

Porównanie skuteczności leczenia za pomocą telmisartanu, ramiprilu oraz terapii skojarzonej tymi dwoma lekami na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka — badanie ONTARGET/TRANSCEND

Ludwina Szczepaniak-Chicheł

Opracowano na podstawie:

1. 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.*
2. Sleight P. *The ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme: baseline data. Acta. Diabetol. 2005; 42: S50–S56.*

Choroby serca i naczyń stanowią narastający problem społeczny i ekonomiczny na całym świecie. Szacuje się, że schorzenia te są odpowiedzialne za około 40–50% wszystkich zgonów w krajach uprzemysłowionych, a 25% w krajach rozwijających się. Podstawą leczenia i prewencji pozostaje redukcja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, palenia tytoniu, hiperlipidemii. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), obniżając stężenie angiotensyny II (AT II), 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

inhibitorów konwertazy angiotensyny na ryzyko sercowo-naczyniowe nie jest związany tylko i wyłącznie z działaniem hipotensyjnym, co potwierdzają takie badania, jak *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)*, *European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril (EUROPA)* czy *Second Australian National Blood Pressure (ANBP2)*.

Leki blokujące receptor angiotensyny AT1 (ARB, *angiotensin receptor blockers*) są dobrze tolerowanymi lekami hipotensyjnymi o podobnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe co ACE-I, przy czym w przypadku sartanów liczba raportowanych efektów ubocznych jest mniejsza. Zablockowanie receptora typu AT1 dla angiotensyny znosi jej działanie wazokonstrykcyjne, proliferacyjne i aterogenne. Nie wpływają one również na stężenie bradykininy. Wolna angiotensyna II, wiążąc się z innymi niż AT1 subpopulacjami receptorów, może wówczas wywierać ko-

rzystny wpływ na strukturę ściany serca i naczyń. Dodatkowym argumentem na rzecz blokerów receptorów AT1 jest zmniejszanie się efektu hipotensyjnego ACE-I wraz z czasem trwania terapii, związane z nasileniem produkcji ATII za pośrednictwem alternatywnych szlaków enzymatycznych. Rozwiązaniem w przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny mogłoby być połączenie ich w terapii skojarzonej z lekami z grupy ARB — zapewniłoby to, poza skuteczną, bo podwójną blokadą układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), również silniejsze działanie hipotensyjne i prawdopodobnie też protekcyjne względem układu sercowo-naczyniowego. Pozahipotensyjne działanie sartanów sugerowano, między innymi, na podstawie wyników badania LIFE. Efektywność i bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania ACE-I i ARB było przedmiotem dwóch dużych badań — *Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality* (CHARM-Added) i *Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* (VALIANT). Niestety, wyniki tych badań okazały się rozbieżne.

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 układ sercowo-naczyniowy u pacjentów wysokiego ryzyka. W przypadku nietolerancji inhibitora konwertazy angiotensyny porównywano działanie telmisartanu z *placebo* w obrębie ramienia

badania ONTARGET określonego akronimem TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*).

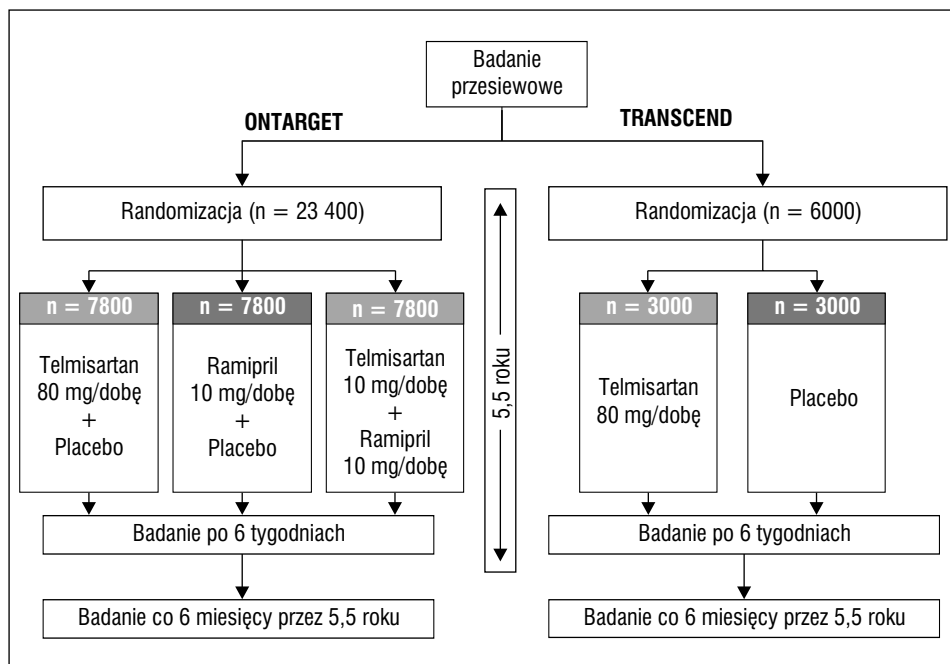
Protokół badania ONTARGET/ TRANSCEND

Program ONTARGET/TRANSCEND został zaprojektowany jako wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, składające się z badania głównego — ONTARGET i badania równoległego — TRANSCEND (ryc. 1) oraz siedmiu badań satelitarnych (ryc. 2).

Rekrutację do programu rozpoczęto w listopadzie 2001 roku i zakończono: dla badania ONTARGET w maju 2003 roku, a dla badania TRANSCEND w kwietniu 2004 roku. W badaniu wzięło udział 730 ośrodków z 40 krajów z całego świata. Zakwalifikowano ponad 30 tysięcy pacjentów — 25 620 do badania głównego i 5304 do badania równoległego.

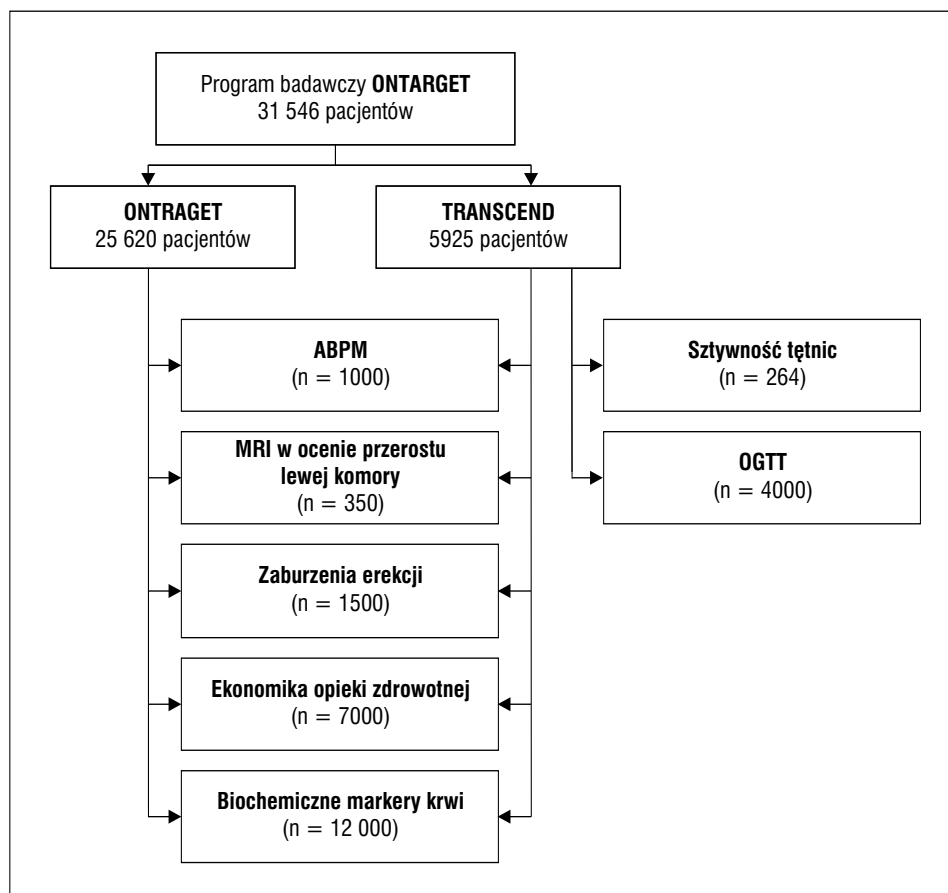
Kryteria włączenia do programu ONTARGET/ TRANSCEND były następujące:

- wiek ≥ 55 . roku życia;
- wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe;
- w przypadku stwierdzenia nietolerancji ACE-I kwalifikacja do badania TRANSCEND.



Rycina 1. Schemat badania ONTARGET/TRANSCEND

Figure 1. ONTARGET/TRANSCEND Trial design



Rycina 2. Badania satelitarne programu badawczego ONTARGET/TRANSCEND
Figure 2. Substudies of the ONTARGET/TRANSCEND Trial Programme

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

— choroby niedokrwiennej serca (przebyte zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, choroba niedokrwienna serca potwierdzona badaniem angiograficznym, przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, *coronary artery bypass graft*) lub wielonaczyniowa angioplastyka wieńcowa);

— choroby tętnic obwodowych (przebyte zabieg pomostowania lub angioplastyka tętnic obwodowych, chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię — 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 istotne hemodynamicznie, zaciskające zapalenie osierdzia, złożona wrodzona wada serca, incydenty omdleń o nieustalonej przyczynie < 3 miesięcy przed włączeniem do badania, planowany zabieg kardiochirurgiczny lub endowaskularny w ciągu 3 miesięcy;

— niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (> 160/110 mm Hg), stan po przeszczepie serca, udar na skutek krwawienia podpajęczynówkowego;

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

— brak świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu.

Harmonogram programu ONTARGET/TRANSCEND rozpoczynało badanie przesiewowe, mające na celu wyodrębnienie spośród zakwalifikowanych pacjentów z nietolerancją na inhibitor konwertazy angiotensyny. Tych pacjentów ran-

domizowano do badania TRANSCEND. Z kolei pacjenci, u których nie stwierdzono nietolerancji ACE-I, przechodzili okres leczenia wstępnego wzrastającymi dawkami leków (ramipril od 2,5 do 5 mg, telmisartan w dawce 40 mg) celem oceny tolerancji i bezpieczeństwa stosowanych preparatów. Schemat badania i dawkowanie ocenianych w programie preparatów w poszczególnych ramiach badania ONTARGET/TRANSCEND przedstawiono na rycinie 1. Pierwszą wizytę kontrolną zaplanowano po 6 tygodniach od randomizacji, a kolejne w odstępach 6-miesięcznych przez 5,5 roku.

W tabeli I przedstawiono przyjęte przez autorów badania pierwotne i drugorzędowe punkty końcowe — wspólne dla obu badań — ONTARGET i TRANSCEND.

Charakterystyka ogólna populacji badania ONTARGET/TRANSCEND

Założenia programu ONTARGET/TRANSCEND oparto w dużej mierze na pozytywnych wynikach i protokole badania HOPE. W tabelach II i III przedstawiono charakterystykę wyjściową populacji badanej programu ONTARGET/TRANSCEND w porównaniu z danymi uzyskanymi w badaniu HOPE.

Tabela I. Pierwotne i drugorzędowe punkty końcowe badań ONTARGET i TRANSCEND

Table I. Primary and secondary endpoints of ONTARGET and TRANSCEND

Pierwotne punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Złożony pierwotny punkt końcowy: — śmiertelność sercowo-naczyniowa — udar mózgu — świeży zawał serca — hospitalizacja z powodu zaostrenia zastoinowej niewydolności serca	Zastoinowa niewydolność serca Rewaskularyzacja Nowe przypadki cukrzycy Migotanie przedsionków Pogorszenie funkcji poznawczych/demencja Nefropatia

Tabela II. Charakterystyka wyjściowa populacji badań ONTARGET, TRANSCEND i HOPE

Table II. Patient baseline characteristics in ONTARGET, TRANSCEND and HOPE

	ONTARGET (n = 25 620)	TRANSCEND (n = 5304)	HOPE (n = 9541)
Wiek (lata)	66,4	67,0	65,9
Płeć męska (%)	73,3	57,5	73,3
BMI [kg/m ²]	28,2	28,3	27,7
Wskaźnik talia–biodro	0,9	0,9	0,9
Wywiad	48,7	46,3	52,8
Zawał serca (%)	34,8	36,5	55,8
Dławica piersiowa stabilna (%)	14,8	15,0	25,7
Dławica piersiowa niestabilna (%)	22,1	19,2	26,0
CABG (%) PTCA/PCI (%)	28,9	26,0	18,0
Nadciśnienie tętnicze (%)	68,3	75,0	46,5
Cukrzyca (%)	37,2	35,2	38,3
SBP/DBP na tętnicy ramiennej w pozycji wyprostowanej [mm Hg]	143/82	142/82	139/79
SBP/DBP na tętnicy ramiennej w pozycji siedzącej [mm Hg]	142/82	141/82	—
Wskaźnik kostka–ramię	1,1	1,1	1,0
HR (uderzenia/min)	67,9	68,6	68,6

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CABG (*coronary artery bypass graft*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) — angioplastyka naczyń wieńcowych; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — interwencja wewnątrz naczyń wieńcowych; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR (*heart rate*) — tętno

Tabela III. Leki stosowane wyjściowo w populacji badania ONTARGET, TRANSCEND i HOPE**Table III.** Baseline medication use in ONTARGET, TRANSCEND and HOPE

	ONTARGET (n = 25 620)	TRANSCEND (n = 5304)	HOPE (n = 9541)
Inhibitory konwertazy angiotensyny	57,5%	57,9%	11,6%
Sartany	8,6%	30,0%	—
Leki blokujące receptory β	56,9%	57,6%	39,5%
Diuretyki	27,9%	32,6%	15,1%
Nitraty	29,2%	34,5%	31,1%
Diltiazem/werapamil	9,7%	10,1%	27,1%
Inni antagoniści wapnia	23,8%	31,0%	20,5%
Kwas acetylosalicylowy	75,6%	74,3%	73,6%
Doustne antykoagulanty	7,6%	7,2%	3,8%
Statyny	60,7%	54,4%	28,9%
Fibraty	4,5%	4,0%	—
Insulina	10,4%	7,3%	11,7%
Doustne leki hipoglikemiczne	25,0%	23,7%	21,8%

Omówienie

Istnieje wiele dowodów na korzystne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, niewydolności mięśnia sercowego (zwłaszcza o etiologii niedokrwiennej), udaru mózgu, cukrzycy i na pozytywny wpływ tych leków u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. Wiadomo też, że nie jest to wyłącznie efekt działania hipotensyjnego tych preparatów. Dane z ostatnich badań sugerują, że podobne, jeśli nie silniej wyrażone właściwości, powinny mieć również sartany, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W piśmiennictwie nadal brakuje danych z dużych randomizowanych badań klinicznych, na podstawie których można byłoby wysnuć jednoznaczne wnioski.

Badanie ONTARGET/TRANSCEND, zakrojone według autorów najszerzej z dotychczasowo-

wych, ma za zadanie uzupełnić wiedzę na ten temat i dokonać ewaluacji terapii sartanem w porównaniu i w połączeniu z terapią inhibitorami konwertazy angiotensyny, z uwzględnieniem również tej subpopulacji pacjentów, którzy z powodu działań niepożądanych lub nietolerancji leku nie mogą ACE-I przyjmować wcale. Autorzy zaplanowali program w ten sposób, aby uzyskane wyniki można było bezpośrednio porównać z danymi z badania HOPE.

Sleight i współautorzy podkreślają, że badanie dostarczy również istotnych danych epidemiologicznych, a zaprojektowane badania satelitarne poszerzą wiedzę na temat etiopatogenezy, patofizjologii oraz mikropatologii i kosztów leczenia chorób sercowo-naczyniowych.

Wyniki badania ONTARGET/TRANSCEND zostaną ogłoszone w marcu 2008 roku.

Adres do korespondencji: lek. Ludwina Szczepaniak-Chichel
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-90-90, faks: (061) 854-90-86