

# Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: значимы ли имеющиеся различия для клиники?

А.А.Кириченко  
Кафедра терапии РМАПО, Москва

## Резюме

Крупные клинические испытания продемонстрировали, что ИАПФ обладают важными кардиопротективными свойствами. Результаты исследований демонстрируют эффективность терапии ИАПФ при АГ, ХСН, ИБС. Исследования SMILE показали кратко- и долгосрочные положительные результаты раннего начала (<24 ч) терапии зофеноприлом у больных с ОИМ. Эти результаты были подтверждены в подгруппах больных высокого риска, в том числе у лиц с гипертензией и сахарным диабетом, что позволяет рекомендовать зофеноприл для широкого клинического применения у лиц с АГ и ИБС, в том числе после перенесенного острого инфаркта миокарда. Зофеноприл имеет лучший профиль безопасности, чем ряд других препаратов. Так в исследовании ZAAMIS оценка антиишемических эффектов зофеноприла производится путем прямого сравнения двух ИАПФ с различными фармакологическими профилями.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, факторы риска, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, зофеноприл

## Angiotensin-converting enzyme inhibitors: are the existing differences clinically relevant?

AAKirichenko

Department of Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

## Summary

Large clinical trials have demonstrated that angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) have important cardioprotective properties. These show the efficiency of therapy with ACEIs in essential hypertension (EH), chronic heart failure, and coronary heart disease (CHD). The SMILE studies have indicated the short- and long-term positive results of the early administration (<24 hours) of zofenopril in patients with acute myocardial infarction (AMI). These results have been confirmed in the subgroups of high-risk patients, including those with hypertension and diabetes mellitus, which enables zofenopril to be recommended for wide clinical use in patients with EH and CHD, including in those with prior AMI. Zofenopril has a better safety profile than a number of other agents. Thus, the ZAAMIS study has evaluated the anti-ischemic effects of zofenopril, by directly comparing two ACEIs with different pharmacological profiles.

**Key words:** arterial hypertension, coronary heart disease, acute myocardial infarction, risk factors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenopril.

## Сведения об авторе:

Кириченко Андрей Аполлонович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедра терапии РМАПО

Крупномасштабные исследования эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показали их высокую эффективность при лечении гипертонической болезни (ГБ), хронической

сердечной недостаточности (ХСН). Общепринято, что механизм действия ИАПФ одинаков и их действие может рассматриваться в целом как класс-эффект. Из большого арсенала препаратов ИАПФ каждый может быть с одинаковым успехом назначен больным с сердечно-сосудистой

патологией. В то же время ИАПФ по химической структуре довольно неоднородны, что обуславливает важные различия в индивидуальных фармакокинетических свойствах отдельных препаратов: концентрация ИАПФ в тканях, время наступления и спектр клинических эффектов, про-

должительность их действия, пути выведения и др. Поэтому целесообразно проводить всестороннее изучение клинической эффективности каждого препарата и сравнительную их оценку.

Одним из недавно появившихся на фармацевтическом рынке ИАПФ является зофеноприл (Зокардис<sup>®</sup>, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия). Его отличиями являются высокая липофильность, обуславливающая высокое сродство к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, выраженная кардиоселективность, а также прямое антиоксидантное действие [1]. Эти качества зофеноприла могут объяснять ряд положительных эффектов, продемонстрированных в клинических испытаниях и имеющих важное значение в клинической практике.

Прежде всего зофеноприл – эффективный ИАПФ с выраженным антигипертензивным действием.

Проведены многоцентровые двойные слепые сравнения эффективности и безопасности монотерапии зофеноприлом (30–60 мг/сут), эналаприлом (20–40 мг/сут), атенололом (50–100 мг/сут), лозартаном (50–100 мг/сут), амлодипином (5–10 мг/сут) и др. После назначения минимальной стартовой дозы в течение 4 нед производилось постепенное ее повышение до максимальной, если диастолическое артериальное давление (ДАД) было 90 мм рт. ст. или выше или если снижение АД от начального уровня было менее 10 мм рт. ст.

Снижение АД было значительно больше у получавших зофеноприл (30 мг/сут) в течение первых 4 нед лечения в сравнении с принимавшими эналаприл (20 мг/сут). Среди получавших эналаприл большее число пациентов нуждались в увеличении дозы для достижения целевого АД в сравнении с зофеноприлом. После 12 нед лечения и соответствующего подбора дозы систолическое АД (САД) и ДАД было снижено в одинаковой мере в обеих группах у одинакового числа пациентов. Число побочных эффектов в обеих группах было одинаковым. Однако выраженность побочных эффектов была меньше в группе получавших зофеноприл [2].

Сравнение с атенололом показало, что после 4 нед лечения снижение САД и ДАД было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше у получавших зофеноприл (-15,6/-13,5 мм рт. ст.), чем атенолол (-13,1/-11,8 мм рт. ст.). После 12 нед лечения различие между группами не было статистически значимым. Число пациентов с побочными эффектами терапии составило 14 (9,1%) в группе зофеноприла и 30 (20,8%) в группе атенолола ( $p = 0,008$ ) [3].

При сопоставлении с лозартаном отмечено, что немедленное или ран-

нее снижение ДАД, а также снижение ДАД после 1-го месяца терапии были значительно больше в группе зофеноприла ( $p = 0,01$  и  $p = 0,003$ , соответственно). После 3 мес терапии снижение АД было одинаковым в обеих группах. Однако большее число пациентов в группе лозартана получали наибольшую дозу (42,1%) в сравнении с зофеноприлом (33,1%). Частота и выраженность побочных эффектов были одинаковыми в обеих группах [4].

Сопоставление с антагонистом кальция амлодипином показало после 4 нед терапии значительное схожее снижение ДАД на -10,0 и -9,9 мм рт. ст. и САД на -13,0 и -13,2 мм рт. ст. в группах зофеноприла и амлодипина соответственно. После 12 нед терапии отмечено дальнейшее снижение АД соответственно терапии. Так, максимальные дозы зофеноприла

снизили САД/ДАД на 15,7/12,0 мм рт. ст., максимальные дозы амлодипина – на 17,1/12,2 мм рт. ст. (различия статистически недостоверно). В конце исследования процент пациентов с ДАД <90 мм рт. ст. в группе амлодипина составил 61,4%, в группе зофеноприла – 62,2% и/или снизивших по крайней мере на 10 мм рт. ст. был равен 76,4% в группе амлодипина и 70,1% в группе зофеноприла (оба различия недостоверны) [5].

У пожилых пациентов (возраст 65 лет и более) оценку эффективности и безопасности зофеноприла (30–60 мг) провели в сравнении с лизинаприлом (10–20 мг). Начинали терапию с минимальной дозы, через 4 нед ее удваивали у пациентов с ДАД 90 мм рт. ст. и более. Доля пациентов с нормализованным ДАД (<90 мм рт. ст.) и ответивших на лечение (снижение в положении сидя ДАД 10 мм рт.

ст. и более) существенно не различалось в обеих группах (нормализация: зофеноприл – 81,3%, лизиноприл – 76,7%; снижение: зофеноприл – 74,7%, лизиноприл – 77,8%). ДАД в конце исследования существенно не различалось в группах (зофеноприл – 82,2±6,6 мм рт. ст., лизиноприл – 82,0±7,8 мм рт. ст.). Побочные эффекты отмечены у 8% пациентов в группе зофеноприла и у 9% в группе лизиноприла [6].

Таким образом, зофеноприл отличается более быстрым развитием антигипертензивного эффекта в начале лечения, сопоставимое с таковым у амлодипина, и хорошая переносимость как у пациентов среднего возраста, так и у пожилых.

Что дает высокая липофильность? Высокая липофильность обеспечивает накопление препарата в миокарде, выраженное и продолжительное ингибирование АПФ в сердце, а значит, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Обобщенные результаты исследований подтверждают возможность ИАПФ с высоким тканевым сродством ингибировать синтез ангиотензина II (АТ II) *de novo*. Гипертрофия миокарда также уменьшается при хроническом применении зофеноприла и независимо от его антигипертензивного эффекта. Таким образом, ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп [7].

При артериальной гипертензии (АГ) гипертрофия миокарда сопровождается существенными изменениями межклеточного матрикса. Интерстиций миокарда состоит из сети коллагеновых волокон, преимущественно I и III типов. Жесткость мышцы сердца определяется коллагеном I типа (80% коллагена миокарда), а эластичность – коллагеном III типа (10% коллагена сердца), остальные типы коллагена (II, IV–VI) в норме представлены в незначительном количестве. При АГ происходит сдвиг динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, в результате чего увеличивается доля межклеточного матрикса, развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз, преимущественно за счет коллагена I типа, что является причиной патологической ригидности миокарда, лежащей в основе нарушения диастолической функции [8].

В эксперименте проведено сравнение двух структурно различных ИАПФ, таких как зофеноприл (с сульфгидрильной группой), лизиноприл (с карбоксильной группой) и антагониста рецепторов к АТ II лозартана на предотвращение гипер-

трофии миокарда и отложение (распределение, распространение) коллагена у крыс со спонтанной гипертензией.

У всех получавших лечение снизилось АД и кардиальный индекс (отношение массы желудочков к массе тела). Обе переменные имели значительную корреляцию. Общее содержание коллагена желудочков сопоставимо уменьшилось во всех группах, получавших лечение. В отличие от препаратов сравнения зофеноприл значительно увеличил экспрессию коллагена III типа и нормализацию отношения коллагена I/III типа. Это позволяет предположить, что влияние этих лекарств на различные типы коллагена не зависит от образования АТ II. Выявление подобной динамики соотношения коллагена при терапии каптоприлом указывает, что антиоксидантная сульфгидрильная группа этих ИАПФ может играть роль в распределении коллагена в процессе гипертрофии миокарда [9].

Уникальность зофеноприла этим не ограничивается. Наличие SH-группы обеспечивает ему дополнительно прямую антиоксидантную активность. Именно SH-группа связывает свободные радикалы, наличие которых в клетке ответственно за процесс ее старения и которые являются одним из главных повреждающих факторов, ведущих к развитию дисфункции эндотелия сосудов, ухудшению эндотелийзависимой вазодилатации при ГБ.

В эксперименте было показано, что при назначении зофеноприла в дозах 0,05 и 1 мг/кг в сутки происходит существенное снижение атеросклеротического повреждения аорты (соответственно на 78 и 89%), отсутствующее на фоне применения эналаприла ( $p < 0,0001$ ) [3].

Проведено сравнение влияния зофеноприла, рамиприла – ИАПФ, содержащего карбоксильную группу, и  $\beta$ -адреноблокатора атенолола на циркуляцию адгезивных молекул, некоторые параметры окислительного стресса и эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с ГБ 2-й степени. У всех пациентов достигнуто сопоставимое снижение как САД, так и ДАД. Уровни же гидропероксидов ( $p < 0,01$ ), 8-изопростана ( $p < 0,05$ ), циркулирующих окисленных липопротеидов низкой плотности ( $p < 0,05$ ) и адгезивных молекул ( $p < 0,05$ ) значительно снизились только у пациентов, получавших зофеноприл. Значительное ( $p < 0,001$ ) увеличение эндотелийзависимой вазодилатации отмечено также в группе получавших зофеноприл [10].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что зофеноприл проявляет антиоксидантные свойства в тканевых концентрациях, достигаемых в клинике. В эндотелиальных клетках

зофеноприл повышает продукцию оксида азота, ослабляет развитие атеросклеротических изменений. ИАПФ с сульфгидрильными группами могут иметь преимущества в улучшении сосудистой функции и уменьшении повреждения миокарда в сравнении с ИАПФ, не содержащими сульфгидрильных групп [7].

В 2001 г. было начато небольшое проспективное рандомизированное исследование 48 пациентов с впервые диагностированной АГ 2-й степени без дополнительных факторов риска атеросклероза (гиперлипидемия, курение, семейная отягощенность по заболеваниям, обусловленным атеросклерозом или сахарным диабетом). Оценивали влияние SH-содержащего зофеноприла в сравнении с ИАПФ эналаприлом, содержащим карбоксильную группу, на соотношение толщины интимы-медии (ТИМ), внутренний диаметр сонных артерий и показатели системного окислительного стресса. Пациенты были рандомизированы на терапию эналаприлом (20 мг/сут,  $n=24$ ) или зофеноприлом (30 мг/сут,  $n=24$ ); продолжительность исследования составила 5 лет. Исходное соотношение ТИМ правой и левой общих сонных артерий было одинаковым в обеих группах ( $p=NS$ ). Спустя 5 лет соотношение ТИМ значительно уменьшилось в группе зофеноприла, но не в группе эналаприла ( $p < 0,05$ ). Это сочеталось с благоприятным изменением показателей окислительного стресса в группе зофеноприла [11].

Такое сочетание свойств эффективного ИАПФ с плазменной и тканевой активностью, с антиоксидантным действием наряду с контролем АГ может способствовать и улучшению прогноза у пациентов с коронарной болезнью. Это получило подтверждение в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation (SMILE), в котором приняли участие 1556 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Терапия зофеноприлом началась в течение первых 24 ч от возникновения симптомов у пациентов с передним ОИМ, не получавших тромболитической терапии. Доза зофеноприла титровалась с 7,5 мг дважды в день до целевой дозы 30 мг 2 раза в день. Дозу препарата прогрессивно увеличивали каждые 2 дня, при условии если САД, измеренное через 12 ч после приема последней дозы, было более 100 мм рт. ст. В случае развития симптомов гипоперфузии или значительной гипотензии (САД  $< 80$  мм рт. ст.) дозу зофеноприла прогрессивно снижали до последней переносимой или препарат отменяли, если развивалась рефрактерная гипотензия. Лечение зофеноприлом или плацебо

продолжалось 6 нед. Эпизоды артериальной гипотонии (САД <100 мм рт. ст.) чаще отмечались у больных ОИМ, принимавших зофеноприл (17,1%), чем в группе плацебо (8,9%;  $p < 0,001$ ). Однако только в нескольких случаях это явилось причиной отмены препарата (3,9% в группе зофеноприла и 2,7% в группе плацебо,  $p = \text{NS}$ ) [12, 13].

Смертность в первые 2 дня после рандомизации оказалась значительно ниже в группе зофеноприла – 1,2% (в группе плацебо – 2,7%;  $p = 0,03$ ). Общая смертность через 12 мес, составившая в группе плацебо 14,2%, в группе зофеноприла составила 10,0% ( $p = 0,011$ ). Особенно значительной оказалась разница в смертности при застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и внезапной смерти в группе зофеноприла – 28,5 и 12,9%, тогда как в группе плацебо составила 35,1 и 22,5% соответственно.

После 6 нед терапии частота комбинированной точки (смерть + тяжелая сердечная недостаточность – СН) составила 10,6% в группе плацебо и 7,1% в группе зофеноприла (снижение относительного риска на 32,7%). Разница в смертности между двумя группами делала меньший вклад в общий результат, чем различие в частоте тяжелой СН [1].

Частота стенокардии и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) была подобна в обеих группах, но частота СН, классифицируемой как II–IV класс по NYHA, в группе зофеноприла была ниже на 29,6%.

Неожиданным оказалось, что выживаемость увеличивалась у получавших зофеноприл в сравнении с плацебо со временем, даже после прекращения активного лечения. Так, смертность через 12 мес оказалась значительно ниже в группе зофеноприла. Этот эффект может быть объяснен начальным снижением размера инфарктной зоны у пациентов, леченных зофеноприлом, и это, возможно, привело к снижению смертности со временем.

Другой возможный механизм включает антиишемический эффект препарата, относящийся к его протективному действию на коронарный эндотелий, что улучшило сосудистую перфузию. Подобное действие ИАПФ на смертность, хотя и менее выраженное, было отмечено в исследовании GISSI-3, где снижение смертности на лизиноприле через 6 нед (конец лечения) сопровождалось снижением смертности + левожелудочковой недостаточности через 6 мес. Более того, по результатам исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) было доложено, что положительный клинический эффект рамиприла у пациентов с ОИМ и ЗСН продолжался дольше периода активного лечения [13].

Значительное положительное влияние раннего применения зофеноприла и у пациентов без крупноочагового повреждения миокарда демонстрируют результаты анализа исследования SMILE у 526 (33,8%) из 1556 пациентов с ИМ передней стенки без подъема сегмента *ST* (253 получали зофеноприл, 273 – плацебо). После 6 нед лечения у получавших зофеноприл значительно ниже оказалась частота смерти или тяжелой ЗСН (снижение риска на 65%;  $p = 0,003$ ) [14].

Кардиопротективная роль зофеноприла поддерживается результатами рандомизированного двойного слепого исследования SMILE-ISCHEMIA, в котором 349 пациентов, перенесших ИМ с сохранной функцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса ЛЖ >40%), в течение 6 мес получали зофеноприл 30–60 мг ( $n = 177$ ) или плацебо ( $n = 172$ ). При отсутствии различий между группами в контроле АД, сократительной функции ЛЖ и проводимой терапии значительные отклонения сегмента *ST* на амбулаторной электрокардиограмме (ЭКГ), изменения на ЭКГ или возникновение стенокардии в ходе стандартного нагрузочного теста, рецидив ИМ имели место у 20,3% пациентов в группе зофеноприла и у 35,9% пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,001$ ). Депрессия сегмента *ST* на амбулаторной ЭКГ зарегистрирована у 22,7% пациентов, получавших плацебо, и у 10,7% получавших терапию ИАПФ ( $p = 0,027$ ). Депрессия сегмента *ST* во время нагрузочного теста возникла соответственно у 14,2 и 26,7% пациентов, получавших зофеноприл и плацебо ( $p = 0,024$ ), с более низкой пропорцией пациентов с ангинозными болями в группе зофеноприла (4,7% против 14,3%;  $p = 0,017$ ), значительной депрессией сегмента *ST* (14,2% против 26,7%;  $p = 0,024$ ) и серьезными желудочковыми аритмиями (3,8% против 10,5%;  $p = 0,048$ ) [15, 16].

Анализ в подгруппах выявил, что благоприятное действие зофеноприла было более наглядным у пациентов с предшествующим ИМ или стенокардией, сахарным диабетом, АГ [13, 17–19]. Зофеноприл оказался эффективным у больных с ОИМ старше 65 и 70 лет.

Ранние и поздние благоприятные клинические эффекты, наблюдаемые при лечении зофеноприлом у пациентов с передним ИМ, не подвергавшихся тромболитическому лечению, послужили основанием для проведения другого исследования – SMILE-II. Целью исследования было продолжение исследования эффективности и безопасности зофеноприла в сравнении с лизиноприлом у пациентов, получивших тромболитическую терапию.

Данное исследование также было многоцентровым рандомизированным двойным слепым, в параллельных группах, в нем приняли участие 1024 больных с ОИМ после тромболитической терапии. ИАПФ (зофеноприл или лизиноприл) назначали в пределах 1,5–12 ч после завершения тромболитической терапии, стартовая доза зофеноприла 7,5 мг, лизиноприла – 2,5 мг. Целевая доза зофеноприла 30 мг 2 раза в сутки, лизиноприла – 10 мг/сут. Длительность терапии 6 нед.

Различия в частоте случаев артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, составили в группе зофеноприла 3,2 и 4,4% через 2 и 5 сут соответственно, а в группе лизиноприла – 5,8 и 7,7% ( $p = 0,05$ ). Через 6 нед терапии частота артериальной гипотонии, связанной с приемом препаратов, равнялась 9,8% в группе лизиноприла против 6,7% у больных, получавших зофеноприл ( $p = 0,048$ ). Смертность в течение 6 нед терапии составила 3,2% в группе зофеноприла и 4,0% в группе лизиноприла ( $p = 0,38$ ). Не выявлено существенных различий и в частоте других сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, у пациентов с ИМ после тромболитической терапии ИАПФ зофеноприл по сравнению с лизиноприлом при одинаковой эффективности лучше переносится больными. Он обеспечивает достоверно более низкую частоту развития артериальной гипотонии, связанной с приемом данных лекарственных средств.

Таким образом, за последние 30 лет крупные клинические испытания ИАПФ продемонстрировали, что ИАПФ обладают важными кардиопротективными свойствами. Результаты исследований демонстрируют эффективность терапии ИАПФ при АГ, ХСН, ИБС. Исследования SMILE показали кратко- и долгосрочные положительные результаты раннего начала (<24 ч) терапии зофеноприлом у больных с ОИМ. Эти результаты были подтверждены в подгруппах больных высокого риска, в том числе у лиц с АГ и сахарным диабетом, что позволяет рекомендовать зофеноприл (Зокардис®, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) для широкого клинического применения у лиц с АГ и ишемической болезнью сердца, в том числе после перенесенного ОИМ. Зофеноприл имеет лучший профиль безопасности, чем ряд других препаратов. Так, в исследовании ZAAMIS оценка антиишемических эффектов зофеноприла производится путем прямого сравнения двух ИАПФ с различными фармакологическими профилями. Возможно, его результаты подтвердят клиническую гипотезу, что различная тканевая доступность

у отдельных ИАПФ может объяснять различную выраженность благоприятного эффекта терапии.

Результаты приведенных исследований, раскрывая особенности действия препаратов данного класса, расширяют возможности практикующих врачей в лечении больных АГ с метаболическими расстройствами, сопутствующей стенокардией, перенесших ОИМ.

#### Литература

- Borghgi 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.
- Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 13–8.
- de Nigris F, Armiento F, Somma P et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of plasma LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and angiogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Intern J Cardiol* 2001; 81: 107–15.
- Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 7–12.
- Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 19–24.
- Malacco E, Piazza S, Omboni S; on behalf of the Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (3): 175–82.
- Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33 (1): 42–54.
- Weber KT, Sun Y, Dballa AK, RV. G. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy. In Sheridan DJ (ed) *Left Ventricular Hypertrophy*, Edition 1. London, UK: Churchill Ltd., 1998; c. 37–44.
- Gagnon C, Legault F, Gervais P et al. Diverse effects of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on prevention of cardiac hypertrophy and collagen distribution in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol* 2004; 97 (3): 373–81.
- 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 (4): 443–50.
- 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 (6): 1154.e1–8.
- Borghgi 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. *Am J Cardiol* 1996; 78: 317–22.
- Borghgi C, Ambrosioni E. Zofenopril: A Review of the Evidence of its Benefits in Hypertension and Acute Myocardial Infarction. *Clin Drug Invest* 2000; 20 (5): 371–584.
- Borghgi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 152 (3): 470–7.
- Borghgi 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.
- Buikema H. Use of the ACE inhibitor zofenopril in the treatment of ischemic heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4 (5): 631–47.
- Borghgi C, Bacchelli S, Esposti DD et al. Effects of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor During the Acute Phase of Myocardial Infarction in Patients With Arterial Hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665–72.
- Borghgi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (3): 665–71.
- Borghgi C, Cicero AF, Bacchelli S et al. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. 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 (5): 641–8.