

Исследование ONTARGET: Телмисартан не уступает по эффективности рамиприлу у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений/сахарным диабетом

О.К. Викулова, М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) – рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое международное клиническое исследование по сравнению эффективности Телмисартана при монотерапии и в комбинации с Рамиприлом на исход заболевания у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. ONTARGET на сегодняшний день является самым крупным исследованием по изучению эффективности препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС). В нем участвовали более 25 тысяч пациентов из 733 медицинских центров в 40 странах Европы, Азии и Африки. Проект ONTARGET был спланирован, основываясь на опыте и положительных результатах исследования HOPE, доказавшего, что терапия рамиприлом достоверно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также общую смертность у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В то же время ингибиторы ангиотензин-1-превращающего фермента (и-АПФ) не способны блокировать альтернативные пути образования ангиотензина-II и одновременно активируют систему брадикинина, что способствует достаточно частому развитию побочных эффектов – кашлю и ангионевротическому отеку. В клинической практике последнего десятилетия иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА) являлись конкурирующими препаратами в качестве терапии первого выбора для коррекции артериальной гипертензии и сосудистых осложнений у больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом. Нерешенным также оставался вопрос о целесообразности применения «двойной» ангиотензиновой блокады у этой категории пациентов, поэтому результаты исследования имеют беспрецедентную научную и практическую значимость.

Целью исследования ONTARGET было: 1) оценить эффективность и безопасность терапии БРА – телмисартаном по сравнению с иАПФ рамиприлом в максимальных дозах – 80 и 10 мг/сут, соответственно; 2) установить, имеет ли комбинированная терапия иАПФ и БРА преимущества по сравнению с монотерапией данными препаратами.

В исследование были включены 25 620 пациентов в возрасте старше 55 лет с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, без признаков сердечной недостаточности, из них 38% – больные сахарным диабетом с поражением органов-мишеней. Критерии включения указаны в табл. 1. Пациенты были рандомизированы в 3 группы терапии: рамиприл

10 мг/однократно в сутки, телмисартан 80 мг однократно в сутки и комбинированная терапия рамиприл 10 мг + телмисартан 80 мг.

Основные характеристики исследования ONTARGET

- Дизайн: двойное слепое рандомизированное исследование в параллельных группах.
- Первичная комбинированная конечная точка: смертность вследствие сердечно-сосудистых событий /ИМ/инсульт/госпитализация вследствие сердечной недостаточности.
- Вторичные конечные точки: впервые диагностированная сердечная недостаточность, новые случаи СД, развитие мерцательной аритмии, деменция или снижение умственных способностей, нефропатия, оперативные вмешательства реваскуляризации.
- Вступительный период (run-in) 21–28 дней: рамиприл 2,5 мг – 3 дня, рамиприл 2,5 мг + телмисартан 40 мг – 7 дней, рамиприл 5 мг + телмисартан 40 мг – 11–18 дней.
- Рандомизировано 25 620 пациентов: 8452 получали телмисартан 80 мг/сут, 8576 – рамиприл 10 мг/сут, 8502 пациента получали комбинированную терапию.
- Период наблюдения составил в среднем 4,7 лет.
- Средний возраст пациентов 66,4 года, 27% – женщины.
- 85% пациентов имели ИБС, 69% – АГ и 38% – СД.
- 73% пациентов – европейцы, 14% – азиаты и 2,5% – представители негроидной расы.
- 12,9% пациентов – курильщики.
- Терапию статинами получали 61,6% пациентов, антиагреганты 80,9%, бета-блокаторы – 56,9% и 28% пациентов – диуретики.
- 99,8% пациентов завершили участие в исследовании.
- Преждевременное прекращение приема препаратов исследования: 23,7% – в группе рамиприла, 21% – в группе телмисартана, в группе комбинированной терапии 6,7% пациентов прекратили прием одного из препаратов и 22,7% – обоих препаратов.
- В группе рамиприла по сравнению с телмисартаном больше пациентов прекратили терапию вследствие кашля и ангионевротического отека.
- Количество пациентов с гиперкалиемией (>5,5 ммоль/л) было одинаковым в группах телмисартана и рамиприла и достоверно выше в группе комбинированной терапии.
- Среднее АД было ниже в группах, получавших телмисартан (0,9/0,6 мм рт.ст.) и комбинированную терапию (2,4/1,4 мм рт.ст.) по сравнению с группой рамиприла.

Таблица 1

ONTARGET: критерии включения	
Ишемическая болезнь сердца	<ul style="list-style-type: none"> • Перенесенный инфаркт миокарда (>2 дней) • Стенокардия с множественным поражением коронарных артерий (>50% на 2 артериях) или положительный тест при стресс-эхокардиографии • Транслюминальная пластика коронарных артерий • Коронарное шунтирование/или рецидивирующая после АКШ стенокардия
Атеросклероз периферических артерий	<ul style="list-style-type: none"> • Перемежающаяся хромота • Стеноз периферических артерий (>50%) • Перенесенные операции реваскуляризации на сосудах нижних конечностей
Цереброваскулярная болезнь	<ul style="list-style-type: none"> • Инсульт в анамнезе
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней	<ul style="list-style-type: none"> • Ретинопатия, нефропатия • Гипертрофия левого желудочка • Поражение коронарных, периферических, церебральных артерий

Таблица 2

ONTARGET: результаты исследования					
Конечная точка	Рамиприл n=8576 (%)	Телмисартан n=8542 (%)	Комбинированная терапия, n=8502 (%)	RR (95% CI), телмисартан vs рамиприл	RR (95% CI), комб. терапия vs рамиприл
Комбинированная конечная точка ONTARGET ^a	16,5	16,7	16,3	1,01 (0,94–1,09)	0,99 (0,92–1,07)
Комбинированная конечная точка HOPE ^b	14,1	13,9	14,1	0,99 (0,91–1,07)	1,00 (0,93–1,09)
ИМ	4,8	5,2	5,2	1,07 (0,94–1,22)	1,08 (0,94–1,23)
Инсульт	4,7	4,3	4,4	0,91 (0,79–1,05)	0,93 (0,81–1,07)
Госпитализация вследствие СН	4,1	4,6	3,9	1,12 (0,97–1,29)	0,95 (0,82–1,10)
С-С смертность	7,0	7,0	7,3	1,00 (0,89–1,12)	1,04 (0,93–1,17)
Общая смертность	11,8	11,6	12,5	0,98 (0,90–1,07)	1,07 (0,98–1,16)
Почечная недостаточность	10,2	10,6	13,5	1,04 (0,96–1,14)	1,33 (1,22–1,44)

^aСмерть вследствие сердечно-сосудистых событий (С-С смертность)/инфаркт миокарда (ИМ)/ инсульт/госпитализация вследствие сердечной недостаточности (СН); ^bС-С смертность/ИМ/ инсульт.

Таблица 3

ONTARGET: побочные эффекты					
Осложнения	Рамиприл (%)	Телмисартан (%)	Комб. терапия (%)	p телмисартан vs рамиприл	p комб. терапия vs рамиприл
Гипотония	1,7	2,7	4,8	<0,001	<0,001
Синкопальные состояния	0,2	0,2	0,3	0,49	0,03
Кашель	4,2	1,1	4,6	<0,001	0,19
Диарея	0,1	0,2	0,5	0,20	<0,001
Ангионевротический отек	0,3	0,1	0,2	0,01	0,30
Почечная недостаточность	0,7	0,8	1,1	0,46	<0,001

Результаты исследования показали, что первичная конечная точка развилась у одинакового количества пациентов вне зависимости от терапии: у 1412 пациентов (16,5 %) в группе рамиприла, у 1423 пациентов в группе телмисартана (16,7%; RR=1,01; 95% CI 0,94 – 1,09), у 1386 пациентов в группе комбинированной терапии (16,3%; RR= 0,99; 95% CI 0,92–1,07) (табл. 2). По количеству побочных эффектов у пациентов, получавших телмисартан по сравнению с рамиприлом реже развивались кашель (1,1% vs 4,2%; P < 0,001) и ангионевротический отек (0,1% vs 0,3%; P = 0,01), однако достоверно чаще наблюдалась гипотония (2,7% vs 1,7%; P<0,001) при одинаковом количестве синкопальных состояний. В группе комбинированной терапии достоверно чаще развивались гипотония, синкопальные состояния, гиперкалиемия и нарушение функции почек, в том числе увеличение случаев почечной недостаточности, потребовавшей диализной терапии, не достигавшее статистической значимости (табл. 3).

Выводы исследования: телмисартан не уступает по эффективности рамиприлу в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов, уже имеющих сердечно-сосудистую патологию или сахарный диабет с поражением органов-мишеней без признаков сердечной недостаточности. Комбинированная терапия иАПФ и БРА у данной категории больных не имеет преимуществ, по крайней мере, при использовании максимальных доз препаратов. В то время как количество побочных эффектов по сравнению с монотерапией, особенно нарушение функции почек, достоверно возрастает.

Дискуссия. В комментариях главного исследователя ONTARGET S. Yusuf указано, что, учитывая одинаковую эффективность, выбор терапии между рамиприлом и телмисартаном у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском без

сердечной недостаточности зависит от предпочтений врача и пациента и индивидуальной предрасположенности пациента к развитию тех или иных побочных эффектов [1]. ONTARGET показал, что БРА не уступают иАПФ в снижении риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, а комбинированная терапия, несмотря на дополнительное снижение АД, не только не имеет преимуществ, но значительно повышает риск побочных эффектов. Однако насколько результаты, полученные в исследовании, можно экстраполировать на другие когорты пациентов, потребует, по всей видимости, дополнительных доказательств. Аналогичные ONTARGET данные о сравнимой эффективности монотерапии валсартаном и каптоприлом и увеличении количества побочных эффектов на комбинированной терапии иАПФ и БРА получены в исследовании VALIANT у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда. Абсолютно противоположные результаты о дополнительном снижении сердечно-сосудистого риска при комбинированной терапии иАПФ и БРА продемонстрированы в двух исследованиях у пациентов с сердечной недостаточностью – Val-HeFT (валсартан) и SHARM (кандесартан) [2]. Однако в этих исследованиях не использовалась максимальная доза препаратов. Таким образом, что послужило причиной снижения сердечно-сосудистого риска – наличие у пациентов сердечной недостаточности или режим терапии, нельзя сказать однозначно. Результаты наиболее масштабного проекта по изучению иАПФ и БРА – ONTARGET оказались не только впечатляющими, но и поставили перед исследователями большое количество новых вопросов. Данные о возможной профилактике СД при терапии БРА будут оценены при анализе параллельного исследования TRANSCEND по изучению эффективности Телмисартана у пациентов с непереносимостью ингибиторов АПФ.

Литература

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.
2. McMurray, JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease-unbeatable? N Engl J Med 2008; 358:1515-1516.