

## **Telmisartan równie skuteczny jak ramipril w populacji chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych - wyniki badania ONTARGET**

### ***Telmisartan is as effective as ramipril in patients at high risk for cardiovascular events - ONTARGET trial results***

**Marcin Barylski<sup>1</sup>, Maciej Banach<sup>2</sup>, Julita Ciećwierz<sup>3</sup>, Jan Kowalski<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup> Zakład Farmakologii Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### **Streszczenie**

Dotychczasowe badania kliniczne wykazały, że inhibitory konwertazy angiotensyny redukują chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową u pacjentów wysokiego ryzyka. Wiadomo, że z jednej strony inhibitory konwertazy nie blokują całej produkcji angiotensyny II, z drugiej zaś zwiększają aktywność bradykininy, co może prowokować kaszel oraz obrzęk naczynioruchowy. Dane te stały się przesłanką badania ONTARGET, które miało wyjaśnić czy antagoniści receptora angiotensyny II (blokujący układ RAA, ale niezwiększający aktywności bradykininy) są tak samo skuteczni jak inhibitory ACE i czy kombinacja leków z tych dwóch grup okaże się bardziej korzystna. Zasadniczy wniosek z badania ONTARGET stanowi fakt, że antagonist receptoru angiotensyny II - telmisartan jest "tak samo dobry" (*non inferior*) jak inhibitor konwertazy angiotensyny - ramipril u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednakże kombinacja tych dwóch leków nie przewyższa skutecznością leków stosowanych pojedynczo, dając więcej objawów ubocznych. *Geriatrics 2008; 2: 157-168.*

*Słowa kluczowe: antagoniści receptora angiotensyny II, inhibitory konwertazy angiotensyny, wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe*

### **Summary**

The trials carried out up to now showed that angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce morbidity and cardiovascular mortality in patients at high risk. It is known, that on the one hand angiotensin-converting enzyme inhibitors do not block whole production of angiotensin II, on the other they increase an activity of bradykinin what may provoke cough and angioedema. These data have become a reason for ONTARGET trial to clarify if angiotensin II receptor antagonists (blocking RAA system without increase of activity of bradykinin) are as effective as ACE inhibitors and if the combination of them is more profitable. The crucial conclusion from ONTARGET trial is that angiotensin II receptor antagonist - telmisartan is as good (*non inferior*) as angiotensin-converting enzyme inhibitor - ramipril in patients at high risk for cardiovascular events. However the combination of them was not more effective and had more adverse effects. *Geriatrics 2008; 2: 157-168.*

*Keywords: angiotensin II receptor antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, high cardiovascular risk*

## Wstęp

Najważniejszym badaniem, którego wyniki ogłoszono na 57. Sesji Naukowej American College of Cardiology w Chicago, było badanie ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [1]. W chwili, gdy prof. Salim Yusuf z McMaster University w Hamilton w Kanadzie rozpoczął prezentację w sesji Late Breaking Clinical Trials, na stronie internetowej "The New England Journal of Medicine" ukazała się pełna publikacja wyników badania. Czekano na nie z zainteresowaniem, gdyż jest to jedno z największych dotychczas przeprowadzonych badań z randomizacją, do którego włączono 25 620 chorych na wszystkich zamieszkałych kontynentach. Mimo bardzo dużej skali badania jego jakość, mierzona kompletnością zebranych danych dotyczących głównego punktu końcowego (99,8%) oraz realizacją zaplanowanego leczenia, była bardzo dobra.

Zainteresowanie badaniem wynikało przede wszystkim z ważności pytań w nim postawionych. ONTARGET odnosiło się do swojego wielkiego poprzednika - badania HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [2], w którym wykazano wielorakie korzyści z podawania ramiprilu, ze zmniejszeniem częstości zgonów sercowo-naczyniowych łącznie. Do badania ONTARGET zakwalifikowano podobną populację chorych obciążonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, porównując ramipril - lek o udowodnionej skuteczności w HOPE i innych badaniach - z telmisartanem, blokerem receptora angiotensynowego (ARB).

## Telmisartan - czym wyróżnia się na tle innych sartanów?

Autorzy badania ONTARGET mogli wybrać którykolwiek z siedmiu aktualnie zarejestrowanych i dostępnych klinicznie w Polsce i na świecie sartanów.

W kolejności alfabetycznej są to:

- eprosartan,
- irbesartan,
- kandesartan,
- losartan,
- olmesartan,
- telmisartan,
- walsartan.

Szczegółowa analiza cech farmakologicznych tych związków dostępna jest w osobnych opracowaniach [3]. Co odróżnia telmisartan od pozostałych sartanów?

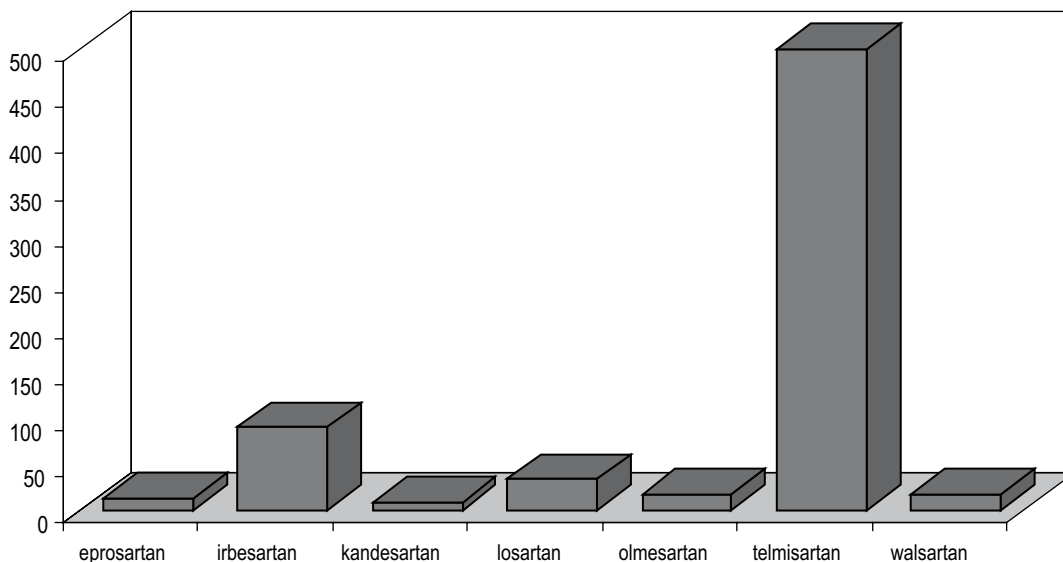
1. Telmisartan bardzo istotnie odbiega budową cząsteczkową od pozostałych sartanów. Jest on strukturą odmienną od wszystkich dotąd wprowadzonych na rynki sartanów, chociaż część farmakologów również widzi w jego budowie cechy sartanów o budowie bifenylotetrazolowej [4]. W jego budowie można wyróżnić część odpowiedzialną również za dodatkowe właściwości farmakologiczne - w tym wiązanie się z wewnątrzkomórkowym receptorem PPAR- $\gamma$  (właściwości tiazolidinedionów). Jak wiadomo, oddziaływanie na ten receptor powiązane z takimi procesami fizjologicznymi, jak m.in.: zmniejszenie insulinooporności, poprawa profilu lipidowego czy zmniejszenie ekspresji wybranych parametrów zapalnych. Odmienna budowa strukturalna **telmisartanu** i - w mniejszym stopniu - **eprosartanu** towarzyszy odmiennym właściwościom farmakologicznym tych leków. Dla telmisartanu jest to dodatkowy wpływ na receptory PPAR- $\gamma$ , dla eprosartanu - dodatkowe właściwości hamowania układu współczulnego. Być może stanowi to przyczynek do istotnych implikacji w zakresie wyboru leku w konkretnej sytuacji klinicznej. Fakt ten jest jednak przede wszystkim potwierdzeniem, że budowa strukturalna sartanów, na ogół nieuświadamiana przez lekarzy, może mieć znaczenie w codziennej praktyce.
2. Telmisartan zaliczany jest do bardziej korzystnie i bardziej długotrwanie działających sartanów, tzw. sartanów nieusuwalnych z połączeń receptorowych. Co oznacza ten termin? W zakresie typu oddziaływania z receptorem wszystkie sartany są z punktu widzenia farmakologii klinicznej **antagonistami kompetencyjnymi (konkurencyjnymi)**. Oznacza to w uproszczeniu, że antagonist (sartan) wiąże się z tym samym miejscem receptorowym, co agonista (angiotensyna II). Oznaczałoby to, że w modelach eksperymentalnych wyższe stężenia agonisty są w stanie zawsze wyprzeć z połączeń receptorowych antagonistę i odwrotnie. W badaniach na zwierzętach obserwowano jednak - ku niemałemu zdziwieniu eksperymentatorów - że sartany przy modyfikowaniu stężeń agonisty nie zawsze zachowują się jak antagoniści kompetencyjni (konkurencyjni).

Część z nich wykazuje cechy antagonistów niekompetencyjnych, tak jak gdyby była „nieczuła” na podwyższone dawki agonisty. Ponieważ w teorii farmakologii klinicznej charakterystyka antagonistów niekompetencyjnych zakłada, że agonista i antagonistą wiążą się wówczas z innym regionem na receptorze, powstał problem nomenklatury. Zaproponowano, żeby do opisu tych zjawisk używać pojęć *surmountable* (**sartan usuwalny z miejsca receptorowego**) lub *insurmountable* (**sartan nieusuwalny z miejsca receptorowego**). Nie uzgodniono, czy termin ten w farmakologii klinicznej powinien być określany w języku polskim jako „usuwalność” czy też jako „odwracalność”. Jak przedstawia się zjawisko „usuwalności” („odwracalności”) z wiązania z receptorem wśród sartanów? W kilku pracach eksperymentalnych udowodniono, że sartanem nieusuwalnym z miejsca receptorowego jest **kandesartan**, a sartanem usuwalnym z miejsca receptorowego **losartan** [5]. Prace te jednak wykonywane były na modelach zwierzęcych. W nielicznych pracach wykonanych na modelach ludzkich (np. na modelu tętnicy piersiowej wewnętrznej u chorych poddawanych chirurgicznej rewaskularyzacji wieńcowej) za sartany nieusuwalne z połączenia receptorowego uznawano: **EXP3174**, **irbesartan**, **kandesartan**, **walsartan** i **telmisartan**, podczas gdy **losartan** był sartanem łatwo usuwalnym z miejsca receptorowego [6].

3. Niezwykle ważną cechą telmisartanu, odróżniającą go od innych sartanów, jest jego rekordowo długi okres półtrwania. Co do zasady, sartany charakteryzuje możliwość podawania wszystkich tych leków raz na dobę. Istnieją jednak różnice co do okresu półtrwania leku pomiędzy poszczególnymi sartanami. Warto wiedzieć, czy podawana przez część źródeł referencyjnych (kompedia farmakologiczne, zarejestrowana charakterystyka produktu leczniczego) zasada ich podawania „1-2 razy na dobę”, a nie „raz na dobę”, wynika z ograniczonego czasu działania leku, czy też jest pochodną protokołu badania klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano dane wskazanie kliniczne. W przypadku niektórych sartanów (walsartan w niewydolności serca) mamy czasem do czynienia z tą drugą sytuacją, sytuacja pierwsza dotyczy praktycznie tylko losartanu. Sartanami o najdłuższym okresie półtrwania są **telmisartan**

i **olmesartan**. Okres półtrwania tego pierwszego wynosi ponad 24 godziny.

4. Wyjątkowość telmisartanu wynika także z jego rekordowej **pozornej objętości dystrybucji**. Parametr ten cieszy się coraz większym zainteresowaniem jako parametr farmakokinetyczny, potencjalnie najważniejszy dla leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron. **Pozorna objętość dystrybucji** określa pośrednio zdolność leku do przekraczania bariery kompartmentu centralnego (układu naczyniowego) i penetracji do narządów dobrze ukrwionych. Każda wartość pozornej objętości dystrybucji >5 L oznacza, że lek jest już obecny nie tylko we krwi, ale penetruje do narządów miękkich. Wiemy, że układ renina-angiotensyna jest przede wszystkim układem tkankowym. Korzystne działania leków hamujących ten układ (wazoprotekcja, nefroprotekcja, kardioprotekcja) wynikają z głębokiej penetracji leków do tkanek. Co interesujące, „tkankowość” leków hamujących układ renina-angiotensyna nie jest prostym przełożeniem ich lipofilności (zdolności do przekraczania barier lipidowych). Stąd też nie do końca można się zgodzić z koncepcją podziału na przykład inhibitorów ACE na „tkankowe” i „osoczone”. „Tkankowy” i bardzo lipofilny ramipril ma bardzo dużą objętość dystrybucji - ok. 90 L. Ale „osoczowy” i wybitnie hydrofilny lizinopril ma objętość dystrybucji ok. 120 L. Powinniśmy zatem mówić raczej o „tkankowości” poszczególnych leków hamujących układ renina-angiotensyna, niż dzielić leki na „tkankowe” czy „osoczone”. Przy tak rozumianej „tkankowości” wartością farmakokinetyczną w największym stopniu z nią zgodną jest pozorna (wyliczana na podstawie dawki przyjętego leku i jego stężenia we krwi) objętość dystrybucji. Im wyższa wartość tego parametru, tym sartan czy inhibitor ACE ma wyższą penetrację tkankową i głębiej antagonizuje tkankowe układy renina-angiotensyna. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi ok. 500 L i jest największą wśród wszystkich obecnie znanych leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron. Ta wyjątkowa, 5-10 razy większa pozorna objętość dystrybucji telmisartanu w stosunku do drugiego sartanu w tak konstruowanym rankingu (irbesartanu) czy 6-krotnie większa w stosunku do referencyjnego lipofilnego ramiprilu może tłumaczyć odmienne właściwości



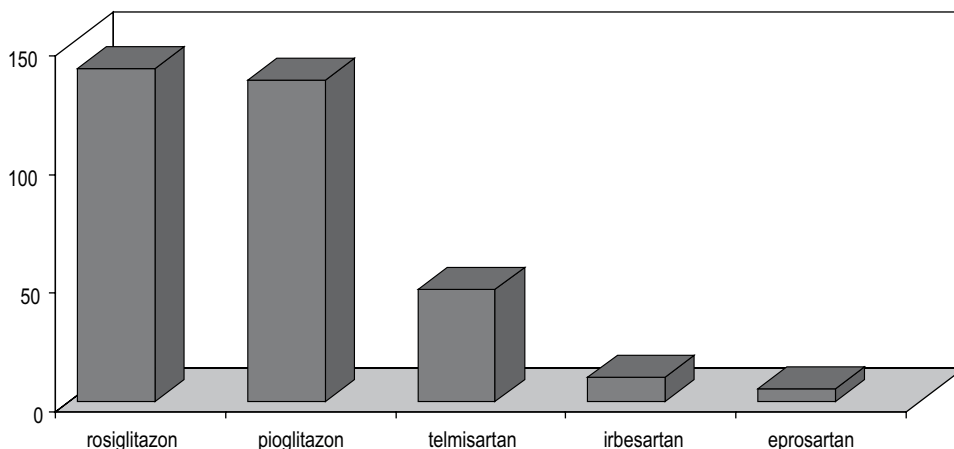
Rycina 1. Porównanie objętości dystrybucji poszczególnych sartanów

farmakologiczne tego związku, omówione w dalszej części artykułu. Na Rycinie 1. przedstawiono porównanie objętości dystrybucji poszczególnych sartanów.

5. Bardzo wysoka eliminacja telmisartanu przez wątrobę, a nie nerki, powoduje, że lek ten jest wyjątkowo bezpieczny u chorych z obniżonym klirensiem kreatyniny. W praktyce klinicznej częściej spotykamy chorych z obniżoną czynnością nerek niż z uszkodzoną wątrobą. Konieczność modyfikacji dawek leków hamujących układ renina-angiotensyna u tych chorych jest znikoma lub w ogóle jej nie ma w przypadku leków wydalanych głównie drogą wątrobową. U pacjentów z obniżoną czynnością nerek najbezpieczniej jest stosować **telmisartan, walsartan i irbesartan**.
6. Telmisartan korzystnie odróżnia się od leków swojej grupy w zakresie potencjalnych interakcji lekowych. Sartany wydają się bezpieczną grupą leków pod względem interakcji lekowych. O wielu interakcjach lekowych dowiadujemy się jednak po długiej obecności danych środków farmaceutycznych na rynku, o czym warto pamiętać w przypadku leków stosowanych zaledwie od ok. 10-15 lat, jakimi są sartany. Najczęściej opisywane interakcje lekowe dotyczą układu cytochromu P450. W układzie tym intensywnie metabolizowany jest

losartan, **irbesartan** i **kandesartan**. Pozostałe sartany wydają się nie być metabolizowane w układzie cytochromu P450 (**eprosartan, olmesartan, telmisartan, walsartan**), chociaż i w tym wypadku należy zachować ostrożność. Wykazano na przykład w badaniach na zdrowych ochotnikach, że niewchodzący w interakcję z układem cytochromu P450 telmisartan powodował istotne zwiększenie stężeń podawanej jednocześnie digoksyny [7]. Potencjalne interakcje sartanów z układem cytochromu P450 mogą mieć istotne znaczenie nie tyle w zakresie bezpośredniego niebezpieczeństwa interakcji z innymi lekami, co wpływać na skuteczność ich stosowania. Przykładowo, badanie porównawcze eprosartanu i losartanu z jednoczesnym podawaniem leku przeciwgrzybiczego (flukonazol, silny inhibitor CYP2C9) nie wywierało żadnego efektu na metabolizm eprosartanu, ale istotnie zmniejszyło konwersję losartanu do aktywnego metabolitu EXP3174, a więc praktycznie znosiło skuteczność terapeutyczną losartanu.

7. Inną szczególną cechą telmisartanu jest jego zdolność wykazywania cech tiazolidinedionopodobnych, co oznacza, że należy on do sartanów wykazujących cechy tiazolidinedionów, a więc m.in.:
  - zwiększa insulinowrażliwość,
  - zwiększa obwodowe zużycie glukozy,



Rycina 2. Selektywny wpływ sartanów na PPAR- $\gamma$ , w porównaniu z tiazolidinedionami

- hamuje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów,
- zmniejsza zawartość tłuszczów w tkance mięśniowej i wątrobie,
- zwiększa stężenie HDL-cholesterolu,
- hamuje uwalnianie niektórych mediatorów i cytokin zapalnych,
- zwiększa stężenie przeciwmiażdżycowej adiponektyny,
- korzystnie wpływa na morfologię i czynność komórek beta trzustki.

Historia odkrycia tiazolidinedionowych właściwości niektórych sartanów sięga zaledwie ostatnich trzech lat. Pierwsze doniesienia dotyczące wpływu sartanów na receptory PPAR- $\gamma$  dotyczyły **telmisartanu** i **irbesartanu** [8]. W kolejnych pracach - głównie grupy Theodora Kurtza - wykazywano, że właściwości te posiada praktycznie wyłącznie **telmisartan**, dalece dystansując pozostałe leki tej grupy [9]. Dysponujemy obecnie badaniami porównawczymi poszczególnych sartanów i dwóch zarejestrowanych tiazolidinedionów (pioglitazon, rosiglitazon), które pozwalają na bezpośrednie porównanie siły oddziaływania na receptory PPAR- $\gamma$ . Przykład takich badań zilustrowano na Rycinie 2.

Istnieją również badania porównawcze telmisartanu i innych sartanów, wskazujące na istotne różnice w zakresie wpływu na: osoczowe stężenie insuliny, triglicerydów, glukozy przy stosowaniu telmisartanu, zgodne z dodatkowymi, tiazolidinedionowymi działaniami tego leku. Pełne omówienie tych

badania znajduje się m.in. w opracowaniach poglądowych odkrywcy tych właściwości - prof. Kurtza [3].

Niedawno udowodniono również - na modelach zwierzęcych - że telmisartan, w znacznie większym stopniu niż porównywany z nim walsartan, prowadził do zmniejszenia akumulacji tkanki tłuszczowej oraz zmniejszał rozmiar adipocytów szczurów karmionych dietą wysokowęglowodanową i tłuszczową, którym podawano oba związki. To zaskakujące działanie telmisartanu również wynikać może z silniejszego (istotnego) wpływu na receptory tiazolidinedionowe [10].

### Ramipril - czym wyróżnia się na tle innych inhibitorów ACE?

Szczegółowe omówienie farmakologii klinicznej poszczególnych inhibitorów ACE ukazało się w 2000 r. w pierwszym polskim podręczniku poświęconym lekom hamującym układ renina-angiotensyna-aldosteron [11].

W chwili obecnej, w roku 2008 r., w Polsce zarejestrowanych jest aż 12 inhibitorów ACE, przy czym wskazania kliniczne dla ramiprilu są zdecydowanie najszerze (ryc. 3).

Jakie argumenty stoją zatem za wyborem właśnie tego leku do badania ONTARGET?

1. Najszerza paleta wskazań klinicznych dla ramiprilu jest wyjątkowa wśród wszystkich zarejestrowanych inhibitorów ACE. Pełne wskazania dla tego właśnie leku zaprezentowano na Rycinie 4.
2. Ramipril jest niewątpliwie najlepiej przebadanym

Inhibitor ACE	Stabilna choroba wieńcowa	Prewencja zdarzeń	Zawał serca	NS	NT
1. ramipril	+	+	+	+	+
2. trandolapril			+	+	+
3. chinapril				+	+
4. cilazapril				+	+
5. enalapril				+	+
6. fozynopril				+	+
7. kaptopril			+	+	+
8. lizynopril			+	+	+
9. perindopril	+			+	+
10. benazepril					+
11. moexipril					+
12. imidapril					+

NS – niewydolność serca; NT – nadciśnienie tętnicze

Rycina 3. Wskazania kliniczne dla poszczególnych inhibitorów ACE

Ramipril
1. Nadciśnienie tętnicze
2. Niewydolność serca
3. Zawał serca i pozawałowa niewydolność serca
4. Nefropatia cukrzycowa i pozacukrzycowa (rejestracja amerykańska agencji FDA)
5. PREWENCJA ZGONU/ZAWAŁU/UDARU po 55 r.ż. u osób z: <ul style="list-style-type: none"> <li>- cukrzycą</li> <li>- stabilną chorobą wieńcową</li> <li>- chorobą naczyń obwodowych</li> <li>- po udarze mózgu</li> </ul>

Rycina 4. Wskazania kliniczne dla ramiprilu

inhibitorem ACE pod względem efektów hipotensyjnych. Dziesiątki wielkich randomizowanych badań klinicznych z tym lekiem odmieniły nasze poglądy na zagadnienia „efektu hipotensyjnego pierwszej dawki” czy „zależności odpowiedzi hipotensyjnej od dawki inhibitora ACE” - problemów, które jeszcze do niedawna zaprzętały uwagę świata hipertensjologów. Aktualnie wiemy, że odpowiedź hipotensyjna na inhibitory ACE zależy w największym stopniu od wyjściowej wartości ciśnienia, a w mniejszym stopniu - od dawki leku. Przykładowo, w ostatnio zakończonym badaniu DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) ramipril podawany w nowej większej dawce (15 mg/24 godz.) zmniejszał średnio ciśnienie skurczowe o 4 mmHg w grupie osób z ciśnieniem tętniczym skurczowym ok. 136 mmHg (wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze) [12]. Potwierdzenie tezy zaprezentowanej powyżej dobrze ilustruje Rycina 5.

3. Ramipril jest po prostu znanym i od wielu lat stosowanym inhibitorem ACE, należącym do najczęściej stosowanych leków tej grupy na świecie. Wiemy o jego cechach farmakologicznych praktycznie wszystko. Po doustnym podaniu ramiprilu jest on w 60% wchłaniany z przewodu pokarmowego, lek metabolizowany jest intensywnie w wątrobie do ramiprilatu, pozostałe metabolity leku są nieaktywne. Maksymalne stężenia ramiprilu stwierdza się w surowicy po 0,7 godz., a ramiprilatu po 2-4 godz. od podania doustnego leku. Efekty hemodynamiczne pojawiają się 1-2 godz. po podaniu leku, najbardziej nasilone są pomiędzy 3. a 6. godz., chociaż rozwinięcie się tego efektu może wymagać czasu kilku tygodni leczenia. Efekt hemodynamiczny trwa co najmniej 24 godz., pozwalając na dawkowanie leku raz dziennie. Ramiprilat wiąże się w 56%, a ramipril w 75% z białkami osocza. Lek charakteryzuje wysoki wskaźnik lipofilności decydujący o dobrej penetracji do różnych

Średnie ciśnienie krwi u pacjentów w badaniu w mmHg											
Średnia redukcja ciśnienia w mmHg	0	129	132	132	133	139	151	159	160	162	167
	- 5	- 1	- 1	- 1	- 3						
	- 10				- 6				- 8		
	- 15							- 12			
	- 20						- 16			- 19	
	- 25										- 21
	Akronim nazwy badanie i docelowa dawka ramiprilu w badaniu										
		APRES	SECURE	SECURE	PART-2	HOPE	AASK	HYCAR	HYCAR	RACE	CARE
		10 mg	10 mg	2,5 mg	10 mg	10 mg	10 mg	5 mg	1,25 mg	10 mg	10 mg

Rycina 5. Działanie hipotensyjne ramiprilu

tkanek i narządów. Objętość dystrybucji wynosi około 90 L. W niewielkim stopniu przenika przez łożysko i do mleka matek karmiących. Ok. 60% podanej dawki wydalane jest z moczem, pozostała część z kałem. Lek jest jednym z najlepiej przebadanych inhibitorów ACE na świecie. Wśród znanych badań z tym lekiem warto wymienić akronimy: AASK, AIRE, AIREX, APRES, CARE, CHIPIE, DIAB-HYCAR, DREAM, HEART, HOPE, HYCAR, MAPLE, MICRO-HOPE, PART-2, PHARAO, PLUR, RACE, REIN, SECURE.

4. Najważniejszy być może argument za wyborem ramiprilu do badania ONTARGET to fakt, że badanie to jest w swojej istocie powtórką badania HOPE w większej populacji chorych, bez placebo, ale w porównaniu z aktywną kontrolą sartanem lub połączeniem inhibitora ACE i sartanu. Przypomnijmy kilka faktów dotyczących tego badania.

W programie HOPE 9 297 pacjentów powyżej 55. roku życia z rozpoznaną chorobą naczyniową (choroba niedokrwienna serca, wywiad udarowy lub choroba naczyń obwodowych) lub cukrzycą oraz przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, wysokie stężenie cholesterolu całkowitego, niskie stężenie HDL-cholesterolu, palenie papierosów, mikroalbuminuria) randomizowano do 5-letniego leczenia ramiprilem w dawce 10 mg/24 godz. lub do grupy placebo. Nie włączono do badania pacjentów z niewydolnością serca i źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. W grupie leczonej ramiprilem zaobserwowano po pięciu latach statystycznie istotną redukcję: zgonów sercowych (redukcja o 25% w porównaniu z grupą placebo), zawałów

serca (20%), udarów mózgowych (32%), konieczności wykonania procedur rewaskularyzacyjnych (15%), nowych przypadków cukrzycy typu II (31%) [2]. W badaniu HOPE w grupie leczonej ramiprilem i grupie otrzymującej placebo znalazło się odpowiednio: 79,5% i 81,3% osób z chorobą niedokrwienną serca, 42,3% i 44,8% z miażdżycą naczyń obwodowych, 38,9% i 38,0% z cukrzycą oraz 65,4% i 66,4% z hipercholesterolemią. Dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze występowało odpowiednio u: 47,6% i 46,1% chorych. Pacjenci przyjmowali równocześnie  $\beta$ -adrenolityki (39,2% i 39,8%), kwas acetylosalicylowy lub inny lek przeciwplateletowy (75,3% i 76,9%), leki hipolipemizujące (28,4% i 28,8%) [2].

W grupie leczonej ramiprilem obserwowano częstsze występowanie kaszlu (7,3% vs 1,8%), hipotonii i zawrotów głowy (1,9% vs 1,5%), rzadziej odnotowywano niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (2,3% vs 3,9%). Średnie ciśnienie tętnicze w obu grupach nie zmieniło się jednak w porównaniu z wartościami wyjściowymi, co przekreśla tezę o „korzyściach” obserwowanych w grupie ramiprilu wpływających z dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w tej grupie. Co ważne, korzyści z leczenia ramiprilem wykazano we wszystkich analizowanych podgrupach chorych, a efekt widoczny był już po 2 latach badania i utrzymywał się aż do jego zakończenia [2].

5. Ramipril jest obecnie jedynym inhibitorem ACE, dla którego potwierdzono działanie zmniejszające ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego przy podawaniu prewencyjnym wśród osób z tzw. stanem przednadciśnieniowym (ang. *prehypertension*), zwanym w nomenklaturze europejskiej ciśnieniem wysokim prawidłowym. Zakończone

niedawno badanie PHARAO (Prevention of Hypertension with the ACE-inhibitor Ramipril in Patients with High Normal Blood Pressure Study) oceniało to zagadnienie w grupie ponad 1000 pacjentów [13]. W badaniu tym, po trzech latach podawania prewencyjnego ramiprilu, ryzyko rozpoznania nadciśnienia tętniczego wśród osób z uprzednio rozpoznawanym ciśnieniem wysokim prawidłowym zmniejszyło się o jedną trzecią.

### Badanie ONTARGET – skuteczność telmisartanu i ramiprilu

Wyniki programu badawczego ONTARGET, porównującego skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa telmisartanu (Micardis®, Boehringer-Ingelheim), ramiprilu (Tritace®, Sanofi-Aventis) oraz leczenia skojarzonego tymi dwoma lekami, zostały zaprezentowane podczas tegorocznej 57. sesji naukowej Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC), a także opublikowane na łamach New England Journal of Medicine [1]. Badanie to zaliczono do najlepiej zarządzanych i monitorowanych programów badawczych w historii medycyny, posiadających bardzo dużą i niezwykle wiarygodną statystycznie bazę danych. Jest to jednocześnie największe jak dotychczas przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne, oceniające kardioprotekcyjne działanie antagonistów AT1 (ryc. 6).

### Pytanie kliniczne

Badanie ONTARGET miało odpowiedzieć na pytanie: czy u chorych obciążonych dużym ryzykiem incydentów naczyniowych, bez niewydolności serca, stosowanie telmisartanu jest nie mniej skuteczne niż stosowanie ramiprilu w zapobieganiu incydentom naczyniowym oraz czy stosowanie obu tych leków jest korzystniejsze w porównaniu z samym ramiprilem?·

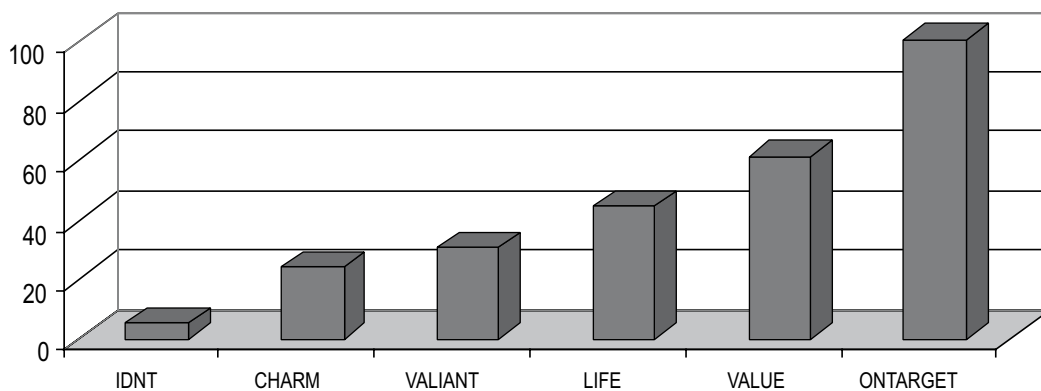
### Metodyka badania

Badaniem objęto łącznie 25 620 chorych z 733 ośrodków w 40 krajach na całym świecie (także w Polsce) w wieku  $\geq 55$  lat, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym obejmującym występowanie którejkolwiek z chorób:

- choroba naczyń wieńcowych,
- choroba tętnic obwodowych,
- przebyty udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny (TIA),
- cukrzyca z powikłaniami narządowymi.

Po 3-tygodniowym okresie wstępnym, prowadzonym metodą pojedynczo ślepej próby, pacjentów randomizowano do leczenia metodą podwójnie ślepej próby, przy czym 8576 osób przydzielono do grupy otrzymującej 10 mg ramiprilu na dobę, 8542 do grupy otrzymującej 80 mg telmisartanu na dobę, a 8502 przydzielono do grupy otrzymującej oba leki (leczenie skojarzone). **Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania obejmował:** zgon z przyczyn

### Lata leczenia pacjentów (x 1000)



### Badanie kliniczne

Rycina 6. Porównanie badań klinicznych z udziałem antagonistów AT1 w przeliczeniu na lata leczenia pacjentów



sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i hospitalizację z powodu niewydolności serca. **Drugorzędowy punkt końcowy badania obejmował:** zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu (był to pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu HOPE), niewydolność serca, świeżo rozpoznaną cukrzycę, migotanie przedsionków, ośpienie lub upośledzenie funkcji poznawczych, nefropatię, procedury rewaskularyzacyjne, zgon z dowolnej przyczyny lub nie z przyczyn sercowo-naczyniowych, nasilenie lub wystąpienie dławicy piersiowej, przejściowy atak niedokrwienności, wystąpienie przerostu lewej komory, powikłania cukrzycy ze strony mikrokrążenia, zmiany ciśnienia krwi lub stosunku ciśnienia krwi kostka-ramię oraz nowe nowotwory.

## Wyniki

Wyniki badania wykazały większą skuteczność hipotensyjną telmisartanu w porównaniu ramiprilem (redukcja 0,9/0,6 mmHg). Terapia skojarzona obniżała ciśnienie jeszcze silniej (redukcja 2,4/1,4 mmHg w porównaniu z ramiprilem). Złożony punkt końcowy zaobserwowano podobnie często w każdej z trzech grup. W porównaniu do grupy stosującej ramipril pacjenci leczeni telmisartanem rzadziej zgłaszali kaszel i obrzęk naczynioruchowy a częściej objawy niedociśnienia, natomiast pacjenci leczeni kombinacją dwóch leków oprócz objawów obniżenia ciśnienia tętniczego częściej zgłaszali omdlenia, i częściej stwierdzano u nich niewydolność nerek, hiperkaliemię i trend w kierunku większego ryzyka krańcowej niewydolności nerek

Tabela 1. Główne wyniki badania ONTARGET

Punkt końcowy badania	Ramipril N=8576(%)	Telmisartan N=8542(%)	Kombinacja N=8502(%)	RR (95% CI) Telmisartan vs Ramipril	RR (95% CI) Kombinacja vs Ramipril
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	16,5	16,7	16,3	1,01 (0,94-1,09)	0,99 (0,92-1,07)
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu	14,1	13,9	14,1	0,99 (0,91-1,07)	1,00 (0,93-1,09)
zawał serca	4,8	5,2	5,2	1,07 (0,94-1,22)	1,08 (0,94-1,23)
udar mózgu	4,7	4,3	4,4	0,91 (0,79-1,05)	0,93 (0,81-1,07)
hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4,1	4,6	3,9	1,12 (0,97-1,29)	0,95 (0,82-1,10)
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	7,0	7,0	7,3	1,00 (0,89-1,12)	1,04 (0,93-1,17)
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	11,8	11,6	12,5	0,98 (0,90-1,07)	1,07 (0,98-1,16)
zgon z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe	4,8	4,6	5,2	0,96 (0,83-1,10)	1,10 (0,96-1,26)
konieczność rewaskularyzacji	14,8	15,1	15,3	1,03 (0,95-1,11)	1,04 (0,97-1,13)
hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej	10,8	11,2	11,2	1,04 (0,95-1,14)	1,04 (0,95-1,14)
nasilenie lub wystąpienie dławicy piersiowej	6,6	6,3	6,3	0,95 (0,84-1,07)	0,96 (0,85-1,08)
nowo rozpoznana cukrzyca	6,7	7,5	6,1	1,12 (0,97-1,29)	0,91 (0,78-1,06)
niewydolność serca	6,0	6,3	5,6	1,05 (0,93-1,19)	0,94 (0,83-1,07)
nowo rozpoznane migotanie przedsionków	6,9	6,7	6,5	0,97 (0,86-1,09)	0,96 (0,85-1,07)
upośledzenie czynności nerek	10,2	10,6	13,5	1,04 (0,96-1,14)	1,33 (1,22-1,44)
niewydolność nerek wymagająca dializoterapii	0,6	0,6	0,8	1,09 (0,74-1,61)	1,37 (0,94-1,98)

wymagającej leczenia nerkozastępczego. W Tabeli 1. przedstawiono główne wyniki badania ONTARGET.

Po 56 miesiącach obserwacji złożony pierwotny punkt końcowy wystąpił u 1412 pacjentów leczonych ramipilem (16,5%), u 1423 osób z grupy telmisartanu (16,7%; ryzyko względne RR 1,01; 95%CI 0,94-1,09) a w grupie leczonej kombinacją leków u 1386 osób (16,3%; RR 0,99; 95%CI 0,92-1,07). Autorzy wyciągnęli wnioski, że 3 badane sposoby leczenia mają jednakową skuteczność w redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (Rycina 7.).

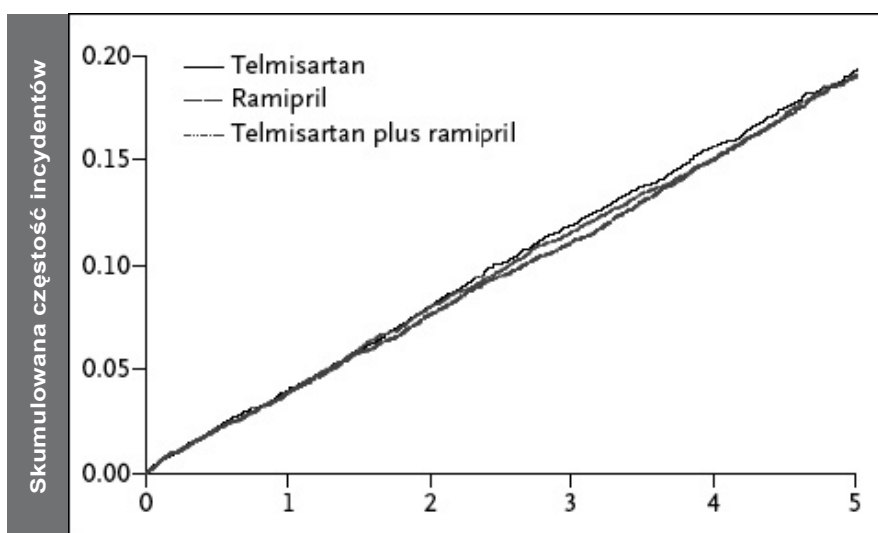
Liczba pacjentów z pogorszeniem funkcji nerek była podobna w grupach ramiprylu i telmisartanu, jednak istotnie większa u osób leczonych kombinacją leków (RR 1,33). Liczba pacjentów, u których stężenie potasu w surowicy przekroczyło 5,5 mmol/l była podobna w grupie ramiprilu i telmisartanu, ale znacznie wyższa w grupie leczenia skojarzonego.

Wprawdzie badacze dokładali wszelkich starań, aby jak najwięcej pacjentów uczestniczących w badaniu ukończyło je to 23,7% pacjentów w grupie ramiprilu, 21% w grupie telmisartanu oraz 22,7% leczonych kombinacją zaprzestało przyjmowania leków. W grupie leczonej ramipilem głównym powodem zaprzestania były kaszel i obrzęk naczynioruchowy. W Tabeli 2. przedstawiono wyniki dotyczące objawów ubocznych obserwowanych w trakcie badania.

W grupie leczonej telmisartanem obserwowano większą częstość łagodnych objawów obniżonego ciśnienia tętniczego, ale poważniejsze objawy, takie jak omdlenia stwierdzano również często w grupie telmisartanu i ramiprilu. W grupie leczonej kombinacją leków istotnie częściej obserwowano zarówno omdlenia jak łagodniejsze objawy hipotonii oraz biegunkę i pogorszenie funkcji nerek. Wyniki wskazują na nieco lepszą tolerancję telmisartanu w porównaniu z ramipilem. Warto zaznaczyć, że w fazie wstępnej z badania ONTARGET wykluczono osoby, u których obserwowano nietolerancję ramiprilu. Te osoby uczestniczyły w badaniu TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE iNtolerant Subjects with Cardiovascular Disease), na wyniki którego wciąż czekamy. Oczywiście przedstawiono dotychczas główne wyniki badania dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego. Wkrótce spodziewane są kolejne doniesienia m.in. dotyczące wpływu tych leków na mikroalbuminurię, glikemię i ryzyko rozwoju cukrzycy, analizę dobowego profilu ciśnienia tętniczego oraz analizę farmakoekonomiczną.

## Podsumowanie

Wyniki badania ONTARGET wskazują na jednakową skuteczność telmisartanu i ramiprilu w prewencji



Rycina 7. Zawał serca, udar mózgu, zgon SN i hospitalizacje z powodu niewydolności serca w badaniu ONTARGET\*

\* Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu ONTARGET

Tabela 2. Procentowy rozkład objawów ubocznych obserwowanych w trakcie badania

Objaw uboczny	Ramipril %	Telmisartan %	Kombinacja %	Ramipril vs Telmisartan p	Kombinacja vs Ramipril p
Objawowe spadki ciśnienia	1,7	2,7	4,8	<0,001	<0,001
Omdlenia	0,2	0,2	0,3	0,49	0,03
Kaszel	4,2	1,1	4,6	<0,001	0,19
Biegunka	0,1	0,2	0,5	0,20	<0,001
Obrzęk naczynioruchowy	0,3	0,1	0,2	0,01	0,30
Upośledzenie funkcji nerek	0,7	0,8	1,1	0,46	<0,001

zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów wysokiego ryzyka. Wybór pomiędzy tymi dwoma lekami zależeć będzie od tolerancji poszczególnych leków oraz preferencji pacjenta i lekarza.

Profesor Peter Sleight (University of Oxford, Wielka Brytania) komentując wyniki badania, zwrócił uwagę na jednakowo skuteczne zmniejszanie ryzyka zawału serca przez ramipril i telmisartan, co powinno położyć kres dyskusjom o mniejszej wartości sartanów w tym aspekcie.

W dalszym ciągu otwarta pozostaje kwestia, w jakim stopniu wyniki badania można tłumaczyć efektem klasy i czy rezultaty badania ONTARGET można przenosić na inne leki z tych dwóch grup.

Leczenie skojarzone w postaci podwójnej blokady układu RAA nie wykazało dodatkowych korzyści w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do leczenia inhibitorem enzymu konwertującego, pomimo istotnej redukcji ciśnienia tętniczego w grupie leczenia skojarzonego. Stanowi to przyczynek do dyskusji na temat roli obniżania ciśnienia tętniczego w prewencji udarów mózgu i zawałów serca.

Wyniki badania ONTARGET dotyczące leczenia złożonego nie dziwią, jeśli się je odniesie do wyników badania VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) [14]. Porównano w nim walsartan i kaptopril u chorych z pozawałową niewydolnością serca, i nie stwierdzono różnic w skuteczności tych leków. Leczenie złożone walsartanem i kaptoprilem, w porównaniu z samym kaptoprilem, nie było skuteczniejsze i częściej powodowało hipotensję. Podobnie w 2

przeglądach systematycznych wykazano, że leczenie złożone ACE-I i ARB nie jest skuteczniejsze i wiąże się z większym ryzykiem objawów niepożądanych [15,16].

W przeciwieństwie do tych wyników, w 2 innych badaniach - CHARM-Added (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity – Added) oraz Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial - u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca wykazano przewagę leczenia złożonego (ARB i ACE-I) nad ACEI [17,18]. Jednak w ich przypadku ACE inhibitory były stosowane w znacznie mniejszych dawkach. Tak więc leczenie złożone powinno być zarezerwowane dla chorych z niewydolnością serca nieskutecznie leczonych ACE-I i innymi lekami. Po badaniu ONTARGET jesteśmy więc bogatsi o ważne informacje kliniczne. U chorych obciążonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych bez niewydolności serca telmisartan okazał się lekiem równie skutecznym jak ramipril, silniej obniżającym ciśnienie tętnicze i lepiej tolerowanym (z wyjątkiem częstszej hipotensji). Może on być stosowany zamiennie, stanowiąc alternatywne leczenie dla chorych nietolerujących ACE-I.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji  
Kardiologicznej

Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 5 w Łodzi

Pl. Hallera 1; 90-647 Łódź

E-mail: mbarylski3@wp.pl

**Piśmiennictwo**

1. The 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.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
3. Filipiak KJ, Splawiński J, Opolski G. Sartany - czy wszystkie są takie same? *Terapia i Leki* 2006; 1: 5-16.
4. Timmermans PB. Pharmacological properties of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol* 1999; 15: 26F-28F.
5. Vanderheyden PM, Fierens FL, DeBacker JP et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective ATI receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II ATI receptors. *Br J Pharmacol* 1999; 126(4): 1057-65.
6. Wagenaar LJ, Voors AA, Buikema H et al. Functional antagonism of different angiotensin II type I receptor blockers in human arteries. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 311-16.
7. McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. *Drugs* 1998; 56(6): 1039-44.
8. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-gamma modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002.
9. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a proxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabet* 2005; 42: S9-S16.
10. Sugimoto K, Qi NR, Kazdova L et al. Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension* 2006; 47: 1-7.
11. Opolski G, Filipiak KJ (red.) - *Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner; 2000.
12. DREAM Trial Investigators: Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 1007-14.
13. The PHARAO-study-group: Lüders S, Schrader J, Zidek W et al. Ambulatory blood pressure measurement in prehypertension: Analysis of the PHARAO- Study: Prevention of Hypertension With the ACE-inhibitor Ramipril in Patients with High Normal Blood Pressure – a prospective, randomised, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *DMW* 2006; 131: S147-S148.
14. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
15. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiac Fail* 2008; 14: 181-8.
16. Phillips CO, Kashani A, Ko DK et al. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930-6.
17. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
18. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.