

Место рамиприла в современных рекомендациях ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е.Е. АВЕРИН¹, А.Э. НИКИТИН¹, И.Г. НИКИТИН², А.В. СОЗЫКИН¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук»: 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1А

² Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр»: г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3

Информация об авторах:

Аверин Евгений Евгеньевич – д.м.н., чл.-корр. РАЕ, начальник Научно-образовательного центра федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук»; тел.: + 7 (495) 320-43-41
Никитин Алексей Эдуардович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный

врач федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук»
Никитин Игорь Геннадиевич – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр»

Созыкин Алексей Викторович – д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской академии наук»

РЕЗЮМЕ

Обновления клинических рекомендаций и публикации результатов новых исследований влекут за собой изменения наших подходов к диагностике заболеваний и лечению пациентов, а также к пересмотру критериев выбора того или иного препарата. Основываемся мы на том, что при ведении больных с АГ сразу необходимо использовать те классы препаратов и отдельные молекулы, которые доказали свою высокую эффективность, безопасность и приверженность на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума. Имеется в виду, что препараты должны быть показаны и при ИБС, и при ХСН. Среди иАПФ этому требованию в т.ч. отвечает рамиприл. Зачастую выбор падает именно на рамиприл потому, что удобный прием один раз в день в любое время суток и вне зависимости от приема пищи повышает приверженность пациентов к терапии. Широкий круг показаний, такие как АГ, ХСН, постинфарктные пациенты, диабетическая и недиабетическая нефропатия, а также снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, в т.ч. у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, является серьезным дополнительным аргументом в пользу широкого выбора рамиприла. Более того, рамиприл способен снижать риски развития новых случаев сахарного диабета и терминальной почечной недостаточности.

Ключевые слова: рамиприл, клинические рекомендации, нефропатия, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкин А.В. Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018; 21: 34-41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-34-41>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of ramipril in modern guidelines

FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Evgeny E. AVERIN¹, Aleksey E. NIKITIN¹, Igor G. NIKITIN², Alexey V. SOZYKIN¹

¹ Federal State Institution of Public Health «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences»: 1A, Litovsky Boulevard, Moscow, 117593

² Federal State Autonomous Institution «Treatment and Rehabilitation Centers»: 3, Ivankovskoe шоссе, Moscow

Author information:

Averin Evgeny Evgenyevich – Dr. of Sci. (Med.), RANS Corresponding Member, Head of the Scientific-Educational Center of the Federal State Budgeted Health Institution «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences»; tel: +7 (495) 320-43-41
Aleksey Eduardovich Nikitin – Dr. of Sci. (Med.),

Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Doctor of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences
Igor Gennadievich Nikitin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Federal State Autonomous Institution «Treatment and

Rehabilitation Center»
Sozykin Alexey Viktorovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiosurgical Methods of Diagnostics and Treatment of the Federal State Budgetary Institution of Health «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences»

ABSTRACT

Updates of clinical guidelines and publication of new research results entail changes in our approaches to diagnosing diseases and treating patients, as well as revising the criteria for choosing a particular drug to a specific patient. We are based on the fact that when managing patients with hypertension it is immediately necessary to use those classes of drugs and individual molecules that have proven to be highly effective, safe and adherent throughout the entire cardiovascular continuum. It is understood that the drugs should be shown in IHD and CHF. Among the ACE inhibitors, ramipril meets this requirement.

Often, the choice falls precisely on ramipril because a convenient intake once a day at any time of the day and regardless of the meal increases the patient's adherence to therapy. A wide range of indications, such as hypertension, chronic heart failure, post-infarction patients, diabetic and non-diabetic nephropathy, as well as a reduction in the risk of cardiovascular accidents, including in patients undergoing cardiac surgery, are a serious additional argument in favor of a wide range of ramipril. Moreover, ramipril can reduce the risk of developing new cases of diabetes mellitus and end-stage renal failure.

Keywords: Ramipril, clinical guidelines, nephropathy, chronic kidney disease

For citing: Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., Sozykin A.V. The place of ramipril in modern guidelines for the management of patients with cardiovascular diseases. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 34-41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-34-41>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Ежедневная наша практика подразумевает ответ на вопрос: «Какой препарат подходит пациенту, вошедшему сейчас в дверь моего кабинета?». Многие из нас отвечают на него интуитивно, не аргументируя свой выбор. Учитывая изменения клинических рекомендаций по ведению пациентов с АГ и появление результатов новых исследований, мы сегодня обратим внимание на рамиприл, а также постараемся рассмотреть, когда использование этого иАПФ является рациональным.

В свете последних изменений американских и европейских рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ) целесообразно рассмотреть место рамиприла в лечении АГ [1, 6]. Изменились целевые показатели артериального давления (АД). Они снизились для ряда категорий пациентов. Для наглядности (какой уровень целевого АД, какие категории пациентов) мы адаптировали таблицу из Европейских рекомендаций в простой треугольник и разбили сектора по цветам (рис. 1).

Так, нижний синий сектор треугольника обозначает рекомендуемый целевой уровень диастолического артериального давления (ДАД). У всех категорий пациентов целевое ДАД должно находиться в диапазоне от 70 до 80 мм рт. ст.

Верхний левый зеленый сектор – это целевой уровень САД в диапазоне от 120 до 130 мм рт. ст. должен удерживаться у пациентов до 65 лет, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), у пациентов с сахарным диабетом (СД) или перенесшим мозговой инсульт/транзиторную ишемическую атаку. Следует отметить тот факт, что в прошлых рекомендациях целевой уровень АД у пациентов с СД составлял 140/85 мм рт. ст. В последних рекомендациях его вернули, как было ранее, к отметке 130/80 мм рт. ст.

Верхний правый оранжевый сектор – это целевой уровень САД в диапазоне от 130 до 140 мм рт. ст., который должен удерживаться у пациентов старше 65 лет или с хронической болезнью почек (ХБП). Следует отметить тот факт, что в прошлых рекомендациях целевой уровень АД

● **Рисунок 1.** Целевые уровни АД для различных категорий пациентов (адапт. из [1])

● **Figure 1.** Target ABP levels for different categories of patients (Adapted from [1])



у пациентов с поражением почек и протеинурией был 130/80 мм рт. ст.

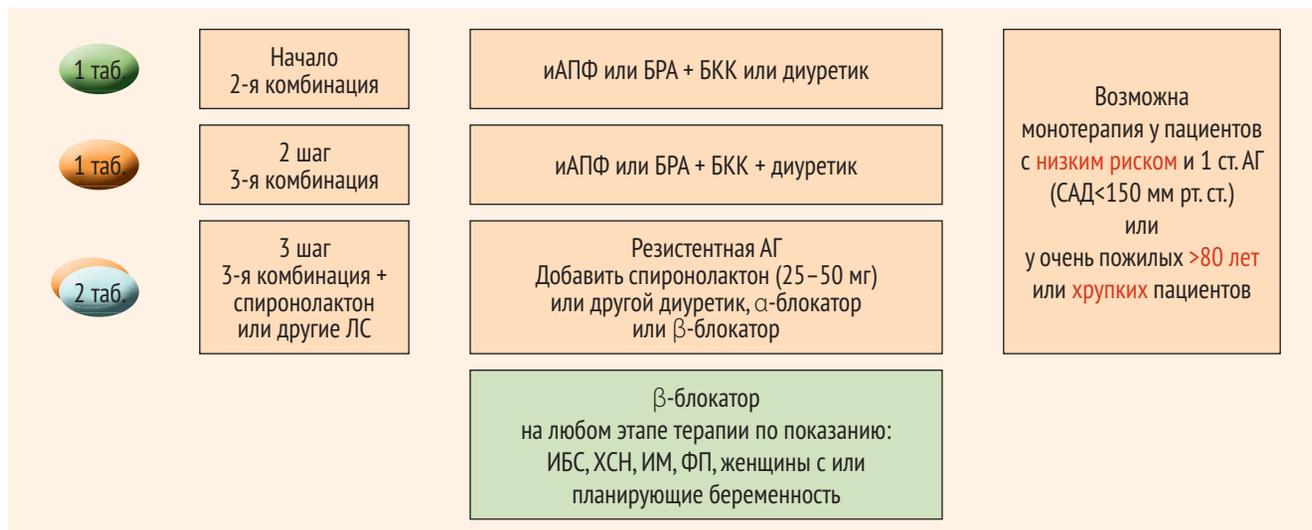
После того как мы поставили диагноз «артериальная гипертензия» и определились, к какому целевому уровню у конкретного пациента мы должны вместе с ним стремиться, нам необходимо понимать, какой алгоритм терапии выбрать.

Как видно из рисунка 2, выделяется несколько важных аспектов в новых Европейских рекомендациях:

- 1) У подавляющего числа пациентов терапия АГ должна начинаться с комбинированной терапии.
- 2) Предпочтение отдается фиксированным комбинациям, когда в одной таблетке находится несколько действующих веществ. Например, Эгипрес, когда в одной таблетке находится иАПФ рамиприл и блокатор кальциевых каналов амлодипин.
- 3) Переход к пошаговой стратегии терапии, при которой на первом шаге два антигипертензивных препарата в

● **Рисунок 2.** Пошаговый антигипертензивный алгоритм [1]

● **Figure 2.** Stepwise antihypertensive algorithm [1]



- Рисунок 3. Сердечно-почечный континуум (адапт. из [2])
- Figure 3. Cardiorenal continuum (adapted from [2])



одной таблетке, а на втором шаге три препарата и тоже в одной таблетке.

- 4) При недостижении на трех антигипертензивных средствах в одной таблетке индивидуального целевого уровня АД можно подключить вторую таблетку, и предпочтительно спиронолактон в дозе 25–50 мг.
- 5) Монотерапия возможна у пациентов с низким риском и 1 ст. АГ (САД < 150 мм рт. ст.) или у очень пожилых > 80 лет или хрупких пациентов.

Все пять классов антигипертензивных средств могут использоваться для ведения пациентов. Для большинства пациентов на первом шаге рационально использовать иАПФ или сартаны совместно с дигидропиридиновым антагонистом кальция или – при наличии задержки жидкости – с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. На втором шаге применяются уже все три эти составляющие: иАПФ/сартан + антагонист кальция + диуретик. Что касается диуретической терапии, то при АГ возможно использование и торасемида при сочетании с ХСН или заболеваниями почек [32–36].

С нашей точки зрения, рационально начинать терапию с иАПФ как в виде монотерапии, так и в составе фиксированных комбинаций. Основываемся мы на том, что при ведении больных с АГ сразу необходимо использовать те классы препаратов и отдельные молекулы, которые доказали свою высокую эффективность, безопасность и приверженность на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума (рис. 3). Имеется в виду, что препараты должны быть показаны и при ИБС, и при ХСН.

Учитывая вышесказанное (разрешенное применение и первоочередность назначения), можно предположить, что иАПФ могут быть препаратом выбора для пациентов с АГ. Более того, международные клинические рекомендации при ХСН жестко ограничивают список иАПФ, которые могут

быть назначены (рис. 4). Это связано с тем, что только 5 иАПФ доказали свою эффективность при лечении пациентов с ХСН: рамиприл, каптоприл, эналаприл, лизиноприл и трандолаприл. В последних Американских рекомендациях по ХСН, опубликованных в 2018 г. [4], отсутствует трандолаприл, впрочем, и на российском рынке его давно не видно.

В последних Американских рекомендациях по ведению пациентов с АГ [6] при сопутствующей почечной недостаточности в первую очередь должны быть назначены иАПФ для замедления прогрессирования хронической болезни почек. В случае если иАПФ не переносятся, тогда можно назначить сартаны.

Как видно из Европейского алгоритма (рис. 5), иАПФ также стоят в первой линии назначения у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек.

- Рисунок 4. иАПФ, имеющие доказательную базу применения у пациентов с ХСН на основании Европейских рекомендаций по ведению больных с ХСН [3]

- Figure 4. ACE inhibitors, which have an evidentiary basis for use in patients with CHF on the basis of European recommendations for the management of patients with CHF [3]

иАПФ	Стартовая доза (мг)	Целевая доза (мг)
Каптоприл*	6,25 (3 р/день)	50 (3 р/день)
Эналаприл	2,5 (2 р/день)	20 (2 р/день)
Лизиноприл**	2,5–5	20–35
Рамиприл	2,5	10
Трандолаприл*	0,5	4

* – целевые дозы указаны для пациентов после инфаркта миокарда

** – высокие дозы показали снижение заболеваемости и смертности по сравнению с низкими дозами. Оптимальная доза в РКИ не определена

Если мы обратимся к инструкции по медицинскому применению одного из самых распространенных препаратов рамиприла в России – Хартила, то можем почерпнуть наиболее важные данные по препарату. Рамиприл, как и подавляющее большинство иАПФ, является пролекарством, т. е. требуется трансформация рамиприла в печени с образованием активного метаболита рамиприлата для проявления его клинического эффекта. Высокая активность и большая продолжительность действия рамиприла обусловлены длительным периодом полувыведения рамиприлата – 13–17 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. Антигипертензивный эффект не зависит от пола, возраста, массы тела. Препарат преимущественно выводится сбалансированно почками на 60% и печенью на 40%. Поэтому время полувыведения рамиприла увеличивается при ХПН пропорционально снижению клиренса креатинина. Использование препарата возможно при снижении функции почек вплоть до 20 мл/мин × 1,73. Двойной путь выведения позволяет безопасно использовать рамиприл у пациентов не только с известными заболеваниями печени или почек, но и при неизвестном функциональном состоянии. Более того, рамиприл может применяться как утром, так и вечером вне зависимости от приема пищи.

Таблетки можно делить по риске, что может быть удобно при подборе дозы пациентам. Особенно важно это для пациентов с ХСН, когда терапия должна начинаться с дозы 1,25 мг, а таблетки минимально 2,5 мг. Шаг титрации у пациентов с ХСН осуществляется 1 раз в 2 недели. В связи с этим, купив упаковку по 2,5 мг, пациент начинает принимать по ½ таблетки от 2,5 мг (1,25 мг) и через 2 недели по указанию врача под контролем уровня АД, креатинина и калия в крови переходит на 1 таблетку (2,5 мг).

Рамиприл принимается 1 раз в день, но при желании может приниматься 2 раза в день (утром и вечером). Это важно, когда:

- 1) врач или пациент боятся применять всю дозу 1 раз в день во избежание резкого снижения АД (например, у нормотензивного пациента с ХСН требуется титрация дозы до максимальной переносимой суточной для снижения кардиоваскулярных рисков);
- 2) суточный профиль АД у пациента с АГ соответствует нон-диперу или найт-пикеру с задержкой жидкости (например, утром пациент принимает фиксированную комбинацию рамиприла с ГХТЗ, а вечером рамиприл с амлодипином);
- 3) у части пациентов с СД 2 типа фиксируется повышение АД преимущественно в утренние и вечерние часы, а днем – снижение АД вплоть до гипотонии.

Если взять показания к применению рамиприла, то обращает на себя внимание не только их широта, но и наличие уникальных показаний для класса иАПФ (последние два показания). Набор показаний к применению рамиприла очень актуален в нашу эпоху коморбидных пациентов:

- АГ;
- хроническая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой;
- диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия);
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или «коронарной смерти» у пациентов с ишемической болезнью сердца, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование.

Особенно два последних показания приобретают высокое значение из-за того, что во всем мире, и в России в частности, нарастает количество пациентов с коморбид-

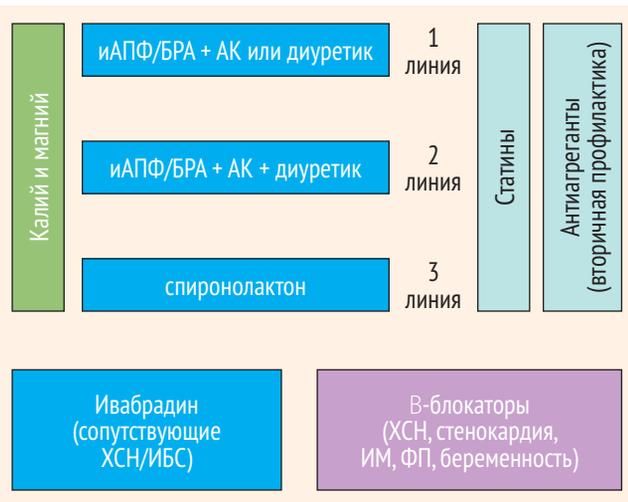
● **Рисунок 5.** Алгоритм терапии больных с АГ и заболеваниями почек на основании Европейских рекомендаций по ведению больных с АГ [1]

● **Figure 5.** Algorithm of treatment of patients with AG and kidney diseases based on European recommendations for the management of patients with AG [1]



● **Рисунок 6.** Алгоритм ведения пациентов с АГ (адапт. [1] и дополнено Авериным Е.Е.)

● **Figure 6.** Algorithm for management of patients with АГ (adapted from [1] and supplemented by Averin E.E.)



ностями, такими как сахарный диабет 2-го типа, а также больных, перенесших кардиохирургические вмешательства [8–31]. Доказанное снижение риска сосудистых катастроф у этих категорий пациентов является значимым аргументом в пользу назначения рамиприла и широкого его использования в повседневной клинической практике. Так, в крупном двойном слепом рандомизированном проспективном исследовании HOPE с участием более чем 9500 больных [41] рамиприл, по сравнению с плацебо у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, статистически снизил риск сердечно-сосудистой смерти на 26%, острого инфаркта миокарда – на 20%, инсульта – на 32%. Полностью связать эти результаты только с антигипертензивным эффектом рамиприла не представляется возможным, т. к. снижение АД было на 3–4 мм рт. ст. для САД и 1–2 мм рт. ст. для ДАД. Можно предположить, что терапия рамиприлом имеет наличие плейотропных, не связанных со снижением АД эффектов препарата. Это подтверждают данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования AIRE, в которое было включено 2009 пациентов с ХСН и перенесенным ИМ, получавших рамиприл 5–10 мг/сут. В этом исследовании было достоверное снижение риска летальности от всех причин на 27% у пациентов как с АГ, так и без нее ($p = 0,009$ и $p = 0,041$) соответственно [7].

Уместным будет вспомнить о наличии важного отдельного показания у рамиприла – диабетической и недиабетической нефропатии. Это делает обоснованным и правомерным использование рамиприла у этой категории пациентов. Дополнительным аргументом в пользу применения рамиприла является наличие в России таких хорошо известных комбинаций, как Хартил Д и Эгипрес, которые могут быть полезны для большинства пациентов с АГ.

В последние Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ [1] добавились новые факторы риска: курение в прошлом, преждевременная менопауза, психосоциальный стресс, ЧСС более 80 уд/мин и гиперурикемия.

Базовый алгоритм ведения пациента с АГ включает в себя не только антигипертензивную терапию, но и статино-терапию, антиагрегантную терапию при вторичной профилактике и коррекцию электролитных нарушений (рис. 6).

Проспективное рандомизированное открытое исследование PRISMA I показало выраженный суточный гипотензивный эффект рамиприла при однократном приеме в суточной дозе 5–10 мг у пациентов с АГ. Снижение АД было эффективно, в т. ч. и в утренние часы, что чрезвычайно важно для профилактики инсультов и инфарктов миокарда (ИМ), часто возникающих именно в это время суток [5].

В крупных контролируемых исследованиях показано, что у пациентов с преддиабетом и с сердечно-сосудистыми заболеваниями прием рамиприла вызывает умеренное снижение содержания глюкозы в крови натощак и концентрации гликозилированного гемоглобина [37, 39]. Кроме того, длительная терапия рамиприлом значительно уменьшает вероятность развития новых случаев СД2. Наблюдение за пациентами, завершившими исследование HOPE в течение 2,5 лет, показало, что профилактический эффект в отношении развития СД не только сохраняется, но и становится более выраженным (снижение риска на 34%) [37, 40, 42].

В сентябре 2017 г. вышел метаанализ, проанализировавший на примере 5 основных классов антигипертензивных средств риск развития новых случаев СД [46]. Было выявлено, что иАПФ и сартаны могут предотвращать развитие новых случаев диабета. Большим достоинством этой работы является то, что составлен рейтинг конкретных молекул по нарастанию риска развития диабета (рис. 7). Так, рамиприл занял 4-е место, что показывает его способность снижать риски развития новых случаев диабета.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REIN рамиприл показал нефропротективный эффект на пациентах с недиабетической нефропатией.

● **Рисунок 7.** Ранжирование антигипертензивных препаратов по росту риска развития новых случаев сахарного диабета от минимального к максимальному

● **Figure 7.** Ranking of antihypertensive drugs by increasing the risk of developing new cases of diabetes from minimum to maximum

Препарат	Место	Препарат	Место
Эналаприл	1	Периндоприл	10
ГХТЗ	2	Пропранолол	11
Кандесартан	3	Плацебо	12
Рамиприл	4	Амлодипин	13
Квинаприл	5	Лозартан	14
Телмисартан	6	Хлортолидон	15
Трандалоприл	7	Атенолол	16
Валсартан	8	Верапамил	17
Лизиноприл	9	Бендрофлуазид	18

- **Рисунок 8.** Зависимость нефропротективного эффекта рамиприла от дозы и кратности приема
- **Figure 8.** Dependence of the nephroprotective effect of ramipril on dose and dosage frequency



ей и суточной протеинурией 3 и более грамма [43]. Рамиприл предотвращал развитие терминальной почечной недостаточности и эффективно сдерживал снижение скорости гломерулярной фильтрации. Нефропротективное действие рамиприла основано на вазодилатирующем эффекте в отношении выносящих артериол клубочков, снижении внутриклубочкового давления, проницаемости стенки капилляров и уменьшении фиброзных изменений.

Знаковым является исследование Ramiprot [47] у пациентов с СКФ более 50 мл/мин и исходной протеинурией от 1 до 3 г/сут, в котором было показано дозозависимое нарастание нефропротективного эффекта рамиприла (рис. 8). Интересным является то, что если максимальную суточную дозу в 10 мг разбивали на два приема «утро – вечер», то нефропротективный эффект был выше, чем при однократном приеме той же дозы.

Важным является исследование Hsing S.C. с соавт. [48], в котором приняли участие 136 266 пациентов с АГ (рис. 9). За ними наблюдали почти 6 лет. В основе их антигипертензивной терапии лежал рамиприл. Как видно на рисунке, у больных достоверно снизились риски развития терминальной почечной недостаточности, риски смерти и риски госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

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 [44]. 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 пропранолола), и в дальнейшем 50% пациентов был назначен рамиприл 5 мг/сут. В течение трех лет каждые 3 месяца проводилось клиническое обследование пациентов, включая суточное мониторирование электрокардиограммы. Через

Профилактика ИМ, инсульта, коронарной смерти у пациентов с высоким СС риском¹

1. Инструкция по применению препарата Хартил®

ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 5, 10 мг N28

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ХАРТИЛ®
 РУ ЛС: 000346. Торговое название: ХАРТИЛ®. Международное непатентованное название: рамиприл. Лекарственная форма: таблетки (с риской), каждая таблетка содержит 5 или 10 мг рамиприла, 28 таблеток в упаковке. Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Фармакокинетика: после приема внутрь 60% дозы выводится с мочой, 40% с калом. Способ применения и дозы: глотать не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (примерно 1 стакан), независимо от приема пищи, можно разделить прием, по риску. Дозировку следует установить для каждого больного индивидуально с учетом терапевтического эффекта и переносимости. Показания к применению: Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой, диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия). Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или «коронарной смерти» у пациентов с ишемической болезнью сердца, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрезкожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аorto-коронарное шунтирование. Противопоказания: Повышенная чувствительность к рамиприлу или любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и период лактации. Почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин). Побочное действие: Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия. Со стороны мочеполовой системы: развитие или усиление почечной недостаточности, протеинурия, уменьшение объема мочи (в начале приема препарата), снижение либидо. Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, головная боль, слабость, сонливость, парестезия, нервная возбудимость, беспокойство, тремор, мышечный спазм, нарушения настроения. Со стороны органов чувств: вестибулярные нарушения, нарушения вкуса, обоняния, слуха и зрения, шум в ушах. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея или запор, боль в эпигастриальной области, сухость во рту, жажда, снижение аппетита, стоматит, повышенная чувствительность или воспаление слизистой оболочки щек, панкреатит. Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель, бронхоспазм, одышка, риноррея, ринит, синусит, бронхит. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, конъюнктивит, фотосенсибилизация. Со стороны органов кроветворения: анемия, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия, депрессия коры головного мозга. Прочие: судороги, алоpecia, гипертермия, потоглощение. Лабораторные показатели. Гиперкреатининемия, повышение уровня азота мочевины, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперкалиемия, гипонатриемия. Влияние на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипонатриемия, олигогидрамин, контрактура конечностей, деформация черепа, гипоплазия легких. Влияние на вождение автотранспорта. В начале лечения снижение АД может повлиять на способность концентрации внимания. В этом случае пациентам рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомотоных реакций. В дальнейшем степень ограничения определяется для каждого пациента индивидуально. Код АТХ: С09А05.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

РЕКЛАМА 11_2018

Организация, принимающая претензии потребителей:
 ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
 Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31,
 e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

- **Рисунок 9.** Влияние эффекта рамиприла на пациентов со значительно сниженной исходной функцией почек
- **Figure 9.** Effect of the ramipril effect on patients with significantly reduced baseline renal function



три 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.

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 [45].

ВЫВОДЫ

1. Рамиприл может служить фундаментом успешной антигипертензивной терапии за счет:
 - однократного приема в день,
 - доказанной клинической эффективности на протяжении всего сердечно-сосудисто-почечного континуума,
 - расширенного списка показаний: АГ, ХСН, постинфарктные пациенты, диабетическая и недиабетическая нефропатия и снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, в т. ч. у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства.
2. Рамиприл может использоваться как один, так и два раза в день в любое время суток вне зависимости от приема пищи.
3. Рамиприл доказал клиническую эффективность на протяжении всего сердечно-сосудисто-почечного континуума, что обеспечило ему вхождение в мировые клинические рекомендации по всем сердечно-сосудистым нозологиям, где показаны иАПФ;
4. Рамиприл способен снижать риски развития новых случаев СД и терминальной почечной недостаточности.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Williams B, Mancia G, Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1; 39(33): 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
2. 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.
3. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14; 37(27): 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Yancy C.W., Januzzi J.L. Jr., Allen L.A. et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 16; 71(2): 201-230. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.025.
5. 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; 24: 193-200.
6. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAFA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 15; 71(19): e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
7. 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; 13, 8: 511-516.
8. Аверин Е.Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования БАСТИОН. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2016; 4: 40-46. [Averin E.E. Safety of complex therapy of chronic heart failure: results of randomized, cross-examination BASTION. *[Mezhdunarodnyy zhurnal serdca i sosudistykh zabolevaniy] International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2016; 4: 40-46.] (In Russ).
9. Самко А.Н., Першуков И.В., Батыралиев Т.А. [и др.]. Ближайшие и отдаленные исходы после имплантации коронарного стента EPHESES у больных стабильной или нестабильной стенокардией. *Терапевтический архив.* 2003; 75, 4: 47-51. [Samko A.N., Pershukov I.V., Batyraliev T.A. et al.]. Immediate and distant outcomes after the implantation of EPHESES coronary stent in patients with stable or unstable angina. *[Terapevticheskiy arhiv] Therapeutic archive.* 2003; 75, 4: 47-51.] (In Russ).
10. Аверин Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2016; 13: 81-84. [Averin E.E. Thorasemide safety in complex therapy of chronic heart failure: results of randomized cross-examination. *[Meditsinskiy sovet] Medical advice.* 2016; 13: 81-84.] (In Russ).
11. Долгушев Д.А., Свистов А.С., Никитин А.Э., Рыжман Н.Н., Сухов В.Ю., Воронин С.В., Алферов П.К., Алферов С.П. Выбор антиишемической терапии с учетом взаимосвязи между показателями перфузии миокарда, динамикой течения ХСН и стенокардии напряжения у больных со стабильными формами ИБС. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2010; 3, 2: 25-28. [Dolguшев D.A., Svistov A.S., Nikitin A.E., Ryzhman N.N., Sukhov V.Y., Voronin S.V., Alferov P.K., Alferov S.P. The choice of antiischemic therapy taking into account the relationship between the indexes of myocardial perfusion, the dynamics of CHF and angina tension in patients with stable forms of IHD. *[Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya] Cardiology and cardiovascular surgery.* 2010; 3, 2: 25-28.] (In Russ).
12. Аверин Е.Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. *В мире научных открытий.* 2010: 131. [E.E. Averin, Socially Significant Differences in Rehabilitation of Cardiac Surgical Centers. *[V mire nauchnykh otkrytiy] In the world of scientific discoveries.* 2010: 131.] (In Russ).
13. Филиппов В.Ю., Никитин А.Э., Свистов А.С., Белевитин А.В., Тиренко В.В., Коханский М.Е., Морозов С.Л. Сравнительная характеристика аритмической активности у больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда. *Вестник аритмологии.* 2002; 28: 29-32. [Filippov V.Y., Nikitin A.E., Svistov A.S., Belevitin A.V., Tyrenko V.V., Kohansky M.E., Morozov S.L. Comparative characteristics of arrhythmic activity in patients with CHD before and after myocardial revascularization. *[Vestnik aritmologii] Annals of Arrhythmology.* 2002; 28: 29-32.] (In Russ).
14. Арутюнян Е.Г., Макиев Р.Г., Никитин А.Э., Рыжман А.С. Оценка функционального состояния миокарда у больных с острым крупноочаговым инфарктом.

- ктом миокарда после проведенного тромболизиса. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009; 3 (27): 110-113. [Harutyunyan E.G., Makiev R.G., Nikitin A.E., Ryzhman A.S. Assessment of the functional state of myocardium in patients with acute large-focal myocardial infarction after thrombolysis. *Vestnik rossiyaskoy voenno-meditsinskoy akademii Vestnik of Russian Military Medical Academy*. 2009; 3 (27): 110-113.] (In Russ).
15. Аверин Е.Е. Социальные возможности реабилитации. *В мире научных открытий*. 2010; 3-4: 130. [Averin E.E. Social possibilities of rehabilitation. *V mire nauchnykh otkrytiy In the world of scientific discoveries*. 2010; 3-4: 130.] (In Russ).
 16. Никитин И.Г., Джиоева О.Н., Орлов Д.О., Резник Е.В., Родоман Г.В. Современные принципы снижения периоперационных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *РМЖ (Кардиология)*. 2018; 6 (1): 33-42. [Nikitin I.G., Dzhioeva O.N., Orlov D.O., Reznik E.V., Rodoman G.V. Modern principles of reduction of perioperative complications at extraheated surgical interventions. *RMJ (Kardiologia) RMJ (Cardiology)*. 2018; 6 (1): 33-42.] (In Russ).
 17. Кичин В.В., Созыкин А.В., Юришев А.Ю., Бадиков Э.Ф., Лобода А.А. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа стентами с лекарственным покрытием «ЗОТАРОЛИМУС». *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2015; 9, 1: 46-52. [Kichin V.V., Sozykin A.V., Yurishchev A.Yu., Badikov E.F., Loboda A.A. Remote results of stenting of patients with multivascular coronary lesion and concomitant diabetes mellitus type 2 with drug-coated stents «ZOTAROLIMUS». *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya. Diagnostic and interventional radiology*. 2015; 9, 1: 46-52.] (In Russ).
 18. Аверин Е.Е., Апухтин А.Ф., Деларю В.В. Реабилитация пациентов кардиохирургического профиля: критическая оценка социально-правовой базы. *Юрист – Правовед*. 2010; 4: 42-44. [Averin E.E., Apukhtin A.F., Delaru V.V. Rehabilitation of cardiac surgery patients: critical assessment of the social and legal framework. *Yurist – Pravoved. Lawyer – Lawyer*. 2010; 4: 42-44.] (In Russ).
 19. Созыкин А.В., Широков Р.О., Меркулов Е.В., Жамгырчиев Ш.Т., Самко А.Н. Проспективный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2007; 3: 5. [Sozykin A.V., Shirokov R.O., Merkulov E.V., Zhamgyrchiev S.T., Samko A.N. Prospective register of primary percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction. *Vestnik rentgenologii i radiologii Journal of radiology and nuclear medicine*. 2007; 3: 5.] (In Russ).
 20. Никитин И.Г., Резник Е.В., Лазарев В.А., Перснова Е.Д., Комиссарова М.С., Саликов А.В. Кардиоренальный синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. VI Евразийский конгресс кардиологов. Тезисы докладов. 2018: 106-107. [Nikitin I.G., Reznik E.V., Lazarev V.A., Persnova E.D., Komissarova M.S., Salikov A.V. Cardiorespiratory syndrome in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus. VI Eurasian Congress of Cardiologists. Theses of reports. 2018: 106-107.] (In Russ).
 21. Меркулов Е.В., Самко А.Н., Ширяев А.А., Левицкий И.В., Созыкин А.В. Многососудистая ангиопластика и коронарное шунтирование: сравнение непосредственных и отдельных результатов. *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2005; 7: 69-70. [Merkulov E.V., Samko A.N., Shiryayev A.A., Levitsky I.V., Sozykin A.V. Multivascular angioplasty and coronary bypass surgery: comparison of immediate and individual results. *Mezhdunarodny zhurnal intervencionnoy kardiologii International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2005; 7: 69-70.] (In Russ).
 22. Аверин Е.Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. *Врач*. 2010; 7: 19-22. [Averin E.E. Social and legal aspects of cardiac rehabilitation. *Vrach Doctor*. 2010; 7: 19-22.] (In Russ).
 23. Самко А.Н., Беленков Ю.Н., Батырлиев Т.А. [и др.]. Эффективность и безопасность использования коронарного стента ТАIS: результаты 9-месячного многоцентрового исследования. *Терапевтический архив*. 2003; 75, 8: 12-17. [Samko A.N., Belenkov Y.N., Batoryaliev T.A. [et al.]. Efficiency and safety of the use of coronary stent TAIS: results of a 9-month multicenter study. *Terapevticheskiy arhiv Therapeutic archive*. 2003; 75, 8: 12-17.] (In Russ).
 24. Аверин Е. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015; 803: 637-649.
 25. Буза В.В., Карпов Ю.А., Самко А.Н., Левицкий И.В., Созыкин А.В., Лопухова В.В., Булкина О.С. Отдаленные клинические результаты стентирования: сравнение голометаллических стентов и стента САЙФЕР. *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2008; 14: 21-21a. [Buza V.V., Karpov Yu.A., Samko A.N., Levitsky I.V., Sozykin A.V., Lopukhova V.V., Bulkina O.S. Long-term clinical results of stenting: comparison of naked metal stents and SIFER stent. *Mezhdunarodny zhurnal intervencionnoy kardiologii International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2008; 14: 21-21a.] (In Russ).
 26. Никитин И.Г., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Анисимова А.В. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117, 2, 3: 3-10. [Nikitin I.G., Melekhov A.V., Gendlin G.E., Alekseeva E.M., Dadashchova E.F., Anisimova A.V. Frequency of cerebral blood circulation disorders in patients with various forms of atrial fibrillation. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017; 117, 2, 3: 3-10.] (In Russ).
 27. Аверин Е.Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Журнал сердечная недостаточность*. 2014; 15, 4 (85): 224-231. [Averin E.E. Experience of taurine application at the stage of rehabilitation of patients after cardio-surgical interventions. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost Journal Heart Failure*. 2014; 15, 4 (85): 224-231.] (In Russ).
 28. Созыкин А.В., Самко А.Н., Широков Р.О., Меркулов Е.В., Жамгырчиев Ш.Т., Руда М.Я. Возможности чрескожных коронарных вмешательств, облегченных фармакологической реперфузией у больных острым инфарктом миокарда. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2007; 1, 4: 39-50. [Sozykin A.V., Samko A.N., Shirokov R.O., Merkulov E.V., Zhamgyrchiev Sh.T., Ruda M.Ya. Possibilities of percutaneous coronary interventions facilitated by pharmacological reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya Diagnostic and interventional radiology*. 2007; 1, 4: 39-50.] (In Russ).
 29. Свистов А.С., Филиппов А.Е., Никифоров В.С., Никитин А.Э. Ишемическая болезнь сердца: диагностика и лечение жизнеспособного миокарда. СПб., 2004. [Svistov A.S., Filippov A.E., Nikiforov V.S., Nikitin A.E. Ischemic heart disease: diagnostics and treatment of viable myocardium. St. Petersburg, 2004.] (In Russ).
 30. Никитин И.Г., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Алексеева Е.М., Заиграев И.А. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения. *Терапия*. 2017; 2(12), 3: 3-14. [Nikitin I.G., Melekhov A.V., Gendlin G.E., Dadashova E.F., Alekseeva E.M., Zaigrayev I.A. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: treatment correction. *Terapiya Therapy*. 2017; 2(12), 3: 3-14.] (In Russ).
 31. Аверин Е.Е., Лопатин Ю.М., Деларю В.В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012; 13, 1: 40-45. [Averin E.E., Lopatin Yu.M., Delaru V.V. Rehabilitation of cardiac surgery patients in Russia: medical, social, psychological and legal aspects. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost Journal Heart Failure*. 2012; 13, 1: 40-45.] (In Russ).
 32. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии*. 2013; 10, 1: 62-65. [Kompaniyets O.G., Averin E.E. Priorities for selecting diuretics in the treatment of hypertension: evidence-based medicine, recommendation documents and real clinical practice. *Sistemnye gipertenzii Systemic hypertension*. 2013; 10, 1: 62-65.] (In Russ).
 33. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Новые терпены при артериальной гипертензии: альтернативные возможности. *Consilium Medicum*. 2013; 15, 10: 18-23. [Baryshnikova G.A., Averin E.E. Aldosteron при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013; 15, 10: 18-23.] (In Russ).
 34. Аверин Е.Е. Влияние торасемиды на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012; 13, 3: 158-161. [Averin E.E. Influence of thiorasemide on left ventricular myocardial hypertrophy. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost Journal Heart Failure*. 2012; 13, 3: 158-161.] (In Russ).
 35. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемиды. *Эффективная фармакотерапия*. 2013, 33: 24-32. [Baryshnikova G.A., Averin E.E. Application of diuretics in arterial hypertension: advantages of thiorasemide. *Effektivnaya farmakoterapiya Effective pharmacotherapy*. 2013, 33: 24-32.] (In Russ).
 36. Никитин И.Г., Алиева А.М., Стародубова А.В., Гогова Л.М., Громова О.И., Байкова И.Е., Ахмедова М.Ф., Кисляков В.А., Лукьянчук А.Е., Ковтюх И.Е. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. *Лечебное дело*. 2016, 3: 78-84. [Nikitin I.G., Alieva A.M., Starodubova A.V., Gogova L.M., Gromova O.I., Baikova I.E., Akhmedova M.F., Kislyakov V.A., Luyanchuk A.E., Kovtyukh I.E. Diagnostic and prognostic significance of sodium-uretic peptides in cardiac patients. *Lechebnoe delo Medical care*. 2016, 3: 78-84.] (In Russ).
 37. 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; 355, 9200: 253-259.
 38. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H. et al. DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006; 355, 15: 1551-1562.
 39. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000; 1: 18-20.
 40. Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B. et al. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001; 286, 15: 882-1885.
 41. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. 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; 342: 145-153.
 42. 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; 112, 9: 1339-1346.
 43. 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; 352: 1252-1256.
 44. 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; 53: 24-29.
 45. 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; 103: 919-925.
 46. Yang Y., Xu H. Comparing six antihypertensive medication classes for preventing new-onset diabetes mellitus among hypertensive patients: a network meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2017 Sep; 21(9): 1742-1750. doi: 10.1111/jcmm.13096.
 47. Cianfrone P., Simeoni M., Comi N. et al. How to improve duration and efficiency of the antiproteinuric response to Ramipril: RamiPROT-a prospective cohort study. *J Nephrol*. 2017 Feb; 30(1): 95-102. doi: 10.1007/s40620-015-0256-3.
 48. Hsing S.C., Lu K.C., Sun C.A., Chien W.C., Chung C.H., Kao S.Y. The Association of Losartan and Ramipril Therapy With Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Chinese Nation-Wide Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec; 94(48): e1999. doi: 10.1097/MD.0000000000001999.