

Універсальні протективні властивості раміприлу: від сповільнення розвитку цукрового діабету до життєзберігаючих властивостей

О.М. БАРНА¹, д. мед. н., професор; А.Я. БАЗИЛЕВИЧ², д. мед. н., доцент

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ;
²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Резюме

Универсальные протективные свойства рамиприла: от предупреждения развития сахарного диабета до жизнесберегающих свойств

О.Н. Барна, А.Я. Базилевич

Один из наиболее изученных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – рамиприл – обладает уникальными свойствами органопротекторного действия, в частности, кардиопротекции. В статье отражены многочисленные свойства рамиприла: нефропротекторное действие, способность предупреждать развитие сахарного диабета, противодействовать развитию атеросклероза периферических сосудов. Рамиприл обладает целым рядом уникальных свойств по сравнению с другими ингибиторами АПФ, и его действие, в основном, направлено на снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований у рамиприла имеется весомая клинически доказательная база эффективности при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, нефропатиях различного генеза, сахарном диабете, у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Доказана эффективность рамиприла, начиная с его противодиабетического действия до отдаления жестких конечных точек, в том числе смерти. Длительный прием препарата приводит к значительному снижению риска развития новых случаев сахарного диабета 2-го типа. Лечение рамиприлом противодействует развитию основных сердечно-сосудистых осложнений и снижает риск смерти.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы АПФ, рамиприл

Summary

Multifunctional Protective Action of Ramipril: from the Prevention of Diabetes to the Development of Life-Saving Properties

O. Barna, A. Bazilevich

One of the best studied ACE inhibitors – ramipril – has demonstrated unique organoprotective action, and, specifically, prominent cardioprotective effect. The article covers numerous beneficial properties of ramipril, such as its nephroprotective effects, the ability to prevent the development of diabetes and combat the development of atherosclerosis of peripheral vessels. Ramipril has a number of unique properties, compared with other ACE inhibitors, and its action is mainly aimed at reducing the risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death in patients at high cardiovascular risk. According to the results of randomized clinical trials, the ramipril has an important clinical evidence base for its efficacy in treatment of hypertension, heart failure, nephropathies of different genesis, and diabetes in patients with high cardiovascular risk. The efficacy of ramipril has been shown in various areas, to begin with its antidiabetic action, and up to the postponement of tough endpoints, including death. Prolonged intake of the drug leads to a significant reduction in the risk of new cases of type 2 diabetes. Ramipril treatment prevents the development of major cardiovascular complications and reduces the risk of death.

Key words: cardiovascular risk, diabetes type 2, ACE inhibitors, ramipril

Обговоривши в попередніх номерах журналу питання кардіопротективних властивостей, здатності попереджувати інсульт і сповільнювати розвиток атеросклерозу, в цій публікації йтиметься про такі напрями різнобічного впливу цього препарату:

- здатність попереджувати розвиток цукрового діабету;
- нефропротекторна дія;
- протидія розвитку атеросклерозу периферичних судин;
- захист від летальних наслідків.

Зважаючи на все вищесказане, складається враження, що раміприл – просто унікальний інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Або це – просто реклама...

Для протидії скептицизму сучасна методологія медичної науки наділила нас потужною зброєю – доказовою медициною. А саме з її позицій ми маємо найбільш вагомі дані щодо дійсно унікальної органопротекторної дії одного з найбільш вивчених ІАПФ – раміприлу. Вагомо, що це один із двох препаратів даної групи, у яких FDA у 2009 році визнала специфічний, не характерний для всіх ІАПФ напрям дії – кардіоваскулярну протекцію. З іншого боку, розглядаючи практичні аспекти застосування раміприлу, не може не схилити на його користь той факт, що препарат внесений багатьма національними товариствами як стандарт лікування пацієнтів високого і дуже високого ризику. І переважній більшості наших



Довіра препаратам KRKA — це довіра європейським інноваціям та високій якості

1

амприл®
раміприл

амприл® HL
раміприл і гідрохлортіазид

амприл® HD
раміприл і гідрохлортіазид



Амприл® — надійний контроль артеріального тиску з додатковими перевагами⁽¹⁻³⁾

Склад: раміприл; 1 таблетка містить 1,25 мг, або 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на ренін-ангіотенінову систему; інгібітори АПФ. Раміприл. Код АТС С09А А05. **Показання.** Лікування, в тому числі в складі комплексної терапії: артеріальної гіпертензії; застійної серцевої недостатності; навітря з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності в перші кілька днів після інфаркту міокарда, діабетичної або недиабетичної нефропатії. Зменшення ризику інфаркту міокарда, інсульту і серцево-судинної смертності у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань, в тому числі з ішемічною хворобою серця (визначено від наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда), інсульту, захворюванням периферичних артерій. **Побічні ефекти.** Можливі: такіїдартія, периферичний набряк, приливи крові до обличчя, відчуття серцебиття, порушення ортостатичної регуляції, стенокардія, серцеві аритмії, очкова артеріальна гіпотензія, головний біль, порушення рівноваги, слабкість, сонливість, запалорочення або уповільнення реакції, стомлюваність, нервова збудливість, депресія, пригнічений настрій. Порушення зору. Дізн в уухах, розлади слуху. Підвищення рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові (ймовірність зростає при додатковому застосуванні диуретиків). Сухий (непродуктивний) кашель. Ангіоневротичний набряк, тяжкі анафілактичні або анафілатоїдні реакції, висипання, свербіж, кропив'язка. Нудота, підвищення сироваткових рівнів ферментів печінки та/або ліпорубіну. Зменшення кількості червоних кров'яних тілець і гемоглобіну, кількості білих кров'яних тілець і тромбоцитів, агранулоцитоз, пancytopenia і притуплення кісткового мозку. **Фармакологічні властивості.** Раміприлат — це потужний інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) тривалої дії. У пацієнтів з гіпертензивною гіпотензією і гемодинамічно для зумовлена розширенням судин і зниженням загального периферичного опору судин, в результаті чого поступово зникається артеріальний тиск. Протягом тривалого лікування відбувається зменшення гіпертрофії лівого шлуночка. Раміприл також ефективний препарат для лікування застійної серцевої недостатності. У пацієнтів з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності після гострого інфаркту міокарда він зменшує ризик раптової смерті, а також загальної смерті і потребу в проведенні ревазуляризації. У хворих на цукровий діабет, а також у інших пацієнтів раміприл значно знижує ймовірність мікроальбумінурії і ризику розвитку нефропатії. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Інформація для використання в професійній діяльності медичним та фармацевтичним працівниками. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Рл: № UA4903/01/01 від 16.09.2011; № UA4903/01/02 від 16.09.2011; № UA4903/01/03 від 16.09.2011; № UA4903/01/04 від 16.09.2011; № UA4903/02/01 від 06.08.2007; № UA4903/02/02 від 06.08.2007.

1. Koyama O Yu et al. Clinico-Economical Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya (Kardiology)* 2008; 6: 51-4. 2. Sokolova LA, Zemetenko JJ, Jergova JA. The possibilities of using ACE inhibitors-rampiril in the prophylaxis of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, complicated with left ventricular hypertrophy. *Serdce: zhurnal dla prakticheskikh vrachej (Heart: journal for practicing doctors)* 2009; 9 (8): 138-42. 3. Majumka SO, Kabanadze MV. Major IV. Comparative evaluation of nephroprotective affect of ramipril in men and women with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Problemi zhenskogo zdorov'ya (Problems of women's health)* 2008; 1 (2): 66-73.

За детальнішою інформацією звертайтеся:

ТОВ «KRKA УКРАЇНА» 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42, тел.: +380 44 354-26-68, +380 44 354-26-67, веб-сайт: www.krka.ua, ен. пошта: ukraine@krka.biz



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою — створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

пацієнтів цієї категорії, які консультовані або пройшли інвазивні втручання в європейських клініках, як ІАПФ іноземні колеги рекомендують саме раміприл.

Спробуємо переконати читачів нашої рубрики в тому, що раміприл – надійний ІАПФ, що має доведену ефективність – від антидіабетичної дії до віддалення жорстких кінцевих точок, в тому числі смерті. Життєво важливо те, що раміприлу властива низка унікальних властивостей порівняно з іншими ІАПФ, його дія спрямована, головним чином, на зниження ризику розвитку інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смертності у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком.

Антидіабетична дія раміприлу

Цю властивість препарату можна пояснити як покращенням секреції інсуліну (за рахунок усунення гіпокаліємії та поліпшення кровопостачання підшлункової залози), так і підвищенням чутливості тканин до дії інсуліну (за рахунок підвищення кровопостачання тканин, що споживають інсулін та глюкозу, а також збільшення локальної продукції оксиду азоту, що посилює ефект інсуліну) (Yusuf S. et al., 2001). Справді, у масштабних контрольованих дослідженнях було доведено, що прийом раміприлу натще пацієнтами з дисліпідемією та хворими з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) спричиняє помірне зниження концентрації глюкози в крові, зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, підвищення толерантності до глюкози (HOPE Study). У дослідженні HOPE було встановлено, що тривале (в середньому 4,5 роки) лікування раміприлом зумовлює значне зниження ризику розвитку нових випадків цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. При подальшому спостереженні хворих ефект тривав ще протягом понад 2,5 років і навіть ставав більш вираженим (рис. 1).

Стимуляція раміприлом функції ендотелію

Ендотелій відіграє ключову роль у забезпеченні гомеостазу судинної системи, регулюючи розмір просвіту судин і текучість крові. Здебільшого це забезпечується шляхом синтезу ендотелієм оксиду азоту. Вазопротекторні функції NO полягають у модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, блокуванні окислення ліпопротеїдів низької щільності, пригніченні адгезії моноцитів та тромбоцитів до судинної стінки. Крім того, NO пригнічує експресію прозапальних генів судинної стінки. Існує два варіанти фізіологічної секреторної активності ендотелію – базальна (синтез оксиду азоту, простагліцину) і стимульована секреція, тобто виділення біологічно активних речовин при стимуляції або ушкодженні ендотелію (фактор фон Віллебранда, активатор тканинного плазміногену, ендотелін-1 та інші). Фізіологічний механізм порушується практично при всіх значних захворюваннях системи кровообігу (артеріальній гіпертензії, ожирінні, цукровому діабеті, атеросклерозі), що сприяє розвитку уражень органів-мішеней (серця, мозку, нирок, судин). Виникає ендотеліальна дисфункція – неадекватне утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин: здатність вивільняти клітинами ендотелію релаксуючі фактори зменшується, в той час як утворення суди-

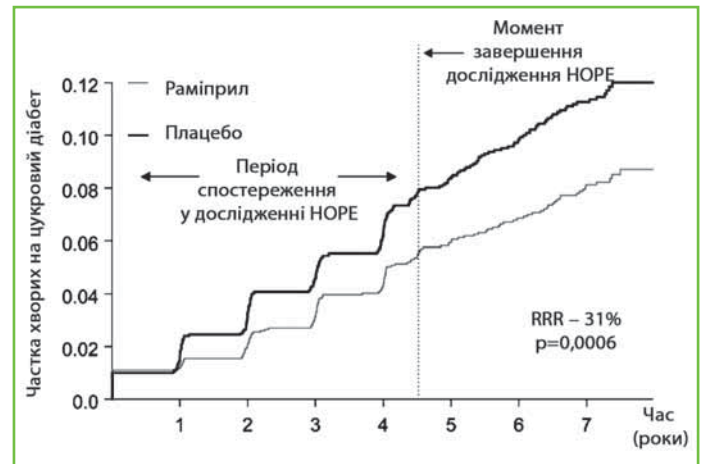


Рис. 1. Ймовірність розвитку цукрового діабету за умови лікування раміприлом порівняно з прийомом плацебо (дані досліджень HOPE і HOPE TOO Investigators; DREAM Trial Investigators)

Примітка: RRR – співвідношення коефіцієнтів частот.

нозвужуючих факторів зберігається або збільшується, різко змінюється спектр біологічно активних речовин – виділяються агреганти, коагулянти, вазоконстриктори.

Раміприл стимулює синтез ендотелієм оксиду азоту за рахунок перешкоджання розпаду брадикініну і пригнічення оксидативного стресу, спричиненого активністю РААС. Цей ефект залежить від дози лікарського засобу. Він не лише сприяє нормалізації системного артеріального тиску (АТ), але й досягненню багатьох інших вторинних терапевтичних результатів. Зокрема, збільшується кровоток у нирках, інших органах і тканинах, підвищується чутливість тканин до дії інсуліну, знижується резистентність до дії ліків (зокрема нітратів). Відзначено зниження показників запалення: інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини α (ФНО- α) в групі раміприлу. При цьому зниження рівня протизапальних цитокінів на фоні терапії з використанням ІАПФ супроводжується поліпшенням функціонального класу хронічної серцевої недостатності (ХСН), переважно у жінок. Протягом 6 місяців терапії раміприл знижує вміст одного з маркерів ендотеліальної дисфункції фактора фон Віллебранда в середньому на 15%. У пацієнтів із ЦД спостерігається ще більш виражене зниження цього показника на фоні застосування раміприлу – на 24%.

Лікування раміприлом запобігає ураженню периферичних артерій

Перемежована кульгавість (ПК) – найбільш поширений у клінічній практиці синдром ураження периферичних артерій. Як правило, ПК зустрічається в комбінації з іншими ССЗ, обтяжує їх перебіг, впливає на якість життя пацієнтів, важко піддається лікуванню. У зв'язку з цим перспективною видається здатність раміприлу значно зменшувати прояви ПК (збільшується відстань, яку може пройти пацієнт до появи болю в ногах, тривалість і темп ходьби, здатність хворого підніматися сходами). Це підтверджено в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні у хворих

на ПК, які протягом 24 тижнів отримували терапію раміприлом. Водночас, у хворих з явною артеріальною недостатністю нижніх кінцівок або у тих, у кого вона розвивається, застосування раміприлу забезпечує зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смерті.

Вплив раміприлу на ризик смерті

Здатність раміприлу значно зменшувати небезпеку смерті, зокрема серцево-судинної смерті (на 26%), раптової смерті, смерті від будь-яких причин, найбільш переконливо доведена в рамках дослідження HOPE (рис. 2) і підтверджена результатами низки інших досліджень (AIRE, APRES).

Головний дослідник HOPE професор Салім Юсуф заявив щодо результатів дослідження: «Раміприл може запобігати понад 1 млн передчасних смертей щороку – і це одне з найважливіших відкриттів у лікуванні захворювань серця у світі».

Нагадаю, що результати одного з найбільш видатних в історії доказової медицини досліджень HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study), спрямованого на вивчення ефектів раміприлу, показали, що в групі пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень раміприл у дозі 10 мг на добу запобігає розвитку серцево-судинних катастроф: інфаркту, інсульту, раптової смерті в цілому на 22%, в тому числі інфаркту міокарда – на 20%, всіх випадків інсульту – на 32%, фатального інсульту – на 61%, прогресування серцевої недостатності – на 23%, виникненню ЦД 2-го типу – на 34%. Крім того, раміприл уповільнює прогресування атеросклерозу та зменшує необхідність ангіохірургічних втручань. У дослідженні HOPE взяли участь 9297 пацієнтів високого ризику (віком 55 років і старше), які мали ССЗ або ЦД у поєднанні принаймні зі ще одним серцево-судинним фактором ризику, у яких були відсутні зниження фракції серцевого викиду або серцева недостатність.

Ефективні дози раміприлу

Навіть при прийомі дуже малих доз раміприлу (1,25 мг на добу) спостерігаються окремі протективні ефекти – зменшується виді-

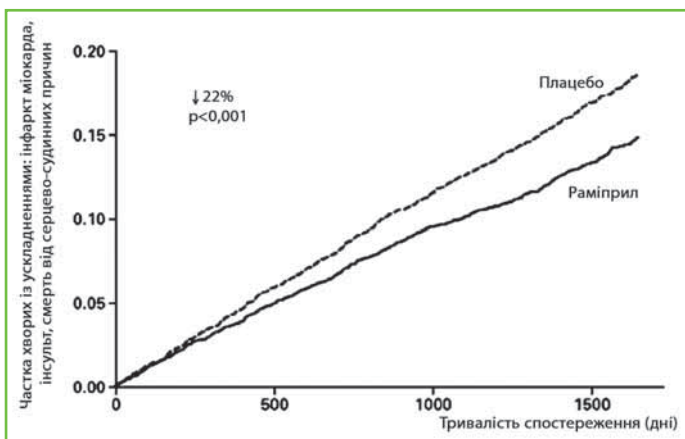


Рис. 2. Динаміка основних серцево-судинних ускладнень (комбінація інфаркту міокарда, інсульту і смерті від серцево-судинних причин) при лікуванні раміприлом і прийомі плацебо (дані дослідження HOPE; Yusuf S. et al., 2000)

лення білка із сечею у хворих на ЦД 2-го типу (дослідження DIABHYCAR), знижується гіпертрофія міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію (дослідження HYCAR). Разом з тим, важливо підкреслити, що в першому із названих досліджень не відзначено зменшення ймовірності серцево-судинних ускладнень і розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності, а в другому не спостерігалось значної гіпотензивної дії. У дослідженні LORAMI застосування малих доз раміприлу у хворих на ішемічну хворобу серця не зумовило появу самостійних антиішемічних кардіальних ефектів. Досвід численних великих клінічних досліджень показує, що основні протективні ефекти з'являються при застосуванні раміприлу в дозі 5–10 мг на добу.

Стійкість протективних ефектів раміприлу

У низці великих досліджень (HOPE TOO / HOPE Study Extension; AIRE Extension study, APRES – Angiotensin converting enzyme inhibition Post REvascularization Study) спостереження за хворими, які отримували лікування раміприлом, було досить тривалим. Як наслідок – були отримані докази того, що безперервний прийом препарату забезпечує стійкий протективний ефект. Зокрема, у дослідженні AIREX спостереження тривало понад 4 роки, в дослідженні APRES – близько 6 років, у дослідженні HOPE TOO – понад 7 років.

Порівняльна ефективність раміприлу

Слід зазначити, що у ІАПФ зовсім не схожі молекули. Проте якщо за ефектами відрізняються навіть майже ідентичні молекули, чому ефекти таких різних молекул мають бути подібними? Виходячи з цього, дія ІАПФ не може бути абсолютно однаковою. Ще одним доказом неодмінних відмінностей ІАПФ між собою є розмаїття їхніх класифікацій: за наявністю або відсутністю первинної актив-

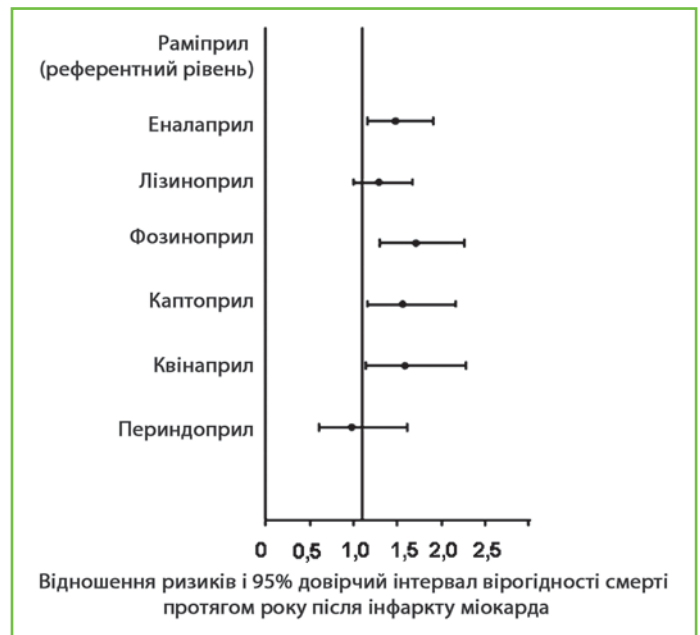


Рис. 3. Ризик смерті в постінфарктний період серед пацієнтів, яким проводилося лікування інгібіторами АПФ (Pilate L. et al., 2004)

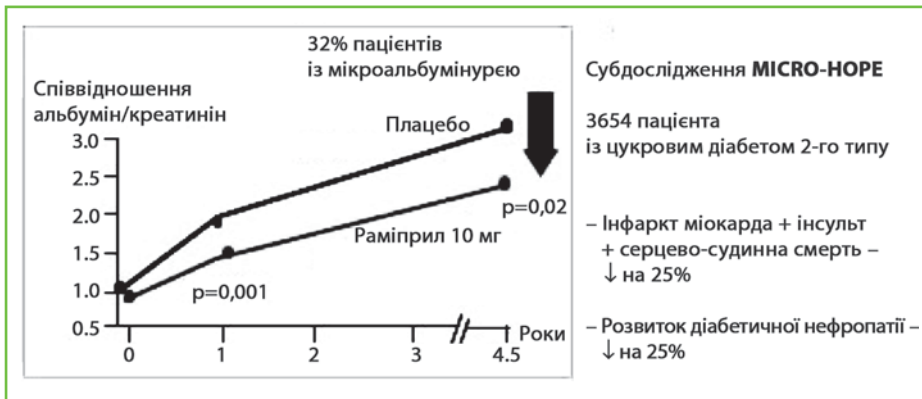


Рис. 4. Нейропротекторний ефект раміпрілу при діабетичній нефропатії

ності, за шляхами виведення, наявністю у формулі сірки або фосфору тощо. Відомості про переважну ефективність раміпрілу порівняно з іншими ІАПФ обмежені. Привертають увагу результати великого когортного кооперативного ретроспективного дослідження, виконаного в 109 лікарнях Канади, яке включало 18 453 хворих віком 65 років і старше, госпіталізованих у зв'язку з гострим інфарктом міокарда в 1996–2000 рр. і виписаних додому. Для подальшого аналізу ефективності враховувалися випадки призначення ІАПФ за умови, що хворі починали приймати ці лікарські засоби не пізніше 30-го дня після виписки зі стаціонару і продовжували лікуватися не менше одного року. Таких хворих було 7512 осіб. В середньому період спостереження за хворими становив 2,3 року з моменту виписки з лікарні. Лікування еналаприлом, фозиноприлом, каптоприлом, квінаприлом і лізиноприлом супроводжувалося вищою смертністю, ніж терапія раміпрілом

(рис. 3). Лише у хворих, яким проводилося лікування периндоприлом, показники достовірно не відрізнялися – смертність була дещо нижчою, ніж у групі раміпрілу. Важливо те, що всі ІАПФ знижують АТ, але тільки раміпріл зберігає життя хворих із високим ризиком смерті від ССЗ.

Нефропротекторні властивості раміпрілу

У субдослідженні MICRO-HOPE оцінювався вплив тривалого прийому раміпрілу і/або препаратів вітаміну Е на серцево-судинну захворюваність і смертність у 3654 пацієнтів із ЦД 2-го типу (39,3% популяції HOPE). Первинна комбінована кінцева точка – інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинна смерть – була зафіксована в групі раміпрілу на 25% рідше. Крім того, раміпріл на 24% знижував ризик розвитку діабетичної нефропатії. Таким чином, було підтверджено нефропротективний ефект цього ІАПФ (рис. 4).

Отже, раміпріл – важливий представник групи ІАПФ. Як показують результати рандомізованих клінічних досліджень, раміпріл має ґрунтовну доказову основу ефективності при артеріальній гіпертензії, інфаркті міокарда, інсульті, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності, нефропатіях різного генезу, цукровому діабеті і, найголовніше, в цілому у хворих з високим серцево-судинним ризиком. Його сміливо можна вважати унікальним і високоефективним засобом захисту серця, судин, мозку, нирок від уражень, типових для кардіоваскулярного континуума. Лікування раміпрілом протидіє розвитку основних серцево-судинних ускладнень і зменшує ризик смерті.

Література

- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355 (9200). – P. 253–259.
- Ghiadoni L., Versari D., Magagna A. et al. Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (2). – P. 361–366.
- Ahimastos A.A., Lawler A., Reid C.M. et al. Ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144 (9). – P. 660–664.
- Holecki M., Szwedczek J., Chudek J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure – are they important for doctors? // *Pharmacol. Rep.* – 2011. – Vol. 63 (3). – P. 740–751.
- Jarvis S. Angiotensin receptor blockers in clinical practice – implications of the ONTARGET study // *J. Int. Med. Res.* – 2012. – Vol. 40 (1). – P. 10–17.
- 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. – Vol. 103 (7). – P. 919–925.
- Otto A., Fontaine J., Berkenboom G. Ramipril treatment protects against nitrate-induced oxidative stress in eNOS: An implication of the NADPH oxidase pathway // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 48 (1). – P. 842–849.
- Solehian O., Healey J., Stamler B. et al.; HOPE Investigators. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154 (3). – P. 448–453.
- Presta P., Minutolo R., Iodice C. et al. Renin-angiotensin system inhibitors reduce the progression of mesangioliferative glomerulonephritis: 10 year follow-up // *Eur. J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 22 (6). – P. e90–94.
- Schmieder R.E., Delles C., Mimran A. et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30 (6). – P. 1351–1356.
- Stoll G., Bendzus M. Inflammation and Atherosclerosis. Novel Insights Into Plaque Formation and Destabilization // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37 (7). – P. 1923–1932.
- Teo K.K., Mitchell L.B., Pogue J. et al.; 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. – Vol. 110 (11). – P. 1413–1417.
- Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C. et al.; DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355 (15). – P. 1551–1562.
- Wharton W., Stein J.H., Korcarz C. et al. The effects of ramipril in individuals at risk for Alzheimer's disease: results of a pilot clinical trial // *J. Alzheimers Dis.* – 2012. – Vol. 32 (1). – P. 147–156.
- Willoughby S.R., Rajendran S., Chan W.P. et al. Ramipril sensitizes platelets to nitric oxide: implications for therapy in high-risk patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60 (10). – P. 887–894.