

Porównanie skuteczności i tolerancji zofenoprilu i ramiprilu w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z ostrym zawałem serca powikłanym dysfunkcją lewej komory — badanie SMILE-4

Opracowano na podstawie: *Borghi C., Ambrosioni E., Novo S., Vinereanu D., Ambrosio G., on behalf of the 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) (in press).*

Katarzyna Kostka-Jeziorny

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Terapia skojarzona oparta na inhibitorze konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) i kwasie acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) jest szeroko stosowana w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca i chorobą niedokrwinną serca. Bezpieczeństwo takiej terapii skojarzonej została zakwestionowana ze względu na fakt, że oba leki mogą ingerować w szlak metaboliczny prostaglandyn. Niektóre metaanalizy sugerują antagonistyczne działanie między ACE-I i ASA, które może prowadzić do zmniejszenia skuteczności ACE-I w prewencji zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Większość badań, które dotyczyły takiej terapii skojarzonej stanowiły analizy *post hoc* lub badania retrospektywne, z różnicami w projekcie badania, wyborze parametrów oceny, charakterystyki pacjentów, kryteriów włączenia czy dawek ACE-I i ASA.

Cel badania

Celem badania SMILE-4 była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa wczesnego podawania zofenoprilu bądź ramiprilu w terapii skojarzonej z ASA u chorych z ostrym zawałem serca powikłanym dys-

funkcją lewej komory serca. Badanie było podwójnie zaślepienie, randomizowane z grupami równoległymi o charakterze prospektywnym.

Metoda

Badana populacja

Do badania włączono pacjentów w wieku 18–85 lat z potwierdzonym rozpoznaniem zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) lub bez niego (NSTEMI, *non ST-elevation myocardial infarction*) w czasie 24 godzin poprzedzających rekrutację. Wyjściowo pacjenci mieli nie być poddani pierwotnej przeszłokornej angioplastyce (PTCA, *primary percutaneous transluminal angioplasty*), leczeni bądź nie leczeni trombolizą. Protokół badania zmieniono, by umożliwić włączenie pacjentów leczonych PTCA lub CABG (*coronary artery bypass graft*), którzy reprezentowali większość kwalifikowanych pacjentów.

Inne kryteria włączenia stanowiły kliniczne lub echokardiograficzne cechy dysfunkcji lewej komory serca, tj. klasa Killipa > 1, trzeci ton serca, zastój płucny uwidoczony na zdjęciu rentgenowskim i/lub frak-

cja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) < 45%.

Główne kryteria wyłączenia stanowiły: hipotensja (SBP < 90 mm Hg), zwężenie tętnicy nerkowej w przeszłości, istotna wada zastawkowa, obecna terapia ACE-I/sartanami (ARB, *antagonists receptor blockers*) lub ASA, nadwrażliwość na te leki, udar mózgu (w 3 ostatnich miesiącach), niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2,5 mg/dl), ciężka niewydolność wątroby (3-krotnie przekroczona norma transaminaz), choroby hematologiczne i inne ciężkie choroby ogólnoustrojowe. Stosowanie leków przeciwrzepialnych dozwolono tylko w ostrej fazie zawału.

Projekt badania

Projekt stanowił fazę IIIb randomizowanego badania, z podwójnie ślepą próbą, w grupach równoległych z udziałem pacjentów z ostrym zawałem serca (MI, *myocardial infarction*) i dysfunkcją lewej komory (LVD, *left ventricular dysfunction*). Badanie przeprowadzono w 79 szpitalach w 8 różnych krajach europejskich, a koordynatorem projektu był Uniwersytet Medyczny w Bolonii (Włochy).

Protokół badania zweryfikowano i zatwierdzono przez komisję bioetyczną każdego uczestniczącego ośrodka. Od każdego pacjenta uzyskano świadomą, pisemną zgodę.

Protokół badania

Pacjenci zakwalifikowani do badania przez 4 dni otrzymywali zofenopril (faza *open-label*). W 1. i 2. dniu chorym podawano 7,5 mg zofenoprilu 2 razy na dobę oraz 100 mg ASA wieczorem. W 3. i 4. dniu dawkę zofenoprilu podwajano (15 mg 2 razy dziennie). Dawka ASA pozostała niezmienną. W 5. dniu nastąpił losowy podział pacjentów do 2 grup. Pierwsza grupa otrzymała 30 mg zofenoprilu 2 razy na dobę oraz 100 mg ASA, a druga grupa 5 mg ramiprilu 2 razy na dobę oraz 100 mg ASA na dobę przez 12 miesięcy.

Początkowo projekt badania przewidywał 4 ramiona, w których dodatkowo występowały by różne dawki ASA (100 i 325 mg raz na dobę). Ze względu na fakt, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi pacjenci po PTCA muszą otrzymywać kłopidogrel w połączeniu z małymi dawkami ASA, wykreślono z projektu badania ramię z 325 mg ASA.

Badanie trwało od marca 2005 do lipca 2009 roku. Zofenopril i ramipril dostarczano jako identyczne tabletki doustne. W przypadku hipotensji lub innych istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych pacjenta wycofywano z badania. Badane leki podawano w połączeniu ze standardowymi zalecanymi metodami leczenia zawału serca.

Wizyty przeprowadzano w chwili włączenia do badania (wizyta 1.), przy randomizacji (wizyta 2., tj. 5 dni po rejestracji), po 1, 6 i 12 miesiącach (wizyty 3., 4. i 5.).

Pomiar ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca dokonywano podczas każdej wizyty przed poranną dawką leku i w przypadku podejrzenia hipotensji. W trakcie 1. wizyty wykonywano badanie przedmiotowe, 12-odprowadzeniowe EKG oraz badania laboratoryjne (morfologia, badania biochemiczne, badanie ogólne moczu). Powyższe wymienione badania powtarzano podczas 2. wizyty i na końcu badania.

Podczas każdej wizyty wykonywano badanie echokardiograficzne, oznaczano NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) oraz dokonywano oceny zdarzeń niepożądanych.

Analiza statystyczna

Głównym punktem końcowym badania było porównanie wpływu terapii zofenopilem i ramipilem na częstość wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (zastoinowa niewydolność serca, ostry zawał serca, dławica piersiowa lub spadek LVEF > 15%).

Drugorzędowe punkty końcowe badania stanowiły: częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, zmiany w LVEF, końcowo-rozkurczowej i końcowo-skurczowej objętości, stężenia NT-proBNP, wartości ciśnienia tętniczego, częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie sercowo-naczyniowych, częstość ciężkiego niedociśnienia oraz pogorszenie czynności funkcji nerek (spadek filtracji kłębuszkowej > 15%).

W celu porównania dwóch grup leczonych zastosowano test chi kwadrat (test χ^2) w rozszerzeniu Mantela-Haenszela. Wyznaczono także krzywe „czas do zdarzenia” (*time-to-event*) metodą Kaplana-Meiera i wykonano analizę przeżycia testem logarytmicznym rang. Za pomocą modelu regresji logistycznej oceniono różnicę między leczonymi grupami w odniesieniu do umieralności sercowo-naczyniowej i współczynnika zapadalności, obliczając przewidywany iloraz szans i 95-procentowy przedział ufności (95% CI). Analizę statystyczną również dostosowano do wieku, płci, przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), LVEF, klasy Killipa, rewaskularyzacji, obecności cukrzycy, zespołu metabolicznego, hipercholesterolemii, niskiego stężenia cholesterolu frakcji HDL, przebytego STEMI *v.* NSTEMI, stężenia NT-proBNP i częstości akcji serca. Za istotne statystycznie wyniki przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Grupa pacjentów

Pierwotnie do badania włączono 871 pacjentów. Następnie 771 pacjentów zrandomizowano do dwóch grup. Pierwsza grupa — zofenoprilu — obejmowała 389 pacjentów, a druga — ramiprilu — 382. Przedwcześnie zakończyło badanie 64 chorych (17%) z grupy zofenoprilu i 58 (15%) z grupy ramiprilu.

Nie stwierdzono istotnych różnic w cechach demograficznych i klinicznych między grupami, z wyjątkiem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ($p = 0,033$), przebyłym poprzednio PTCA ($p = 0,044$) i LVEF $< 40\%$ ($p = 0,009$) (tab. I).

Tabela I. Wyjściowa charakterystyka badanej grupy (n = 716)

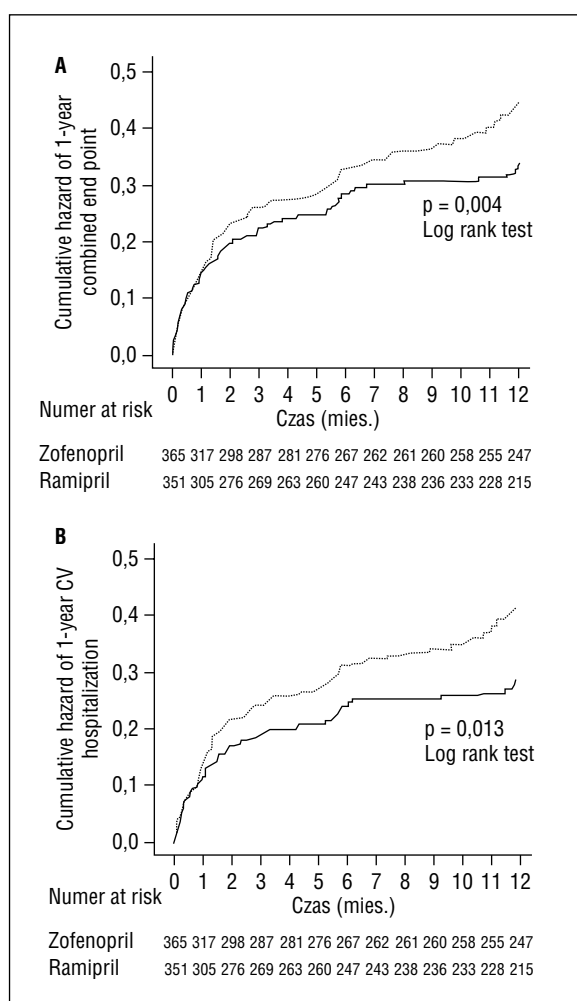
Table I. Baseline demographic characteristics of the intention-to-treat population (n = 716)

	Zofenopril (n = 365)	Ramipril (n = 351)
Średni wiek ± SD	61 ± 11	61 ± 11
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	268 (73)	276 (79)
Kobiety	97 (27)	75 (21)
Cukrzyca, n (%)	68 (19)	63 (18)
Leczona hipercholesterolemia, n (%)	68 (19)	72 (21)
Leczone nadciśnienie, n (%)	237 (65)	200 (57)
Migotanie przedsionków, n (%)	7 (2)	2 (1)
Wcześniejszy zawał serca, n (%)	72 (20)	61 (18)
Wcześniejsza PTCA, n (%)	26 (7)	13 (4)
Wcześniejsze CABG, n (%)	6 (2)	6 (2)
Zastoinowa niewydolność serca, n (%)	24 (7)	25 (7)
Klasa Killipa przy przyjęciu, n (%)		
I	116 (31)	120 (34)
II–IV	249 (69)	231 (66)
PTCA przy przyjęciu, n (%)	115 (32)	109 (31)
Trombolityki przy przyjęciu, n (%)	141 (39)	134 (38)
eGFR, śr ± SD [ml/min]	85 ± 32	89 ± 34
NT-proBNP (25–95 percentyl) [pg/ml]	1118 (448–2514)	1114 (521–2342)
LVEF ± SD (%)	42 ± 8	43 ± 7
LVEF ≤ 40%, n (%)	151 (41)	111 (32)
SBP, śr ± SD [mm Hg]	139 ± 24	140 ± 24
DBP, śr ± SD [mm Hg]	83 ± 14	83 ± 13
HR, śr ± SD [mm Hg]	81 ± 17	79 ± 16

Pierwszorzędowy punkt końcowy

W ciągu 12 miesięcy od randomizacji zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpiły u 128/351 chorych w grupie ramiprilu (37%) i 105/365 w grupie zofenoprilu (29%) (ryc. 1A). Terapia zofenoprilem była związana ze znamienne mniejszym ryzykiem osiągnięcia złożonego punktu końcowego wynoszącym 30% ($p = 0,028$; OR = 0,70; 95% CI: 0,51–0,96).

Bezwzględna i względną częstość przyczyn wystąpienia zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych



Rycina 1. Częstość wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon/hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, włączając niewydolność serca, ostry zawał serca, dławicę lub spadek LVEF $> 15\%$) (A) oraz częstość hospitalizacji (B) podczas rocznej terapii zofenoprilem z kwasem acetylosalicylowym (linia ciągła, n = 365) lub ramipriem z kwasem acetylosalicylowym (linia przerywana, n = 351)

Figure 1. Incidence of the combined primary study endpoint (cardiovascular [CV] mortality or hospitalization for cardiovascular causes, including congestive heart failure, acute myocardial infarction, angina or decline in left ventricular ejection fraction $> 15\%$) (A) and of hospitalization (B) during the 1-year of treatment with zofenopril plus acetylsalicylic acid (continuous lines, n = 365) or ramipril plus ASA (dashed lines, n = 351)

Tabela II. Bezwzględna i względna częstość przyczyn (%) wystąpienia zgonów sercowo-naczyniowych i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymagających hospitalizacji
Table II. Absolute and relative frequency (%) of causes of cardiovascular death and of major cardiovascular events requiring hospitalization

	Zofenopril (n = 365) N (%)	Ramipril (n = 351) N (%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych		
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	4 (1,1)	2 (0,6)
Ostry zawał serca	6 (1,6)	1 (0,3)
Nagła śmierć	6 (1,6)	6 (1,7)
Pęknięcie serca	1 (0,3)	1 (0,3)
Udar	—	1 (0,3)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (całościowo)	17 (4,7)	11 (3,1)
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe wymagające hospitalizacji		
Zastoinowa niewydolność serca	4 (1,1)	7 (2,0)
Ostry zawał serca	13 (3,6)	16 (4,6)
Dławica piersiowa	20 (5,5)	22 (6,3)
Spadek LVEF > 15%	15 (4,1)	28 (8,0)
Rewaskularyzacja	25 (6,8)	32 (9,1)
Inne przyczyny	11 (3,0)	12 (3,4)
Główne zdarzenia sercowo-naczyniowe (wszystkie zdarzenia)	88 (24,1)	117 (33,3)

i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymagających hospitalizacji przedstawiono w tabeli II.

Drugorzędowy punkt końcowy

Częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, znamienne niższa o 35%, wystąpiła u pacjentów otrzymujących zofenopril (88/365; 24%) w porównaniu z grupą otrzymującą ramipril (117/351; 33%) (OR: 0,64; 95% CI: 0,46–0,88; $p = 0,006$).

Całkowita częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w trakcie 1. roku obserwacji nie różniła się istotnie między grupą ramiprilu (11 zgonów; 3%) i zofenoprilu (17 zgonów; 5%) (OR: 1,51; 95% CI: 0,70–3,27; $p = 0,293$).

Wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) uległy redukcji, osiągając podobne wartości pod koniec badania w obu grupach (zofenopril 126,1 ± 6,5/75,4 ± 9,9 mm Hg *v.* ramipril 125,6 ± 4,0/75,0

± 9,0 mm Hg, $p = 0,685$ i $p = 0,604$ odpowiednio dla SBP i DBP).

Podczas badania obserwowano stopniowy spadek stężenia NT-proBNP, choć nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p = 0,456$) między badanymi grupami.

Poprawę LVEF (wzrost ≥ 5%) osiągnęło 65% pacjentów w grupie zofenoprilu i 65% pacjentów leczonych ramiprilem ($p = 0,862$).

Pogorszenie funkcji nerek obserwowano w obu grupach z podobną częstością: w grupie zofenoprilu u 20% chorych i grupie ramiprilu u 23% ($p = 0,452$).

Jednoczesne stosowanie innych leków kardiologicznych zastosowano u 96% pacjentów otrzymujących zofenopril i 94% pacjentów leczonych ramiprilem. Najczęstszymi stosowanymi lekami były: statyny (88% i 90%), beta-adrenolityki (76% i 72%), azotany (55% i 54%), diuretyki (44% i 40%), antagoniści wapnia (13% i 11%), leki przeciwaritmiczne (7% i 8%), ARB (4% i 3%) oraz glikozydy nasercowe (3% i 2%).

Bezpieczeństwo

U 352 pacjentów (46%) odnotowano 784 zdarzeń niepożądanych. W grupie zofenoprilu wystąpiło 395 powikłań u 180 pacjentów, a w grupie ramiprilu 389 u 172 pacjentów. Większość zdarzeń (83%) zakwalifikowano jako łagodne lub umiarkowane. Łącznie 128 pacjentów (17%) wycofano z badania z powodu działań niepożądanych (66 w grupie zofenoprilu i 62 w grupie ramiprilu).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były kaszel, hipotensja, osłabienie lub zawroty głowy. Krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia związane z jednoczesną terapią ASA zaobserwowano u 6 pacjentów.

Częstość działań niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.

Wnioski

1. Wyniki badania SMILE-4 wykazały, że różnice w klinicznej skuteczności wybranej terapii mogą się wiązać z zastosowaniem różnych preparatów z grupy ACE-I w połączeniu z ASA.

2. Badanie SMILE-4 wykazało korzystniejszy wpływ zofenoprilu niż ramiprilu w połączeniu z ASA na częstość wystąpienia głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z ostrym zawałem serca powikłanym dysfunkcją lewej komory serca w obserwacji rocznej.

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny
 Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
 Uniwersytetu Medycznego
 im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
 ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
 e-mail: kostkajeziorny@gmail.com

Badanie SMILE-4: dlaczego warto o nim mówić?

Krzysztof J. Filipiak

Claudio Borghi, wybitny kardiolog włoski 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) zaskakiwał kardiologiczny świat badaniami z cyklu SMILE kilkakrotnie.

Robił to tak skutecznie, że warto na początku komentarza przypomnieć poprzednie badania: SMILE-1, SMILE-2, SMILE-3, poprzedniki przedstawianego badania SMILE-4. Już w jednym z nich (SMILE-2) autorzy podjęli bardzo śmiało zadanie porównania *head-to-head* w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, prospektywnym badaniu klinicznym dwóch inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I): „tankanowego” zofenoprilu *v.* „osoczowego”, 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.

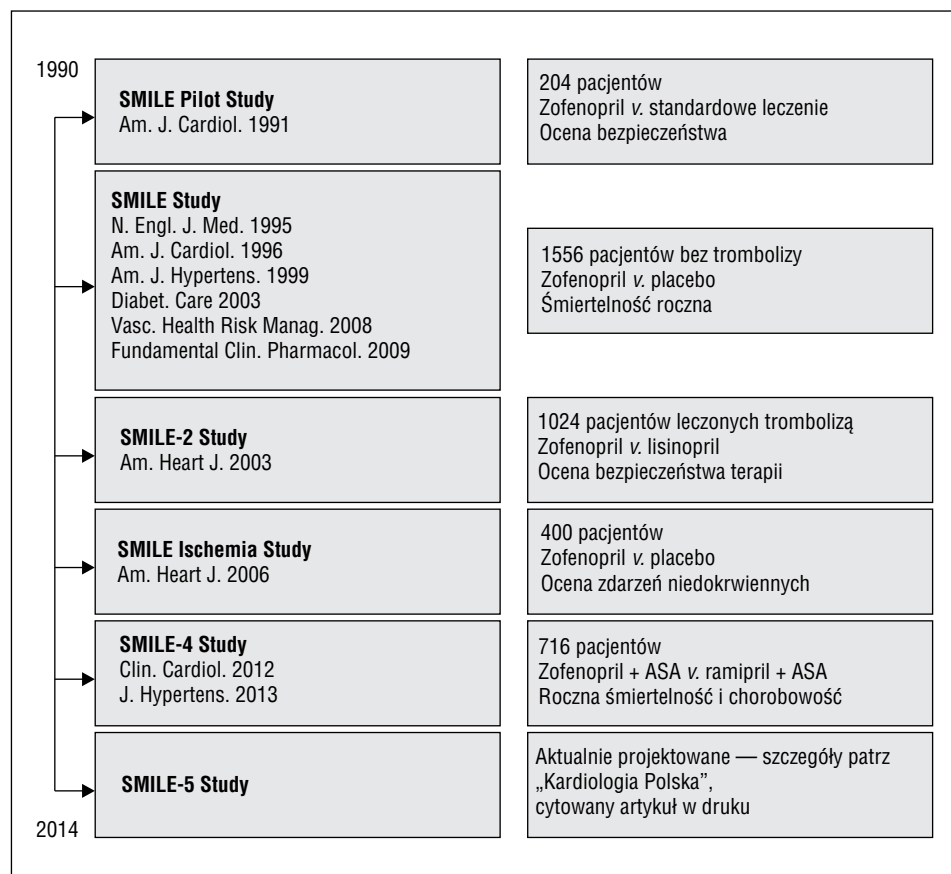
O przypomnienie tych badań poprosiliśmy zespół prof. Borghi i samego głównego badacza i miło mi zapowiedzieć specjalny *state-of-the-art review* tych Autorów, który ukaże się niebawem na łamach „Kardiologii Polskiej” [1]. Przypomnijmy, w ślad za tym doskonały artykułem, chronologię dotąd przeprowadzonych badań (ryc. 1).

Co wyróżnia na tym tle badanie SMILE-4? W badaniu SMILE-4 oceniano na pozór skuteczność i profil bezpieczeństwa wczesnego podawania zofenoprilu bądź ramiprilu w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u chorych z ostrym zawałem serca powikłanym dysfunkcją lewej komory serca. Ten trochę już mniej ekscytujący dzisiaj kardiologów problem (interakcja ASA–ACE-I), stał się jednak przede wszystkim pretekstem do porównania *head-to-head* dwóch dobrze przebadanych ACE-I w przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, prospektywnym projekcie klinicznym z grupami równoległymi. To interesują-

ce porównanie zwłaszcza dla nas, polskich lekarzy praktyków, żyjących w kraju, w którym przepisuje się rocznie ponad 20 milionów opakowań ramiprilu, a porównywany z nim w badaniu SMILE-4 zofenopril nigdy nie był dotąd powszechnie promowany i do niedawna nie był nawet szerzej znany polskim lekarzom.

Dodajmy, że w ilości przepisywanych opakowań ACE-I, zofenopril, jak na razie wyprzedzają też inne „klasyczne”, szeroko promowane i znane ACE-I, 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 ACE-I 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: kilkakrotne 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 (< 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 otrzymywania zofenoprilu non stop od początku badania w jednej grupie (faza *open-label* — wszyscy chorzy) oraz randomizacja w 5. dniu badania do grupy przyjmującej zofenopril 60 mg na dobę *v.* do grupy otrzymującej ramipril 10 mg na dobę (taki protokół badania podyktowany był istniejącym zapisem charakterystyki produktu leczniczego — ramipril nie był przebadany w ostrym zawałe serca w pierwszych dobach). Wszystkie te uwagi nie tłumaczą jednak tak wyraźnego rozchodzenia się krzywych rokowania pacjentów leczonych ramiprilem w porównaniu z tymi, którzy mieli szczęście kontynuować terapię zofenoprilem.



Rycina 1. Chronologia badań SMILE dotyczących zawału serca i leczenia ACE-I (zofenopilem); koncepcja ryciny zmodyfikowana wg Borghi'ego i wsp. [1]

Częstość wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (zastoinowa niewydolność serca, zawał serca, dławica piersiowa lub spadek frakcji wyrzutowej lewej komory — LVEF > 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 niż ramiprilu w badaniu SMILE-4? A może obecność grupy sulfhydrylowej, dodatkowego wmiatacza wolnych rodników, decyduje o bliżej nieznanym, dodatkowym, plejotropowym cechach tego właśnie ACE-I, które sprawiają, że jest klinicznie lepszy od ramipirilu? A może ma to tylko znaczenie w przypadku łącznego podawania ASA, co w pierwotnej hipotezie badawczej

zakładali autorzy SMILE-4? Te i inne pytania są ważne, ale najważniejsze jest pytanie ogólne: czy wyniki badania SMILE-4 powinny implikować szersze stosowanie tego ACE-I i rzadsze ramiprilu w przyszłości? Pamiętajmy, że badanie SMILE-4 ukazało się stosunkowo niedawno (2012 rok) i jego wyniki w praktyce klinicznej nie są jeszcze „skonsumowane”...

Na kategorycznie postawione pytanie: czy zofenopril powinien zastępować najczęściej stosowany obecnie w Polsce ramipril, każdy lekarz praktyk musi sobie sam odpowiedzieć, 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 przeprowadzić, omawiając wraz z dr Michałem Sokólskim grupy leków hamujących układ renina-angiotensyna w niedawno wydanej monografii „Repetytorium kardiologiczne — koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego” [2]. Czy nam się udało? Proszę spojrzeć na tabelę I zaczerpniętą z tej książki i odpowiedzieć sobie, czy też tak Państwo postrzegają poszczególne leki w grupie.

Tabela I. Próba pozycjonowania poszczególnych preparatów w czterech podgrupach leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron, ze wskazaniem leków „szczególnie dobrze przebadanych” — opracowanie Filipiaka i Sokólskiego, 2013 [2]

	Inhibitory ACE	Sartany	Antagoniści aldosteronu	Inhibitory reniny
Leki zarejestrowane w Polsce	13 ACE-I: kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, chinapril, imidapril, cilazapril, perindopril, lisinopril, moexipril, zofenopril, benazepril	7 sartanów: losartan, walsartan, kandesartan, walsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan	2 substancje: antagonisty nieselektywny (spironolakton) oraz antagonisty selektywne (epplerenon)	Aliskiren
Leki szczególnie dobrze przebadane w obrębie grupy	Leki z badaniami <i>head-to-head</i> wykazującymi wyższość nad innym ACE-I: 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 (badanie 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)	Spironolaton — lek przedłużający życie (zmniejszający śmiertelność całkowitą) w badaniu RALES u chorych z przewlekłą niewydolnością serca NYHA III–IV Eplerenon — lek przedłużający życie zarówno w grupie osób z zawałem serca i niewydolnością pozawałową, jak i w grupie z przewlekłą niewydolnością serca NYHA II–IV (badania EPHEBUS, EMPHASIS-HF)	Aliskiren — patrz wyniki badań ALOFT, ALLAY, AVOID i innych

Piśmiennictwo

- del Corso F., Pareo I., Borghi C. Evolving concept of cardioprotection in myocardial infarction: from SMILE-1 to SMILE-5. *Kardiol. Pol.* 2013 (w druku).
- Filipiak K.J., Sokólski M. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron — porównanie grup leków i ich wskazań terapeutycznych. W: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). *Repetitorium kardiologiczne — koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego*. Tom 1. Via Medica, Gdańsk, 2013.

Deklaracja konfliktu 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.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl