

# Inhibitory enzymu konwertującego w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST w 2008 r. Czy wobec powszechnego stosowania przezskórnej angioplastyki leki te muszą być nadal stosowane w ostrej fazie zawału serca?

ACE-I in acute myocardial infarction. State of art – 2008 year

Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

**Słowa kluczowe:** inhibitory konwertazy, zawał serca

**Key words:** angiotensin-converting-enzyme inhibitors, acute myocardial infarction

Kardiologia Polska 2008; 66: 781-785

Jak się wydaje, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) w leczeniu ostrego zawału serca (AMI) w ostatnich latach straciło na znaczeniu. W latach 90. ubiegłego wieku leki te bardzo rekomendowano, zaś dyskusja dotyczyła jedynie optymalnego czasu ich wdrożenia w ostrej fazie MI – pierwsza vs druga doba i następne. Po roku 2000 sytuacja zaczyna się zmieniać. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących leczenia AMI z 2003 r. [1] zaleca się włączyć do leczenia ACE-I w pierwszej dobie MI (*emergency care*). Wytyczne amerykańskie (AHA/ACC) z 2004 r. [2] rekomendują już ich wdrożenie w trakcie pobytu szpitalnego (*in-hospital care*), jako punktu wyjściowego prewencji wtórnej. Kolejne wytyczne amerykańskie (AHA/ACC) z 2007 r. [3] utrzymują te zalecenia, akcentując przede wszystkim prewencję wtórną. W europejskich wytycznych dotyczących leczenia ostrych zespołów wieńcowych (ACS) przezskórną angioplastyką (PCI) z 2005 r. nie ujęto tej grupy leków [4]. W analogicznych zaleceniach amerykańskich z 2007 r. [5] wspomniano o celowości ich stosowania jedynie w prewencji wtórnej. Nietrudno zatem zauważyć, że znaczenie ACE-I w leczeniu ostrej fazy MI istotnie się zmniejszyło.

Główną przyczyną jest zmiana obowiązującego paradygmatu terapeutycznego w AMI. Teoria „otwartego naczy-

nia” słusznie akcentuje znaczenie leczenia reperfuzyjnego. W wielu metaanalizach dowiedziono istotnie większej skuteczności leczenia mechanicznego (PCI) nad leczeniem trombolitycznym. Nie dziwi zatem, że zasadniczy wysiłek terapeutyczny koncentruje się wokół jak najszybszego wdrożenia leczenia PCI wspieraną szeregiem leków przeciwkrzepliwych, przeciwplatek, które zwiększają skuteczność leczenia mechanicznego AMI. Sposoby optymalnego transportu chorych do pracowni hemodynamicznych, nowe generacje stentów, nowe leki przeciwplatekowe i przeciwkrzepliwie stały się w naturalny sposób ośrodkiem zainteresowania wszystkich badaczy zajmujących się leczeniem AMI. W związku z większą dostępnością bardziej skutecznych sposobów leczenia MI, znaczenie ACE-I wyraźnie zmalało. Wyniki wielu badań pośrednio dostarczają szereg argumentów na rzecz tej hipotezy. Na przykład we francuskim rejestrze chorych z MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI), ACE-I stosowano w pierwszej dobie u ok. 40–42% badanych. Przy wypisie ze szpitala odsetek ten wzrósł do 51–57%. Roczna przeżywalność w poszczególnych grupach chorych zależała jednak istotnie od metody i czasu wdrożenia od początku bólu reperfuzji tętnicy dozawałowej, a nie od odsetka chorych leczonych ACE-I [6]. Bolognese i wsp. [7] analizowali grupę chorych ze STEMI leczonych sku-

---

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, tel.: +48 61 854 91 46, +48 601 740 272, faks: +48 61 854 90 94, e-mail: stefan.grajek@wp.pl, stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl

Praca wpłynęła: 12.02.2008. Zaakceptowana do druku: 13.02.2008.

tecznie PCI do 6. godz. od początku bólu. Dysfunkcja mikrokrążenia w mięśniu sercowym zależała od czasu opóźnienia wykonania PCI i była jedynym istotnym czynnikiem determinującym odległą przeżywalność. W grupach chorych z prawidłowym i upośledzonym mikrokrążeniem odsterek chorych leczonych ACE-I był identyczny i wynosił odpowiednio 83 i 85% [7].

Powyższe spostrzeżenia dowodzą wyraźnie, że istotny wpływ na przeżywalność wewnątrzszpitalną i w wielomiesięcznej obserwacji ma przede wszystkim szybkość i skuteczność reperfuzji tętnicy dozawałowej, zaś wpływ ACE-I staje się nieuchwytny.

Spostrzeżenia te pozostają jednak w sprzeczności z wynikami metaanalizy danych ponad 98 tys. chorych, w której dowiedziono, że stosowanie ACE-I w ostrej fazie MI istotnie zredukowało względne ryzyko śmiertelności 30-dniowej o 7% [8]. Co więcej, ten niewielki efekt utrzymywał się mimo równoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego (ASA), który – jak wiadomo – osłabia działanie ACE-I [9]. Nietrudno jednak zauważyć, że statystyczna istotność tego niewielkiego spadku śmiertelności po zastosowaniu ACE-I (7,6 vs 7,1%) wymagała oszacowania danych niemal 100 tys. chorych z ostrym STEMI. Nadto analizowane badania były wykonywane w latach 1992–1995, a zatem przed powszechnym wdrożeniem PCI, zaś trombolizę zastosowano zaledwie u ok. 60% chorych [8]. Powyższe dane o leczeniu reperfuzyjnym wyraźnie odbiegają od obowiązującej obecnie strategii leczenia AMI. Niejasny pozostaje również mechanizm tego niewielkiego, a jednak korzystnego działania. Po części może być wyjaśniony wczesnym i pozytywnym wpływem na pozawałową przebudowę lewej komory (LV) [10], jednak bardziej prawdopodobny wydaje się mechanizm związany ze wzrostem bradykininy. Bradykinina hamuje agregację płytek i aktywację tkankowego inhibitora plazminogenu (PAI), ma również własności rozkurczowe związane w uwalnianiem tlenu azotu, prostacykliny i śródbłonkowego czynnika hiperpolaryzującego [11]. Nie można także wykluczyć udziału korzystnego działania sympatykolitycznego ACE-I [12]. Niezależnie jednak od mechanizmów działania możemy wysunąć ważne, jak się zdaje, pytania kliniczne.

Czy uprzednio udokumentowany korzystny wpływ ACE-I na wczesną śmiertelność w MI jest nadal istotny przy skutecznym i wczesnym udrożnieniu tętnicy dozawałowej? A zatem, czy wobec coraz bardziej efektywnego leczenia reperfuzyjnego nadal istnieje potrzeba stosowania ACE-I w ostrej fazie MI? Odpowiedź na te pytania nie jest łatwa. Jak wcześniej wspomniałem, rekomendacje większości krajowych i międzynarodowych towarzystw kardiologicznych dotyczące podawania ACE-I w ostrej fazie MI ustalono przed powszechnym stosowaniem PCI. Obecnie nie dysponujemy nowymi danymi oceniającymi skuteczność ACE-I u chorych z AMI leczonych równocześnie PCI.

Nadal najobszerniejszych informacji o skuteczności stosowania ACE-I w AMI dostarcza raport grupy roboczej

z 1998 r. [13]. Powszechnie akceptowane wnioski z powyższej analizy można zebrać w kilku punktach:

1. Szczegółowa analiza pierwszych 36 godz. AMI nie wykazała przewagi w redukcji śmiertelności bardzo wczesnego – do 12 godz. – zastosowania ACE-I.
2. Największą redukcję śmiertelności obserwowano przy wdrożeniu tych leków między 2. i 7. dobą MI. Powyższe spostrzeżenia obalają twierdzenie o konieczności wdrożenia leków od pierwszych godzin MI.
3. Istotną redukcję śmiertelności obserwowano tylko u chorych z zawałem ściany przedniej.
4. Nie obserwowano korzystnej interakcji między leczeniem fibrynolitycznym a stosowaniem ACE-I w redukcji śmiertelności.
5. Podawanie ACE-I chorym z hipotonią przy przyjęciu i niewydolnością nerek prowadzi do istotnego wzrostu śmiertelności w pierwszych 30 dniach, dlatego zaleca się ostrożność przy ich stosowaniu w tych podgrupach chorych.

Nie można się oprzeć wrażeniu, że część tych wniosków wynika ze stosowania ACE-I łącznie z leczeniem fibrynolitycznym. Skuteczność tego leczenia w udrożnieniu tętnicy dozawałowej w porównaniu z PCI jest znacznie mniejsza (40 vs 96–98%), co między innymi manifestuje się częstszą obecnością przetrwałej hipotonii i ujawniającej się niewydolności nerek. Z tego punktu widzenia stosowanie ACE-I u chorych w ostrej fazie STEMI leczonych PCI jest bardziej bezpieczne. Pozostaje jednak nadal ocena ich rzeczywistego wpływu na redukcję śmiertelności.

Niezwykle cennych informacji dostarcza analiza danych rejestru MITRA PLUS *Study Group* [14]. Ponad 14 tys. chorych z ostrym STEMI w pierwszych 48 godz. podawano różne ACE-I. Całą populację chorych podzielono na trzy podgrupy: leczonych ramiprylem, leczonych innymi ACE-I i nieleczonych tą grupą leków. Leczenie reperfuzyjne (PCI lub tromboliza) w poszczególnych podgrupach stosowano u 44–52% chorych i różnice te były nieistotne. Istotnie największą śmiertelność obserwowano w grupie nieleczonych żadnym ACE-I.

Z kolei największą redukcję śmiertelności w okresie 21 dni stwierdzono u osób leczonych ramiprylem i była ona istotnie większa niż u chorych leczonych innymi ACE-I. Przewaga ramiprylu nad pozostałymi ACE-I utrzymywała się niezależnie od wieku, płci, współistnienia nadciśnienia tętniczego, przebytego MI, równoczesnego stosowania beta-blokerów czy leczenia reperfuzyjnego. Ramipryl okazał się szczególnie skuteczny w zawałe ściany przedniej i u chorych z niewydolnością krążenia przy przyjęciu.

W Tabeli I zestawiono dawki ACE-I stosowane w ostrej fazie MI. Z uwagi na wymienione uprzednio powikłania zrezygnowano z zalecenia podawania leków dożylnie (CONSENSUS-II). Małe dawki, np. kaptoprylu, wynikają z obowiązującego wówczas (lata 90. ubiegłego stulecia) paradygmatu wdrożenia leków w pierwszych godzinach MI. Dzisiaj, podając lek w trakcie pobytu chorego w szpi-

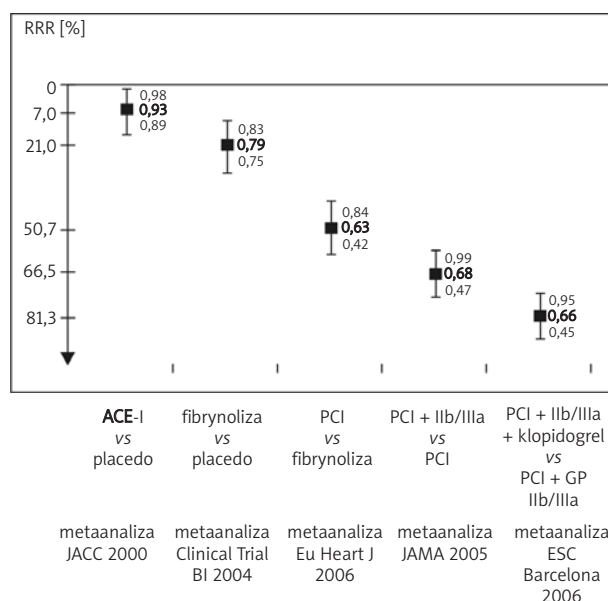
tal, możemy rozpocząć jego dawkowanie od normalnie zalecanych dawek w prewencji wtórnej.

Analizując skuteczność ACE-I w ostrej fazie MI i zastanawiając się nad zasadnością dalszego ich stosowania, musimy porównać efektywność ich działania z innymi środkami leczniczymi stosowanymi w MI. Jak uprzednio wspomniano, redukcja zgonu w AMI w wyniku leczenia ACE-I (*number needed to treat*) jest niewielka i wynosi zaledwie 5/1000 [8]. Na Rycinie 1. przedstawiono oszacowaną dla potrzeb obecnej pracy redukcję względnego ryzyka zgonu (RRR) w MI. Wartości oszacowano na podstawie danych pochodzących z metaanalizy porównującej stosowanie ACE-I vs brak takiego leczenia [13] oraz metaanalizy porównującej leczenie fibrynolizą vs brak takiego leczenia [15]. Nadto wykorzystano metaanalizy porównujące leczenie PCI vs leczenie trombolityczne [16], leczenie PCI łącznie z blokerami receptora GP IIb/IIIa vs samo leczenie PCI [17] oraz leczenie PCI łącznie z blokerami receptora GP IIb/IIIa i dużymi dawkami kłopidogrelu vs PCI łącznie z GP IIb/IIIa [18]. Kolejne wartości ilorazów szans (OR) „nowszej” metody porównywano z OR „starszej” metody leczenia, przyjmując wartość OR tej ostatniej za wartość wyjściową. Przy ocenie skuteczności działania ACE-I i leczenia fibrynolitycznego wartością wyjściową były dane z grupy placebo (brak leczenia), RRR=0%. Oszacowane na tej podstawie RRR bezpośrednio nie wynika z wartości poszczególnych OR każdej z metaanaliz, więc może przekraczać 100%. Łatwo zauważyć, iż w miarę wprowadzania nowych, skuteczniejszych metod reperuzji tętnicy dozawałowej uzyskiwano dalszą i istotną redukcję śmiertelności, która z 7% po włączeniu ACE-I (niezależnie od stosowania ASA) zwiększyła się o >81% po dodaniu do leczenia PCI (założenie stentu), blokerów GP IIb/IIIa i dużych dawek kłopidogrelu. Oszacowane RRR jest uproszczone, jednak bezpośrednio porównanie obliczonych OR z poszczególnych metaanaliz pokazuje, że najmniejsza redukcja śmiertelności w wyniku działania ACE-I jest istotna statystycznie. Nie ma zatem racjonalnych przesłanek do rezygnacji ze stosowania ACE-I w ostrej fazie STEMI. Niewielki, lecz istotny statystycznie wpływ tych leków jest nadal korzystny dla chorych. Skuteczniejsza reperuzja po leczeniu PCI w znacznym stopniu redukuje hipotonię i nierzadko ujawniającą się w jej następstwie niewydolność nerek, co zwiększa bezpieczeństwo stosowania i efektywność ACE-I. Leki te, jakkolwiek nie stanowią głównej linii terapeutycznej, nadal są cennym uzupełnieniem leczenia ostrej fazy MI.

Jak dowodzą wyżej cytowane badania, nie ma konieczności wdrożenia ACE-I do leczenia w pierwszej dobie MI, natomiast bez wątpliwości konieczne jest ich zastosowanie przed wyjściem chorego ze szpitala. Powszechnie akceptowane przewlekłe (wieloletnie) podawanie ACE-I jest zalecane z uwagi na istotną redukcję śmiertelności w populacji chorych z wszystkimi postaciami klinicznymi choroby niedokrwiennej serca. Mechanizm tego działania nie jest do końca wyjaśniony. Poza korzystnym wpływem na po-

**Tabela I.** Dawki ACE-I stosowane w ostrej fazie zawału serca

Badanie	Zastosowany lek	Dawka
CONSENSUS II	enalapryl	1 mg i.v. + 5–20 mg
GISSI-3	lisynopryl	5 mg + 10 mg
ISIS-4	kaptopryl	6,25 mg + 12,5 mg (2 godz.) 50 mg × 2
CCS-1	kaptopryl	6,25 mg + 12,5 mg × 3
MITRA Plus Registry	ramipryl	5 mg



**Rycina 1.** Redukcja śmiertelności wewnątrzszpitalnej lub 30-dniowej u osób z ostrym zawałem serca. Wartości bezwzględne reprezentują iloraz szans (OR) i 95% przedział ufności (95% CI)

RRR – redukcja względnego ryzyka zgonu, ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny, PCI – przeszłkorna angioplastyka

zawałową przebudowę LV, ACE-I mają działanie naczynioprotekcyjne (antymiażdżycowe). Szczególnie te ostatnie właściwości spowodowały, że u chorych ze stabilną dusznicą bolesną (niekoniecznie po przebyłym MI zarówno z, jak i bez uniesienia odcinka ST) ACE-I, po ASA i statynach, a przed beta-blokerami, stały się najbardziej rekomendowaną grupą leków [19].

U chorych z ostrym STEMI istotny spadek śmiertelności po leczeniu ramiprylem od ostrej fazy MI i kontynuowanym w trakcie wielomiesięcznej obserwacji udokumentowano w wielu badaniach [20, 21]. Analiza porównawcza dowodzi jednak, że nie wszystkie ACE-I we wtórnej prewencji są jednakowo skuteczne. Ramipryl był najczęściej oceniany u chorych z AMI. U chorych po przebyłym MI istotną redukcję śmiertelności w trakcie wieloletniej obserwacji stwierdzono również po leczeniu peryndoprylem,

enalaprylem i kaptoprylem [22]. Wiele innych ACE-I nie wykazuje równie skutecznego działania naczynioprotekcyjnego, pozostałe nie zostały pod tym kątem przebadane. Dane wskazują, że w przypadku ACE-I przyjęcie „efektu klasy” jest klinicznie nieuzasadnione. Zróżnicowana skuteczność działania naczynioprotekcyjnego i odmienne właściwości farmakokinetyczne zapewne spowodowały, że w ostatnich wytycznych ESC dotyczących wtórnej prewencji u chorych z ACS bez uniesienia odcinka ST, wymieniono tylko dwa inhibitory konwertazy: ramipryl 10 mg/dobę i peryndopryl 8 mg/dobę [23].

Podsumowując powyższe rozważania, można stwierdzić, że ACE-I są nadal cennym uzupełnieniem nowoczesnego leczenia ostrej fazy MI. Należy je włączyć przed wypisaniem chorego za szpitala. Z uwagi na unikatowe właściwości naczynioprotekcyjne i korzystny wpływ na przebudowę LV powinno się kontynuować leczenie przez całe życie chorego. Analiza krzywych śmiertelności w tych populacjach wskazuje na powolne, ale nieustanne ich rozchodzenie, co jednoznacznie dowodzi wzrastających korzyści ze stosowania ACE-I w miarę upływu czasu [22].

#### Piśmiennictwo

1. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: E1-E211.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 296-329.
4. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
5. King SB 3<sup>rd</sup>, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 261-95.
6. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004; 110: 1909-15.
7. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 1121-6.
8. Latini R, Tognoni G, Maggioni A, et al. 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. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1801-7.
9. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al.; ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360: 1037-43.
10. van Gilst WH, Kingma JH, Peels KH, et al. Which patient benefits from early angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction? Results of one-year serial echocardiographic follow-up from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 114-21.
11. Baxter G, Ebrahim Z. Role of bradykinin in preconditioning and protection of the ischemic myocardium. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 843-55.
12. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation* 1997; 96: 1173-9.
13. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
14. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, et al; MITRA PLUS Study Group. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1045-9.
15. Bijsterveld N, Boekhout M, Rixen N et al. Thrombolytics versus no thrombolytics. In: Clinical Trials of Reperfusion Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Van Zuidem Communication B.V. The Netherlands*, 2004.
16. Boersma E; The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 779-88.
17. De Luca G, Suryaprantha H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 1759-65.
18. Sabatine MS, Hamdalla HN, Mehta SR et al. Benefit of clopidogrel pretreatment before PCI regardless of GP IIb/IIIa inhibitor use. *World Congress of Cardiology*, Barcelona 2005, p. 862.
19. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al.; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.

20. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997; 95: 2643-51.
21. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
22. Grajek S. The landscape after PEACE: do all ACE inhibitors act in an identical way? *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 265-74.
23. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.