

# Ewolucja koncepcji kardioprotekcji w zawale serca: od badania SMILE-1 do badania SMILE-5

Filippo del Corso, Ilenia Pareo, Claudio Borghi

Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Włochy



Prof. C. Borghi

## WPROWADZENIE

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) pełni funkcję głównego regulatora czynności układu sercowo-naczyniowego (CV) i nerek oraz odgrywa kluczową rolę w patofizjologii różnych chorób układu CV i nerek [1, 2]. Układ RAA składa się z cyklu reakcji enzymatycznych doprowadzających do powstawania angiotensyny II (Ang-II)

w osoczu i różnych innych tkankach, w tym w naczyniach, sercu i nerkach. Angiotensyna II jest mediatorem większości działań biologicznych układu RAA poprzez interakcję z dwoma różnymi rodzajami receptorów połączonych z białkiem G — AT1 i AT2, co powoduje przeciwstawne działania [1, 2]. Znaczenie Ang-II potwierdza powszechne stosowanie w praktyce klinicznej inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) w wielu chorobach układu CV i nerek. Jednak układ RAA jest dużo bardziej złożony niż wcześniej sądzono, a w ostatnim czasie zidentyfikowano kilka nowych aspektów o potencjalnych implikacjach klinicznych. Po pierwsze, tkankowa Ang-II może być wytwarzana przez inne enzymy, bez pośrednictwa ACE, szczególnie w kilku ciężkich stanach związanych ze zwiększonym ryzykiem choroby układu CV [np. ostry zawał serca (AMI)] [3]. Po drugie, ACE może rozszczepiać i inaktywować inne peptydy, takie jak bradykinina, i rodzinę silnie działających leków wazodylatacyjnych, które stanowią przeciwwagę dla działań Ang-II. Co ważne, wszystkie te mechanizmy mogą się dołączać do ogólnego działania leków hamujących układ RAA, pomagając w wytłumaczeniu niektórych aspektów złożoności ich profilu terapeutycznego.

Od momentu ich odkrycia ponad 25 lat temu inhibitory ACE są powszechnie stosowane w leczeniu chorób układu CV z powodu ich ważnych właściwości kardioprotekcyjnych i naczynioprotekcyjnych [1–3]. Dane kliniczne dowodzą, że inhibitory ACE są bardzo skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego u dużego odsetka pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (HBP) [1, 2], zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Leki te poprawiają rokowanie kliniczne

u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (CHF) i AMI, zwłaszcza w przypadkach gdy jest on powikłany jawną dysfunkcją lewej komory (LV) [4]. Ich skuteczność może być ograniczona u pacjentów po zawale serca (MI) z zachowaną czynnością LV [5, 6]. Inhibitory ACE są także lekami z wyboru u wielu chorych na cukrzycę typu 1 i 2, szczególnie gdy występują powikłania pod postacią choroby nerek lub białkomoczu.

Zofenopril, wśród różnych inhibitorów ACE, jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w dużej populacji pacjentów z HBP i chorobą wieńcową, zwłaszcza z AMI [4]. Został on dokładnie przebadany w wielu subpopulacjach pacjentów z grupy dużego ryzyka, w których wykazano dużą skuteczność zofenoprilu zarówno w porównaniu z placebo, jak i z aktywnym leczeniem. Leczenie zofenoprilem cechuje się korzystnym profilem tolerancji będącym wynikiem jego wyjątkowego mechanizmu działania, co może się także przyczyniać do występowania dodatkowych korzyści, poza zahamowaniem ACE, opisywanych u pacjentów poddanych terapii zofenoprilem.

## PROFIL FARMAKOLOGICZNY ZOFENOPRILU

### Zagadnienia ogólne

Opracowano i wprowadzono na rynek wiele inhibitorów ACE. Można je scharakteryzować, określając ich różne właściwości: strukturę chemiczną, grupę czynnościową, charakter proleku, siłę działania, dodatkowe właściwości farmakologiczne i kliniczny profil farmakokinetyczny. Zofenopril różni się od innych inhibitorów ACE, ponieważ charakteryzuje się dużą lipofilnością, która pozwala na docieranie do tkankowego ACE [7]. Konwersja do aktywnej postaci (zofenoprilat) także zachodzi zarówno w osoczu, jak i w innych tkankach [7, 8], natomiast inne inhibitory ACE są aktywowane głównie w osoczu i nerkach. Z tego powodu zofenopril ma kilka właściwości „plejotropowych”: zapobieganie dysfunkcji śródbłonna, odwracanie tolerancji nitratów, działania przeciwniedokrwiennie, przeciwzapalne i przeciwmiażdżycogenne, nasilanie angiogenezy i odwracanie apoptozy. Zdolność zofenoprilu do hamowania sercowego ACE oceniano na

#### Adres do korespondencji:

Claudio Borghi, MD, UO Medicina Interna-Borghi, Ospedale Malpighi, Via Albertoni 15, 40138 Bologna, Italy, tel: +39 051 6362843, fax: +39 051 391320, e-mail: claudio.borghi@unibo.it

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

początku *in vitro*, porównując go z kilkoma innymi inhibitorami ACE [9, 10] i wykazując jego silniejsze działanie w odniesieniu do innych badanych substancji. Mogło to być łącznie wynikiem większego stopnia wychwytu sercowego i większej szybkości konwersji do aktywnego inhibitora przez działające miejscowo esterazy sercowe. Aktywność zofenoprilu polegająca na hamowaniu tkankowego ACE oceniano także *ex vivo* na tym samym modelu szczurzym; mimo braku różnic w stopniu blokowania osoczowego ACE, wykryto pewne istotne różnice w zakresie zdolności różnych substancji do hamowania ACE na poziomie tkankowym [8]. W szczególności w aorcie aktywność hamująca zofenoprilu utrzymywała się przez ponad 4 dni, ukazując długotrwałość jego działania przeciwnadciśnieniowego, natomiast inne badane substancje charakteryzowały się krótszym czasem działania. Wymienione właściwości odpowiadają za wysoki poziom korzystnych interakcji farmakologicznych z mechanizmami odpowiedzialnymi za choroby układu CV, czyniąc ten lek potencjalnie przydatnym w prewencji i leczeniu kilku chorób układu CV.

#### **WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE A CHOROBA WIĘCOWA**

Zofenopril szeroko przetestowano w przedklinicznych modelach choroby niedokrwiennej serca w celu oceny jego właściwości kardioprotekcyjnych. Występowanie tego działania wykazano w badaniach *in vitro*. Wydaje się, że jest ono modulowane przez kanały potasowe wrażliwe na adenosynotrifosforan (ATP) [11]. Działania zofenoprilu polegają na jego aktywności jako wymiatacza wolnych rodników, zwiększaniu czynności skurczowej serca oraz zmniejszaniu uwalniania dehydrogenazy mleczanowej w szczurzym modelu uogólnionego niedokrwienia [11].

W ostatnich latach kilku badaczy zgłębiało zagadnienie przeciwniedokrwiennego i kardioprotekcyjnego działania inhibitorów ACE. Stwierdzono istotne różnice między różnymi inhibitorami ACE pod względem ich działania kardioprotekcyjnego [12]. Wpływ kardioprotekcyjny opisywano przede wszystkim w przypadku inhibitorów ACE zawierających grupę sulfhydrylową, takich jak kaptopril i zofenopril. Rzeczywiście, grupa sulfhydrylowa zofenoprilu umożliwia wymiatanie rodników tlenowych [11, 13]. Odpowiednio zwiększa się dostępność tlenu azotu na poziomie śródbłonna naczyń. Korzystne działania na układ CV inhibitorów ACE zawierających grupę sulfhydrylową wyraźnie udokumentowano i mogą się wiązać w głównej mierze z aktywnością przeciwutleniającą wynikającą z ich struktury chemicznej.

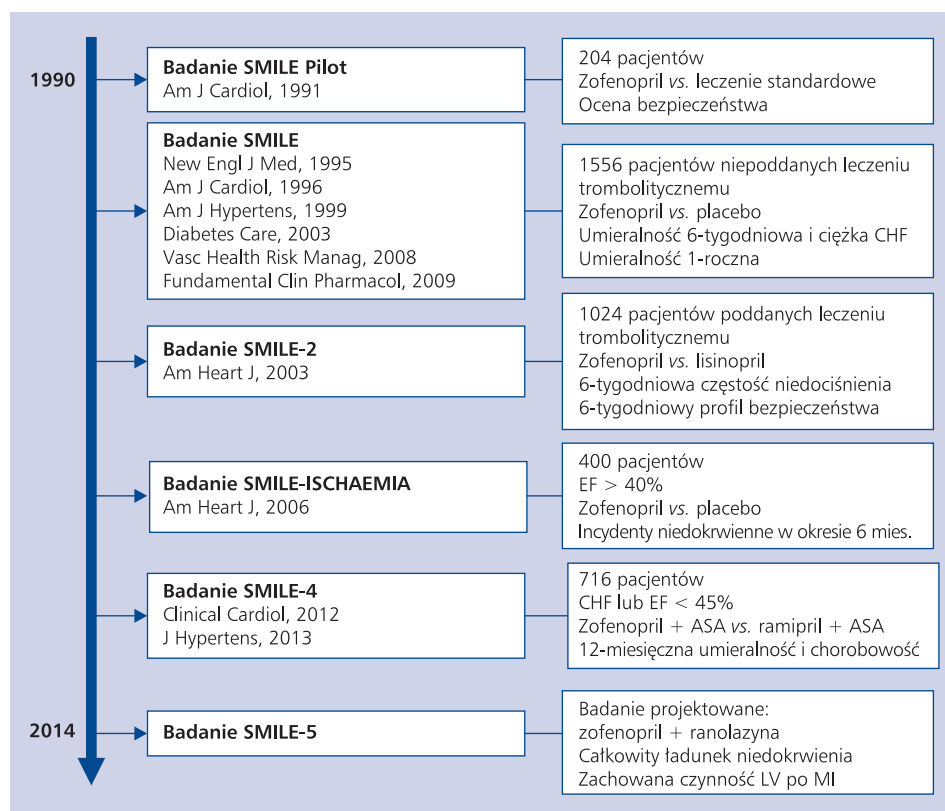
Inne dane sugerują, że zofenopril może także wywierać istotne działanie przeciwmiażdżycowe, co może się znacząco przyczyniać do klinicznej skuteczności tego leku w zapobieganiu chorobom układu CV. Faktycznie potwierdzono również aktywność przeciwutleniającą zofenoprilu w stosunku do lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) [14].

#### **ZOFENOPRIL I AMI: PROJEKT SMILE**

Wczesna aktywacja układu RAA jest charakterystyczną cechą pacjentów z AMI i odpowiada za progresję w kierunku niewydolności serca (HF). Inhibitory ACE powodują więc pewne istotne klinicznie korzyści, zmniejszając umieralność i chorobowość po MI w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) [15, 16]. Wśród różnych badań dotyczących inhibitorów ACE projekt SMILE był dużym programem klinicznym służącym zbadaniu skuteczności zofenoprilu w leczeniu pacjentów z AMI (ryc. 1). Zofenopril opisywano jako bardzo skuteczny lek w zwierzęcych modelach eksperymentalnego niedokrwienia, u pacjentów z MI oraz chorobą wieńcową. Z tego powodu wyraźne działanie kardioprotekcyjne zofenoprilu uzasadnia stosowanie go w AMI [10–14]. Program SMILE obejmował kilka populacji pacjentów z AMI. Został zaprojektowany, by przetestować hipotezę, zgodnie z którą wyjątkowy profil farmakologiczny tego leku może zapewniać, poza hamowaniem ACE, pewne korzyści w zakresie prewencji incydentów CV. Całkiem niedawno w ramach programu SMILE pojawiła się możliwość przeprowadzenia nowego randomizowanego badania klinicznego (SMILE-5) służącego ocenie łącznego przeciwniedokrwiennego działania zofenoprilu i ranolazyny u pacjentów z zachowaną czynnością LV po MI (ryc. 1).

#### **PROFIL BEZPIECZEŃSTWA ZOFENOPRILU U PACJENTÓW Z MI: PILOTAŻOWE BADANIE SMILE**

Głównym wynikiem ocenianym w pilotażowym badaniu SMILE (SMILE Pilot) było bezpieczeństwo; włączono do niego 200 pacjentów przydzielanych losowo do grupy leczonej zofenoprilem lub grupy poddanej terapii konwencjonalnej (niezawierającej inhibitorów ACE). Pacjentów włączano do badania w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów AMI, przy czym włączano tylko osoby nieleczone trombolitycznie [17]. Po 12 miesiącach obserwacji w grupie leczonej zofenoprilem stwierdzono istotną redukcję występowania złożonego punktu końcowego, na który składały się zgon, incydenty CV niezakończone zgonem i ciężkie incydenty niepożądane (główny punkt końcowy). Zaobserwowano także zmniejszenie skumulowanej umieralności w przypadku wczesnego podawania zofenoprilu, ale różnica w porównaniu z placebo nie osiągnęła znamienności statystycznej (7,8% vs. 10,7%). W zakresie drugorzędowych punktów końcowych w grupie pacjentów leczonych zofenoprilem stwierdzono zmniejszenie częstości występowania ostrej niewydolności LV oraz komorowych zaburzeń rytmu w trakcie hospitalizacji, odpowiednio o 63% i 39%. Wykazano także redukcję częstości występowania incydentów dławicowych, zarówno na ostro (redukcja o 68%), jak i w perspektywie długookresowej (redukcja o 56%). U pacjentów otrzymujących zofenopril stwierdzono zmniejszenie wielkości LV i wzrost frakcji wyrzutowej (EF), a poprawa była większa u pacjentów z gorszą czynnością komory (EF < 40%).



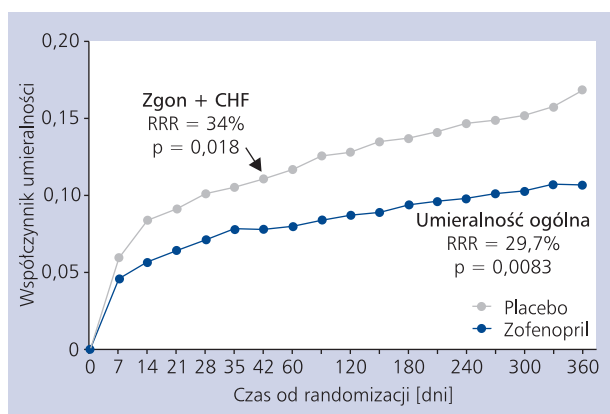
**Rycina 1.** Ogólna konstrukcja projektu SMILE; CHF — zastoinowa niewydolność serca; EF — frakcja wyrzutowa; ASA — kwas acetylosalicylowy; MI — zawał serca; LV — lewa komora

Dlatego wczesne podawanie inhibitorów ACE może być bezpieczną formą leczenia pacjentów z AMI, szczególnie gdy incydent jest powikłany wystąpieniem klinicznych odchyień w badaniu przedmiotowym wskazujących na dysfunkcję komory lub istnieją dowody tej dysfunkcji. Powyższe wyniki wskazują na konieczność przeprowadzenia większego badania w celu oceny wpływu zofenoprilu na umieralność i chorobowość u pacjentów z MI.

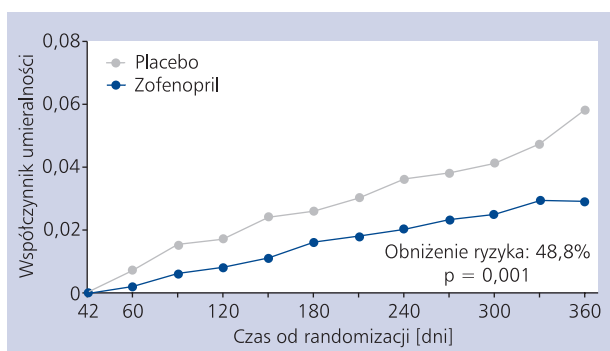
#### WPŁYW ZOFENOPRILU NA UMIERALNOŚĆ I HF: BADANIE SMILE

Badanie SMILE zaprojektowano, by zweryfikować hipotezę, że zastosowanie zofenoprilu (15–60 mg 2 ×/d. lub placebo) w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów, podawanego następnie przez 6 tygodni, poprawi wyniki kliniczne w grupie 1556 pacjentów obciążonych dużym ryzykiem z AMI ściany przedniej niepoddanych leczeniu trombolitycznemu. W tym czasie oceniano częstość występowania zgonów lub ciężkiej CHF. Pacjentów poddano następnie kontroli po roku w celu oceny przeżycia [17, 18]. Główny punkt końcowy badania SMILE był złożony i składały się na niego wystąpienie zgonu lub ciężkiej CHF (zdefiniowanej jako wystąpienie po raz pierwszy HF wymagającej otwartego leczenia inhibitorami ACE mimo stosowania digoksyny, diuretyków i leków wazodylatacyjnych); wystąpił u 10,6%

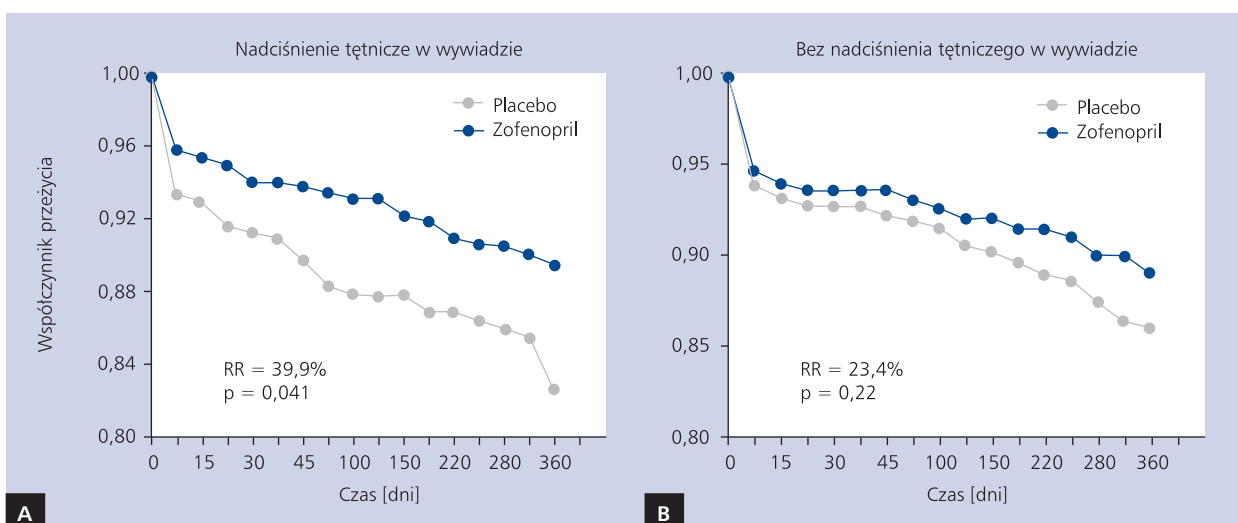
pacjentów w grupie przyjmującej placebo w porównaniu z 7,1% pacjentów w grupie leczonej zofenoprilem [względne obniżenie ryzyka (RRR): 34%; 95-proc. przedział ufności (CI): 8–54]. Powyższe wyniki potwierdzono w badaniach GISSI-3 [19] i ISIS-4 [20], przy czym we wszystkich trzech badaniach największe korzyści z hamowania ACE obserwowano w ciągu pierwszych 24 godzin od randomizacji. W badaniu SMILE, w grupie leczonej zofenoprilem (55 pacjentów), stwierdzono istotną redukcję częstości występowania zgonów lub ciężkiej CHF po 6 tygodniach w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (83 pacjentów) — 7,1% vs. 10,6%. Skumulowana redukcja ryzyka zgonu lub ciężkiej CHF wyniosła 34% (95% CI: 8–54%;  $p = 0,018$ ). Obniżenie ryzyka ciężkiej CHF wyniosło 46% (95% CI: 11–71%;  $p = 0,018$ ), a wystąpienia zgonu — 25% (95% CI: od –11% do 60%;  $p = 0,19$ ). Po roku obserwacji współczynnik umieralności był istotnie mniejszy w grupie leczonej zofenoprilem (10,0%) niż w grupie przyjmującej placebo (14,1%); obniżenie ryzyka wyniosło 29% (95% CI: 6–51%;  $p = 0,011$ ) (ryc. 2). Szczegółowa analiza współczynników przeżycia wykazała postępujące oddzielanie się dwóch krzywych, które utrzymywało się po zaprzestaniu terapii metodą podwójnie ślepej próby jako „efekt pamięci” po leczeniu zofenoprilem wynikający z jego działań przeciwniedokrwienne i kardioprotekcyjnych (ryc. 3).



**Rycina 2.** Główny punkt końcowy i długookresowe przeżycie w badaniu SMILE (z [18]); CHF — zastoinowa niewydolność serca; RRR — względna redukcja ryzyka



**Rycina 3.** Długookresowe przeżycie po zaprzestaniu leczenia metodą podwójnie ślepej próby zofenoprilem lub podawania placebo w badaniu SMILE



**Rycina 4.** Jednoroczne przeżycie pacjentów z ostrym zawałem serca i nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie (A) lub bez nadciśnienia w wywiadzie (B) leczonych zofenoprilem lub przyjmujących placebo (z [21]); RR — ryzyko względne

W badaniu SMILE dowiedziono, że leczenie zofenoprilem, gdy jest rozpoczynane w ciągu 24 godzin od pojawienia się AMI i kontynuowane przez 6 tygodni, istotnie poprawia zarówno krótko-, jak i długookresowe wyniki.

### SKUTECZNOŚĆ ZOFENOPRILU W POPULACJACH PACJENTÓW Z GRUPY DUŻEGO RYZYKA Z MI

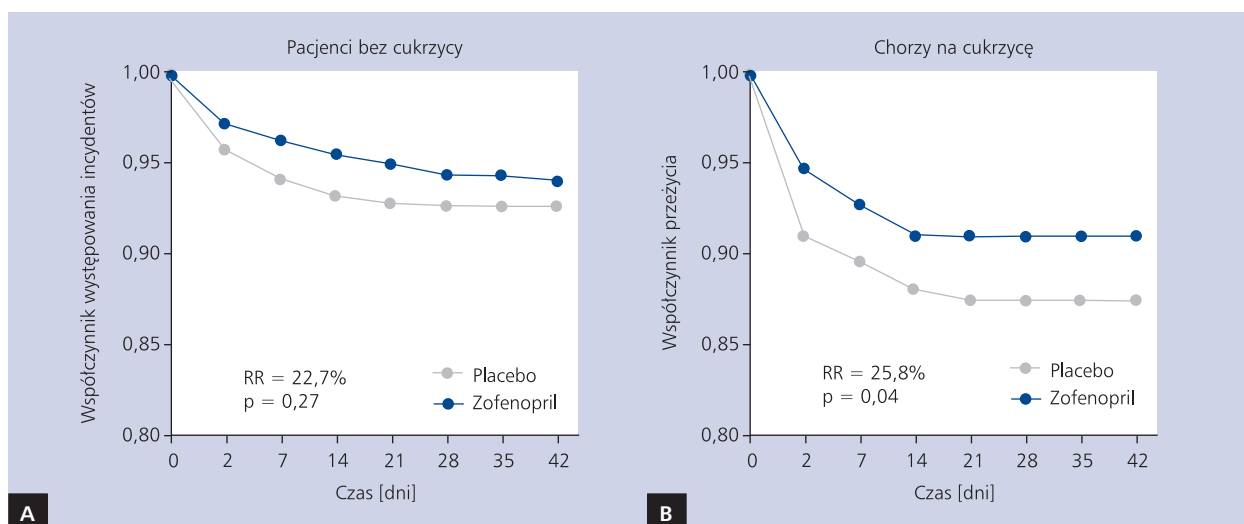
W badaniu SMILE skuteczność zofenoprilu potwierdzono w kilku podgrupach pacjentów obciążonych dużym ryzykiem, takich jak osoby w starszym wieku, z HBP, cukrzycą, wcześniej przeżytym MI lub dławicą.

#### *Pacjenci w starszym wieku*

W starszej populacji wpływ leczenia zofenoprilem na skumulowany główny i drugorzędowe punkty końcowe (wiek > 65 lat; przyjmujący placebo 20,5% vs. leczeni zofenoprilem 12,8%;  $2p = 0,025$ ) był porównywalny z obserwowanym w populacji pacjentów w średnim wieku (wiek < 65 lat; przyjmujący placebo 15,5% vs. leczeni zofenoprilem 10,2%;  $2p = 0,025$ ); nie było konieczne specjalne korygowanie dawki [18].

#### *Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym*

Korzyści z leczenia zofenoprilem były istotnie bardziej ewidentne u pacjentów z HBP w porównaniu z populacją z prawidłowymi wartościami ciśnienia (ryc. 4), prawdopodobnie z powodu korzystnego wpływu lepszej kontroli ciśnienia tętniczego w przypadku stosowania zofenoprilu u pacjentów, u których HBP wikało MI. Faktycznie, zofenopril obniżał względne ryzyko zgonu lub ciężkiej CHF o 40%, jednoroczne ryzyko zgonu — o 39%, a jego stosowanie wiązało się ze zmniejszeniem 6-tygodniowej częstości występowania umiarkowanej do ciężkiej CHF [21].



**Rycina 5.** Złożony punkt końcowy, na który składało się wystąpienie zgonu lub ciężkiej zastoinowej niewydolności serca (główny punkt końcowy) w trakcie 6 tygodni leczenia metodą podwójnie ślepej próby w populacjach pacjentów bez cukrzycy (A) i chorych na cukrzycę (B) z badania SMILE (z [22]); RR — ryzyko względne

### Chorzy na cukrzycę

Rezultaty leczenia zofenoprilem u pacjentów z MI oceniono w grupie chorych na cukrzycę z badania SMILE [22]. W populacji pacjentów z cukrzycą trwające 6 tygodni, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, leczenie zofenoprilem istotnie ograniczało zarówno częstość występowania głównego punktu końcowego (8,6% vs. 18,3%;  $p = 0,019$ ), jak i 6-tygodniową częstość występowania ciężkiej CHF (0% vs. 7,3%;  $p = 0,001$ ) w porównaniu ze stosowaniem placebo (ryc. 5). Sugeruje to bezpośredni wpływ aktywacji układu RAA na rokowanie kliniczne u pacjentów z AMI. W przypadku umieralności odwrotnie — stwierdzono istotne zmniejszenie jednorocznej umieralności wśród osób bez cukrzycy (9,1% vs. 13,8%;  $p = 0,010$ ), natomiast w populacji chorych na cukrzycę korzyści ze stosowania zofenoprilu nie osiągnęły znaczenia statystycznego (13,7% vs. 16,5%;  $p = 0,52$ ).

U pacjentów bez cukrzycy zofenopril obniżał ryzyko zgonu dopiero pod koniec okresu obserwacji (12 miesięcy). W badaniu SMILE wykazano ponadto, że ważne jest długoterminowe hamowanie ACE u chorych na cukrzycę, którzy przeżyli AMI.

### Pacjenci z hipercholesterolemią

W trakcie 6 tygodni leczenia metodą podwójnie ślepej próby skumulowana częstość występowania głównego punktu końcowego u badanych z MI ściany przedniej wynosiła 8,1% u pacjentów z hipercholesterolemią (HC) i 6,4% u osób z prawidłową cholesterolemią (NC) ( $p = 0,03$ ) [23]. Współczynnik jednorocznej umieralności wśród pacjentów z HC otrzymujących placebo przez 6 tygodni był wyższy niż u pacjentów z NC (13,1% vs. 10,8%;  $p = 0,037$ ). Także

odwrotnie — leczenie zofenoprilem wiązało się z podobnym zmniejszeniem jednorocznej umieralności zarówno wśród osób z NC, jak i HC. Jednak, z powodu ograniczonej wielkości prób pacjentów w każdej grupie, redukcja nie osiągnęła znaczenia statystycznego.

### Pacjenci z zespołem metabolicznym

Wśród 1418 pacjentów włączonych do analizy *post-hoc* badania SMILE u 686 (48,3%) stwierdzono zespół metaboliczny (MS) (zdefiniowany wg *the third Adult Panel of the National Cholesterol Educational Programme*) [24], a u 732 go nie stwierdzono. W czasie 6 tygodni leczenia współczynniki występowania zgonu i ciężkiej CHF były niższe u pacjentów z MS leczonych zofenoprilem w porównaniu ze stosowaniem placebo ( $p = 0,017$ ). To samo stwierdzono w przypadku długookresowej umieralności po roku, choć różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego. Korzyści uzyskane dzięki stosowaniu zofenoprilu u tych pacjentów można wytłumaczyć nadmierną ekspresją receptorów AT1 dla Ang-II [25]. Wyniki te wskazują na znaczenie ciągłej blokady układu RAA za pomocą takich leków, jak zofenopril u osób obciążonych metabolicznymi czynnikami ryzyka (otyłość, cukrzyca, nieprawidłowa tolerancja glukozy i MS).

### Pacjenci z dławicą i przebyłym wcześniej MI lub MI bez uniesienia odcinka ST

Analiza podgrup z badania SMILE wykazała, że stosowanie zofenoprilu wiąże się ze znaczącymi korzyściami klinicznymi u pacjentów z dławicą lub po MI przebyłym przed zawałem ocenianym w badaniu [17, 18]. Rzeczywiście, lek ten poprawiał wyniki zarówno krótko-, jak i długookresowe, jeśli leczenie rozpoczynano w ciągu 24 godzin od wystąpienia AMI

ściany przedniej i trwało przez 6 tygodni. Także u pacjentów z MI bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) [26] zofenopril ograniczał częstość występowania głównego punktu końcowego, 6-tygodniową zapadalność na ciężką CHF i jednoroczną umieralność. Wyniki badania SMILE-ISCHAEMIA potwierdzają kardioprotekcyjną rolę zofenoprilu, gdy jest on stosowany u pacjentów z prawidłową czynnością LV po AMI [27].

### **Aspekty bezpieczeństwa leczenia zofenoprilem pacjentów z MI**

Oprócz korzystnego działania u pacjentów z AMI leczenie zofenoprilem cechowało się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Skumulowany współczynnik występowania poważnych incydentów niepożądanych był nieznacznie niższy u osób leczonych zofenoprilem (15,7% vs. 17,3%) przy niezmiennym wzroście częstości występowania ciężkiego niedociśnienia [skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) < 100 mm Hg; 3,9% vs. 2,7%]. W żadnej z grup nie zaobserwowano przypadków obrzęku naczynioruchowego ani mających znaczenie zmian parametrów hematologicznych.

### **PORÓWNANIE RÓŻNYCH INHIBITORÓW ACE STOSOWANYCH U PACJENTÓW Z AMI: BADANIE SMILE-2**

Głównym celem badania SMILE-2 było porównanie dwóch inhibitorów ACE i określenie ich względnego bezpieczeństwa oraz skuteczności u pacjentów z MI, którzy byli leczeni trombolitycznie [28]. W badaniu tym porównano bezpieczeństwo i skuteczność zofenoprilu oraz lisinoprilu w grupie 1024 pacjentów z AMI leczonych trombolitycznie. Osoby w wieku 18–75 lat poddano randomizacji do grup otrzymujących doustnie zofenopril (30–60 mg/d.) lub lisinopril (5–10 mg/d.); terapię rozpoczynano w czasie 12 godzin od zakończenia leczenia trombolitycznego i kontynuowano ją przez 42 dni. Głównym punktem końcowym badania była częstość występowania ciężkiego niedociśnienia (SBP < 90 mm Hg), skumulowanego lub polekowego. Do drugorzędowych punktów końcowych należały dodatkowe parametry określające bezpieczeństwo i skuteczność. Całkowita częstość występowania ciężkiego niedociśnienia była nieznacznie mniejsza w przypadku stosowania zofenoprilu (10,9%) niż w przypadku leczenia lisinoprilem (11,7%;  $p = 0,38$ ). Częstość występowania polekowego ciężkiego niedociśnienia była nieznacznie, ale istotnie mniejsza w przypadku leczenia zofenoprilem w porównaniu z lisinoprilem (6,7% vs. 9,8%, dwustronne  $p = 0,048$ ). Współczynnik 6-tygodniowej umieralności wynosił 3,2% w grupie leczonej zofenoprilem i 4,0% w grupie leczonej lisinoprilem ( $p = 0,38$ ), nie zaobserwowano znamienych różnic w zakresie występowania głównych powikłań CV lub innych zmiennych określających bezpieczeństwo między tymi dwoma inhibitorami ACE. Różnice między tymi lekami były widoczne już po 48 godzinach ( $p < 0,041$ ) i nadal je stwierdzano po 5 dniach ( $p < 0,033$ )

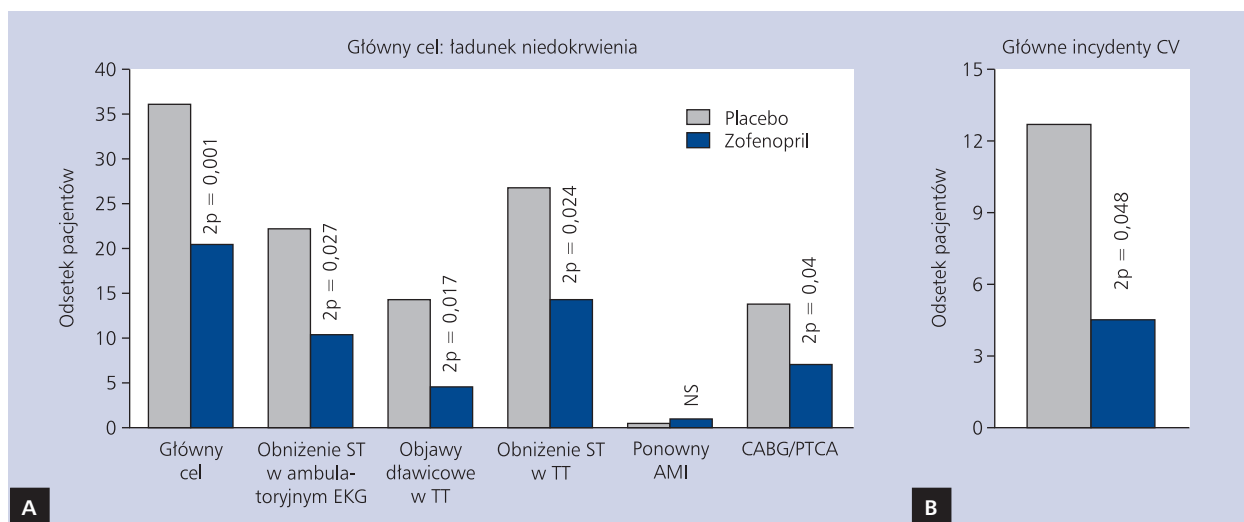
od randomizacji. Może to mieć pewne ważne implikacje kliniczne, ponieważ mogłoby zmniejszyć odsetek pacjentów, u których wycofano się z hamowania ACE w trakcie wczesnej fazy MI z powodu ciężkiej i potencjalnie niebezpiecznej odpowiedzi hipotensyjnej.

W badaniu SMILE-2 dowiedziono, że zarówno zofenopril, jak i lisinopril są bezpieczne i ich stosowanie wiąże się z małą częstością występowania ciężkiego niedociśnienia w przypadku podawania zgodnie ze schematem stopniowego dostosowywania dawki pacjentom z AMI leczonym trombolitycznie. Uzyskane wyniki mogą mieć pozytywne znaczenie klinicznie, zwiększając odsetek pacjentów z AMI, których można bezpiecznie leczyć inhibitorami ACE.

### **PRZECIWNIEDOKRWIENNE DZIAŁANIA ZOFENOPRILU U PACJENTÓW Z CHOROBAJĄ WIEŃCOWĄ: BADANIE SMILE-3-ISCHAEMIA**

Celem badania SMILE-3-ISCHAEMIA było przeanalizowanie działań kardioprotekcyjnych inhibitora ACE — zofenoprilu u pacjentów po MI z zachowaną czynnością LV. Trzysta czterdziestu dziewięciu pacjentów po MI z zachowaną czynnością LV [frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) > 40%] przez 6 miesięcy leczono zofenoprilem w dawce 30–60 mg ( $n = 177$ ) lub podawano im placebo ( $n = 172$ ), zgodnie z projektem randomizowanego badania metodą podwójnie ślepej próby. Głównym punktem końcowym badania była ocena, czy inhibitor ACE — zofenopril zmniejsza „całkowity ładunek niedokrwienia” [wystąpienie znamienych nieprawidłowości ST-T w ambulatoryjnym badaniu elektrokardiograficznym (EKG), nieprawidłowości w EKG lub objawów niedokrwienia w czasie standardowego testu wysiłkowego, nawrotu MI i konieczności wykonania zabiegów rewaskularyzacyjnych z powodu dławicy] u pacjentów z zachowaną czynnością skurczową LV po MI leczonym trombolitycznie. Główny punkt końcowy wystąpił u 20,3% pacjentów leczonych zofenoprilem i u 35,9% otrzymujących placebo ( $p = 0,001$ ) (ryc. 5), przy braku różnic w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego, czynności LV i jednoczesnego leczeniu. Obniżenie ST-T w ambulatoryjnym EKG wystąpiło u 22,7% osób otrzymujących placebo i u 10,7% poddawanych leczeniu hamującemu ACE ( $p = 0,027$ ). Obniżenie ST-T w odpowiedzi na test wysiłkowy wystąpiło u 14,2% i 26,7% pacjentów przyjmujących, odpowiednio, zofenopril lub placebo ( $p = 0,024$ ), z niższym odsetkiem badanych w grupie leczonej zofenoprilem zgłaszających bóle dławicowe (4,7% vs. 14,3%;  $p = 0,017$ ) lub z istotnym obniżeniem ST (14,2% vs. 26,7%;  $p = 0,024$ ), lub z istotnymi arytmiami komorowymi (3,8% vs. 10,5%;  $p = 0,048$ ). Częstość występowania głównych incydentów CV była zmniejszona u pacjentów leczonych inhibitorem ACE, z niższą częstością rozwijania się i progresji CHF.

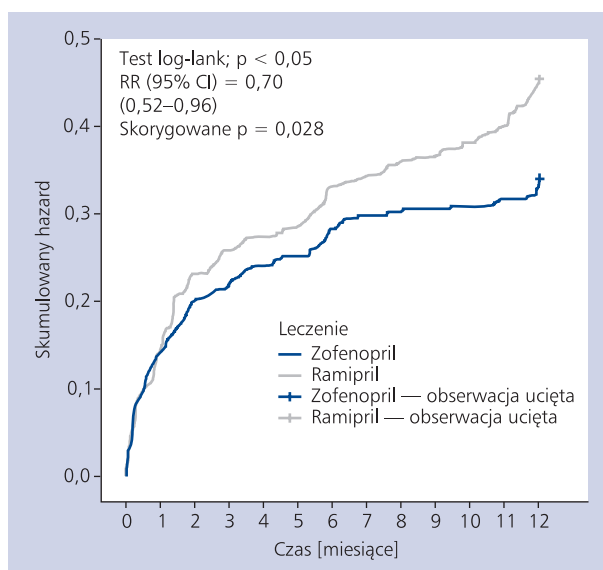
Wyniki badania SMILE-3-ISCHAEMIA potwierdzają kardioprotekcyjną rolę zofenoprilu u pacjentów z prawidłową czynnością LV po AMI [27].



**Rycina 6.** Wpływ zofenoprilu i placebo na skumulowany ładunek niedokrwienia (główny punkt końcowy) (A) i występowanie powikłań pod postacią głównych incydentów sercowo-naczyniowych (CV) (B) w badaniu SMILE-3-ISCHAEMIA (z [27]); EKG — elektrokardiogram; TT — test wysiłkowy na bieżni; AMI — ostry zawał serca; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA — przeszkońska śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa

#### INHIBITORY ACE, ZOFENOPRIL I INTERAKCJA Z ASA: BADANIE SMILE-4

Badanie SMILE-4 jest prospektywnym badaniem służącym bezpośredniej ocenie, czy na korzyść kliniczne ze stosowania inhibitorów ACE, zofenoprilu i ramiprilu, może wpływać jednoczesne podawanie ASA. Kilka linii dowodów wskazywało na możliwość, że korzyści kliniczne z podawania inhibitorów ACE mogą się istotnie zmniejszać przy jednoczesnym stosowaniu ASA, zwłaszcza u pacjentów z dysfunkcją LV i CHF, w wyniku hamowania układu bradykininy przez ASA [29]. W tym wielośrodkowym, europejskim, randomizowanym badaniu metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym w grupach równoległych, porównywano bezpieczeństwo i skuteczność zofenoprilu (60 mg/d.) i ramiprilu (10 mg/d.) stosowanych z ASA (100 mg/d.) u 771 pacjentów z dysfunkcją LV (odchylenia w badaniu przedmiotowym typowe dla HF lub LVEF < 45%) po AMI. Na główny złożony punkt końcowy badania składały się zgon w ciągu roku lub hospitalizacja z przyczyn CV. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem stwierdzono istotną redukcję głównego wyniku w przypadku stosowania zofenoprilu (n = 365) w porównaniu z ramipilem (n = 351) [iloraz szans (OR): 0,70; 95% CI: 0,51–0,96; p = 0,028], co było spowodowane zmniejszeniem liczby hospitalizacji z przyczyn CV (OR: 0,64; 95% CI: 0,46–0,88; p = 0,006) (ryc. 6). Obie leczone grupy nie różniły się istotnie pod względem współczynnika umieralności (OR: 1,51; 95% CI: 0,70–3,27; p = 0,293). Wartości ciśnienia tętniczego nie zmieniły się istotnie w trakcie jednorocznej obserwacji. Korzyści z leczenia zofenopilem były bardziej widoczne w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem wcześniej HBP lub z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w czasie randomizacji [31]. Wyniki te potwierdzają



**Rycina 7.** Złożony punkt końcowy składający się ze zgonu i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (główny punkt końcowy) u pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory w badaniu SMILE-4 (z [30]); RR — ryzyko względne

rezultaty uzyskane wcześniej w badaniu SMILE i wskazują na podstawową rolę zofenoprilu u pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego wiktającymi AMI.

Podsumowując, w badaniu SMILE-4 wykazano, że u pacjentów z dysfunkcją LV po AMI skuteczność zofenoprilu stosowanego łącznie z ASA była większa od obserwowanej w przypadku ramiprilu stosowanego z ASA, wskazując na pewne implikacje ważne klinicznie dla przyszłego stosowania inhibitorów ACE u osób z dysfunkcją LV lub jawną HF (ryc. 7) [30].

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

- Nicholls MG, Robertson JL, Inagami T. The renin-angiotensin system in the twenty-first century. *Blood Press*, 2001; 10: 327-343.
- Robertson JL, Nicholls MG eds. *The renin-angiotensin system*. Mosby, London 1993.
- Dzau VJ. Theodore Cooper lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*, 2001; 37: 1047-1052.
- Borghi C, Bacchelli S, Ambrosioni E. The use of zofenopril and fosinopril in acute myocardial infarction and carotid artery disease. *Am J Hypertens*, 1994; 7 (9 Part 2): S96-S101.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2058-2068.
- Flather MD, Yusuf S, Køber L et al.; ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*, 2000; 355: 1575-1581.
- Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev*, 1999; 17: 115-133.
- Cushman DW, Wang FL, Fung WC et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Br J Clin Pharmacol*, 1989; 28 (Suppl. 2): S115-S130.
- Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin AT. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Pharm Res*, 1992; 9: 1480-1486.
- Grover GJ, Sleph PG, Dzwonczyk S et al. Effects of different angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic isolated rat hearts: relationship between cardiac ACE inhibition and cardioprotection. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991; 257: 919-929.
- Sargent CA, Sleph PG, Dzwonczyk S et al. Cardioprotection in ischemic rat hearts with the SH-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril: possible involvement of the ATP-sensitive potassium channel. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993; 265: 609-618.
- Przyklenk K, Kloner RA. 'Cardioprotection' by ACE-inhibitors in acute myocardial ischemia and infarction? *Basic Res Cardiol*, 1993; 88 (Suppl. 1): 139-154.
- Westlin W, Mullane K. Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation*, 1988; 77 (6 Part 2): I30-I39.
- de Nigris F, D'Armiento FP, Somma P et al. Chronic treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidationspecific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol*, 2001; 81: 107-115.
- ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic review of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*, 1998; 97: 2202-2212.
- Latini R, Tognoni G, Maggioni AP et al.; Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1801-1807.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol*, 1991; 68: D101-D110.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med*, 1995; 332: 80-85.
- Gruppo Italiano per la Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1994; 343: 1115-1122.
- ISIS Collaborative Group. ISIS-4: randomised study of oral captopril in over 50,000 patients with suspected acute myocardial infarction. *Circulation*, 1993; 88 (Suppl. I): I-394.
- Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Hypertens*, 1999; 12: 665-672.
- Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E; SMILE Study. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. *Diabetes Care*, 2003; 26: 1862-1868.
- Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S et al.; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. *Fundam Clin Pharmacol*, 2009; 23: 641-648.
- Borghi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag*, 2008; 4: 665-671.
- Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation*, 2002; 105: 393-396.
- Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J*, 2006; 152: 470-477.
- 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: 445.e7-445.e14.
- 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: 80-87.
- Jhund P, McMurray JJ. Does aspirin reduce the benefit of an angiotensin-converting enzyme inhibitor? Choosing between the Scylla of observational studies and the Charybdis of subgroup analysis. *Circulation*, 2006; 113: 2566-2568.
- 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: 416-423.
- Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S et al.; on behalf of the SMILE-4 Working Party. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. *J Hypertens*, 2013; 31: 1256-1264.



# Badania SMILE: dlaczego warto o nich dyskutować?

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Niniejszą pracę oparto na komentarzu: Filipiak KJ, Badanie SMILE-4: dlaczego warto o nim mówić?, który ukazał się na łamach „Nadciśnienia Tętniczego” (2013; 17: 65–67) — organu Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Fragmenty wykorzystano za zgodą Redakcji czasopisma i Wydawcy.



Claudio Borghi, wybitny włoski kardiolog z Bolonii (znanej na świecie, jak sam zauważa z żalem prof. Borghi, bardziej ze spaghetti po bolońsku — potrawy nieznannej w Bolonii, a nie z najstarszego europejskiego uniwersytetu, funkcjonującego od wieków w tym mieście) już kilkakrotnie zaskakiwał kardiologiczny świat badaniami z cyklu SMILE.

Robił to tak skutecznie, że warto na początku komentarza przypomnieć badania: SMILE-1, SMILE-2, SMILE-3 — poprzedniki najciekawszego spośród nich badania SMILE-4. Już w jednym z nich (SMILE-2) autorzy podjęli bardzo śmiałe zadanie porównania *head-to-head* w randomizowanej, podwójnie zaślepionej, prospektywnej próbie klinicznej dwóch inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE): „tkankowego” zofenoprilu vs. „osoczwowego”, mało lipofilnego i wiążącego, jak się wydaje, przede wszystkim krążące ACE lisinoprilu. Porównanie wypadło na korzyść zofenoprilu, na nowo rozpalając dyskusję o „efekcie klasy” i „równości” lub „nierówności” leków w obrębie grupy terapeutycznej.

O przypomnienie tych badań poprosiliśmy zespół prof. Borghi oraz samego głównego badacza i miło mi skomentować *state-of-the-art review* tych Autorów, który ukazał się w lipcowym numerze „Kardiologii Polskiej” [1]. W ślad za tym doskonałym artykułem przywołajmy chronologię dotychczas przeprowadzonych badań (ryc. 1).

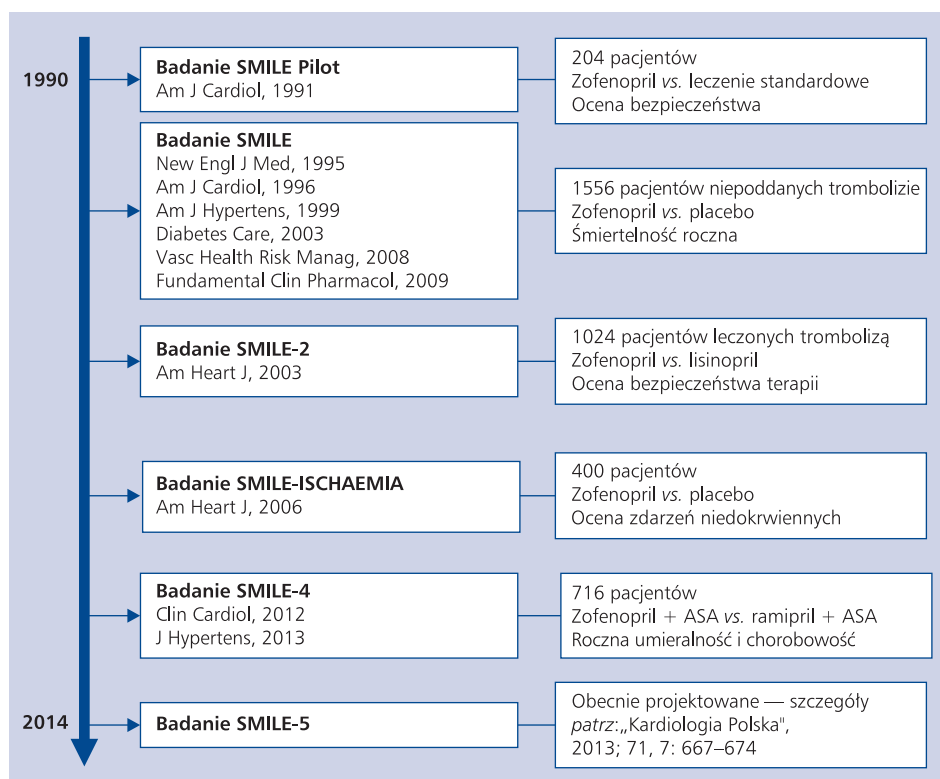
Co wyróżnia na tym tle badanie SMILE-4? Oceniano w nim na pozór skuteczność i profil bezpieczeństwa wczesnego podawania zofenoprilu lub ramiprilu w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u chorych z ostrym zawałem serca powikłanym dysfunkcją lewej komory. Ten trochę już mniej ekscytujący dzisiaj kardiologów problem (interakcja ASA–inhibitory ACE) stał się jednak przede wszystkim pretekstem do porównania *head-to-head* dwóch dobrze przebadanych inhibitorów ACE w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, prospektywnym projekcie

klinicznym z grupami równoległymi. To interesujące zestawienie, zwłaszcza dla nas, polskich lekarzy praktyków, żyjących w kraju, w którym przepisuje się rocznie ponad 20 mln opakowań ramiprilu, a porównywany z nim w badaniu SMILE-4 zofenopril dotychczas nigdy nie był szeroko promowany i do niedawna nie był nawet szerzej znany polskim lekarzom.

Dodajmy, że w liczbie przepisywanych opakowań inhibitorów ACE, zofenopril, jak na razie wyprzedzają też inne „klasyczne”, powszechnie promowane i znane inhibitory ACE, takie jak przepisywane (każdy z nich w kilku milionach lub ponad milionie opakowań rocznie, w kolejności „popularności” z ostatniego roku w Polsce): perindopril, enalapril, lisinopril, kaptopril, cilazapril, chinapril. Pozostałe inhibitory ACE to już tylko kilkanaście, kilkadziesiąt, czasami kilkaset tysięcy opakowań rocznie, a więc to w tej grupie „najmniejszego doświadczenia polskich lekarzy” mieści się bohater badania SMILE-4.

I cóż takiego dowiadujemy się o zofenoprilu z tego programu klinicznego?

Można oczywiście patrzeć krytycznie i wskazywać na ograniczenia tego badania, takie jak: kilkukrotne zmiany protokołu próby klinicznej wynikające ze zmieniających się wytycznych i metod leczenia zawału serca, nie do końca równomierny rozkład cech klinicznych w obu grupach randomizacji, mała grupa badanych (< 1000 osób, chociaż wiele innych specjalności lekarskich marzy, aby mieć badania randomizowane w takich grupach, o badaniach *head-to-head* nie wspominając), „nierówność” w zakresie nieprzerwanego otrzymywania zofenoprilu od początku badania w jednej grupie (faza *open-label* — wszyscy chorzy) oraz randomizacja w 5. dniu badania do grupy przyjmującej zofenopril w dawce 60 mg/d. vs. ramipril 10 mg/d. (taki protokół badania był podyktowany zapisem charakterystyki produktu leczniczego — ramipril nie był przebadany u osób z ostrym zawałem serca w pierwszych dobach). Wszystkie te uwagi nie tłumaczą jednak tak wyraźnego rozchodzenia się krzywych rokowania



**Rycina 1.** Chronologia badań SMILE dotyczących zawału serca i leczenia inhibitorami ACE (zofenopilem); koncepcja ryciny zmodyfikowana wg del Corso i wsp. [1]

pacjentów leczonych ramipilem vs. tych mających szczęście kontynuować przyjmowanie zofenoprilu.

Częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (zastoinowa niewydolność serca, zawał serca, dławica piersiowa lub spadek frakcji wyrzutowej lewej komory > 15%) była bezwzględnie mniejsza aż o 8% w grupie zofenoprilu po roku. Zofenopril zmniejszał, w porównaniu z aktywną terapią ramipilem, częstość hospitalizacji sercowo-naczyniowych aż o 1/3, mimo podobnego wpływu hipotensyjnego.

Jak tłumaczyć te różnice? Inhibitory ACE, wbrew pozorom, kryją jeszcze przed nami wiele tajemnic, głównie tych z zakresu „aplikacji wiedzy farmakologicznej” do praktyki klinicznej. Czy rzeczywiście wyjątkowa „tkankowość” zofenoprilu odpowiada za jego korzystniejszy wpływ kliniczny w porównaniu z ramipilem w badaniu SMILE-4? A może obecność grupy sulfhydrylowej, dodatkowego wmiatacza wolnych rodników, decyduje o bliżej nieznanym, dodatkowym, plejotropowym cechach tego właśnie inhibitora ACE, które sprawiają, że jest on klinicznie lepszy od ramipirilu? A może ma to tylko znaczenie w przypadku łącznego podawania ASA, co w pierwotnej hipotezie badawczej zakładali autorzy badania SMILE-4? Te i inne pytania są ważne, ale najważniejsze jest pytanie ogólne: czy wyniki badania SMILE-4 powinny wpływać na powszechniejsze stosowanie tego inhibitora ACE i rzadsze — ramiprilu

w przyszłości? Pamiętajmy, że wyniki badania SMILE-4 ukazały się stosunkowo niedawno (2012 r.) i w praktyce klinicznej nie są jeszcze „skonsumowane”...

Na kategoryczne pytanie: czy zofenopril powinien zastępować najczęściej stosowany obecnie w Polsce ramipril, każdy lekarz praktyk musi sobie odpowiedzieć sam, bazując zarówno na swoich własnych doświadczeniach, jak i na ogólnie dostępnej wiedzy typu *evidence-based medicine* (EBM), w tym na badaniach z cyklu SMILE. Taki „porządek w grupie” staraliśmy się zachować, omawiając wraz z dr Michałem Sokólskim grupy leków hamujących układ renina–angiotensyna w niedawno wydanej monografii „Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego” [2]. Czy nam się udało? Proszę spojrzeć na tabelę 1 zaczerpniętą z tej publikacji i odpowiedzieć, czy też tak Państwo postrzegają poszczególne leki w grupie...

Powróćmy na chwilę do badań nad zofenopilem. Pojawia się ich coraz więcej i jest to w dużej części zasługa włoskich autorów badań z cyklu SMILE, w tym osobisty sukces prof. Claudio Borghi.

To jego grupa w lipcowym numerze „*ClinicoEconomics and Outcomes Research*” dowiodła, że stosowanie zofenoprilu jest kosztowo efektywne w populacji SMILE [3], a w najlepszych kardiologicznych pismach świata opublikowała kolejne analizy tego badania [4, 5].

**Tabela 1.** Próba pozycjonowania poszczególnych preparatów w 4 podgrupach leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron, ze wskazaniem leków „szczególnie dobrze przebadanych” [2]

	Inhibitory konwertazy angiotensyny	Sartany	Antagoniści aldosteronu	Inhibitory reniny
Leki zarejestrowane w Polsce	13 inhibitorów ACE: kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, chinapril, imidapril, cilazapril, perindopril, lisinopril, moexipril, zofenopril, benazepril	7 sartanów: losartan, walsartan, kandesartan, telmisartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan	2 substancje: antagonistą nieselektywny (spironolakton) oraz antagonistą selektywny (eplerenon)	aliskiren
Leki szczególnie dobrze przebadane w obrębie grupy	Leki, w odniesieniu do których istnieją badania <i>head-to-head</i> wykazujące wyższość nad innym inhibitorem ACE: zofenopril > ramipril (badanie SMILE-4) zofenopril > lisinopril (badanie SMILE-2); leki przebadane w ostrej fazie zawału serca: kaptopril, ramipril, trandolapril, lisinopril, zofenopril; leki zarejestrowane w stabilnej chorobie wieńcowej lub jej ekwiwalencie: ramipril (badanie HOPE), perindopril (badanie PROGRESS)	Leki przebadane w niewydolności serca: walsartan (badania VALIANT, Val-HeFT), kandesartan (badania CHARM); leki przebadane w prewencji udaru mózgu: eprosartan (badanie MOSES); lek o identycznym jak ramipril wskazaniu prewencyjnym u osób po 55. rż. z chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentem epidemiologicznym: telmisartan (ONTARGET)	Spironolakton jest lekiem przedłużającym życie (zmniejszającym śmiertelność całkowitą) w badaniu RALES u chorych z przewlekłą niewydolnością serca w III–IV klasie wg NYHA; eplerenon jest lekiem przedłużającym życie zarówno w grupie osób z zawałem serca i niewydolnością pozawałową, jak i w grupie z przewlekłą niewydolnością serca w II–IV klasie wg NYHA (badania EPHEMUS, EMPHASIS-HF)	aliskiren — <i>patrz</i> wyniki badań ALOFT, ALLAY, AVOID i in.

Ale nie próżną też inni badacze. Fizjologzy włoscy w modelach eksperymentalnych udowodnili, że zofenopril rzadziej wywołuje kaszel niż ramipril, a zdolność wzbudzenia kaszlu przez zofenopril porównują do tej, która charakteryzuje losartan [6]. Bozcali i wsp. [7] w badaniu eksperymentalnym wykazali, że zofenopril zapewnia lepszą od porównywanych: enalaprilu i walsartan ochronę przed uszkodzeniem poreperfuzyjnym oraz po toksycznym działaniu doksorubicyny. Być może zatem powinien być również obiektem szczegółowych badań kardioprotekcyjnych w kardioonkologii.

W innym modelu eksperymentalnym, zarówno posiadający grupę sulfhydrylową zofenopril, jak i pobudzający uwalnianie tlenu azotu nebiwolol okazały się substancjami istotnie zmniejszającymi uszkodzenie niedokrwienne mózgu u szczurów [8]. Szczególne właściwości antyoksydacyjne zofenoprilu, przekładające się na jego wyjątkową potencję przeciwmiażdżycową u ludzi, postulowano już zresztą w 2008 r. na łamach „*American Heart Journal*” [9].

Jeżeli nie przekonały Państwa zarówno wyniki dotychczasowych prac eksperymentalnych, jak i cały projekt badań SMILE omówionych przez prof. Borghi i jego współpracowników w specjalnym artykule napisanym dla „Kardiologii

Polskiej”, pozostaje już tylko oczekiwać na kolejne badanie z tego cyklu, tym razem badanie SMILE-5.

Już dziś wiadomo, że w tej próbie zofenoprilowi będzie towarzyszyć inny, bardzo interesujący lek kardiologiczny — ranolazyna. Chociaż to nie ona miała być bohaterem mojego komentarza, ale nie mogę nie napisać chociaż kilku słów o tym „towarzyszu zofenoprilu”, bo i nie przypadkowo koncepcja kardioprotekcji została poszerzona przez prof. Borghi właśnie o ranolazynę.

Polski „medyk” grupę leków metabolicznych w chorobie wieńcowej utożsamia z trimetazydyną — preparatem polepszającym energetykę pojedynczego kardiomiocytu, szeroko rozpropagowanym w Polsce. Niestety w 2012 r. Europejska Agencja Leków wprowadziła istotne ograniczenia w stosowaniu trimetazydyny ze względu na jej potencjalne działania niepożądane. Aktualnie lek ten należy stosować bardzo ostrożnie u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (współczynnik przesączania nerkowego: GFR < 60 ml/min).

Otwiera to drogę dla ranolazyny, preparatu jeszcze w Polsce powszechnie niestosowanego, ale lepiej przebadanego w wielkich, randomizowanych badaniach klinicznych niż trimetazydyna. Wspomnijmy tu przede wszystkim o prze-

przebadanym kilka lat temu przez grupę prof. Braunwalda w badaniu MERLIN-TIMI 36 [10].

Warto wiedzieć, że to lek o odmiennym mechanizmie działania. Ranolazyna to antagonistka późnego kanału wapniowego, który odwraca niestabilność elektryczną pojedynczej komórki mięśnia sercowego, polepsza jej profil energetyczny, a także zapobiega dysfunkcji mechanicznej. Ranolazyna, poza działaniem metaboliczno-przeciw niedokrwieniom, charakteryzuje się również interesującym efektem antyarytmicznym (w arytmii komorowych oraz przede wszystkim nadkomorowych), może też w wyraźny sposób służyć jako lek do pomocniczego stosowania w różnego typu kardiomiopatiach.

Antagonizowanie późnych kanałów sodowych może odwracać niewydolność rozkurczową serca, ma też działanie prewencyjne względem czynników uszkadzających mięsień sercowy, takich jak: wolne rodniki, toksyny, leki, kwasica. Stąd ogromne zainteresowanie ranolazyną, m.in. w kardiologii, ponieważ cały czas poszukuje się substancji chroniących serca pacjentów w trakcie chemioterapii i po niej. Zainteresowanych tą tematyką odsyłam do najnowszego numeru periodyku „*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*” [11]. Ukazały się również pierwsze prace sugerujące prewencyjne działanie ranolazyny względem niewydolności serca wywołanej chemioterapią z antracyklinami (doksorubicyną).

W badaniu CARISA ranolazyna dodatkowo obniżała wartość hemoglobiny glikowanej u chorych na cukrzycę; podobne obserwacje poczyniono również w badaniu MERLIN-TIMI 36 [12]. Wyniki opublikowanego w maju tego roku, obejmującego blisko 1000 pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą, prospektywnego, międzynarodowego, randomizowanego badania klinicznego TERISA [13], wskazują, że podawanie ranolazyny znacząco likwiduje częstość dolegliwości wieńcowych w tej grupie chorych. Niewątpliwie diabetolodzy to druga, po kardiologach, grupa lekarzy, która powinna być szczególnie zainteresowana tym lekiem.

Zainteresowanie ranolazyną na świecie jest duże. Na potwierdzenie moich słów proszę wykonać prosty eksperyment: niniejszy komentarz piszę w dniu 23 sierpnia 2013 r. Gdy wpiszę dziś do bazy MEDLINE hasło „ranolazine”, zidentyfikuje ona już 46 prac opublikowanych w 2013 r. dotyczących tego leku. Dla porównania, ta sama baza w 2013 r. odnotowuje 16 takich prac dla hasła „trimetazidine”. Co interesujące, pierwsza praca z hasłem „trimetazidine” jest zidentyfikowana przez bazę MEDLINE w 1967 r., a z hasłem „ranolazine” w 1988 r. Te 20 lat różnicy też ma swoje znaczenie...

W 1988 r. również ukazał się pierwszy na świecie artykuł naukowy z nazwą „zofenopril” w tytule, którą identyfikuje baza MEDLINE [14]. Czy to więc nie idealny partner dla ranolazyny, lek w tym samym wieku? Czy z połączenia tych 25-latków wynikną dalsze konsekwencje dla naszych pacjentów? Z ekscytacją czekam, co będzie skutkiem tego spotkania, a więc czekam na badanie SMILE-5. Claudio, trzymamy kciuki!

**Konflikt interesów:** uczestnictwo w sesjach satelitarnych, konferencjach sponsorowanych przez następujących producentów inhibitorów konwertazy angiotensyny w Polsce i/lub udział w komitetach doradczych tych producentów: Abbott, Adamed, Berlin Chemie, Krka, Pfizer, Polpharma, Servier, Teva.

### Piśmiennictwo

1. del Corso F, Pareo I, Borghi C. Evolving concept of cardioprotection in myocardial infarction: from SMILE-1 to SMILE-5. *Kardiologia Pol*, 2013; 71: 667–674.
2. Filipiak KJ, Sokólski M. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron — porównanie grup leków i ich wskazań terapeutycznych. In: Filipiak KJ, Grabowski M eds. *Repetitorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego*. Tom 1. Via Medica, Gdańsk, 2013: 386–390.
3. Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S et al. Cost-effectiveness of zofenopril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a post hoc analysis of SMILE-4. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2013; 5: 317–325.
4. Borghi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF. Effect of zofenopril and ramipril on cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2013; 112: 90–93.
5. Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S et al. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. *J Hypertens*, 2013; 31: 1256–1264.
6. Mutolo D, Cinelli E, Bongiani F et al. Comparison between the effects of lisinopril and losartan on the cough reflex in anesthetized and awake rabbits. *J Physiol Pharmacol*, 2013; 64: 201–210.
7. Bozcali E, Dedeoglu DB, Karpuz V et al. Cardioprotective effects of zofenopril, enalapril and valsartan against ischaemia/reperfusion injury as well as doxorubicin cardiotoxicity. *Acta Cardiol*, 2012; 67: 87–96.
8. Uzar E, Acar A, Evliyaoğlu O et al. The anti-oxidant and anti-apoptotic effects of nebivolol and zofenopril in a model of cerebral ischemia/reperfusion in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012; 36: 22–28.
9. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J*, 2008; 156: 1154/e1–8.
10. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1510–1516.
11. Minotti G. Pharmacology at work for cardio-oncology: ranolazine to treat early cardiotoxicity induced by antitumor drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013; 346: 343–349.
12. Chisholm JW, Goldfine AB, Dhalla AK et al. Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1163–1168.
13. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 2038–2045.
14. Jemal M, Ivashkiv E, Teitz D, Cohen AI. Simultaneous determination of the prodrug zofenopril and its active drug in plasma by capillary gas chromatography-mass-selective detection. *J Chromatogr*, 1988; 428: 81–92.