

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ РАМИПРИЛА И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА: КОМУ И ДЛЯ ЧЕГО?

Недогода С. В.

В настоящей статье рассматриваются аргументы “за” и “против” использования тиазидсодержащих комбинаций для лечения артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики. На основании данных доказательной медицины четко обозначены показания для эффективного и безопасного применения фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-35-40>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, рамиприл, гидрохлоротиазид, диуретик, фиксированная комбинация.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nedogodasv@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГХТЗ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИРТ — интенсивный режим терапии, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое АД, САС — симпатoadренальная система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, СРТ — группа стандартного режима терапии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 04.07.2016

Рецензия получена 05.07.2016

Принята к публикации 12.07.2016

FIXED COMBINATION OF RAMIPRIL AND HYDROCHLOROTHIAZIDE: TO WHOM AND WHAT FOR?

Nedogoda S. V.

The article focuses on the “pros” and “contras” of thiazide containing combinations usage for treatment of arterial hypertension in real clinical practice. Based on evidence, clear indications are formulated for effective and safe application of the ramipril and hydrochlorothiazide combination.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-35-40>

Key words: arterial hypertension, ramipril, hydrochlorothiazide, diuretics, fixed combination.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

В настоящее время тиазидсодержащие комбинации остаются одними из наиболее часто применяемых вариантов лечения артериальной гипертензии (АГ) в условиях реальной клинической практики [1], несмотря на критику такого подхода [2]. В этой связи представляется важным четко обозначить границы эффективного и безопасного применения комбинации с использованием средств, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы и гидрохлоротиазида (ГХТЗ).

“За” и “Против” тиазидсодержащих комбинаций

Критика тиазидных диуретиков и тиазидсодержащих комбинаций основывается на более чем “трех китах”:

— слабая антигипертензивная активность ГХТЗ как при монотерапии, где он в дозе 12,5–25 мг/день снижает систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) в среднем на 7,5 и 4,6 мм рт.ст., соответственно [3], так и при его использовании в комбинации, где добавление ГХТЗ в качестве препарата “второй” линии в дозах 12,5 мг и 25 мг дополнительно снижает

артериальное давление (АД), соответственно, на 6/3 и 8/4 мм рт.ст. [4];

— повышение риска развития сахарного диабета в исследованиях CAPPP, INVEST, INSIGHT, ALLHAT, ASCOT, STAR (необходимо отметить, что в части исследований был использован хлорталидон);

— негативное влияние на конечные точки при монотерапии в исследованиях MRFIT, Oslo Hypertension Study, ANBP2, при использовании в комбинации в исследованиях ASCOT, STAR, ACCOMPLISH, HYVET-PILOT, позволившее декларировать, что “все положительные данные по конечным точкам по так называемым “тиазидам” основаны на хлорталидоне и индапамиде, а ГХТЗ — слабый антигипертензивный препарат, худший среди всех других классов препаратов, не имеющих доказательств в отношении снижения риска инсульта или инфаркта” [3];

— слабая органопротекция [5] и худшее влияние на центральное систолическое АД в исследованиях ASCOT-CAFÉ [6] и J-CORE [7];

— отрицательные метаболические эффекты (повышение уровня глюкозы крови, мочевой кислоты, холестерина, СРБ, снижение ЛПВП) в сочетании с ухудшением гломерулярной фильтрации, усилением инсулинорезистентности и активацией САС в исследованиях ALLHAT, INSIGHT, ALPINE, ASCOT, PHYLLIS, CROSS, MEDICA, VAL-MARC. Также было доказано, что снижение калия на 0,37 ммоль/л при терапии тиазидными диуретиками вызывает повышение глюкозы на 0,33 ммоль/л [8].

Казалось бы, что после всего вышеперечисленного тиазидсодержащим комбинациям фактически нет места в лечении АГ. Но это не так!

В этой связи встает логичный вопрос о том, насколько комбинация рамиприла и ГХТЗ может отвечать современной концепции антигипертензивной терапии?

Прежде всего, необходимо отметить, что весь негатив в отношении тиазидных диуретиков и их комбинации был накоплен в исследованиях, где участвовали пациенты из группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, имевшие избыточную массу тела, метаболический синдром или несколько его компонентов. Так, например, в исследованиях STAR и ACCOMPLISH, наиболее сильно скомпрометировавших тиазидсодержащие комбинации, индекс массы тела пациентов был 33,8 и 31 кг/м² при уровне глюкозы 5,9 и 7 ммоль/л, соответственно. Кроме этого, в ряде исследований в состав тиазидсодержащей комбинации входили бета-адреноблокаторы, а такое сочетание в настоящее время вряд ли можно считать оптимальным.

Взглянем на комбинацию рамиприл + ГХТЗ с позиции основополагающих критических моментов, высказанных в отношении тиазидсодержащих комбинаций в целом:

— слабая антигипертензивная активность: в 24-недельном исследовании комбинация 5 мг рамиприл + 12,5 мг ГХТЗ снижала САД и ДАД на 28,6 и 14,3 мм рт.ст. при исходном уровне 159,6 и 100,7 мм рт.ст., соответственно [9]. В другом исследовании комбинация рамиприл + ГХТЗ снижала САД и ДАД на 25,1 и 12,3 мм рт.ст., обеспечивая достижение целевого АД у 87% пациентов с исходным уровнем АД 161,8/94,7 мм рт.ст. через 3 месяца лечения [10];

— повышение риска развития сахарного диабета и отрицательные метаболические эффекты в сочетании с ухудшением гломерулярной фильтрации, усилением инсулинорезистентности и активацией САС: в упомянутом выше исследовании не было выявлено негативного влияния комбинации на уровень гликемии. В другом крупном наблюдательном исследовании было показано, что только комбинация рамиприла с 25 мг ГХТЗ вызывает снижение калия крови на 0,47 ммоль/л, а рамиприл существенно ослабляет

гиперурикемический эффект ГХТЗ [11]. Высокая антигипертензивная активность в сочетании с метаболической нейтральностью комбинации рамиприл + ГХТЗ была подтверждена в ряде других исследований [11, 12];

— слабая органопротекция: необходимо отметить лучшее, чем у других комбинаций ИАПФ влияние комбинации рамиприл + ГХТЗ на суточный профиль АД и его вариабельность, что создает необходимую основу для кардио- и ангиопротекции [13].

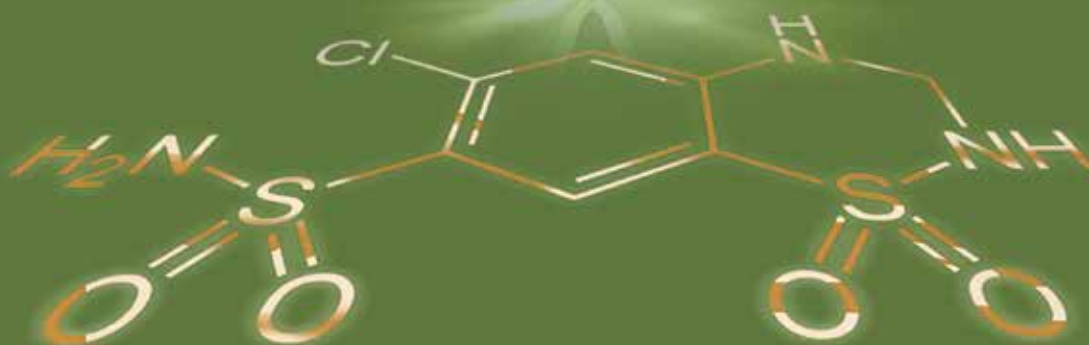
Положение о негативном и худшем влиянии на конечные точки комбинированной тиазидсодержащей антигипертензивной терапии требует отдельного анализа. Если отбросить исследования, использовавшие комбинацию тиазидных диуретиков с бета-адреноблокаторами, то скомпрометированными окажутся две комбинации: лозартан + ГХТЗ (исследование STAR) и беназеприл + ГХТЗ (исследование ACCOMPLISH). Особенности популяции пациентов, участвовавших в них, уже анализировались выше. Но здесь имеет место еще одна важная проблема — различие в составляющих комбинаций. Сегодня имеется около 10 фиксированных комбинаций ИАПФ/БРА + ГХТЗ, без учета комбинаций с индапамидом и хлорталидоном. Очевидно, что решающим в их дифференцированном применении становятся особенности блокатора РААС. Ярким подтверждением существенных различий внутри класса ИАПФ является сравнение результатов исследований по их антиатеросклеротическому действию — SECURE (рамиприл) [14], QUIET (квинаприл) [15] и SCAT (эналаприл) [16], в которых только рамиприл продемонстрировал способность оказывать дозозависимое замедление темпа прогрессирования атеросклеротического процесса. Необходимо понять те исключительные возможности, которые открывает наличие рамиприла в комбинации с ГХТЗ.

Рамиприл обладает одной из наиболее внушительных доказательных баз положительного влияния на различные конечные точки практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума у самого широкого круга пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, АГ (исследование CARE) [17], при гипертрофии левого желудочка у больных с АГ (исследования RACE и HICAR) [18], с ХСН, с инфарктом миокарда (исследования AIRE, AIREX и MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS registry) [19–21], выявивших преимущество рамиприла по влиянию на выживаемость больных по сравнению с другими ИАПФ, стабильном течении ишемической болезни сердца (исследование HOPE, PEACE) [22–25], диабетической и недиабетической нефропатией (исследования MICRO-HOPE, DIABHYCAR и AASK, REIN) [22, 26–28].



РАМИПРИЛ + ГИДРОХЛОРОТИАЗИД Рамазид Н

ФОРМУЛА ЖИЗНИ



100
таблеток



ЛСР-003066/07

Единственная молекула*
среди иАПФ, которая
доказанно снижает
сердечно-сосудистую
смертность у пациентов
с высоким риском**

*Рамиприл /
Исследование HOPE

РЕКЛАМА



Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: «СиЭнВиТи ФАРМА ЛИМИТЕД», Кипр, входит в состав Xantis pharma.
Организация, принимающая претензии на территории РФ: ООО «Ксантер Фарма», Россия, 115035, г. Москва, Садовническая набережная, д. 75,
БЦ «Аврора», +7 (495) 970-07-50, info.ru@xantispharma.com ** S.Yusuf et al./New Engl J Med 2000;342:145-153. RAM.02.07.16.RU

Еще одной важной отличительной чертой рамиприла является его способность вызывать так называемую “память на антигипертензивные препараты”, проявившуюся тем, что не только в основном исследовании HOPE было получено снижение сердечно-сосудистой смертности, инфаркта, инсульта, сердечной недостаточности, риска развития сахарного диабета, но и тем, что все эти эффекты сохранились спустя более чем 2 года после его окончания в группе пациентов, принимавших рамиприл. При этом необходимо подчеркнуть, что сегодня только два ИАПФ — рамиприл и периндоприл (в комбинации с индапамидом) доказали способность снижать общую и сердечно-сосудистую смертность, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Все это говорит о том, что наличие рамиприла в комбинации с ГХТЗ в значительной мере способствует решению проблем применения тиазидсодержащих антигипертензивных комбинаций.

Но наиболее существенный вклад в реабилитацию и прямую поддержку тиазидсодержащих комбинаций внесло недавно завершившееся исследование HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3). Его целью была оценка возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих средний (умеренный) риск их возникновения, при помощи препаратов снижающих АД (комбинация: кандесартан 16 мг и гидрохлоротиазид 12,5 мг) и статинов (розувастатин 10 мг). Пациенты включались в исследование независимо от исходных значений ЛПНП и АД и у них оценивался как отдельный эффект от применения статинов и комбинированной антигипертензивной терапии, так и их сочетанное воздействие. Пациенты с показаниями и/или противопоказаниями к статинам, ИАПФ, БРА, тиазидным диуретикам исключались из исследования. В качестве первой первичной комбинированной точки были взяты: наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, а второй первичной комбинированной точки — наступление СС смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, реваскуляризация, сердечная недостаточность или успешная реанимация по поводу остановки сердца. Среднее время наблюдения в исследовании составило 5,6 лет.

При анализе результатов по применению препаратов по снижению АД было установлено следующее. Среднее АД на момент включения в исследование составило 138,1/81,9 мм рт.ст., то есть было ниже тех цифр, при которых рекомендуется начало медикаментозной антигипертензивной терапии. В группе активного лечения по окончании исследования САД и ДАД, соответственно, было на $6,0 \pm 13,0$ мм рт.ст. и $3,0 \pm 8,0$ мм рт.ст. ниже, чем в группе контроля. Первая первичная комбинированная точка наступила

у 4,1% пациентов в группе лечения и у 4,4% в группе плацебо (ОР 0,93; 95% ДИ 0,79-1,1; $p=0,4$). Вторая первичная комбинированная точка наступила у 4,9% пациентов в группе лечения и у 5,2% в группе плацебо (ОР 0,95; 95% ДИ 0,81-1,11; $p=0,51$). Различий по числу инсультов и госпитализации из-за СС причин также не было. При подгрупповом анализе было выявлено, что применение кандесартана вместе с гипотиазидом снижало риск наступления, как первой (ОР 0,7395% ДИ 0,56-0,94), так и второй (ОР 0,7695% ДИ 0,60-0,96) первичной комбинированной точки в группе пациентов с исходным САД $>143,5$ мм рт.ст., в то время как в группах с более низким САД эффекта от терапии не было. В группе лечения было больше отмен в связи с симптомами гипотонии и головокружением (3,4% против 2,0%, $p<0,001$), но при этом число отмен активной терапии за счет синкопе, нарушений функции почек или изменений уровня калия в крови не отличалось между группами.

У пациентов, получавших терапию розувастатином и кандесартаном + гидрохлоротиазидом, отмечалось снижение ЛПНП на 0,87 ммоль/л и снижение САД на 6,2 мм рт.ст. больше в сравнении с группой плацебо. Первая первичная комбинированная точка наступила у 3,6% пациентов в группе лечения и у 5,0% — в группе плацебо (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56-0,90; $p=0,005$). Вторая первичная конечная точка наступила у 4,3% пациентов в группе лечения и у 5,9% — в группе плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57-0,89; $p=0,003$). При этом число отмен из-за терапии было одинаковым в группе терапии и контроля (26,3% и 28,8%, соответственно) [29].

Анализ вклада разных компонентов терапии в снижение риска первичной конечной точки продемонстрировал, что эффект от комбинированной терапии больше у пациентов с САД выше 143 мм рт.ст. в сравнении с пациентами с более низкими цифрами САД, и у пациентов с САД выше 143 мм рт.ст. наблюдается сравнимый вклад в терапию розувастатина и комбинации кандесартана с гипотиазидом.

Таким образом, использование комбинации липофильного блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана и проблемного, с метаболической точки зрения, гидрохлоротиазида у пациентов без заболевания сердца, имеющих умеренный риск сердечно-сосудистых событий, при САД $>143,5$ мм рт.ст. снизило риск наступления сердечно-сосудистой смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, реваскуляризации, сердечной недостаточности или успешной реанимации по поводу остановки сердца.

На практике это означает целесообразность начала комбинированной терапии с использованием блокатора РААС и диуретика при САД ниже 160 мм рт.ст. и умеренном риске сердечно-сосудистых осложнений. При этом комбинированная гиполипидемиче-

ская терапия с использованием розувастатина и тиазидсодержащей комбинации обладала синергизмом, а не антагонизмом в отношении анонсированных конечных точек.

Экстраполяция результатов исследования HOPE-3 на другие препараты выдвигает на особое место рамиприл, потому что он не только, как и кандесартан, отличается высокой липофильностью, но и продемонстрировал эффективность при высоком нормальном давлении в исследовании PHARAO study (Prevention of Hypertension with the Angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril in patients with high normal blood pressure), как и кандесартан в исследовании TROPHY (Trial Of Preventing Hypertension).

Косвенный вклад в поддержку тиазидсодержащих комбинаций оказало также исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), целью которого была оценка преимущества снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт.ст. у больных с исходным САД 130 мм рт.ст. или более и повышенным риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, но без СД [30].

В исследование были включены пациенты старше 50 лет, уровнем САД от 130 до 180 мм рт.ст. и повышенным риском развития осложнений ССЗ (наличие одного и более следующих критериев: наличие клинического или субклинического ССЗ, хроническая болезнь почек, кроме поликистоза почек, при рСКФ от 20 до менее 60 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела, риск развития ССЗ в течение 10 лет 15% или более по данным Фремингемской шкалы, возраст 75 лет или старше). В исследование не включали больных с сахарным диабетом или инсультом в анамнезе.

В одной группе пациентов планировалось достижение целевого уровня САД менее 140 мм рт.ст. (группа стандартного режима терапии — СРТ), а в другой группе — целевого уровня САД менее 120 мм рт.ст. (группа интенсивного режима терапии — ИРТ).

В качестве основного комбинированного показателя оценивали частоту развития ОИМ, инсульта, острой декомпенсации СН и смертность от осложнений ССЗ. В качестве дополнительных показателей оценивался комбинированный показатель, включающий компоненты основного показателя и общую смертность.

Через 1 год после рандомизации средний уровень САД в группе ИРТ и СРТ составил 121,4 и 136,2 мм рт.ст. и ДАД 68,7 и 76,3 мм рт.ст., соответственно. Через 3 года наблюдения в группах ИРТ и СРТ средний уровень САД составил 121,5 и 134,6 мм рт.ст., при использовании 2,8 и 1,8 антигипертензивных препаратов, соответственно. При этом частота использова-

ния препаратов, относящихся к каждому из классов, была выше в группе ИРТ.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, имели место в группах ИРТ и СРТ в 1,65% и 2,19% (отношение риска 0,75 при 95% ДИ от 0,64 до 0,89; $p < 0,001$), причем различие между группами становилось достоверным через 1 год после рандомизации.

Различие между группами по смертности становилось отчетливым через 2 года после рандомизации. В группе ИРТ по сравнению с группой СРТ средний относительный риск смерти от осложнений ССЗ достигал 43% ($p = 0,005$).

Авторами исследования был сделан вывод о том, что у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии СД снижение САД до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт.ст. приводит к достоверному снижению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе ИРТ.

Таким образом, для достижения более жесткого контроля АД у пациентов с исходно высоким риском ССО для его снижения требуется терапия с использованием более двух антигипертензивных препаратов с высокой частотой использования тиазидсодержащей комбинации (в группе ИРТ 77% получали блокаторы РАС и 67% — диуретики, в группе СРТ — соответственно, 55% и 43%). Следовательно, чтобы минимизировать частоту назначения тройной комбинации, которая потенциально уменьшает приверженность к терапии в силу того, что такие фиксированные комбинации практически отсутствуют, необходимы двойные комбинации с максимально выраженным гипотензивным эффектом, а такой комбинацией является рамиприл 5 мг + ГХТЗ 25 мг.

Итак, комбинацию рамиприл + ГХТЗ рационально использовать у больных АГ с умеренным и низким сердечно-сосудистым риском; при необходимости достижения более жесткого контроля АД (в том числе и в качестве основы для тройной терапии), а также для лечения больных АГ в сочетании с такой коморбидной патологией, как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая СН, СД, недиабетическая нефропатия.

В 2016 г в арсенале практического врача появилась еще одна фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлоротиазида — Рамазид Н (СиЭнВиТи, входящий в группу Ксантис Фарма). Это генерический препарат, имеющий доступную стоимость лечения и доказанную биоэквивалентность, что делает возможным его назначение широкому кругу пациентов.

Литература

- Leonova MV, Shteinberg LL, Belousov YB, et al. Pharmacoepidemiology of hypertension in Russia: analysis of commitment of doctors (according to the study PIFAGOR IV). *Sistemnye gipertenzii* 2015; 1: 19-25. Russian (Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). *Системные гипертензии* 2015; 1: 19-25).
- Nedogoda S.V. Diuretics in arterial hypertension: angels and demons. *Russ J Cardiol.* 2013; 3 (101): 62-66. Russian (Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны. *Российский кардиологический журнал* 2013; 3 (101): 62-66).
- Messerli FH, Makani H, Bangalore S, et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. *European Meeting on Hypertension*; June 12-16, 2009; Milan, Italy. Abstract LB1.3.
- Chen JMH, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007187.
- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Pal C, et al. 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): 1325-34.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
- Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. Combined Effect of Angiotensin II Receptor Blocker and Either a Calcium Channel Blocker or Diuretic on Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure The Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study *Hypertension* 2012; 59: 1132-8.
- Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension* 2006; 48(2): 219-24.
- Bhushan B, Gupta S, Khajuria V, et al. Comparative Efficacy and Safety of Triple Therapy (Ramipril, Telmisartan, Hydrochlorothiazide) Vs Dual AntiHypertensive Therapy (Ramipril or Telmisartan, Hydrochlorothiazide) in Stage 2 Hypertensive Patients *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; 8(8): 25-8.
- Jagar B, Vozelj S, Golob J. Ramipril and ramipril fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertensive patients *Kardiolist* 2010; 5(7): 100.
- Scholze J. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. *Journal of Hypertension*; 1993; 11: 217-21.
- Heidbreder D, et al. Combination of Ramipril and Hydrochlorothiazide in the Treatment of Mild to Moderate Hypertension: Part 1-A Double-Blind, Comparative, Multicenter Study in Nonresponders to Ramipril Monotherapy. *Clin. Cardiol.* 1992; 15: 904-10.
- Modesti PA, Rocchi F, Tedeschini RC, et al. Blood Pressure Response to Combination Therapy with Ramipril or Captopril Plus Hydrochlorothiazide: A Randomized, Active-Controlled, Crossover Study *Curr Ther Res* 2001; 62: 16-25.
- Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. 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): 919-25.
- Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function *Amer. J. Cardiology* 2001; 87 (9): 1058-63.
- Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) *Circulation* 2000; 102 (15): 1748-54.
- Kaplan NM. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators *Clin Ther.* 1996; 18 (4): 658-70.
- Livre M, Guret P, Gayet C. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. *HYCAR Study Group Hypertension* 1995; 25 (1): 92-7.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators *Lancet* 1993; 342 (8875): 821-8.
- Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy Lancet* 1997; 349: 1493-7.
- Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, 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 *Amer. J. Cardiology* 2002; 90 (10): 1045-9.
- 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; 22 (355): 253-9.
- 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 *New Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145-53.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease *New Engl. J. Med.* 2004; 351 (20): 2058-68.
- Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement *Amer. Heart J.* 1991; 121 (Pt 1): 1244-63.
- 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: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) *BMJ* 2004; 328 (7438): 495.
- Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial *JAMA* 2002; 288 (19): 2421-31.
- Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria *Lancet* 1999; 354: 359-64.
- Carl J. Pepine HOPE-TOO: Extended use of ACEI reduces CV risk and new diabetes, independent of baseline risk *Data Alert www.VBWG.org*
- Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.