

# Зофеноприл: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с особыми свойствами

Е.Г. Несукай

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, зофеноприл*

В середине 70-х годов прошлого века под руководством D. Cushman и M. Ondetti был синтезирован первый пероральный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – каптоприл, и с тех пор число представителей этого класса, используемых в клинической практике, увеличилось до нескольких десятков [7, 22]. Сегодня ингибиторы АПФ широко применяются для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний – от артериальной гипертензии (АГ) до сердечной недостаточности (СН), они способны как снижать риск развития осложнений АГ, так и улучшать прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца [16, 27, 28, 35].

Механизм действия ингибиторов АПФ одинаков – они способны тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II и тем самым подавлять повышенную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в крови и тканях. Вместе с тем ингибиторы АПФ значительно различаются между собой по химической структуре, мощности, биодоступности, продолжительности действия, способности влиять на тканевую РААС. В зависимости от химической структуры части молекулы, связывающейся с АПФ, ингибиторы АПФ могут быть разделены на три группы: содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл), карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл) или фосфинильную группу (фозиноприл) [5].

В начале 2013 г. на фармацевтическом рынке Украины появился оригинальный ингибитор АПФ зофеноприл. При введении в клиническую практику нового препарата важно оценить его антигипертензивную активность, наличие опре-

деленных клинических преимуществ, способность влиять на прогноз.

Зофеноприл выделяется среди класса ингибиторов АПФ физико-химическими свойствами, особенностями фармакодинамики и фармакокинетики, из которых наибольшее клиническое значение имеют его высокая липофильность, выраженная антиоксидантная активность, кардиоселективность [6, 15, 44].

После приема внутрь зофеноприл быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (96 %), становится активным после превращения в результате гидролиза (в основном в слизистой оболочке кишечника, а также в печени, легких и плазме крови) в диацидный метаболит – зофеноприлат. Биодоступность зофеноприлата составляет в среднем 78 %, в течение 60 мин после приема внутрь его плазменные концентрации достигают максимума [32, 43].

Важная отличительная особенность зофеноприла – двойной путь выведения: около 60 % препарата выводится с мочой, остальная часть (около 40 %) – с желчью и калом [25, 26].

Зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ более выраженным и длительным торможением активности АПФ в сердце и сосудах, поскольку это один из наиболее липофильных ингибиторов АПФ. Какое значение имеет высокая липофильность? Благодаря этому свойству препарат легко проникает в органы и ткани, проявляя особое сродство к сердцу и сосудам и вызывает значительное (на 70–90 %) подавление чрезмерной активности тканевой РААС в сердце, при этом эффект сохраняется в течение 24 ч. Выраженное и продолжительное ингибирование АПФ в сердце обуславливает длительный антиишемический и кардиопротективный

эффект (в том числе регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ)), с накоплением зофеноприлата в сосудах связывают его способность защищать сосудистый эндотелий от повреждения свободными радикалами и уменьшать инактивацию оксида азота [6, 31, 39].

Зофеноприл относится к длительно действующим сульфгидрильным ингибиторам АПФ. Считается, что сульфгидрильные ингибиторы АПФ отличаются от несульфгидрильных наличием особых свойств [4]. Уникальность его молекулы состоит в наличии двух сульфгидрильных групп, из которых одна образует тиоэфирную связь с бензоильным остатком, а другая прочно связана с фениловым остатком, что имеет большое значение в клинической практике. Именно с наличием SH-групп в структуре молекулы зофеноприла связывают его антиоксидантную активность в сердечной ткани – способность противодействовать окислительному стрессу, связывать свободные радикалы, которые являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов [45, 49]. Кардиопротективное действие зофеноприла связано не только с его антиоксидантной активностью, но и со способностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность внутрисердечной РААС [21, 41].

Антиоксидантные свойства сульфгидрильной группы и протективный эффект зофеноприла на эндотелий осуществляется, как было показано в целом ряде экспериментальных исследований, за счет его воздействия на оксид азота (NO): активизируя эндотелиальную NO-синтазу, он более значимо, чем другие ингибиторы АПФ, не имеющие SH-групп в структуре молекулы, подавляет выработку вазоконстрикторных факторов (ингибирует высвобождение эндотелина-1) и молекул адгезии, стимулирует продукцию оксида азота и, таким образом, уменьшает эндотелиальную дисфункцию [19, 20, 26].

С выраженным антиоксидантным действием зофеноприла ассоциируется уменьшение повреждения миокарда и быстрое восстановление коронарного кровотока в условиях ишемии – реперфузии, что проявляется в уменьшении высвобождения креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, более быстром восстановлении сократительной способности ЛЖ. В ишемизированном миокарде зофеноприл увеличивает образование простагландинов, которые, как считается, играют кардиопротективную роль, и этот эффект также, вероятнее всего,

связан с наличием SH-групп [23, 36, 37, 40]. Учитывая, что нарушение эндотелиальной функции (в том числе, уменьшение высвобождения оксида азота) имеет большое значение в патогенезе АГ, таи атеросклероза, NO-сберегающее действие зофеноприла делает его препаратом выбора для длительного лечения АГ, а также сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [22, 33, 42].

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения зофеноприла при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Зофеноприл обладает дозозависимым эффектом в диапазоне 7,5–60,0 мг/сут, средняя начальная терапевтическая доза составляет 30 мг/сут, при необходимости дозу увеличивают до 60 мг/сут. Несмотря на относительно короткий период полужизни зофеноприла в плазме крови, отмечено, что его антигипертензивный эффект при однократном приеме в день сохраняется более 24 ч, что обеспечивает профилактику подъемов артериального давления (АД) и эпизодов ишемии в ранние утренние часы, когда риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта) наибольший. Антигипертензивный эффект зофеноприла хорошо изучен в ходе различных по масштабу международных плацебоконтролируемых и рандомизированных клинических исследований. В целом было выявлено, что при неосложненной мягкой и умеренной АГ зофеноприл в дозе 30–60 мг/сут обладает сопоставимой эффективностью и переносимостью по сравнению с антигипертензивными препаратами основных классов [2, 3, 24, 29, 48, 51]. В многоцентровом рандомизированном исследовании, в котором у пожилых больных с АГ двойным слепым методом сравнивали антигипертензивный эффект зофеноприла и лизиноприла, было показано, что зофеноприл лучше переносился, чем лизиноприл, и реже требовал отмены в связи с побочными эффектами [30].

В связи с тем, что эссенциальная АГ часто сочетается с другими заболеваниями (прежде всего с ишемической болезнью сердца и хронической СН), выбор антигипертензивного средства должен рассматриваться с учетом его эффективности при этих патологиях [34].

Назначение ингибиторов АПФ при ИМ долгое время было предметом дискуссии. С одной стороны, их применение в первые часы острого ИМ должно быть максимально эффективным с

точки зрения уменьшения/предупреждения постинфарктного ремоделирования сердца на наиболее ранних этапах его возникновения. С другой стороны, это может быть опасным в случае нестабильной гемодинамики, когда вазодилататоры из-за снижения АД могут вызвать уменьшение коронарного кровотока и ишемическое повреждение миокарда.

Применению зофеноприла при ИМ посвящено значительное количество публикаций [1, 8, 9, 11, 46]. Так, в ряде экспериментальных исследований, выполненных на животных, показан благоприятный эффект зофеноприла на коронарный кровоток, а также его способность предотвращать или уменьшать повреждение миокарда, вызванное ишемией и реперфузией, снижать электрическую нестабильность миокарда, а также блокировать ангиотензинзависимое постинфарктное ремоделирование миокарда [38, 47, 50].

Для оценки применения зофеноприла при лечении различных групп пациентов с острым ИМ была проведена крупная исследовательская программа SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), включающая ряд рандомизированных клинических исследований [10, 13, 14].

Пилотное открытое рандомизированное исследование SMILE было ориентировано на оценку безопасности зофеноприла и включало 204 пациента с острым ИМ, не получавших тромболитической терапии и которым в течение первых 24 ч после начала ИМ был назначен зофеноприл (30 мг 2 раза в день после периода титрования) или традиционное лечение, не включавшее ингибитор АПФ, период лечения продолжался в течение 12 мес после рандомизации. Исследование выявило уменьшение ранней смертности в группе больных, получавших зофеноприл (7,8 по сравнению 10,7 % среди получавших плацебо), а также достоверно более редкое возникновение острой левожелудочковой недостаточности (на 63 %). Отсутствие значимого влияния на показатели АД позволило авторам сделать вывод, что терапия зофеноприлом может быть безопасным и эффективным добавлением к любому препарату, рекомендуемому для лечения пациентов с острым ИМ [8, 10].

В исследовании SMILE-1 – крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании – были получены убедительные доказательства значительной пользы от раннего начала терапии ингибитора

ми АПФ у больным с острым ИМ без клинических проявлений СН. В исследование были включены 1556 больных с ИМ передней стенки ЛЖ, не получавших тромболитической терапии вследствие поздней госпитализации или наличия противопоказаний, которых рандомизировали для получения 7,5 мг 2 раза в день зофеноприла или плацебо в течение 24 ч после развития клинических проявлений ИМ с титрацией дозы по уровню САД (>100 мм рт. ст.) до максимальной – 30 мг 2 раза в день. Лечение продолжалось в течение 6 нед. Эффективность терапии зофеноприлом оценивали через 6 нед и через 1 год [1, 5, 6]. Анализ результатов исследования показал, что у больных, получавших зофеноприл, в первые 6 нед терапии риск развития первичной конечной точки (общая смертность и развитие тяжелой застойной СН) был ниже на 34 %, чем в группе плацебо, риск смерти от любых причин снизился на 22 %. Показатель ранней смертности в первые 24 ч снизился в группе зофеноприла на 46 %. Через 1 год общая смертность в группе больных, получавших зофеноприл, оставалась на 29 % ниже, чем в контрольной группе [12]. Таким образом, в результате исследования была подтверждена гипотеза, что применение зофеноприла в течение 24 ч от момента появления симптомов способно улучшить клинический исход пациентов с высоким риском и острым ИМ передней стенки, не получающих тромболитической терапии.

Рандомизированное двойное слепое исследование SMILE-2 было проведено для сравнения относительной безопасности и эффективности двух ингибиторов АПФ зофеноприла и лизиноприла у 1024 пациентов с ИМ, получавших тромболитическую терапию в течение 12 ч от появления симптомов. Главной целью было сравнение частоты развития выраженной связанной с препаратом тяжелой гипотензии у пациентов, получавших зофеноприл (30–60 мг/день) или лизиноприл (5–10 мг/день). Результаты исследования показали, что частота развития выраженной лекарственной гипотонии была достоверно ниже при лечении зофеноприлом (6,7 по сравнению с 9,8 %;  $P=0,048$ ). Исследователи сделали вывод, что зофеноприл можно назначать пациентам с острым ИМ, получающим тромболитическую терапию, он более безопасен, чем лизиноприл, при применении в первые часы и дни острого ИМ и потому может считаться ингибитором АПФ первого ряда для лечения больных с острым ИМ [13].

Многоцентровое (25 центров в Италии и 15 в Европе) рандомизированное двойное слепое исследование SMILE-ISCHEMIA было проведено с целью изучить кардиопротективный эффект зофеноприла у больных, перенесших острый ИМ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (фракцией выброса ЛЖ > 40 %). В исследование были включены 349 пациентов через 5–7 нед после острого ИМ, ранее получавших тромболитическую терапию, которым в добавление к базисной терапии назначали зофеноприл 30–60 мг/сут ( $n=177$ ) или плацебо ( $n=172$ ) в течение 6 мес, если систолическое АД составляло более 100 мм рт. ст. Результаты исследования показали, что через 6 мес наблюдения первичная конечная точка (значительные изменения сегмента ST-T на ЭКГ в амбулаторных условиях, изменения ЭКГ или симптомы стенокардии во время стандартного нагрузочного теста, повторный ИМ, необходимость реваскуляризационных вмешательств по поводу стенокардии) у больных, получавших зофеноприл, возникла достоверно реже, чем при приеме плацебо (соответственно в 20,3 и 35,9 % случаев,  $P=0,001$ ) при отсутствии различий в показателях АД, фракции выброса ЛЖ и сопутствующей терапии. Депрессия сегмента ST-T на амбулаторной ЭКГ и при нагрузочном тестировании возникала достоверно чаще у пациентов группы плацебо (соответственно у 22,7 и 26,7 %) по сравнению с получавшими зофеноприл (соответственно у 10,7 и 14,2 %). Общее количество основных сердечно-сосудистых событий было меньшим в группе получавших зофеноприл по сравнению с группой плацебо (соответственно 4,5 и 12,7 %,  $P=0,041$ ). Каждое единичное сердечно-сосудистое событие возникало реже в группе получавших зофеноприл, отмечена меньшая частота прогрессирования хронической СН. Таким образом, сравнительно короткий период применения зофеноприла у пациентов, перенесших ИМ, с сохраненной систолической функцией ЛЖ привел к значительному уменьшению возникновения первичной конечной точки (глобальных ишемических событий) на 44 % и комбинированных исходов (смерть, СН, гипотензия, АГ) на 65 %. Результаты исследования SMILE-ISCHEMIA поддерживают гипотезу об антиишемическом кардиопротективном эффекте зофеноприла при назначении пациентам с нормальной функцией ЛЖ в более поздние фазы после острого ИМ. Авторы делают заключение, что зофеноприл может быть рекомендован для вторичной профилактики у пациентов, перенесших острый ИМ [17].

Таким образом, данные, полученные у больных с острым ИМ в рамках научно-исследовательской программы SMILE, подтвердили результаты экспериментальных исследований о высокой кардиопротективной эффективности зофеноприла. В основе его кардиопротективных эффектов лежат антиоксидантная активность, связанная с наличием сульфгидрильной группы, и способность подавлять активность АПФ не только в крови, но и в сердце и сосудистой стенке благодаря высокой липофильности.

В настоящее время важным вопросом является степень взаимодействия между ингибиторами АПФ и ацетилсалициловой кислотой (АСК), поскольку оба класса взаимодействуют простагландин-опосредованными путями. Существуют противоречивые доказательства возможного негативного взаимовлияния этих препаратов на выживаемость пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [18, 25]. Поэтому большой интерес представляет многоцентровое рандомизированное двойное слепое, в параллельных группах, исследование SMILE-4. Оно посвящено оценке влияния 12-месячной терапии зофеноприлом (30 мг дважды в сутки) или рамиприлом (5 мг дважды в сутки) в сочетании с АСК (100 или 325 мг) на систолическую дисфункцию ЛЖ у 771 пациента, перенесшего острый ИМ и имеющего клинические или эхокардиографические признаки систолической дисфункции ЛЖ [18]. Анализ результатов исследования показал значительное уменьшение (на 30 %) частоты выявления первичной конечной точки (однолетняя сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по сердечно-сосудистым причинам) в группе больных, получавших зофеноприл, в основном за счет уменьшения частоты госпитализации, при этом смертность достоверно не различалась. Авторы делают вывод, что у больных с дисфункцией ЛЖ после острого ИМ эффективность комбинации зофеноприла с АСК была выше по сравнению с комбинацией рамиприла и АСК, что является важным для применения ингибиторов АПФ у больных с дисфункцией ЛЖ или явной СН.

Подводя общий итог программы SMILE, можно констатировать, что применение зофеноприла в острый и более поздние периоды ИМ приводит к значимому и достоверному улучшению клинических исходов, уменьшению частоты развития серьезных сердечно-сосудистых событий [15]. Результаты проекта SMILE расширяют возможности по выбору ингибиторов АПФ для лечения больных, перенесших ИМ.

Таким образом, зофеноприл – ингибитор АПФ с высокой тканевой аффинностью, обладающий кардио- и вазопротективными свойствами с дополнительными преимуществами (высокой антиоксидантной активностью), что позволяет использовать его для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. На основании данных клинических исследований доказана высокая эффективность зофеноприла у пациентов с АГ, острым ИМ при хорошем профиле переносимости, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в кардиологической практике.

## Литература

1. Лопатин Ю.М. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента зофеноприл в лечении больных инфарктом миокарда: обзор исследований проекта SMILE // Кардиоваск. тер. и проф. – 2006. – № 2. – С. 106–111.
2. Наркевич К. Сравнение домашнего и офисного артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, леченных зофеноприлом или лозартаном // Пробл. жен. здоровья. – 2008. – № 3. – С. 7–14.
3. Недогада С.В., Сергеев В.С., Брель У.А. Зофеноприл при артериальной гипертензии – один из многих или не равный многим? // Consilium Medicum. – 2005. – № 7. – С. 893–896.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Першуков И.В. и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда: место зофеноприла // Кардиология. – 2006. – № 5. – С. 89–94.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скавронская Т.В. и др. Зофеноприл – кардиопротективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 1. – С. 87–94.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Бугримова М.А. и др. Зофеноприл (Зокардис) – кардиоселективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Рус. мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 3–10.
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Першуков И.В. и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда: место зофеноприла // Кардиология. – 2006. – № 5. – С. 99–105.
8. 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. – Vol. 18. – P. 101–110.
9. 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. – Vol. 332. – P. 80–85.
10. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study: rationale, design, organization, and outcome definitions // Control. Clin. Trials. – 1994. – Vol. 15. – P. 201–210.
11. Borghi C., Ambrosioni E., Magnani B. Effects of the early administration of zofenopril on onset and progression of congestive heart failure in patients with anterior wall acute myocardial infarction. The SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 78. – P. 317–322.
12. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D. et al. on behalf of the SMILE study investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension // Amer. J. Hypertension. – 1999. – Vol. 12. – P. 665–672.
13. 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. – Vol. 145. – P. 80–87.
14. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D. et al. on behalf of the SMILE study investigators. Effects of the early ACE inhibition in diabetic non-thrombolized patients with anterior acute myocardial infarction // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1862–1868.
15. Borghi C., Bacchelli S., Esposti D.D. et al. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases // Expert Opin. Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 5. – P. 1965–1977.
16. Borghi C., Bacchelli S., Degli Espositi D. et al. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction // Amer. Heart J. – 2006. – Vol. 152. – P. 470–477.
17. 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 // Amer. Heart J. – 2007. – Vol. 153. – P. e7–14.
18. Borghi C., Ambrosioni E., Novo S. et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4) // Clin. Cardiol. – 2012. – Vol. 35. – P. 416–423.
19. Buikema H., Monnick S.H., Tio R.A. et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure // Br. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 130. – P. 1999–2007.
20. Cominacini L., Pasini A., Garbin U. et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species // Amer. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15 (Pt. 1). – P. 891–895.
21. Evangelista S., Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril // J. Int. Med. Res. – 2005. – Vol. 33. – P. 42–54.
22. Evangelista S. Антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ // Consilium Medicum. – 2007. – Vol. 5. – P. 24–26.
23. 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. – Vol. 43. – P. 294–299.
24. 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. – Vol. 27. – P. 371–376.
25. Latini R., Tognoni G., Matoni A.P. On behalf of the Angiotensin converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. 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 // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1801–1807.
26. Leva C., Mariscalco G., Ferrarese S. et al. The role of zofenopril in myocardial protection during cardioplegia arrest: an isolated rat heart model // J. Card. Surg. – 2006. – Vol. 21. – P. 44–49.
27. Liu X., Engelman R.M., Rousou J.A. et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1992. – Vol. 6. – P. 437–443.
28. Mak I.T., Freedman A.M., Dickens B.F. et al. Protective effects of sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme

- inhibitors against free radical injury in endothelial cells // *Biochem. Pharmacol.*– 1990.– Vol. 40.– P. 2169–2175.
29. Malacco E., Piazza S., Omboni S. et al., on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study // *Clin. Drug Investig.*– 2005.– Vol. 25.– P. 175–182.
30. Malacco E., Castiglioni G., Corradi L. et al. Dose–response relationship of zofenopril in essential hypertension // *Clin. Drug Invest.*– 2002.– Vol. 22.– P. 9–15.
31. Marzo A., Dal Bo L., Mazzucchelli P. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparative study of zofenopril and enalapril in healthy volunteers // *Arzneimittelforschung.*– 2002.– Vol. 52.– P. 233–242.
32. Morrison R.A., Burkett D.E., Arnold M.E. et al. Sites of first-pass bioactivation (hydrolysis) of orally administered zofenopril calcium in dogs // *Pharm. Res.*– 1991.– Vol. 8.– P. 370–375.
33. Napoli C., Sica V., de Nigris F. et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension // *Amer. Heart J.*– 2004.– Vol. 148.– P. 1–7.
34. Napoli C., Bruzzese G., Ignarro L.J. 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 // *Amer. Heart J.*– 2008.– Vol. 156.– P. 1–8.
35. Nesto R.W., Zarich S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus. Lessons learned from ACE-inhibition // *Circulation.*– 1998.– Vol. 97.– P. 12–15.
36. Pasini A.F., Garbin U., Nava M.C. et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients // *Amer. J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 20.– P. 443–450.
37. Pfeffer M. A., Braunwald E., Moye L. A. et al. Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial // *New Engl. J. Med.*– 1992.– Vol. 327.– P. 669–677.
38. Pinto Y.M., van Wijngaarden J., van Gilst W.H. et al. The effects of short- and long-term treatment with an ACE-inhibitor in rats with myocardial infarction // *Basic Res. Cardiol.*– 1991.– Vol. 86 (Suppl. 1).– P. 165–172
39. Ranadive S.A., Chen A.X., Serajuddin A.T. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors // *Pharm. Res.*– 1992.– Vol. 9.– P. 1480–1486.
40. Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. for the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial Investigators. Effects of captopril on ischaemic events after MI. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial // *Circulation.*– 1994.– Vol. 90.– P. 1731–1738.
41. Sargent C.A., Slep P.G., Dzwonczyk S. et al. Cardioprotection in ischemic rat hearts with the SH-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril: possible involvement of the ATP-sensitive potassium channel // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*– 1993.– Vol. 265.– P. 609–618.
42. Scribner A.W., Loscalzo J., Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress // *Eur. J. Pharmacol.*– 2003.– Vol. 482.– P. 95–99.
43. Singhvi S.M., Foley J.E., Wilard D.A. et al. Disposition of zofenopril calcium in healthy subjects // *J. Pharm. Sci.*– 1990.– Vol. 79.– P. 970–973.
44. Subissi A., Evangelista S., Giacchetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties // *Cardiovasc. Drug Rev.*– 1999.– Vol. 17.– P. 115–133.
45. Sun Y., Mendelsohn F.A. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart, kidney, and serum studied ex vivo after administration of zofenopril, captopril, and lisinopril // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 1991.– Vol. 18.– P. 478–486.
46. Teyssedou A. ACE inhibitors after myocardial infarction: close-up on zofenopril // *Ann. Cardiol. Angeiol.*– 2007.– Vol. 56.– P. 137–144.
47. Tio R., de Langen C., de Graef P. 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.– Vol. 4.– P. 695–704.
48. Vakili B., Okin P., Devereux R. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // *Amer. Heart J.*– 2001.– Vol. 141.– P. 334–341.
49. Van Gilst W.H., de Graeff P.A., de Leeuw M.J. et al. Converting enzyme inhibitors and the role of the sulfhydryl group in the potentiation of exo- and endogenous nitrovasodilators // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 1991.– Vol. 18.– P. 429–436.
50. Westendorp B., Schoemaker R.G., van Gilst W.H. et al. Hydrochlorothiazide increases plasma or tissue angiotensin-converting enzyme-inhibitor drug levels in rats with myocardial infarction: Differential effects on lisinopril and zofenopril // *Eur. J. Pharmacol.*– 2005.– Vol. 527.– P. 141–149.
51. Zanchetti A., Parati G., Malacco E. Zofenopril plus hydrochlorothiazide: Combination therapy for the treatment of mild to moderate hypertension // *Drugs.*– 2006.– Vol. 66.– P. 1107–1115.

Поступила 22.01.2013 г.

## Zofenopril: ACE inhibitor with the special properties

E.G. Nesukay

*Zofenopril It is a sulfhydryl-containing, lipophilic ACE inhibitor with a very high affinity for cardiac ACE. It shows some physical and chemical properties, features of pharmacodynamics and pharmacokinetics which are absent in other drugs of this class. Most clinical value have high lipophilicity, which is associated with the prolonged effect of tissue ACE inhibition, antioxidant activity and cardioprotective properties. Sufficient experience of zofenopril application is presently accumulated in different cardiovascular diseases. Zofenopril is an effective antihypertensive ACE inhibitor that has been shown to improve blood pressure control in international placebo controlled randomised clinical trials and was effective as antihypertensives of other basic classes. In preclinical studies the sulfhydryl-group-containing ACE inhibitor zofenopril significantly reduced the frequency and severity of exertional and spontaneous cardiac ischemia. The anti-ischemic and cardioprotective effects of zofenopril have been confirmed by the results of randomized controlled studies carried out under the SMILE program in patients with myocardial infarction. In the SMILE study, the early administration of zofenopril in nonthrombolized patients with myocardial infarction has been shown to reduce the incidence of death or severe congestive heart failure. The results of the SMILE-ISCHEMIA study extend the use of zofenopril in terms of cardioprotection and prevention of coronary events from the early to the late phase of myocardial infarction. In light of these results, zofenopril may be recommended as a secondary prevention drug treatment in post-myocardial infarction patients with coronary artery disease.*