

Терапия рамиприлом в свете доказательной медицины

Н.С. Гончарова, О.М. Моисеева

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

Гончарова Н.С. — к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела (НКО) некоронарогенных заболеваний миокарда;
Моисеева О.М. — д.м.н., руководитель НКО некоронарогенных заболеваний миокарда.

Контактная информация: 194156 Россия, Санкт-Петербург, Пархоменко, д. 15. E-mail: ns.goncharova@gmail.com (Гончарова Наталья Сергеевна).

Резюме

В обзоре представлены данные об эффективности терапии рамиприлом в свете доказательной медицины, которые наглядно демонстрируют, наряду с хорошими антигипертензивными свойствами, эффективность в отношении профилактики коронарных и цереброваскулярных событий, предупреждения поражения органов-мишеней и прогрессии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, возникновения новых случаев сахарного диабета и его осложнений. Особый интерес представляют новые данные об антиаритмической активности рамиприла у пациентов с фибрилляцией предсердий. Высокая эффективность рамиприла сочетается с низкой частотой развития побочных эффектов, что делает его крайне привлекательным лекарственным препаратом для врачебной практики.

Ключевые слова: рамиприл, артериальная гипертензия, клинические исследования.

Ramipril therapy in the framework of evidence-based medicine

N.S. Goncharova, O.M. Moiseeva

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

Corresponding author: 194156 Russia, St Petersburg, 15 Parkhomenko pr. E-mail: ns.goncharova@gmail.com (Goncharova Natalia, candidate of medicine, senior researcher at the department of non-coronarogenic heart diseases).

Abstract

The article summarizes the available data on ramipril in hypertensive patients of high cardiovascular risk. The results of studies demonstrate strong and long-lasting antihypertensive effect of ramipril. Moreover, ramipril treatment decreases cardiovascular events rate, damage of target organs, atherosclerosis progression and new cases of diabetes mellitus. The treatment by ramipril represents vasculoprotective and renoprotective effects in diabetes patients. Possible antiarrhythmic activity of ramipril is of particular interest in atrial fibrillation. Ramipril shows both high efficacy and low adverse event rate. All this properties make ramipril extremely attractive for the everyday practice.

Key words: ramipril, arterial hypertension, clinical trials.

Статья поступила в редакцию: 24.04.09. и принята к печати: 30.04.09.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) признана наиболее значимым фактором риска целого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, а также патологических состояний, таких как сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность (ХПН) и ожирение, которые ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистого риска [1–3]. Именно поэтому в отчете Всемирной Организации Здравоохранения АГ названа наиболее частой причиной смертности во всем мире [4].

Несмотря на несомненный успех, достигнутый в последние годы в лечении больных АГ, остается целый ряд нерешенных проблем, среди которых особое внимание заслуживает вопрос о выборе антигипертензивного препарата. Однако при сопоставлении эффективности различных антигипертензивных препаратов существенных различий по частоте развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности выявлено не было [5]. В итоге авторы мета-анализов сделали вывод, что риск развития

сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой летальности напрямую зависит от уровня АД.

Тем не менее хорошо известно, что при уже имеющемся поражении органов-мишеней у больных АГ большое значение имеют тканевые факторы, регулирующие процесс структурных изменений. Так, процесс гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) тесно связан с апоптозом кардиомиоцитов и развитием сердечного фиброза. Наряду с этим, нарушение функционального состояния эндотелия при АГ сопровождается воспалительными изменениями в сосудистой стенке, активацией системы гемостаза и нарушением синтеза естественных антикоагулянтов. Поэтому дополнительные, не связанные с гипотензивным эффектом свойства лекарственных препаратов имеют большое значение при выборе антигипертензивного средства у пациента высокого риска. В этом отношении наиболее перспективными препаратами считаются ингибиторы ангиотензин-превращаю-

щего фермента (ИАПФ). Одним из наиболее известных представителей этой группы является рамиприл, который на территории России известен под названием Хартил (Эгис, Венгрия).

Рамиприл действует так же, как и все препараты класса ИАПФ. Будучи пролекарством, рамиприл метаболизируется в печени с образованием активного метаболита рамиприлата. Высокая активность и большая продолжительность действия рамиприла обусловлены длительным периодом полувыведения, составляющим 8–14 часов. Гипотензивный эффект рамиприла развивается примерно через 1–2 часа, достигает максимума в пределах 3–6 часов и продолжается не менее 24 часов. Максимальная суточная доза рамиприла 10 мг. Препарат преимущественно выводится почками (60 %). Поэтому время полувыведения рамиприла увеличивается при ХПН пропорционально снижению клиренса креатинина. При нарушении функции печени замедляются образование активного метаболита рамиприлата. У больных ХСН надо учитывать, что концентрация рамиприлата может повышаться в 1,5–1,8 раза.

Эффективность и безопасность применения рамиприла у пациентов высокого риска подтверждена в многочисленных клинических исследованиях. Его антигипертензивная эффективность продемонстрирована в исследовании CARE, в котором принимали участие 11100 больных мягкой и умеренной АГ. На фоне терапии рамиприлом снижения систолического артериального давления (САД) не менее чем на 20 мм рт. ст. или до 140 мм рт. ст. удалось достичь у 70 % больных, а диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. или до 90 мм рт. ст. — у 86 % пациентов. Причем наибольший антигипертензивный эффект наблюдался у пожилых пациентов (достижение целевых значений АД у 82,7 %) [2]. Наряду с отчетливым антигипертензивным эффектом, частота развития побочных эффектов, среди которых чаще всего встречался кашель, была невысокой (3 %).

В проспективном рандомизированном открытом исследовании PRISMA I была поставлена задача оценить продолжительность гипотензивного эффекта рамиприла при приеме 5–10 мг/сут. у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Показано, что однократный прием препарата обеспечивает эффективное снижение АД на протяжении суток, в том числе и в утренние часы, что чрезвычайно важно для профилактики инсультов и инфарктов миокарда (ИМ), часто возникающих именно в это время суток [6].

В целом терапия рамиприлом в дозе 2,5–5,0 мг/сут. наиболее эффективна у пациентов с мягкой и умеренной АГ, целевых значений АД при которой достигают около 85 % пациентов [7]. У пациентов с тяжелой АГ монотерапия рамиприлом хартилом позволяет добиться коррекции АД только в 40 % случаев. Поэтому применяется комбинированная антигипертензивная терапия, в том числе и с использованием тиазидовых диуретиков, в частности комбинация рамиприла с гипотиазидом (Хартил-Д).

Наряду с антигипертензивным эффектом, рамиприл убедительно продемонстрировал свою эффективность в снижении заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий. В частности, в хорошо известном

исследовании HOPE на примере больных высокого риска с исходным уровнем АД 139/79 мм рт. ст. было выявлено снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий на 22 % (ОР 0,70–0,86; $p < 0,001$) на фоне терапии рамиприлом: нефатального инсульта — на 32 %, ИМ — на 20 %, ХСН — на 23 %, потребности в реваскуляризации миокарда — на 15 % и сердечно-сосудистой летальности — на 26 % [8]. Следует отметить, что полученный эффект нельзя объяснить только степенью снижения АД (3–4 мм рт. ст. для САД и 1–2 мм рт. ст. для ДАД). Столь очевидные преимущества терапии рамиприлом предполагают наличие плеiotропных, не связанных со снижением АД эффектов препарата. В этой связи крайне интересны данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования AIRE, в которое было включено 2009 пациентов (средний возраст 65 лет) с ХСН и перенесенным ИМ, получавших рамиприл 5–10 мг/сут. На фоне терапии рамиприлом отмечалось снижение риска летальности от всех причин на 27 % у пациентов как с АГ, так и без нее (ОР 0,63; ДИ 0,44–0,89; $p = 0,009$ и ОР 0,78; ДИ 0,61–0,99; $p = 0,041$ соответственно) [9]. Положительный эффект рамиприла регистрировался уже через месяц от начала терапии и был наиболее выраженным у пациентов с наиболее тяжелым поражением после перенесенного ИМ [7].

Оптимистичные результаты исследования HOPE положили начало для расширения показаний к применению ИАПФ. На основании анализа данных 14608 больных с ИМ с подъемом сегмента ST в исследовании MITRA PLUS, из которых 4,7 % получали рамиприл, 56,3 % пациентов вообще не получали ИАПФ и 39 % пациентов получали другие ИАПФ, показано снижение госпитальной летальности, частоты нефатальных коронарных и цереброваскулярных событий на фоне терапии рамиприлом по сравнению с плацебо [10].

Ежегодный рост объема кардиохирургической помощи пациентам с ишемической болезнью сердца диктует необходимость совершенствования методов послеоперационного ведения больных. В частности, в исследовании APRES продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой летальности и госпитализации вследствие прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование [11].

Сахарный диабет является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и ХПН. Известно, что ИАПФ обладают рядом метаболических эффектов, в том числе способностью увеличивать чувствительность тканей к инсулину [12]. В крупных контролируемых исследованиях показано, что у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, а также у больных с сердечно-сосудистой патологией прием рамиприла вызывает умеренное снижение содержания глюкозы в крови натощак, уменьшение концентрации гликозилированного гемоглобина и повышение толерантности к глюкозе [8, 13–14]. Кроме того, длительная терапия рамиприлом значительно уменьшает вероятность развития новых случаев сахарного диабета тип 2. Наблюдение за пациентами, завершившими исследование HOPE, в течение 2,5 лет показало, что профилактический

эффект в отношении развития сахарного диабета не только сохраняется, но и становится более выраженным (снижение риска на 34 %) [8, 12, 15]. Дальнейшее изучение эффективности ИАПФ у больных с сахарным диабетом в исследовании Micro-HOPE продемонстрировало снижение риска развития ИМ на 22 %, инсульта на 33 % и сердечно-сосудистой летальности на 37 %. Важно отметить, что снижение риска сердечно-сосудистых событий было ассоциировано с уменьшением частоты развития диабетической нефропатии на 24 % по уровню микроальбуминурии, а также потребности в лазерном лечении ретинопатии на 22 %. Более скромные результаты получены в исследовании DIABHYCAR, в котором оценивалась эффективность применения рамиприла в дозе 1,25 мг/сут. у больных сахарным диабетом старше 50 лет с нормальной функцией почек, персистирующей микроальбуминурией или протеинурией на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами [16]. Несмотря на отсутствие снижения сердечно-сосудистой летальности на фоне малых доз рамиприла у больных сахарным диабетом, выявлено достоверное уменьшение протеинурии и исчезновение микроальбуминурии. Сходные результаты, подтверждающие нефропротективный эффект малых доз рамиприла, получены в исследовании ATLANTIS у пациентов с сахарным диабетом тип 1 без АГ [17]. Нефропротективный эффект рамиприла подтвержден и в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REIN на примере пациентов с недиабетической нефропатией и суточной протеинурией 3 и более грамма [18]. Рамиприл эффективно сдерживал снижение скорости клубочковой фильтрации и развитие тяжелой почечной недостаточности, требующей проведения диализа. Нефропротективное действие рамиприла основано на вазодилатирующем эффекте в отношении выносящих артериол клубочков, снижении внутриклубочкового давления, проницаемости стенки капилляров и уменьшении фиброзных изменений. Следует отметить, что нефропротективный эффект рамиприла не имеет дозозависимого характера.

Крайне интересным представляются данные о влиянии рамиприла на возникновение рецидива изолированной фибрилляции предсердий (ФП) у нормотензивных пациентов без структурной патологии сердца или состояний, ассоциированных с риском развития ФП [19]. В исследование были включены 62 пациента, госпитализированные в отделение интенсивной терапии в связи с впервые возникшим пароксизмом ФП. Синусовый ритм был восстановлен медикаментозно (внутривенное введение пропafenона), и в дальнейшем 50 % пациентов был назначен рамиприл 5 мг/сут. В течение 3-х лет каждые 3 месяца проводилось клиническое обследование пациентов, включая суточное мониторирование электрокардиограммы. Через 3 года исследования рецидив ФП был зарегистрирован у 3 пациентов из группы рамиприла ($n = 31$) по сравнению с 10 больными в группе плацебо ($n = 31$) ($p = 0,03$). За все время наблюдения ни у кого из пациентов не было зарегистрировано повышения АД или состояния, ассоциированного с высоким риском развития ФП. Обсуждая механизмы профилактического эффекта

рамиприла в отношении профилактики рецидива ФП, следует отметить, что при изолированной ФП морфология предсердий (даже при нормальном объеме предсердий) может существенно отличаться от нормы. Описаны изменения, сходные с воспалительной кардиомиопатией и очагами фиброза. Кроме того, ангиотензин II изменяет электрические свойства кардиомиоцитов легочных вен, которые являются аритмогенным субстратом ФП. В генезе изолированной ФП обсуждается роль генетической предрасположенности, а именно наличия D аллеля ангиотензин-превращающего фермента. Таким образом, эффект ИАПФ и, в частности, рамиприла, на электрическое и структурное ремоделирование предсердий, вероятно, обусловлен действием лекарственного препарата на растяжимость предсердий, тонус симпатической нервной и местной ренин-ангиотензиновой систем, концентрацию электролитов, уровень АД, приводящий к уменьшению нагрузки на миокард [19].

Традиционными факторами риска атеросклероза являются гиперлипидемия, сахарный диабет, АГ и курение. Нарушение функционального состояния эндотелия является первой и, возможно, главной ступенью атерогенеза. В основе эндотелиальной дисфункции лежит нарушение синтеза оксида азота и/или конкурентное его связывание в условиях повышенного образования свободных радикалов. На клеточном уровне активные формы кислорода служат вторичными посредниками большинства вазоконстрикторных субстанций и провоспалительных цитокинов, но в первую очередь их источником является ангиотензин. Ангиотензин II принимает участие в формировании атеросклеротической бляшки через экспрессию сосудистых адгезионных молекул [20]. Эффект ИАПФ на процессы атерогенеза обусловлен не только гипотензивным эффектом, но и влиянием на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, активацию и миграцию лейкоцитов, окислительный стресс и окисление липопротеинов низкой плотности [21–22]. Терапия ИАПФ сопровождается «стабилизацией» атеросклеротической бляшки за счет уменьшения процессов воспаления путем блокады провоспалительных цитокинов за счет уменьшения концентрации ангиотензина II [23]. Антиатеросклеротический эффект рамиприла доказан в клиническом исследовании SECURE на основании уменьшения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Антиатеросклеротический эффект рамиприла носил дозозависимый характер и был максимальным при приеме препарата в дозе 10 мг/сут. [24].

Наряду с гемодинамическими факторами, ангиотензин II принимает активное участие в развитии гипертрофии миокарда. Гипертрофия миокарда тесно связана с апоптотической гибелью кардиомиоцитов, а также с формированием интерстициального и периваскулярного фиброза, что является основной причиной развития сердечной недостаточности и электрической нестабильности миокарда. Несмотря на выраженный антигипертензивный эффект, убедительных доказательств в пользу антиапоптотического действия диуретиков и бета-адреноблокаторов в настоящее время не получено, в то время как ИАПФ и антагонисты рецепторов к

ангиотензину II в экспериментальных исследованиях и по данным прижизненной биопсии миокарда наглядно демонстрируют снижение апоптотической гибели кардиомиоцитов [6]. Для оценки перспектив регресса ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии в настоящее время проведено более 500 клинических исследований. Но, как показывают результаты мета-анализа, ни один из современных антигипертензивных препаратов не продемонстрировал преимуществ в отношении профилактики и регресса ГЛЖ в условиях достижения целевого АД. Однако максимальная эффективность выявлена у ингибиторов АПФ, что подтверждает важность блокады тканевой ренин-ангиотензиновой системы для обратного ремоделирования левого желудочка. И в этом отношении наиболее перспективными препаратами являются ИАПФ с высокой тканевой афинностью, такие как рамиприл, что подтверждено в исследовании RACE [25]. Терапия рамиприлом была сопоставима по своему антигипертензивному эффекту с терапией атенололом. Однако только на фоне терапии рамиприлом достоверно уменьшался индекс массы миокарда левого желудочка. Сравнение различных доз рамиприла, используемых в терапии больных АГ и ГЛЖ, в исследовании HYCAR продемонстрировало наибольшую эффективность терапии рамиприлом в дозе 5 мг/сут. в отношении регресса ГЛЖ [26]. По данным множественного регрессионного анализа, наиболее важными факторами, влияющими на регресс гипертрофии миокарда, оказались исходный индекс массы миокарда ($p = 0,005$) и терапия рамиприлом как в дозе 5 мг/сут. ($p = 0,01$), так и в дозе 1,25 мг/сут. ($p = 0,03$). Не выявлено существенного влияния изменений АД на регресс ГЛЖ.

Таким образом, в свете доказательной медицины рамиприл наглядно демонстрирует, наряду с хорошими антигипертензивными свойствами, эффективность в отношении профилактики коронарных и cerebro-васкулярных событий, предупреждения поражения органов-мишеней и прогрессии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, возникновения новых случаев сахарного диабета и его осложнений. Особый интерес представляют новые данные об антиаритмической активности рамиприла у пациентов с ФП. Высокая эффективность рамиприла Хартила сочетается с низкой частотой развития побочных эффектов, что делает его крайне привлекательным лекарственным препаратом для врачебной практики.

Литература

1. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment // *JAMA*. — 1996. — Vol. 275. — P. 1571–1576.
2. Kaplan N., Sproul L., Mulcahy W. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators // *Clin. Ther.* — 1993. — Vol. 15, № 5. — P. 810–818.
3. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part I prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // *Lancet*. — 1990. — Vol. 35. — P. 765–774.
4. Ezzati M., Lopez A., Rodgers A. et al. Comparative Risk Assessment Collaboration Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 1347–1360.
5. ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1462–1536.
6. Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R. PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I) // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24, № 1. — P. 193–200.
7. Frampton J., Peters D. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure // *Drugs*. — 1995. — Vol. 49, № 3. — P. 440–446.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355, № 9200. — P. 253–259.
9. Spargias K., Ball S., Hall A. The prognostic significance of a history of systemic hypertension in patients randomized to either placebo or ramipril following acute myocardial infarction: evidence from the AIRE study. Acute Infarction Ramipril Efficacy // *J. Hum. Hypertens.* — 1999. — Vol. 13, № 8. — P. 511–516.
10. Wienenbergen H., Schiele R., Gitt A. 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. — Vol. 90, № 10. — P. 1045–1049.
11. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, № 4. — P. 881–888.
12. Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B. et al. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes // *JAMA*. — 2001. — Vol. 286, № 15. — P. 882–885.
13. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H. et al. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, № 15. — P. 1551–1562.
14. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2000. — Vol. 1. — P. 18–20.
15. Bosch J., Lonn E., Poque J. et al. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112, № 9. — P. 1339–1346.
16. Marre M., Lieve M., Chatellier G. et al. 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: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2004. — Vol. 6, № 5. — P. 366–368.
17. The ATLANTIS study group Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 1823–1829.
18. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 1252–1256.
19. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. Prevention of Recurrent Lone Atrial Fibrillation by the Angiotensin-II Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Normotensive Patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 24–29.
20. Diet F., Pratt R., Berry G. et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — P. 2756–2767.
21. Chobanian A., Haudenschild C., Nickerson C., Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit // *Hypertension*. — 1990. — Vol. 15. — P. 327–331.
22. Lonn E. Modifying the natural history of atherosclerosis: the SECURE trial // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2001. — № 117. — P. 13–18.
23. Fukuda D., Enomoto S., Nagai R., Sata M. Inhibition of renin-angiotensin system attenuates periaortic inflammation and reduces atherosclerotic lesion formation // *Biomed. Pharmacother.* — 2009. [Электронный ресурс] doi:10.1016/j.biopha.2009.02.006
24. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. the SECURE Study 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. — Vol. 103. — P. 919–925.
25. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palu C. et al. on behalf of the RACE Study Group ACE inhibitor ramipril is more effective than the b-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study // *J. Hypertens.* — 1995. — Vol. 13. — P. 1325–1334.
26. Lieve M., Gueret P., Gayet C. et al. on behalf of the HYCAR Study Group Ramipril-Induced Regression of the Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensive Individuals // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 25. — P. 92–97.