

Безопасность и эффективность сульфгидрильного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

К. Наполи

Отделение общей патологии, научно-исследовательский центр клинической патологии сердечно-сосудистых заболеваний, 1-я Школа медицины, Университет Неаполя, Италия

Safety and efficacy of the sulfhydryl ACE-inhibitor zofenopril in the management of cardiovascular disease

C. Napoli

Department of General Pathology, Division of Clinical Pathology and Excellence Research Centre on Cardiovascular Disease 1st School of Medicine, II University of Naples, Italy

Начиная с 1970-х гг., медикаментозная терапия, подавляющая влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), рассматривалась в качестве эффективного метода лечения больных с высокорениновой гипертензией (АГ). Позднее было показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эффективны не только у пациентов с высокими уровнями ренина и артериального давления (АД), но и у значительной части больных АГ и нормальными значениями активности ренина плазмы (АРП). ИАПФ применяются для лечения целого ряда хронических заболеваний, таких как атеросклероз, АГ, инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность, осложнения сахарного диабета и инсульт. В настоящее время выполнено более 90 контролируемых, клинических исследований по оценке благоприятных терапевтических эффектов 14 различных молекул ИАПФ. Согласно данным экспериментальных исследований, ИАПФ способны замедлять развитие атеросклероза, уменьшать выраженность окислительного стресса (ОС) и сосудистого воспаления у лабораторных животных различных видов. Это свидетельствует о том, что ИАПФ оказывают благоприятное действие на состояние кровеносных сосудов. Более 15 лет назад сульфгидрильный ИАПФ зофеноприл продемонстрировал отличную клиническую эффективность и безопасность у пациентов с АГ и больных ИМ. Не так давно были выявлены выраженные антиокислительное и антиатеросклеротическое действия этого препарата, что свидетельствует о наличии клинически значимого вазопротективного эффекта.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающего фермент, зофеноприл, атеросклероз, острый инфаркт миокарда.

In the 1970s, pharmacological therapy interrupting the renin-angiotensin system was considered beneficial for patients with high-renin hypertension. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors proved to be effective not only in patients with high renin and elevated blood pressure, but also in many hypertensive patients with normal levels of plasma renin activity. ACE inhibitors are used in a wide range of chronic illnesses such as atherosclerosis, hypertension, myocardial infarction, heart failure, diabetic complications, and stroke. To date, more than ninety controlled clinical trials evaluating the beneficial effects of 14 different ACE inhibitors were conducted. Moreover, data from experimental studies showed that ACE inhibitors can attenuate the development of atherosclerosis, oxidative stress, and vascular inflammation in a wide range of species indicating that ACE inhibition also favourably affects the vasculature. More than fifteen years ago, the bi-sulfhydryl ACE-inhibitor zofenopril has shown an excellent clinical safety and efficacy in patients with hypertension and in those with myocardial infarction. More recently, this compound exhibited a potent antioxidant and antiatherosclerotic effect indicating a clinical useful vasoprotective action.

Keywords: ACE, zofenopril, atherosclerosis, acute myocardial infarction.

[*Адаптированный перевод из журнала *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1 847-853].

Вазопротективные свойства ИАПФ

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), отвечающий за синтез ангиотензина II (АТ-II) из АТ I и за распад брадикинина, является одним из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). АТ-II, будучи мощным вазоконстриктором, представляет собой основной активный пептид РААС. АТ-II регулирует клеточную пролиферацию, воспаление, биологические механизмы и эндотелиальную функцию (ЭФ), связанные с процессами окисления [1].

Ион цинка, входящий в состав активного центра молекул ИАПФ, связан с сульфгидрильной группой для каптоприла, с карбоксильной группой – для эналаприлата и с фосфатной группой – для фозиноприла. Молекула зофеноприла содержит сульфгидрильную группу, связанную с ионом цинка [2, 3]. Этилэфирные производные – эналаприл, рамиприл и цилазаприл являются пролекарствами и хорошо всасываются в кишечнике. Несмотря на отсутствие активности *in vitro*, в условиях *in vivo* эти вещества гидролизуются под действием эстераз до активных диацидных метаболитов (эналаприлата, рамиприлата и цилазаприлата) в печени, других органах и крови. В нестабильных атеросклеротических бляшках, полученных из коронарных артерий человека, отмечается избыточная экспрессия АПФ и АТ-II [1-3], преимущественно в зоне разрыва АБ, которая характеризуется макрофагальной инфильтрацией и увеличением содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6). Известно, что экспрессия ИЛ-6 в гладко-мышечных клетках (ГМК) сосудов усиливается под действием АТ-II [1]. Оксид азота (NO) вызывает вазодилатацию, подавляет экспрессию молекул адгезии и уменьшает агрегацию тромбоцитов и пролиферацию ГМК [4]. АТ-II является антагонистом NO за счет своих вазоконстрикторных свойств и, в большей степени, вследствие влияния на биоактивность NO [1, 4]. Инфузия АТ-II приводит к повышению плазменного уровня NO, однако при этом нарушается тканевая биодоступность последнего, вероятно, за счет увеличения продукции супероксидных радикалов и других активных форм кислорода в ГМК [1, 4]. В свою очередь, уменьшение синтеза NO приводит к повышению уровня супероксида и ядерного фактора κB , с последующим усилением экспрессии АПФ и активацией рецепторов к АТ-II 1-го типа (АТ₁) [1, 4]. Таким образом, долгосрочное подавление активности NO-синтетазы может приводить к усилению транскрипции гена рецепторов АТ₁. Иными словами, эндотелиальная дисфункция (ЭД) может непосредственно усиливать выраженность неблагоприятных сосудистых эффектов АТ-II [1-6]. Напротив, брадикинин стимулирует эндотелиальный синтез NO. АТ-II и брадикинин оказывают разнонаправленное действие на фибринолиз: метаболиты АТ увеличивают активность ингибитора активатора плазминогена-1, в то время как брадикинин повышает уровни тканевого активатора плазминогена [1-6]. Поскольку АТ-II и брадикинин влияют на ЭФ, биологические механизмы, связанные с процессами окисления, и сосудистое воспаление, а также с учетом преимущественной локализации активности АТ-II в эндотелии (>90 %), оправдано применение ИАПФ при лечении атеросклероза и его клинических последствий [1-5].

За последние годы представления о РААС значительно расширились [6]. В большинстве органов была обнаружена тканевая РААС, и не так давно было установлено наличие клеточной РААС. Таким образом, в настоящее

время считается, что РААС выполняет эндокринные, паракринные и интракринные функции. Продолжают изучаться биологические свойства других пептидов РААС. В частности, было показано, что гептапептид АТ 2-8 (АТ-III) близок по своим свойствам к АТ-II [6]. Действие гептапептида АТ 3-8 (АТ-IV) опосредовано рецепторами инсулин-регулируемой аминопептидазы, в то время как АТ 1-7 (АТ 1-7) влияет на *mas*-рецепторы [6]. Открытие дополнительных форм АПФ и рениновых рецепторов также расширило представления о РААС [6]. Ожидается, что ингибиторы ренина продемонстрируют высокую клиническую эффективность в лечении различных заболеваний.

Экспериментальные исследования, продемонстрировавшие выраженное вазопротективное действие сульфгидрильного ИАПФ зофеноприла

ИАПФ отличаются между собой по наличию химических функциональных групп в составе их молекул. Эти структурные различия могут обуславливать разнородность эффектов ИАПФ *in vivo* и *in vitro*. В состав молекулы ИАПФ каптоприла входит сульфгидрильная группа, связанная с ионом цинка активного центра фермента. В состав молекулы эналаприла входит карбоксильная группа, в то время как молекула зофеноприла содержит сульфгидрильную группу [1-3, 7]. Сульфгидрильные ИАПФ, особенно зофеноприл, повышают активность NO и уменьшают выраженность окислительного стресса (ОС) в эндотелиоцитах человека [4, 8, 9]. Зофеноприл замедляет прогрессирование атеросклероза, а также подавляет синтез активных форм кислорода у лабораторных животных (мышей и кроликов) [10, 11]. Этот благоприятный эффект более выражен у зофеноприла, по сравнению с другим сульфгидрильным ИАПФ каптоприлом. Установлено, что зофеноприл оказывает протективное действие в кардиомиоцитах перфузируемого сердца крысы при ишемии и реперфузии [12], а также уменьшает выраженность гипертрофии миокарда у крыс, перенесших экспериментальный ИМ [13]. Эффекты зофеноприла и другого, не сульфгидрильного ИАПФ эналаприла были изучены у лабораторных мышей с генетической предрасположенностью к развитию сахарного диабета (СД) 1 типа (*non-obese diabetic mice*) [14]. Развитие инсулинозависимого СД оценивалось еженедельно, по выраженности глюкозурии. Зофеноприл снижал риск развития СД на 50 % и уменьшал полиурию. Эти данные позволяют предположить, что при лечении инсулинозависимого СД показаны ИАПФ, и что сульфгидрильные препараты могут быть более эффективны, чем эналаприл. Зофеноприл предотвращал развитие ишемического и реперфузионного поражения почек у лабораторных крыс [15]. В основе вазопротективного действия сульфгидрильных ИАПФ может лежать сочетание их антиокислительной активности с влиянием на метаболизм NO и ЭФ.

Вазопротективное действие у человека

Известно, что толщина комплекса «интима-медия» (ТИМ) сонных артерий (СА), оцениваемая ультразвуковым методом, коррелирует с наличием сердечно-сосудистой патологии. Этот показатель широко используется в качестве маркера атеросклероза на его доклинической стадии [16]. Антиатеросклеротическое действие ИАПФ частично обусловлено их антигипертензивным эффектом [1, 2, 5-7, 17-19]. В целом ряде рандомизированных, клинических

исследований (РКИ), сравнивавших антигипертензивную терапию с приемом плацебо либо отсутствием лечения, было продемонстрировано не только уменьшение значений показателя ТИМ, как информативного маркера доклинического атеросклероза, но и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

В частности, результаты ряда исследований, выполненных у пациентов с сердечной недостаточностью, которая развилась после острого ИМ (ОИМ), свидетельствуют в пользу благоприятного эффекта ингибирования АПФ в данной клинической группе. В исследовании SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) эналаприл достоверно снижал риск ОИМ и нестабильной стенокардии на 23 % и 20 %, соответственно, через 40 мес. наблюдения. Снижение риска коронарных событий у принимавших эналаприл пациентов сохранялось на протяжении всего периода наблюдения [20]. В исследовании SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study) больные, перенесшие ОИМ, с нарушением функции левого желудочка (ЛЖ) рандомизировались в отношении приема каптоприла либо плацебо [21]. Через 42 мес. наблюдения каптоприл не только снижал показатели общей смертности на 19 %, но и достоверно уменьшал риск повторного ИМ на 25 % [21]. В клинических исследованиях AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [22] и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) [23] пациенты с сердечной недостаточностью рандомизировались в группы ИАПФ либо плацебо через несколько сут. от развития ОИМ. Частота повторного ИМ была сопоставимой в обеих группах. Тем не менее, согласно результатам систематического анализа полученных данных, ингибирование АПФ сопровождалось достоверным снижением частоты развития повторного ИМ [24]. В мета-анализе результатов исследований ИАПФ, назначаемых после ОИМ, было убедительно продемонстрировано, что их прием достоверно снижает риск внезапной сердечной смерти (отношение шансов 0,80; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,70-0,92) [25]. Таким образом, имеющиеся клинические данные подтверждают гипотезу о том, что ИАПФ способны снижать риск коронарных событий, в основе которых лежит нестабильность и/или разрыв бляшек коронарных сосудов [2, 17-19]. В исследовании PART-2 (Prevention of Atherosclerosis with Ramipril-2 Trial) [26] пациентам с атеросклеротическим поражением СА назначали рамиприл либо плацебо. На протяжении всех 4 лет наблюдения показатели толщины стенок сонных артерий и параметры бляшек были более благоприятными в группе плацебо. Тем не менее, прием рамиприла сопровождался достоверным снижением риска смерти от сердечно-сосудистых причин либо ОИМ на 34 % [26]. Сходные результаты были получены в РКИ при терапии симвастатином или эналаприлом у пациентов с нормохолестеринемией [27]. Несмотря на то, что ангиографические показатели выраженности коронарного атеросклероза достоверно не различались у больных в группах эналаприла и плацебо, среди принимавших эналаприл участников была ниже частота сердечно-сосудистых осложнений через 4 года наблюдения [27]. В исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E) [28], выполненном в рамках проекта HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [29], больные с высоким риском коронарных событий получали рамиприл и/или витамин Е. Через 4,5 года наблюдения

прием рамиприла ассоциировался с достоверным замедлением увеличения ТИМ, на 0,008 мм в год.

Клиническая эффективность и безопасность терапии зофеноприлом была продемонстрирована у пациентов с АГ и лиц, перенесших ОИМ [30]. В первых исследованиях у человека, выполненных *in vivo*, было показано, что зофеноприл накапливается в органах с высокими уровнями экспрессии АПФ (например, легких и почках), а также в органах, участвующих в метаболизме лекарственных средств (например, печени и желчном пузыре) [31]. Зофеноприл также накапливается в тканях, являющихся мишенями для органопротективного действия этого препарата, таких как почки и сердце [31]. Вплоть до начала изучения эффективности зофеноприла в клинических исследованиях оставалось неясным, обладает ли долгосрочная терапия ИАПФ преимуществом перед коротким курсом приема этого препарата. В начатом в 1995 г. исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation) изучались долгосрочные эффективность и безопасность зофеноприла у пациентов, перенесших ОИМ [32-34]. В частности, была продемонстрирована эффективность зофеноприла в отношении уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий после перенесенного ОИМ и как препарата, снижающего уровень артериального давления (АД) в исследовании SMILE. Зофеноприл также снижал показатель смертности у больных ОИМ с подъемом ST. Этот благоприятный эффект сохранялся в течение длительного времени, о чем свидетельствовал достоверно более низкий уровень смертности в группе зофеноприла, по сравнению с группой плацебо, через один год наблюдения. В исследовании SMILE была продемонстрирована эффективность зофеноприла в отдельных клинических группах, таких как лица с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), АГ и СД (несмотря на то, что в последней группе прогноз после ОИМ хуже, чем у лиц без АГ и СД). Допустимо раннее назначение зофеноприла, в т. ч. у больных ОИМ без подъема ST [30, 32-34]. Исследование SMILE продолжалось в виде исследований SMILE IV (сравнение зофеноприла и рамиприла) и ZAAMIS (подтверждение вазопротективных свойств зофеноприла). Результаты исследования SMILE-ISCHEMIA подтверждают кардиопротективное действие зофеноприла у пациентов с сохраненной функцией ЛЖ после ОИМ [35]. У участников исследования SMILE изучалась клиническая эффективность зофеноприла при его раннем назначении больным передним ОИМ и с наличием либо отсутствием метаболического синдрома (МС) [36]. Было показано, что раннее назначение зофеноприла обладает убедительными преимуществами у больных ОИМ в сочетании с МС [36]. Антигипертензивное действие зофеноприла или сочетания зофеноприла и гидрохлортиазида (Гхт) было сопоставимым у пациентов с МС (77 %) либо без него. В то же время, выраженность снижения уровней диастолического и систолического АД (ДАД и САД) у участников с МС либо без него была достоверно больше для сочетания зофеноприла и Гхт ($14 \pm 8 / 21 \pm 14$ мм рт.ст. и $15 \pm 7 / 23 \pm 14$ мм рт.ст., соответственно), чем для монотерапии зофеноприлом ($10 \pm 9 / 11 \pm 15$ мм рт.ст. и $12 \pm 10 / 14 \pm 18$ мм рт.ст., соответственно) [37]. Профиль безопасности обоих вариантов терапии был сопоставимым для больных с МС и без него. Хорошая переносимость лечения особенно важна для пациентов с МС, поскольку у них сложнее добиться контроля АД на фоне более высокого риска ССО.

Эффективность и безопасность зофеноприла (30 мг/сут. однократно) и эналаприла (20 мг/сут. однократно) на протяжении 12 нед. терапии были изучены у пациентов с мягкой и умеренной АГ [38]. В обеих группах отмечалось достоверное снижение САД и ДАД. Тем не менее, степень снижения АД в первые 4 нед. терапии была достоверно более выраженной у принимавших зофеноприл, по сравнению с больными, получавшими эналаприл [38]. Частота развития побочных эффектов (ПЭ) была сопоставимой в обеих группах вмешательства, однако среди принимавших зофеноприл ПЭ были достоверно менее выраженными. В другом многоцентровом, двойном слепом исследовании участвовали 304 пациента среднего и пожилого возрастов, страдавшие мягкой и умеренной АГ. Участников рандомизировали в отношении приема зофеноприла либо ателолола в течение 4 нед. В обеих группах регистрировалось сопоставимое снижение уровней АД, однако через 4 нед. лечения степень снижения САД и ДАД была достоверно более выраженной у принимавших зофеноприл, по сравнению с получавшими ателолол больными ($p < 0,05$) [39]. Число пациентов, у которых наблюдались ПЭ, возможно либо вероятно, связанные с приемом изучаемых препаратов, составило 14 (9,1 %) в группе зофеноприла и 30 (20,8 %) в группе ателолола ($p = 0,008$). Кроме того, терапия зофеноприлом и антагонистом кальция (АК) амлодипином была изучена у 303 лиц с АГ в возрасте 18-75 лет [40]. Оба препарата хорошо переносились и снижали уровни АД [40]. В другом исследовании было показано, что зофеноприл приводит к более быстрому снижению АД в течение первого месяца лечения, по сравнению с блокатором ангиотензиновых рецепторов 1-го типа лозартаном [41]. Эффективность и безопасность терапии зофеноприлом (30 мг/сут.) либо лизиноприлом (10 мг/сут.) были изучены в рандомизированном исследовании у лиц с мягкой и умеренной эссенциальной АГ, в возрасте ≥ 65 лет [42]. По окончании лечения уровни ДАД в каждой из групп вмешательства достоверно не различались ($p = \text{нд}$). Таким образом, была подтверждена хорошая антигипертензивная эффективность и безопасность зофеноприла у пожилых больных АГ.

Ранее было установлено, что зофеноприл более эффективно уменьшает выраженность ОС у пациентов с эссенциальной АГ, чем эналаприл [43]. Прием сульфгидрильного ИАПФ сопровождался нормализацией продукции NO и снижением уровней асимметричного диметил-L-аргинина (АДМА), концентрация которого, как правило, повышается у лиц с АГ [43]. По сравнению с группой эналаприла, уровни NO были достоверно выше в группе зофеноприла.

Необходимо упомянуть, что результаты ранее выполненных доклинических исследований [9-11] согласуются с полученными данными о более выраженном антиатеросклеротическом действии сульфгидрильного ИАПФ зофеноприла, по сравнению с эналаприлом у больных АГ [44]. На первый взгляд, повышение плазменных уровней АДМА при приеме зофеноприла противоречит наблюдавшемуся в этой же группе уменьшению показателей ТИМ. У пациентов исходные значения ТИМ для правой и левой общих артерий были сходными в обеих группах лечения ($p = \text{нд}$). Тем не менее, через 5 лет наблюдения достоверное снижение показателей ТИМ отмечалось лишь в группе зофеноприла ($p < 0,05$ по сравнению с группой эналаприла) [44]. Наблюдавшееся в настоящем долгосрочном исследовании антиатероскле-

ротическое действие зофеноприла сочеталось с благоприятным влиянием на ЭФ, оцениваемую по реактивности плечевой артерии и эндотелий-зависимой (поток-зависимой) дилатации [45]. В частности, в группе зофеноприла регистрировалось достоверное увеличение показателей поток-зависимой дилатации ($p < 0,01$) [45].

Заключение

В настоящее время остается открытым вопрос о возможности выявления подгрупп пациентов, у которых ИАПФ могут быть наиболее эффективными, с помощью таких дополнительных признаков, как генетические факторы (включая гены, отвечающие за антиатеросклеротический эффект эндотелиальной NO-синтазы [46]), либо маркеры воспаления, не изучавшиеся в исследовании НОРЕ. Известно, что улучшение ЭФ у больных коронарной болезнью сердца, принимавших квинаприл, отмечалось лишь при наличии инсерционного аллеля гена АПФ (генотипы DI или II) [47]. В то же время, эналаприл улучшал ЭФ преимущественно у пациентов с наличием делеционного аллеля (генотипы DI или DD) [48]. Как подтверждает обширная доказательная база, дополнительные антиокислительные свойства ИАПФ наиболее выражены у сульфгидрильных препаратов этого класса. В основе протективного действия сульфгидрильных ИАПФ может лежать уменьшение экспрессии генов факторов роста и подавление высвобождения хемоаттрактантов из полиморфонуклеарных клеток. Зофеноприл, содержащий в своей молекуле сульфгидрильную группу, является одним из наиболее эффективных ИАПФ и обладает выраженными вазопротективными свойствами.

При отсутствии абсолютных противопоказаний (ангионевротический отек, некупируемый кашель, тяжелая гипотензия, нарушение функции почек), больным с клинически выраженным атеросклерозом показана терапия ИАПФ. Зофеноприл продемонстрировал отличную эффективность и хорошую переносимость у больных пожилого возраста. Лицам с СД и дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска также показано лечение ИАПФ.

Одной из основных трудностей при изучении “антиатеросклеротического эффекта” лекарственных средств является оценка долгосрочной “истинной” антиатеросклеротической активности препарата в артериях человека. В доклинических исследованиях, как правило, эта активность оценивается по влиянию препаратов на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов. Важно отметить, что процессы развития и прогрессирования атеросклероза существенно различаются у лабораторных животных и человека. В связи с началом развития атеросклероза на самых ранних этапах человеческой жизни, все большее внимание уделяется определению “идеального” возраста, в котором следует начинать первичную медикаментозную профилактику этого заболевания [49, 50]. Возможность раннего начала профилактики атеросклероза во многом определяется безопасностью терапии [7, 8]. Поскольку период наблюдения в клинических исследованиях ограничен 1-7 годами, остается открытым вопрос о долгосрочной безопасности большинства антиатеросклеротических препаратов, применяемых в настоящее время.

Конфликт интересов

Автор не имеет какого-либо конфликта интересов.

Литература

1. Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res* 2007; 101: 441-54.
2. Napoli C, Loscalzo J. New challenges for ACE-inhibitors in vascular diseases. *Drug Design Rev* 2005; 2:485-93.
3. Napoli C, Sica V, Pignalosa O, de Nigris F. New trends in anti-atherosclerotic agents. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1755-72.
4. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, et al. Nitric oxide and atherosclerosis: An update. *Nitric Oxide* 2006; 15: 265-79.
5. Jacoby DS, Rader DJ. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med* 2003; 263: 163: 1155-64.
6. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264: 224-36.
7. Unger T. the role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3A-10.
8. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482(1-3): 95-9.
9. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15(10 Pt 1): 891-5.
10. Napoli C, Cicala C, D'Armiento FP, et al. Beneficial effects of ACEinhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Gen Pharmacol* 1999; 33: 467-77.
11. 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: 107-15.
12. Frascarelli S, Ghelardoni S, Ronca-Testoni S, Zucchi R. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 294-9.
13. Westendorp B, Schoemaker RG, Buikema H, et al. Dietary sodium restriction specifically potentiates left ventricular ACE inhibition by zofenopril, and is associated with attenuated hypertrophic response in rats with myocardial infarction. *J Ren Angioten Aldoster Syst* 2004; 5: 27-32.
14. Bucci M, Roviezzo F, Brancalione V, et al. ACE-inhibition ameliorates vascular reactivity and delays diabetes outcome in NOD mice. *Vascul Pharmacol* 2008; 49: 84-90.
15. Altunoluk B, Soylemez H, Oguz F, et al. An Angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, prevents renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 326-32.
16. Riccioni G. The Effect of Antihypertensive Drugs on Carotid Intima Media Thickness: An Up-to-Date Review. *Curr Med Chem* 2009; 16: 988-96.
17. O'Keefe JH, Wetzel M, Moe RR, et al. Should an angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerotic disease? *JACC* 2001; 37: 1-8.
18. Re RN. Mechanisms of disease: local renin-angiotensin-aldosterone systems and the pathogenesis and treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004; 1: 42-7.
19. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208-19.
20. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-8.
21. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
22. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure: A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997; 18: 14-5.
23. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1670-6.
24. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACEInhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
25. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JACC* 1999; 33: 598-604.
26. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease: PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *JACC* 2000; 36: 438-43.
27. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering, and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/Enalapril coronary atherosclerosis trial. *Circulation* 2000; 102: 1748-54.
28. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-25.
29. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
30. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 17-24.
31. Matarrese M, Salimbeni A, Turolla EA, et al. 11C-Radiosynthesis and preliminary human evaluation of the disposition of the ACE inhibitor [11C] zofenoprilat. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 603-11.
32. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of angiotensin-convertingenzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
33. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the administration of an angiotensinconverting 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: 665-72.
34. Borghi C, Ambrosioni E. 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: 80-7.
35. 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(3): 445: e7-14.

36. Borghi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 665-71.
37. Malacco E, Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome. *Adv Ther* 2007; 24: 1006-15.
38. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 13-8.
39. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 25-30.
40. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 19-24.
41. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 7-12.
42. Malacco E, Piazza S, Omboni S; on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig* 2005; 25(3): 175-82.
43. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148: e5-12.
44. 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: e1154-8.
45. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20: 443-50.
46. Napoli C, Ignarro LJ. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and carotid artery atherosclerosis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 341-4.
47. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease. *JACC* 2000; 35: 60-6.
48. Prasad A, Narayanan S, Husain S, et al. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation* 2000; 102: 35-41.
49. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, et al. Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related diseases. *Circulation* 2006; 114: 2517-27.
50. Napoli C, Cacciatore F. Novel pathogenic insights in the primary prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 503-23.

Поступила 17/06-2011