

Возможности современного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла в клинической практике: кардиопротективные, антиишемические и антиатерогенные эффекты

М.Г.Бубнова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава РФ, Москва

Резюме. В представленном обзоре обсуждаются вопросы назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе перенесшим острый инфаркт миокарда (ИМ). Особый акцент в статье делается на современный ИАПФ – зофеноприл. Обсуждаются его особые фармакологические свойства, рассматриваются дополнительные эффекты, связанные с кардиопротекцией, антиишемическим и антиатерогенным влиянием. В обзоре обосновываются клиническая эффективность зофеноприла и возможность его более широкого использования в клинической практике.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, зофеноприл, кардиопротекция.

Capacities of the current angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril in clinical practice: cardioprotective, anti-ischemic, and antiatherogenic effects

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary. The given review discusses the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in patients with cardiovascular diseases, including those with prior acute myocardial infarction. The paper places particular emphasis on the currently available ACE inhibitor zofenopril. It discusses its special pharmacological properties and considers its additional effects associated with cardioprotective, anti-ischemic, antiatherogenic effects. The review provides a rationale for the clinical efficacy of zofenopril and a possibility for its wider clinical application.

Key words: myocardial infarction, zofenafil, cardioprotection.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ.
E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Введение

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 разных почечных и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). 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 II (АТ II) – мощному вазоконстриктору, способному повышать (через стимуляцию высвобождения других гормонов) реабсорбцию натрия и воды, сим-

Таблица 1. 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 дня | 15 | 0 | 0 | 16 | 0 |
| Периферическая вазодилатация | ++ | + | + | + | ++ |
| КК | +++ | + | + | + | ++ |
| Влияние нитратов на КК | +++ | - | - | - | ++ |

патическую и надпочечниковую активность; нарушать процессы фибринолиза, иммунного и воспалительного ответов; регулировать функциональные и структурные изменения миокардиальной и сосудистой ткани. АТ II образуется из своего предшественника АТ I под влиянием активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В свою очередь, АТ I вырабатывается из АТ под влиянием ренина, синтезируемого в юктагломерулярном аппарате почек. Известно, что АПФ может расщеплять и инактивировать брадикинин, действующий как сильный вазодилататор в противовес негативным эффектам АТ II.

Тканевой АТ II 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 сердечно-сосудистой патологии и печальному итогу сердечно-сосудистого континуума пациента, т.е. к смерти.

Доказано, что ингибиторы АПФ (ИАПФ), подавляя активность последних, снижают продукцию АТ II, обладают свойствами артериовенозных вазодилаторов, корригируют альдостеронзависимую задержку натрия в организме, ослабляют антипролиферативное действие и вызывают антидиуретический эффект. При этом они повышают благоприятную активность таких систем, как простагланцины и оксид азота (NO). Клинические доказательства защитной роли ИАПФ при их использовании получены на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума – от коррекции артериальной гипертонии (АГ), в том числе 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 табл. 1 представлены фармакодинамические отличия препаратов, в большей степени изученных в контролируемых клинических рандомизированных исследованиях (КРИ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Снижение активности АТ II 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 КРИ. Важно помнить, что не только препараты разных групп, 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®) – один из последних ИАПФ, появившихся 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 сердечной тканью и сосудами, 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 есть 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. Y.Sun и соавт. показали, что АПФ-ингибирующая активность зофеноприла, введенного крысам в дозе 10 мг/кг, достигала 70–90% и проявлялась уже через 4 ч в разных участках сердца (предсердиях, желудочках, полулунных клапанах) и крупных сосудах (аорте, легочной артерии) с сохранением эффекта более 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 АТ II-зависимого ремоделирования.

W.Van Gilst и соавт., изучавшие влияние разных ИАПФ на КК изолированных сердец крыс, показали 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]. Зофенопри-

лат (активный метаболит зофеноприла) в отличие от других ИАПФ способен в большей степени потенцировать вазодилатирующий эффект брадикинина на коронарные сосуды через брадикининоопосредованное высвобождение NO [4].

G.Sacco и соавт. продемонстрировали уменьшение повреждения миокарда у крыс после перорального введения зофеноприла [5]. Зофеноприл (в низкой концентрации 10 мкМ) восстанавливал сократимость 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 около 400 мкМ), в то же время введение других ИАПФ – эналаприлата или рамиприла даже в очень высоких концентрациях (свыше 400 мкМ) и фозиноприлата (свыше 100 мкМ) – достоверно не улучшало функцию ЛЖ [7].

Кардиопротективные свойства зофеноприла, проявляемые при низких концентрациях, установлены и в других исследованиях, и на других моделях ишемии/реперфузии. R.Ferrari и соавт. на модели ишемии/реперфузии изолированного сердца кролика показали на фоне введения зофеноприла снижение выброса норадреналина и лактата при поддержании митохондриального гомеостаза Ca^{2+} и объема фосфорилирования, а также ослабление активности оксидативного стресса 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 введении улучшать сократительную функцию миокарда уже в ранний период постишемической реперфузии [10].

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

В исследовании K.McDonald и соавт. применение зофеноприла предотвращало увеличение массы и объема ЛЖ у собак с поврежденным миокардом вследствие повторных разрядов дефибрилятора, в отличие от лозартана (блокатора рецепторов АТ II) [14]. Способность зофеноприла предупреждать развитие электрической нестабильности поврежденно-го миокарда – важная составляющая характеристики его кардиопротективных свойств. Исходно эти доказательства были получены на модели хронической 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 инфарктлимитиру-



щим действием и может быть связан с ограниченным образованием АТ II в миокарде. Предполагается, что АТ II проявляет проаритмический эффект за счет усиленного высвобождения норадреналина из миокардиальных симпатических нервных окончаний [16]. В связи с этим уменьшение миокардиальной концентрации АТ II и норадреналина под действием зофеноприла может лежать в основе его антиаритмического эффекта.

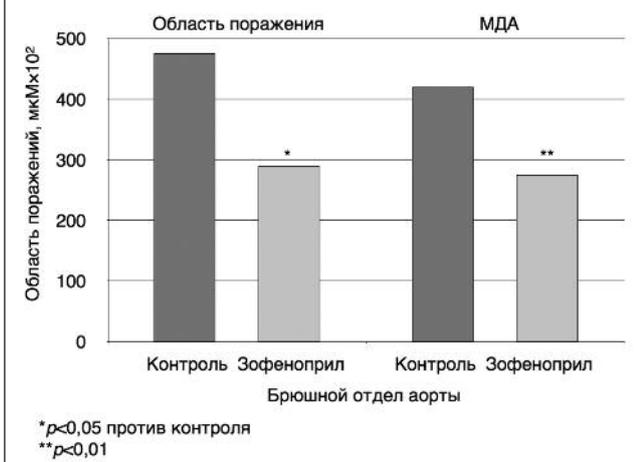
Итак, зофеноприл обладает повышенным аффинитетом к миокардиальной ткани [17]. Этот факт в совокупности с наличием SH-группы в молекуле зофеноприла может объяснять его большую кардиопротективную эффективность среди ИАПФ: способность увеличивать КК, ограничивать зону некроза миокарда во время ишемии/реперфузии, предупреждать развитие электрической нестабильности после ишемического повреждения миокарда и постинфарктное ремоделирование, а также потенцировать ишемическое прекондиционирование. Кардиопротективные и сосудистые механизмы действия зофеноприла представлены на рис. 1. Кардиопротекции зофеноприла содействуют его антиоксидантные свойства (уменьшение образования активных форм кислорода и супероксида более чем на 50%), вазозащитные свойства (защита эндотелия от повреждения свободными радикалами), 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 A.Scribner и соавт. 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, подавляет выработку ЭТ-1 эндотелиальными клетками [18, 19].

Зофеноприлат (его активный метаболит) может улучшать ЭФ также через активизацию митоза клеток эндотелия и усиление их пролиферации, что стимулирует процессы ангиогенеза [20, 21]. Способность зофеноприла противостоять процессам атерогенеза связывают с его антипролиферативным и антимитогенным действием в отношении гладкомышечных клеток сосудов. Есть веские экспериментальные и клинические доказательства того, что зофеноприл яв-

Рис. 2. Антиоксидантный и антиатеросклеротический эффекты зофеноприла in vivo у кроликов линии Watanabe с наследственной гиперлипидемией.



ляется активным модулятором ЭФ [22, 23]. Зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие NO, причем как эндогенного, т.е. высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, т.е. высвобождаемого, например, из нитроглицерина. Кроме того, зофеноприл предохраняет NO от инактивации. При этом важное значение имеет активация антиоксидантной системы NO, которая сопровождается снижением окисления холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ингибированием агрегации тромбоцитов, уменьшением экспрессии адгезивных молекул [24]. Зофеноприл достаточно быстро проявляет свое дозозависимое антиоксидантное действие и повышает доступность NO (например, эналаприлат дает такой эффект лишь в максимальной дозе) [25].

В многоцентровом двойном слепом КРИ 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 антиоксидантную активность и имел явные преимущества перед лизиноприлом. По данным исследования A.Scribner и соавт., зофеноприл в 2 раза активнее, чем эналаприл и каптоприл, подавлял продукцию активных форм кислорода, обработанных окисленными ЛПНП, и супероксидных анионов клетками эндотелия человека и в большей степени снижал уровень малонового диальдегида (МДА) – конечного продукта перекисного окисления [25].

A.Subissi и соавт. при моделировании атеросклероза у кроликов линии Watanabe с наследственной гиперлипидемией показали, что зофеноприл (в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 6 нед) достоверно уменьшал перекисное окисление ЛПНП (по уровню МДА), размер бляшки и содержание в ней пенистых клеток, макрофагов, а также область атеросклеротического поражения брюшной аорты именно за счет своих антиоксидантных свойств (рис. 2) [26]. В 5-летнем исследовании C.Naroli и соавт. прием зофеноприла (но не эналаприла) уменьшал толщину комплекса интима–медиа у больных АГ [27].

Зофеноприл в отличие от рамиприла и ателолола существенно снижал концентрацию циркулирующих молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин), играющих ключевую роль в инициации атеросклеротической бляшки [28]. Следует отметить благоприятное влияние зофеноприла на липидный спектр

крови в виде некоторого снижения уровня общего ХС и триглицеридов в сыворотке у пациентов с АГ [29]. Все эти данные доказывают способность зофеноприла уменьшать прогрессирование атеросклероза в сосудах. Выраженные эндотелийпротективная и антиоксидантная 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 уровни 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 активатора плазминогена-1, стимулирует высвобождение NO из эндотелия и обладает собственным антиадренергическим действием.

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, а это требует постоянного увеличения их доз. В основе механизма предотвращения развития толерантности к нитратам лежат антиоксидантные 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 (2008 г.) – 81,6% пациентов и в исследовании ПЕРСПЕКТИВА (2010 г.) – 53,3%.

Данные экспериментальных работ об антиишемическом действии зофеноприла подтвердились в специально проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом КРИ 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-3 ISCHEMIA), включавшем 349 больных, перенесших ОИМ и получавших тромболитическую терапию на фоне сохраненной систолической функции ЛЖ (фракция выброса более 40%) [30]. На фоне стандартной терапии 177 больных получали зофеноприл (в дозе 30–60 мг/сут) и 172 – плацебо. В исследовании изучалось влияние препарата на общую ишемическую нагрузку, включающую сумму следующих событий: появление новых изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), в том числе по данным 48-часового мониторинга ЭКГ, изменения 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 (против плацебо) снижались: частота общей ишемической нагрузки (соответственно 20,3% против 35,9%; p=0,001); частота ишемических изменений при ЭКГ-мониторировании (10,7% против 22,2%; p=0,0027) и выполнении нагрузочного теста (14,2% против 26,7%; p=0,024), развитие новых случаев сте-

нокардии при нагрузке (4,7% против 14,3%; $p=0,017$) и серьезных нарушений ритма сердца (3,8% против 10,5%; $p=0,048$). Основные ССО (смерть, СН, гипотония или АГ) на терапии зофеноприлом развивались достоверно реже (рис. 3).

Таким образом, исследование SMILE-3 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 показаний 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 разных ИАПФ при ОИМ варьировала.

Данные метаанализа M.Flather и соавт. (исследования SAVE, AIRE и TRACE) показали, что терапия ИАПФ (каптоприлом в целевой дозе 50 мг 3 раза в сутки, рамиприлом 5 мг 2 раза в сутки и трандолаприлом 4 мг 1 раз в сутки) 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]:

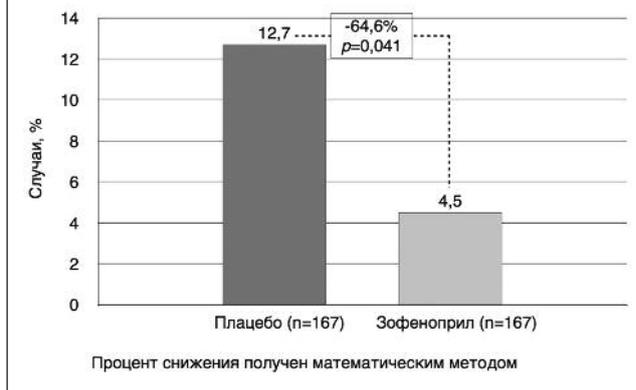
- CONSENSUS-II – применение эналаприла в целевой дозе до 20 мг 2 раза в день достоверно повышало (+10%) риск смерти (исследование было прекращено досрочно, особенно высокий риск смерти был у больных с ИМ при уровне систолического АД < 90 мм рт. ст.); установлено, что эналаприл не влиял на исходы ИМ без патологического зубца Q и достоверно улучшал прогноз больных при Q-ИМ.
- GISSI-3 – применение лизиноприла в целевой дозе до 10 мг в день снижало риск смерти на 12% ($p=0,03$).
- ISIS-4 – применение каптоприла в целевой дозе 50 мг 2 раза в день снижало риск смерти на 9% ($p=0,04$), а у больных, получавших нитраты, на 17%.

Исследование, в котором назначение ИАПФ осуществлялось в пределах 36 ч от начала ИМ:

CCS-1 – применение каптоприла в дозе 12,5 мг 3 раза в день (только 27% больных получали тромболитическую терапию) не дало достоверного снижения 35-дневной смертности (в группе каптоприла 9,1% и плацебо – 9,6%).

Метаанализ 4 исследований CONSENSUS II, GISSI-3, ISIS-4 и CCS-1 ($n=98\ 496$) с назначением ИАПФ в ранние сроки ОИМ показал достоверное снижение общей смерти (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 систоличе-

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



ского АД > 150 мм рт. ст., частота сердечных сокращений более 100 уд/мин, СД – с наибольшим эффектом в первую неделю заболевания.

Эффективность и безопасность назначения зофеноприла в лечении больных с разными формами и стадиями ОИМ оценивались в проекте SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [34]. Пилотное исследование SMILE включало 204 пациента с ОИМ разной локализации, которые в первые 24 ч рандомизировались на прием зофеноприла (30–60 мг 2 раза в день) или стандартной терапии (плацебо) без ИАПФ [35]. Лечение зофеноприлом ассоциировалось с небольшим уменьшением (в первые несколько суток) случаев смерти (7,8% против 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-контролируемое КРИ SMILE-1 включались больные ($n=1556$) с ОИМ передней локализации, которые по разным причинам не получали тромболитической терапии. 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-1 должно было ответить на два главных вопроса: действительно ли ИАПФ зофеноприл улучшает прогноз больных с ОИМ и способен ли даже кратковременный прием этого препарата обеспечить долгосрочное (в течение 1 года) сохранение положительного терапевтического эффекта.

Назначение зофеноприла больным с 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 сутки в группе зофеноприла был ниже на 46% (!) ($p=0,018$). Стенокардия в течение 6 нед развивалась реже на зофеноприле (снижение риска на 18% против 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 1 года наблюдений общая смертность в группе зофеноприла оставалась на 29% ниже против контрольной группы ($p=0,011$). Это произошло главным образом за счет уменьшения числа случаев внезапной сердечной смерти (12,9% против 22,5%, снижение риска на 63%)

Таблица 2. Ранняя смертность больных с 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 (меньше 24 ч/всего) | 7/15 | 14/14 | 21/76 |
| Спасенные жизни в 0–1-й день ИМ, % | 46,7 | 30,8 | 27,6 |
| Ингибирование сердечного АПФ через 3 ч после приема дозы, % [37] | 73 | 62 | 24 |

и смерти от прогрессирующей СН (28,5% против 35,1%, снижение риска на 31%).

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

Прямое сравнение результатов трех главных исследований (SMILE-1, GISSI-3 и ISIS-4) с ранним назначением ИАПФ больным с ОИМ продемонстрировало более высокую клиническую эффективность зофеноприла по снижению ранней смертности (против каптоприла и лизиноприла); табл. 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 [34, 38]. Это вместе с проведенными доклиническими исследованиями доказывает, что зофеноприл является серьезным кардиопротективным средством по сравнению с разными соединениями 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 КРИ SMILE-2 ($n=1024$). Установлено достоверное преимущество липофильного зофеноприла (в стартовой дозе 7,5 мг/сут с повышением дозы до 30 мг 2 раза в сутки) 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 с ОИМ передней стенки, которым проводилась тромболитическая терапия [39]. Лечение начинали в первые 12 ч после завершения тромболитизиса 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 (соответственно 3,2 и 5,8%; $p=0,031$) и через 5 дней (4,4% против 7,7%; $p=0,017$), так и через 6 нед (6,7% против 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 случаев развития тяжелой гипотонии на терапии зофеноприлом против лизиноприла в большей степени определялось их разной способностью влиять на деградацию брадикинина [40]. Как показано в доклинических наблюдениях, гемодинамические эффекты зофеноприла в меньшей степени, чем эффекты других ИАПФ, зависят от активности кининовой системы, играющей важную роль в раннем гипотензивном ответе пациентов с ИМ, особенно на фоне лечения стрептокиназой [41]. 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 ранее продемонстрированы N.Viskema и соавт. [42]. 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 доз) может безопасно назначаться пациентам с ОИМ, получающим тромболитическую терапию. Использование зофеноприла позволяет увеличить долю пациентов с ОИМ, которых можно безопасно лечить ИАПФ.

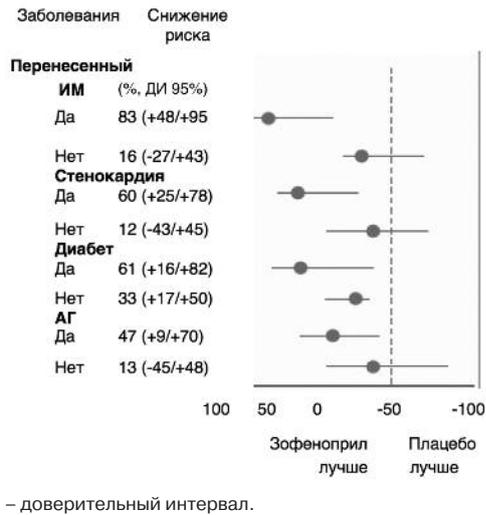
Клинические эффекты зофеноприла в особых группах пациентов

В рамках программы SMILE было проведено всестороннее изучение липофильного ИАПФ зофеноприла при ОИМ в разных клинических ситуациях [43].

Пожилые. У пожилых пациентов (старше 70 лет) с ОИМ влияние зофеноприла на первичную 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, страдающих АГ ($n=565$, т.е. 39,2%), прием зофеноприла с первых часов ИМ в течение 6 нед снижал относительный риск (ОР) 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% против 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 (соответственно снижение на 39,3%; $p<0,05$ против 23,4%; $p=0,022$). Раннее назначение зофеноприла больным

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



АГ позволяет на 1 тыс. леченых сохранить 25 жизней и предотвратить 61 случай смерти и тяжелой СН.

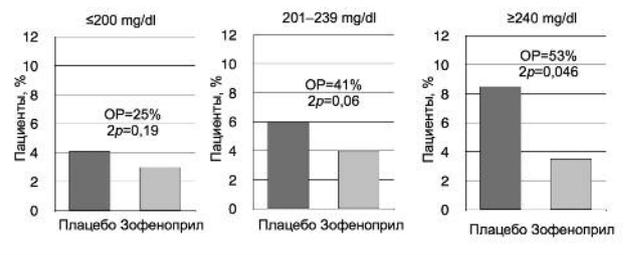
Пациенты с СД. Действие зифеноприла было изучено у 303 (20,0%) больных СД [45]. Лечение в течение 6 нед больных данной группы зифеноприлом привело к значимому снижению частоты как первичной конечной точки (8,6% против 18,3% на плацебо; $p=0,019$), так и тяжелой СН (0% против 7,3%; $p=0,001$).

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

Пациенты со стенокардией и ИМ в анамнезе. Клиническая польза зифеноприла существенно увеличивается у пациентов, имеющих в анамнезе стенокардию или ИМ (рис. 4). Положительные эффекты лечения зифеноприлом 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, симпатoadренальной системы и др.). В этом же аспекте обсуждается вклад доказанных в эксперименте антиишемических свойств зифеноприла.

Пациенты с метаболическим синдромом (МС). Из 1418 пациентов с ОИМ, включенных в ретроспективный анализ исследования SMILE, МС был у 686 пациентов (48,3%) [46]. За 6 нед лечения зифеноприлом снижение смертности или тяжелой СН составляло у пациентов с МС -29,4% ($p=0,048$), без МС -19,1% ($p=0,071$), т.е. было более выраженным 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 зифеноприл достаточно эффективен у больных с МС, кроется в самих механизмах его раз-

Рис. 5. Влияние зифеноприла на смертность и тяжелую ХСН у больных с разными уровнями общего ХС в исследовании SMILE.



вития, связанных с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Такие нарушения часто сопровождаются повышением экспрессии РААС на тканевом уровне, что и обуславливает плохой прогноз в отношении прогрессирования ССЗ у больных с МС. Зифеноприл способен воздействовать на данный механизм через блокирование тканевой РААС.

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

Комбинация ИАПФ с другими препаратами

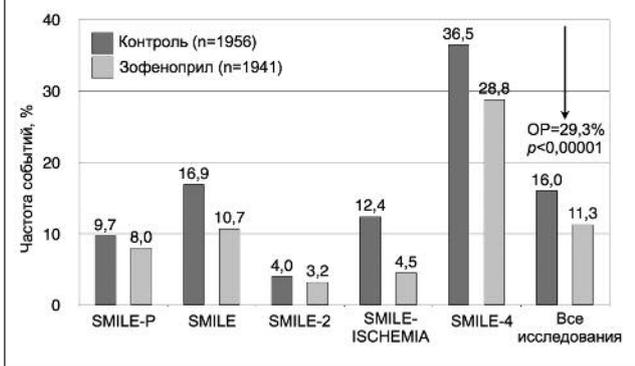
Результаты КРИ ИАПФ свидетельствуют о целесообразности их сочетания с другими препаратами, которые принимают пациенты, перенесшие ИМ. В первую очередь речь идет о приеме стратегических для больных с ИМ фармакопрепаратов – антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота – АСК) и β -адреноблокаторов (БАБ). Согласно современным рекомендациям ИАПФ рассматриваются как средство рациональной фармакотерапии в лечении больных АГ, СД, с признаками дисфункции ЛЖ или симптомами СН.

Сочетанное использование ИАПФ и 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 NOPE-TOO у больных, получавших АСК, эффективность рамиприла была достоверно ниже [50]. В то же время в метаанализе R.Latini и соавт. показано, что у 86 484 пациентов, получавших ИАПФ с АСК, различий в показателях 30-дневной смертности не было [51].

Целью двойного слепого проспективного исследования SMILE-4 было выяснить, имеются ли различия в эффективности зифеноприла (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 зифеноприл, показатели годичной смертности и госпитализаций по поводу ССО были ниже, чем у больных, получавших рамиприл (снижение риска на 30%; $p=0,028$). Преимущество зифеноприла перед рамиприлом особенно были очевидны у пожилых пациентов (старше 65 лет), больных со сниженной функцией почек, а также страдающих АГ.

В отличие от рамиприла фармакологическая активность зифеноприла под действием АСК (по данным post-hoc анализа исследования SMILE) не изменяется, т.е. клиническая эффективность зифеноприла у больных, получавших и не получавших АСК, оди-

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



накова. Итак, результаты исследования SMILE-4 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 SH ИАПФ зофеноприл, характеризующийся высокой липофильностью, антиоксидантными и кардиопротективными свойствами, может быть рекомендован для лечения ССЗ, в частности ИМ. Согласно суммарным результатам всех исследований программы SMILE частота крупных ССО у больных с ИМ, получавших раннюю терапию зофеноприлом, была существенно ниже (снижение относительного риска на 29,3%; $p < 0,00001$); рис. 6.

Заключение

После программы SMILE и других КРИ 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 индивидуальные дозы у всех пациентов, перенесших ОИМ, независимо от сроков заболевания, проводимого лечения и степени риска развития осложнений, особенно при переднем ИМ, блокаде ветвей предсердно-желудочкового пучка, систолической дисфункции ЛЖ, клинических признаках СН, начиная с первых суток заболевания (в идеале после завершения тромболитической терапии). Преимущества зофеноприла становятся очевидными уже на ранней стадии болезни и могут быть обусловлены как уменьшением АТ II в крови и тканях, так и особыми, уникальными характеристиками препарата – его выраженными антиатерогенными, антиишемическими и кардиопротективными свойствами.

Литература

1. Mak T et al. Protective effects of sulphhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 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 zofe-

3. nopril, captopril and lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (4): 478–86.
4. 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.
5. De Graef PA, Van Gilst WH. The effect of bradikinin on coronary flow and its potentiation by SH-containing ACE-inhibitors. *Recent Prog Kinins* 1992; 38: 110–8.
6. 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.
7. Grover GJ, Slep 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.
8. 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.
9. 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.
10. Frascarelli S, Gbelardoni 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.
11. 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.
12. Pfeiffer MA, Pfeiffer JM, Steinberg CR et al. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406–12.
13. 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.
14. 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.
15. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF et al. Relative effects of α_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.
16. 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 Drugs Ther* 1990; 4: 695–704.
17. 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.
18. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drugs Rev* 1999; 17: 115–33.
19. Scribner AW et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95–9.
20. 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.
21. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drugs Rev* 1999; 17: 115–33.
22. 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.
23. Napoli C, Sica V, de Nigris F et al. Sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxi-

- ductive stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148 (1): e5.
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.
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 et al. Preclinical Profile of Zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drugs Rev* 1999; 17 (2): 115–33.
27. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphydryl 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: 1154e1–8.
28. 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.
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. Borggi 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. Borggi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.
35. Ambrosioni E, Borggi 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–110D.
36. Ambrosioni E, Borggi 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–130S.
38. 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.
39. Borggi 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.
40. Кобалава ЖД, Киякбаев ГК. Зофеноприл. Клинико-фармакологические аспекты. М., МедЭкспертПресс, 2006.
41. 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.
42. Buikema H, Momink SH, Tio RA et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulphydryl group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130 (8): 1999–2007.
43. Borggi 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.
44. Borggi C, Bacchelli S, Esposti D et al. On behalf of the SMILE Study Investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12 (7): 665–72.
45. Borggi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E. Effects of the Early ACE-Inhibition in Diabetic Nonthrombolized Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 2003; 26 (6): 1862–8.
46. Borggi 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. Borggi 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. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (7): 1801–7.
52. Borggi C et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with ASA on the extent of cardiovascular risk in patients with systolic left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction (SMILE IV trial). *JACC* 2011; abstr. approved for publication.