

Połączenie ramiprilu z amlodipiną — dlaczego niezastąpione w praktyce klinicznej?

Ramipril/amlodipine fixed-dose combination — why is it irreplaceable in clinical practice?

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Pozycja preparatów złożonych (FDC) jest na tyle mocno ugruntowana w wytycznych zarówno Europejskiego, jak i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, że większość wprowadzonych obecnie do terapii preparatów stanowią właśnie FDC. Niemniej, sięgając po preparat złożony, zarówno podczas rozpoczynania, jak i kontynuowania leczenia nadciśnienia tętniczego, należy wybierać leki o udowodnionej skuteczności klinicznej, których zastosowanie będzie się łączyło z dodatkowymi korzyściami w zakresie poprawy rokowania pacjentów. Preparat złożony zawierający w jednej tabletkę ramipril i amlodipinę spełnia te wymagania, cechując się jednocześnie wysoką skutecznością hipotensyjną i dobrą tolerancją przez pacjentów.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (3), 115–119

Słowa kluczowe: ramipril, amlodipina, preparaty złożone

ABSTRACT

Fixed-dose combination (FDC) is well established in the guidelines of both the European Society and the Polish Society of Hypertension, with the majority of new drugs being FDC. Nevertheless, by referring to a combination preparation both at onset and continuation of the treatment of hypertension, one should resort to molecules with proven clinical efficacy, which will be associated with additional benefits in improving patient prognosis. The FDC containing ramipril and amlodipine in one tablet fulfills these requirements, but also has high antihypertensive efficacy and good tolerability among patients.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (3), 115–119

Key words: ramipril, amlodipine, fixed-dose combination

WPROWADZENIE

Lekarze praktycy mogą zauważyć, że obecnie na rynku farmaceutycznym większość nowych prepa-

ratów stanowią nie leki zawierające nowo opatentowane molekuly, ale preparaty zawierające dobrze znane i szeroko stosowane substancje, w odniesieniu do których jest już wiele doświadczeń płynących z dotychczasowej praktyki klinicznej. Pozycja preparatów złożonych jest bardzo mocno ugruntowana w wytycznych zarówno Europejskiego Towarzystwa

Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension*), jak i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [1, 2]. Obecnie preparaty złożone nie służą tylko do kontynuowania terapii, są również bardzo pomocne w rozpoczynaniu leczenia nadciśnienia tętniczego. Być może, należy się pokusić o stwierdzenie, że ze względu na swoje korzystne

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

właściwości za jakiś czas będą preferowane u wszystkich pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie nadciśnienia tętniczego. Odpowiedzi na to pytanie dostarczą prawdopodobnie nowe wytyczne ESH, które się pojawią już w 2018 roku. Wybór preparatu złożonego nie może być jednak przypadkowy. Sięgając po konkretny preparat, zawsze należy się kierować kilkoma zasadami, które podsumowano poniżej.

ZASADA 1. PREPARATY ZŁOŻONE POWINNY BYĆ OPARTE NA SUBSTANCJACH, W ODNIESIENIU DO KTÓRYCH ISTNIEJE DOŚWIADCZENIE W DOTYCHCZASOWEJ PRAKTYCE

Stosowanie niektórych molekuł hipotensyjnych wydaje się poparte dowodami klinicznymi znacznie lepiej ugruntowanymi w praktyce klinicznej niż w przypadku innych leków. Niewątpliwie jedną z najlepiej przebadanych w kardiologii molekuł jest ramipril. Przy okazji jego omawiania należy wspomnieć tylko najważniejsze badania, takie jak: *Heart Outcomes The Prevention Evaluation (alias HOPE, HOPE-TOO, MICRO-HOPE, Acute Infarction Efficacy Ramipril (alias AIRE)* [3–6]. Na podstawie wyników tych badań stwierdzono, że między innymi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, obarczonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym czy po zawale serca zastosowanie ramiprilu łączy się z obniżeniem ryzyka wystąpienia punktów końcowych, takich jak zawał serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych czy zgon. Wykazano także, że ramipril zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz poprawia rokowanie u pacjentów w zakresie funkcji poznawczych [7].

Z kolei amlodipina jest przedstawicielem antagonistów wapnia, czyli

leków najpowszechniej stosowanych jako połączenie z inną substancją aktywną w lekach hipotensyjnych. Co więcej, amlodipina jest jednym z najczęściej stosowanych przedstawicieli tej grupy. Cechuje ją istotna skuteczność hipotensyjna obserwowana zarówno w połączeniach z innymi lekami, jak i w monoterapii. Ponadto jej stosowanie powoduje niewielkie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [8].

ZASADA 2. O SKUTECZNOŚCI POŁĄCZENIA LEKOWEGO NIE ŚWIADCZĄ WYŁĄCZNIE WYNIKI BADAŃ POSZCZEGÓLNYCH SUBSTANCJI; NALEŻY SIĘ OPIERAĆ NA DANYCH Z BADAŃ KLINICZNYCH, W KTÓRYCH OBA TE LEKI STOSOWANO ŁĄCZNIE

Niemniej, wybierając rodzaj leczenia hipotensyjnego za pomocą preparatu złożonego, należy się kierować przede wszystkim wynikami badań, w których bezpośrednio oceniano preparat złożony, a nie dwie molekuly w nim zawarte stosowane w monoterapii. Jednym z istotnych badań, na podstawie których wprowadzono połączenie ramiprilu i amlodipiny do terapii, było ATAR [9]. W badaniu ATAR, trwającym 18 tygodni, prospektywnym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z randomizacją, oceniano pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. lub 2. stopnia. Pacjentów tych poddano randomizacji do przyjmowania amlodipiny w dawce 2,5 mg/dobę lub preparatu złożonego zawierającego amlodipinę/ramipril w dawkach 2,5/2,5 mg. Po okresie obserwacji, w razie potrzeby, dawki leków zwiększano do 5/5 lub 10/10 mg (amlodipina/ramipril) oraz 5 lub 10 mg (amlodipina w monoterapii). Pierwotnym punktem końcowym były wartości ciśnienia tętni-

czego osiągnięte po leczeniu. Badanie ukończyło 222 pacjentów. Średnie wartości ciśnienia oceniane na podstawie ambulatoryjnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) w przypadku 24-godzinnego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego były istotnie niższe u pacjentów leczonych preparatem złożonym niż u pacjentów, u których stosowano jedynie monoterapię amlodipiną ($-20,76$ [1,25] v. $-15,80$ [1,18] mm Hg oraz $-11,71$ [0,78] v. $-8,61$ [0,74] mm Hg). Odnotowano większą częstość występowania działań niepożądanych w grupie poddanej monoterapii, ale różnica nie była istotna statystycznie. Co ciekawe, u pacjentów leczonych preparatem złożonym obserwowano mniejszą częstość występowania obrzęków kończyn dolnych, które są najczęściej występującym powikłaniem leczenia antagonistą wapnia (7,6% v. 18,7%; $p = 0,011$).

Przeprowadzono również podobne badanie, w którym porównano ramipril w monoterapii z leczeniem złożonym [10]. W badaniu tym oceniono różnice w zakresie skuteczności ramiprilu stosowanego samodzielnie i w skojarzeniu z amlodipiną u pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Objęto nim dwie grupy pacjentów — do grupy A włączono osoby leczone samym ramiprilem (5 mg), a grupa B obejmowała chorych leczonych kombinacją ramiprilu (5 mg) i amlodipiny (2,5 mg) przez 6 tygodni. Na podstawie badania dowiedziano, że docelowe wartości ciśnienia tętniczego zostały osiągnięte i trwale utrzymywano w grupie leczonej ramiprilem i amlodipiną.

Powyższe informacje potwierdziły także wstępne wyniki nowych obserwacji opublikowanych podczas zjazdu ESH [11]. Celem badania

o akronimem RAMSES była ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz korzyści ze stosowania preparatu złożonego zawierającego ramipril i amlodipinę u pacjentów z zespołem metabolicznym i łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, które występowało mimo dotychczasowego leczenia hipotensyjnego. Zespół metaboliczny jest jednostką chorobową łączącą się z istotnie podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Mimo że zespołu tego nie ujęto w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) jako jedynego kryterium kwalifikującego pacjenta do określonej kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego, to występowanie kryteriów jego rozpoznania, obejmujących między innymi dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki węglowodanowej, kwalifikuje pacjentów do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w których prawidłowa kontrola czynników ryzyka jest niezmiernie ważna [12]. Badanie RAMSES przeprowadzono jako prospektywne, otwarte badanie obserwacyjne IV fazy z randomizacją, w którym obserwacja trwała 6 miesięcy i obejmowała trzy wizyty kontrolne. Włączono do niego 9052 osoby (spośród których 5707 ukończyło cały okres 6-miesięcznej obserwacji). Do badania zakwalifikowano pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, mimo stosowania dotychczasowego leczenia hipotensyjnego. Chorych tych poddano randomizacji do leczenia preparatem złożonym zawierającym ramipril i amlodipinę w dawkach 5/10 mg, 10/5 mg, 10/10 mg. W przypadku braku kontroli hipotensyjnej dawkę leku zwiększano. Pacjenci płci męskiej stanowili 47,9%, a średni wiek

Tabela 1. Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego związane z zastosowaniem ramiprilu i amlodipiny w postaci preparatu złożonego

Wizyta	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]	
	Skurczowe	Rozkurczowe
I	158,7	91,9
II	138,5	83,6
III	131,6	79,8

badanej populacji wynosił $61,3 \pm \pm 10,2$ roku. Wyniki obniżenia ciśnienia tętniczego, stwierdzone w trakcie poszczególnych wizyt kontrolnych, przedstawiono w tabeli 1.

Innym badaniem, w którym wykazano korzyści ze stosowania ramiprilu i amlodipiny w grupie pacjentów jeszcze bardziej obciążonych, czyli z występującą cukrzycą, było badanie RAMONA [13]. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym chorzy na cukrzycę, którzy zostali włączeni do badania RAMONA, byli osobami z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, które nie osiągnęły docelowych wartości ciśnienia tętniczego, mimo poprzedniej terapii. W ciągu 4 miesięcy obserwacji pacjenci wzięli udział w trzech wizytach (1. dzień = I wizyta, 1. miesiąc = II wizyta i 4. miesiąc = III wizyta), podczas których otrzymywali połączenie ramiprilu i amlodipiny 5/5, 5/10, 10/5 lub 10/10 z ewentualną zmianą dawki na podstawie decyzji lekarza prowadzącego. Docelowe ciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę wynosiło poniżej 140/85 mm Hg. W trakcie I wizyty przeprowadzono testy laboratoryjne, w tym zbadano morfologię, czynność nerek, stężenie elektrolitów, stężenie glukozy we krwi, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie kwasu moczowego, stężenie triglicerydów, przeprowadzono test funkcji wątroby, oznaczono kinazę kreatyniny oraz przeprowadzono analizę moczu. Średni wiek chorych na cukrzycę

wynosił $64,2 \pm 10,0$ lat; 707 (55,4%) chorych było mężczyznami. Docelowe ciśnienie tętnicze osiągnięto u 891 (69,8%) chorych na cukrzycę w trakcie III wizyty (pierwotny punkt końcowy). Średnie wartości ciśnienia tętniczego obniżyły się z $157,5/91,3 \pm 9,6/7,6$ mmHg (I wizyta) do $130,9/79,6 \pm 7,4/5,8$ mmHg (III wizyta). Jeśli chodzi o drugorzędowy punkt końcowy, to stężenie cholesterolu całkowitego zmniejszyło się z $5,50 \pm 1,13$ mmol/l (I wizyta) do $5,20 \pm 0,95$ mmol/l ($p = 0,000$), cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) — z $3,20 \pm 0,93$ mmol/l do $3,00 \pm 0,77$ mmol/l ($p = 0,000$), a triglicerydów — z $2,20 \pm 1,14$ mmol/l do $2,00 \pm 1,97$ mmol/l ($p = 0,000$), natomiast stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) wzrosło z $1,30 \pm 0,42$ do $1,35 \pm 0,30$ mmol/l ($p = 0,001$) do końca 4. miesiąca (III wizyta). Stężenie glukozy we krwi pacjenta z nadciśnieniem tętniczym obniżyło się z $7,20 \pm 1,88$ mmol/l do $6,70 \pm 1,38$ mmol/l ($p < 0,001$), a stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) — z $7,90 \pm 1,78\%$ do $7,60 \pm 1,83\%$ ($p < 0,001$). Różne kombinacje dawek ramiprilu/amlodipiny były dobrze tolerowane i nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku. Z faktów tych wynika, że omawiane połączenie jest nie tylko skuteczne hipotensyjnie, ale wykazuje także dodatkowe korzystne właściwości terapeutyczne.

W innym badaniu oceniono skuteczność ramiprilu i amlodipiny

u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (skurczowym i rozkurczowym), u których występowały przerost lewej komory serca oraz mikroalbuminuria [14]. Pacjenci z grupy A otrzymywali ramipril w dawce 5–10 mg raz/dobę, pacjenci z grupy B — amlodipinę w dawce 5–10 mg raz/dobę, zaś pacjenci z grupy C — ramipril i amlodipinę w postaci preparatu złożonego w takich samych dawkach, jak wymienione powyżej, przez 24 tygodnie. Wykazano, że ramipril w połączeniu z amlodipiną jest skuteczniejszy w kontrolowaniu nadciśnienia tętniczego niż obie molekuly stosowane osobno. Jest to tym ważniejsze, że badanie dotyczyło pacjentów, u których wystąpiły już powikłania nadciśnienia tętniczego.

W kolejnym badaniu oceniono wpływ połączenia tych leków na zmiany dotyczące tętnic szyjnych u pacjentów (średni wiek $69,34 \pm 7,13$ roku) leczonych ramiprilem i amlodipiną w stosunku do ramiprilu w monoterapii. Wyniki badania dowiodły, że terapia skojarzona ramiprilem z amlodipiną powoduje u pacjentów nie tylko istotniejszą redukcję wartości ciśnienia tętniczego, ale także hamuje postęp miażdżycy w tętnicach szyjnych w czasie 2 lat stosowania. W związku z tym jest także leczeniem plejotropowym, poprawiającym rokowanie pacjentów w okresie długoterminowym [15].

Ponadto ramipril i amlodipina wykazują wiele korzystnych, uzupełniających się wzajemnie działań plejotropowych, które są związane między innymi z poprawą funkcji śródbłonna, korzystnym działaniem na blaszkę miażdżycową, jak również korzystnym oddziaływaniem na sprawność pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych [16–18].

ZASADA 3. NALEŻY WYBIERAĆ PREPARATY, KTÓRE SĄ DOSTĘPNE W SZEROKIM SPEKTRUM DAWEK I CECHUJĄ SIĘ POTWIERDZONĄ DOBRĄ TOLERANCJĄ

Cytowane wyżej badania wskazują, że skuteczność leczenia hipotensyjnego osiągnąć można dopiero po pewnym czasie i po prawidłowym dostosowaniu dawki leku. Dlatego tak istotne jest, aby preparaty złożone były dostępne w zestawieniach zawierających kilka dawek leków — w przypadku ramiprilu 5 mg lub 10 mg, a w przypadku amlodipiny — 5 mg lub 10 mg. Ponadto na podstawie badań stwierdzono, że połączenie ramiprilu i amlodipiny jest nie tylko skuteczne, ale także znacznie lepiej tolerowane przez pacjentów niż inne preparaty złożone zawierające ramipril [19]. Celem jednego z takich badań było porównanie leczenia ramiprilem i amlodipiną oraz ramiprilem i hydrochlorotiazidem u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie danych dotyczących sprzedaży produktów leczniczych oceniano, ilu pacjentów przerywa leczenie. Po 2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia 42% pacjentów stosujących ramipril i hydrochlorotiazyd przerwało leczenie — wśród pacjentów stosujących ramipril i amlodipinę nie było takiego przypadku (0%). Po roku odsetek pacjentów przestrzegających schematu leczenia wynosił 29% wśród leczonych ramiprilem i hydrochlorotiazidem oraz 54% w grupie leczonej ramiprilem i amlodipiną. Ryzyko przerwania terapii hipotensyjnej w przypadku stosowania ramiprilu i hydrochlorotiazidu w porównaniu ze stosowaniem ramiprilu i amlodipiny wynosiło 2,318 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 2,246–2,392). Zastosowanie kombina-

cji leków w stałej dawce (FDC, *fixed-dose combination*) zawierającej ramipril i amlodipinę powodowało znacząco lepsze przestrzeganie zaleceń dotyczących farmakoterapii i niższe ryzyko przerwania leczenia w ciągu roku jej trwania.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, przedstawione dane wskazują, że preparat złożony zawierający w jednej tabletku ramipril i amlodipinę jest lekiem o wysokiej skuteczności hipotensyjnej bardzo dobrze tolerowanym i chętnie przyjmowanym przez pacjentów. Wszystkie to, w połączeniu z faktem, że obie molekuly będące składowymi preparatu cechują się potwierdzoną w badaniach klinicznych skutecznością i dodatkowymi korzyściami, a także są najczęściej stosowanymi molekulami w obrębie klas (ramipril spośród inhibitorów konwertazy angiotensyny, amlodipina spośród antagonistów wapnia), skłania do wyboru tego typu połączenia w wielu grupach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

PIŚMIENNICTWO

1. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Arterial Hypertens.* 2015; 19: 53–58.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34(28): 2159–2219, doi: [10.1093/eurheartj/ehf151](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151), indexed in Pubmed: 23771844.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342(3): 145–153, doi: [10.1056/NEJM200001203420301](https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301), indexed in Pubmed: 10639539.
4. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with dia-

- betes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000; 355(9200): 253–259, indexed in Pubmed: [10675071](#).
5. 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): 821–828, indexed in Pubmed: [8104270](#).
 6. Bosch J, Lonn E, Pogue J, et al. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation*. 2005; 112(9): 1339–1346, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548461](#), indexed in Pubmed: [16129815](#).
 7. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002; 324(7339): 699–702, indexed in Pubmed: [11909785](#).
 8. Bakris G, Briasoulis A, Dahlof B, et al. ACCOMPLISH Investigators, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2417–2428, doi: [10.1056/NEJMoa0806182](#), indexed in Pubmed: [19052124](#).
 9. Miranda RD, Mion D, Rocha JC, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther*. 2008; 30(9): 1618–1628, doi: [10.1016/j.clinthera.2008.09.008](#), indexed in Pubmed: [18840367](#).
 10. Khan AA, Inayat M. Efficacy of monotherapy versus combination therapy in moderate hypertension. *Pak Heart J*. 2004; 37: 2–5.
 11. Simonyi G. Monitoring of effectiveness of ramipril-amlodipine fixed combination in metabolic syndrome, a non-interventional trial (the RAMSES study). Meeting of the International Society of Hypertension 2016, PP.26.18.
 12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: [10.1093/eurheartj/ehw106](#), indexed in Pubmed: [27222591](#).
 13. Simonyi G. Benefits of fixed dose combination of ramipril/amlodipine in hypertensive diabetic patients: a subgroup analysis of RAMONA trial. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(10): 1224–1228, doi: [10.4103/0366-6999.181959](#), indexed in Pubmed: [27174332](#).
 14. WU Hong-jie, Effect of ramipril combined with amlodipine in left ventricular hypertrophy and urinary mALB in essential hypertension (EH) patients. *Anhui Med Pharmaceutical J*. 2010; 06: 708–710.
 15. Lovic D, Lovic B, Stojanov V, et al. Changes in carotid arteries and the effect of antihypertensive therapy — a two-year follow-up — 22nd Meeting of the International Society of Hypertension (April 26–29, London) 2012, PP.26.388.
 16. 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; 25(2): 361–366, doi: [10.1097/HJH.0b013e3280115901](#), indexed in Pubmed: [17211242](#).
 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; 103(7): 919–925, indexed in Pubmed: [11181464](#).
 18. Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309(5): 453–460, doi: [10.1001/jama.2012.216237](#), indexed in Pubmed: [23385271](#).
 19. Simonyi G, Ferenci T, Alföldi S, et al. Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. *J Int Med Res*. 2016; 44(5): 1087–1091, doi: [10.1177/0300060516645004](#), indexed in Pubmed: [27435392](#).