

# Сосудистое ремоделирование: новые цели — проверенные способы их достижения

Ю.В. Свиричев, Н.Э. Звартау

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

Свиричев Ю.В. — старший научный сотрудник научно-клинического отдела артериальных гипертензий, кандидат медицинских наук; Звартау Н.Э. — научный сотрудник научно-клинического отдела артериальных гипертензий, кандидат медицинских наук.

**Контактная информация:** ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел./факс: +7 (812) 702–55–71. E-mail: ahleague@mail.ru (Свиричев Юрий Владимирович).

**Ключевые слова:** жесткость сосудистой стенки, скорость распространения пульсовой волны, артериальная гипертензия, рамиприл.

## Vascular remodeling: The new goals and reliable means of their achievement

Yu.V. Sviryaev, N.E. Zvartau

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., 197341 St Petersburg, Russia. Phone/Fax: +7 (812) 702–55–71. E-mail: ahleague@mail.ru (Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, Senior Researcher at the Hypertension Research Department).

**Key words:** arterial stiffness, pulse wave velocity, hypertension, ramipril.

*Статья поступила в редакцию: 21.04.10. и принята к печати: 28.04.10.*

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2007 года по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) впервые появились показатели, отражающие структурно-функциональные критерии поражения сосудистого русла: это повышение толщины стенки сонной артерии более 0,9 мм, скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) от сонной до бедренной артерии более 12 м/с и снижение плечелодыжечного индекса артериального давления (АД) менее 0,9 [1]. В предшествующих рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений определение поражения сосудов ограничивалось лишь оценкой состояния сосудов сетчатки, а также выявлением атеросклеротического поражения при ультразвуковом исследовании сердца или сосудов [2–3]. В последующие годы было проведено значительное количество исследований, посвященных роли пульсового давления и систолического АД (АДс) в развитии ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых осложнений [4–6]. Были получены данные о большем прогностическом значении давления в аорте (центральное АД) как предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем АД, измеренного на плечевой артерии [7–9]. Все это и предопределило основу для рассмотрения состояния сосудистой стенки как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и последующей мишени органопroteкции.

Функциональными критериями, позволяющими оценивать сосудистую стенку как орган-мишень, являются жесткость сосудистой стенки, растяжимость,

СРПВ, индекс аугментации и артериальный комплайнс. Появление этих параметров расширяет возможности оценки конечных точек и их терапевтической коррекции. Действительно, с возрастом жесткость сосудистой стенки повышается вследствие диффузного дегенеративного процесса в стенке сосуда, развивающегося при замещении эластических волокон коллагеновыми [10]. Это является причиной снижения демпфирующей функции крупных артерий эластического типа и увеличивает повреждающее действие пульсовой волны, что в конечном итоге приводит к росту АДс, снижению диастолического АД (АДд) и, следовательно, к увеличению пульсового давления. Общеизвестным фактом является увеличение СРПВ с ростом жесткости и снижением растяжимости сосудов [11]. Это явилось основой для проведения многочисленных работ по оценке взаимосвязи показателей сосудистого ремоделирования с прогнозом.

Увеличение СРПВ явилось независимым предиктором сердечно-сосудистого риска у больных АГ и заболеваний почек [12]. В более поздних работах появились данные об ассоциации центрального АД с общей смертностью у больных с заболеваниями почек [13]. 15-летнее проспективное наблюдение продемонстрировало влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность СРПВ, давления аугментации и амплитуды отраженной волны независимо от пола пациента [14]. Прогностическое значение жесткости сосудистой стенки, индекса аугментации, СРПВ и других показателей функционального состояния сосудистого русла в отношении сердечно-сосудистых

осложнений было выявлено у больных АГ [15–17] и, что является наиболее важным, в основной популяции. H. Willum-Hansen и соавт. (2006) продемонстрировали, что увеличение СРПВ сопровождалось ростом сердечно-сосудистой смертности в 1,5 раза [18]. Схожие данные были получены в известном Фрамингемском исследовании, по данным которого увеличение артериальной СРПВ также приводило к росту частоты сердечно-сосудистых событий на 48 % даже при введении поправок на возраст, пол, уровень офисного АДс, общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, прием антигипертензивной терапии, курение и наличие сахарного диабета [19]. Однако влияния центрального давления, индекса аугментации и пульсового давления амплификации на комбинированную точку выявить не удалось. Это также продемонстрировано у нормотензивных пациентов, которых не было выявлено ассоциаций индекса жесткости и показателей суточного мониторинга АД с действием стрессорных факторов [20].

Интересными представляются результаты работы J. Aamar и соавт. (2001): из 993 участников исследования были сформированы 2 группы — получавшие и не получавшие гиполипидемическую, сахароснижающую и антигипертензивную терапию. В работе продемонстрировано, что независимо от проводимой терапии СРПВ ассоциирована с возрастом, АДс, частотой сердечных сокращений, апо-липопротеином В и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Однако следует отметить, что недостатком данного исследования является его кросс-секционный характер.

Основной причиной повышения жесткости крупных артериальных сосудов является диффузно-дегенеративный процесс, развивающийся вследствие деградации эластина, обусловленной его фрагментацией с последующим замещением коллагеном и кальцием [10]. Обсуждается роль эндотелия в регуляции локальной сосудистой жесткости, главным образом вазоконстрикторные и вазодилаторные реакции конкретного сегмента [22–23]. Этот механизм может быть одной из причин повышения сосудистой жесткости при сахарном диабете и дислипидемии, состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией [24–25]. Таким образом, существуют все обоснования для проведения исследований по превентивному действию различных классов лекарственных средств.

Плейотропным механизмам статинов было посвящено большое количество исследований [26–30]. Основными механизмами, потенциально способными оказывать влияние на обратное сосудистое ремоделирование, являются реставрация биодоступности NO при дисфункции эндотелия [26–27], снижение коллагенообразования в ранней фазе формирования атеросклеротической бляшки [28–30] и прямое липидснижающее действие статинов [31].

Среди других и, наверное, основных препаратов, способных влиять на показатели сосудистой жесткости, наибольшее внимание привлекают антигипертензивные препараты. Рассмотрение большинства исследований в одной статье представляется маловыполнимой задачей, в связи с чем в данном обзоре будут затронуты лишь

класс-эффекты по результатам некоторых из проведенных работ и больше внимания будет уделено препаратам с доказанным протективным действием на органы-мишени — это прежде всего ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

Согласно перечисленным выше рекомендациям, у больных пожилого возраста, то есть именно той категории больных, которые характеризуются повышением сосудистой жесткости и центрального давления, наиболее обоснованно применение нескольких классов антигипертензивных средств, в том числе тиазидных и/или тиазидоподобных диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов [1, 3]. В исследовании, опубликованном в 2008 году A. Mahmud и соавт., проводилась сравнительная оценка эффективности ателолола против небиволола по влиянию на функциональные показатели сосудистого ремоделирования. Применение ателолола и небиволола сопровождалось снижением жесткости, однако возраст пациентов был около 50 лет и к большему снижению давления аугментации и амплитуды отраженной волны приводил прием небиволола [32]. Более раннее исследование продемонстрировало отсутствие влияния ателолола на СРПВ *in vivo* в сравнении с небивололом [33]. Объяснением такого действия небиволола является повышение продукции NO, подтвержденное значительным количеством исследований [34–35].

В 2009 году опубликованы результаты 10-недельного исследования, в котором проводилось сравнение периндоприла, лерканидипина, ателолола и бендрофлузида. У больных старше 60 лет с изолированной систолической АГ центральное давление и индекс аугментации в большей степени снижались при использовании ИАПФ, производных дигидропиридинов и тиазидовых диуретиков [36]. Ранее в исследовании R. Asmar (2001) также были продемонстрированы преимущества ИАПФ в снижении СРПВ [37]. В то же время применение антагониста рецепторов I типа к ангиотензину II эпросартана уступало в снижении аортальной СРПВ ателололу, но лучше снижало индекс аугментации [38].

Негативное влияние активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на сердечно-сосудистое ремоделирование хорошо известно [39]. В отношении функциональных показателей сосудистой жесткости, прежде всего СРПВ, также продемонстрирована отрицательная ассоциация с полиморфизмом генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецепторов к ангиотензину [40]. Ранее были показана положительная взаимосвязь между соотношением комплекса интима-медиа и аллелем D гена АПФ [41], а также активностью АПФ [42]. Следовательно, эффективная блокада РААС должна приводить к улучшению показателей сосудистого ремоделирования. Кардиопротективное [43–44, 49] и нефропротективное [45–46] действия ИАПФ хорошо известны, кроме того, ИАПФ являются обязательным компонентом терапии при лечении больных хронической сердечной недостаточностью [47], и, таким образом, есть все основания полагать, что ИАПФ обладают потенциальными возможностями в отношении обратного сосудистого ремоделирования.

Действительно, многочисленные исследования — экспериментальные и клинические, пилотные и многоцентровые рандомизированные [48] — продемонстрировали возможности ИАПФ в коррекции сосудистого ремоделирования [49]. В Complier Study (2001) ИАПФ эффективно снижали СРПВ при 6-месячной терапии [50]. В исследованиях сравнительной эффективности ИАПФ и других антигипертензивных препаратов применение ИАПФ имело преимущество в отношении коррекции функциональных показателей сосудистого ремоделирования [51–52]. Так, рамирил, несмотря на сопоставимое с атенололом антигипертензивное действие на АДд, в большей степени снижал АДс, индекс аугментации, амплитуду отраженной волны и СРПВ в артериях мышечного типа верхних и нижних конечностей [51]. В другом многоцентровом исследовании TRANS study присоединение к ИАПФ диуретика также сопровождалось улучшением функциональных показателей сосудистой жесткости, при этом в сравнении с атенололом удавалось достичь еще большего снижения АДс и пульсового давления в аорте, сонной и плечевой артериях [52].

Наиболее часто цитируемым исследованием, продемонстрировавшим преимущества ИАПФ в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, является исследование HOPE, в котором применялся ИАПФ рамирил [53]. Возраст исследуемой группы был более 60 лет, то есть были включены лица именно той возрастной категории, которая характеризуется повышением сосудистой жесткости. Использование рамирила сопровождалось снижением риска достижения комбинированной конечной точки, к которой относились все случаи сердечно-сосудистой смерти, а также нефатальные инсульты или инфаркты, на 22 %. В 2005 г. были опубликованы результаты клинического экспериментального исследования по влиянию рамирила на сосудистое ремоделирование в культуре аортальных гладкомышечных клеток. Рамирил продемонстрировал улучшение соотношения эластин/коллаген и увеличение содержания фибриллина, то есть структурных компонентов, определяющих в конечном итоге сосудистую жесткость крупных сосудов [54].

На российском фармацевтическом рынке молекула рамирила представлена небольшим числом лекарственных препаратов. Наиболее широко используемым российскими врачами представителем рамирила является Хартил (ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия). Последние годы ознаменовались выпуском фиксированной комбинации рамирила с гидрохлортиазидом — Хартил Д — в дозировках 2,5/12,5 мг и 5/25 мг соответственно, что позволяет добиться поставленных целей и снижения АД при улучшении приверженности к лечению.

Таким образом, новые цели для медикаментозной органопroteкции должны сопровождаться применением препаратов с доказанным влиянием на органы-мишени, в данном случае на показатели сосудистой жесткости. Плейотропные эффекты ИАПФ на функциональные параметры, отражающие поражение органов-мишеней,

широко известны, поэтому достижение новых целей возможно с использованием хорошо зарекомендовавших себя фармакологических средств, к которым можно с уверенностью отнести рамирил.

#### Литература

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28, № 12. — P. 1462–1536.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, № 6. — P. 1011–1053.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // Hypertension. — 2003. — Vol. 42, № 6. — P. 1206–1252.
4. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., Larson M.G., Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study // Circulation. — 1999. — Vol. 100, № 4. — P. 354–360.
5. Blacher J., Staessen J.A., Girerd X. et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160, № 8. — P. 1085–1089.
6. Kannel W.B., Dawber T.R., McGee D.L. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study // Circulation. — Vol. 61, № 6. — P. 1179–1182.
7. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // Circulation. — 2006. — Vol. 113, № 9. — P. 1213–1225.
8. Protogerou A.D., Papaioannou T.G., Blacher J., Papamichael C.M., Lekakis J.P., Safar M.E. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 2. — P. 265–272.
9. Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V. et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51, № 25. — P. 2432–2439.
10. Laurent S., Cocroft J. Central aortic blood pressure. — Elsevier, 2008. — 65 p.
11. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. — Ленинград: «Медицина», Ленинградское отделение, 1974. — 307 с.
12. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease // Circulation. — 1999. — Vol. 99, № 18. — P. 2434–2439.
13. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease // Hypertension. — 2002. — Vol. 39, № 3. — P. 735–738.
14. Wang K.L., Cheng H.M., Sung S.H. et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study // Hypertension. — 2010. — Vol. 55, № 3. — P. 799–805.
15. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // Hypertension. — 2002. — Vol. 39, № 1. — P. 10–15.
16. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // Hypertension. — 2001. — Vol. 37, № 5. — P. 1236–1241.
17. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension // Stroke. — 2003. — Vol. 34, № 5. — P. 1203–1206.
18. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population // Circulation. — 2006. — Vol. 113, № 5. — P. 664–670.
19. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // Circulation. — 2010. — Vol. 121, № 4. — P. 505–511.
20. Liu Z., Hesse C., Curry T.B. et al. Ambulatory arterial stiffness index is not correlated with the pressor response to laboratory stressors



- in normotensive human // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 4. — P. 763–768.
21. Amar J., Ruidavets J.B., Chamontin B., Drouet L., Ferrières J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 3. — P. 381–387.
22. Caputo L., Tedgui A., Levy B.I. Control of carotid vasomotor tone by local renin-angiotensin system in normotensive and spontaneously hypertensive rats: role of endothelium and flow // *Circ. Res.* — 1995. — Vol. 77, № 2. — P. 303–309.
23. Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J. Pulse wave analysis and arterial stiffness // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 32 (Suppl. 3). — P. 33–37.
24. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30, № 3. — P. 325–333.
25. Glasser S.P., Arnett D.K., McVeigh G.E. et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 10 (Pt. 1). — P. 1175–1189.
26. Steinberg H.O., Bayazeed B., Hook G., Johnson A., Cronin J., Baron A.D. et al. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, № 10. — P. 3287–3293.
27. Bayorh M.A., Ganafa A.A., Eatman D., Walton M., Feuerstein G.Z. Simvastatin and losartan enhance nitric oxide and reduce oxidative stress in salt-induced hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18, № 11. — P. 1496–1502.
28. Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results // *Trends Mol. Med.* — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 37–44.
29. Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P.K., Yano J., Zhu J., Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 7. — P. 926–933.
30. Fukumoto Y., Libby P., Rabkin E. et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 7. — P. 993–999.
31. Muramatsu J., Kobayashi A., Hasegawa N., Yokouchi S. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin // *Atherosclerosis.* — 1997. — Vol. 130, № 1–2. — P. 189–182.
32. Mahmud A., Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection // *Am. J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 21, № 6. — P. 663–667.
33. McEniery C.M., Schmitt M., Qasem A. et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 44, № 3. — P. 305–310.
34. Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 38 (Suppl. 3). — P. S13–S16.
35. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients // *Blood Press. Suppl.* — 2004. — Vol. 1. — P. 17–32.
36. Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z., Brown M.J., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54, № 2. — P. 409–413.
37. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2001. — Vol. 1, № 5. — P. 387–397.
38. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin, Cockcroft J.R., Brown M.J., Wilkinson I.B. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity // *Am. J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 19, № 2. — P. 214–219.
39. Weber K.T. Cardioreparation in hypertensive heart disease // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38, № 3 (Pt. 2). — P. 588–591.
40. Benetos A., Gautier S., Ricard S. et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94, № 4. — P. 698–703.
41. Castellano M., Mulesan M.L., Rizzoni D. et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and arterial wall thickness in general population: the Vobarno study // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91, № 11. — P. 2721–2724.
42. Bonithon-Kopp C., Ducimetiere P., Touboul P.J. et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening // *Circulation.* — 1994. — Vol. 89, № 3. — P. 952–954.
43. Mancia G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 18 (Suppl. 7). — P. S1–S3.
44. Porter K.E., Turner N.A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling // *Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 123, № 2. — P. 255–278.
45. Bretzel R.G. Protecting the residual renal function: which drugs of choice? // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 7 (Pt. 2). — P. 159S–166S.
46. Buléon M., Mehrenberger M., Pécher C. et al. New perspectives for bradykinin in nephroprotection // *Med. Sci. (Paris).* — 2007. — Vol. 23, № 12. — P. 1141–1147.
47. Werner C.M., Böhm M. The therapeutic role of RAS blockade in chronic heart failure // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2008. — Vol. 2, № 3. — P. 167–177.
48. Weir M.R. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29, № 9. — P. 1803–1824.
49. Werner C., Baumhäkel M., Teo K.K. et al. RAS blockade with ARB and ACE inhibitors: current perspective on rationale and patient selection // *Clin. Res. Cardiol.* — 2008. — Vol. 97, № 7. — P. 418–431.
50. Asmar R., Topouchian J., Pannier B., Benetos A., Safar M. Scientific, quality control, coordination and investigation committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, quality control, coordination and investigation committees of the Complior Study // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, № 4. — P. 813–818.
51. Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor «beyond blood pressure lowering»: beyond blood pressure or beyond the brachial artery? // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 3. — P. 551–556.
52. Topouchian J., El Feghali R., Pannier B. et al. Arterial stiffness and pharmacological interventions—the TRAnscent arterial stiffNess Substudy (TRANS study) // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2007. — Vol. 3, № 4. — P. 381–387.
53. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 3. — P. 145–153.
54. Ahimastos A.A., Natoli A.K., Lawler A., Blombery P.A., Kingwell B.A. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45, № 6. — P. 1194–1199.