

Komentarz do wyników badania ONTARGET — punkt widzenia hipertensjologa

Krzysztof Narkiewicz

Przy omawianiu wyników *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) warto sięgnąć po zaproponowane przez profesora Petera Sleighta „uniwersalne” pytania weryfikujące jakość badania klinicznego:

1. Czy przedstawiona hipoteza badawcza ma rzeczywiście znaczenie kliniczne?
2. Czy wcześniejsze badania nie odpowiedziały już w przekonujący sposób na postawione pytania?
3. Czy kryteria włączenia do badania nie były zbyt restrykcyjne?
4. Czy protokół badawczy nie jest zbyt „komercyjny” (np. poprzez porównanie nowego leku z preparatem najstarszej generacji, którego zastosowanie ma wartość „historyczną”)?
5. Czy badanie ma wystarczającą moc statystyczną, żeby udzielić jednoznacznych odpowiedzi na postawione pytania?
6. Czy wnioski wynikające z badania mogą zostać wykorzystane w praktyce lekarskiej (m.in. poprzez wpływ na zalecenia)?

Badanie ONTARGET jest największym i najbardziej ambitnym badaniem dotyczącym antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type I receptor blockers*). Badanie to bez wątpienia spełnia wszystkie wyżej wymienione kryteria „jakości”.

Ad. 1. Znaczenie kliniczne

Wprowadzenie antagonistów receptora angiotensyny II (sartanów, ARB) otworzyło nowe możliwości blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), a w konsekwencji — terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Sartany, między innymi ze względu na doskonałą tolerancję, stały się w niektórych krajach jedną z najczęściej stosowanych klas leków przeciwnadciśnieniowych. Od kilkunastu lat trwała dyskusja, czy sartany i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-con-*

verting enzyme) mogą być uznane za leki równoważne, czy też jedna z tych klas leków wykazuje przewagę nad drugą. Zagadnieniem otwartym pozostawała również kwestia leczenia preparatami z obydwu grup jednocześnie, z zastosowaniem ich pełnych, skutecznych dawek. Jednoznacznych odpowiedzi na te niezwykle istotne pytania mogło udzielić jedynie duże, prawidłowo zaplanowane badanie kliniczne z odpowiednio zdefiniowanymi punktami końcowymi.

Ad. 2. Wcześniejsze badania

Wyniki dotychczasowych badań oceniających korzyści wynikające z różnych metod hamowania układu RAA w grupie chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego nie udzieliły jednoznacznej odpowiedzi na pytanie: „Czy odmienność mechanizmu działania leków z grupy ARB oraz inhibitorów ACE sprawia, że efekty kliniczne leczenia są inne?”. Aktualne wytyczne opierają się na badaniach, które prowadzono z udziałem pacjentów należących do szczególnych podgrup, między innymi chorych z niewydolnością serca, po przebytym zawale serca lub niewydolnością nerek. Żadne z dotychczasowych badań nie było wystarczająco duże i nie trwało odpowiednio długo, aby móc stwierdzić, że sartany są lekami, które również mogą zostać uznane za standard w rutynowej terapii chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponieważ nie prowadzono dużych badań bezpośrednio porównujących te leki, często posługiwano się metaanalizami, które przynosiły rozbieżne wyniki. Obok prac sugerujących równoważność antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów ACE pojawiły się — zarówno na świecie, jak i w Polsce — głosy, że sartany nie zmniejszają ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza incydentów wieńcowych) w stopniu porównywalnym z inhibitorami ACE i z tego względu nie powinny być traktowane jako leki pierwszego rzutu.

Ad 3. Kryteria włączenia

Autorzy badania podkreślają, że badanie ONTARGET obejmowało zróżnicowaną grupę pacjentów o różnych uwarunkowaniach genetycznych, pochodzących z wielu rozmaitych kręgów kulturowych i z różnych przyczyn narażonych na wysokie ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Chory włączeni do badania nie odbiegali profilem czynników ryzyka od „typowych” pacjentów leczonych w codziennej praktyce klinicznej.

Ad 4. Protokół badawczy

Autorzy badania ONTARGET zaplanowali je w sposób umożliwiający bezpośrednie porównanie telmisartanu z ramipilem, który — na podstawie wyników badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* — został uznany za lek referencyjny w terapii chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zastosowano podobne kryteria włączenia oraz oceniane punkty końcowe, uzyskując zbliżoną do raportowanej w badaniu HOPE populację badaną, z podobną w grupie ramiprilu liczbą incydentów podczas obserwacji. Stopień współpracy pacjentów leczonych ramipilem w ONTARGET (85% pod koniec badania) był wyższy niż w badaniu HOPE (79%). Należy podkreślić, że głównym badaczem w HOPE i ONTARGET był prof. Salim Yusuf — największy autorytet w zakresie badań klinicznych, którego publikacje przyczyniły się do współczesnego rozumienia roli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (poprzez m.in. badanie INTERHEART — *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries*) oraz terapii chorób układu krążenia (poprzez m.in. badania ISIS [*International Study of Infarct Survival*]), które wykazały korzyści ze stosowania β -adrenolityków, kwasu acetylosalicylowego i leczenia trombolitycznego).

Ad 5. Moc statystyczna

Ze względu na liczbę pacjentów i czas trwania badania ONTARGET jest największym badaniem dotyczącym antagonistów receptora angiotensyny II. Podkreśla się, że pod względem pacjentolat (150 000) jest badaniem ponad dwukrotnie większym niż drugie co do wielkości badanie VALUE. Tak duża liczba pacjentolat zagwarantowała odpowiednią moc statystyczną w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych.

Ad 6. Wpływ na zalecenia

Badanie ONTARGET w sposób jednoznaczny wykazało, że telmisartan jest równie skuteczny jak ramipril u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczynio-

wym lub cukrzycą z obecnymi powikłaniami narządowymi, ale bez niewydolności serca, a w mniejszym odsetku przypadków wywołuje działania niepożądane typowe do inhibitorów ACE. Po opublikowaniu wyników badania ONTARGET zostały zatem rozwiane obawy dotyczące „niższości” sartanów wobec inhibitorów ACE (patrz wyżej). Telmisartan z dnia na dzień stał się jednym z najlepiej przebadanych sartanów. Należy pokreślić, że liczba pacjentów w grupie telmisartanu przerywających terapię 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.

Terapia skojarzona telmisartanem i ramipilem podawanymi w maksymalnych dawkach względem monoterapii nie przyniosła korzyści klinicznych. Wyniki te wskazują, że mimo niewielkiego addytywnego działania inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II na ciśnienie tętnicze, rutynowe stosowanie leczenia skojarzonego nie powinno być zalecane u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego bez niewydolności krążenia. Otwartym pytaniem pozostaje kwestia przydatności terapii skojarzonej w wybranych podgrupach chorych. Na pytanie to odpowiedzi udzielią dalsze analizy badania ONTARGET oraz badania cząstkowe, do których należą między innymi ocena całodobowego ciśnienia tętniczego, rezonans magnetyczny serca, ocena zaburzeń erekcji, ocena farmakoeconomiczna, ocena markerów biochemicznych oraz ocena sztywności tętnic.

Należy pamiętać, że w najbliższym czasie zostaną przedstawione wyniki badania *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND)*, które jest największym badaniem służącym ocenie ochronnego wpływu sartanów na układ sercowo-naczyniowy u chorych z nietolerancją inhibitorów ACE.

Podsumowując, wyniki programu badawczego ONTARGET dostarczyły klinicytom istotnych dowodów naukowych dotyczących optymalnego leczenia chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Badanie to będzie miało wpływ na formułowanie nowych wytycznych, w tym również zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, które ukażą się w 2008 roku.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Krzysztof Narkiewicz
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii AM w Gdańsku
Regionalne Centrum Nadciśnienia Tętniczego
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (058) 349 25 27, 341 74 81; faks: (058) 349 26 01
e-mail: knark@amg.gda.pl