

**Anna Posadzy-Mańczyńska**

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

# Inhibitory konwertazy angiotensyny. Czy istnieje efekt klasy?

## Wstęp

Optymalne leczenie chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi (*chronic coronary syndrome* – CCS) polega nie tylko na złagodzeniu objawów dławicowych i niedokrwienia powodowanego wysiłkiem, lecz także na zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Szeroko pojętą prewencją zdarzeń sercowo-naczyniowych jest zapobieganie zawałom serca (*myocardial infarction* – MI) i śmierci związanej z chorobą wieńcową, docelowo koncentrujące się głównie na zmniejszaniu zarówno częstości zdarzeń zakrzepowych, jak i postępu upośledzenia funkcjonowania mięśnia sercowego w aspekcie hemodynamicznej czynności komór. Strategie postępowania zawarte w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology* – ESC) dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego uwzględniają modyfikację stylu życia wraz z leczeniem farmakologicznym. Inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting enzyme inhibitors* – ACEI) są jedną z podstawowych grup leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej, a także we wczesnej fazie zawału serca [1, 2].

Randomizowane badania dowiodły, że ACEI mogą zmniejszać śmiertelność, częstość MI, udaru i nie-

wydolności serca (*heart failure* – HF) u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory serca (*left ventricle* – LV), chorobami naczyń w wywiadzie czy cukrzycą wysokiego ryzyka. Zaleca się zatem stosowanie ACEI lub (w przypadku ich nietolerancji) antagonistów receptora angiotensyny (*angiotensin receptor blocker* – ARB) w leczeniu pacjentów z CCS i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (*left ventricular ejection fraction* – LVEF)  $\leq 40\%$ , cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek, pod warunkiem braku przeciwwskazań (np. ciężkiego uszkodzenia nerek, hiperkaliemii). Nie wszystkie jednak badania potwierdziły, że ACEI zmniejszają śmiertelność z dowolnej przyczyny, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość występowania MI niezakończonych zgonem, udaru lub HF u pacjentów z miażdżycą i bez upośledzonej czynności LV.

## Badania dotyczące ACEI

Metaanaliza 24 badań obejmujących 61 961 pacjentów wykazała, że u osób z CCS bez HF inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system* – RAAS) zmniejszyły częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów, ale tylko w porównaniu z grupą placebo, ponieważ

w grupie otrzymującej alternatywne leczenie nie odnotowano tego efektu [3]. Dlatego zwykle nie zaleca się stosowania ACEI u chorych z CCS bez HF lub bez obciążenia dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, chyba że stosujemy leki z tej grupy zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension* – ESH) i ESC w celu kontroli ciśnienia tętniczego.

Inhibitory konwertazy angiotensyny, początkowo zarejestrowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego, obecnie są szeroko stosowane w celu poprawy rokowania klinicznego pacjentów po zawale mięśnia sercowego oraz z zastoinową niewydolnością serca. Mimo powszechności stosowania i udokumentowania korzyści w randomizowanych badaniach do tej pory dokładny mechanizm ich korzystnego działania pozostaje słabo poznany.

Ostry zawał mięśnia sercowego (*acute myocardial infarction* – AMI) jest związany z aktywacją RAAS, a w konsekwencji z martwicą kardiomiocytów i ogólnoustrojową wazokonstrykcją, co skutkuje niekorzystnym wpływem na strukturę i funkcję LV [4]. Ogólnie uważa się, że blokada RAAS przez ACEI okazała się przydatna w zapobieganiu kolejnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów po AMI [5]. W związku z tym aktualne wytyczne zalecają zastosowanie tych leków u wszystkich chorych z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego i upośledzoną LVEF (< 40%) lub z towarzyszącą HF we wczesnej fazie zawału [6].

Jedynie dostępne duże badanie oceniające skuteczność różnych ACEI po AMI jest nierandomizowane i ma charakter obserwacyjny. Hansen i wsp. zbadali w nim skuteczność różnych ACEI po AMI. Nie stwierdzili różnic w ryzyku zgonu i ponownego zawału wśród chorych leczonych trandolaprilem, ramiprilem, enalaprilem, kaptoprilem i peryndoprilem, co przemawia raczej za efektem klasy niż specyficznym działaniem pojedynczego ACEI [7].

Z kolei badanie kliniczne *Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation* (SMILE) obejmujące ponad 3600 pacjentów z chorobą wieńcową wykazało, że wczesne leczenie AMI zofenoprilem zmniejsza powikłania sercowo-naczyniowe w stopniu większym niż zastosowanie lizynoprilu (SMILE-2) czy ramiprilu (SMILE-4) [8–11].

Niezależnie od kontrowersji dotyczących selektywnej wyższości niektórych ACEI lub korzyści wynikających z efektu klasy wydaje się, że istnieją dowody na odmienne, przeciwniedokrwienne działanie ACEI. Niektóre badania wykazały jednak

skuteczność w odniesieniu do wszystkich ACEI, w niektórych nie zaobserwowano działań przeciwniedokrwiniowych, a w jeszcze innych zaobserwowano korzystny wpływ tylko ACEI zawierających grupę sulfhydrylową [12]. W ramach badań, w których wykazano pozytywny wpływ ACEI na układ sercowo-naczyniowy, nie ma jednomyślności co do mechanizmu naczynio- i kardioprotekcyjnego działania tych leków. W izolowanych modelach serca działanie przeciwniedokrwienne ACEI interpretowano wielokierunkowo – od zahamowania tworzenia angiotensyny II w sercu poprzez zmniejszenie degradacji bradykininy, co skutkuje zwiększoną biodostępnością tlenu azotu w naczyniach i zmianami wolnych rodników tlenowych, po zmienioną produkcję prostaglandyn [13].

### Zofenopril – potwierdzona skuteczność

Zofenopril jest sulfhydrylowym ACEI charakteryzującym się wysoką lipofilnością, długotrwałym przenikaniem do tkanek, selektywnym hamowaniem sercowego ACE, silnym działaniem przeciwutleniającym i plejotropowym, a także wysoką skutecznością obserwowaną przy podawaniu raz dziennie [14]. Zarówno w badaniach przedklinicznych, jak i klinicznych wykazano, że zofenopril wywiera działanie ochronne na naczynia i kardioprotekcyjne, niezależnie od jego silnego wpływu na obniżanie ciśnienia tętniczego poprzez blokadę RAAS [15].

Biorąc pod uwagę szczególne właściwości farmakologiczne zofenoprilu, można zasugerować, że korzyści naczynio- i kardioprotekcyjne wykazane w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach oraz w badaniach klinicznych wynikają z obecności w cząsteczce zofenoprilu grup sulfhydrylowych. Pośrednio mogą one odpowiadać za blokadę szkodliwych efektów aktywacji neurohumoralnej, zapobiegając uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnemu mięśnia sercowego, której nie wykazano dla innych ACEI [16].

Z analizy zbiorczej doniesień z poszczególnych badań SMILE wynika, że leczenie zofenoprilem pacjentów z AMI, z upośledzoną lub zachowaną funkcją LV, skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, nie tylko w odniesieniu do placebo, lecz także innych ACEI (lizynoprilu czy ramiprilu). Co ciekawe, większość korzystnych efektów aktywnego leczenia zofenoprilem była

widoczna już w pierwszych tygodniach po zastosowaniu leczenia i z biegiem czasu się utrzymywała [8–10].

Do badania SMILE-4 kwalifikowano pacjentów z wczesnym zawałem mięśnia sercowego (poniżej 24 godz.), leczonych trombolizą lub nie, u których stosowano pierwotną przezskórną angioplastykę lub pomostowanie aortalno-wieńcowe, oraz z dysfunkcją lewej komory, czyli pozawałowym uszkodzeniem mięśnia sercowego. W badaniu porównano działanie zofenoprilu z działaniem ramiprilu w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (*acetylsalicylic acid* – ASA). Zofenopril okazał się korzystniejszy niż ramipril pod względem występowania łącznie zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zarówno w całej populacji włączonej do badania, jak i w podgrupach chorych z największym ryzykiem (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca). W rzeczywistości u pacjentów leczonych zofenoprilem zmniejszenie ryzyka osiągnięto w 70% w ciągu pierwszych 6 tygodni, a dodatkowo 30% pod koniec badania. Wyniki te potwierdzają, że leczenie ACEI rozpoczęte wcześnie, w pierwszych dniach lub tygodniach po wystąpieniu incydentu niedokrwiennego, zdecydowanie poprawia rokowanie. Korzystny efekt wczesnego leczenia zofenoprilem utrzymywał się przez dłuższy czas – po 5 latach obserwacji redukcja ryzyka zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła 30%, a liczba chorych, których trzeba było poddać temu leczeniu, by uzyskać oczekiwany efekt (*number needed to treat* – NNT) wyniosła 13. Oznacza to, że aby zapobiec jednemu poważnemu incydentowi sercowo-naczyniowemu, należy leczyć zofenoprilem 13 chorych.

Dane farmakoepidemiologiczne dotyczące stosowania w świecie rzeczywistym wykazały, że ramipril był powiązany z lepszym rokowaniem w HF w porównaniu z enalaprilem i kaptoprilem. W badaniu SMILE-4 u pacjentów po AMI zofenopril i ramipril były testowane bezpośrednio (*head to head*) w ocenie śmiertelności w praktyce klinicznej. W badanej populacji śmiertelność była podobna wśród pacjentów, którzy otrzymywali zofenopril lub ramipril, ale w grupie leczonej zofenoprilem istotnymi predyktorami przeżycia były wiek powyżej 76 lat oraz płeć męska, a także LVEF < 54%. Korzyści odnotowane w tych podkategoriach względem leczonych ramiprilem to te, *a priori*, płynące z leczenia grup z większym prawdopodobieństwem ponownego przyjęcia do szpitala z powodu HF, a w konsekwencji generujących większe koszty leczenia [17].

## Podsumowanie

Zofenopril wśród różnych ACEI okazał się bardzo skuteczny u osób z chorobą wieńcową oraz AMI dzięki unikalnemu, skutecznemu mechanizmowi działania zapewniającemu kontrolę ciśnienia krwi, poprawę funkcji LV i wpływ na niedokrwienie mięśnia sercowego w drodze blokowania konwertazy angiotensyny. W randomizowanym badaniu SMILE, do którego włączono ponad 3600 osób z chorobą wieńcową, wykazano, że wczesne leczenie AMI zofenoprilem w połączeniu z ASA może zmniejszyć śmiertelność i zachorowalność w większym stopniu niż zastosowanie lizynoprilu czy ramiprilu. Zofenopril był skuteczny również u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie i cukrzyca, oraz w przypadku zachowanej funkcji komór, choć jego przewaga nad ramiprilem była tylko marginalna i nie zawsze istotna statystycznie, podobnie jak w całej badanej populacji. W pozawałowej prewencji powikłań sercowo-naczyniowych należy kontynuować leczenie zofenoprilem, by zmniejszyć ryzyko HF, zwłaszcza u mężczyzn i pacjentów w podeszłym wieku.

## Piśmiennictwo

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). *Kardiologia Polonica. Zeszyty Edukacyjne* 2020; 1: 10-87.
2. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. *Kardiologia Polonica* 2018; 76: 229-313.
3. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S i wsp. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017; 356: j4.
4. Ma TK, Kam KK, Yan BP i wsp. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 1273-1292.
5. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-2212.
6. Flather MD, Yusuf S, Kober L i wsp. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.
7. Hansen ML, Gislason GH, Kober L i wsp. Different angiotensin converting enzyme inhibitors have similar clinical efficacy after myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 217-223.
8. 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.
9. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S i wsp. 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: 416-423.
  10. 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.
  11. Franconi F, Omboni S, Ambrosioni E i wsp. Effects of treatment with zofenopril in men and women with acute myocardial infarction: gender analysis of the SMILE Program. *PLoS One* 2014; 9: e111558.
  12. Westlin W, Mullane K. Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation* 1988; 77: I30-I39.
  13. Li K, Chen X. Protective effects of captopril and enalapril on myocardial ischemia and reperfusion damage of rat. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 909-915.
  14. DeForrest JM, Waldron TL, Krapcho J i wsp. Preclinical pharmacology of zofenopril, an inhibitor of angiotensin I converting enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 887-894.
  15. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D. Long-term clinical experience with zofenopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10: 973-982.
  16. Bucci M, Vellecco V, Cantalupo A i wsp. Hydrogen sulfide accounts for the peripheral vascular effects of zofenopril independently of ACE inhibition. *Cardiovasc Res* 2014; 102: 138-147.
  17. Borghi C, Omboni S, Novo S i wsp. Efficacy and safety of zofenopril versus ramipril in the treatment of myocardial infarction and heart failure: a review of the published and unpublished data of the randomized double-blind SMILE-4 Study. *Adv Ther* 2018; 35: 604-618.

**Adres do korespondencji:**

dr hab. n. med. Anna Posadzy-Małaczyńska  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań  
e-mail: malaczynska@o2.pl