Odległa obserwacja wyników badania SMILE-4 — nowe dane na temat korzyści z przyjmowania zofenoprilu

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

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

WSTĘP

Druga dekada XXI wieku w historii inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) zapisze się, moim zdaniem, jako okres powrotu do inhibitorów ACE z grupą sulfhydrylową w budowie. O ile zainteresowanie kaptoprilem jest czysto teoretyczne (lek podawany 3 razy dziennie, praktycznie bez zna-

czenia we współczesnych schematach leczenia hipotensyjnego), o tyle drugi lek o takiej budowie — zofenopril, nowoczesny, lipofilny inhibitor ACE przeznaczony do podawania raz na dobę, wzbudza coraz większe zainteresowanie. Niewątpliwie powodów tego zainteresowania jest kilka. Za najważniejsze dwa uważam:

- licznie publikowane wyniki obserwacji wskazujące na to, że podawanie **zofenoprilu** wiąże się ze zwiększeniem biodostępności siarkowodoru (H_2S) — prawdopodobnie w mechanizmie pobudzania reakcji tworzenia H_2S przez reszty sulfhydrylowe zawarte w tej cząsteczce;
- opublikowanie w 2012 roku wyników przełomowego badania typu *head-to-head* (bezpośrednie, prospektywne, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównanie dwóch leków, bez grupy przyjmującej placebo) **SMILE-4** (*Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation 4*), oraz, omawianej w komentarzu, opublikowanej w 2017 roku obserwacji odległej tego badania.

Spróbujmy zatem jeszcze raz przyjrzeć się obu tym ważnym argumentom.

CZEMU SŁUŻĄ ZWIĘKSZONE STĘŻENIA H_2S ? CZEMU SŁUŻĄ LEKI GENERUJĄCE PRODUKCJĘ H_2S ?

Obecnie w fizjologii naczyń krwionośnych wyróżnia się co najmniej trzy ważne endogenne gazotransmitery — tlenek azotu (NO), tlenek węgla (CO) oraz najpóźniej opisany — siarkowódor (H_2S). Krótką charakterystykę tych gazotransmiterów przedstawiono w tabeli 1.

Aktualnie wiadomo, że uwolnienie H_2S powoduje otwieranie ATP-zależnych kanałów potasowych, co skutkuje między innymi: wazodylatacją, dodatkowym efektem hipotensyjnym, poprawą funkcji śródbłonna, zwiększeniem aktywności endotelialnej syntazy NO, zmniejszeniem uszkodzenia pozawałowego, wspomoczeniem zjawiska hartowania przez niedokrwienie (ang. *preconditioning*), zmniejszeniem metabolizmu komórkowego. Ponadto uwolnienie H_2S może się przekładać na efekt antyagregacyjny płytek, zmniejszać odczyn zapalny oraz działać inotropowo dodatnio na mięsień sercowy i kardioprotekcyjnie. Powszechnie dyskutuje się „przeciwstarzeniowe” efekty działania H_2S — zmniejszanie niestabilności genomu i zapobieganie skracaniu telomerów, dysfunkcji mitochondrialnej czy zakłóceniom komunikacji międzykomórkowej. W 2015 roku opisano efekt zofenoprilu jako leku zwiększającego biodostępność H_2S (Br J Pharmacol. 2015). W 2016 roku z kolei powiązano zwiększanie biodostępności H_2S za pomocą zofenoprilu z ograniczeniem uszkodzenia poreperfuzyjnego (J Am Heart Assoc. 2016). Wiadomo, że w badaniach kardiologii eksperymentalnej lek ten wywiera o wiele korzystniejszy efekt niż porównywany z nim — i najczęściej obecnie wybierany inhibitor ACE — ramipril.

BADANIE SMILE-4 — BEZPOŚREDNIE PORÓWNANIE ZOFENOPRILU Z RAMIPRILEM

Wszystkie omówione wyżej fakty oraz przypuszczenie, że zofenopril może być istotnie lepszym inhibitorem ACE niż ramipril, doprowadziły do zaprojektowania badania SMILE-4. Jego głównym pomysłodawcą był kierownik Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Bolońskiego — prof. Claudio Borghi (ryc. 1).

Historia cyklu badań SMILE (**zarówno badania SMILE PILOT, badań SMILE, SMILE-2, SMILE-3 ISCHEMIA, jak i badania SMILE-4**) została dokładnie opisana w artykule dr. hab. n. med. Filipa M. Szymańskiego. W 2017 roku ukazała się publikacja, w której przedstawiono 5-letni okres obserwacji badania SMILE-4. Artykuł dr. hab. n. med. Filipa M. Szymańskiego kończy rycina z tej publikacji, zatem zamykamy właśnie od niej.

Tabela 1. Krótka charakterystyka gazotransmiterów z punktu widzenia aktualnej wiedzy fizjologicznej (tabela autorska — Krzysztof J. Filipiak, 2017)

	Tlenek azotu (NO)	Tlenek węgla (CO)	Siarkowodór (H ₂ S)
Rok opisanie jako gazotransmitera w ludzkich tętnicach	1987	1991	1998
Enzym produkujący	Endotelialna syntaza tlenku azotu (eNOS)	Oksygenaza hemowa (HO-1)	Gamma-cystationaza (CSE), beta-cystationaza (CBS)
Okres półtrwania	Sekundy	Minuty	Sekundy
Mechanizm działania (wtórny przekaźnik cytofizjologiczny)	Cykliczny GMP	Cykliczny GMP	Kanał potasowy ATP-zależny
Kardioprotekcyjność	Tak	Tak	Tak
Zastosowanie farmakologiczne (leki zwiększające działanie gazotransmitera)	Statyny Inhibitory ACE (wszystkie) Inhibitory fosfodiesterazy 5 (sildenafil) nebiwolol	Nieznane	Inhibitory ACE z grupą sulfhydrylową

GMP — monofosforan guanozyny; ATP — trifosforan adenozyne; ACE — konwertaza angiotensyny

Rycina 1. Profesor Claudio Borghi — projektodawca badań SMILE, w tym badania SMILE-4 (zdjęcie prof. Claudio Borghi wykonane przez prof. Andrzeja Tykarskiego, ówczesnego Prezesa Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego we Florencji; dzięki uprzejmości i zgodzie fotografa oraz fotografowanego)

Jak już stwierdzono, oryginalne badanie SMILE-4 było randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniem III fazy. Odległa obserwacja badania SMILE-4 objęła analizę *intention-to-treat*, a więc zgodnie z pierwotnym losowaniem (ramipril vs. zofenopril — wg intencji leczenia). To takiemu „widzeniu badania” odpowiada rycina

z komentowanego artykułu. W rzeczywistości, w obserwacji zakończonego badania, chory może kontynuować przyjmowanie przepisanego mu leku, zamienić go na lek z drugiej grupy badania, przyjmować jeszcze inny lek (ani zofenopril, ani ramipril) albo w ogóle nie stosować leku. Tak działa się również w badaniu SMILE-4 po jego zakończeniu. Przypomnijmy:

Rycina 2. Obserwacja odległa badania SMILE-4 — dane dotyczące krzywych przeżycia w grupie pierwotnie losowo przydzielonej do przyjmowania zofenoprilu, która w otwartej fazie obserwacji kontynuowała stosowanie tego leku (kolor niebieski), przyjmowała lek przeciwny — ramipril (kolor zielony) lub całkiem inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (kolor pomarańczowy) (dzięki uprzejmości głównego badacza — prof. Claudio Borghi, 2017)

Rycina 3. Obserwacja odległa badania SMILE-4 — dane dotyczące krzywych przeżycia w grupie pierwotnie losowo przydzielonej do przyjmowania ramiprilu, która w otwartej fazie obserwacji kontynuowała stosowanie tego leku (kolor niebieski), przyjmowała lek przeciwny — zofenopril (kolor zielony) lub całkiem inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (kolor pomarańczowy) (dzięki uprzejmości głównego badacza — prof. Claudio Borghi, 2017)

- 28,9% uczestników leczono zgodnie z pierwotnym zaleceniem (wcześniejszą randomizacją);
- u 34,9% uczestników leczenie zmieniono na przeciwnie (zofenopril na ramipril lub ramipril na zofenopril);
- u 36,2% podano inny inhibitor ACE niż zofenopril i ramipril.

Aby odpowiedzieć na pytanie, jak dane leczenie wpływało na przeżycie bez incydentu sercowo-naczyniowego w tych trzech grupach, warto byłoby przeanalizować wykresy dotyczące każdej z tych trzech grup pacjentów — zarówno w grupie pierwotnie przydzielonej do przyjmowania zofenoprilu, jak i w grupie pierwotnie przydzielonej do przyjmowania ramiprilu. Dane takie, dzięki uprzejmości prof. Claudio Borghi, zaprezentowano na rycinach 2 i 3.

Analiza wykresów z rycin 2 i 3 wskazuje, że odległa obserwacja badania SMILE-4 wskazuje na korzyść zofenoprilu nie tylko w przypadku analizy *intention-to-treat* według grup randomizacji, ale także według rzeczywistego leczenia. To dodatkowy atut zofenoprilu, którym ten właśnie lek przyciąga naszą uwagę.

Podsumowując, w odległej analizie badania SMILE-4 potwierdzono dodatkowe, plejotropowe działanie zofenoprilu na tle starszych, mniej doskonałych inhibitorów ACE. Może to potwierdzać tezę postawioną w pierwszym zdaniu niniejszego komentarza.

Konflikt interesów: honoraria wykładowe i udział w ciałach doradczych następujących producentów inhibitorów konwertazy angiotensyny: Adamed, Berlin-Chemie, Krka, MSD, Pfizer, Polpharma, Recordati, Sanofi, Servier.