Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa