

РАМИПРИЛ – универсальный органопротектор

В.Н. Хирманов

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины, Санкт-Петербург

Ramipril as a universal oragnoprotector

V.N. Khirmanov

Статья поступила в редакцию: 00. и принята к печати: 00.

Коварство многих болезней состоит в том, что долгое время они остаются малоприметными, а затем внезапно проявляются тяжелыми осложнениями и даже смертью. В действительности этому обычно предшествует постепенное повреждение уязвимых для болезни органов – «мишеней». Лишь по прошествии времени количество переходит в новое качество – возникают осложнения. Долгом врача должно быть, воспользовавшись этим временем, защитить органы-мишени, предупредить осложнения и смерть. Способность к защите («протекции») важных для жизни органов от функционального и структурного повреждения, а организма в целом от смерти – ценнейшее свойство лекарств. Однако оно присуще лишь некоторым из них.

Рассмотрим с этой точки зрения рамиприл, он более известен в нашей стране под официальным названием *хартил* (выпускается венгерской фирмой ЭГИС). Это лекарство – классический представитель класса ингибиторов АПФ. Среди аналогов рамиприл отличается *максимальной продолжительностью действия* (период полувыведения активного метаболита лекарства – рамиприлата – составляет 13–17 часов) и *выраженной липофильностью, тканевой аффинностью*. Первое преимущество имеет ключевое значение в достижении устойчивого фармакологического действия и приверженности больного к лечению. Второе – потенциально важно для полноты эффектов и максимальной их выраженности (López-Sendón J. и соавт., 2004).

Рамиприл – это один из самых востребованных в мировой медицинской практике ингибиторов АПФ. Кроме уже названных причин такой популярности есть еще одна, может быть, наиболее весомая – доказанность многообразных органопротективных эффектов этого препарата и его способность предотвращать осложнения и смерть, в том числе и внезапную. Рассмотрение этих доказательств и есть цель настоящего обзора, но прежде необходимо обсудить, почему это возможно.

Протективные механизмы рамиприла. В последние десятилетия стало очевидно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – одна из важнейших скрытых «пружин», движущих так называемым сердечно-сосудистым континуумом (непрерывной чередой патологических явлений, приводящих в конечном итоге к сердечно-сосудистым осложнениям и смерти). Рамиприл подавляет активность РААС как минимум на двух уровнях-образования ангиотензина II и сек-

реции альдостерона, и, кроме того, стимулирует продукцию брадикинина. Благодаря этому лекарство позитивно влияет на ряд ключевых патологических процессов – артериальную гипертензию, эндотелиальную дисфункцию, нарушение секреции инсулина и чувствительности тканей к его действию, системное воспаление, атерогенез. Имеется много экспериментальных свидетельств этого, но для клинической практики особенно важны те аргументы, которые были получены в условиях контролируемых клинических испытаний.

Антигипертензивное действие рамиприла значительно – и по вероятности его наступления, и по степени выраженности, и по продолжительности. Об этом свидетельствуют в частности результаты клинического испытания препарата, в котором обследовано 11,1 тыс. больных мягкой или умеренной артериальной гипертензией – CARE (Clinical Altace Real-world Efficacy). Снижение систолического АД не менее чем на 20 мм рт.ст. или до 140 мм рт. ст. удалось достичь у 70% больных, а диастолического АД на 10 мм рт.ст. или до 90 мм рт.ст. – у 86% пациентов. В среднем снижение систолического/диастолического АД при приеме рамиприла в дозе от 2.5 до 10 мг в сутки составило 19.9/14.7 мм рт. ст. (Kaplan N.M. и соавт., 1993). Причем очень важно, что при однократном приеме препарат действительно обеспечивает эффективное снижение АД на протяжении суток, включая ночь и раннее утро, предшествующие приему очередной дозы лекарства (Williams B. и соавт., 2006).

Антидиабетическое действие рамиприла. Это свойство лекарства может объясняться как улучшением секреции инсулина (за счет устранения гипокалиемии и улучшения кровоснабжения поджелудочной железы), так и повышением чувствительности тканей к действию инсулина (за счет увеличения кровоснабжения тканей, потребляющих инсулин и глюкозу, а также нарастания локальной продукции оксида азота, усиливающего эффект инсулина) (Yusuf S. и соавт., 2001). Действительно, в крупных контролируемых исследованиях было доказано, что прием рамиприла как пациентами с дислипемией натошак, так и больными сердечно-сосудистыми заболеваниями вызывает умеренное снижение концентрации глюкозы в крови натошак, снижение уровня в крови гликозилированного гемоглобина, повышение толерантности к глюкозе (HOPE Study Investigators; DREAM Trial Investigators).

В исследовании HOPE было установлено, что длительное (в среднем 4,5 года) лечение рамиприлом приводит к значительному уменьшению вероятности развития новых случаев сахарного диабета 2 типа. При последующем наблюдении больных еще на протяжении более 2,5 лет (исследование HOPE-TOO) этот профилактический эффект сохранялся и даже становился более выраженным (рис. 1).

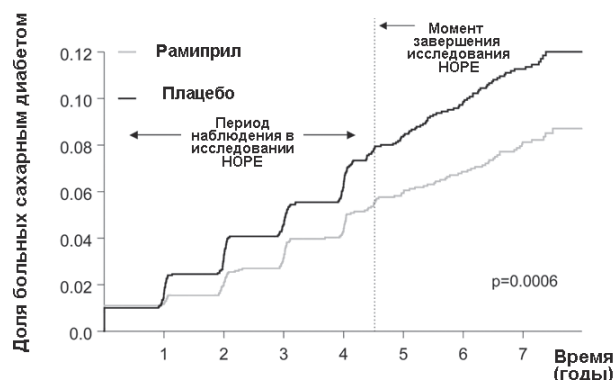


Рис. 1. Вероятность развития сахарного диабета при условии лечения рамиприлом в сравнении с приемом плацебо. Данные исследований HOPE и HOPE-TOO

Антиатерогенное действие рамиприла. В исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E), фрагменте мега-исследования HOPE, исследованы темпы прогрессирования атеросклероза в условиях лечения рамиприлом. На протяжении 4,5 лет наблюдались 732 пациента в возрасте 55 лет или старше с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Было установлено, что при условии приема рамиприла в дозе 2,5 мг/сут. или 10 мг/сут. происходит достоверное замедление темпа увеличения толщины слоя интима-медиа сонных артерий (соответственно на 17 или 37%) (рис.2). Это позволило сделать вывод об антиатеросклеротическом эффекте этого препарата, который относительно независим от антигипертензивного действия (Lonn E. и соавт., 2001).

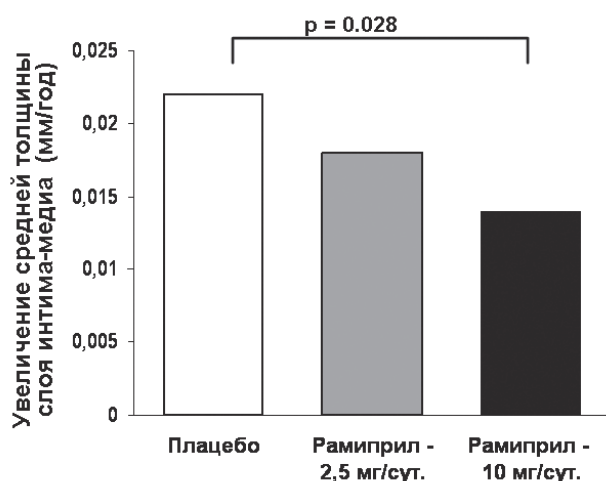


Рис. 2. Темпы нарастания толщины слоя интима-медиа сонных артерий. Данные исследования SECURE

Стимуляция рамиприлом функции эндотелия. Эндотелий играет ключевую роль в обеспечении гомеостаза сосудистой системы, регулируя величину просвета сосудов и текучесть крови. Это обеспечивается главным образом выработкой эндотелием оксида азота. Данный физиологический механизм нарушается практически при всех важнейших заболеваниях системы кровообращения (артериальной гипертензии, ожирении, сахарном диабете, атеросклерозе), что способствует развитию повреждений органов-мишеней (сердца, мозга, почек, самих сосудов). Рамиприл стимулирует выработку эндотелием оксида азота за счет усиления продукции брадикинина и за счет подавления оксидативного стресса, вызванного активностью РААС (Berkenboom G. и соавт., 1999). Это зависимый от дозы лекарства эффект. Он не только способствует нормализации системного артериального давления, но и достижению множества других вторичных терапевтических результатов. В частности, увеличивается кровоток в почках, в других органах и тканях, повышается чувствительность тканей к действию инсулина, предотвращается резистентность к действию лекарств (в частности, нитратов) (Otto A. и соавт., 2006; Schmieder R.E. и соавт., 2007).

Протективные эффекты рамиприла. К клинически значимым результатам лечения рамиприлом следует отнести, прежде всего, уменьшение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также уменьшение вероятности серьезных осложнений (острых и хронических) со стороны сердца, мозга, почек, периферических сосудов. В этом позволили убедиться многие крупные исследования.

Кардиопротективное действие рамиприла. Очень часто клинически явное заболевание системы кровообращения начинается с повышения артериального давления и гипертензивного поражения сердца (гипертрофия левого желудочка). Лечение рамиприлом больных артериальной гипертензией, независимо от его влияния на артериальное давление, приводит к регрессии гипертрофии левого желудочка, это было установлено в частности в рандомизированном двойном слепом исследовании HYPAR (Hypertrophie Cardiaque et ramipril) (Lièvre M. и соавт. 1995). Рамиприл обладает более выраженной способностью подавлять гипертрофию левого желудочка у больных артериальной гипертензией, чем другие лекарства, в частности бета-адреноблокаторы (данные исследования RACE – Ramipril Cardioprotective Evaluation; Agabiti-Rosei E. и соавт., 1995).

Другой весьма типичной клинической ситуацией, в которой врач сталкивается с необходимостью выбора тактики раннего профилактического лечения, является комбинация факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (курение, гиперхолестеринемия, гипертензия, микроальбуминурия и т.д.). При этом могут пока отсутствовать тяжелые клинические проявления ИБС, дисфункции ЛЖ или выраженной СН, сосудистого поражения мозга, заболеваний периферических артерий или сахарного диабета. Лечение таких больных рамиприлом приводит к существенному снижению вероятности внезапной аритмической смерти и нефатальных нарушений ритма сердца (Тео К.К. и соавт., 2004). Следует, однако, уточнить, что этот вывод касается именно желудочко-

вых аритмий, но не фибрилляции предсердий (фрагмент исследования HOPE; Salehian O. и соавт., 2007).

В целом же исследование HOPE отражает ситуацию с уже сформировавшимся заболеванием системы кровообращения (ИБС, инсульт, атеросклероз периферических артерий или сахарный диабет) в сочетании с еще одним или несколькими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, курение или микроальбуминурия), но при отсутствии значительного снижения фракции изгнания или сердечной недостаточности. Всего в исследование HOPE были включены 9297 пациентов в возрасте 55 лет и старше. Они получали наряду с адекватным лечением рамиприл или плацебо и наблюдались в среднем в течение 4,5 лет. Лечение, включавшее рамиприл, привело к значительному снижению сердечно-сосудистой смертности, вероятности развития инфаркта миокарда, остановки сердца, сердечной недостаточности, а также необходимости в реваскуляризации сердца. Итак, кардиопротективный эффект оказался весьма значительным (Yusuf S. и соавт., 2000).

Назначение рамиприла больным ранней постинфарктной сердечной недостаточностью предотвращает ее трансформацию в тяжелые или резистентные к лечению формы этой патологии (AIRE Study – Acute Infarction Ramipril Efficacy; Cleland JG. и соавт., 1997).

У больных с тяжелыми формами ИБС (стенокардия и дисфункция левого желудочка), перенесших по этому поводу реваскуляризацию миокарда, профилактическое лечение рамиприлом приводит к значительному уменьшению вероятности комбинации наиболее опасных осложнений: кардиальной смерти, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (Kjeller-Hansen L. и соавт., 2000).

Нефропротективное действие рамиприла. Способность рамиприла приостанавливать прогрессирование поражения почек была доказана при разных болезнях, причем критерием служили как динамика протеинурии или микроальбуминурии, так показатели функционального резерва почек.

Сейчас общепризнано, что микроальбуминурия – это раннее проявление повреждений, приводящих, в конечном счете, к атрофии и фиброзу почек, а стойкая протеинурия – это признак явной прогрессирующей нефропатии. Антипротеинурический эффект (в частности, подавление микроальбуминурии), а стало быть, защита почек, был выявлен при лечении рамиприлом больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов (ATLANTIS – ACE-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study; O'Hare P. и соавт., 2000; DIABHYCAR – Diabetes, Hypertension, Cardiovascular events, and Ramipril, Marre M. и соавт., 2004; MICRO-HOPE – Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation, 2000), при недиабетической нефропатии (REIN – Ramipril Efficacy In Nephropathy, Ruggenti P. и соавт., 1999), при гипертонической нефропатии у афроамериканцев (AASK – African American Study of Kidney disease and hypertension, Wright J.T. и соавт., 2002).

Замедление темпов снижения показателя скорости клубочковой фильтрации, нарастания уровня креатинина и удлинение сроков развития терминальной почеч-

ной недостаточности было выявлено при лечении рамиприлом больных с поражением почек, вызванным сахарным диабетом (MICRO-HOPE) и недиабетической нефропатией (REIN).

Церебропротективное действие рамиприла. В исследовании HOPE было установлено, что лечение рамиприлом даже при умеренном снижении АД приводит к существенному снижению относительного риска инсульта (примерно на 1/3), но особенно смертельного инсульта (на 61%). У значительно меньшего числа больных, получающих лечение рамиприлом, развиваются транзиторные мозговые ишемические атаки, а также когнитивные и другие функциональные мозговые расстройства (Bosch J. и соавт., 2002).

Лечение рамиприлом предотвращает поражение периферических артерий. Перемежающаяся хромота (ПХ) – наиболее часто встречающийся в клинической практике синдром поражения периферических артерий. Как правило, ПХ встречается в комбинации с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, тягостна для больных, ее трудно лечить. В связи с этим перспективной представляется способность рамиприла значительно уменьшать проявления ПХ (увеличиваются расстояние, на которое пациент может пройти до появления болей в ногах, продолжительность и темп ходьбы, способность больного преодолевать подъем по лестнице). Это подтверждено в рандомизированном двойном слепом исследовании у больных ПХ, длительно (24 недели) получавших терапию рамиприлом (Ahimastos A.A. и соавт., 2006). Вместе с тем, у больных с явной или развивающейся артериальной недостаточностью нижних конечностей применение рамиприла обеспечивает снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти (Ostergren J. и соавт., 2004 – исследование HOPE).

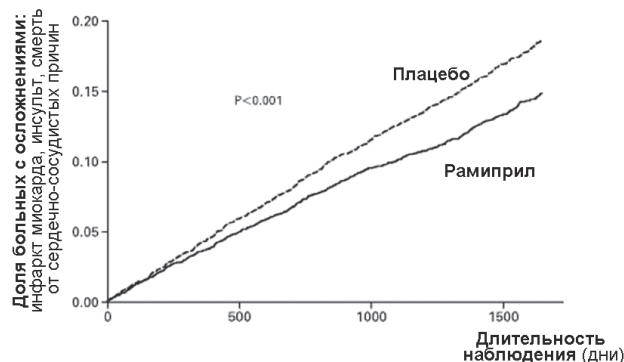


Рис. 3. Динамика основных сердечно-сосудистых осложнений (комбинация инфарктов миокарда, инсультов и смертей от сердечно-сосудистых причин) при лечении рамиприлом и приеме плацебо. Данные исследования HOPE (Yusuf S. и соавт., 2000).

Влияние рамиприла на риск смерти. Способность рамиприла значительно уменьшать опасность смерти, в частности, сердечно-сосудистых смертей (на 26%), внезапных смертей, смерти от любых причин наиболее убедительно доказана в рамках исследования HOPE (рис.3) и подтверждена в ряде других исследований (AIRE, APRES, Pilote L. и соавт., 2004; Тео К.К. и соавт., 2004).

Эффективные дозы рамиприла. Даже при приеме очень малых доз рамиприла (1,25 мг/сут.) наблюдают-

ся отдельные протективные эффекты – уменьшается выделение белка с мочой у больных сахарным диабетом 2 типа (исследование DIABHYCAR), подавляется гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией (исследование HYCAR). Вместе с тем важно подчеркнуть, что в первом из названных исследований не отмечено уменьшение вероятности сердечно-сосудистых осложнений и развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности, а во втором не наблюдалось значительного гипотензивного действия. В исследовании LORAMI применение малых доз рамиприла у больных ИБС не привело к проявлению самостоятельных антиишемических кардиальных эффектов.

Опыт многочисленных крупных клинических испытаний показывает, что основные протективные эффекты проявляются при применении рамиприла в дозе 5–10 мг/сут.

Устойчивость протективных эффектов рамиприла. В ряде крупных исследований (HOPE-TOO / HOPE Study Extension; AIRE Extension study, APRES – Angiotensin-converting enzyme inhibition Post-REvascularization Study) наблюдение за больными, получавшими лечение рамиприлом, было весьма продолжительным. В результате этого были получены доказательства того, что непрерывный прием препарата обеспечивает устойчивый протективный эффект. Так, в исследовании AIREX он длился более 4 лет, в исследовании APRES он длился около 6 лет, в исследовании HOPE-TOO – более 7 лет.

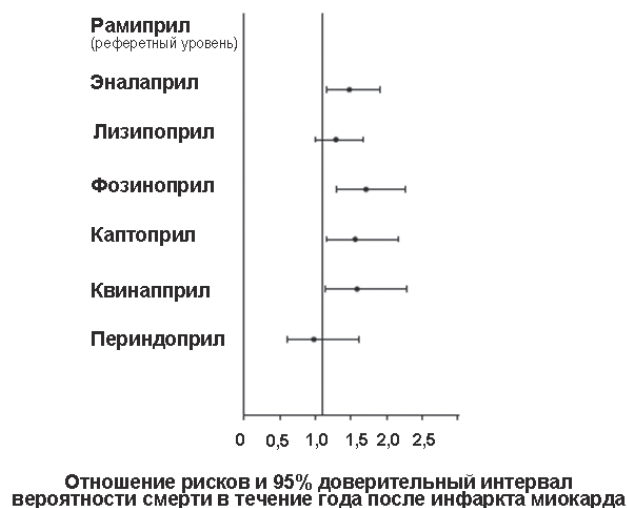


Рис. 4. Риск смерти в постинфарктном периоде, лечившихся ингибиторами АПФ. (Pilote L. и соавт., 2004).

Сравнительная эффективность рамиприла. Сведения о преимущественной эффективности рамиприла в сравнении с другими ингибиторами АПФ ограничены. Обращают на себя внимание результаты крупного когортного кооперативного ретроспективного исследования, выполненного в 109 госпиталях в Канаде и исходно включавшего 18 453 больных 65 лет или старше, госпитализированных по поводу ОИМ в 1996–2000 годах и благополучно выписанных домой. Для последующего анализа эффективности учитывались случаи назначения

ИАПФ при условии, что больные начинали принимать эти лекарства не позднее 30 дня после выписки и продолжали лечиться ими же не менее 1 года. Таких больных было всего 7512. В среднем период наблюдения за больными составил 2,3 года с момента выписки из госпиталя. Лечение эналаприлом, фозиноприлом, каптоприлом, квинаприлом и лизиноприлом сопровождалось значительно более высокой смертностью, чем терапия рамиприлом (рис.4). Лишь у больных, лечившихся периндоприлом, выживаемость достоверно не отличалась – она была несколько ниже таковой при применении рамиприла (Pilote L. и соавт., 2004).

Заключение. Рамиприл – выдающийся представитель группы лекарственных средств, вызывающих ингибирование ангиотензин-превращающего фермента. Его можно смело считать универсальным и высокоэффективным средством защиты сердца, сосудов, мозга, почек от повреждений, типичных для кардиоваскулярного континуума. Лечение рамиприлом препятствует развитию основных сердечно-сосудистых осложнений и уменьшает риск смерти.

Литература

- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palù C, Muiesan ML, 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. – 13(11). – 1325–1334.
- Ahimastos AA, Lawler A, Reid CM, Blombery PA, Kingwell BA. Ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006. – 144(9). – 660–664.
- Berkenboom G, Fontaine D, Unger P, Baldassarre S, Preumont N, Fontaine J. Absence of nitrate tolerance after long-term treatment with ramipril: an endothelium-dependent mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999. – 34(4). – 547–553.
- Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ.* 2002. – 324(7339). – 699–702.
- Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J.* 1997. – 18(1). – 41–51.
- DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006. – 12;355(15). – 1551–1562.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000. – 355(9200). – 253–259.
- Giadoni L, Versari D, Magagna A, Kardasz I, Plantinga Y, Giannarelli C, Taddei S, Salvetti A. Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients. *J Hypertens.* 2007. – 25(2). – 361–366.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. *Lancet.* – 2000. – 355(9200). – 253–259.

- Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators. *Clin Ther.* 1993. – 15(5). – 810–818.
- Kjøller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J Am Coll Cardiol.* 2000. – 35(4). – 881–888.
- Lièvre M, Guïret P, Gayet C, Roudaut R, Haugh MC, Delair S, Boissel JP. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. HYCAR Study Group. *Hypertension.* 1995. – 25(1). – 92–97.
- 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. – 103(7). – 919–925.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004. – 25(16). – 1454–1470.
- Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Mïnard 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: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ.* 2004. – 328(7438). – 495–499.
- O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, O'Callaghan CJ, Viberti GC. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2000. – 23(12). – 1823–1829.
- Ostergren J., Sleight P., Dagenais G., Danisa K., Bosch J., Qilong Y., Yusuf S. HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004. – 25(1). – 17–24.
- Otto A, Fontaine J, Berkenboom G. Ramipril treatment protects against nitrate-induced oxidative stress in eNOS-/- mice: An implication of the NADPH oxidase pathway. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2006. – 48(1). – 842–849.
- Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med.* 2004. – 141(2). – 102–112.
- Ruggenti P, Perna A, Benini R, Bertani T, Zoccali C, Maggiore Q, Salvadori M, Remuzzi G. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol.* 1999. – 10(5). – 997–1006.
- Salehian O, Healey J, Stambler B, Alnemer K, Almerri K, Grover J, Bata I, Mann J, Matthew J, Pogue J, Yusuf S, Dagenais G, Lonn E; HOPE Investigators. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J.* 2007. – 154(3). – 448–453.
- Schmieder RE, Delles C, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007. – 30(6). – 1351–1356.
- Stoll G., Bendszus M. Inflammation and Atherosclerosis. Novel Insights Into Plaque Formation and Destabilization. *Stroke.* – 2006. – 37 (7). – 1923–1932.
- Teo KK, Mitchell LB, Pogue J, Bosch J, Dagenais G, Yusuf S; HOPE Investigators. Effect of ramipril in reducing sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2004. – 110(11). – 1413–1417.
- 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(1). :193–200.
- Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; 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.* – 20;288(19). :2421–2431.
- 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. 342(3). 145–153.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, Zinman B; HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001. – 286(15). – 882–885.