

Е.П. Свищенко, д.м.н., профессор, Л.В. Безродная, к.м.н., ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» АМН України, г. Київ

Эффективность рамиприла в контексте сердечно-сосудистого континуума

Исследования последних десятилетий позволили сформулировать концепцию стратификации риска и обосновать необходимость выделения лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. У этой категории больных проведение профилактических и терапевтических вмешательств наиболее эффективно с точки зрения предупреждения или замедления развития патологического процесса – от устранения факторов риска сердечно-сосудистых осложнений до таких конечных точек, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, застойная сердечная недостаточность (СН).

Такою поступательность развития событий V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г. представили в виде схемы (рис.) сердечно-сосудистого континуума [1]. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является важным звеном, участвующим в формировании поражений на всех этапах этой патогенетической цепи. Блокада РАС позволяет предотвратить или замедлить переход от одной ступени континуума к другой. С точки зрения доказательной медицины наиболее эффективны в этом отношении ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Однако клинические исследования показали неравнозначную способность различных представителей данного класса предотвращать сердечно-сосудистые события, что поставило под сомнение наличие у них единого «классового» эффекта.

(<90 мм рт. ст. или его снижения на 10 мм рт. ст. и более) в 87,2% случаев. У пациентов с изолированной систолической АГ снижение САД до целевых значений (<140 мм рт. ст. или не менее чем на 20 мм рт. ст.) наблюдали у 71,8% обследованных европеоидной расы и 64,4% негроидной. Выраженный антигипертензивный эффект рамиприла сопровождался невысокой частотой развития побочных эффектов, среди них наиболее распространенными были сухой кашель (3%) и головная боль (2,4%).

Важным критерием эффективности антигипертензивной терапии является способность оказывать органопротекторное действие, заключающееся в предупреждении поражения органов-мишеней или обратном развитии патологических

степень регрессии ГЛЖ, наиболее важным фактором в этом отношении оказался исходный индекс массы миокарда ($p=0,005$).

Целью рандомизированного исследования RACE было сравнение влияния рамиприла и β -адреноблокатора ателолола на уровень АД, ГЛЖ и другие эхокардиографические параметры у пациентов с АГ на протяжении 6 месяцев наблюдения. Это первое представительное мультицентровое исследование с использованием эхокардиографии для сравнения эффективности влияния ИАПФ и β -адреноблокаторов на массу миокарда ЛЖ. Оно показало преимущество рамиприла перед ателололом в способности вызывать регрессию ГЛЖ. Так, через 6 месяцев наблюдения у пациентов, принимавших рамиприл, наблюдалось более значительное уменьшение массы миокарда ЛЖ по сравнению с группой ателолола ($p=0,04$). Снижение АД в обеих группах было сопоставимым, что свидетельствует о дополнительных, не связанных с антигипертензивным действием свойствах рамиприла, способствующих обратному развитию гипертрофии миокарда.

У больных с острым инфарктом миокарда рамиприл достоверно улучшает прогноз и увеличивает уровень выживаемости, что подтвердили исследования AIRE (1993) и AIREX (1997). В многоцентровом рандомизированном исследовании AIRE, включавшем 2006 пациентов с ИМ и СН, изучали влияние рамиприла на смертность, частоту развития тяжелой СН, нефатального реинфаркта и инсульта [5]. Рамиприл назначали на 3-10-й день от начала ИМ в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с дальнейшим ее увеличением до 5 мг 2 раза в сутки. Средняя продолжительность исследования составила в среднем 15 месяцев. В отличие от группы плацебо у больных, принимавших рамиприл, общая смертность снизилась на 27%, риск внезапной смерти – на 30%, суммарных случаев (комбинированная конечная точка) смерти, повторного ИМ, инсульта или развития тяжелой СН – на 19%. Достоверное снижение смертности отмечено к 30-му дню от начала терапии независимо от возраста, пола, наличия стенокардии и характера базисной терапии.

По окончании исследования AIRE за его участниками продолжили наблюдение в рамках эксперимента AIREX [6]. В среднем оно длилось около 5 лет. Оказалось, что назначение рамиприла с 3-10-го дня от начала ИМ в течение 12,4 мес позволило повысить уровень выживаемости больных в ранние сроки заболевания и уменьшить риск смерти от всех причин на 36% по сравнению с группой плацебо в отдаленном периоде заболевания.

Анализ данных многоцентрового регистра MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS registry) показал преимущество рамиприла в отношении влияния на уровень выживаемости больных с ИМ по сравнению не только с плацебо, но и с другими ИАПФ. Сравнивали три группы пациентов,



Е.П. Свищенко

перенесших ИМ с элевацией сегмента ST: больные 1-й группы принимали рамиприл, 2-й – другой ИАПФ, 3-й – не получали препаратов этого класса. Анализ смертности в этих группах показал, что госпитальная летальность у больных, проходивших терапию рамиприлом, была достоверно ($p<0,05$) ниже, чем в группе плацебо, а также у пациентов, принимавших другой ИАПФ. Частота нефатальных коронарных и цереброваскулярных событий также оказалась достоверно ниже на фоне терапии рамиприлом по сравнению с другими ИАПФ [7].

У пациентов со стабильным течением ИБС ИАПФ (рамиприл и периндоприл) улучшают прогноз заболевания, что продемонстрировано в исследованиях HOPE (с рамиприлом) и EUROPA (с периндоприлом). Одно из наиболее масштабных исследований в кардиологии HOPE продемонстрировало, что при использовании рамиприла в дозе 10 мг/сут снижается уровень смертности от сердечно-сосудистых событий, риск развития ИМ и инсульта у пациентов с ИБС группы высокого риска без сопутствующей СН [8]. При этом положительный эффект лишь в незначительной степени объясняют влиянием препарата на уровень АД, который в среднем снизился лишь на 2-3 мм рт. ст. Считают, что эффективность рамиприла в профилактике осложнений связана с его так называемым тканевым эффектом, в частности с орган- и вазопротекторным действием.

В исследование HOPE вошли 9297 пациентов высокого риска (в возрасте >55 лет с сердечно-сосудистой патологией или СД без признаков СН и сниженной фракции выброса (ФВ) и не менее чем с одним фактором сердечно-сосудистого риска. Им назначали рамиприл в дозе 2,5-10 мг/сут или плацебо в среднем в течение 5 лет. Первичную конечную точку (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин) зарегистрировали у 651 (14,0%) больного, принимавшего рамиприл, и у 826 (17,8%) пациентов группы плацебо ($p<0,001$). Терапия рамиприлом позволила снизить уровень смертности от сердечно-сосудистых событий на 26% ($p<0,001$), ИМ – на 20% ($p<0,001$), инсульта – на 32% ($p<0,001$), от любых причин – на 16% ($p<0,005$), частоту реваскуляризации – на 15% ($p<0,002$), остановки сердца – на 37% ($p<0,03$), развития СН – на 23% ($p<0,001$) и осложнений СД – на 16% ($p<0,03$).

Результаты исследования HOPE впервые показали, что рамиприл способен продлевать жизнь больным с высоким риском сердечно-сосудистых событий, а также подтвердили обоснованность концепции, согласно которой блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на тканевом уровне обуславливает предупреждение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о целесообразности назначения рамиприла для улучшения прогноза практически у всех пациентов с

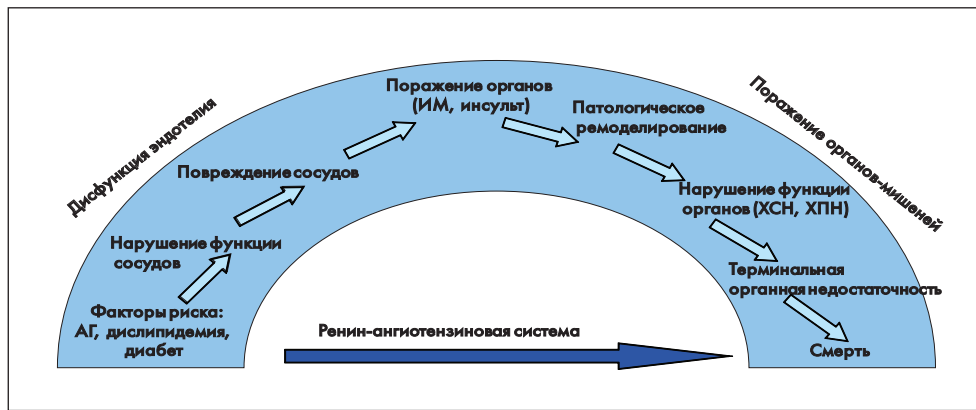


Рис. Сердечно-сосудистый континуум

Рамиприл (Тритаце, Sanofi Aventis, Франция) обладает большой доказательной базой относительно положительного влияния на все этапы сердечно-сосудистого континуума и улучшения прогноза у больных не только с сердечно-сосудистой патологией, но и с сахарным диабетом (СД) и патологией почек. Благодаря исследованиям с рамиприлом расширилась сфера показаний к назначению ИАПФ:

- при артериальной гипертензии (АГ);
- при гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных с АГ;
- при СН;
- в острой фазе ИМ;
- в отдаленном периоде ИМ;
- при стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС);
- у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений;
- при диабетической и недиабетической нефропатии.

Антигипертензивная эффективность рамиприла продемонстрирована в исследовании CARE (1996), в котором 11 100 пациентам с мягкой и умеренной АГ препарат Тритаце назначали однократно в дозе 2,5-10 мг/сут в течение 8 недель [2]. К концу наблюдения систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление снизилось в среднем на 21/13 мм рт. ст. ($p<0,0001$). При этом наиболее значительное снижение АД отмечено у пациентов пожилого возраста, достигших целевого уровня ДАД

процессов, возникших в них вследствие АГ. Наличие этого свойства у рамиприла убедительно продемонстрировано в исследованиях HUCAR (1995) и RACE (1995) [3, 4].

У пациентов с АГ и ГЛЖ в исследовании HUCAR изучали влияние двух доз рамиприла (5 мг и 1,25 мг) в сравнении с плацебо на степень регрессии ГЛЖ. В качестве базового препарата больным трех групп назначали фуросемид (20 мг/сут), период наблюдения составил 6 месяцев. Исследование показало способность рамиприла оказывать дозозависимое кардиопротекторное действие. В группе пациентов, принимавших 5 мг препарата, масса миокарда снизилась на $20,3 \pm 6,6$ г, 1,25 мг – на $13,0 \pm 7,8$ г, тогда как в группе плацебо к концу наблюдения она выросла на $9,1 \pm 7,2$ г. Тот факт, что прием рамиприла в дозе 1,25 мг не оказывал существенного влияния на АД, уровень которого был сравнимым с показателями в группе плацебо, свидетельствует о способности рамиприла вызывать обратное развитие гипертрофии миокарда независимо от антигипертензивного действия. Очевидно, это связано с непосредственным тканевым эффектом рамиприла, обусловленным высокой липофильностью препарата и широким распределением его в органах-мишенях.

Регрессионный анализ не выявил существенного влияния динамики АД на

сердечно-сосудистой патологией. Его эффективность в качестве средства вторичной профилактики объясняют дополнительными, не связанными с антигипертензивным действием свойствами — блокадой тканевой РАС, тормозящим влиянием на пролиферацию гладкомышечных клеток, улучшением эндотелиальной функции, регрессией гипертрофии ЛЖ, усилением фибринолиза и стабилизацией атеросклеротической бляшки.

Стратегической целью лечения больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий является предотвращение или замедление развития сердечно-сосудистых осложнений. Исследования, проведенные в последние годы, показали, что не все препараты, блокирующие РАС, равнозначны в этом отношении.

Так, большие надежды возлагали на исследование TRANSCEND, в котором предполагали получить данные, подтверждающие, что лечение блокатором рецепторов ангиотензина II телмисартаном не менее эффективно у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, чем терапия рамиприлом, и более действенно по сравнению с плацебо. Однако по эффективности (частоте достижения первичной конечной точки — ИМ, инсульта, госпитализации в связи с СН, сердечно-сосудистой смерти) телмисартан существенно не отличался от плацебо, хотя уровень АД у пациентов, принимавших этот препарат, был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Результаты этого исследования поколебали позиции блокаторов рецепторов ангиотензина II как препаратов, сравнимых с рамиприлом в отношении снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого риска.

Внутри класса ИАПФ также различаются между собой по способности улучшать прогноз у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В пользу этого свидетельствуют результаты исследований PEACE и QUIET [10, 12]. Исследование PEACE было посвящено оценке влияния трандолаприла на прогноз больных ИБС. Препарат оказался неэффективным в отношении первичной конечной точки: нефатальный ИМ, реваскуляризация миокарда или сердечно-сосудистая смерть наблюдались с одинаковой частотой у больных, получавших трандолаприл, и у пациентов из группы плацебо.

Эффективность другого ИАПФ — квинаприла — у пациентов высокого риска предполагали доказать в исследованиях QUIET и IMAGINE. Первое было проведено у больных с подтвержденным коронарным атеросклерозом без АГ и с нормальной функцией ЛЖ. Однако добавление квинаприла к стандартной терапии в течение трех лет не привело к замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза по данным коронарографии или к увеличению интервала времени до появления первого кардиального осложнения, а также не повлияло на частоту реваскуляризации, ИМ или смертность. В исследовании IMAGINE вошли больные с ИБС после операции аорто-коронарного шунтирования (2553 человека). Квинаприл в дозе 40 мг в сутки не повлиял на течение заболевания: осложнения наблюдались с одинаковой частотой при применении как квинаприла, так и плацебо (лечение продолжалось 3,5 года).

Антиатеросклеротический эффект рамиприла является одним из основных механизмов его положительного влияния на течение ИБС. Это доказано в проспективном исследовании SECURE, проведенном в рамках HOPE [9]. У 732

пациентов с сосудистой патологией или СД и одним или более факторов риска с помощью УЗИ изучали влияние рамиприла и витамина Е на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий. Возраст больных составил ≥ 55 лет. Пациентов без СН или сниженной фракции выброса левого желудочка разделили на две группы. В первой больные получали рамиприл (2,5 мг/сут или 10 мг/сут) либо плацебо, во второй — витамин Е (400 ЕД/сут) или плацебо. Скорость утолщения комплекса интима-медиа в группе плацебо составила 0,0217 мм/год, в группе пациентов, принимавших рамиприл в дозе 2,5 мг/сут — 0,0180 мм/год и в дозе 10 мг/сут — 0,0137 мм/год ($p=0,033$). Следовательно, рамиприл оказывает дозозависимое антиатеросклеротическое действие, проявляющееся замедлением темпов прогрессирования атеросклеротического процесса, что, очевидно, является одним из факторов благоприятного влияния рамиприла на течение сердечно-сосудистых заболеваний. И хотя различие между группами было не очень заметным, относительное замедление прогрессирования атеросклеротического процесса в группе рамиприла в дозе 10 мг/сут оказалось на 37% более выраженным по сравнению с плацебо, что совпадает со снижением (на 32%) частоты риска развития инсульта в исследовании HOPE. Подобное замедление прогрессирования атеросклеротического процесса продемонстрировано и в исследованиях с использованием гиполипидемической терапии, впечатляющие результаты которой по уменьшению частоты развития клинических событий ассоциируют со стабилизирующим влиянием липидоснижающих препаратов на патогенетические механизмы развития атеросклероза. Существенные различия между витамином Е и плацебо по влиянию на прогрессирование атеросклеротических изменений не выявлены.

Этот эксперимент продемонстрировал, что антиатеросклеротический эффект рамиприла не зависел от его влияния на уровень АД, а был связан с прямым вазопротекторным действием, поскольку у большинства пациентов наблюдалась либо хорошо контролируемая АГ, либо ее не было вовсе. Антиатерогенное действие рамиприла объясняют как блокадой локальной тканевой РАС, так и эндотелийзависимыми реакциями, обусловленными брадикинином, накапливающимся в тканях при применении ИАПФ. Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения оксида азота и других сосудорасширяющих факторов, которые тормозят пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, уменьшают активность воспалительных процессов и оксидативный стресс.

Однако в ряде исследований было показано, что не все ИАПФ обладают антиатеросклеротическим действием. Отсутствие у квинаприла и эналаприла способности замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза в исследованиях QUIET и SCAT [10, 11], а также сравнимые с плацебо результаты лечения трандолаприлом в исследовании PEACE [12] свидетельствуют о специфичности эффектов рамиприла.

Нефропротекторное действие рамиприла доказано в исследованиях у больных с диабетической и недиабетической нефропатией.

Установлено, что у пациентов с поражением почек и альбуминурией применение средств, блокирующих активность РАС, более эффективно, чем использование других антигипертензивных препаратов при одинаковом влиянии на уровень АД. Это обусловлено значительной активацией местной РАС в ткани почек

при их поражении и важной ролью, которую она играет в развитии почечных нарушений функционального и органического характера. Нефропротекторное действие ИАПФ у больных с поражением почек и АГ проявляется замедлением снижения скорости клубочковой фильтрации, уменьшением микро- и макропротеинурии, торможением развития и прогрессирования патологических морфологических изменений. Подавление действия ангиотензина II на уровне почки считают основной ренопротекции. ИАПФ селективно снижают тонус эфферентных артериол, уменьшая тем самым гидростатическое давление в клубочках. Благодаря дилатации приводящих сосудов почечный кровоток не ухудшается, несмотря на снижение системного АД.

В исследовании REIN было убедительно показано, что у пациентов с хроническим поражением почек и протеинурией применение рамиприла способно снизить риск конечной стадии почечной недостаточности вдвое [13]. В эксперименте участвовали 352 пациента с недиабетической нефропатией (с АГ и без нее). Среди больных с экскрецией белка >3 г/сут риск терминальной почечной недостаточности или двукратного увеличения содержания креатинина в крови при лечении рамиприлом был в два раза ниже, чем на фоне терапии без ИАПФ. Уровень АД при лечении рамиприлом и другими препаратами не отличался. Экскреция белка у больных, принимавших рамиприл, уменьшилась более чем в два раза (на 55%). Пациенты с очень высокой экскрецией белка (>7 г/сут) отвечали на терапию рамиприлом наиболее значимым показателем нефропротекторного эффекта: диализ к концу исследования потребовался 20% из них, тогда как в группе без рамиприла — 70% больных.

Результаты исследования REIN — одни из наиболее веских среди данных, послуживших основанием для включения ИАПФ в рекомендации по лечению пациентов с хроническими заболеваниями почек.

Рандомизированное двойное слепое исследование AASK [14], в котором сравнивали эффективность ИАПФ (рамиприл), антагонистов кальция (амлодипин) и β -адреноблокаторов (метопролол CR/XL) у больных с гипертензивной нефропатией подтвердило позитивное влияние этой группы препаратов на функцию почек у больных с АГ. 1094 пациента с АГ и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (20–65 мл/мин/1,73 м²) находились под наблюдением от 3 до 6,4 года. Применение рамиприла снизило риск развития конечной стадии почечной недостаточности и смерти на 22% в сравнении с метопрололом ($p=0,04$) и на 38% — с амлодипином ($p=0,004$).

У пациентов с диабетической нефропатией эффективность рамиприла доказана в исследованиях MICRO-HOPE с участием 3654 больных СД в рамках исследования HOPE. У них уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема рамиприла (10 мг/сут) сопровождалось снижением риска развития нефропатии в виде протеинурии (≥ 300 мг/сут) на 24%, тогда как в исследовании DIABHYCAR рамиприл в низкой дозе (1,25 мг/сут) у 4912 больных СД не влиял на сердечно-сосудистую смертность, частоту развития нефатального ИМ, СН, случаев госпитализации и развития конечной стадии почечной недостаточности при незначительном уменьшении протеинурии [15]. Эти данные позволили подтвердить заключение о дозозависимой эффективности рамиприла в отношении вторичной профилактики и показали, что для достижения кардио- и вазопротекторного действия ИАПФ

необходимо применять препараты в терапевтических дозах, поскольку низкие дозы не дают желаемого эффекта.

Таким образом, благодаря доказанным антигипертензивному, антиатеросклеротическому, кардио-, вазо- и нефропротекторному эффектам рамиприл (оригинальный препарат Тритаце) является препаратом выбора для лечения больного на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

Литература

1. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am Heart J.* 1991 Apr; 121 (4 Pt 1): 1244-63.
2. Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators // *Clin Ther.* 1996 Jul-Aug; 18 (4): 658-70.
3. Lievre M., Gueret P., Gayet C., Roudaut R., Haugh M.C., Delair S., Boissel J.P. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. HYCAR Study Group // *Hypertension.* 1995 Jan; 25 (1): 92-7.
4. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palu C., Muiesan M.L., Zanchetti A. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group // *J Hypertens.* 1995 Nov; 13 (11): 1325-34.
5. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // *Lancet.* 1993 Oct 2; 342 (8875): 821-8.
6. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy // *Lancet.* 1997 May 24; 349 (9064): 1493-7.
7. Wienbergen H., Schiele R., Gitt A.K. et al; MITRA PLUS Study Group. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction // *Am J Cardiol.* 2002 Nov 15; 90 (10): 1045-9.
8. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med.* 2000 Jan 20; 342 (3): 145-53.
9. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V., Doris C., Yi Q., Smith S., Moore-Cox A., Bosch J., Riley W., Teo K. 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; 103 (7): 919-25.
10. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al; QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function // *Am J Cardiol.* 2001 May 1; 87 (9): 1058-63.
11. Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E., Plante S., Catellier D., Tymchak W., Dzavik V., Taylor D., Yokoyama S., Montague T.J. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) // *Circulation.* 2000 Oct 10; 102 (15): 1748-54.
12. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E., Geller N.L., Gersh B.J., Hsia J., Pfeffer M.A., Rice M.M., Rosenberg Y.D., Rouleau J.L. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N Engl J Med.* 2004 Nov 11; 351 (20): 2058-68. Epub 2004 Nov 7.
13. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G., Garini G., Zoccali C., Salvadori M., Scolari F., Schena F.P., Remuzzi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria // *Lancet.* 1999 Jul 31; 354 (9176): 359-64.
14. Wright J.T. Jr., Bakris G., Greene T., Agodoa L.Y., Appel L.J., Charleston J., Cheek D., Douglas-Baltimore J.G., Gassman J., Glassock R., Hebert L., Jamerson K., Lewis J., Phillips R.A., Toto R.D., Middleton J.P., Rostand S.G.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. // *JAMA.* 2002 Nov 20; 288 (19): 2421-31.
15. Marre M., Lievre M., Chatellier G., Mann J.F., Passa P., Menard J.; DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) // *BMJ.* 2004 Feb 28; 328 (7438): 495. Epub 2004 Feb 11.