

О.Д. ОСТРОУМОВА, д.м.н., профессор,
Г.Н. ЩУКИНА, к.м.н.,
В.М. ФОМИНА, к.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА: СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ КАК СДЕЛАТЬ ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР?

Статья посвящена дифференцированному выбору ингибитора АПФ в клинической практике. Представлены общие для группы механизмы действия, показания и преимущества данного класса. Подробно рассмотрены различия в фармакокинетике, особенностях блокады тканевой РААС, наличие ряда уникальных дополнительных свойств, показаний, объем доказательной базы у представителя данного класса – рамиприла. Приведены российские клинические данные по антигипертензивной эффективности и антиатеросклеротических свойствах препарата Хартил® (рамиприл, «ЭГИС», Венгрия).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инсульт, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рамиприл

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), по данным российских фармакоэпидемиологических исследований, являются самым назначаемым классом препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний – артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и др., поскольку в патогенезе этих состояний главную роль играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1].

К группе ингибиторов АПФ относят каптоприл, эналаприл, рамиприл, периндоприл, беназеприл, цилазаприл, квинаприл, лизиноприл, фозиноприл, спираприл, трандолаприл и др.

■ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Ренин взаимодействует с $\alpha 2$ -глобулином (ангиотензиногеном) с образованием слабоактивного декапептида ангиотензина I. Последний под влиянием АПФ превращается в октапептид ангиотензин II. Ангиотензин II оказывает выраженное сосудосуживающее действие, а также сти-

мулирует секрецию альдостерона и способствует задержке натрия в организме, увеличению объема циркулирующей крови и калийурезу. Кроме того, АПФ усиливает разрушение брадикинина (вазодилатирующее вещество), участвует в биохимических превращениях нейропептидов (метэнкефалина, нейротензина). В норме прессорные системы (ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатoadреналовая) и депрессорная (каликреин-кининовая, центральное звено – брадикинин) находятся в динамическом равновесии. При различных заболеваниях, в т.ч. АГ, ХСН, нормальная регуляция нарушается и преобладают эффекты прессорных систем [1]. АПФ участвует в работе обеих систем: и вазодилатирующей, и вазоконстрикторной.

В различных органах и тканях выявлена тканевая РААС. АПФ содержится в крови (плазменное звено РААС) и многих клетках, в частности эндотелиальных, нервных (в т.ч. в головном мозге), сердце, эпителии почечных канальцев, семенных придатков и др. (тканевая РААС). Действие тканевой и плазменной РААС различается: плазменная РААС активируется быстро, но оказывает кратковременные эффекты. Активность тканевых РААС нарастает постепенно, однако сохраняется долговременно. Считается, что до 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани и всего 10% – на плазму [1]. Это имеет принципиальное значение в подходах к выбору иАПФ в клинической практике.

Тканевое звено РААС ответственно за развитие органических поражений. Так, ангиотензин II, синтезирующийся в миокарде, активирует протоонкогены и стимулирует гипертрофию и фиброз мышечных волокон. Кроме того, он активирует локальный синтез норадреналина. Аналогичные изменения наблюдаются в гладкой мускулатуре периферических сосудов и приводят к ее гипертрофии [1].

Степень сродства (аффинности) различных ингибиторов АПФ как к тканевому, так и к плазменному АПФ различна. Преимущества имеют иАПФ, обладающие высоким сродством к обоим АПФ, особенно к тканевому (поскольку именно тканевой АПФ определяет развитие органических поражений) – например рамиприл [1]. Кроме того, только иАПФ, обладающие высоким сродством к тканевой АПФ, в настоящее время имеют доказанное антиишемическое действие и назначаются больным с ИБС.

Ингибиторы АПФ препятствуют многогранному вазоконстрикторному эффекту ангиотензина II. Они вызывают увеличение содержания в плазме крови ренина и снижение концентрации ангиотензина II, а также препятствуют разрушению брадикинина, уменьшают выделение альдостерона. В результате ослабляются вазопressорное, антидиуретическое и антинатрийуретическое эффекты ангиотензина II, усиливается сосудорасширяющее и натрийуретическое действие брадикинина. Имеются данные о том, что ингибиторы АПФ активируют простагландины сосудистой стенки и самостоятельно оказывают вазодилатирующее действие. Препараты этой группы вызывают уменьшение тонуса сосудов, главным образом артериол, вследствие чего снижается артериальное давление (АД), общее периферическое сопротивление (ОПСС) и, следовательно, постнагрузка. Снижение содержания альдостерона приводит к уменьшению концентрации натрия и задержке калия (особенно при применении препаратов в больших дозах). Одновременно происходит увеличение концентрации брадикинина (активный вазодилатор). В результате сложного механизма вазодилатирующего действия ингибиторы АПФ расширяют и венозные сосуды, в связи с чем уменьшают возврат крови к сердцу (преднагрузка) и давление в малом круге кровообращения. На фоне применения ингибиторов АПФ у пациентов с АГ и нормальной функцией почек практически не изменяются (в редких случаях – увеличиваются) почечный кровоток и клубочковая фильтрация [1].

Ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II не только в плазме крови, но и в сердце, и таким образом препятствуют прогрессированию дилатации

левого желудочка (его ремоделированию) и вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда, особенно иАПФ с высокой тропностью к тканевой АПФ [1].

ИАПФ способны улучшать функцию эндотелия, уменьшать агрегацию тромбоцитов, подавлять многие аспекты атерогенеза. Поэтому данные препараты обладают антиишемическим потенциалом. Однако антиишемические и антиатеросклеротические свойства в настоящее время доказаны лишь для некоторых иАПФ, обладающих высоким сродством к тканевой АПФ, например для рамиприла [1].

Ангиотензин II активирует симпатические центры продолговатого мозга, усиливая симпатические влияния на сердце и сосуды, а также стимулирует передачу импульсов в симпатических нервных окончаниях и вегетативных ганглиях, стимулирует секрецию адреналина в мозговом слое надпочечников. Применение ингибиторов АПФ приводит к уменьшению влияния симпатической нервной системы на тонус сосудов [1].

Препараты этой группы не оказывают отрицательного влияния на обмен липидов, мочевой кислоты [1].

Ингибиторы АПФ обладают выраженным нефропротективным действием, поскольку они оказывают благоприятное воздействие на внутрипочечную гемодинамику. При длительном применении эти препараты оказывают благоприятное влияние на два основных

фактора прогрессирования почечной недостаточности – внутриклубочковую гипертензию и тубулоинтерстициальный фиброз (ангиотензин II обладает неблагоприятными внутрипочечными гемодинамическими эффектами, а также пролиферативными и профиброгенными эффектами). Кроме того, ингибиторы АПФ воздействуют на два других фактора прогрессирования поражения почек – снижают системное АД и уменьшают протеинурию [1, 2].

■ КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ

Ингибиторы АПФ, согласно химической структуре части молекулы, связывающейся с АПФ, могут быть разделены на 3 группы, хотя общепринятой классификации не существует [1]:

- ингибиторы АПФ, содержащие сульфидрильную группу (каптоприл);
- ингибиторы АПФ, содержащие карбоксильную группу или карбоксиалкилдипептиды (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, трандолаприл, спираприл);
- ингибиторы АПФ, содержащие фосфорильную группу (фозиноприл).

■ Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), по данным российских фармакоэпидемиологических исследований, являются самым назначаемым классом препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

■ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Реальное клиническое значение имеют некоторые особенности фармакокинетики ингибиторов АПФ: биодоступность, биотрансформация (активное вещество или пролекарство, которое превращается в организме в активные метаболиты), пути элиминации и продолжительность торможения активности АПФ, особенно тканевой [1]. Указанные обстоятельства позволяют по фармакокинетическим свойствам разделить ингибиторы АПФ на 2 группы:

- ингибиторы АПФ, являющиеся активными веществами (каптоприл, лизиноприл);
- пролекарства: предшественники ингибиторов АПФ (фозиноприл, все карбоксиалкилдипептиды, за исключением лизиноприла). Пролекарства превращаются в активную форму путем гидролиза эфирной связи при прохождении через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени (например, рамиприл превращается в рамиприлат). Действие препаратов этой группы развивается медленнее и длится дольше. Кроме того, при выраженном нарушении функции печени (циррозы печени, тяжелые гепатиты и т. п.) требуется коррекция дозы [1, 3].

Необходимо более подробно остановиться на фармакокинетике рамиприла, поскольку она имеет ряд преимуществ, которые во многом обеспечивают высокую клиническую эффективность препарата и наличие у него ряда уникальных показаний, которых нет у других иАПФ. Так, однократный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, его можно принимать до, во время и после еды. В печени происходит превращение в рамиприлат, который выводится главным образом почками в виде активных метаболитов. Частично экскретируется с калом. Период полувыведения рамиприлата составляет 9–18 ч. Препарат назначается один раз в сутки, период полувыведения увеличивается при почечной недостаточности (необходима коррекция дозы). Пути выведения – почки (56%) и желудочно-кишечный тракт (38%) [1, 3].

Показания к применению: АГ, ХСН, сердечная недостаточность, развившаяся в первые несколько дней острого инфаркта миокарда, диабетическая и недиабетическая нефропатия.

К уникальным показаниям рамиприла относятся снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов высокого риска, лечение стабильных форм ИБС (стенокардия и/или постинфарктный кардиосклероз) [1–4].

Еще одним преимуществом рамиприла считают доказанный прямой антиатеросклеротический эффект. Он был выявлен в проспективном двойном исследовании

SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E) с факториальным дизайном 3х2, которое проводилось в рамках исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [5, 6]. Были рандомизированы 732 больных в возрасте 55 лет и старше, у которых имелись сосудистые заболевания или сахарный диабет в сочетании с как минимум еще одним фактором риска.

Лечение рамиприлом привело к уменьшению скорости прогрессирования атеросклероза. Необходимо подчеркнуть, что данный эффект рамиприла выявлен у больных высокого риска, большинство из которых уже получали эффективные ЛС, в т. ч. ацетилсалициловую кислоту (84%), гиполипидемические препараты (34%), антагонисты кальция (43%) и др. [5, 6]. Относительное снижение среднего значения максимальной толщины комплекса интимомедиа при лечении рамиприлом 10 мг/сут составило 37% (сходные результаты были получены при изучении эффективности гипохолестеринемических средств, которые оказывают значимое влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений), что свидетельствовало о стабилизации атеросклеротического процесса [5]. Была отмечена зависимость эффекта рамиприла от дозы: максимальный эффект

терапии наблюдался при применении препарата в дозировке 10 мг/сут [5]. В этой же дозе рамиприл применялся в исследовании HOPE, которое подтвердило благоприятное влияние препарата на риск различных сердечно-сосудистых осложнений [6].

Еще одно уникальное свойство рамиприла, обеспечивающее снижение риска неблагоприятных атеротромботических событий (в т. ч. инфаркта миокарда, инсульта) – влияние на тромбоциты [7]. Было проведено два последовательных исследования в группе больных с высоким сердечно-сосудистым риском с критериями включения, аналогичными исследованию HOPE. Целями работы, объединившей оба эти исследования, были: 1) проверка гипотезы о том, что рамиприл улучшает способность тромбоцитов реагировать на оксид азота (NO); 2) изучение биохимических и физиологических эффектов лечения рамиприлом в когорте больных с резистентностью тромбоцитов к NO [7]. В первом двойном слепом рандомизированном исследовании изучалось влияние рамиприла (10 мг) на способность тромбоцитов реагировать на NO в сравнении с плацебо в группе пациентов (n = 119) с ИБС или сахарным диабетом и дополнительными факторами коронарного риска. В последующем краткосрочном исследовании изучали влияние препарата на тромбоциты в группе пациентов (n = 19) с нарушенной реакцией тромбоцитов на NO.

Было установлено, что терапия рамиприлом повышает способность тромбоцитов реагировать на NO по резуль-

■ К уникальным показаниям рамиприла относятся снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов высокого риска, лечение стабильных форм ИБС (стенокардия и/или постинфарктный кардиосклероз) [1–4]

татам оценки агрегации ($p < 0,001$), этот эффект наблюдался преимущественно у пациентов с исходным тяжелым нарушением реакции на NO ($n = 41$). Во втором исследовании терапия рамиприлом также повышала способность тромбоцитов реагировать на NO ($p < 0,01$), и это улучшение было непосредственно связано с увеличением образования циклического гуанозинмонофосфата в NO-стимулированных тромбоцитах ($p < 0,02$), но не зависело от изменения уровня тромбоспондина-1 в плазме. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (соответствовавших критериям включения, аналогичным исследованию HOPE) терапия рамиприлом уменьшает резистентность тромбоцитов к NO, что связано с увеличением образования растворимой гуанилатциклазы в NO-стимулированных тромбоцитах.

Выявленный исследователями [7] эффект крайне важен, поскольку у значительной части пациентов с ИБС и/или сахарным диабетом как на уровне сосудов, так и на уровне тромбоцитов существует резистентность к NO, которую считают независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий [8, 9].

Хотелось бы обратить особое внимание на тот факт, что данные уникальные свойства рамиприла (антиатеросклеротическое и антитромбоцитарное действие) объясняют его церебропротективный эффект, который также является уникальным для иАПФ. Дело в том, что иАПФ как класс препаратов достоверно «проигрывают» как бета-блокаторам и диуретикам, так и сартанам по эффективности в профилактике инсульта, согласно данным мета-анализов [10, 11].

Рамиприл убедительно продемонстрировал церебропротективные свойства в упоминаемом выше исследовании HOPE [6]. HOPE – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке риска возникновения инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование были включены 9 297 мужчин и женщин от 55 лет и старше. Критериями включения были: возраст пациентов от 55 лет и старше, наличие ИБС, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания периферических артерий, сахарный диабет в сочетании с любым другим фактором риска (АГ, дислипидемией, курением, микроальбуминурией). В результате было показано, что рамиприл достоверно снижает риск развития как первичного, так и повторного инсульта: всех случаев инсульта – на 32%, инсультов со смертельным исходом – на 61%. При этом эффективность рамиприла в снижении риска цереброваскулярных катастроф связана не только с гипотензивным эффектом [6].

Безусловно, выявленный у рамиприла прямой антиатеросклеротический эффект вносит вклад и в профилактику других сердечно-сосудистых осложнений, в т. ч. инфаркта миокарда. Так, в исследовании HOPE риск инфаркта миокарда достоверно снижался на 21%, а смертность

Защищая сосуды, продлевает жизнь

ХАРТИЛ® Д

рамиприл/гидрохлоротиазид: таб. 2,5/12,5, 5/25 мг № 28

ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5/5; 10 мг № 14, 28

РН: ЛС-000346

Дополнительная информация:
ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
Представительство в России, г. Москва
121108, ул., Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31.
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

от сердечно-сосудистых причин – на 26% [6]. Необходимо еще раз подчеркнуть, что препарат в этом исследовании назначался в дозе 10 мг в сут.: рамиприл 10 мг/сут предупреждает риск развития сердечно-сосудистых осложнений независимо от степени снижения АД и от получаемой больным терапии.

Высокая антигипертензивная эффективность и антиатеросклеротический эффект рамиприла (препарат Хартил®, «ЭГИС», Венгрия) подтверждены в ряде российских многоцентровых исследований [12–14]. Так, в открытом многоцентровом исследовании ХАРИЗМА (ХАртил и его комбинация с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела) в параллельных группах оценивался антигипертензивный эффект рамиприла (Хартил) у 68 пациентов старше 18 лет с АГ 1–2-й степени и избыточной массой тела [12].

Через 16 недель лечения рамиприлом авторы исследования отметили статистически значимое снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) при офисном измерении АД и по данным суточного мониторирования АД (СМАД): в 1-й группе пациентов при рутинном измерении АД снизилось на 25/14 мм рт. ст., во 2-й группе – на 29/14 мм рт. ст. соответственно. Антигипертензивный эффект рамиприла не зависел от времени приема препарата.

В обеих группах отмечена тенденция к снижению уровня общего холестерина (1-я группа исходно – $6,4 \pm 1,04$, через 16 недель – $6,05 \pm 0,82$ ммоль/л, 2-я группа – исходно $6,37 \pm 0,84$, через 16 недель – $5,81 \pm 0,78$ ммоль/л) и триглицеридов (1-я группа исходно $2,05 \pm 0,78$, через 16 недель – $1,70 \pm 0,52$ ммоль/л, 2-я группа – исходно $2,14 \pm 1,08$, через 16 недель – $1,82 \pm 0,63$ ммоль/л) в плазме крови [12].

В многоцентровом открытом исследовании ХАРИЗМА-2 изучалась эффективность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии, включавшей различные дозы иАПФ рамиприла (Хартил®, «ЭГИС», Венгрия) и ГХТ у больных АГ 1–2-й степени [13]. В нем участвовали 70 пациентов (50% мужчин и 50% женщин, средний возраст $48,1 \pm 13,5$ года) с эссенциальной АГ 1–2-й степени и поражений органов-мишеней (сердца, сосудов, почек). Общая длительность наблюдения составила 20 недель. Результаты лечения оценивались в 3 группах: 1-я группа (n = 18) – лечение рамиприлом 5 мг и ГХТ 25 мг; 2-я (n = 19) – рамиприлом 10 мг + ГХТ 12,5 мг; 3-я (n = 22) – рамиприлом 10 мг и ГХТ 25 мг [13].

Уровень АД достоверно снизился во всех трех группах, целевой уровень АД был достигнут и сохранился у 86% пациентов. Оценка динамики основных показателей СМАД также показала клинически значимое достоверное снижение как САД, так и ДАД за 24 ч, в дневные и ночные часы

у пациентов всех 3 групп. Достижение целевого уровня среднесуточного АД, по данным СМАД, отмечено у всех пациентов 1-й и 2-й группы и у 91% больных 3-й группы [13].

В этом исследовании выявлено статистически достоверное снижение уровней некоторых биохимических показателей крови, которые характеризуют углеводный и липидный обмен. Так, отмечалось снижение содержания триглицеридов во 2-й группе ($-0,49$ ммоль/л); глюкозы ($-0,3$ ммоль/л), ХС ЛПНП ($-0,3$ ммоль/л) у больных 3-й группы [13].

Целью российского открытого проспективного исследования ХАРИЗМА-3 было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии, основанной на применении Хартила Д – фиксированной комбинации рамиприла и ГХТ, направленной на улучшение контроля АД у пожилых больных АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [14]. В исследование ХАРИЗМА-3 были включены 111 больных АГ (26% мужчин и 74% женщин) высокого и очень высокого риска в возрасте старше 55 лет (средний возраст $63,8 \pm 6,5$ года), которые не получали антигипертензивную терапию (86% больных, САД 160 мм рт. ст. и выше или ДАД выше 100 мм рт. ст.) или имели САД

>160 мм рт. ст. или ДАД >100 мм рт. ст. на фоне стабильной 4-недельной терапии бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, препаратами центрального действия, блокаторами рецепторов ангиотензина в виде монотерапии, фиксированных или свободных комбинаций

(14% больных). Все больные начинали лечение рамиприлом 2,5 мг/ГХТ 12,5 мг–5 мг/ГХТ 25 мг. К 8-й неделе целевой уровень АД был достигнут у 99,1% больных и этот эффект сохранился к 16-й неделе у всех больных. На заключительном визите терапия Хартилом Д (рамиприл 2,5 мг + ГХТ 12,5 мг или рамиприл 5 мг + ГХТ 25 мг) была рекомендована 5,4% и 64% больных соответственно, сочетание Хартила Д с нифедипином (Кордафлекс РД) – 29% пациентов [14].

В этом исследовании также подтвержден антиатеросклеротический эффект Хартила. Так, в результате 8-недельной АГТ, основанной на применении Хартила Д, наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина ($-0,5$ ммоль/л), и холестерина липопротеидов низкой плотности ($-0,3$ ммоль/л) [14].

Таким образом, в серии российских исследований доказана возможность достижения оптимального контроля АД у различных групп больных АГ (пациенты с ожирением, больные с поражением органов-мишеней, пожилые пациенты с АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений) с помощью

**■ Высокая антигипертензивная
эффективность
и антиатеросклеротический эффект
рамиприла (препарат Хартил®, ЭГИС,
Венгрия) подтверждены в ряде российских
многоцентровых исследований [12–14]**

терапии, основанной на применении рамиприла (Хартил), в т.ч. – фиксированной комбинации рамиприла и ГХТ (Хартил Д). Результаты этих исследований продемонстрировали антиатеросклеротический эффект препаратов Хартил и Хартил Д.

В заключение отметим, что большая доказательная база эффективности иАПФ рамиприла у пациентов с АГ позволяет считать его одним из лидеров данного класса антигипертензивных препаратов. Рамиприл обладает мощным антигипертензивным потенциалом, оказывает

прямой антиатеросклеротический и антитромбоцитарный эффекты, положительное влияние на углеводный обмен, что обеспечивает снижение риска коронарных и цереброваскулярных событий, предотвращает возникновение новых случаев сахарного диабета. Дифференцированный подход к выбору препарата из группы иАПФ способствует повышению эффективности лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 392–395.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. №3. С. 5–26.
3. Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. №7(6). Приложение 4. С. 4–40.
5. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // Circulation. 2001. Feb. 20. Vol. 103(7). P. 919–925.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // N. Engl. J. Med. 2000. №342. P. 145–153.
7. Willoughby S.R., Rajendran S., Chan W.P., Procter N., Leslie S., Liberts E.A., Heresztyn T., Chirkov Y.Y., Horowitz J.D. Ramipril Sensitizes Platelets to Nitric Oxide. Implications for Therapy in High-Risk Patients // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. №60(10). P. 887–894.
8. Chirkov Y.Y., Holmes A.S., Willoughby S.R. et al. Stable angina and acute coronary syndromes are associated with nitric oxide resistance in platelets // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. №37. P. 1851–1857.
9. Anfossi G., Russo I., Massucco P. et al. Platelet resistance to the antiaggregating effect of N-acetyl-L-cysteine in obese, insulin-resistant subjects // Thromb. Res. 2003. №110. P. 39–46.
10. Staessen J.A., Wang J.-G., Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003 // J. Hypertens. 2003. №21. P. 1055–1076.
11. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis // J. Hypertens. 2008. №26 (7). P. 1282–1289.
12. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. [и др.] Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2008. №2 (4). С. 65–71.
13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. [и др.] Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2010. №9 (4). С. 25–31.
14. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Ратова Л.Г. Стратегия антигипертензивной терапии у пожилых больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: результаты Российского исследования ХАРИЗМА-3 // Системные гипертензии. 2012. №3. С. 39–47.