

# 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. „osoczonego”, 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).

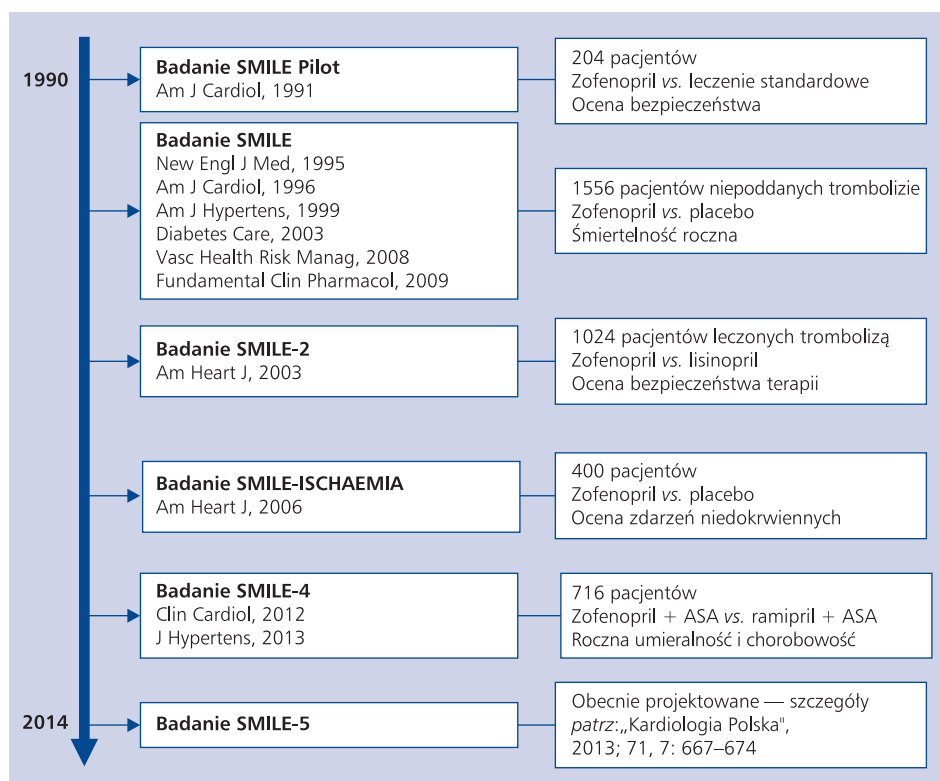
Co wyróżnia na tym tle badanie SMILE-4? Oceniano w nim na pozór skuteczność i profil bezpieczeństwa wczesnego podawania zofenoprilu lub ramiprilu w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u chorych z ostrym zawałem serca powikłanym dysfunkcją lewej komory. Ten trochę już mniej ekscytujący 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 — ramipirilu

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 EPHEBUS, 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-

przebiegiem kilkanaście 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.