

Stosowanie zofenoprilu u pacjentów po zawale serca

Streszczenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) są grupą leków powszechnie stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Wyniki licznych randomizowanych badań klinicznych wskazują, że dzięki dodatkowym właściwościom pozahipotensyjnym leki te zmniejszają ryzyko pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego i niewydolności serca. Przesłanki patofizjologiczne, różnice farmakologiczne oraz wyniki dużych badań klinicznych sugerują możliwość braku efektu klasy w obrębie inhibitorów ACE. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku preferowanymi inhibitorami ACE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca są perindopril, ramipril i zofenopril. W badaniach *head-to-head*, porównujących inhibitory ACE, wykazano, że stosowanie zofenoprilu u pacjentów z zawałem serca prowadzi do zmniejszenia lewego przedsionka, wymiaru końcoworozkurczowego lewej i prawej komory, grubości ścian lewej komory oraz wzrostu frakcji wyrzutowej (LVEF) i frakcji skracania lewej komory (LVFS).

Słowa kluczowe: zofenopril; inhibitory ACE; układ RAA; zawał serca; niewydolność serca

Wprowadzenie

Leki blokujące układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*) należą do podstawowych leków stosowanych w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Zahamowanie konwertazy angiotensyny (ACE *angiotensin-converting enzyme*) przez inhibitory tego enzymu prowadzi do zmniej-

szenia stężenia angiotensyny II, odpowiedzialnej za skurcz naczyń krwionośnych (efekt wazokonstrykcyjny), wzrostu agregacji płytek, zwiększenia stężenia endoteliny i zmniejszenia stężenia tlenu azotu oraz do pobudzenia aktywności układu współczulnego i indukcji procesów prooksydacyjnych [1]. Dodatkowe działanie pozahipotensyjne inhibitorów ACE w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych przyczyniło się do powszechnego stosowania tej grupy leków u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca czy niewydolnością serca [2]. W licznych randomizowanych badaniach klinicznych (CONSENSUS II, SAVE, AIRE, ISIS-4, GISSI-3, CCS-1, SMILE 1–4, PREAMI, TRACE) wykazano, że inhibitory ACE zmniejszają ryzyko pozawałowej przebudowy serca oraz rozwoju niewydolności serca [3].

Rozpatrując różnice w działaniu farmakologicznym inhibitorów ACE, należy zwrócić uwagę na ich powinowactwo do osoczowej (np. hydrofilny kaptopril, enalapril) lub tkankowej (np. lipofilne ramipril, perindopril, zofenopril) frakcji konwertazy angiotensyny. Frakcja osoczowa reguluje przede wszystkim homeostazę wodno-elektrolitową oraz ciśnienie tętnicze, natomiast frakcja tkankowa (stanowiąca około 90% konwertazy angiotensyny) związana jest m.in. z przebudową naczyń [4, 5]. Hamowanie konwertazy angiotensyny na poziomie tkankowym odgrywa szczególną rolę w zapobieganiu niekorzystnym strukturalnym i czynnościowym zmianom w obrębie naczyń na drodze wzrostu stężenia bradykininy i uwalniania ze śródbłonna tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), prostacykliny (PGI₂, *prostacyclin*) oraz tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*) [5]. Ponadto część inhibitorów ACE (np. zofenopril, kaptopril) zawiera w swojej budowie grupę sulfhydrylową, pobudzającą reakcję tworzenia siarkowodoru, który wpływa na otwieranie ATP-zależnych kanałów potasowych. Prowadzi to do wazodylatacji, poprawy funkcji śródbłonna, zwiększenia aktywności endotelialnej syntazy NO, a także do zmniejszenia pozawałowego uszkodzenia mięśnia sercowego, odczynu zapalnego, działa również inotropowo dodatnio na mięsień sercowy [6].

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2020, tom 6, nr 1, strony: 21–25

Adres do korespondencji: Karolina Semczuk-Kaczmarek
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa;
e-mail: karolinasemczuk@wp.pl

 Copyright © 2020 Via Medica, ISSN 1428-5851

Przez wiele lat w nawiązaniu do teorii efektu klasy zakładano, że wszystkie leki należące do grupy inhibitorów ACE są sobie równe i mogą być zamiennie stosowane. Teorię efektu klasy wykorzystywano, aby skompensować brak badań klinicznych poszczególnych leków należących do danej klasy. Obecnie uważa się, że „równość” leków w obrębie klasy powinna być potwierdzona odpowiednimi badaniami klinicznymi, porównującymi efekty zarówno długotrwałego stosowania, jak i bezpieczeństwa terapii. Przesłanki patofizjologiczne, różnice farmakologiczne oraz wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego sugerują możliwość braku efektu klasy w poszczególnych grupach leków hipotensyjnych. W nawiązaniu do tego autorzy publikacji *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok* Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego zalecają stosowanie poszczególnych leków hipotensyjnych w określonych sytuacjach klinicznych [2]. Zgodnie z wytycznymi w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca preferowanymi inhibitorami ACE są perindopril (badanie EUROPA), ramipril (badanie HOPE) i zofenopril (badanie SMILE-4) [7–9]. Należy podkreślić, że w trakcie opracowania wytycznych w badaniach *head-to-head* udowodniono tylko skuteczność zofenoprilu, natomiast skuteczność perindoprilu oraz ramiprilu opierano na badaniach z zastosowaniem aktywnego leku i placebo.

Rola zofenoprilu — badania SMILE

Głównym celem badań SMILE była ocena skuteczności zofenoprilu w zapobieganiu niekorzystnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z zawałem serca. Założenia badań wyprowadzono z hipotezy, że unikalny profil farmakologiczny zofenoprilu może zapewnić pewne dodatkowe korzyści w stosunku do innych inhibitorów ACE w zakresie zapobiegania niekorzystnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym oraz rozwojowi pozawałowej niewydolności serca [10].

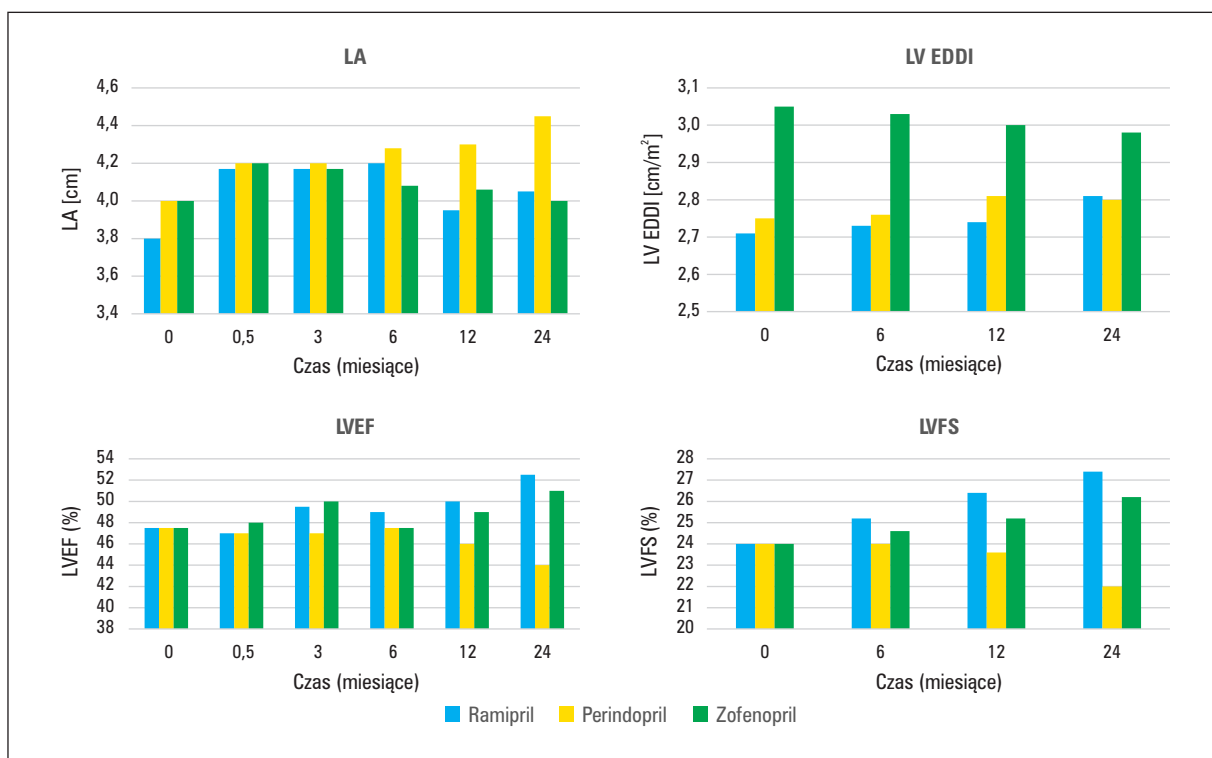
SMILE-2 — zofenopril vs. lisinopril

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu SMILE-2 porównano profil bezpieczeństwa stosowania „tbankowego” zofenoprilu (w dawce 30–60 mg/dobę) oraz „osoczowego” lisinoprilu (w dawce 5–10 mg/dobę) u 1024 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych trombolizą [11]. Terapię

inhibitorem ACE rozpoczynano w ciągu 12 godzin od zakończenia leczenia trombolitycznego i kontynuowano przez 42 dni. Zaobserwowano, że częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była ciężka hipotensja (definiowana jako wartość skurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mm Hg), była niższa w grupie pacjentów otrzymujących zofenopril (10,9% vs. 11,7%, $p = 0,38$). Warto podkreślić, że częstość występowania ciężkiej hipotensji związanej z zastosowanym leczeniem była istotnie niższa w grupie pacjentów leczonych zofenoprilem (6,7% vs. 9,8%, $p = 0,048$). Ponadto, aż 19% pacjentów otrzymujących lisinopril oraz 16,5% z grupy przyjmujących zofenopril zrezygnowało z leczenia z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie śmiertelności między porównywanymi grupami. W badaniu SMILE-2 dowiedziono, że podawanie zofenoprilu we wczesnej fazie zawału jest dobrze tolerowane, bezpieczne i istotnie statystycznie rzadziej powoduje ciężką polekową hipotensję (4,4% vs. 7,7%; $p = 0,017$).

SMILE-4 — zofenopril vs. ramipril

Celem następnego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania SMILE-4, przeprowadzonego w latach 2005–2009, było porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa zofenoprilu oraz ramiprilu w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym u chorych z ostrym zawałem serca powikłanym dysfunkcją lewej komory [9]. Do badania włączono 771 pacjentów z ostrym zawałem serca i klinicznymi (> I stadium w klasyfikacji Killipa-Kimballa, trzeci ton serca, zastój w krążeniu płucnym) lub echokardiograficznymi [frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricula rejection fraction*) < 45%] cechami dysfunkcji lewej komory serca. Pacjenci włączeni do badania przez pierwsze cztery dni otrzymywali zofenopril w stopniowo zwiększanych dawkach (początkowo 7,5 mg, następnie 15 mg dwa razy na dobę). W piątym dniu następował losowy przydział pacjentów do grupy przyjmującej zofenopril (30 mg dwa razy na dobę) lub ramipril (5 mg dwa razy na dobę). W trakcie 12-miesięcznej obserwacji zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych (zastoinowa niewydolność serca, ostry zawał serca, dławica piersiowa lub zmniejszenie LVEF o > 15%), przyjęte jako pierwszorzędowe punkty końcowe, wystąpiły u 128 chorych otrzymujących ramipril (37%) i u 105 pacjentów otrzymujących zofenopril (29%). Terapia zofenoprilem wiązała się ze znacznie mniejszym ryzykiem osiągnięcia złożonego punktu końcowego, wynoszącym 30% [$p = 0,028$;



Rycina 1. Porównanie wpływu ramiprilu, perindoprilu i zofenoprilu na pozawałową przebudowę serca (zmodyfikowano na podstawie [3]). LA — wymiar lewego przedsionka; LV EDDI — wskaźnik wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory, LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVFS — frakcja skracania lewej komory

iloraz szans (OR, *odds ratio*): 0,70; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,51–0,96], głównie za sprawą redukcji aż o 1/3 częstości hospitalizacji ($p = 0,006$; OR 0,64; 95% CI: 0,46–0,88). Częstość występowania zgonów nie różniła się istotnie między grupami ($p = 0,29$; OR: 1,51; 95% CI: 0,70–3,27). Jednocześnie w obu grupach osiągnęto podobne wartości ciśnienia tętniczego. Wyniki badania SMILE-4 wskazały, że terapia zofenopilem w porównaniu z ramiprilem skuteczniej zmniejsza ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym dysfunkcją lewej komory, co dodatkowo podważyło teorię efektu klasy w obrębie inhibitorów ACE [12].

Zofenopril vs. ramipril vs. perindopril

W ostatnich dniach ukazało się badanie autorstwa Mariana V. Hrebenyk oraz Larysy Yu. Bidovanets porównującego długoterminowe stosowanie trzech różnych inhibitorów ACE u pacjentów po zawale serca [3]. Do badania początkowo włączono 445 pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, których następnie przydzielono do gru-

py otrzymującej ramipril (2,5–5 mg/dobę, $n = 232$, 51%), perindopril (2–4 mg/dobę, $n = 171$, 38%) lub zofenopril (15–60 mg/dobę, $n = 52$, 11%). Różnica w liczebności w obrębie każdej grupy wynikała z ograniczonej dostępności do poszczególnych inhibitorów ACE. Ostatecznie, po wykluczeniu z badania pacjentów, którzy nie rokowali przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ocena na podstawie kwestionariusza Morisky'ego-Greena), do analizy włączono tylko 76 chorych (17%): 36 pacjentów w grupie ramiprilu, 21 pacjentów w grupie perindoprilu oraz 19 pacjentów w grupie zofenoprilu. Obserwację chorych prowadzono przez 24 miesiące, w trakcie których wykonywano kontrolne badania laboratoryjne i badania echokardiograficzne. Dokonano również analizy wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ponownego zawału serca. Już w ciągu pierwszych dni obserwacji zauważono, że tylko w grupie zofenoprilu występował stopniowy spadek stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*). Po 3 miesiącach obserwacji stężenie NT-proBNP było zredukowane we wszystkich trzech grupach, przy czym spadek był istotny statystycznie tylko w grupie pacjentów przyjmujących zofenopril. Ponadto w tej grupie chorych nie odnotowano zgonu

w ciągu pierwszych 30 dni od zawału, a w rocznej obserwacji śmiertelność była najniższa. Wysokie ryzyko zgonu wśród pacjentów otrzymujących perindopril, według autorów badania, mogło wynikać z najwyższej średniej wieku w tej grupie.

Na podstawie seryjnie wykonywanych badań echokardiograficznych oceniano wpływ inhibitorów ACE na pozawałową przebudowę serca. W grupie pacjentów otrzymujących zofenopril i ramipril nie obserwowano zwiększenia objętości oraz wymiaru przednio-tylnego lewego przedsionka (LA, *left atrium*), natomiast w grupie chorych przyjmujących perindopril odnotowano znaczne powiększenie lewego przedsionka. Stosowanie zarówno ramiprilu, jak i zofenoprilu w 24-miesięcznej obserwacji wiązało się ze wzrostem LVEF i frakcji skracania lewej komory (LVFS, *left ventricular fractional shortening*). Jednocześnie tylko w grupie pacjentów otrzymujących zofenopril w kolejnych badaniach echokardiograficznych odnotowano istotne zmniejszenie wskaźnika wymiaru końcoworozkurczowego lewej (LV EDDI, *left ventricular end-diastolic dimension index*) i prawej komory, wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) oraz względnej grubości ścian lewej komory (RWT, *relative wall thickness*). Autorzy badania sugerują, że obserwowany wzrost frakcji wyrzutowej u pacjentów przyjmujących ramipril może wynikać z jednoczesnego zwiększenia wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory. Napełnianie jam serca zwiększoną objętością krwi (wzrost obciążenia wstępnego) prowadzi do rozciągnięcia i napięcia miokardium, co zgodnie z prawem Franka-Starlinga powoduje silniejszy skurcz komór i ich lepsze opróżnianie w fazie skurczu. Należy jednocześnie pamiętać, że utrzymywanie się tego stanu w dalszej obserwacji może doprowadzić do zwiększenia wymiaru końcoworozkurczowego lewej komory i rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej [13].

Wyniki powyższych badań podają w wątpliwość teorię efektu klasy wśród inhibitorów ACE. Przeprowadzone badanie wskazuje na przewagę zofenoprilu nad ramiprilem i perindoprilem w zapobieganiu niekorzystnej przebudowie lewej komory po zawale serca, prowadzącej do rozwoju niewydolności serca. Obserwowana przewaga zofenoprilu może wynikać z dużej aktywności tkankowej w hamowaniu enzymu konwertującego, utrzymującej się szczególnie długo w mięśniu sercowym i łożysku naczyniowym, jak i obecności grupy sulfhydrylowej, będącej dodatkowym wymiataczem wolnych rodników. Plejotropowe działanie zofenoprilu związane jest również z korzystnym wpływem na funkcję śródbłonna, działaniem przeciwzapalnym, przeciwmiażdżycowym, lokalnie

zwiększonym wytwarzaniem tlenu azotu i hamowaniem metabolicznych oraz hemodynamicznych skutków niedokrwienia mięśnia sercowego. Wymienione właściwości, niezależnie od działania hipotensyjnego, zmniejszają pozawałowy remodeling lewej komory prowadzący do niewydolności serca [12, 14].

Podsumowanie

Dodatkowe działanie pozahipotensyjne inhibitorów konwertazy angiotensyny przyczyniło się do powszechnego stosowania tej grupy leków u pacjentów z zawałem serca w celu zahamowania prowadzącej do rozwoju niewydolności serca pozawałowej przebudowy mięśnia sercowego. Wyniki przytoczonych badań podają w wątpliwość istnienie efektu klasy, wskazując na przewagę zofenoprilu nad innymi inhibitorami ACE. Zarówno w krótko-, jak i długoterminowej obserwacji stosowanie zofenoprilu u pacjentów z zawałem serca wiąże się ze zmniejszeniem wymiarów lewego przedsionka, wymiaru końcoworozkurczowego lewej i prawej komory, grubości ścian lewej komory oraz wzrostem frakcji wyrzutowej i frakcji skracania lewej komory.

Piśmiennictwo

1. Furberg CD, Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(5): 1456–1460, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01161-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01161-5), indexed in Pubmed: [11300461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11300461/).
2. Tykarski A, Filipiak K, Januszewicz A, et al. 2019 Guidelines for the Management of Hypertension — Part 1–7. *Arterial Hypertension.* 2019; 23(2): 41–87, doi: [10.5603/ah.a2019.0008](https://doi.org/10.5603/ah.a2019.0008).
3. Hrebnyk MV, Bidovanets LY. Impact of different angiotensin-converting inhibitors on outcomes of post-myocardial infarction patients. *Wiad Lek.* 2020; 73(3): 555–560, indexed in Pubmed: [32285833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285833/).
4. Dzau VJ. Implications of local angiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol.* 1987; 59(2): 59A–65A, doi: [10.1016/0002-9149\(87\)90178-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90178-0), indexed in Pubmed: [3028117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3028117/).
5. Wojewódzka-Zeleznikowicz M, Stankiewicz A, Malinowska-Zaprzałka M, et al. Wpływ tkankowych i osoczowych inhibitorów konwertazy angiotensyny na hemostazę w świetle badań eksperymentalnych i klinicznych. *Kardiologia Pol.* 2005; 63(4 Suppl. 2): S420–S427.
6. Filipiak KJ. Odległa obserwacja wyników badania SMILE-4 — nowe dane na temat korzyści z przyjmowania zofenoprilu. *Kardiologia Pol.* 2017; 75(Suppl. VIII): 123–125, doi: [10.5603/KP.2017.0252](https://doi.org/10.5603/KP.2017.0252).
7. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre

- trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362(9386): 782–788, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14286-9), indexed in Pubmed: [13678872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678872/).
8. McQueen MJ, Lonn E, Gerstein HC, et al. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2005; 240: 143–156, doi: [10.1080/00365510500236366](https://doi.org/10.1080/00365510500236366), indexed in Pubmed: [16112972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112972/).
 9. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, et al. SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol*. 2012; 35(7): 416–423, doi: [10.1002/clc.22017](https://doi.org/10.1002/clc.22017), indexed in Pubmed: [22707187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22707187/).
 10. Del Corso F, Pareo I, Borghi C. Evolving concept of cardioprotection in myocardial infarction: from SMILE-1 to SMILE-5. *Kardiol Pol*. 2013; 71(7): 667–674, doi: [10.5603/KP.2013.0152](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0152), indexed in Pubmed: [23907898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23907898/).
 11. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J*. 2003; 145(1): 80–87, doi: [10.1067/mhj.2003.24](https://doi.org/10.1067/mhj.2003.24), indexed in Pubmed: [12514658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12514658/).
 12. Filipiak KJ. Badanie SMILE-4: dlaczego warto o nim mówić? *Nadciśnienie Tętnicze*. 2013; 17: 65–67.
 13. Maczewski M. Pozawałowa przebudowa serca-rozstrzeń lewej komory jako potencjalny cel terapeutyczny. *Kardiol Pol*. 2005; 63(4 Suppl 2): S483–S488.
 14. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007; 153(3): 445.e7–445.14, doi: [10.1016/j.ahj.2006.12.005](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.12.005), indexed in Pubmed: [17307427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17307427/).