

СИРЕНКО Ю.Н., РЕКОВЕЦ О.Л.

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ЗОФЕНОПРИЛА С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наиболее распространенным заболеванием в Украине. Из всех существующих факторов риска контроль артериального давления (АД) является наиболее доступным способом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Эффективное лечение повышенного АД способствует уменьшению неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых событий. Метаанализ, включающий более чем 47 тыс. пациентов, показал, что снижение диастолического АД на 5–6 мм рт.ст. способствует уменьшению более чем на 50 % риска сердечной недостаточности, на 40 % — инсульта и на 20–25 % — ишемической болезни сердца [16, 48]. По данным исследования HOT, в котором были включены в анализ 19 тыс. пациентов, снижение основных сердечно-сосудистых событий происходило при достижении показателей ДАД 82,6 мм рт.ст. [39, 41]. Исследование INTERHEART показало, что АГ является одним из наиболее мощных предикторов развития инфаркта миокарда [2, 45, 49].

Основными причинами плохого контроля АД являются: плохая приверженность пациентов к лечению, нерациональные комбинации АГ-препаратов, отказ пациентов от лечения вследствие неадекватного контроля АД. Основные пути улучшения приверженности пациентов к лечению — применение препаратов первой линии с наилучшей переносимостью, использование фиксированных комбинаций, эффективность терапии.

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором и основным элементом ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая играет основную роль в регуляции АД. Повышение уровня АТ II является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [17, 42, 47].

Доказана эффективность блокады РАС ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов к АТ II в лечении АГ и сердечной недостаточности [23, 27, 29, 33].

Фармакологические свойства

Зофеноприл является пролекарством. Он относится к группе ингибиторов АПФ, содержащих сульфгидрильную группу. Он превращается в фармакологиче-

ски активный метаболит зофеноприлат — свободное тиоловое соединение, образующееся в результате тироэфирного гидролиза. После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ независимо от приема пищи. В организме зофеноприл подвергается почти полному превращению в зофеноприлат, который обладает выраженной фармакологической активностью. C_{max} зофеноприлата в сыворотке крови достигается через 1,5 часа после приема внутрь. Фармакокинетика одной дозы является линейной в интервале доз 10–80 мг зофеноприла. После приема 15–60 мг зофеноприла в течение 3 недель кумуляции не происходит. Связь с белками — 88 %. Проходит через плаценту, поступает в молоко матери. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 5,5 ч. Полностью метаболизируется в печени с образованием активного метаболита зофеноприлата (эффект первого прохождения через печень). Выводится с мочой в виде метаболита (69 %), с калом (26 %), что указывает на два пути выведения — почки и печень. У больных с нарушением функции почек в терминальной стадии, находящихся на гемодиализе, скорость выведения зофеноприлата снижена на 25 %. У пациентов с нарушенной функцией почек с клиренсом креатинина (КК) более 45 мл/мин зофеноприлат выводится с такой же скоростью, как и у пациентов с сохраненной функцией почек (КК более 90 мл/мин). У больных с нарушением функции почек с КК менее 45 мл/мин скорость выведения зофеноприлата снижается до 50 % от нормальных показателей. У пациентов с нарушенной функцией печени легкой и средней степени тяжести при приеме однократных доз зофеноприла C_{max} и TC_{max} для зофеноприлата совпадали с таковыми у здоровых добровольцев. Однако значения АUC у пациентов с циррозом печени были в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Таким образом, пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести следует назначать половинную от обычной начальной дозы зофеноприла [10].

Зофеноприл — особый представитель класса ингибиторов АПФ, обладающий антигипертензивными,

© Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., 2013

© «Артериальная гипертензия», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

антиоксидантными, кардиопротекторными свойствами, включая возможность улучшения эндотелиальной функции и предотвращения ишемии — возможно, за счет того, что в его составе присутствует сульфгидрильная группа и он обладает высокой липофильностью [4, 11, 13, 14, 18].

Гидрохлортиазид (ГХТ) после приема внутрь всасывается на 65–75 %. Всасывание зависит от длительности пассажа в кишечнике: повышается при медленном пассаже — прием с пищей. $T_{C_{max}}$ в плазме крови составляет 1–5 часов. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 5,6–14,8 часа. Связывание с белками плазмы крови — 92 %, что приводит к низкому почечному клиренсу и более продолжительному действию. Проникает через плацетарный барьер, но через гематоэнцефалический барьер не проникает. Гидрохлортиазид в организме не метаболизируется и почти полностью (более 95 %) выводится почками в неизменном виде. У больных циррозом печени изменения фармакокинетики гидрохлортиазида не отмечается. У пациентов пожилого возраста и при нарушениях функции почек клиренс ГХТ значительно снижается, что приводит к значительному увеличению его концентрации в плазме крови [34, 38, 44].

Антигипертензивная эффективность

Одной из наиболее рациональных комбинаций для лечения АГ является сочетание ингибитора АПФ и диуретика. Это высокоэффективная и рациональная комбинация, обеспечивающая воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ — задержку натрия и воды и активацию РАС. Тиазидные диуретики вызывают обратное развитие гипертрофии ЛЖ у больных АГ. Хороший антигипертензивный эффект достигается при назначении небольших доз диуретиков, которые редко вызывают гипокалиемию и нарушают метаболизм глюкозы и липидов. Сравнительные исследования показали, что антигипертензивная эффективность низких и высоких доз тиазидных диуретиков примерно одинаковая, однако в низких дозах (менее 25 мг ГХТ) диуретики гораздо лучше переносятся и не вызывают существенных электролитных расстройств и метаболических нарушений [46]. В настоящее время для длительной терапии рекомендовано использовать только низкие дозы тиазидных диуретиков. Наличие сахарного диабета (СД) у больных АГ не может служить ограничением для использования тиазидных диуретиков в низких дозах. В настоящее время большая группа комбинированных препаратов пополнилась еще одним представителем — комбинацией ингибитора АПФ зофеноприла с гидрохлортиазидом — препаратом Зокардис плюс (Berlin-Chemie AG Menarini Group). Препарат содержит фиксированную комбинацию 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида.

27 % пациентов эффективно контролируют АД при помощи фиксированной низкодозовой комбинации двух антигипертензивных препаратов. Исследование НОТ продемонстрировало, что монотерапия недостаточно эффективна в достижении целевых уровней АД у большинства пациентов [25].

Эффективность фиксированной комбинации двух АГ-препаратов помогает предупреждать поражение органов-мишеней, сводит к минимуму побочные эффекты обоих компонентов терапии [37]. Комбинация ингибитора АПФ и диуретика уменьшает побочные эффекты, связанные с высокими дозами диуретиков, так как в комбинации используются низкие дозы диуретика. Ингибиторы АПФ нивелируют эффект диуретиков в снижении уровня калия в сыворотке крови. Такая комбинация показала свою эффективность в уменьшении гипертрофии левого желудочка [9] и более эффективна в предупреждении поражения органов-мишеней. У пациентов с АГ и сахарным диабетом комбинация ИАПФ и диуретика уменьшала прогрессирование почечной недостаточности и нефропатии [32, 43].

Следует отметить, что при АГ сочетание зофеноприла с гидрохлортиазидом является достаточно эффективным и по воздействию на АД превосходит эффект каждого из препаратов в отдельности. Так, в работе Parati с соавт. (2005) изучался дозозависимый эффект комбинации зофеноприла и гидрохлортиазида (30/12,5 мг против 60/12,5 мг) по сравнению с монотерапией зофеноприлом (15, 30 и 60 мг) и ГХТ (12,5 и 25 мг) при офисном измерении и в результате суточного мониторинга АД. Исследование включало 353 пациента с АГ легкой и средней степени тяжести в возрасте 18–75 лет. Критерием эффективности считалось снижение диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. или на > 10 мм рт.ст. Период наблюдения составил 12 нед. Было показано, что комбинированная терапия обладала преимуществом по сравнению с монотерапией исследуемыми препаратами. Достижение целевых уровней АД при комбинации «зофеноприл + ГХТ» 30/12,5 мг составило 57 % по сравнению с монотерапией 12,5 мг ГХТ, при которой это достижение составило лишь 33 %. При этом наиболее эффективными оказались комбинации 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида и 60 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида [26, 36, 37, 39].

Два международных двойных слепых рандомизированных исследования оценивали комбинацию зофеноприла с ГХТ (30/12,5 мг) по сравнению с монотерапией зофеноприлом (30 мг). 36-недельное исследование фиксированной комбинации «зофеноприл + ГХТ» по сравнению с монотерапией зофеноприлом показало преимущества комбинированной терапии в снижении АД (–20/14 мм рт.ст. (комбинация) по сравнению с –12/10 мм рт.ст. (монотерапия)) у 463 пациентов в возрасте 18–75 лет с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [22].

В другом исследовании, в котором принимали участие 369 пациентов в возрасте 18–70 лет, подтверждена эффективность фиксированной комбинации в лечении пациентов с мягкой и умеренной АГ, у которых не было ответа на монотерапию зофеноприлом [30]. Фиксированная комбинация 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида по сравнению с монотерапией зофеноприлом изучалась также при АГ в сочетании с метаболическим синдромом. В 12-недельное

международное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование были включены 463 пациента с АГ легкой и средней степени тяжести в возрасте 18–75 лет с диастолическим АД 95–115 мм рт.ст. [31, 38]. После 12-недельной «заслепленной» терапии последовал период открытой терапии, составивший 24 недели. Антигипертензивный эффект был достигнут и при применении комбинации препаратов, и при монотерапии зофеноприлом как у больных с метаболическим синдромом, так и у пациентов без такового. Но степень снижения диастолического и систолического АД была выше в группе комбинированной терапии зофеноприлом и гидрохлортиазидом: в группе больных с метаболическим синдромом — на $14 \pm 8/21 \pm 14$ мм рт.ст., в группе без метаболического синдрома — на $15 \pm 7/23 \pm 14$ мм рт.ст. При монотерапии зофеноприлом снижение АД составило соответственно $10 \pm 9/11 \pm 15$ мм рт.ст. и $12 \pm 10/14 \pm 18$ мм рт.ст. Профиль безопасности терапии в группе больных с метаболическим синдромом и без такового оказался идентичным. Таким образом, терапия фиксированной комбинацией зофеноприла 30 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг показала более выраженный гипотензивный эффект.

АГ и другие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как дислипидемия, сахарный диабет, способствуют активации ренин-ангиотензиновой системы.

В ретроспективном исследовании SMILE-4 сравнивалась эффективность 60 мг зофеноприла и 100 мг ацетилсалициловой кислоты по сравнению с 10 мг рамиприла и ацетилсалициловой кислотой у 771 пациента с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с дисфункцией левого желудочка и АГ. Развитие крупных сердечно-сосудистых событий в группе зофеноприла было достоверно меньше по сравнению с группой рамиприла: в 31 % случаев в группе зофеноприла и в 39 % случаев в группе рамиприла ($p < 0,05$), особенно эти проявления были выражены у пациентов с изолированной систолической гипертензией [5–8]. Развитие смертельных исходов в обеих группах не отличалось.

В исследовании H. Valan с соавт. продемонстрирован эффект зофеноприла в зависимости от времени приема. 33 пациента в возрасте $56,0 \pm 12,7$ года принимали 30 мг зофеноприла в виде монотерапии [3]. Первый месяц они принимали препарат на ночь, после чего осуществлялся контроль АД с помощью СМАД, и второй месяц они принимали препарат утром. Снижение АД в дневной период было одинаковым в обеих группах наблюдения. Однако количество пациентов, достигших целевых уровней АД, было достоверно большим в группе, принимавшей зофеноприл на ночь (84,84 %), по сравнению с группой пациентов, принимавшей зофеноприл утром (51,51 %) ($p < 0,001$). Это может быть клинически эффективным, поскольку ночное АД — более важный маркер сердечно-сосудистого риска, чем дневное АД. Назначая зофеноприл вечером, можно повысить эффективность снижения АД у пациентов с АГ.

Переносимость и безопасность зофеноприла в комбинации с гидрохлортиазидом

В исследовании, включавшем 600 пациентов с АГ, побочные эффекты на фоне комбинированной терапии зофеноприлом и ГХТ были такими же, как и при монотерапии этими препаратами. Наиболее распространенные из них — это головокружение, головная боль, кашель, все они имели мягкий и умеренный характер и не были связаны с возрастом и полом [1].

В дозозависимом исследовании общее число зарегистрированных побочных эффектов составило 9,9 %. Большинство из них (64,3 %) имели низкую интенсивность. 61,9 % побочных проявлений были связаны с лечением и после отмены препарата проходили. Переносимость дозы 30/12,5 мг была лучше по сравнению с переносимостью дозы 60/12,5 мг (3 % против 12 %) [40]. Отмена препарата понадобилась в среднем у 1,7 % пациентов. Не было отмечено повышения уровня триглицеридов крови, глюкозы, уровня мочевины, липопротеинов низкой плотности на фоне комбинированной терапии.

Важно, что в двух сравнительных исследованиях комбинация «зофеноприл + ГХТ» 30/12,5 мг имела такую же переносимость, как и монотерапия зофеноприлом 30 мг. Комбинация не оказывала отрицательного действия на ЧСС [15]. В параллельных группах сравнения количество пациентов, прекративших терапию из-за побочных эффектов, в группе комбинированной терапии зофеноприлом и ГХТ по сравнению с группой монотерапии зофеноприлом составило 6 % против 11 % соответственно [12].

В post hoc анализе, проведенном у пациентов с метаболическим синдромом, количество больных, у которых развились побочные реакции, связанные с приемом препарата, было одинаковым: 19,2 % пациентов с метаболическим синдромом и 15,5 % пациентов без метаболического синдрома [35]. Количество побочных эффектов было выше, но достоверно не отличалось при комбинированной терапии (22,5 %) по сравнению с монотерапией (13 %) у пациентов с метаболическим синдромом; у пациентов без метаболического синдрома при комбинированной терапии и без таковой — 18,4 % против 10 % соответственно. Количество лиц, прекративших терапию из-за побочных эффектов, в группе пациентов с метаболическим синдромом составило 4 % при монотерапии и 2 % при комбинированной терапии.

В 36-недельном открытом исследовании кашель возник только у двоих пациентов на комбинированной терапии: у одного пациента (0,8 %) с метаболическим синдромом и у одного — без метаболического синдрома (2,6 %). При комбинированной терапии новые случаи гиперлипидемии были выявлены у троих (2,3 %) пациентов, новые случаи гипергликемии — у двоих (1,6 %) пациентов и гиперурикемии — у одного (0,8 %) пациента с метаболическим синдромом, и лишь у одного пациента без метаболического синдрома была диагностирована гиперлипидемия (2,6 %).

Пациентам с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина > 45 мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата. Пациентам с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 45 мл/мин) использование комбинации «зофеноприл + гидрохлортиазид» (30/12,5 мг) не рекомендовано. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) использование комбинации «зофеноприл + гидрохлортиазид» противопоказано. Пациентам, которые получают сеансы гемодиализа, комбинация «зофеноприл + гидрохлортиазид» (30/12,5 мг) не рекомендуется.

Пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени изменение дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени использование комбинации «зофеноприл + гидрохлортиазид» (30/12,5 мг) противопоказано.

Таким образом, все исследования продемонстрировали хорошую переносимость комбинации зофеноприла и гидрохлортиазида, в том числе и у пациентов с метаболическим синдромом.

Эффективность зофеноприла в комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с метаболическими нарушениями

Метаболический синдром (МС) характеризуется сочетанием различных факторов риска, таких как абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе или инсулинорезистентность. Пациенты с метаболическим синдромом имеют риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в 2–3 раза выше по сравнению со здоровыми людьми, а у пациентов с наличием сахарного диабета этот риск возрастает в 5 раз. У данной категории пациентов оптимальным является лечение, которое не ухудшает метаболический профиль, а если возможно, то и улучшает его.

Метаанализ 12 рандомизированных исследований показал уменьшение числа новых случаев сахарного диабета на 27 % на фоне лечения ингибиторами АПФ [19–21]. Ингибиторы АПФ показали себя положительно в плане лечения АГ, которая сочетается с ожирением и дислипидемией. Был проведен *post hoc* анализ подгрупп пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, дислипидемией. Фиксированная комбинация была более эффективна по сравнению с монотерапией даже у пациентов высокого риска. Эти данные имеют большое клиническое значение, так как у пациентов с метаболическим синдромом чаще наблюдается резистентность к антигипертензивной терапии и существует необходимость в назначении комбинированной терапии. 198 из 256 пациентов с метаболическим синдромом, согласно критериям АТР III, были отобраны в анализ. На фоне фиксированной комбинированной терапии зофеноприлом и ГХТ снижение АД было одинаковым в подгруппах с метаболическим синдромом и без такового. У пациентов с метаболическим синдромом наблюдалась разница в

снижении АД на фоне монотерапии или комбинированной терапии. Так, на фоне комбинации снижение составило 9,8 мм рт.ст. для систолического АД и 4,4 мм рт.ст. для диастолического АД, а на фоне монотерапии — 8,5 и 3,5 мм рт.ст. соответственно.

Post hoc анализ был проведен у пациентов с повышением уровня глюкозы крови натощак (111 пациентов) и у пациентов с дислипидемией (34 пациента). Через 12 недель терапии комбинацией «зофеноприл + ГХТ» (30/12,5 мг) АД значительно снизилось, в особенности САД (-22 мм рт.ст.), по сравнению с монотерапией зофеноприлом 30 мг. Так, снижение офисного АД составило в группе нарушенной толерантности к глюкозе $-22/15$ мм рт.ст., а в группе с дислипидемией $-25/16$ мм рт.ст.

Эффективность зофеноприла в комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов со сниженной функцией почек

Нарушение функции почек часто встречается у пациентов с АГ и является предиктором развития сердечно-сосудистых событий [48]. Недавний метаанализ с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов к АТ II показал, что эти группы препаратов способствуют замедлению прогрессирования хронического заболевания почек (ХЗП) благодаря их ренопротекторным свойствам [24]. В *post hoc* анализе большинство пациентов на комбинированной терапии имели незначительно нарушенную функцию почек, часть — нормальную функцию почек или умеренное нарушение функции почек. Пациентов с тяжелым нарушением функции почек не было. У всех пациентов снижение показателей АД было эквивалентным независимо от функции почек, но значительно более выраженным по сравнению с монотерапией, особенно у пациентов с незначительно нарушенной функцией почек. Таким образом, лечение ингибиторами АПФ в комбинации с тиазидными диуретиками эффективно и у пациентов с нарушенной функцией почек.

Заключение

АГ и другие факторы риска (сахарный диабет, дислипидемия) способствуют активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и играют ключевую роль в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Ангиотензин II — эффекторная молекула РААС. Препараты, ингибирующие ангиотензин II, такие как ингибиторы АПФ, могут иметь положительный эффект в плане предупреждения поражения органов-мишеней. Такие исследования, как HOPE, EUROPA, подтверждают эффективность этой группы препаратов в снижении сердечно-сосудистой смертности, числа случаев инфаркта миокарда, инсульта [28].

Исследование SMILE продемонстрировало эффективность ингибитора АПФ зофеноприла в уменьшении смертности после инфаркта миокарда [8]. Уменьшение заболеваемости, смертности после ИМ на фоне приема ингибиторов АПФ показано и в других исследованиях, таких как SAVE, SOLVD, PREAMI [20].

Одна из основных задач врача в лечении пациента с АГ — это достижение целевых уровней АД. Использование комбинированной терапии в качестве первой линии лечения пациентов с АГ становится наиболее распространенным для всех больных, особенно для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Использование фиксированной комбинации ингибитора АПФ и диуретика способствует более быстрому достижению целевых уровней АД и освобождает врача от необходимости проведения более длительной титрации с помощью монотерапии.

Результаты дозозависимых исследований комбинации «зофеноприл + ГХТ» в сравнении с каждым компонентом в отдельности четко продемонстрировали преимущества комбинированной терапии в достижении целевых уровней АД, нормализации ДАД, лучший контроль АД при суточном мониторинговании. Доза комбинации «зофеноприл + ГХТ» 30/12,5 мг является оптимальной в плане нормализации АД, особенно у пациентов, не достигших целевого уровня АД на фоне монотерапии зофеноприлом. Профиль переносимости комбинации «зофеноприл + ГХТ» превосходит переносимость каждого компонента в отдельности. Прямое сравнение комбинации «зофеноприл + ГХТ» (30/12,5 мг) с каждым компонентом в отдельности в виде монотерапии не показало значительной разницы в возникновении серьезных побочных эффектов. Головная боль, головокружение, кашель, полиурия — наиболее часто встречаемые побочные эффекты, не зависящие от возраста и пола.

Фиксированная комбинация зофеноприла с гидрохлортиазидом (30/12,5 мг) продемонстрировала потенциальные возможности сердечно-сосудистой протекции, предупреждение поражения органов-мишеней, предупреждение развития почечной недостаточности. Длительные исследования в будущем дадут больше информации о роли новой комбинации в терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Список литературы

1. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2007. — Vol. 7. — P. 17-24.
2. 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. — Vol. 332. — P. 80-85.
3. Bălan H., Popescu E., Angelescu G. Comparing different treatment schedules of Zomen (zofenopril) // *Rom. J. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 49. — P. 75-84.
4. Bhoola K.D., Figueroa C.D., Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases // *Pharmacol. Rev.* — 1992. — Vol. 44. — P. 1-80.
5. Borghi C., Ambrosioni E., Magnani B. Effects of the early administration of zofenopril on onset and progression of congestive heart failure in patients with anterior wall acute myocardial infarction. The SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 317-322.
6. Borghi C., Ambrosioni E., Omboni S. et al. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1256-1264.
7. Borghi C., Ambrosioni E., Novo S. et al. 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. — Vol. 35. — P. 416-423.
8. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D. 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. — Vol. 12. — P. 665-672.
9. Borghi C., Bacchelli S., Degli Esposti D. Long-term clinical experience with zofenopril // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2012. — Vol. 10. — P. 973-982.
10. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye-binding // *Anal. Biochem.* — 1976. — Vol. 72. — P. 248-254.
11. Buczko W., Kramkowski K., Mogielnicki A. Are the endothelial mechanisms of ACE-Is already established? // *Pharmacol. Rep.* — 2006. — Vol. 58. — P. 126-131.
12. Buikema H., Monnick S.H., Tio R.A. et al. Comparison of Zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure // *Br. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1999-2007.
13. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 840-844.
14. Chopra M., Beswick H., Clapperton M. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE inhibitors // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 330-340.
15. 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. — Vol. 15. — P. 891-895.
16. Danser A.H. Local renin-angiotensin systems // *Mol. Cell. Biochem.* — 1996. — Vol. 157. — P. 211-216.
17. Erdős E.G. Conversion of angiotensin I to angiotensin II // *Am. J. Med.* — 1976. — Vol. 60. — P. 749-759.
18. Evangelista S., Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril // *J. Int. Med. Res.* — 2005. — Vol. 33. — P. 42-54.
19. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients // *Blood Press Suppl.* — 2007. — Vol. 2. — P. 19-24.
20. Ferrari R., Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 27, № 166(6). — P. 659-66.

21. Gagnon C., Legault F., Geraldès P. Diverse effects of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on prevention of cardiac hypertrophy and collagen distribution in spontaneously hypertensive rats // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 97. — P. 373-381.
22. Galderisi M., de Divitiis O. Risk factor-induced cardiovascular remodelling and the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 51. — P. 523-531.
23. Hayakawa H., Hirata Y., Suzuki E., Sugimoto T., Matsuoaka H., Kikuchi K. et al. Mechanisms for altered endothelium-dependent vasorelaxation in isolated kidneys from experimental hypertensive rats // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 264. — P. H1535-H1541.
24. Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K. et al. Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — Vol. 4. — P. 1-358.
25. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R. et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation // *Chronobiol. Int.* — 2013. — Vol. 30. — P. 280-314.
26. Izzard A.S., Rizzoni D., Agabiti-Rosei E. et al. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 247-250.
27. Kalender A.M., Dogan A., Bakan V. et al. Effect of Zofenopril on regeneration of sciatic nerve crush injury in a rat model // *J. Brachial. Plex. Peripher. Nerve Inj.* — 2009. — Vol. 9. — P. 4-6.
28. Linz W., Wiemer G., Schaper J. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors, left ventricular hypertrophy and fibrosis // *Mol. Cell. Biochem.* — 1995 — Vol. 147. — P. 89-97.
29. Liu Y.H., You Y., Song T., Wu S.J., Liu L.Y. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rat aortas by homocysteine thiolactone and attenuation by captopril // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 155-161.
30. Malacco E., Piazza S., Omboni S. et al. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study // *Clin. Drug Investig.* — 2005. — Vol. 25. — P. 175-182.
31. Mallion J.M. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension // *Blood Press Suppl.* — 2007. — Vol. 2. — P. 13-18.
32. Mancía G., Giannattasio C., Seravalle G. et al. Protective effects of renin-angiotensin blockade beyond blood pressure control // *J. Hum. Hypertens.* — 2009. — Vol. 23. — P. 570-577.
33. Mori T., Nishimura H., Ueyama M. et al. Comparable effects of angiotensin II and converting enzyme blockade on hemodynamics and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats // *Jpn. Circ. J.* — 1995. — Vol. 59. — P. 624-630.
34. Napoli C., Cicala C., D'Armiento F.P. et al. Beneficial effects of ACE-inhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // *Gen. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 467-477.
35. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan // *Blood Press Suppl.* — 2007. — Vol. 2. — P. 7-12.
36. De Nigris F., D'Armiento F.P., 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. — Vol. 81. — P. 107-115.
37. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension // *Blood Press Suppl.* — 2007. — Vol. 2. — P. 25-30.
38. Pasini A.F., Garbin U., Nava M.C. et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 20. — P. 443-450.
39. Palatini P., Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 1799-1801.
40. Sacco G., Bigioni M., Evangelista S. et al. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat // *Eur. J. Pharmacol.* — 2001 — Vol. 414. — P. 71-78.
41. Safar M.E., Blacher J., Staessen J.A. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial // *Lancet.* — 1998. — Vol. 15, № 352(9127). — P. 573.
42. Schiffrin E.L., Hayoz D. How to assess vascular remodelling in small and medium-sized muscular arteries in humans // *J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 15. — P. 571-584.
43. Šimko F., Šimko J., Fábryová M. ACE-inhibition and angiotensin II receptor blockers in chronic heart failure: pathophysiological consideration of the unresolved battle // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 287-290.
44. Subissi A., Evangelista S., Giachetti A. Preclinical profile of Zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties // *Cardiovasc. Drug Rev.* — 1999. — Vol. 17. — P. 115-133.
45. Takai S., Jin D., Sakaguchi M. et al. Significant target organs for hypertension and cardiac hypertrophy by angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Hypertens. Res.* — 2004. — Vol. 27. — P. 213-219.
46. Zanchetti A., Parati G., Malacco E. Zofenopril plus hydrochlorothiazide: Combination therapy for the treatment of mild to moderate hypertension // *Drugs.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1107-1115.
47. Waeber B., Brunner H.R.; Joint National Committee in the US (JNC-VI); World Health Organization - International Society of Hypertension (WHO-ISH). The multifactorial nature of hypertension: the greatest challenge for its treatment? // *J. Hypertens. Suppl.* — 2001. — Vol. 19. — P. S9-16.
48. Vasan S., Foiles P.G., Founds H.W. Therapeutic potential of AGE inhibitors and breakers of AGE protein cross-links // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* — 2001. — Vol. 10. — P. 1977-1987.
49. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet.* — 2004. — Vol. 11-17, № 364(9438). — P. 937-52.

Получено 17.12.13 □