

Ramipryl i telmisartan podobnie skutecznie zapobiegają incydom wieńcowym – wyniki badania ONTARGET

Commentary to the article:

ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.

Marcin Dominiak

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Kardiol Pol 2008; 66: 705-706

W badaniach, w których antagoniści receptora angiotensyny II (ARB) – sartany porównywane były z placebo, wykazano, że w podobnym stopniu jak inhibitory enzymów konwertazy angiotensyny (ACE-I) zmniejszają one liczbę zgonów i hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z niską frakcją wyrzutową (EF) i niewydolnością serca. Otworzyło to szansę na wykorzystanie tej grupy leków u chorych, którzy nie tolerują ACE-I. W porównaniu z beta-adrenolitykami ARB zmniejszają również liczbę incydentów naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym lub przerostem lewej komory (LV). Co ważne, efektem klinicznym działania ARB towarzyszy niższy odsetek działań niepożądanych. Wielu klinicystów zadaje sobie pytanie, czy ta grupa leków może zastąpić ACE-I.

Autorzy badania ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) oceniali skuteczność telmisartanu (ARB) w dobowej dawce 80 mg w porównaniu z ramiprylem (ACE-I) – 10 mg, jak również skojarzoną terapię obydwoma tymi lekami. Badanie przeprowadzono u chorych wysokiego ryzyka powikłań naczyniowych, z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym i bez niewydolności serca. Włączono doń pacjentów 733 ośrodków badawczych z 40 krajów, w tym z 23 krajów europejskich. Kliniczne obserwacje oparte były na analizie występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego – zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu, hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Po uzyskaniu pisemnej zgody chorzy byli włączani do wstępnego leczenia, podczas którego początkowo otrzymywali 2,5 mg ramiprylu przez 3 dni, następnie 40 mg telmisartanu oraz 2,5 mg ramiprylu przez 7 dni, aż wreszcie w trzecim etapie 5 mg ramiprylu oraz 40 mg telmisartanu przez 11–18 dni. Z grupy 29 019 chorych

zakwalifikowanych do wstępnego etapu badania wykluczono 3399 (11,7%) osób z powodu: braku współpracy (1123; 3,9%), braku zgody na kontynuowanie (597; 2,1%), objawowej hipotonii (492; 1,7%), podwyższonego poziomu potasu (223; 0,8%), podwyższonego poziomu kreatyniny (64; 0,2%), zgonu (27; 0,1%) oraz z innych przyczyn (872; 3%).

Ostateczna grupa liczyła 25 620 osób, co czyni badanie ONTARGET jednym z najliczebniejszych badań w dziedzinie kardiologii. Podczas pierwszych 2 tygodni od randomizacji 8542 osoby zakwalifikowano do grupy, w której podawano 80 mg telmisartanu na dobę, 8576 – do grupy, w której podawano 5 mg ramiprylu w jednej dawce dobowej, zaś 8502 – do grupy, w której podawano dwa leki (terapia skojarzona). Następnie w obu ostatnich grupach zwiększono dawkę ramiprylu do 10 mg dziennie. Wizyty kontrolne odbywały się po 6 tygodniach oraz co 6 mies. aż do zakończenia zaplanowanego okresu badania.

Wyjściowa charakterystyka chorych włączanych do każdej z grup była podobna. Średni wiek wynosił 66 lat, kobiety stanowiły 27% populacji, 85% badanych miało rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową, 69% – nadciśnienie tętnicze, a 38% – cukrzycę. Stosowanie leków w badanej populacji było zgodne z aktualnymi rekomendacjami towarzystw kardiologicznych. Statyny wyjściowo przyjmowało 62% chorych, a na zakończenie okresu badania odsetek ten wzrósł do 71%. Terapia przeciwplatekowa stosowana była wyjściowo u 81% uczestników, a po zakończeniu badania odsetek ten wynosił 77,5%. Częstość stosowania beta-adrenolityków wynosiła 57% i nie zmieniała się istotnie w trakcie całego badania. Dla leków moczopędnych analogiczne wartości wynosiły odpowiednio 28 oraz 32,5%.

W grupie ramiprylu po pierwszym roku przyjmowało ten lek 92,2% chorych, a 1% otrzymało sartan, po dwóch

Adres do korespondencji:

Marcin Dominiak, II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, tel.: +48 606 374 881,

e-mail: marcin.dominiak@eranet.pl

latach – odpowiednio było to 89,4 i 1,8%, po trzech – 87,5 i 2%, po czterech – 86,6 i 2,4%, a na zakończenie badania analogiczne wartości wynosiły odpowiednio 84,7 i 3,3%.

W grupie telmisartanu po pierwszym roku przyjmowało go aż 93,9% chorych, ramipryl zaś 2,6%; po dwóch latach było to odpowiednio 91,2 i 4,2%, po trzech latach – 89,3 i 4,6%, po czterech latach 87,7 oraz 5%. Na zakończenie zaplanowanego okresu obserwacji było to odpowiednio 85,6 i 6,4% chorych.

W grupie, w której podawano oba leki, po pierwszym roku badania 85,5% chorych otrzymywało oba leki, 2,8% – tylko ACE-I, 3,5% – tylko ARB; po dwóch latach wartości te były następujące: oba leki – 81,5%, ACE-I – 4,2%, tylko ARB – 4,8%; po trzech latach odpowiednio – 78,7, 4,5, 5,4%; po czterech latach – 76,8, 4,7, 5,7%, a na zakończenie badania – 73,6, 6,0 i 6,4%.

Po dwóch latach obserwacji pełną dawkę ramiprylu przyjmowało 81,7% chorych w grupie, w której podawano go w monoterapii, oraz 75,3% w grupie terapii skojarzonej. Dla pełnej dawki telmisartanu odsetki te wynosiły odpowiednio 88,6 oraz 84,3%.

W grupie ramiprylu 2029 (23,7%) chorych zaprzestano przyjmowania leku, a w grupie telmisartanu – 1796 (21%). W grupie terapii skojarzonej oba leki przestało przyjmować 1929 (22,7%) chorych, a dalszych 566 (6,7%) – jeden z dwu leków.

Ramipryl w porównaniu z telmisartanem częściej był odstawiany przez chorych z powodu kaszlu (odpowiednio 4,2 vs 1,1%) lub obrzęku naczyniopochodnego (odpowiednio 0,3 vs 0,1%), natomiast rzadziej z powodu spadków ciśnienia (odpowiednio 1,73 vs 2,68%). Łączna liczba chorych leczonych ramiprylem, u których zaprzestano podawania leku, była o 6% większa niż w podgrupie telmisartanu (2099 vs 1962, $p=0,02$) – RR=0,94.

W grupie łącznego podawania obu leków w porównaniu z grupą ramiprylu oraz telmisartanu znaczna liczba chorych zaprzestawała ich przyjmowania z powodu spadków ciśnienia tętniczego (odpowiednio 4,8 vs 1,7 vs 2,7%), omdleń (odpowiednio 0,3 vs 0,2 vs 0,2%), biegunki (0,5 vs 0,1 vs 0,2%) oraz upośledzenia funkcji nerek (1,1 vs 0,7 vs 0,8%). Łączna liczba chorych, u których zaprzestano terapii z powodu działań niepożądanych, wynosiła 2495, co stanowiło 20-procentowy wzrost w odniesieniu do grupy leczonej ramiprylem.

W trakcie okresu obserwacji oceniano wpływ podawania leków na ciśnienie tętnicze. Przed okresem wstępnego leczenia średnie ciśnienie tętnicze wynosiło 141,8/82,1 mmHg, po 6 tygodniach leczenia zaś w grupie ramiprylu spadło o 6,4/4,3 mmHg, a w grupie telmisartanu – o 7,4/5,0 mmHg.

Największą redukcję jego wartości uzyskano w grupie łącznego podawania obu preparatów – wynosiła ona 9,8/6,3 mmHg.

We wszystkich trzech grupach obserwowano podwojenie stężenia kreatyniny na podobnym poziomie (dla ramiprylu – u 159 chorych, dla telmisartanu – u 170, dla obydwu leków – u 180). Podawanie obu leków wiązało się w sposób istotny statystycznie ze wzrostem liczby chorych z podwyższonymi wartościami potasu ponad 5,5 mmol/l ($n=480$) w porównaniu z grupą ramiprylu ($n=283$) i telmisartanu ($n=287$).

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niewydolności serca) wystąpił u 1412 (16,5%) chorych z grupy ramiprylu, 1423 (16,7%) z grupy telmisartanu oraz u 1386 (16,3%) z grupy terapii skojarzonej. Różnice te nie były istotne statystycznie. Nie było istotnych statystycznie różnic w całkowitej liczbie zgonów w grupach ramiprylu, telmisartanu oraz obu leków stosowanych łącznie (1014, 989 i 1065, odpowiednio).

Telmisartan okazał się nie gorszy od ramiprylu w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym (ryzyko względne 1,01; 95% CI 0,94–1,09). Terapia złożona nie była znacząco lepsza w porównaniu z leczeniem ramiprylem lub telmisartanem. Żadna z analizowanych podgrup chorych nie odnosiła w omawianym aspekcie istotnych statystycznie korzyści z zastosowania jednej z trzech analizowanych form terapii.

Ważną wydaje się analiza występowania dysfunkcji nerek, którą stwierdzono u 871 (10,2%) chorych w grupie ramiprylu, u 906 (10,6%) w grupie telmisartanu oraz u 1148 (13,5%) w grupie leczenia skojarzonego. W porównaniu z grupą ramiprylu grupa telmisartanu miała podobne ryzyko względne upośledzenia funkcji nerek (1,04), podczas gdy leczenie skojarzone powodowało znaczący wzrost tego ryzyka (1,33, $p < 0,001$). Częstość dializ była taka sama w grupie ramiprylu i telmisartanu – odpowiednio 48 (0,6%) i 52 (0,6%) chorych dializowanych. W grupie terapii skojarzonej odsetek dializowanych był wyższy i wynosił 0,8% (65 osób poddanych dializie) ($p=0,1$ dla porównania z grupą ramiprylu).

Porównanie podgrup (ze względu na chorobę wieńcową, wartości ciśnienia tętniczego, cukrzycę, wiek, płeć oraz ryzyko w skali HOPE) dało podobne wyniki w grupach ramiprylu i telmisartanu oraz w grupie terapii skojarzonej. Tendencja ta była zachowana, jeśli analizowano wpływ przyjmowania innych leków, takich jak statyny, leki przeciwplatekcyjne, beta-adrenolityki, diuretyki, blokery kanałów wapniowych.