

# Применение зофеноприла в лечении артериальной гипертензии

Л.О.Минушкина, Б.А.Сидоренко  
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр»  
УД Президента РФ, Москва

В настоящем обзоре рассмотрены особенности и доказательства эффективности одного из ингибиторов АПФ – зофеноприла. Этот препарат является липофильным ингибитором АПФ, обладающим длительным действием и способным блокировать тканевую активность ренин-ангиотензиновой системы. Наличие в химической структуре сульфгидрильной группы определяет наличие у препарата особенностей, связанных с влиянием препарата на систему антиоксидантной защиты и функцию эндотелия. Имеются доказательства его хорошей антигипертензивной эффективности, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками. Данные клинических исследований показывают, что препарат обладает преимуществами в лечении наиболее тяжелых групп больных – при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца и после перенесенного инфаркта миокарда.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, зофеноприл, органопротекция.

## Zofenopril for the Treatment of Hypertension

L.O.Minushkina, B.A.Sidorenko  
Education and Science Medicine Center,  
Presidential Property Management Department  
of Russian Federation

This review presents features and effectiveness evidence of zofenopril – one of the ACE inhibitors. Zofenopril is lipophilic long-acting drug which blocks RAAS in tissues. It has SH-group in chemical structure, so that the drug affects on antioxidant defense system and endothelium function. Zofenopril has evidence base on effectiveness in hypertension, especially in combination with thiazides. Clinical trials showed that zofenopril has benefits in the treatment of the severe patients with hypertension and concomitant coronary heart disease and/or previous myocardial infarction.

**Keywords:** hypertension, zofenopril, organic protection.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – это одна из наиболее часто применяемых групп сердечно-сосудистых препаратов. Они появились в конце 70 годов и с тех пор сфера их применения постоянно расширяется. Препараты этой группы применяются для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недоста-

точности, острого инфаркта миокарда, вторичной профилактики осложнений. В терапии артериальной гипертензии (АГ) ингибиторы АПФ относятся к числу основных групп. Среди дополнительных показаний к их назначению рассматриваются наличие у больного метаболического синдрома, сахарного диабета, микроальбуминурии и нефропатии, перенесенный ранее инфаркт миокарда или наличие сердечной недостаточности. Для этих клинических ситуаций приоритетность назначения ингибиторов АПФ основывается на результатах клинических исследований.

Группа ингибиторов АПФ большая, и хотя основные органопротективные свойства приписываются всему классу препаратов, между лекарствами внутри группы существуют различия, связанные с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. В настоящем обзоре рассмотрены особенности и доказательства эффективности одного из ингибиторов АПФ.

### Особенности зофеноприла

Зофеноприл относится к липофильным пролекарствам. В его химической структуре содержится сульфгидрильная группа, с наличием которой связывают некоторые особенности действия и преимущества препарата.

Действующее вещество зофеноприл образуется путем гидролиза из пролекарства – зофенаприлата. Это позволяет сделать биодоступность препарата достаточно высокой – около 78%. Основной путь выведения – почки, хотя присутствует и печеночный метаболизм. Максимальная концентрация препарата в крови фиксируется через 1,5 ч после орального приема [1].

Зофеноприл является одним из наиболее липофильных ингибиторов АПФ. Его липофильность выше, чем у эналаприла, периндаприла, каптоприла, квинаприла и рамиприла [2]. Это позволяет препарату быстрее проходить через клеточные мембраны и лучше проникать в ткани, обеспечивая более полную блокаду тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Липофильность определяет и большую продолжительность блокады АПФ. При введении зофеноприла максимальная блокада тканевого АПФ развивается через 4 ч после приема и сохраняется до суток. Через 24 ч от момента приема препарата активность блокады сохраняется на уровне 74%, а через 36 ч – 56% от максимальной [1]. При использовании другого ингибитора АПФ каптоприла блокада фермента развивалась через 1 ч после приема и практически полностью разрешалась через сутки. [3]. Длительность и полнота блокады тканевого АПФ сердца и стенки сосудов у зофеноприла оказывается выше, чем у каптоприла, эналаприла и лизиноприла [4].

### Антигипертензивная эффективность зофеноприла

Одним из основных показаний к назначению зофеноприла является АГ. Всего в клинических исследованиях эффективность зофеноприла в монотерапии и в комбинированном лечении АГ изучалась более чем у 1800 больных. В лечении АГ чаще всего используются дозы 30 и 60 мг/сут. В исследовании на группе из 200 больных с АГ эффективность разных доз зофеноприла оценивалась с помощью суточного мониторирования артериального давления (АД). При использовании доз 15, 30 и 60 мг/сут было достигнуто снижение систолического АД на 4,8, 9,1 и 10,2 мм рт. ст., диастолического АД – на 4,3, 9,0 и

10,1 мм рт. ст. соответственно. Снижение АД при использовании дозы 7,5 мг/сут существенно не отличалось от снижения АД в группе плацебо [5].

В лечении артериальной гипертензии применение зофеноприла более оправдано при назначении в вечернее время, чем прием в утренние часы. Такой режим приема препарата обеспечивает лучший контроль за утренним повышением АД и более низкую вариабельность АД, что создает условия для лучшей органопротекции [6]. При назначении зофенаприла в вечерние часы доля больных с нормальным суточным ритмом АД существенно возрастает – с 60 до 90%. Контроль за АД достигается у 51,51% больных при приеме препарата утром и у 84,84% больных при назначении зофеноприла вечером [7].

Зофеноприл не имеет неблагоприятных метаболических эффектов и может даже способствовать улучшению биохимических параметров крови. На группе больных, имевших АГ и по крайней мере еще 2 из компонентов метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, дислипидемию или повышение глюкозы натощак), оценили эффективность лечения зофеноприлом в дозе 30 мг/сут в течении 8 нед. На фоне приема препарата систолическое АД снизилось на 11%, диастолическое – на 7%. Также выявлено снижение уровня триглицеридов на 24% и аполипопротеина В на 7%. Также отмечено достоверное снижение уровня ЛНП и повышение ЛВП. Существенной динамики уровня глюкозы и фибриногена не отмечено [8].

Антигипертензивная эффективность зофеноприла сопоставима с эффективностью препаратов других основных групп. В рандомизированном исследовании с участием 304 больных пожилого возраста с АГ сравнили эффективность зофеноприла в дозе 30–60 мг/сут и ателолола в дозе 50–100 мг/сут. Снижение АД в первые 4 недели лечения в группе зофеноприла оказалось более значимым (-15,6/-13,5 мм рт. ст.) по сравнению с группой ателолола (-13,1/-11,8 мм рт. ст.). Через 12 нед различия между группами оказались недостоверными, однако доля больных с эффективным контролем за АД оказалась большей на фоне терапии зофеноприлом. Частота побочных реакций в группе зофеноприла оказалась ниже (9,1%), чем в группе, получавшей ателолол (20%) [9].

В сравнительном исследовании зофеноприла в дозе 30–60 мг/сут и амлодипина 5–10 мг/сут достигнутому уровню АД и доля больных с хорошим контролем за АД достоверно не отличались [10].

При сравнении эффективности зофеноприла и эналаприла оказалось, что в начале лечения зофеноприл в дозе 30 мг/сут вызывал более значимое снижение АД, чем эналаприл 20 мг/сут. После удвоения доз препаратов достоверных различий в антигипертензивной эффективности не было, однако частота побочных эффектов в группе зофеноприла была меньшей [11]. У пожилых больных с АГ эффективность зофеноприла оказалась сопоставимой с эффективностью лизиноприла. Частота побочных эффектов также достоверно не отличалась [12].

Зофеноприл в дозе 30–60 мг/сут оказался сопоставим по антигипертензивному действию с лозартаном в дозе 50–100 мг/сут, однако антигипертензивное действие на фоне терапии лозартаном наступало быстрее. Также при лечении лозартаном выше оказалась потребность в увеличении дозы препарата. Интересно, что частота тяжелых побочных эффектов, приводивших к отмене препарата, достоверно не отличалась на фоне лечения этими двумя препаратами [13].

Комбинация зофеноприла с гипотиазидом существенно улучшает его антигипертензивную эффективность. В сравнительном 12-недельном исследовании на 353 больных с АГ было показано, что комбинации зофеноприла (30–60 мг) и гипотиазида (12,5 мг) более эффективны, чем монотерапии каждым из препаратов. Эти данные подтверждались результатами суточного мониторирования АД [14]. Комбинация 30 мг зофеноприла и 12,5 мг гипотиазида позволяет достичь большего индекса гладкости АД по сравнению с монотерапией, а значит более стойкого антигипертензивного эффекта в течение всех суток [15]. В двойном-слепом рандомизированном исследовании ZODIAC у больных с АГ, получавших ранее антигипертензивную терапию, сравнили эффективность комбинации 30–60 мг/сут зофеноприла и гипотиазида и 150–300 мг/сут ирбесартана и гипотиазида. Лечение 361 больного с АГ продолжалось 18 нед. При этом контролировался уровень АД как по данным врачебного измерения, так и по данным мониторирования АД. Кроме того, оценивалась динамика уровня С-реактивного белка (С-РБ) как маркера внутрисосудистого воспаления. Снижение АД в конце лечения было одинаковым в обеих группах. САД в среднем снизилось на 12 мм рт. ст., ДАД – на 6 мм рт. ст. Только при лечении зофеноприлом было зарегистрировано снижение уровня С-РБ. В группе, получавшей ирбесартан, его уровень за время наблюдения вырос. Таким образом, преимуществом зофенаприла оказалось его ангиопротективное действие [16].

В рандомизированном исследовании на группе из 246 больных с АГ было показано, что комбинированная терапия позволяет не только лучше контролировать АД, но и достигать более значимого уменьшения сердечно-сосудистого риска. Особенно выражены различия в эффективности у больных с исходно высоким сердечно-сосудистым риском [17]. В подгруппе больных с метаболическим синдромом в этом исследовании комбинация зофеноприла и гипотиазида также превосходила по эффективности монотерапию. При этом комбинация с тиазидным диуретиком не приводила в этой группе больных к росту риска развития неблагоприятных метаболических эффектов [18].

Одним из наиболее частых побочных эффектов ингибиторов АПФ является появление сухого кашля. В метаанализе клинических исследований с использованием зофеноприла специально проанализировали частоту этого побочного эффекта. В анализ были включены данные о 5794 больных с АГ и 1455 больных с инфарктом миокарда. Срок лечения составлял в среднем около 3 мес. При этом использовались дозы от 7,5 до 60 мг зофеноприла в сутки. В исследованиях у больных с АГ частота кашля составила 2,4% (как в контролируемых, так и постмаркетинговых протоколах). При лечении больных после инфаркта миокарда частота появления кашля оказалась несколько выше – 3,6%, хотя в целом оставалась совсем небольшой. Чаще этот побочный эффект развивался в начале терапии и затем проходил или уменьшался, не приводя к отказу от приема препарата. Высокие дозы зофеноприла (30 и 60 мг/сут) чаще вызывали развитие кашля, чем низкие дозы. В сравнительных исследованиях, где использовались другие ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл), частота развития кашля достоверно не отличалась [19]. Меньшая частота кашля может быть связана с тем, что зофеноприл меньше других ингибиторов АПФ влияет на уровень брадикинина и простагландина E<sub>2</sub>. Это было показано в экспериментальной

работе на свиньях, где уровень брадикинина и простагландина E2 определялся в бронхоальвеолярном лаваже животных после введения зофеноприла или рамиприла [20].

### Возможности органопротекции

Ангиопротективные свойства зофеноприла связывают с наличием в его структуре SH-группы. Наличие в химической структуре сульфгидрильного остатка способствует улучшению функционирования системы эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и системы антиоксидантной защиты. Это создает основу для дополнительного антиатеросклеротического действия и улучшает адаптацию тканей к ишемии. Доказательства преимуществ зофеноприла в отношении ангиопротекции были получены в экспериментальных и клинических исследованиях.

В работе на культурах тканей экспериментальных животных (спонтанно-гипертензионных крыс и крыс линии Вистар-Киото) было показано, что только введение S-зофеноприла, но не эналаприла, улучшало степень релаксации тканей сонных артерий и аорты. Степень релаксации на ацетилхолин была на 30% выше при введении зофеноприла. Эффекты вазодилатации коррелировали со степенью высвобождения H<sub>2</sub>S, который является одним из метаболитов зофеноприла. Таким образом, подтверждено, что SH-содержащий зофеноприл может обладать более выраженными ангиопротективными свойствами [14].

В рандомизированном исследовании на небольшой группе больных с АГ сравнили влияние зофеноприла, рамиприла, не содержащего группы SH, и бета-адреноблокатора атенолола на маркеры эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и внутрисосудистого воспаления. Все препараты одинаково снижали АД, однако только в группе, получавшей зофеноприл отмечалось увеличение степени эндотелий-зависимой вазодилатации, а также снижение уровня адгезивных молекул, окисленных ЛНП, изопростаноидов [22]. В сравнительном исследовании с эналаприлом на группе из 96 больных с АГ было показано, что только на фоне терапии зофеноприлом снижается концентрация маркеров окислительного стресса и улучшается работа системы синтеза оксида азота. Это создает условия для улучшения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса [23]. Антиатеросклеротическое действие зофеноприла также может быть связано с подавлением активности фактора некроза опухоли. На фоне терапии эналаприлом такой динамики фактора не показано [24].

В длительном 5-летнем исследовании оценили ангиопротективные эффекты двух ингибиторов АПФ – зофеноприла и эналаприла. В исследование включали ранее нелеченных больных с АГ 1–2 степени, которые рандомизировались для лечения эналаприлом в дозе 20 мг/сут или зофеноприлом 30 мг/сут. Толщина комплекса интима–медиа сонных артерий оценивалась через 1, 3 и 5 лет. Исходно толщина КИМ и диаметр просвета сонных артерий достоверно не отличались, а в конце исследования толщина КИМ была достоверно меньше в группе зофеноприла [25]. Функцию эндотелия сосудов оценивали по нескольким параметрам. Одним из новых маркеров эндотелиальной дисфункции сейчас является определение в крови уровня эндотелиальных прогениторных клеток. Кроме того, о функции эндотелия можно судить по концентрации эндогенных нитратов и нитритов и изопростаноидов. Динамика эндотелиальных прогениторных клеток и продуктов метаболизма NO существенно не отличалась,

однако в группе зофеноприла отмечалось достоверно более выраженное снижение изопростаноидов, что подтверждает ангиопротективную эффективность препарата [26].

Применение зофеноприла создает условия и для кардиопротекции. При длительном применении этого препарата в сердечной мышце растет экспрессия гена HSP70, относящегося к системе антиоксидантной защиты и уменьшается экспрессия NOS3, что может повышать устойчивость сердца к ишемии [27]. На животной модели реноваскулярной гипертонии, для которой характерна выраженная гипертрофия и фиброз миокарда было показано, что зофеноприл не только вызывает уменьшение гипертрофии левого желудочка, но и тормозит развитие фиброза. Этого эффекта не удалось получить на фоне терапии лабеталолом [28].

Кардиопротективные эффекты зофеноприла лучше всего доказывает пул исследований SMILE, в которых на протяжении 20 лет изучалась эффективность зофеноприла у больных после инфаркта миокарда. В 4 завершившихся на сегодняшний день исследованиях участвовало более 3000 больных. Уже первое пилотное исследование показало, что раннее начало терапии зофеноприлом после инфаркта миокарда позволяет улучшить выживаемость этих больных [29]. В последующих исследованиях были продемонстрированы преимущества зофеноприла в отношении безопасности, хорошего контроля АД после инфаркта миокарда, снижения количества ишемических эпизодов [30, 31]. Уникальными представляются данные по сравнению эффективности 2 ингибиторов АПФ зофеноприла и рамиприла у больных после ИМ со сниженной фракцией выброса (исследование SMILE 4). Риск развития комбинированной первичной конечной точки исследования (сердечно-сосудистая смертность и госпитализации) был ниже в группе зофеноприла. При этом смертность существенно не отличалась, но частота госпитализаций оказалась меньше [32]. В исследованиях SMILE-1 и SMILE-4 клинические преимущества зофеноприла оказались наиболее выраженными у больных с артериальной гипертензией.

Таким образом, зофеноприл – это липофильный ингибитор АПФ, обладающий длительным действием и способный блокировать тканевую активность ренин-ангиотензиновой системы. Имеются доказательства его хорошей антигипертензивной эффективности, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками. Данные клинических исследований показывают, что препарат обладает преимуществами в лечении наиболее тяжелых групп больных – при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца и после перенесенного инфаркта миокарда.

### Литература

1. Marzo A., Dal Bo L., Mazzucchelli P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zofenopril in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forsch.* 1999; 49: 992–996.
2. Raasch W., Dendorfer A., Ball B., Dominiak P. The lipophilic properties of angiotensin I-converting enzyme inhibitors do not influence their diffusion through cultured endothelium. *Jpn J Pharmacol.* 1999 Dec; 81 (4): 346–352.
3. 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 Oct; 18 (4): 478–486.
4. Cushman D.W., Wang F.L., Fung W.C. et al. Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE physiologically important target organs. *Am J Hypertens.* 1989; 2 (4): 294–306.



5. Malacco E., Giusti A., on behalf of the Zofenopril Study G. Once-daily zofenopril provides 24-hour ambulatory blood pressure control in hypertensive patients aged under 65 years. *Am J Hypertens.* 1998 Apr; 11 (Pt 2): 70.
6. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernández J.R. et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int.* 2013 Mar; 30 (1–2): 280–314.
7. B Ian H., Popescu E., Angelescu G. Comparing different treatment schedules of Zomen (zofenopril). *Rom J Intern Med.* 2011; 49 (1): 75–84.
8. Rizos E.C., Tsouli S., Doumas M. et al. Improvement of the Lipid Profile with Zofenopril in Hypertensive Patients with the Metabolic Syndrome. *The Open Clinical Chemistry Journal.* 2008; 1: 64–68.
9. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl.* 2007 Oct; 2: 25–30.
10. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl.* 2007 Oct; 2: 19–24.
11. Mallion J.M. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl.* 2007 Oct; 2: 13–18.
12. Malacco E., Piazza S., Omboni S. Zofenopril versus Lisinopril in the treatment of essential hypertension in elderly patients: a randomized, double-blind, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2005; 25 (3): 175–182.
13. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press Suppl.* 2007 Oct; 2: 7–12.
14. Parati G., Omboni S., Malacco E. on behalf of the Study Group. Antihypertensive efficacy of zofenopril and hydrochlorothiazide and their different combinations assessed by 24h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2005; 23 (Suppl 2): S309.
15. Zanchetti A., Parati G., Malacco E. Zofenopril plus hydrochlorothiazide. Combination therapy for the treatment of mild to moderate hypertension. *Drugs.* 2006; 66: 1107–1115.
16. Agabiti-Rosei E., Manolis A., Zava D. et al. Zofenopril plus hydrochlorothiazide and irbesartan plus hydrochlorothiazide in previously treated and uncontrolled diabetic and non-diabetic essential hypertensive patients. *Adv Ther.* 2014 Feb; 31 (2): 217–233.
17. Malacco E., Omboni S. Antihypertensive effect of zofenopril plus hydrochlorothiazide versus zofenopril monotherapy in patients with essential hypertension according to their cardiovascular risk level: A post hoc analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008 Jun; 69 (3): 232–242.
18. Malacco E., Omboni S. Antihypertensive efficacy of zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination for treatment in metabolic syndrome. *Adv Ther.* 2007 Sep–Oct; 24 (5): 1006–1015.
19. Omboni S., Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. *Ther Clin Risk Manag.* 2011; 7: 459–471.
20. Cialdai C., Giuliani S., Valenti C. et al. Differences between zofenopril and ramipril, two ACE inhibitors, on cough induced by citric acid in guinea pigs: role of bradykinin and PGE2. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2010 Dec; 382 (5–6): 455–461.
21. Bucci M., Vellecco V., Cantalupo A. et al. Hydrogen sulfide accounts for the peripheral vascular effects of zofenopril independently of ACE inhibition. *Cardiovasc Res.* 2014 Apr 1; 102 (1): 138–147.
22. Pasini A.F., Garbin U., Nava M.C. et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2007 Apr; 20 (4): 443–450.
23. 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. *Am Heart J.* 2004 Jul; 148 (1): e5.
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 Oct; 15 (10 Pt 1): 891–895.
25. 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. *Am Heart J.* 2008 Dec; 156 (6): 1154.e1–8.
26. Cacciatore F., Bruzzese G., Vitale D.F. et al. Effects of ACE inhibition on circulating endothelial progenitor cells, vascular damage, and oxidative stress in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Sep; 67 (9): 877–883.
27. Carnicelli V., Frascarelli S., Zucchi R. Effect of acute and chronic zofenopril administration on cardiac gene expression. *Mol Cell Biochem.* 2011 Jun; 352 (1–2): 301–307.
28. Brilla C.G. Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: diverse effects of various antihypertensive drugs. *Cardiovasc Res.* 2000 May; 46 (2): 324–331.
29. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995; 332: 80–85.
30. Borghi C., Ambrosioni E., on behalf of the SMILE-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: 80–87.
31. Borghi C., Ambrosioni E., on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) 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: 445.e72–445.e14.
32. Borghi C., Ambrosioni E., Novo S. et al., on behalf of the SMILE-4 Working Party. Comparison Between Zofenopril and Ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, european study (SMILE-4). *Clin Cardiol.* 2012; 35 (7): 416–23.

#### Сведения об авторах:

**Минушкина Лариса Олеговна** – д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр»

**Сидоренко Борис Алексеевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД ПРФ