

Co nowego w farmakoterapii sercowo-naczyniowej po ogłoszeniu wyników przedłużonej obserwacji badania SMILE-4?

What's new in cardiovascular pharmacotherapy after the announcement of the SMILE-4 trial prolonged observation results?

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



WPROWADZENIE

W większości grup leków stosowanych w praktyce kardiologicznej jest do dyspozycji kilka substancji, z których należy wybrać tę najskuteczniejszą, aby móc leczyć pacjentów w sposób optymalny. W odniesieniu do części leków można mówić o efekcie klasy, ale trzeba zdawać sobie sprawę również z tego, że poszczególne molekuly w obrębie danej grupy leków różnią się wieloma właściwościami, a także mogą odmiennie wpływać na rokowanie pacjentów. Brak efektu klasy widać między innymi w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensyn-converting enzyme*) [1].

Od czasu ich odkrycia ponad 25 lat temu inhibitory ACE powszechnie stosowano w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular disease*). Leki z tej grupy wykazują istotne właściwości kardioprotekcyjne i chroniące naczynia krwionośne, w których pośredniczy zarówno hamowanie generowania angiotensyny II, jak i degradacja bradikiny [2, 3]. Badania kliniczne wskazują, że inhibitory ACE są bardzo skuteczne w obniżaniu wartości ciśnienia tętniczego u znacznego odsetka pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym [2, 3] — zarówno gdy są podawane w ramach monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami. Leki te poprawiają rokowanie kliniczne pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (CHF, *congestive heart failure*) i ostrym zawałem serca (AMI, *acute myocardial infarction*), szczególnie gdy jest on powikłany dysfunkcją lewej komory (LV, *left ventricle*) [4]. Inhibitory ACE są także lekami z wyboru u wielu chorych na cukrzycę typu 1 i 2, szczególnie gdy w tej grupie występuje choroba nerek lub białkomocz.

Wśród wielu dostępnych na rynku inhibitorów ACE jednym z nowszych, a jednocześnie dobrze przebadanych leków jest zofenopril. Ponadto wykazuje on wiele unikatowych właściwości w odniesieniu do wszystkich leków z tej grupy.

Zofenopril jest prolekiem, a więc jego aktywność rozpoczyna się dopiero po jego konwersji do aktywnego metabolitu — zofenoprilatu. Z innymi inhibitorami ACE zofenopril łączy fakt, że ma on zdolność do hamowania aktywności ACE, zmniejszając jednocześnie stężenie angiotensyny II w osoczu, co skutkuje rozkurczem mięśni gładkich tętniczek, zmniejszeniem oporu obwodowego, a także ograniczeniem obciążenia wstępnego i następczego serca, co z kolei przekłada się na poprawę funkcji skurczowej i rozkurczowej serca oraz regresję remodelingu zachodzącego w sercu i naczyniach krwionośnych. Lek ten cechuje się dużą lipofilnością, zatem jego konwersja do formy aktywnej zachodzi bezpośrednio w tkankach. Co istotne, zawiera w swojej cząsteczce unikatową wśród inhibitorów ACE grupę sulfhydrylową. Po podaniu doustnym zofenopril wchłania się niemal całkowicie (przyjęcie z pokarmem opóźnia jego wchłanianie, ale nie wpływa na ilość wchłoniętego leku) i również niemal całkowicie ulega konwersji do zofenoprilatu, który osiąga najwyższe stężenie w surowicy (t_{max}) po około 1,5 h, zachowując liniową kinetykę w przypadku dawek 10–80 mg. Nie ulega kumulacji w organizmie. Odsetek wiązania leku z białkami osocza wynosi niemal 90%, a okres półtrwania jego aktywnego metabolitu to 5,5 h. W 24 h po podaniu doustnie soli wapniowej zofenoprilu w pojedynczej dawce 30 mg i 60 mg aktywność ACE w osoczu zostaje zahamowana odpowiednio o 53,4% i 74,4%. Metabolity zofenoprilu są wydalane z moczem (ok. 70%) i kałem (> 25%).

Wskazania do stosowania zofenoprilu obejmują dwa zasadnicze przypadki kliniczne — łagodne lub umiarkowane

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel.: +48 22 599–19–58, faks: +48 22 599–19–57, e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Suplement Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2017

samoistne nadciśnienie tętnicze oraz wczesną fazę zawału serca u osób stabilnych hemodynamicznie, z objawami niewydolności serca lub bez nich, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego. Stosowanie zofenoprilu w obu tych przypadkach poparto dowodami z badań klinicznych.

ZOFENOPRIL NA TLE INNYCH INHIBITORÓW ACE

Porównując zofenopril z innymi inhibitorami ACE, można zauważyć kilka odmiennych i unikatowych właściwości tego leku. Jak już podano, zofenopril jako jeden z niewielu inhibitorów ACE zawiera grupę sulfhydrylową oraz wykazuje silne właściwości lipofilowe. Wysoki współczynnik lipofilności pozwala na dobrą i długotrwałą penetrację tkanek i łatwiejsze wiązanie konwertazy angiotensyny. Sprawia to, że — jak wspomniano wyżej — przekształcenie zofenoprilu do zofenoprilatu następuje w tkankach docelowych, co powoduje skuteczniejszą w stosunku do innych leków inhibicję działania ACE między innymi w sercu [5, 6]. Odróżnia to opisywaną molekułę od dobrze znanych leków, takich jak ramipril czy enalapril, które są przekształcane głównie w surowicy i nerkach. Takie właściwości pozwoliły na zaliczenie zofenoprilu do leków plejotropowych. Jego podanie wywołuje między innymi poprawę funkcji śródbłonnka, uwrażliwienie na działanie azotanów, a także korzystne działanie przeciwniedokrwienne, przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe oraz pobudzające angiogenezę i hamujące apoptozę [7].

Zofenopril szeroko badano w przedklinicznych modelach choroby niedokrwiennej serca w celu oceny jego właściwości kardioprotekcyjnych. W ostatnich latach kilka zespołów badawczych oceniało działanie przeciwniedokrwienne inhibitorów ACE, ale dotychczas wyniki badań często były sprzeczne. Wydaje się, że mogło to być spowodowane znaczącymi różnicami między poszczególnymi inhibitorami ACE [8]. Na podstawie opisanych analiz wydaje się, że szczególną aktywność kardioprotekcyjną przedstawiono głównie dla inhibitorów ACE zawierających grupę sulfhydrylową, takich jak kaptopril i zofenopril. Opisany potencjał kardioprotekcyjny może wynikać ze zdolności grupy sulfhydrylowej do zmiatania rodnikowych form tlenu. Co więcej, w tym samym mechanizmie inhibitory ACE zawierające wolną grupę sulfhydrylową (w tym zofenopril) mogą zwiększać dostępność tlenu azotu na poziomie śródbłonnka naczyniowego, działając zatem nie tylko kardio-, ale także naczynioprotekcyjnie.

Przeciwuutleniające działanie zofenoprilu potwierdzono również w stosunku do lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*). Badanie prowadzono u genetycznie modyfikowanych organizmów modelowych, porównując działanie zofenoprilu z działaniem kaptoprilu i enalaprilu [9]. Wyniki tej analizy potwierdziły, że w przypadku zofenoprilu działanie przeciwuutleniające jest silniej wyrażone niż w przypadku innych inhibitorów ACE i wiąże się z zmniejszeniem niekorzystnego działania utlenionych cząstek LDL, ale także

ograniczeniem obecności reaktywnych form tlenu w ścianach aorty oraz zaawansowania zmian miażdżycowych. Powyższe obserwacje wskazują na korzystne, przeciwmiażdżycowe działanie zofenoprilu, które w praktyce klinicznej może się przekładać na zapobieganie rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych.

OCENA KLINICZNA ZOFENOPRILU — PROJEKT SMILE

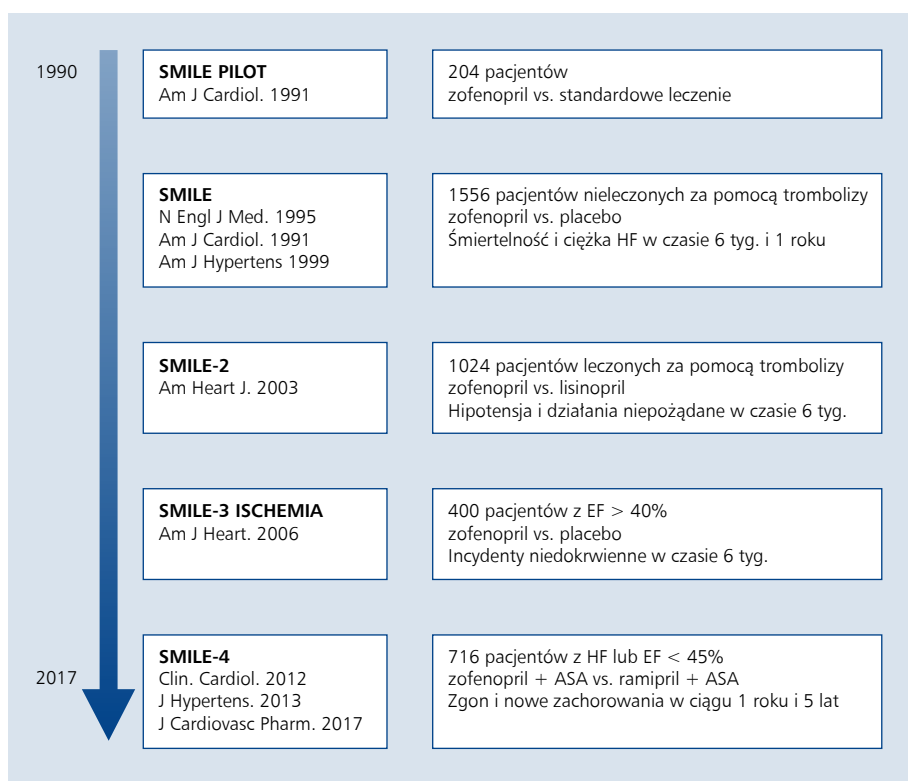
Wczesna aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron jest powszechna u pacjentów z AMI i odpowiada za progresję do CHF. Stosowanie inhibitorów ACE po AMI wiąże się z istotną korzyścią kliniczną w postaci zmniejszenia umieralności i zachorowalności pacjentów. Korzyści kliniczne różnią się jednak zależnie od zastosowanego leku. Celem badań o akronimie SMILE (*Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*) było sprawdzenie wpływu zofenoprilu na rokowanie pacjentów z AMI [10]. Założenia poszczególnych badań z grupy SMILE przedstawiono na rycinie 1 [10].

Badanie SMILE PILOT

Pierwotnym punktem końcowym ocenianym w badaniu SMILE PILOT było bezpieczeństwo terapii. Badaniem tym objęto 200 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia zofenopilem lub terapii standardowej (bez zastosowania inhibitorów ACE) w czasie 24 h od pojawienia się objawów AMI [11]. Po 12 miesiącach obserwacji oceniano łącznie występowanie zgonów, zdarzeń CV niezakończonych zgonem i ciężkich działań niepożądanych (pierwotny punkt końcowy). Wykazano, że ryzyko ich wystąpienia istotnie się obniżyło u pacjentów leczonych zofenopilem. Łączna śmiertelność również uległa zmniejszeniu, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Spośród drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu leczenie zofenopilem spowodowało także zmniejszenie częstości występowania objawów dławicowych, CHF i komorowych zaburzeń rytmu serca. Niemniej jednak, aby ocenić wpływ zofenoprilu na rokowanie pacjentów z AMI, konieczne były dalsze, większe próby kliniczne.

Badanie SMILE

Badanie SMILE zaprojektowano, by ocenić, czy podawanie zofenoprilu (15–60 mg 2 ×/d.) w ciągu 24 h od początku objawów AMI przez 6 tygodni będzie związane z poprawą rokowania klinicznego u 1556 pacjentów ze świeżym zawałem przedniej ściany serca, obciążonych wysokim ryzykiem zgonu, których nie leczono za pomocą trombolizy. W badaniu oceniano również ryzyko występowania zgonu lub ciężkiej CHF. Pacjenci byli obserwowani pod tym kątem przez 1 rok [12, 13]. Pierwotny, złożony punkt końcowy oceniany w badaniu SMILE obejmował wystąpienie zgonu lub ciężkiej CHF, co stwierdzono u 10,6% pacjentów w grupie przyjmującej placebo oraz u 7,1% pacjentów w grupie



Rycina 1. Opublikowane wyniki badań wchodzących w skład projektu SMILE; ASA — kwas acetylosalicylowy; EF — frakcja wyrzutowa; HF — niewydolność serca (opracowano na podstawie [10])

leczonej zofenoprilem [względna redukcja ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) wyniosła 34%; 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*) 8–54]. Podobne obserwacje potwierdzono w badaniach GISSI-3 [14] oraz *Fourth International Study of Infarct Survival* (ISIS-4) [15]. We wszystkich tych trzech badaniach największe korzyści z zahamowanie aktywności ACE obserwowano w ciągu 24 h po randomizacji do leczenia. W badaniu SMILE występowanie zgonu lub ciężkiej CHF po 6 tygodniach było istotnie rzadsze w grupie leczonej zofenoprilem (7,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (10,6%). Łączna redukcja ryzyka wystąpienia tych zdarzeń wyniosła 34% (95% CI: 8–54%; $p = 0,018$). Obniżenie ryzyka ciężkiej CHF osiągnęło wartość 46% (95% CI: 11–71%; $p = 0,018$), a zgonu — 25% (95% CI: 11–60%; $p = 0,19$). Po 1 roku obserwacji śmiertelność była istotnie niższa w grupie leczonej zofenoprilem (10,0%) niż w grupie otrzymującej placebo (14,1%); redukcja ryzyka wynosiła 29% (95% CI: 6–51%; $p = 0,011$). W badaniu SMILE wykazano zatem, że leczenie zofenoprilem, o ile jest wdrożone w czasie 24 h od początku objawów AMI i kontynuowane przez 6 tygodni, o tyle istotnie poprawia krótko- i długoterminowe rokowanie pacjentów.

Badanie SMILE-2

Badanie SMILE-2 przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dwóch inhibitorów ACE u pacjentów z AMI leczonych za pomocą trombo-

lizy [16]. Porównywano w nim te parametry u 1024 chorych z AMI. Osoby w wieku 18–75 lat poddano randomizacji do stosowania zofenoprilu (30–60 mg/d.) lub lisinoprilu (5–10 mg/d.), począwszy od 12. godz. po zakończeniu leczenia trombolitycznego i terapię tę kontynuowano przez 42 dni. Pierwotnym punktem końcowym badania było występowanie ciężkiej hipotonii (skurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mm Hg). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały parametry dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności. Występowanie hipotonii związanej z zastosowaniem leków było rzadsze w grupie stosującej zofenopril niż w grupie przyjmującej lisinopril (6,7% vs. 9,8%; $p = 0,048$). Odsetki 6-tygodniowej śmiertelności wyniosły 3,2% w grupie leczonej zofenoprilem i 4,0% w grupie leczonej lisinoprilem ($p = 0,38$); nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania poważnych incydentów CV ani innych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa między oboma inhibitorami ACE. Istotna różnica w występowaniu hipotonii była widoczna po 48 h stosowania zofenoprilu lub lisinoprilu ($p < 0,041$) i utrzymywała się nawet 5 dni ($p < 0,033$) po randomizacji. Może to mieć znaczenie kliniczne, potencjalnie wpływając na zmniejszenie odsetka pacjentów, u których leczenie inhibitorami ACE przerywano podczas wczesnej fazy AMI z powodu groźnej hipotonii. W badaniu SMILE-2 wykazano, że stosowanie zofenoprilu we wczesnej fazie zawału serca u pacjentów poddawanych trombolizie

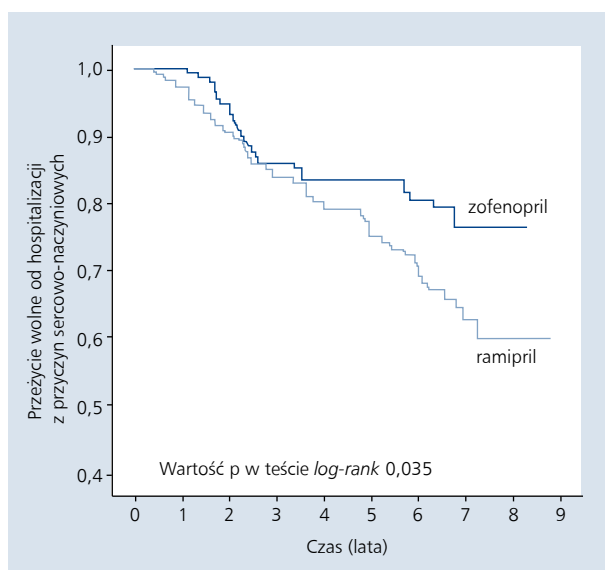
wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia hipotonii, potencjalnie poprawiając bezpieczeństwo terapii.

Badanie SMILE-3 ISCHEMIA

Celem badania SMILE-3-ISCHAEMIA była ocena kardioprotekcyjnego działania inhibitora ACE, zofenoprilu, u pacjentów po przebyciu zawału serca z zachowaną funkcją LV. Włączono do niego 349 pacjentów po zawału serca z zachowaną frakcją wyrzutową LV (> 40%), którzy przez 6 miesięcy byli leczeni zofenoprilem w dawce 30–60 mg (n = 177) lub przyjmowali placebo (n = 172) w przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym modelu badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena, czy zofenopril zmniejsza „globalne obciążenie niedokrwienne” [występowanie znaczących nieprawidłowości odcinka ST-T w elektrokardiografii (EKG) ambulatoryjnej, nieprawidłowości w badaniu EKG lub objawy dławicy podczas standardowego testu wysiłkowego, kolejny zawał serca i konieczność rewasularyzacji w przypadku dławicy] u pacjentów z zachowaną funkcją skurczową LV po AMI leczonym za pomocą trombolizy. Pierwotny punkt końcowy wystąpił u 20,3% pacjentów leczonych zofenoprilem i u 35,9% pacjentów otrzymujących placebo (p = 0,001), mimo braku różnic w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego, funkcji LV i jednoczesnej terapii. Zmiany odcinka ST-T podczas ambulatoryjnego EKG wystąpiły u 22,7% pacjentów przyjmujących placebo i u 10,7% chorych poddanych leczeniu inhibitorami ACE (p = 0,027). Zmiany te w próbie wysiłkowej wystąpiły, odpowiednio, u 14,2% i 26,7% pacjentów leczonych zofenoprilem lub otrzymujących placebo (p = 0,024), przy czym mniejszy okazał się odsetek chorych leczonych zofenoprilem, którzy skarżyli się na ból dławicowy (4,7% vs. 14,3%; p = 0,017), cechowali się zmianami odcinka ST (14,2% vs. 26,7%, p = 0,024) i arytmiami komorowymi (3,8% vs. 10,5%; p = 0,048). Częstość występowania poważnych zdarzeń CV była mniejsza wśród osób leczonych inhibitorem ACE, przy czym mniejszy był odsetek pacjentów, u których wystąpiła CHF i uległa progresji. Wyniki badania SMILE-3 ISCHEMIA wskazują na kardioprotekcyjne działanie zofenoprilu podawanego pacjentom po AMI z zachowaną funkcją skurczową LV [17].

Badanie SMILE-4

Badanie SMILE 4 i długotrwała, 5-letnia obserwacja uczestników tego badania to najnowsze opublikowane dane pochodzące z projektu. W badaniu SMILE-4 leczenie zofenoprilem i kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) porównywano z leczeniem ramiprilem i ASA. Wykazano, że zastosowanie zofenoprilu skutecznie — o 39% — obniżało ryzyko hospitalizacji z przyczyn CV, nie wpływając jednocześnie na istotną redukcję ryzyka zgonu z przyczyn CV (ryc. 2). Pacjenci przyjmujący zofenopril charakteryzowali się istotnie dłuższym czasem, który upłynął do przyjęcia do szpitala, w stosunku do chorych leczonych ramiprilem [7,1 (6,0–7,5) roku vs. 6,8 (6,3–7,3) roku;



Rycina 2. Wyniki długoletniej obserwacji pacjentów z badania SMILE-4 — porównanie wpływu ramiprilu i zofenoprilu na ryzyko hospitalizacji z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (opracowano na podstawie [18])

p = 0,035]. Profil bezpieczeństwa obu sposobów leczenia był porównywalny [18]. Następnie przeprowadzono również obserwację populacji omawianego badania w celu ustalenia, czy zaobserwowane uprzednio korzyści kliniczne z leczenia zofenoprilem i jego przewaga nad ramiprilem utrzymują się w długotrwałej obserwacji [19].

Oryginalne badanie SMILE-4 było randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniem III fazy. Opisując je w skrócie, kwalifikujących się do badania pacjentów leczono zofenoprilem przez 4 dni w zwiększanej dawce oraz ASA w dawce 100 mg podawanej wieczorem. W dniach 1. i 2. pacjenci otrzymywali zofenopril w dawce 7,5 mg 2 razy/dobę oraz 100 mg ASA wieczorem. W dniach 3. i 4. dawkę zofenoprilu zwiększono 2-krotnie (15 mg 2 ×/d.), nie zmieniając dawki ASA. Piątego dnia chorych rozdzielono losowo 1:1 — jedna grupa otrzymywała zofenopril w dawce 30 mg 2 razy/dobę i 100 mg ASA wieczorem, zaś druga grupa otrzymywała 5 mg ramiprilu 2 razy/dobę i 100 mg ASA wieczorem przez następne 12 miesięcy. W przypadku wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mm Hg) lub jakiegokolwiek innego istotnego klinicznie zdarzenia niepożądanego leczenie przerywano, a pacjenta wyłączano z badania. Leki zastosowane w badaniu podawano w dawkach zalecanych w terapii ostrego zespołu wieńcowego, z wyjątkiem innych inhibitorów ACE, antagonistów receptora dla angiotensyny i leków przeciwpłytkowych innych niż ASA, kłopidogrel czy tiklopidyna. Jednoczesne przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe było dozwolone w ostrej fazie zawału serca oraz w przypadku szczególnych wskazań u chorych. Pacjentów obserwowano przez 12 miesięcy.

Spośród 518 pacjentów kończących oryginalne badanie SMILE-4 386 było monitorowanych po jego zakończeniu i wyraziło zgodę na udział w dalszej obserwacji — spośród tej grupy 196 pierwotnie (w czasie włączenia do badania SMILE-4) przydzielono do grupy otrzymującej zofenopril, a 190 do grupy otrzymującej ramipril. Podczas obserwacji utracono kontakt ze 121 pacjentami (52 w grupie leczonej zofenoprilem i 69 w grupie leczonej ramiprilem; $p = 0,038$). Pełna analiza obejmowała zatem 265 osób — 144 z grupy leczonej zofenoprilem oraz 121 z grupy leczonej ramiprilem.

W czasie obserwacji 149 (56,2%) pacjentów nadal przyjmowało inhibitor ACE. W tej grupie 43 (28,9%) chorych leczono zgodnie z pierwotnym zaleceniem, u 52 (34,9%) lek zmieniono na inny przypisany losowo, natomiast 54 (36,2%) z nich podawano inny inhibitor ACE niż zofenopril i ramipril. Oprócz inhibitorów ACE najczęściej stosowanymi lekami CV były leki przeciwkrzepliwie (65,7%), leki hipolipemizujące (51,3%) oraz beta-adrenolityki (43,4%). Nie zaobserwowano żadnych różnic ($p = 0,610$) pod względem rozkładu stosowanych terapii współistniejących między obiema obserwowanymi grupami.

W ciągu $5,5 \pm 2,1$ roku obserwacji zgon lub hospitalizacja z przyczyn CV dotyczyły 40 spośród 144 pacjentów pierwotnie przydzielonych do terapii zofenoprilem i leczonych tym lekiem (27,8%) oraz u 53 z 121 pacjentów leczonych ramiprilem (43,8%). Przekładało się to na wyższą o 35% szansę przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń w grupie osób przyjmujących zofenopril we wczesnej fazie zawału serca w przypadku kontynuacji terapii przez co najmniej 1 rok [iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,65; 95% CI: 0,43–0,98; $p = 0,041$]. Średni czas przeżycia istotnie się różnił między obiema grupami na korzyść zofenoprilu (OR 6,8, 95% CI: 6,4–7,2 vs. 6,5, 95% CI: 6,0–7,0) w stosunku do grupy leczonej ramiprilem.

W okresie obserwacji liczba zgonów była niska i nie różniła się istotnie między grupami ($p = 0,459$). Zgłoszono 13 (9,0%) zgonów pacjentów pierwotnie przydzielonych do grupy leczonej zofenoprilem oraz 15 (12,4%) w grupie leczonej ramiprilem. Ryzyko zgonu z przyczyn CV wynosiło OR 0,75 (95% CI: 0,36–1,59). Czas do wystąpienia zgonu również był podobny w grupach leczonej zofenoprilem [7,8 (7,5–8,0) roku] oraz leczonej ramiprilem [8,0 (7,6–8,3) roku]. Odsetek hospitalizacji z przyczyn CV był istotnie ($p = 0,047$) — o 39% — zmniejszony [OR 0,61 (95% CI: 0,37–0,99)] w grupie pacjentów uprzednio otrzymujących zofenopril (27 z 144; 18,8%) w porównaniu z grupą przyjmującą ramipril (38 z 121; 31,4%). Średni czas do hospitalizacji wynosił 7,1 (6,0–7,5) roku w grupie leczonej zofenoprilem oraz 6,8 (6,3–7,3) roku w grupie leczonej ramiprilem ($p = 0,035$).

Z badania wynika, że w 5-letniej obserwacji uczestników badania SMILE-4 u pacjentów z AMI pierwotnie leczonych zofenoprilem i ASA następowało istotne obniżenie łącznego ryzyka zgonów CV i hospitalizacji z przyczyn CV. Korzyści były

zauważalne po 5 latach terapii i większe niż w przypadku leczenia ramiprilem oraz ASA. Częstość i długość hospitalizacji zostały istotnie skrócone w przypadku zastosowania zofenoprilu, natomiast ryzyko zgonu CV i moment jego następowania były podobne jak w przypadku zastosowania innych inhibitorów ACE. Opisane wyniki są podobne do zaobserwowanych w pierwotnym badaniu SMILE-4, w którym okres obserwacji wynosił 1 rok. W porównaniu z pierwotną obserwacją badania SMILE-4 po 5 latach obserwacji odsetek zgonów CV nieznacznie wzrósł w grupie leczonej zofenoprilem (z 5% do 9%) oraz istotnie się zwiększył w grupie leczonej ramiprilem (z 3% do 12%). Częstość hospitalizacji nie zmieniła się w grupie pacjentów pierwotnie leczonych ramiprilem (31 vs. 33%), natomiast uległa zmniejszeniu wśród chorych otrzymujących zofenopril (z 24% do 19%). Podsumowując, w przedłużonej obserwacji uczestników badania SMILE-4 potwierdzono, że wczesne, jednoczesne podawanie zofenoprilu i ASA wpływa na długotrwałe korzyści kliniczne w zakresie redukcji ryzyka zgonu CV oraz hospitalizacji w porównaniu ze stosowaniem ramiprilu i ASA.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, zofenopril jest jednym z najmłodszych leków z grupy inhibitorów ACE. Niemniej jednak jego skuteczność potwierdzono w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz w początkowej fazie leczenia zawału serca. Ponadto wyniki opublikowanych niedawno badań wskazują, że długotrwałe leczenie zofenoprilem wiąże się z poprawą rokowania pacjentów i jest korzystne również wiele lat po przebytym incydencie wieńcowym.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Sica DA. Class effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Manag Care*. 2000; 6(3 Suppl): S85–108.
2. Nicholls MG, Robertson JI, Inagami T. The renin-angiotensin system in the twenty-first century. *Blood Press*. 2001; 10(5–6): 327–343.
3. Robertson JI, Nicholls MG, (eds). *The renin-angiotensin system*. Mosby, London 1993.
4. 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 Pt 2): S96–S101.
5. 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.
6. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev*. 1989; 17: 115–133.
7. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D. Long-term clinical experience with zofenopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012; 10(8): 973–982.
8. Przyklenk K, Kloner RA. 'Cardioprotection' by ACE-inhibitors in acute myocardial ischemia and infarction? *Basic Res Cardiol*. 1993; 88(Suppl 1): 139–154.

9. de Nigris F, D'Armiento FP, Somma P, et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol.* 2001; 81(2-3): 107-115.
10. Del Corso F, Pareo I, Borghi C. Evolving concept of cardioprotection in myocardial infarction: from SMILE-1 to SMILE-5. *Kardiol Pol.* 2013; 71(7): 667-674. doi: 10.5603/KP.2013.0152.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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): I1-I394.
16. 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.
17. 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.
18. 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(7): 416-423. doi: 10.1002/clc.22017.
19. Borghi C, Omboni S, Novo S, et al. Early treatment with zofenopril and ramipril in combination with acetyl salicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a 5-year follow-up of patients of the SMILE-4 study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017; 69(5): 298-304. doi: 10.1097/FJC.0000000000000473.