

УДК: 616.12-007.2.-053.1:616.127-071:615.035

Н.Ю. ОСОВСЬКА, Д. МЕД. Н., ДОЦЕНТ

/Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова/

Зокардіс (зофеноприл, Берлін-Хемі) в лікуванні та профілактиці артеріальної гіпертензії у пацієнтів високого ризику

Резюме

Зокардіс (зофеноприл, Берлін-Хемі) в лікуванні та профілактиці артеріальної гіпертензії у пацієнтів високого ризику

Н.Ю. Осовская

В данной работе освещены основные патогенетические механизмы развития поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, а также представлены основные механизмы антигипертензивного и кардиопротективного действия основного класса антигипертензивных препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Отмечено, что зофеноприл (Зокардіс® производства Берлін-Хемі Менаріні АГ) – наиболее перспективный в отношении кардиопротекции ИАПФ с высокой тканевой аффинностью, т.е. способностью блокировать тканевую РААС. Зофеноприл также обладает мощным антиоксидантным и антиишемическим действием, что отчасти обусловлено наличием сульфгидрильной группы. Поэтому благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам и хорошей переносимости зофеноприл как один из лучших представителей класса ИАПФ широко используется в клинической практике для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка, и во вторичной профилактике больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, артериальная гипертензия, зофеноприл

Summary

Zocardis (Zofenopril, Berlin-Chemie) in Treatment and Prevention of Arterial Hypertension in High-risk Patients

N.Y. Osovska

This paper highlights the major pathogenetic mechanisms of target organ damage in patients with hypertension and ischemic heart disease, and presents basic mechanisms of the antihypertensive and cardioprotective effects of the ACE inhibitors, which are the major class of antihypertensive drugs. The author points out that zofenopril (Zocardis®, Berlin-Chemie AG/Menarini) has the greatest cardioprotective potential among the ACE inhibitors due to its high tissue affinity, i.e. the ability to block the tissue renin-angiotensin system. Zofenopril also has powerful antioxidant and anti-ischemic effects, partly due to the content of sulfhydryl. Thus, due to its multiple pharmacological properties and good tolerability, zofenopril as one of the best representatives of the class of ACE inhibitors can be widely used in clinical practice for the treatment of hypertension, congestive heart failure with left ventricular systolic dysfunction, and for secondary prevention in patients after acute myocardial infarction.

Key words: ACE inhibitors, arterial hypertension, zofenopril

В структурі поширеності та захворюваності на захворювання системи кровообігу серед дорослих і підлітків в Україні на першому місці стоїть гіпертонічна хвороба (ГХ) – відповідно 46,2% і 41,7%. Наявність артеріальної гіпертензії (АГ) підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема гострого інфаркту міокарда (ІМ) та раптової коронарної смерті, у понад 2 рази, а виникнення хронічної серцевої недостатності (ХСН) та інсульту – у понад 3 рази [1].

Основою профілактики всіх серцево-судинних захворювань є оцінка і контроль факторів ризику розвитку ускладнень, оскільки адекватна та контрольована вторинна медикаментозна профілактика дозволяє попередити не тільки гострі стани, а й транзиторні ішемічні атаки, ураження периферичних артерій та розвиток серцевої недостатності.

Майже 90% пацієнтів високого кардіального ризику мають певною мірою підвищений артеріальний тиск (АТ). Основний акцент у лікуванні пацієнтів з високим ризиком робиться на нормалізації та утриманні цільових рівнів АТ та зменшенні ураження органів-мишеней.

Механізми розвитку ускладнень на фоні гіпертензивного ремоделювання серця – різноманітні і включають не тільки зміни геометрії серця та потовщення його стінок, але й порушення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, відносно та абсолютну коронарну недостатність, електричну нестабільність міокарда, підвищений ризик раптової смерті тощо [2–4].

Оснoву серцевого ремоделювання становлять порушення нейрогуморальної регуляції, насамперед ренін-ангіотензин-

альдостеронової системи (РААС). Гіперактивація локальних нейрогормонів призводить до активації прозапальних цитокінів і проонкогенів, що сприяє розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів, активації фібробластів і надлишковій продукції міжклітинного матриксу з патологічною зміною якісного складу колагену, наслідком чого є «жорсткий» міокард з діастолічною, а далі – систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Під впливом патологічних ефектів ангіотензину II виникає вазоконстрикція, оксидативний стрес, підвищене вивільнення мітогенів та факторів росту, що, в свою чергу, також стимулює проліферацію кардіоміоцитів та фібробластів, ремоделювання міокарда, апоптоз його клітин [5]. Ангіотензин II сприяє підвищенню продукції інших нейрогормонів (альдостерону, вазопресину, ендотеліну), що беруть участь в активації симпато-адреналової системи (САС), внаслідок чого підвищується рівень катехоламінів [6]. Посилення симпатичної активності має найбільше значення на ранніх стадіях захворювання та є важливим моментом в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), крім того, призводить до небажаних метаболічних ефектів. Причиною підвищення симпатичної активності традиційно вважають зміни в центральних системах регуляції. Симпатична нервова система перебуває в тісному зворотному зв'язку з РААС.

У зв'язку з вазоконстрикцією та іншими наслідками дії ангіотензину II підвищується загальний периферичний опір та переднавантаження на лівий шлуночок, що ще більше прискорює його гіпертрофію. Таким чином, відбувається єдиний процес серцево-судинного ремоделювання, що відображає трансформацію функціональних змін у структурні. Ремоделювання серця і судин є патогенетичним компонентом регуляції судинного тонуусу і гомеостазу в умовах хронічного підвищення системного АТ та стає предиктором прогресування та ускладненого перебігу АГ [7–9].

Найбільш раннім чинником розвитку судинних порушень при АГ вважають ендотеліальну дисфункцію (ЕД). Саме ЕД відводять істотне місце в розвитку ремоделювання міокарда і ХСН у хворих на ГХ та ІХС [5, 6, 10, 11]. Доведена активна участь ендотелію в різноманітних процесах як у фізіологічних умовах, так і при різних патологічних станах: ендотеліоцити беруть безпосередню участь у вазорегуляції шляхом продукції факторів вазодилатації та вазоконстрикції в процесах гемостазу, атеросклерозу, запалення, судинного ремоделювання, імунпатологічних і окислювальних реакціях, ангіогенезі [12–14]. Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що ЕД – перша ланка в патофізіології кардіо-васкулярного континууму та один з найважливіших незалежних факторів ризику при АГ, атеросклерозі, цукровому діабеті [15]. В свою чергу, основними передумовами ушкодження ендотелію і порушення синтезу ендотеліальних чинників релаксації є насамперед АГ, яка змінює морфологію і функції ендотелію [16, 17]. Найпотужнішим фактором, що активує та пролонгує ендотеліальну дисфункцію, є ангіотензин II.

У численних клінічних дослідженнях доведено, що одним з основних і найбільш потужних пускових механізмів АГ є гіперактивація РААС. Відмічено тісний кореляційний зв'язок між рівнем активності РААС і масою міокарда лівого шлуночка та ступенем підвищення АТ [18]. Крім плазмової РААС існує потужна тканинна РААС, яка може регулювати тонус судин, посилювати контрактильність міокарда і сприяти його гіпертрофії незалежно від системної РААС.

Однією з основних характеристик антигіпертензивних препаратів є їх здатність зменшувати ЛШ у хворих на АГ – вплив на основний при АГ орган-мішень – міокард та його судини. Збільшення маси лівого шлуночка вважають основним незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Для оцінки регресу ЛШ на фоні антигіпертензивної терапії в даний час проведено понад 500 клінічних досліджень. Проте, як показують результати мета-аналізу, жоден із сучасних антигіпертензивних препаратів не продемонстрував переваг щодо профілактики і регресу ЛШ в умовах досягнення цільового рівня АТ. Проте максимальну ефективність виявлено у інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), що підтверджує важливість блокади тканинної РААС для оборотного ремоделювання лівого шлуночка. І в цьому відношенні найбільш перспективними ІАПФ є препарати з високою тканинною афінністю, тобто здатністю блокувати саме тканинну РААС.

За отриманими на сьогоднішній день науковими даними найбільшу спорідненість із тканинною РААС має препарат із класу ІАПФ – зофеноприл (Зокардис® виробництва Берлін-Хемі Менаріні АГ). Саме дослідження цього препарату було проведено у великомасштабному проєкті SMILE, що складався з 5 різних подвійних сліпих рандомізованих трайлів, проведених протягом 18 років.

Зофеноприл відноситься до проліків, він перетворюється на активний ІАПФ – зофеноприлат. Зофеноприлат утворюється шляхом гідролізу тіоефірного зв'язку зофеноприлу, таким чином розблоковуються сульфгідрильні групи (SH-групи) (рис. 1).

Як зофеноприл, так і зофеноприлат – це високоліпофільні речовини, за рахунок чого вони мають високу активність інгібування циркулюючого і тканинного АПФ. В експерименті *in vivo* зофеноприл індукує дозозалежне інгібування судинної відповіді на ангіотензин II у 6–10 разів сильніше, ніж каптоприл [19]. У стінці аорти інгібуюча активність зофеноприлу зберігається протягом 4–6 днів, що набагато довше, ніж у інших ІАПФ. Тривалий інгібуючий ефект зофеноприлу на судинний АПФ корелює з довгостроковим гіпотензивним ефектом. Однак найбільші відмінності за тривалістю ефекту зофеноприлу та інших ІАПФ відзначені у міокарді. Зофеноприл показав максимальне блокування серцевого АПФ через 8 годин після прийому, яке зберігалось на достатньому рівні протягом 24 годин (рис. 2) [20]. Захоплення активного метаболіту зофеноприлу серцевим м'язом більше ніж у 30 разів перевищує

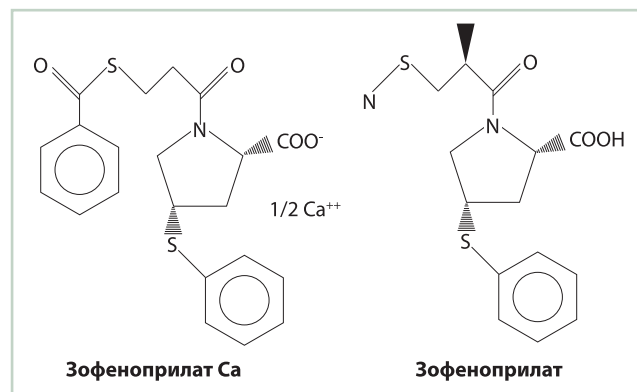


Рис. 1. Перетворення неактивної форми зофеноприлу на активний зофеноприлат

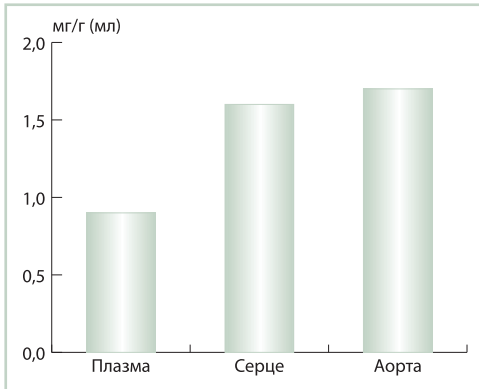


Рис. 2. Розподілення зофеноприлату в плазмі крові та тканинах серця і аорти через 24 години після прийому

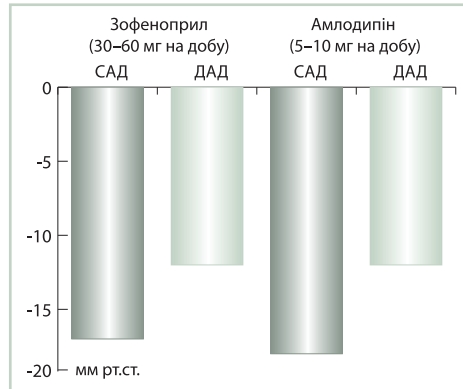


Рис. 3. Порівняний антигіпертензивний ефект зофеноприлу та амлодипіну

захоплення спорідненого йому фозіноприлату. Не має достовірної різниці між динамікою концентрації зофеноприлату у тканинах серця та стінці аорти протягом доби, що ще раз підтверджує високий кардіо- та вазопротекторний ефекти зофеноприлу.

Висока ліпофільність та спорідненість до міокардальної РААС зумовлює суттєвий вплив зофеноприлу на серцеве ремоделювання у хворих на АГ. Ймовірно, саме цим можна пояснити зниження смертності на 29% у пацієнтів з ІМ та АГ, які протягом року отримували зофеноприл [21].

Доведено, що зофеноприл має набагато більш виражену антиоксидантну активність, ніж інші ІАПФ, що частково можна пояснити наявністю сульфгідрильної групи в його молекулі. ІАПФ, що містять сульфгідрильні групи (каптоприл, зофеноприл), реалізують антиоксидантну дію за рахунок утилізації супероксидних аніонів і несупероксидних радикалів [22]. Крім того, вони знижують продукцію ендотеліну-1 та зменшують перетворення NO на ендогенний оксидант пероксинітрил [23]. Ймовірно, перевага зофеноприлу серед інших представників свого класу щодо кардіопротекції, антиішемічних та антиремоделюючих ефектів реалізується шляхом поєднання двох основних факторів – сульфгідрильної групи у складі молекули і високої ліпофільності, що визначає суттєву тканинну афінність.

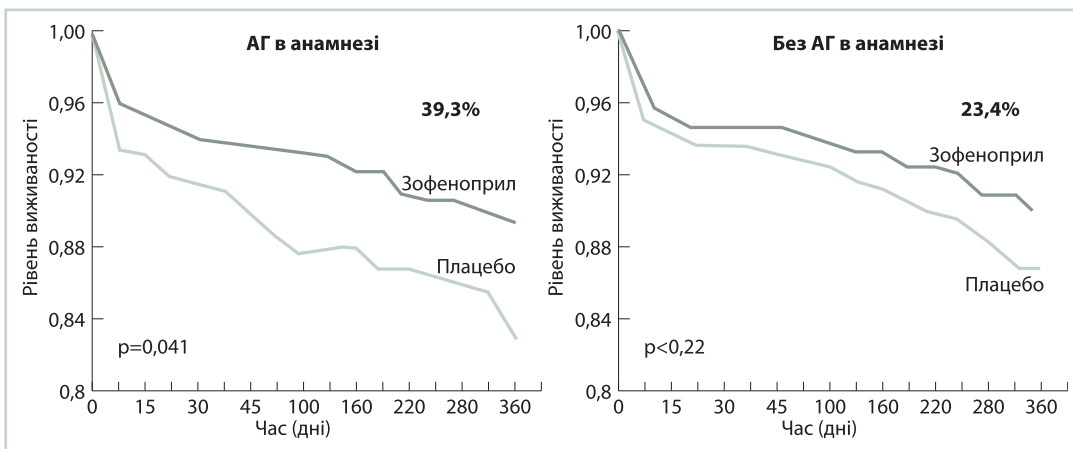


Рис. 4. Однорічна виживаність пацієнтів після інфаркту міокарда на фоні прийому зофеноприлу залежно від наявності артеріальної гіпертензії (АГ)

За рахунок наявності сульфгідрильної групи зофеноприл потенціює судинорозширюючу дію оксиду азоту, причому як ендогенного, так і екзогенного. Даний факт пояснює те, чому тільки зофеноприл і каптоприл потенціюють антиішемічну дію нітровоазодилаторів і запобігають розвитку толерантності до нітратів [22, 23].

Сульфгідрильна група у складі зофеноприлу визначає також наявність протизапальної дії, яка дуже доречна у пацієнтів з атеросклерозом. Протизапальні властивості зофеноприлу сприяють ущільненню атеросклеротичної бляшки та стабілізації атеросклеротичного процесу [24]. Саме протизапальний ефект на фоні високої ліпофільності сприяє зменшенню ураження тканини підшлункової залози у пацієнтів з метаболічним синдромом та цукровим діабетом (ЦД), що особливо важливо при поєднанні АГ-ЦД, АГ-ІХС-ЦД/метаболічний синдром [21].

Завдяки своїм різноманітним фармакологічними властивостями і хорошій переносимості ІАПФ як клас та зофеноприл як один із найкращих його представників широко використовуються в клінічній практиці для лікування АГ, ХСН, зумовленої систолічною дисфункцією лівого шлуночка, хронічних форм ІХС, вторинної профілактики у хворих, що перенесли гострий ІМ [21].

Антигіпертензивний ефект зофеноприлу збільшується в діапазоні від 7,5 до 60 мг на добу та зберігається протягом 24 години, що, ймовірно, є наслідком високої спорідненості зофеноприлу до судинної стінки. Ступінь зниження АТ через 24 години після прийому препарату пропорційна дозі: при прийомі 15, 30 і 60 мг зниження діастолічного АТ в середньому становить близько 3, 6 і 9 мм рт.ст., систолічного АТ – 5, 9 і 10 мм рт.ст. відповідно [25, 26]. Тобто вплив на систолічний АТ як 30 мг, так і 60 мг зофеноприлу – майже однаковий, що визначило оптимальну дозу зофеноприлу для антигіпертензивної терапії – 30 мг на добу. Монотерапія зофеноприлом дозволяє отримати хороший клінічний ефект у 55–80% хворих з м'якою та помірною АГ [27–29]. У хворих похилого віку зофеноприл зумовлює більш виражене зниження систолічного АТ, ніж у хворих у віці молодше 50 років, що робить зофеноприл препаратом вибору для лікування ізольованої систолічної гіпертензії у пацієнтів старшого віку [30].

Важливою перевагою зофеноприлу є його здатність при прийомі 1 раз на добу ефективно і рівномірно знижувати АТ протягом 24 годин, не змінюючи природного добового ритму коливань АТ і запобігаючи патологічному підйому АТ в ранкові години [28, 31].

У ряді порівняльних досліджень показано, що за антигіпертензивною ефективністю зофеноприл не поступається іншим антигіпертензивним препаратам. Доведено, що у хворих з м'якою та помірною АГ зофеноприл (30–60 мг на добу) настільки ж ефективно знижує АТ, як і амлодипін (5–10 мг на добу) [32] (рис. 3). Після 12 тижнів лікування адекватний антигіпертензивний ефект було досягнуто при лікуванні зофеноприлом у 61% проти 45% хворих, що лікувалися амлодипіном. Не було також достовірних відмінностей в антигіпертензивному ефекті та переносимості між зофеноприлом (30 мг на добу) та кандесартаном (8 мг на добу) при 12-тижневому лікуванні [31].

Дуже високий ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з погано контрольованим АТ потребує проведення агресивної антигіпертензивної терапії, яка досягається шляхом комбінації різних класів антигіпертензивних препаратів. Найбільш поширеною та найдовше існуючою на ринку медикаментозних засобів фіксованою комбінацією є «АПФ + гідрохлоротіазид». Комбінація ІАПФ зофенаприлу та гідрохлоротіазиду 30 мг + 12,5 мг фірми Берлін Хемі – препарат Зокардіс Плюс відповідає всім вимогам до комбінованих антигіпертензивних засобів та вирішує питання антигіпертензивної терапії у переважній більшості пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком шляхом зниження та адекватного утримання цільових значень АТ у 80% таких пацієнтів [33].

У хворих з гострим ІМ зофеноприл виявляється більш ефективним щодо ризику ускладнень (смерть) протягом року після ІМ саме у пацієнтів з АГ в анамнезі, ніж у нормотензивних пацієнтів [21] (рис. 4). Даний ефект, можливо, пов'язати з тим, що гіпертензивні пацієнти отримували більшу дозу препарату, яка сприяла більш якісній блокаді РААС.

В контексті оглядової статті не можна не згадати про проект SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long term Evaluation) – велику дослідницьку програму з ряду рандомізованих клінічних випробувань, спрямованих на вивчення ефективності та безпеки зофеноприлу в складі терапії хворих на ІХС, в першу чергу – гострого ІМ. У дослідженні SMILE було показано, що через 6 тижнів у пацієнтів, що приймали зофеноприл, зменшилася кількість випадків смерті та тяжкої СН на 34% [21]. Протягом 1 року спостереження в дослідженні SMILE зниження ризику смерті становило 29%. У хворих з ІМ та ЦД зниження ризику всіх серцево-судинних ускладнень було більш значним, ніж в цілому у загальній групі хворих, та становило 53%. У дослідженні SMILE ISCHEMIA у хворих на хронічну форму ІХС з нормальною фракцією викиду зофеноприл знижував ризик основних серцево-судинних ускладнень на 64,5%. Такого показника не має жоден інший ІАПФ.

Пацієнти з високим ризиком серцево-судинних ускладнень є тим контингентом хворих, з яким найчастіше зустрічається практикуючий лікар, тому поліпшення прогнозу у цих пацієнтів є першочерговим та вкрай актуальним завданням. У світі доказової медицини зофеноприл впевнено демонструє поряд з адекватними антигіпертензивними властивостями ефективність у лікуванні та профілактиці коронарних подій, попередженні ураження органів-мішеней і прогресування атеросклеротичних змін судинної стінки. Висока ефективність зофеноприлу поєднується з низькою частотою побічних ефектів, що дозволяє розглядати його як один із препаратів вибору у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком.

Список використаної літератури

1. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу (аналітично-статистичний посібник) / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К.: МВЦ «Медінформ», 2009. – 146 с.
2. Сиренко Ю.Н. Артеріальна гіпертензія: какова наша головна цель? // *Therapia*. – 2006. – №3. – С. 12–16.
3. Lewy D. et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy – clinical characteristics – The Framingham Heart Study // *Clin. Exp. Hypertens*. – 1992. – Vol. 14. – P. 85–97.
4. Белая Н.В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии // *Международ. мед. журн.* – 2006. – Т. 12, №2. – С. 15–18.
5. Zhou M.S. et al. Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension // *Seminars in Nephrology*. – 2004. – Vol. 24. – P. 366–378.
6. Schunkert H. et al. Association between circulating components of the renin angiotensin aldosterone system and left ventricular mass // *Br. Heart J.* – 1997. – Vol. 77. – P. 24–31.
7. Калинкина Н.В. Ремоделирование артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях / Калинкина Н.В. и др. // *Сердце і судини*. – 2004. – №4. – С. 87–91.
8. Шляхто Е.В. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни: обзор / Шляхто Е.В. и др. // *Терапевт. архив*. – 2004. – Т. 76, №6. – С. 51–58.
9. Визир В.А. Ремоделирование сосудов и эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью / Визир В.А. и др. // *Запорожский мед. журн.* – 2007. – №4. – С. 11–13.
10. John S., Schmieler R.E. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences // *J. Hypertens*. – 2000. – Vol. 18. – P. 363–374.
11. Persu A., De Plaen J.F. Recent insights in the development of organ damage caused by hypertension // *Acta Cardiol.* – 2004. – Vol. 59 (4). – P. 369–381.
12. Домбровська Ю.В., Серкова В.К. Функціональний стан ендотелію у хворих з поєднанням ішемічної хвороби серця з гіпертонічною хворобою, ускладнених хронічною серцевою недостатністю // *Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту*. – 2005. – №9 (1). – С. 74–77.
13. Залеский В.Н., Дынник О.Б. Апоптоз – зависима дисфункція ендотелію і атеросклероз // *Кровообіг та гемостаз*. – 2003. – №2. – С. 22–28.
14. Kannel W. Coronary heart disease risk factors in the elderly // *Am. J. Geriatric Cardiology*. – 2002. – Vol. 9, №2. – P. 101–108.
15. Berk B.C. Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81. – P. 999–1030.
16. Moro M.A. et al. GMP mediates the vascular and platelet actions of nitric oxide: Confirmation using an inhibitor of the soluble guanylyl cyclase // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1480–1485.
17. Cohen J.D. Overview of physiology, vascular biology and mechanisms of hypertension // *J. of Managed Care Pharmacy*. – 2007. – Vol. 13 (Suppl.). – P. S6–S8.
18. Unger T. The role of the rennin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease // *Am. J. of Cardiology*. – 2002. – Vol. 89. – P. 3A–10A.
19. De Forrest J.M., Waldron T.L. et al. Preclinical pharmacology of zofenopril, an inhibitor of angiotensin I converting enzyme // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 13. – P. 887–894.
20. Cushman D.W., Wang F.L. 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. – Vol. 28. – P. 1155–1315.
21. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin converting – enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332 (2). – P. 80–85.
22. Liu X., Engelman R.M. et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1992. – Vol. 6 (4). – P. 437–443.
23. Desideri G., Grassi D. et al. Different effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelin-1 and nitric oxide balance in human vascular endothelial cells: evidence of an oxidant-sensitive pathway // *Mediators Inflamm.* – 2008. – 305087.
24. 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. – Vol. 156 (6). – P. 1154 e1–8.
25. Ваулин Н.А. Особенности кардиопротективного действия зофеноприла во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *КардиоСоматика*. – 2011. – №1. – С. 55–63.
26. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. и др. Зофеноприл – кардиоселективный ингибитор АПФ: клиническая фармакология и использование при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Болезни сердца и сосудов*. – 2007. – №4. – С. 57–67.
27. Евдокимова А.Г. и др. Органопротективные эффекты зофеноприла у больных с артериальной гипертонией // *Системные гипертензии*. – 2008. – №3. – С. 51–54.
28. Borghi C., Ambrosioni E. Zofenopril: A Review of the Evidence of its Benefits in Hypertension and Acute Myocardial Infarction // *Clin. Drug Invest.* – 2000. – Vol. 20 (5).
29. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2007. – Vol. 7 (1). – P. 17–24.
30. Malocco E. et al. Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study // *Clin. Drug Invest.* – 2005. – Vol. 25 (3). – P. 175–182.
31. Leonetti G. et al. Similar 24-h blood pressure control is obtained by zofenopril and candesartan in primary hypertensive patients // *Clin. Drug Invest.* – 2009. – Vol. 15 (s1). – P. 18–26.
32. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients // *Blood Press. Suppl.* – 2007. – Vol. 2. – P. 19–24.
33. Dzhaiani N.A. Choice of zofenopril and hydrochlorothiazide combination in the treatment of arterial hypertension // *Rational Pharmacother. Card.* – 2011. – Vol. 7 (5). – P. 613–619.