

Возможности современного ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла в клинической практике: кардиопротективные, антиишемические и антиатерогенные эффекты

Бубнова М. Г.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

В представленном обзоре обсуждаются вопросы назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в т.ч. перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ). Особый акцент делается на современном ИАПФ — зофеноприле. Обсуждаются его особые фармакологические свойства, рассматриваются дополнительные эффекты, связанные с кардиопротекцией, антиишемическим и антиатерогенным влияниями. Дается обо-

снование клинической эффективности зофеноприла и возможности его более широкого использования в клинической практике.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, зофеноприл, кардиопротекция.

Поступила 09/01–2013

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 102–110

Potential of the modern ACE inhibitor zofenopril in clinical practice: cardioprotective, anti-ischemic, and antiatherogenic effects

Bubnova M. G.

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review discusses various aspects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor therapy in patients with cardiovascular disease (CVD), including acute myocardial infarction (AMI). The focus is on the modern ACE inhibitor zofenopril, its specific pharmacological characteristics, and additional cardioprotective, anti-ischemic, and antiatherogenic

effects. The existing evidence of clinical effectiveness of zofenopril and its potential for a wider use in clinical practice are also addressed.

Key words: myocardial infarction, zofenopril, cardioprotection.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 102–110

К настоящему времени доказано, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является центральным регулятором функциональной активности сердечно-сосудистой и почечной систем. Это предопределяет ключевую роль РААС в развитии и прогрессировании различных сердечно-сосудистых (ССЗ) и почечных (ЗП) заболеваний. РААС — это двухуровневая система, представленная циркулирующей РААС, отвечающей за краткосрочные эффекты сердечно-сосудистой системы: вазоконстрикцию, повышение артериального давления (АД), выделение альдостерона, и тканевой РААС, влияющей на сосудистый тонус и структуру органа через длительно действующие механизмы, например, рост клеток и их гипертрофию.

Центральное место в РААС принадлежит ангиотензину (АТ) II — мощному вазоконстриктору, способному

- повышать через стимуляцию высвобождения других гормонов реабсорбцию натрия и воды, симпатическую и надпочечниковую активность,
- нарушать процессы фибринолиза, иммунной и воспалительной реакции,
- регулировать функциональные и структурные изменения миокардиальной и сосудистой ткани.

АТII образуется из своего предшественника АТI под влиянием активности ангиотензин-превращающего фер-

мента (АПФ). В свою очередь АТI вырабатывается из АТ под влиянием ренина, синтезируемого в юктагломерлярном аппарате почек. Известно, что АПФ может расщеплять и инактивировать брадикинин, действующий как сильный вазодилатор в противовес негативным эффектам АТII.

Тканевой АТII также может образовываться под действием тканевых химаз, т.е. без участия АПФ. Локальные (тканевые) РААС принимают самое активное участие в развитии таких патологических процессов, как атеросклероз, гипертрофия и фиброз, ведущих к прогрессированию ССЗ патологии и печальному итогу сердечно-сосудистого континуума пациента, т.е. к смерти.

Доказано, что ингибиторы АПФ (ИАПФ), подавляя активность АПФ, снижают продукцию АТII, обладают свойствами артериовенозных вазодилаторов, корректируют альдостерон-зависимую задержку натрия в организме, ослабляют антипролиферативное действие и вызывают антидиуретический эффект. При этом они повышают благоприятную активность таких систем как простациклины и оксид азота (NO). Клинические доказательства защитной роли ИАПФ при их использовании получены на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума: от коррекции артериальной гипертензии (АГ),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Бубнова М.Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза].

в т.ч. осложненной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) или сочетающейся с сахарным диабетом (СД), протеинурией, почечными заболеваниями до лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Клинические наблюдения свидетельствуют о способности ИАПФ проникать в ткани и локально блокировать активность АПФ. Это зависит от степени их липофильности и во многом определяет их терапевтическую эффективность. В таблице 1 представлены фармакодинамические отличия препаратов, в большей степени изученных в контролируемых, рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Снижение активности АТII в тканях сердца, эндотелии артерий, артериол и почках прерывает цепочку нейрогуморальных расстройств на клеточном уровне, возникающих при активации тканевой РААС, и препятствует патологическому ремоделированию в органах.

При лечении пациентов с ССЗ выбор класса препаратов и конкретного лекарства основывается на клинических рекомендациях и результатах РКИ. Важно помнить, что не только препараты различных классов, но и средства внутри класса могут быть более или менее предпочтительными в определенных клинических ситуациях из-за своих «дополнительных» преимуществ, приносящих большую клиническую пользу пациенту.

Особенности Зофеноприла

Зофеноприл (Зокардис[®], Берлин-Хеми/А.Менарини) — один из последних ИАПФ, появившийся в арсенале практического врача. В отличие от ряда других ИАПФ в химической структуре молекулы зофеноприла содержится свободная сульфгидрильная (-SH) группа, которая выполняет важную роль антиоксиданта [1]. Зофеноприл обладает высокой липофильностью, что определяет его хорошее проникновение в ткани (благодаря этому свойству он превосходит другие ИАПФ по своей эффективности), высокую степень абсорбции ($\pm 100\%$), выраженный захват тканью сердца и сосудов, активное (70–90%) и продолжительное (в течение 24 ч) ингибирование АПФ во всех отделах сердца, а также на периферии. Благодаря сбалансированному двойному пути элиминации (с желчью и мочой) зофеноприл может назначаться с положительным эффектом пациентам с почечными и печеночными нарушениями.

Преимущества зофеноприла — результат сочетания «классовых» эффектов ИАПФ и его специфического выраженного кардиопротективного действия.

Кардиопротективные эффекты зофеноприла

Отличительная особенность зофеноприла — это высокая кардиоселективность, которая обеспечивает быстрое и полноценное ингибирование сердечного АПФ. АПФ-ингибирующая активность зофеноприла, введенного крысам в дозе 10 мг/кг, достигала 70–90% и проявлялась уже через 4 ч в различных участках сердца (предсердиях, желудочках, полулунных клапанах) и крупных сосудах (аорте, легочной артерии) с сохранением эффекта >24 ч [2].

Благоприятные кардиопротективные свойства зофеноприла, продемонстрированные в экспериментальных исследованиях, проявляются в уменьшении и даже предотвращении повреждения миокарда на фоне ишемии/реперфузии, улучшении его сократительной способности, увеличении коронарного кровотока (КК) и снижении гемодинамических последствий АТII-зависимого ремоделирования.

При изучении влияния различных ИАПФ на КК изолированных сердец крыс показано существенное повышение КК через 5 мин после перфузии зофеноприла (в концентрации 36 мкМ), тогда как каптоприл вызывал данный эффект только при 10-кратном повышении концентрации (до 368 мкМ), а вазодилатирующий эффект рамиприлата проявлялся лишь после 20 мин перфузии [3]. Зофеноприлат (активный метаболит зофеноприла) в отличие от других ИАПФ способен в большей степени потенцировать вазодилатирующий эффект брадикинина на коронарные сосуды через брадикинин-опосредованное высвобождение NO [4].

Продемонстрировано уменьшение повреждения миокарда у крыс после приема зофеноприла *per os* [5]. Зофеноприл (в низкой концентрации 10 мкМ) восстанавливал сократимость левого желудочка (ЛЖ) изолированного сердца крысы после модулируемой ишемии, уменьшал концентрацию лактатдегидрогеназы и креатинкиназы — индикаторов жизнеспособности клеток в оттекающем от сердца перфузате и увеличивал КК [6]. Каптоприл оказывал аналогичное действие, но только при 40-кратном увеличении доз (в концентрации ~400 мкМ), в то же время введение других ИАПФ — эналаприлата или рамиприлата даже в очень высоких концентрациях (>400 мкМ) и фозиноприлата (>100 мкМ) достоверно не улучшало функцию ЛЖ [7].

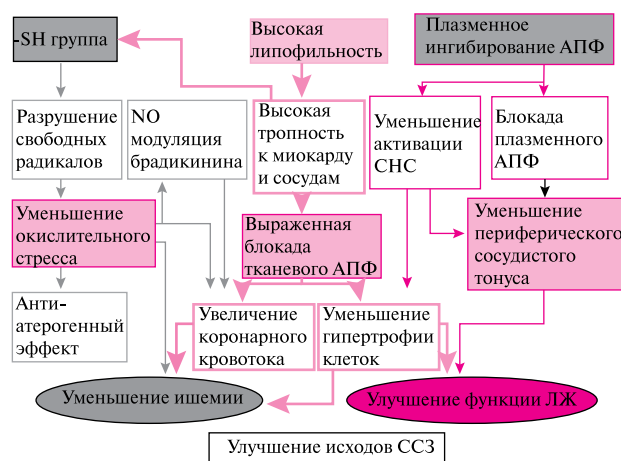
Кардиопротективные свойства зофеноприла, проявляемые при низких концентрациях, установлены в других исследованиях, и на других моделях ишемии/реперфузии. На модели ишемии/реперфузии изолированного сердца кролика продемонстрировано на фоне введения зофеноприла снижение выброса норадреналина и лактата при поддержании митохондриального гомеостаза Ca^{2+} и объема фосфорилирования, а также ослабление активности окислительного стресса (ОС) во время реперфузии [8]. На модели изолированного сердца крысы в условиях 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии зофеноприл в сравнении с лизиноприлом и эналаприлатом оказывал более значимый и статистически достоверный эффект по ограничению зоны некроза миокарда [9]. В настоящее время (на моделях *in vivo*) получены сведения о способности зофеноприла при внутривенном (в/в) введении улучшать сократительную функцию миокарда уже в ранний период постишемической реперфузии [10].

Доказано, что различные ИАПФ обладают разной способностью снижать постинфарктную дилатацию ЛЖ (предупреждать постинфарктное ремоделирование) и увеличивать продолжительность жизни при развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) после экспериментального ИМ [11, 12]. Краткосрочное (5-суточное) применение зофеноприла у крыс с острым ИМ (ОИМ) вследствие перевязки левой коронарной артерии (ЛКА) достоверно уменьшало толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), а продолжительное (6-недельное) назначение — объем и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ [13].

Применение зофеноприла предотвращало увеличение объема и ММ ЛЖ у собак с поврежденным миокардом вследствие повторных разрядов дефибрилятора, в отличие от лозартана (блокатора рецепторов АТII) [14]. Способность зофеноприла предупреждать развитие электрической нестабильности поврежденного миокарда — важная составляющая характеристики его кардиопротективных свойств. Исходно эти доказательства были получены на модели хро-

Фармакодинамические эффекты ИАПФ наиболее изученных
в контролируемых клинических исследованиях у пациентов, перенесших ОИМ

Эффект	Зофеноприл	Эналаприл	Рамиприл	Лизиноприл	Каптоприл
Липофильность	+++	+	++	0	+
Ингибирование АПФ в сердце (%):					
через 1 ч	91	12	32	22	91
через 8 ч	59	0	0	16	28
через 2 сут.	15	0	0	16	0
Периферическая вазодилатация ↑	++	+	+	+	++
Коронарный кровоток ↑	+++	+	+	+	++
↑ влияние нитратов на коронарный кровоток	+++	-	-	-	++



Примечание: СНС — симпатическая нервная система.

Рис. 1. Кардиопротективные и сосудистые механизмы действия зофеноприла.

нической ишемии и реперфузии у свиней при закрытой грудной клетке [15]. Введение зофеноприла в эксперименте свиньям во время реперфузии уменьшало содержание пуриновых метаболитов и пиковый отток катехоламинов в КК, что вело к снижению частоты возникновения желудочковых тахикардий. Механизм антиаритмического эффекта зофеноприла находится в прямой корреляции с инфаркт-лимитирующим действием и может быть связан с ограниченным образованием АПФ в миокарде. Предполагается, что АПФ проявляет проаритмический эффект за счет усиленного высвобождения норадреналина из миокардиальных симпатических нервных окончаний [16]. В связи с этим уменьшение миокардиальной концентрации АПФ и норадреналина под действием зофеноприла может лежать в основе его антиаритмического эффекта.

Таким образом, зофеноприл обладает повышенным аффинитетом к миокардиальной ткани [17]. Этот факт в совокупности с наличием SH-группы в молекуле зофеноприла может объяснять его большую кардиопротективную эффективность среди ИАПФ: способность увеличивать КК, ограничивать зону некроза миокарда во время ишемии/реперфузии, предупреждать развитие электрической нестабильности после ишемического повреждения миокарда и постинфарктное ремоделирование, а также потенцировать ишемическое preconditioning. Кардиопротективные и сосудистые механизмы действия зофеноприла представлены на рисунке 1. Кардиопротекции зофеноприла содействуют его

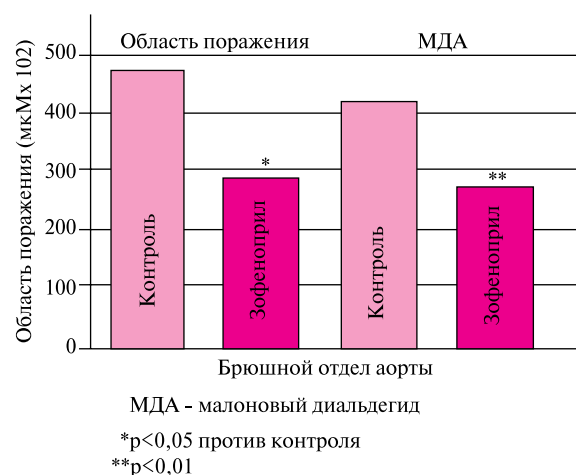


Рис. 2. Антиокислительный и антиатеросклеротический эффекты зофеноприла in vivo у кроликов линии Watanabe с наследственной ГЛП.

антиокислительные свойства — уменьшение образования активных форм кислорода (АФК) и супероксида (на >50%), вазозащитные свойства — защита эндотелия от повреждения свободными радикалами (СР), антиатеросклеротические и антиишемические действия.

Антиатерогенные эффекты зофеноприла

О положительном влиянии препарата на эндотелиальную функцию (ЭФ) судят по его способности стимулировать продукцию NO и подавлять выработку таких вазоконстрикторных факторов, как эндотелин-1 (ЭТ-1). Исследования [18,19] убедительно показали, что зофеноприл стимулирует высвобождение NO из эндотелиальных клеток более интенсивно, чем каптоприл и эналаприл, а также в большей степени, чем лизиноприл и эналаприл подавлял выработку ЭТ-1 эндотелиальными клетками.

Зофеноприлат (его активный метаболит) может улучшать ЭФ также через активизацию митоза клеток эндотелия и усиления их пролиферации, что стимулирует процессы ангиогенеза [20, 21]. Способность зофеноприла противостоять процессам атерогенеза связывают с его антипролиферативным и антимитогенным эффектами в отношении гладкомышечных клеток сосудов. Есть веские экспериментальные и клинические доказательства того, что зофеноприл является активным модулятором ЭФ [22, 23]. Зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие NO, причем как эндогенного, т.е. высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, высвобождаемого, например, из нитроглицерина.

Зофеноприл предохраняет NO от инактивации. При этом важное значение имеет активация антиокислительной системы NO, которая сопровождается снижением окисления холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ингибированием агрегации тромбоцитов, уменьшением экспрессии адгезивных молекул [24]. Зофеноприл достаточно быстро проявляет свое дозозависимое антиокислительное действие и повышает доступность NO (например, эналаприлат дает такой эффект лишь в максимальной дозе) [25].

В рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом РКИ ZAAMIS (Zofenopril After Acute Myocardial Infarction Study) сравнивали влияние зофеноприла и лизиноприла на окислительное реперфузионное повреждение у больных, подвергшихся ангиопластике после первого ИМ: зофеноприл проявлял более высокую антиокислительную активность и имел явные преимущества перед лизиноприлом. Зофеноприл в 2 раза активнее, чем эналаприл и каптоприл, подавлял продукцию активных форм кислорода и суперокислительных анионов клетками эндотелия человека, обработанных окисленными ЛНП, и в большей степени снижал уровень малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта перекисного окисления [25].

При моделировании атеросклероза у кроликов линии Watanabe с наследственной гиперлипидемией (ГЛП) показано, что зофеноприл (в дозе 0,5 мг/кг/сут. в течение 6 нед.) достоверно уменьшал перекисное окисление ЛНП (по уровню МДА), размер атеросклеротической бляшки (АБ) и содержание в ней пенных клеток, макрофагов, а также область атеросклеротического поражения брюшной аорты именно за счет своих антиокислительных свойств (рисунок 2) [26]. В пятилетнем исследовании [27] прием зофеноприла, но не эналаприла уменьшал толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) у больных АГ.

Зофеноприл, в отличие от рамиприла и атенолола, существенно снижал концентрацию циркулирующих молекул адгезии — VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин, играющих ключевую роль в инициации АБ [28]. Следует отметить благоприятное влияние зофеноприла на липидный спектр крови в виде некоторого снижения уровня общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке у пациентов с АГ [29]. Все эти данные доказывают способность зофеноприла уменьшать прогрессирование атеросклероза в сосудах. Выраженная эндотелий-протективная и антиокислительная активности зофеноприла, определенным образом реализуются в его особые кардиопротективные (антиатерогенные и антиишемические) эффекты, ведущие к снижению сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов.

Антиишемические эффекты зофеноприла

Зофеноприл — один из немногих препаратов с широким спектром терапевтического действия с одновременным влиянием на многие патогенетические звенья ишемической болезни сердца (ИБС): препарат снижает АД, уменьшает ремоделирование ЛЖ, препятствует повышению давления в ЛЖ в период ишемии, восстанавливает сократимость сердца при реперфузии, усиливает КК, уменьшает пред- и постнагрузку, ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает уровень ингибитора-1 активатора плазминогена, стимулирует высвобождение NO из эндотелия и обладает собственным антиадренергическим действием.

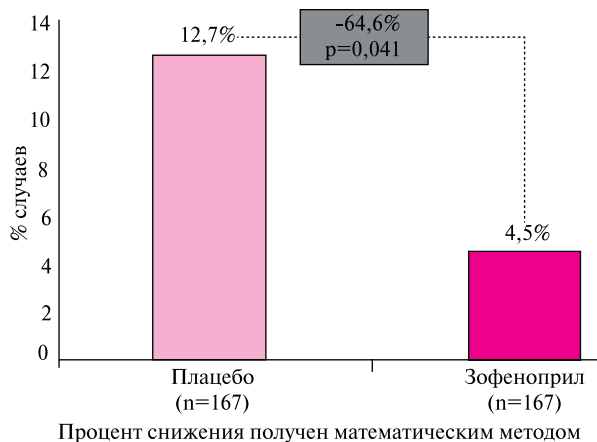


Рис. 3 Развитие основных ССО в исследовании SMILE-III ISCHEMIA.

Важно помнить, что зофеноприл, содержащий SH-группу, существенно потенцирует антиишемические эффекты нитратов и восстанавливает ранее утраченную к ним чувствительность [3]. Известно, что толерантность к нитратам развивается очень быстро, что требует постоянного увеличения их доз. В основе механизма предотвращения развития толерантности к нитратам лежат антиокислительные свойства зофеноприла, связанные с SH-группой. Такое свойство зофеноприла необходимо активно использовать в реальной клинической практике, поскольку большинство российских пациентов со стенокардией в качестве антиишемических препаратов получают именно нитраты: в исследовании ПОРА (Клиническая Программа Оценки эффективности симвастина у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или сахарным диабетом типа 2) (2008 год) — 81,6% пациентов и в исследовании ПЕРСПЕКТИВА (Перспектива антиангинальной терапии в России. Предупреждение МВ в комплексной вторичной профилактике у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями) (2010 год) — 53,3% пациентов.

Данные из экспериментальных работ об антиишемическом действии зофеноприла подтвердились в специально проведенном двойном слепом, плацебо-контролируемом РКИ SMILE (Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) -ISCHEMIA (SMILE-III ISCHEMIA), включавшем 349 больных, перенесших ОИМ и получавших тромболитическую терапию (ТЛТ) на фоне сохраненной систолической функции ЛЖ — фракция выброса (ФВЛЖ) >40% [30]. На фоне стандартной терапии 117 больных получали зофеноприл (в дозе 30–60 мг/сут.) и 172 больных — плацебо. В исследовании изучалось влияние препарата на «общую ишемическую нагрузку», включавшую сумму следующих событий: появление новых ЭКГ-изменений в т.ч. по данным 48-часового мониторинга ЭКГ, изменений ЭКГ и/или симптомов стенокардии во время нагрузочного теста, развитие повторного ИМ, потребность в проведении реваскуляризации миокарда из-за стенокардии или любых других клинических симптомов. После 6 мес. лечения зофеноприлом достоверно (vs плацебо) снижалась: частота «общей ишемической нагрузки» — 20,3% vs 35,9%, соответственно (p=0,001); частота ишемических изменений при ЭКГ-мониторировании — 10,7% vs 22,2% (p=0,0027).

Ранняя смертность больных ОИМ и степень ингибирования сердечного АПФ

Исследования	SMILE зофеноприл	ISIS-4 каптоприл	GISSI-3 лизиноприл
Различие в числе смертельных исходов в активной и контрольной группах (<24 ч/всего)	7/15	14/14	21/76
% спасенных жизней на 0-1-е сут ИМ	46,7	30,8	27,6
Ингибирование сердечного АПФ через 3 ч после приема дозы [37]	73%	62%	24%

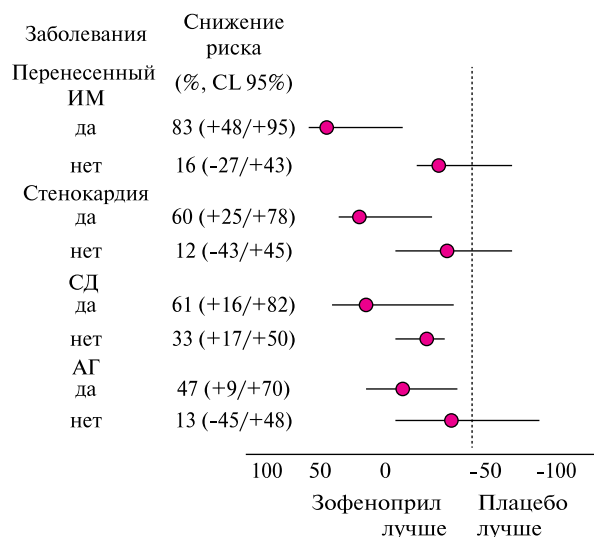


Рис. 4 Сопутствующие заболевания и снижение риска комбинированной точки в исследовании SMILE.

и выполнении нагрузочного теста — 14,2% vs 26,7% ($p=0,024$), развитие новых случаев стенокардии при нагрузке — 4,7% vs 14,3% ($p=0,017$) и серьезных нарушений ритма сердца — 3,8% vs 10,5% ($p=0,048$). Основные ССО (смерть, СН, гипотония или АГ) на терапии зофеноприлом развивались достоверно реже (рисунок 3).

Таким образом, исследование SMILE-III ISCHEMIA доказало наличие у зофеноприла антиишемических эффектов, подтвердив выводы доклинических испытаний. В исследованиях ряда других ИАПФ не был установлен антиишемический эффект у этой категории пациентов. Зофеноприл играет значимую роль во вторичной профилактике ИБС, особенно у больных, перенесших ОИМ и не имевших показания для назначения ИАПФ.

Клинические эффекты зофеноприла при ИМ

В КРИ SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation), CONSENSUS-II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II), ISIS-4 (International Study of Infarct Survival), CCS-1 (Chinese Cardiac Study), GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-3) и SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) были получены доказательства целесообразности назначения ИАПФ (каптоприл, рамиприл, трандолаприл, зофеноприл, эналаприл и лизиноприл) при ОИМ с целью улучшения прогноза жизни пациентов. Однако эффективность различных ИАПФ при ОИМ варьировала.

Данные мета-анализа исследований SAVE, AIRE и TRACE показали, что терапия ИАПФ (каптоприлом в целевой дозе 50 мг 3 раза/сут., рамиприлом в целевой

дозе 5 мг 2 раза/сут. и трандолаприлом в целевой дозе 4 мг 1 раз/сут.) снижала смертность с 29,1% до 23,4% в среднем за 2,6 года, количество повторных ИМ с 13,2% до 10,8% и госпитализаций по поводу ХСН с 15,5% до 11,9% [31].

Исследования, в которых назначение ИАПФ осуществлялось в пределах 24 ч от начала ИМ, показали, следующие результаты [32,33]:

— CONSENSUS-II — применение эналаприла в целевой дозой до 20 мг 2 раза/сут. недостоверно повышало (+10%) риск смерти (исследование было прекращено досрочно, особенно высокий риск смерти был у больных ИМ при уровне САД <90 мм рт.ст.); установлено, что эналаприл не влиял на исходы неQ-ИМ и достоверно улучшал прогноз больных при Q-ИМ.

— GISSI-3 — применение лизиноприла в целевой дозе до 10 мг/сут. снижало риск смерти на 12% ($p=0,03$).

— ISIS-4 — применение каптоприла в целевой дозе 50 мг 2 раза/сут. снижало риск смерти на 9% ($p=0,04$), а у больных, получавших нитраты, на 17%.

Исследование, в которых назначение ИАПФ осуществлялось в пределах 36 ч от начала ИМ: исследование CCS-1 с каптоприлом в дозе 12,5 мг 3 раза/сут. (только 27% больных получали ТЛТ); не было достоверного снижения 35-суточной смертности (в группе каптоприла 9,1% и плацебо 9,6%).

Мета-анализ 4-х исследований CONSENSUS II, GISSI-3, ISIS-4 и CCS-1 ($n=98\,496$) с назначением ИАПФ в ранние сроки ОИМ показал достоверное снижение общей смертности на 7% ($p<0,004$) и позволил выделить группу больных с наиболее благоприятным влиянием ИАПФ на течение и исход заболевания: возраст 65–74 года, ИМ передней стенки, уровень САД > 150 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) > 100 уд/мин, СД с наибольшим эффектом в первую нед заболевания.

Эффективность и безопасность назначения зофеноприла в лечении больных с различными формами и стадиями ОИМ оценивалась в проекте SMILE [34]. Пилотное исследование SMILE включало 204 пациента с ОИМ различной локализации, которые в первые 24 ч. рандомизировались на прием зофеноприла (30–60 мг 2 раза в сут.) или стандартной терапии (плацебо) без ИАПФ [35]. Лечение зофеноприлом ассоциировалось с небольшим снижением (в первые несколько сут) смерти — 7,8% vs 10,7% на плацебо и достоверным снижением доли пациентов с ССО (острой левожелудочковой недостаточностью, желудочковыми аритмиями, стенокардией) как в раннем, так и позднем постинфарктном периодах.

В плацебо-контролируемом РКИ SMILE-I участвовали больные ($n=1556$) ОИМ передней локализации, которые по разным причинам не получали ТЛТ. Это отличало данное исследование от других «ранних» исследований. Начальная доза зофеноприла — 15 мг/сут., целевая доза — 60 мг/сут. (была достигнута у 79% больных) или плацебо (лечение назначалось в первые

24 ч. от начала заболевания) [36]. SMILE-I должно было ответить на два главных вопроса: действительно ли ИАПФ зофеноприл улучшает прогноз больных ОИМ и способен ли даже кратковременный прием этого препарата обеспечить долгосрочное (в течение года) сохранение положительного терапевтического эффекта.

Назначение зофеноприла больным ОИМ по сравнению с плацебо достоверно снизило (за 6 нед.) общее число случаев смерти и тяжелой застойной СН на 34% ($p=0,018$), т.е. зофеноприл предотвращал 35 случаев смерти и тяжелой СН на 1 тыс. леченых больных. Показатель ранней смертности — уже в первые сут в группе зофеноприла был ниже на 46% (!) ($p=0,018$). Стенокардия в течение 6 нед. развивалась реже на зофеноприле — снижение риска на 18% vs плацебо ($p=0,08$). Очевидно, что наибольший эффект от подавления АПФ, получаемый в раннюю фазу ИМ, можно объяснить как предотвращением ремоделирования ЛЖ, так и собственным кардиопротективным действием зофеноприла. В течение годичного наблюдения общая смертность в группе зофеноприла оставалась на 29% ниже vs контрольной группы ($p=0,011$). Это произошло, главным образом, за счет уменьшения числа случаев внезапной сердечной смерти (DCC) — 12,9% vs 22,5%, снижение риска на 63%, и смерти от прогрессирующей СН — 28,5% vs 35,1%, снижение риска на 31%.

Клиническая целесообразность назначения ИАПФ в первые часы ИМ в значительной степени определялась размерами некроза: впечатляющим эффект оказался у больных с распространенным ИМ (с формированием патологического зубца Q): снижение риска на фоне зофеноприла составило 48,2% vs плацебо ($p=0,049$), в то же время снижение риска на 23% не достигло достоверности ($p=0,48$) у больных с неQ-ИМ.

Прямое сравнение результатов трех главных исследований (SMILE-I, GISSI-3 и ISIS-4) с ранним назначением ИАПФ больным ОИМ продемонстрировало более высокую клиническую эффективность зофеноприла по снижению ранней смертности vs каптоприла и лизиноприла (таблица 2). Это в значительной степени отражает способность изучаемых препаратов ингибировать сердечный АПФ (зофеноприл>каптоприл>лизиноприл) и свидетельствует о прямом вовлечении степени блокады тканевой РААС в терапевтические эффекты ИАПФ у пациентов с ОИМ [38, 39]. Это вместе с проведенными доклиническими исследованиями доказывает, что зофеноприл является серьезным кардиопротективным средством по сравнению с различными представителями того же класса.

К потенциальным позитивным механизмам кардиопротекции зофеноприла при ОИМ можно отнести следующие: снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ, раннее улучшение диастолической функции, снижение симпатической стимуляции, восстановление баланса между потребностью и доставкой кислорода в миокард, положительное влияние на повреждение миокарда вследствие реперфузии, уменьшение размеров зоны некроза миокарда, стимулирование активации эндогенного фибринолиза.

Насколько безопасно в плане развития гипотонии назначение ИАПФ в ранние сроки ОИМ? Ответ на этот вопрос был дан в сравнительном, двойном слепом, контролируемом РКИ SMILE-II ($n=1024$). Установлено достоверное преимущество липофильного зофеноприла (в стартовой дозе 7,5 мг/сут. с повышением дозы до 30 мг

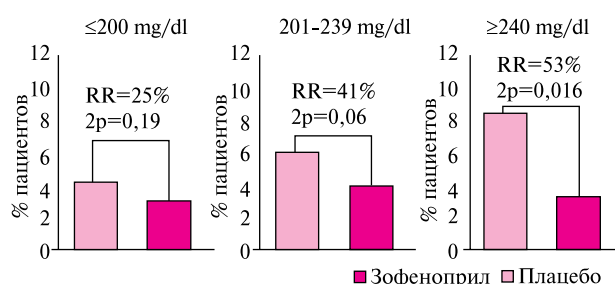


Рис. 5 Влияние зофеноприла на смертность и тяжелую ХСН у больных с различным уровнем ОХС в исследовании SMILE.

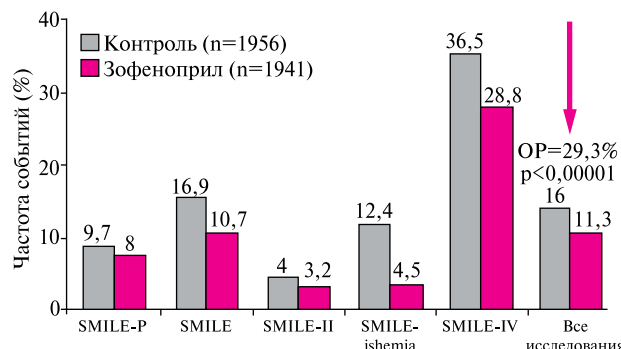


Рис. 6 Частота крупных ССО у больных ОИМ, получавших раннюю терапию зофеноприлом, по сравнению с контрольными группами в программе SMILE.

2 раза/сут.) по сравнению с гидрофильным лизиноприлом (в стартовой дозе 2,5 мг/сут. с титрованием дозы до 10 мг/сут.) по клинической эффективности и безопасности у больных ОИМ передней стенки, которым проводилась ТЛТ [40]. Лечение начинали в первые 12 ч после завершения ТЛТ и продолжали в течение 6 нед. В группе больных, получавших зофеноприл, смертность была несколько ниже (3,2%), чем у принимавших лизиноприл (4,0%). Общая частота развития выраженной гипотонии, связанной с самим заболеванием, при лечении зофеноприлом и лизиноприлом достоверно не различалась — 10,9% и 11,7% соответственно ($p=0,38$). Но частота развития лекарственной гипотонии была достоверно ниже на зофеноприле, чем на лизиноприле как в первые 48 ч — 3,2% и 5,8% соответственно ($p=0,031$) и через 5 сут. — 4,4% vs 7,7% ($p=0,017$), так и через 6 нед. — 6,7% vs 9,8% ($p=0,048$). Эти аргументы свидетельствуют о предпочтительности использования в первые часы ИМ, когда риск гипотензивных реакций особенно велик, именно зофеноприла.

Можно полагать, что меньшее число развития тяжелой гипотонии на терапии зофеноприлом против лизиноприла в большей степени определялось их разной способностью влиять на деградацию брадикинина [41]. Как показано в доклинических наблюдениях, гемодинамические эффекты зофеноприла в меньшей степени, чем эффекты других ИАПФ зависят от активности кининовой системы, которая играет важную роль в ранней гипотензивной реакции пациентов с ИМ, особенно на фоне лечения стрептокиназой [42]. Вместе с тем сглаженный эффект зофеноприла на профиль АД во время острой фазы ИМ, обусловленный меньшим его влиянием

на деградацию брадикинина, может быть компенсирован после ИМ у пациентов с АГ присутствием SH-группы в молекуле препарата, которая повышает доступность и функциональную активность NO на эндотелиальном уровне. Существенные различия между зофеноприлом и лизиноприлом в такой специфической ситуации были продемонстрированы ранее [43]. Способность зофеноприла предотвращать избыточное снижение АД во время острой фазы ИМ и в то же время эффективно контролировать АД у пациентов с АГ позволила говорить о наличии у препарата определенной «фармакологической пластичности», которая весьма полезна в клинических ситуациях, связанных с нестабильностью гемодинамики. Поэтому зофеноприл (при соблюдении режима дозирования) может безопасно назначаться пациентам с ОИМ, получающим ТЛТ. Использование зофеноприла позволяет увеличить долю пациентов с ОИМ, которых можно безопасно лечить ИАПФ.

Клинические эффекты зофеноприла в особых группах пациентов

В рамках программы SMILE было произведено всестороннее изучение липофильного ИАПФ зофеноприла при ОИМ в различных клинических ситуациях [44].

Пожилые. У пожилых пациентов (>70 лет) с ОИМ влияние зофеноприла на первичные и вторичные конечные точки в исследовании SMILE было сопоставимо с таковым у пациентов среднего возраста. При этом не потребовалось никакой коррекции дозы.

Больные АГ. В подгруппе больных АГ ($n=565$, 39,2%), прием зофеноприла с первых часов ИМ в течение 6 нед. снижал относительный риск смерти или тяжелой ХСН на 40% ($2p<0,05$) и к концу года риск смерти на 39% ($2p<0,05$). Частота ХСН легкой и средней степени тяжести в группе зофеноприла также была значительно снижена — 9,4% vs 14,1% в группе плацебо ($2p<0,05$) [44]. При этом профилактическая эффективность зофеноприла в группе больных АГ в анамнезе оказалась значительно выше, чем у нормотоников — снижение на 39,3% ($p<0,05$) vs 23,4% ($p=0,022$), соответственно. Раннее назначение зофеноприла больным АГ позволяет на 1 тыс. леченых сохранить 25 жизней и предотвратить 61 случай смерти и тяжелой СН.

Пациенты с СД. Действие зофеноприла было изучено у 303 (20,0%) больных СД [45]. Лечение в течение 6 нед. больных данной группы зофеноприлом привело к значимому снижению частоты как первичной конечной точки — 8,6% vs 18,3% на плацебо ($p=0,019$), так и тяжелой СН — 0% vs 7,3% ($p=0,001$).

При этом эффект от лечения зофеноприлом при СД был больше, чем при его отсутствии. В то же время годовая смертность значительно снизилась у больных без СД — 9,1% vs 13,8% на плацебо ($p=0,010$), чем у диабетиков — 13,7% vs 16,5% на плацебо ($p=0,52$). Результаты исследования SMILE подчеркивают необходимость длительного лечения зофеноприлом пациентов, перенесших ИМ и страдающих СД: как показывают расчеты, у больных ИМ в анамнезе раннее назначение зофеноприла позволяет предотвратить 93 случая смерти и тяжелой СН на 1 тыс. леченых больных.

Пациенты со стенокардией и ИМ в анамнезе. Клиническая польза зофеноприла существенно увеличивается у пациентов, имевших в анамнезе стенокардию или ИМ (рисунок 4). Положительные эффекты лечения зофеноприлом у этих категорий пациентов объясняются

модуляцией факторов, ассоциированных с АПФ и ответственных за прогрессирование ИБС и атеросклероза: АГ, ремоделирование ЛЖ, коронарная вазодилатация, агрегация тромбоцитов, уровень активности тканевого активатора плазминогена-1, симпатoadреналовой системы (САС) и др. В этом же аспекте обсуждается вклад доказанных в эксперименте антиишемических свойств зофеноприла.

Пациенты с метаболическим синдромом (МС). Из 1418 пациентов с острым ИМ, включенных в ретроспективный анализ исследования SMILE, МС был у 686 пациентов (48,3%) [47]. За 6 нед. лечения зофеноприлом снижение смертности или тяжелой СН составляло у пациентов с МС — 29,4% ($p=0,048$) и без МС — 19,1% ($p=0,071$), т.е. было более выражено при МС. Это очень важно с клинической точки зрения, поскольку доля лиц с МС в общей популяции весьма велика и продолжает увеличиваться [47]. Причина, по которой зофеноприл достаточно эффективен у больных с МС, кроется в самих механизмах его развития, связанных с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией (ГИ). Такие нарушения часто сопровождаются повышением экспрессии РААС на тканевом уровне, что и обуславливает плохой прогноз в отношении прогрессирования ССЗ у больных с МС. Зофеноприл способен воздействовать на данный механизм через блокирование тканевой РААС.

Пациенты с гиперхолестеринемией (ГХС). Профилактическое действие зофеноприла на риск ССО подтвердилось у пациентов с ОИМ, имевших повышенный уровень ХС в крови (рисунок 5) [48].

Комбинация ИАПФ с другими препаратами

Результаты РКИ с ИАПФ свидетельствуют о целесообразности их сочетания с другими препаратами, которые принимают пациенты, перенесшие ИМ. В первую очередь, речь идет о приеме стратегических для больных с ИМ фармакопрепаратов: антиагрегантов — ацетилсалициловой кислоты (АСК) и β -адренолокаторов (β -АБ). Согласно современным рекомендациям ИАПФ рассматриваются как средства рациональной фармакотерапии при лечении больных АГ, СД, признаками дисфункции ЛЖ или симптомами СН.

Проблема сочетанного использования ИАПФ с АСК имеет некоторые противоречия. ИАПФ активно высвобождает вазодилатирующие простагландины, тогда как АСК блокирует циклооксигеназу. Отсюда закономерно предположить, что ингибирование синтеза простаглицина АСК может уменьшать вазодилатирующие свойства ИАПФ [49]. Клинический эффект ИАПФ может снижаться на фоне приема АСК, особенно у пациентов с дисфункцией ЛЖ и СН. Так в исследовании HOPE-TOO у больных, получавших АСК, эффективность рамиприла была достоверно ниже [50]. В то же время в мета-анализе [51] показано, что у 86484 пациентов, получавших ИАПФ с АСК, различий в показателях 30-суточной смертности не было.

Целью двойного слепого, проспективного исследования SMILE-IV было выяснить, имеются ли различия в эффективности зофеноприла (60 мг) и рамиприла (10 мг) при их одновременном приеме с АСК у больных с дисфункцией ЛЖ после ОИМ ($n=771$) [52]. Несмотря на то, что оба ИАПФ хорошо снижали АД, у больных, получавших зофеноприл, годовая смертность и госпитализация по поводу ССО были ниже, чем у больных, получавших рамиприл (снижение риска на 30%, $p=0,028$). Преимущества зофеноприла перед рамиприлом особенно

были очевидны у пожилых пациентов (>65 лет), больных со сниженной функцией почек, а также страдающих АГ.

В отличие от рамиприла фармакологическая активность зофеноприла под действием АСК (по данным *post-hoc* анализа исследования SMILE) не изменяется, т.е. клиническая эффективность зофеноприла у больных, получавших и не получавших АСК, одинакова. Итак, результаты исследования SMILE-IV свидетельствуют о явном преимуществе зофеноприла перед рамиприлом при комбинации ИАПФ с АСК: зофеноприл эффективнее рамиприла и/или меньше фармакодинамически взаимодействует с АСК. Это, очевидно, связано с особенными уникальными механизмами действия зофеноприла.

Благодаря своим химическим свойствам, эффективный сульфгидрильный ИАПФ — зофеноприл, характеризующийся высокой липофильностью, антиокислительными и кардиопротективными свойствами, может быть рекомендован для лечения и профилактики ССЗ и, в частности, ИМ. Согласно суммарным результатам всех исследований программы SMILE, частота крупных ССО у больных ИМ, получавших раннюю терапию зофеноприлом, была существенно ниже — снижение относительного риска (ОР) на 29,3% ($p < 0,00001$) (рисунок 6).

Литература

1. Mak T, Freedman AM, Dickens BF, et al. Protective effects of sulphhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochemical. Pharmacology* 1990; 40 (9): 2169–75.
2. Sun Y, Mendelsohn FA. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart, kidney, and serum studied ex vivo after administration of zofenopril, captopril, and lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (4): 478–86.
3. Van Gilst WH, De Graeff PA, De Leeuw MJ, et al. Converting enzyme inhibitors and the role of sulphhydryl group in the potentiation of exo- and endogenous nitrovasodilators. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 429–36.
4. De Graef PA, Van Gilst WH. The effect of bradykinin on coronary flow and its potentiation by SH-containing ACE-inhibitors. *Recent Prog Kinins* 1992; 38: 110–8.
5. 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; 414: 71–8.
6. Grover GJ, Sleph PG, Dzwonczyk S, et al. Effects of different angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic isolated rat hearts: relationship between cardiac ACE inhibition and cardioprotection. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257: 919–29.
7. Liu X, Engelman RM, Ronson JA, et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulphhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 437–43.
8. Ferrari R, Cargnoni S, Curello C, et al. Protection of the ischemic myocardium by the converting-enzyme inhibitor zofenopril: Insight into its mechanism of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 694–704.
9. Frascarelli S, Ghelardoni S, Ronca-Testoni S, et al. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 294–9.
10. Przyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improved contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J* 1991; 121: 1319–30.
11. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg CR, et al. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406–12.
12. Sweet CS, Emmert SE, Stabilito II, et al. Increased survival in rats with congestive heart failure treated with enalapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 636–42.
13. Pinto YM, Van Wijngaarden J, Van Gilst WH, et al. The effects of short and long-term treatment with an ACE-inhibitor in rats with myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 1991; 86 (Suppl. 1): 165–72.
14. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, et al. Relative effects of alpha 1-adrenoceptor blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation* 1994; 90: 3034–46.
15. Tio AR, de Langen CD, de Graeff PA, et al. The effects of oral pretreatment with zofenopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on early reperfusion and subsequent electrophysiologic stability in the pig. *Cardiovasc Drug Ther* 1990; 4: 695–704.
16. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, et al. Behaviour of the adrenergic cardiovascular drive in atrial fibrillation and cardiac arrhythmias. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 399–404.
17. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999; 17: 115–33.
18. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95–9.
19. Buikema H, Monnick SH, Tio RA, et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulphhydryl group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130 (8): 1999–2007.
20. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999; 17: 115–33.
21. Brogelli L, Parenti A, Capaccioli S, et al. The angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril prevents endothelial cell apoptosis and promotes coronary angiogenesis in vitro. *FASEB J* 1999; 13: A528.
22. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulphydryl 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 (1): e 5.
23. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, et al. Effect of sulphydryl and non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20: 443–50.
24. 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: 891–5.

Заключение

После программы SMILE и других РКИ для клинической практики были сформулированы рекомендации о необходимости индивидуализировать подход к использованию ИАПФ в раннем постинфарктном периоде, и конкретизированы показания для их применения. Использование ИАПФ (выбор делается в пользу препаратов с доказательной базой) при ОИМ клинически наиболее эффективно после стабилизации центральной гемодинамики, при отсутствии гипотонии, или других противопоказаний для применения ИАПФ. Лечение ИАПФ следует начинать с минимальных доз и постепенно титровать до индивидуально переносимой дозы у всех пациентов, перенесших ОИМ, независимо от сроков заболевания, проводимого лечения и степени риска развития осложнений, особенно при переднем ИМ, блокаде ветвей пучка Гиса, систолической дисфункции ЛЖ, клинических признаках СН, начиная с первых суток заболевания (в идеале после завершения ТЛТ). Преимущества зофеноприла становятся очевидными уже на ранней стадии болезни и могут быть обусловлены как уменьшением АТФ в крови и в тканях, так и особыми «уникальными» характеристиками препарата — его выраженными антиатерогенными, антиишемическими и кардиопротективными свойствами.

25. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95–9.
26. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical Profile of Zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovascular. Drug Reviews* 1999; 17 (2): 115–33.
27. 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: 1154.e1–8.
28. 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.
29. Lacourciere Y, Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 371–6.
30. 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.
31. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. For the ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
32. Gruppo Italiano per lo 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: 1115–22.
33. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomized factorial trial assessing early oral captopril. Oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–85.
34. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.
35. 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 (14): 101D–10.
36. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, et al. for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1995; 332: 80–5.
37. 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): 115S–30.
38. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.
39. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, et al. Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hypertens* 1989; 2 (4): 294–306.
40. 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 (1): 80–7.
41. Kobalava JD, Kijakbaev GK. Zofenopril. Clinical and pharmacological aspects. Moscow, MedExpertPress 2006. Russian (Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К. Зофеноприл. Клинико-фармакологические аспекты. Москва, ООО «МедЭкспертПресс» 2006).
42. Agostoni A, Gardinali M, Frangi D, et al. Activation of complement and kinin systems after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. A comparison between streptokinase and recombinant tissue type plasminogen activator. *Circulation* 1994; 90 (6): 2666–70.
43. Buikema H, Monnick SH, Tio RA, 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; 130 (8): 1999–2007.
44. 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. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665–72.
45. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, et al. Effects of the Early ACE-Inhibition in Diabetic Nonthrombolized Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 2003; 26 (6): 1862–8.
46. Borghi C, Cicero AFG, Ambrosioni E. On behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (3): 665–71.
47. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42–6.
48. Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S, et al. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 641–8.
49. Jhund P, McMurray JJ. Does aspirin reduce the benefit of an angiotensin converting enzyme inhibitor? Choosing between the Scylla of observational studies and the Charybdis of subgroup analysis. *Circulation* 2006; 113 (22): 2566–8.
50. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114 (25): 2850–70.
51. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *JACC* 2000; 35 (7): 1801–7.
52. 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; 35 (7): 416–23.