

ONTARGET/TRANSCEND/PROFESS — trzy okręty flagowe telmisartanu — komentarz

Krzysztof J. Filipiak

Omówione przystępnie w niniejszym wydaniu „Nadciśnienia tętniczego” badanie ONTARGET/TRANSCEND znane jest nam dobrze z dotychczasowych publikacji [1], licznych konferencji poświęconych sartanom, na których o badaniu tym wspomina się często, a także z praktyki — wiele polskich ośrodków uczestniczy w tym międzynarodowym programie klinicznym. Jego koordynacja w Polsce przez prof. Andrzeja Budaję zapewniła dobrą reprezentację polskich pacjentów w oczekiwanych wynikach tej próby klinicznej.

Jako jeden z badaczy programu *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) chciałbym podzielić się przede wszystkim naszymi obawami, z jakimi przystępowaliśmy do badania. Wydawało się, że stosowanie w jednej z trzech grup randomizacji łącznej terapii ramiprilem 10 mg/24 h i telmisartanem 80 mg/24 h może być związane z częstszymi objawami hipotonii w tej podgrupie pacjentów. Nie mamy aktualnie podstaw, by tak twierdzić (gdyby zjawisko to było istotne i groźne dla pacjentów, zapewne już informowałby o tym Komitet Bezpieczeństwa Monitorowania Badania), sami badacze — zgodnie z protokołem podwójnie zaślepionej próby — nie są w stanie snuć przypuszczeń, czy chory otrzymał jeden lek hipotensyjny (ramipril lub telmisartan) czy oba. Oznacza to, że podawanie łącznie ramiprilu i telmisartanu w maksymalnych zarejestrowanych obecnie dawkach jest dobrze tolerowane.

Każdy, kto zapozna się z protokołem badawczym badania ONTARGET, stwierdzi, że przypomina ono klasyczne badanie *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) z ramiprilem. W tym historycznym badaniu porównywano w podwójnie zaślepionej próbie ramipril z *placebo*; badanie ONTARGET idzie dwa kroki dalej, porównując ramipril z telmi-

sartanem oraz z połączeniem ramiprilu i telmisartanu. Kryteria włączenia są w zasadzie identyczne jak w badaniu HOPE — zdefiniowane punkty końcowe pierwszorzędowe również odpowiadają tym, które raportowane były w tym badaniu (śmiertelność sercowo-naczyniowa, udar mózgu, świeży zawał serca, hospitalizacja z powodu zaostrzenia zastoinowej niewydolności serca). W zakresie punktów drugorzędowych znajdziemy już pewne różnice, z wyraźnym zaznaczeniem punktów końcowej obserwacji, w których w ostatnich latach sartanom przypisuje się szczególną rolę (nowe przypadki cukrzycy, migotanie przedsionków, wpływ na funkcje poznawcze i demencję). Tym bardziej interesująca będzie odpowiedź na pytanie, czy wpływ sartanu na te punkty końcowe jest odmienny od wpływu inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin converting-enzyme inhibitor*), czy też — być może — korzystne działania pleiotropowe potęgowane są przy łącznym podawaniu leków.

Co do korzystnych wyników badania *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease* (TRANSCEND) nie ma żadnych wątpliwości. Obejmuje ono bowiem grupę pacjentów, o których wiemy z innych badań, że odnoszą korzyści z blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron. Jeżeli występują przeciwwskazania do podawania ACE-I, z pewnością alternatywą powinno być podanie sartanu. Czy zawsze i czy u wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania HOPE? Tego dowiemy się właśnie z badania TRANSCEND.

O wiele trudniej jest przewidzieć wyniki badania ONTARGET. Czy randomizacja do trzech grup po 7800 pacjentów obserwowanych przez kilka lat pozwoli na wykrycie statystycznie istotnych różnic pomiędzy telmisartanem a ramiprilem?

Zanim przejdę do próby odpowiedzi na to pytanie, należy zadać sobie inne: czy populacja badania ONTARGET jest znacząco różna od badania HOPE? Czy łatwiej będzie, czy też trudniej osiągnąć sukces w tym badaniu? Pacjenci z badania HOPE, u których stosowano ramipril, byli gorzej leczeni (zwróćmy uwagę chociażby na odsetek osób przyjmujących wówczas statyny), pacjenci z badania ONTARGET częściej diagnozowani są z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego w momencie włączenia do badania, mają również wyjściowo większe wartości ciśnienia. W dużym uproszczeniu — im wyższe ciśnienie tętnicze wyjściowo, tym większe korzyści terapeutyczne z zastosowanego leczenia hipotensyjnego. I odwrotnie — im lepiej, nowocześniejsz leczona populacja, tym gorzej dla testowanego, dodatkowego środka zmniejszającego potencjalne ryzyko punktów końcowych. Widzimy to świetnie, analizując sekwencję badań z ACE-I w stabilnej chorobie wieńcowej: HOPE, *European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril* (EUROPA), *Prevention of Events with ACE inhibition* (PEACE). Można zatem uznać w przybliżeniu, że czynniki zasygnalizowane przez mnie powyżej (różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów, jak i w sposobie ich leczenia) równoważą się jako epidemiologiczne determinanty sukcesu terapeutycznego badanej grupy.

Telmisartan, moim zdaniem, ma jednak ograniczone możliwości, aby wykazać istotnie statystycznie lepszy wpływ na tzw. „twarde punkty końcowe” w stosunku do ramiprilu, bo badanie to porównuje go z substancją aktywną, a nie z *placebo*, które było komparatorem w badaniu HOPE. Być może niektóre z punktów końcowej obserwacji wypadną lepiej w przypadku telmisartanu, choć znowu, część badaczy uważa, że skala badania ONTARGET może być wciąż za mała do uchwycenia tego efektu w kategoriach istotności statystycznej. Z drugiej strony, istnieją badania randomizowane — PRISMA I, PRISMA II — sugerujące, że telmisartan 80 mg/24 h wykazuje większe działanie hipotensyjne niż ramipril 10 mg/24 h [2, 3]. Teoretycznie rzecz biorąc, obserwowana w badaniach PRISMA I i PRISMA II wyższość telmisartanu nad ramiprilem powinna przełożyć się na korzystniejszy wpływ na tzw. „twarde punkty końcowe”.

Warto jednak uświadomić sobie, że nawet sam fakt niewykazania różnic pomiędzy wpływem telmisartanu a ramiprilu na badane punkty końcowe będzie, *de facto*, sukcesem terapeutycznym telmisartanu w badaniu ONTARGET. Dlaczego?

Po pierwsze, stwierdzenie, że telmisartan jest „co najmniej tak dobry” jak ramipril, pozwoli producentowi leku na ubieganie się o rejestrację nowego

wskazania klinicznego dla telmisartanu, w brzmieniu zapewne podobnym, jak w przypadku wskazań otrzymanych przez ramipril po badaniu HOPE. Telmisartan będzie mógł być stosowany u wszystkich pacjentów po 55. roku życia z chorobą miażdżycową naczyń (dowolnego łóżyska — naczyń wieńcowych, mózgowych, obwodowych) lub cukrzycą. Tym samym telmisartan stanie się pierwszym sartanem z tak zarejestrowanym wskazaniem klinicznym.

Po drugie, udowodnienie, że nie ma różnic pomiędzy telmisartanem a ramiprilem w częstości występowania zawałów serca i śmiertelności sercowo-naczyniowej, ostatecznie obali opartą jedynie na wybranych metaanalizach, wątpliwych przesłankach patofizjologicznych i podgrzewaną przez producentów ACE-I, dyskusję o jakoby „niekorzystnym wpływie sartanów na ryzyko zawału serca”. Jeżeli w badaniu ONTARGET częstość zawałów serca nie będzie różna pomiędzy poszczególnymi grupami randomizacji, oznaczać to będzie, że do dyskusji tej po prostu nie będziemy już wracać.

Po trzecie, telmisartan, z olbrzymią liczbą przebadanych w programie klinicznym pacjentów, stanie się — obok walsartanu — najlepiej przebadanym na świecie sartanem. W czasach, w których medycyna oparta na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) wymaga od nas swoistej hierarchizacji leków w obrębie grupy terapeutycznej, hierarchizacji tej dokonujemy często przez pryzmat tzw. osobolat leczenia daną substancją w kontrolowanych, randomizowanych, prospektywnych badaniach klinicznych. Pod względem osobolat leczenia, a więc zweryfikowanego doświadczenia klinicznego, walsartan i telmisartan będą przeważać nad pozostałymi lekami tej grupy.

Tyle o korzyściach, jakie odniesie telmisartan, jeżeli wyniki badania ONTARGET wskażą na równoważność terapii ramiprilem lub telmisartanem w obserwowanej grupie pacjentów. O wiele trudniej wypowiedzieć się w zakresie oczekiwań, co do wyników grupy otrzymującej ramipril łącznie z telmisartanem. Przy założeniu, że ta podwójna terapia da nieco większy efekt hipotensyjny niż monoterapia, można sugerować, że grupa ta odniesienie większe korzyści, zwłaszcza w zakresie nefroprotekcji, neuroprotekcji, diabetoprotekcji, jak również zapobieganiu niewydolności serca. Być może również — postulowane teoretycznie — wzmoczenie działań pleiotropowych obu leków przełoży się na lepsze rezultaty w tej grupie randomizacji. Wymagać to będzie jednak dalszych, szczegółowych analiz dotyczących zależności modyfikacji punktów końcowych od efektów hipotensyjnych, co budzi liczne kontrowersje i nadal nie jest odpowiednio usankcjonowane metodologicznie.

Czy rzeczywiście terapia ACE-I i sartanem będzie lepsza od monoterapii jednym z tych leków dowiemy się w marcu 2008 roku, ale już teraz warto zauważyć, że badanie ONTARGET będzie podstawowym badaniem klinicznym, do którego odwoływać się będziemy, dyskutując wady i zalety takiej terapii w grupie stabilnych pacjentów ambulatoryjnych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Inne, dotychczasowe próby stosowania takiej terapii (badania CHARM, VALIANT) obejmowały bowiem osoby z uszkodzonym mięśniem sercowym i niewydolnością serca. Może się zatem okazać, że po badaniu ONTARGET w praktyce ambulatoryjnej częściej będziemy zalecać terapię złożoną z ACE-I i sartanu. Jeżeli tak — sięgać będziemy po połączenie ramiprilu i telmisartanu, bowiem znowu podnoszone będzie zagadnienie efektu klasy i niepewność, czy inne połączenia lekowe działają podobnie jak to przebadane w ONTARGET.

Obok pewnego pod względem sukcesu badania TRANSCEND, badania-giganta ONTARGET, warto przyjrzeć się również trzeciemu okrętowi flagowemu telmisartanu — programowi klinicznemu *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial* (PROFESS).

Należy zwrócić uwagę, że złożony preparat dipirydamolu o przedłużonym działaniu (ER-DP) w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym — lek o udowodnionej skuteczności w prewencji udarów mózgu — nie jest w Polsce refundowany i dostępny. Brak szerszych badań nad porównaniem tego leku z kłopidogrelem, stąd też pod tym względem program terapeutyczny PROFESS wypełnia istotną

lukę w naszej wiedzy EBM. Spodziewam się natomiast, że drugi moduł randomizacji — telmisartan *vs. placebo* — odniesie ogromny sukces, a jego olbrzymia skala zapewni telmisartanowi ważne miejsce w prewencji wtórnej udaru mózgu. To nie tylko największe badanie dotyczące wtórnej profilaktyki udaru mózgu, ale i jedno z największych tego typu badań w całej neurologii. Szerszego komentarza nie wymaga — odsyłam do streszczenia badania zamieszczonego w bieżącym numerze pisma.

Trzy okręty flagowe telmisartanu: TRANSCEND, ONTARGET i PROFESS płyną więc spokojnie do portów przeznaczenia, a nam — konsumentom EBM i lekarzom-praktykom — pozostaje tylko czekać na moment ich przybycia do brzegu.

Piśmiennictwo

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. Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J. Hypertens.* 2006; 24: 193–200.
3. Gosse P., Neutel J.M., Schumacher H. i wsp. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *Blood Press. Monit.* 2007; 12 (3): 141–147.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii AM w Warszawie
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@amwaw.edu.pl