

Эффективность (преимущества) рамиприла при артериальной гипертензии и сахарном диабете с позиции доказательной медицины

М.В. Леонова, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail: anti23@mail.ru

Ассоциация клинических фармакологов России; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

АГ и сахарный диабет являются коморбидными заболеваниями, взаимосвязаны общими патофизиологическими механизмами развития, сходными сердечно-сосудистыми осложнениями. Наличие тесной взаимосвязи между АГ и сахарным диабетом обусловлено значимостью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая лежит в основе ремоделирования сердечно-сосудистой системы и развития осложнений. Согласно современным клиническим рекомендациям ингибиторы АПФ являются препаратами выбора при лечении АГ в сочетании с сахарным диабетом. Применение ингибиторов АПФ у пациентов с АГ и диабетом сопровождается снижением относительного риска сердечно-сосудистых исходов и смертности. Представлен научный обзор крупных клинических исследований с результатами эффективности ингибитора АПФ рамиприла у пациентов с АГ и сахарным диабетом. Рамиприл обладает высокой аффинностью к ферментам АПФ-1 и кининазе II, выраженными клиническими и органопротективными эффектами, доказанным влиянием на прогноз. В исследовании HOPE показано снижение риска сердечно-сосудистых исходов и смертности при лечении пациентов высокого риска на фоне терапии рамиприлом на 22% ($p < 0,001$), а в подгруппе пациентов с диабетом – на 25%. В крупном ретроспективном когортном анализе рамиприл имел меньший риск смертности у пациентов с АГ и диабетом в сравнении с другими ингибиторами АПФ (каптоприлом, эналаприлом, фозиноприлом). В ряде исследований (ATLANTIS, MICRO-HOPE, DIABHYCAR) у пациентов с диабетом и МАУ рамиприл способствовал достоверному замедлению прогрессии МАУ и значимому регрессу МАУ, снижению риска развития диабетической нефропатии на 22%, что подтверждает выраженный нефропротективный эффект для первичной и вторичной профилактики нефропатии. В ряде исследований (AASK, HOPE, DREAM, ADAPT) при использовании рамиприла было показано снижение риска развития новых случаев сахарного диабета 2-го типа на 17–36%.

Таким образом, доказательные данные эффективности рамиприла позволили расширить показания к его применению не только для сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, хроническая сердечная недостаточность, ИМ), но и для сахарного диабета и диабетической нефропатии, что значимо отличает препарат в ряду других ингибиторов АПФ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ингибиторы АПФ, рамиприл, сердечно-сосудистые исходы, микроальбуминурия, диабетическая нефропатия

Для цитирования: Леонова М.В. Эффективность (преимущества) рамиприла при артериальной гипертензии и сахарном диабете с позиции доказательной медицины. *Медицинский совет.* 2020;(4):50–58. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-50-58.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency (advantages) of ramipril in arterial hypertension and diabetes mellitus from the point of view of evidence-based medicine

Marina V. Leonova, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail: anti23@mail.ru

Association for Clinical Pharmacology; 1, Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

AH and diabetes mellitus are comorbid diseases and are interconnected by general pathophysiological mechanisms of development, similar to cardiovascular complications. The presence of a close relationship between AH and diabetes mellitus is due to the importance of activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, which underlies the remodeling of the cardiovascular system and the development of complications. According to modern clinical guidelines, ACE inhibitors are the drugs of choice in the treatment of AH in combination with diabetes mellitus. The use of ACE inhibitors in patients with AH and diabetes mellitus is accompanied by a reduction in the relative risk of cardiovascular outcomes and mortality. A scientific review of major clinical studies with the results of efficacy of ACE inhibitor ramipril in patients with AH and diabetes mellitus is presented. Ramipril has a high affinity for ACE-1 and kinase II enzymes, pronounced clinical and organoprotective effects, proven to influence the prognosis. The HOPE study showed a 22% reduction in cardiovascular outcomes and mortality in high-risk patients treated with Ramipril ($p < 0.001$), and a 25% reduction in a subgroup of patients with diabetes mellitus. In a large retrospective cohort analysis, ramipril had a lower risk of mortality in patients with AH and diabetes mellitus compared to other ACE inhibitors (captopril, enalapril, fosinopril). In a number of studies (ATLANTIS, MICRO-HOPE, DIABHYCAR) in patients with diabetes mellitus and MAU, ramipril contributed to a significant slowdown of MAU progression and a significant regression of MAU, reducing the risk of diabetic nephropathy by 22%. This confirms the pronounced nephroprotective effect for primary and secondary nephropathy prevention. Several

studies (AASK, HOPE, DREAM, ADAPT) using ramipril have shown a 17-36% reduction in the risk of the development of new cases of type 2 diabetes mellitus.

Thus, the evidence on the efficacy of ramipril has allowed to expand indications for its use not only for cardiovascular diseases (AH, chronic heart failure, MI), but also for diabetes mellitus and diabetic nephropathy, which significantly differs the drug from other ACE inhibitors.

Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus, ACE inhibitors, ramipril, cardiovascular outcome, microalbuminuria, diabetic nephropathy

For citation: Leonova M.V. Efficiency (advantages) of ramipril in arterial hypertension and diabetes mellitus from the point of view of evidence-based medicine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):50–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-50-58.

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

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) являются коморбидными заболеваниями и часто сочетаются в клинической практике. АГ у пациентов с диабетом встречается в два раза чаще, чем у пациентов без диабета. Кроме того, пациенты с АГ часто проявляют резистентность к инсулину и подвергаются большему риску развития диабета, чем люди с нормотензией [1]. Сочетание АГ и СД значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, хронической болезни почек и смертности. Причем спектр осложнений для этих заболеваний совпадает и проявляется микро- и макрососудистыми поражениями сердца, мозга, почек [1, 2]. Так, по данным Фремингемского когортного исследования, охватывающего 4 154 пациенто-лет, наличие АГ у больных сахарным диабетом приводило к повышению риска общей смертности на 72% и риска сердечно-сосудистых осложнений на 57% [3]. А риск сердечно-сосудистых осложнений в длительных когортных исследованиях среди пациентов с АГ, имеющих в анамнезе СД, повышается более чем в два раза [4, 5].

АГ и диабет тесно взаимосвязаны из-за сходных факторов риска и общих патофизиологических механизмов сосудистых нарушений, среди которых дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление, ремоделирование сосудов и ригидность сосудистой стенки, атеросклероз [1, 6].

Наличие тесной взаимосвязи между АГ и СД обусловлено значимостью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая способствует развитию воспаления и окислительного стресса, приводящих к необратимому повреждению сосудистой стенки [1, 2].

Ингибиторы АПФ конкурентно ингибируют ключевой фермент РААС, обеспечивающий превращение неактивного ангиотензина I в биоактивный нейрогуморальный пептид ангиотензин II (АТII). Помимо непосредственных эффектов ингибиторов АПФ, связанных с блокированием образования АТII, таких как вазодилатация, натрийурез, снижение активности симпатoadренальной системы, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты, фибринолиз, антипролиферативное действие на сосудистую стенку, миокард, мезангиум почечного клубочка, препараты вмешиваются в активность кининовой системы и препятствуют деградации брадикинина на тканевом уровне, который стимулирует секрецию оксида азота (NO)

в эндотелии, обеспечивая дополнительное вазодилатирующее, антипролиферативное и органопротективное действие в органах-мишенях [7, 8]. Важным является метаболическое действие брадикинина в виде усиления опосредованного инсулином транспорта глюкозы через клеточные мембраны и утилизации глюкозы мышечными клетками, что обеспечивает метаболические эффекты ингибиторов АПФ [9].

Ингибиторы АПФ не только показали нейтральный метаболический эффект у пациентов с АГ и СД, но и существенно улучшали прогноз в данной категории больных. В крупном метаанализе Cheng J. et al., включавшем 35 клинических исследований с применением ингибиторов АПФ у пациентов с СД (n = 32 827), препараты значительно снижали риск общей смертности на 13%, сердечно-сосудистой смертности на 17%, основные сердечно-сосудистые события на 14% в отличие от препаратов класса АРА [10].

В международных и отечественных клинических рекомендациях по лечению АГ последних лет основной группой лекарственных препаратов для лечения АГ у пациентов с СД, протеинурией или микроальбуминурией (МАУ) являются блокаторы РААС (ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТII) – класс рекомендаций 1, уровень доказательности А [11–14]. Кроме того, в международном консенсусе экспертов применение ингибиторов АПФ показано для вторичной профилактики пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, которые имеют сердечно-сосудистые заболевания и/или диабет, острый инфаркт миокарда на фоне диабета – класс рекомендаций 1, уровень доказательности А [7].

Рамиприл является важным представителем класса ингибиторов АПФ благодаря высокой аффинности к обоим ферментам АПФ-1 и кининазе II, выраженным клиническим и органопротективным эффектам, доказанному влиянию на прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях [15]. По степени аффинности к АПФ-1 и кининазе определяется индекс брадикинин/АТI, от которого зависят основные фармакодинамические эффекты ингибиторов АПФ. Рамиприл отличается от многих других ингибиторов АПФ более выраженными брадикининовыми эффектами и экспрессией NO-синтазы, участвующими в вазопротективном действии [16, 17].

Рамиприл – высоколипофильный ИАПФ, с высокой тканевой специфичностью к АПФ, большой продолжи-

тельностью ингибирующего действия на АПФ (около 24 ч), не содержит сульфгидрильной группы, оказывающей негативные нефротоксические и гематотоксические побочные эффекты.

Показаны метаболические эффекты рамиприла: повышение чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе [15].

Таким образом, рамиприл обладает рядом клинико-фармакологических преимуществ среди препаратов класса ингибиторов АПФ.

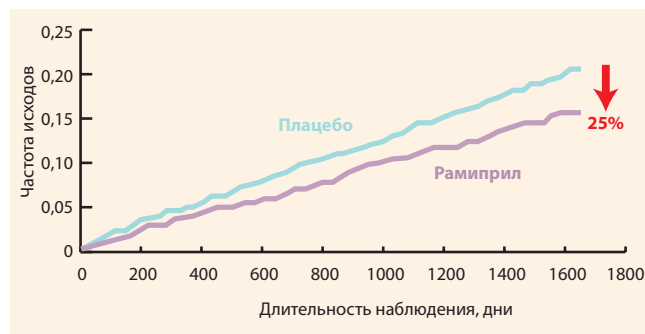
Результаты клинической и органопротективной эффективности рамиприла при АГ и других сердечно-сосудистых заболеваниях публиковались ранее [18, 19]. В настоящем научном обзоре представлен обзор клинических исследований рамиприла при коморбидности АГ и диабета.

РАМИПРИЛ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ ПРИ АГ И ДИАБЕТЕ

Исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было первым крупным международным исследованием в оценке влияния рамиприла на отдаленные сердечно-сосудистые исходы при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или СД в сочетании с другими факторами риска [20]. Оно включало более 9 500 пациентов, и средний период наблюдения составил 4,5 лет. В группе лечения рамиприлом были получены убедительные результаты преимуществ в виде достоверного снижения риска для комбинированной конечной точки (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечно-сосудистой смертности) на 22% ($p < 0,001$). В рамках данного исследования был проведен анализ результатов в подгруппе пациентов с СД [21]. В общей сложности 3 577 больных с СД (средний возраст 65 лет) были рандомизированы для приема рамиприла в дозе 10 мг/сут или плацебо. Группы были сопоставимы по длительности анамнеза диабета (в среднем 11 лет), уровню гликированного гемоглобина, сывороточного креатинина, микроальбуминурии, индексу альбумин/креатинин, объему гипогликемической терапии. Сердечно-сосудистые заболевания имели 69% пациентов, а 56% – АГ. К концу иссле-

● **Рисунок 1.** Кривые Каплана – Майера частоты наступления комбинированных исходов у пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском в исследовании HOPE (адапт. из [21])

● **Figure 1.** Kaplan-Meier curves of combined outcomes frequency in patients with DM and high cardiovascular risk in the HOPE study (adapted from [21])



дования частота комбинированного первичного исхода была значительно меньше в группе лечения рамиприлом и снижение относительного риска в сравнении с группой плацебо составило 25% (рис. 1). Преимущество рамиприла в снижении риска комбинированного первичного исхода проявлялось в различных подгруппах пациентов и не зависело от наличия или отсутствия анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, АГ или МАУ, типа диабета. Анализ вторичных сердечно-сосудистых исходов также был достоверно снижен в группе лечения рамиприлом (табл. 1).

Таким образом, в исследовании HOPE рамиприл показал дополнительные преимущества на фоне сопутствующей фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний и СД, что обосновывает целесообразность его применения у данной категории больных. В дополнительном анализе экономической эффективности рамиприла по результатам исследования HOPE проводился расчет показателя NNT (number-needed-to-treat), который составил 6 пациентов для предотвращения какого-либо одного исхода в течение 4,5 лет, 23 пациента для предотвращения первичного комбинированного исхода, а также 15 – для предотвращения любого макро- или микрососудистого события в диабетической когорте [22].

● **Таблица 1.** Частота сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском в исследовании HOPE

● **Table 1.** Frequency of cardiovascular outcomes in patients with DM and high cardiovascular risk in the HOPE study

Исходы (частота, %)	Рамиприл (n = 1 808)	Плацебо (n = 1 769)	Снижение ОР	Значимость
Первичная комбинированная точка (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смертность)	15,3%	19,8%	25%	$p = 0,0004$
Сердечно-сосудистая смертность	6,2%	9,7%	37%	$p < 0,0001$
ИМ	10,2%	12,9%	22%	$p = 0,01$
Инсульт	4,2%	6,1%	33%	$p = 0,0074$
Общая смертность	10,8%	14%	24%	$p = 0,004$

Примечание. ОР – относительный риск (адапт. из [21]).

● **Таблица 2.** Сравнение относительного риска развития общей смертности в когорте пациентов с АГ для разных ингибиторов АПФ против рамиприла

● **Table 2.** Comparison of the relative risk of total mortality in a cohort of patients with AH for various ACE inhibitors compared to ramipril

Группы пациентов	ОР (ДИ) против рамиприла				
	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл	Фозиноприл	Периндоприл
Все больные с АГ	1,276 (1,241–1,313)	1,083 (1,052–1,114)	1,018 (0,985–1,053)	1,084 (1,048–1,120)	1,003 (0,969–1,039)
Больные с АГ и СД	1,32 (1,26–1,38)	1,12 (1,07–1,18)	1,06 (1,00–1,12)	1,12 (1,06–1,18)	1,03 (0,97–1,09)

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – 95% доверительный интервал; 1 – эффект рамиприла, >1 – худший эффект препаратов сравнения (адапт. из [23]).

В крупном ретроспективном когортном анализе Chang С.Н. и соавт. изучали эффект влияния разных ингибиторов АПФ на смертность пациентов с АГ (n = 989 489) [23]. Анализ проводился в отношении рамиприла в сравнении с другими часто назначаемыми препаратами класса ингибиторов АПФ: каптоприлом, эналаприлом, лизиноприлом, фозиноприлом, периндоприлом; длительность наблюдения составляла от 3,5 до 4,5 лет. Рассчитывали относительный риск общей смертности в сравнении с рамиприлом исходя из его более высокой эффективности (табл. 2). Результаты показали, что общая смертность может различаться в зависимости от препарата. В группе каптоприла отмечался самый высокий уровень общей смертности (117,8 на 1 000 000 пациенто-дней) по сравнению с другими ингибиторами АПФ (54,3–79,4 на 1 000 000 пациенто-дней). Относительный риск смертности на фоне лечения каптоприлом, эналаприлом, фозиноприлом достоверно превышал эффект рамиприла в общей группе пациентов с АГ, а также в подгруппе пациентов с АГ и СД. Таким образом, среди других ингибиторов АПФ рамиприл оказался наиболее эффективным у пациентов с АГ и диабетом.

РАМИПРИЛ И ПОЧЕЧНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ АГ И ДИАБЕТЕ

Эффективность рамиприла при диабетической нефропатии изучалась в ряде клинических исследований с разными дизайнами.

В первом небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в Италии изучалась эффективность влияния рамиприла в малой дозе (1,25 мг/сут) на уровень экскреции альбумина у 122 пациентов с СД2 с МАУ и нетяжелой АГ [24]. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. В группе рамиприла отмечалось снижение скорости экскреции альбумина с 62 до 45 мкг/мин и 53 мкг/мин через 1 и 6 месяцев соответственно, тогда как в группе плацебо уровень экскреции альбумина возрастал с 65 до 72 и 83 мкг/мин соответственно (различия между группами $p < 0,01$). При этом никакой существенной динамики уровня АД в обеих группах не наблюдалось.

Таким образом, низкие дозы рамиприла предотвращают прогрессирующее повышение уровня экскреции альбумина у пациентов с диабетической микроальбуминурией.

В Великобритании и Ирландии проведено многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследо-

вание ATLANTIS (Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects) у пациентов с диабетической нефропатией и МАУ для изучения влияния разных доз рамиприла на экскрецию альбумина [25]. Включено в исследование 140 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с СД1 и персистирующей МАУ, определяемой как скорость экскреции альбумина с мочой 20–200 мкг/мин, и нелеченой АГ (<150/90 мм рт. ст. для пациентов в возрасте до 50 лет и <165/90 мм рт. ст. для пациентов в возрасте 50–65 лет). Пациенты были рандомизированы в три группы: прием малой дозы (1,25 мг/сут), стандартной дозы (5 мг/сут) рамиприла и плацебо; длительность наблюдения составила 2 года. Первичным исходом оценивали частоту прогрессирования от МАУ до макроальбуминурии (скорость экскреции альбумина > 200 мкг/мин); вторичными исходами были частота регрессии до нормоальбуминурии (скорость экскреции альбумина < 20 мкг/мин), а также динамика скорости экскреции альбумина, сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от исходного уровня. В конце исследования не было получено достоверного замедления прогресса МАУ до макроальбуминурии в группе лечения рамиприлом в сравнении с группой плацебо, но по вторичному исходу регресса до нормоальбуминурии различия были достоверны – 31,9% на рамиприле против 4,3% на плацебо (табл. 3). Кроме того, в группе лечения рамиприлом отмечалось достоверное уменьшение скорости экскреции альбумина уже через 6 месяцев (с 49 до 36 мкг/мин для дозы 1,25 мг/сут и с 45 до 38 мкг/мин для дозы 5 мг/сут;

● **Таблица 3.** Динамика течения МАУ на фоне терапии рамиприлом у пациентов с диабетической нефропатией в исследовании ATLANTIS

● **Table 3.** Dynamics of MAU flow against the background of ramipril therapy in patients with diabetic nephropathy in the ATLANTIS study

Группы пациентов	Прогресс МАУ до макроальбуминурии (частота %)	Регресс МАУ до нормоальбуминурии (частота %)
Плацебо (n = 46)	10,9	4,3
Рамиприл 1,25 мг/сут (n = 46)	4,5 * $p = 0,42$	11,4 * $p = 0,053$
Рамиприл 5 мг/сут (n = 46)	9,1	20,5

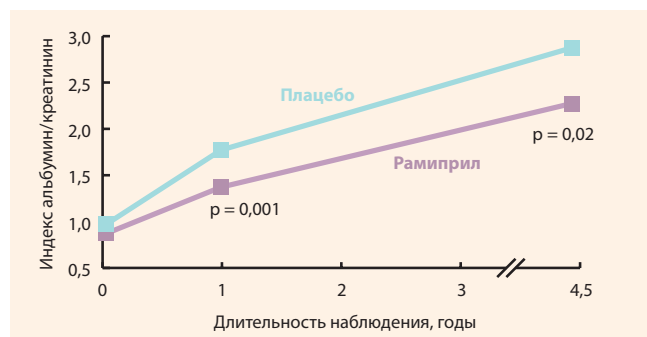
* Статистическая значимость различий между объединенной группой лечения рамиприлом и плацебо (адапт. из [25]).

$p = 0,032$) и сохранялось в течение последующих 18 месяцев, тогда как в группе плацебо экскреция альбумина постоянно возрастала (с 54 до 70 мкг/мин). Существенного изменения СКФ на фоне лечения рамиприлом не наблюдалось. Но в группе рамиприла в дозе 5 мг/сут было отмечено небольшое достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина HbA1c ($p < 0,01$).

В субисследовании MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes – Heart Outcomes Prevention Evaluation) изучали динамику микроальбуминурии, сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СД на фоне лечения рамиприлом в дозе 10 мг/сут [21]. Оценивали уровень экскреции альбумина с мочой и индекс альбумин/креатинин в начале исследования, через 1 год и в конце исследования (через 4,5 лет) и частоту развития явной нефропатии (уровень экскреции альбумина > 200 мкг/мин, или уровень альбуминурии > 300 мг/сут, или индекс альбумин/креатинин > 36 мг/ммоль). В ходе исследования в группе рамиприла отмечалось достоверное снижение уровня альбуминурии и индекса альбумин/креатинин (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Динамика среднего значения индекса альбумин/креатинин у пациентов с СД в субисследовании MICRO-HOPE (адапт. из [21])

● **Figure 2.** Dynamics of the mean albumin/creatinine index value in patients with DM in the MICRO-HOPE subresearch (adapted from [21])



К концу периода наблюдения частота явной нефропатии составила 6,8 и 8,5% в группах рамиприла и плацебо ($p = 0,045$) и снижение относительного риска развития явной нефропатии в группе рамиприла составило 22% [26]. У пациентов с СД и без МАУ применение рамиприла приводило к недостоверному снижению риска развития явной нефропатии на 9%. Использование комбинированного микрососудистого осложнения, состоящего из нефропатии, диализа, лазерной терапии для ретинопатии, ассоциировалось со значительным снижением относительного риска на 15% в группе рамиприла ($p = 0,05$). При дополнительном анализе экономической эффективности рамиприла по результатам субисследования MICRO-HOPE был проведен расчет показателя NNT (number-needed-to-treat), который составил 15 пациентов для предотвращения микрососудистого исхода в диабетической когорте [22].

В другом крупном международном исследовании DIABHYCAR (Noninsulin-Dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria, Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril) изучалось влияние рамиприла в низкой дозе на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД2 с МАУ или протеинурией [27]. В исследование было включено 4 912 больных с СД в возрасте старше 50 лет, которые принимали пероральные противодиабетические препараты и имеют постоянную МАУ или протеинурию (экскреция альбумина с мочой > 20 мг/л) и уровень сывороточного креатинина < 150 мкмоль/л. Пациенты были рандомизированы в две группы: группу рамиприла в дозе 1,25 мг/сут и группу плацебо; длительность наблюдения составила в среднем 4 года. Первичным комбинированным исходом была частота сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта, сердечной недостаточности, терминальной стадии почечной недостаточности. Анализ результатов не показал значимого влияния малой дозы рамиприла на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД и альбуминурией ($OR = 1,03$). Вместе с тем в группе рамиприла наблюдалась тенденция к большей частоте регрессии от МАУ до нормоальбуминурии (27% против 23% на плацебо; снижение относительного риска 14%, $p < 0,07$).

Таким образом, все представленные исследования подтвердили выраженный нефропротективный эффект рамиприла у пациентов с СД в виде уменьшения МАУ и предотвращения прогрессии диабетической нефропатии как в малых (в КИ DIABHYCAR и ATLANTIS), так и в высокой дозе (в КИ MICRO-HOPE). Кроме того, нефропротективный эффект наблюдался в разных категориях пациентов по сердечно-сосудистому риску (при более низкой частоте сердечно-сосудистых заболеваний в КИ DIABHYCAR – 22% и более высокой частоте в КИ HOPE и MICRO-HOPE – 68%), что позволяет констатировать эффект для первичной и вторичной профилактики диабетической нефропатии.

РАМИПРИЛ И НОВЫЕ СЛУЧАИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

АГ и СД не только являются коморбидными заболеваниями, но и предрасполагают к развитию новых случаев диабета. По данным крупного когортного исследования ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities), включавшего пациентов с АГ и нормотензивных пациентов ($n = 12\,550$), показатели заболеваемости сахарным диабетом в течение 6-летнего периода наблюдения составили 29,1 и 12,0 на 1000 пациенто-лет соответственно, что соответствовало относительному риску 2,43, и впервые была выявлена связь риска развития новых случаев СД с классом антигипертензивных препаратов [28]. Данная закономерность наличия метаболического эффекта влияния антигипертензивных препаратов на риск развития СД в дальнейшем получила подтверждение в ряде мета-анализов [29, 30]. При этом блокаторы РААС (ингибиторы АПФ и АРА) не только обладают метаболической нейтральностью, но и способны снижать риск новых случаев СД на 25% при длительной терапии пациентов с АГ [31–33].

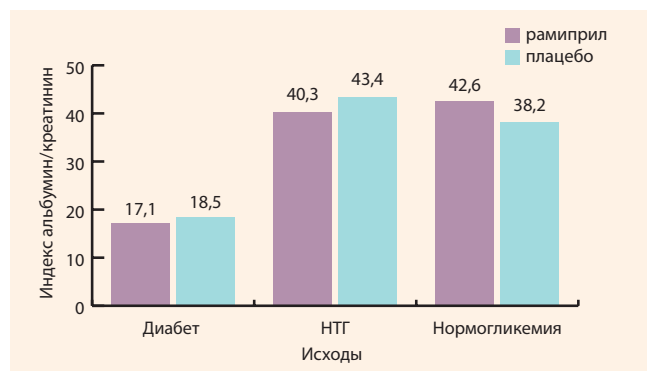
Было продемонстрировано, что РААС связана с инсулино-резистентностью у пациентов с АГ: АП II увеличивает выработку глюкозы в печени, снижает чувствительность к инсулину и способствует развитию резистентности к инсулину. Поэтому блокада РААС может улучшать не только кровообращение и утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой, но и секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и стимулировать дифференциацию адипоцитов через АТ-рецепторы [30–32]. Кроме того, метаболические свойства брадикинина и простагландинов способствуют усилению опосредованного инсулином транспорта глюкозы через клеточные мембраны, утилизации глюкозы и повышению чувствительности тканей к инсулину [9]. Таким образом, ингибиторы АПФ имеют гемодинамические и непрямые (негемодинамические) механизмы протекции против развития диабета.

В исследованиях AASK и HOPE впервые было отмечено, что применение рамиприла у пациентов с АГ предотвращает развитие СД (ОР = 0,64 и ОР = 0,67 соответственно) [20, 34]. В дальнейшем метаболические эффекты рамиприла у пациентов с АГ и преддиабетом изучались в двух крупных клинических исследованиях – DREAM и ADAPT.

В исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) изучался эффект влияния рамиприла на риск развития новых случаев СД в сравнении с розиглитазоном [35]. В исследование было включено 5 269 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, но с нарушенным уровнем глюкозы натощак ($<7,0$ ммоль/л) или с нарушенной толерантностью к глюкозе (7,8–11,1 ммоль/л) для приема рамиприла (до 15 мг/сут) или плацебо; длительность наблюдения составила в среднем 3 года. Первичной конечной точкой был диагностированный диабет или смерть. Смерть была включена, чтобы объяснить возможность, что диабет может развиваться с разной скоростью у людей, которые умирают и выживают. Диабет диагностировали по уровню глюкозы в плазме натощак ($>7,0$ ммоль/л) или уровню глюкозы после нагрузки ($>11,1$ ммоль/л), с подтверждением в другой день.

● **Рисунок 3.** Доли пациентов с новым СД, НТГ и нормогликемией к концу исследования DREAM (адапт. из [35])

● **Figure 3.** Share of patients with new SD, IGT and normoglycemia by the end of DREAM study (adapted from [35])

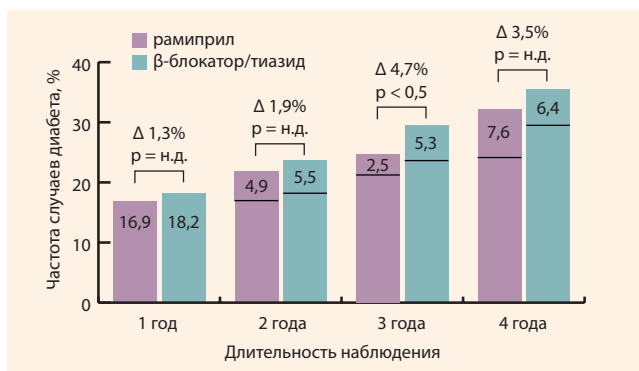


Основными вторичными исходами были совокупность сердечных (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, процедуры реваскуляризации, сердечная недостаточность, впервые возникшая стенокардия) и почечных событий (на основании измерений мочи и крови), а также уровни глюкозы и регресс до нормогликемии. Частота первичной конечной точки существенно не различалась между группой рамиприла и группой плацебо (18,1 и 19,5%; ОР 0,91; $p = 0,15$), а также по частоте развития СД (17,1 и 18,5%; ОР 0,91; $p = 0,15$). Вместе с тем к концу исследования в группе получавших рамиприл отмечался достоверный регресс к нормогликемии в сравнении с плацебо (ОР 1,16; $p = 0,001$) (рис. 3). Так, средний уровень глюкозы в плазме натощак не был значительно снижен в группе рамиприла (5,70 ммоль/л против 5,74 ммоль/л на плацебо, $p = 0,07$), тогда как уровень глюкозы после нагрузки глюкозой был значительно ниже в группе рамиприла (7,50 ммоль/л против 7,80 ммоль/л на плацебо, $p = 0,01$).

Исследование ADAPT (ACE inhibitor-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes) представляет собой открытое 4-летнее проспективное параллельное исследование IV фазы с дизайном, максимально адаптированным к условиям реальной практики в Германии [36]. Целью исследования было сравнение эффективности рамиприла против терапии β -блокаторами и тиазидами у пациентов с высоким риском развития СД. Включено 2 050 пациентов (средний возраст 61 год) со средним уровнем HbA1c 5,6%; 57,8% пациентов имели АГ. Первичным критерием оценки было первое проявление СД2 (уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л); дополнительными критериями были ухудшение преддиабета (увеличение HbA1c на 10% по сравнению с исходным уровнем, повышение уровня глюкозы натощак и изменение HbA1c); длительность наблюдения составила 4 года. В течение периода наблюдения в группе рамиприла частота развития новых случаев диабета была достоверно меньше, чем в группе « β -блокатор/тиазид», уже через 3 года – 24,4% против 29,5% ($p < 0,05$) (рис. 4), при этом снижение относительного риска составило 17% (ОР = 0,83). По

● **Рисунок 4.** Частота случаев выявления СД в исследовании ADAPT (адапт. из [36])

● **Figure 4.** Frequency of detecting DM in ADAPT study (adapted from [36])



другим исходам динамики уровня гликемии различий между группами лечения не было: уровень HbA1c составил $6,0 \pm 0,7\%$ в обеих группах через 4 года, а увеличение $> 10\%$ HbA1c отмечалось у 34,9% пациентов в группе рамиприла и 34,8% в группе «β-блокатор/тиазид» к концу исследования.

Важно отметить благоприятное влияние рамиприла на уровень МАУ. Так, исходный уровень МАУ был выше в группе рамиприла по сравнению с группой «β-блокатор/тиазид» ($33,8 \pm 131,4$ против $19,4 \pm 38,2$ мг/дл; $p < 0,01$). Через 4 года наблюдалось достоверное снижение МАУ на 30% в группе рамиприла (до $23,6 \pm 67,0$ мг/дл; $p < 0,05$), а в группе «β-блокатор/тиазид» МАУ увеличилась на 128% (до $44,3 \pm 255,4$ мг/дл; $p < 0,01$). Также было отмечено значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в пользу рамиприла ($p = 0,033$) [36].

Таким образом, в обоих исследованиях была подтверждена эффективность рамиприла в предупреждении развития новых случаев диабета у пациентов не только с высоким сердечно-сосудистым риском, но и имеющих преддиабет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рамиприл является одним из наиболее активных препаратов класса ингибиторов АПФ с доказанной эффек-

тивностью в крупных клинических работах. В исследованиях у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, с АГ и СД, рамиприл достоверно предупреждает наступление неблагоприятных исходов и смертность, причем этот эффект не зависит от гипотензивного действия. Имеется большая доказательная база по нефропротективной эффективности рамиприла на фоне СД и диабетической нефропатии, которая свидетельствует о выраженном антипротеинурическом эффекте и предупреждении поражения почек. Прослеживается дозозависимый эффект рамиприла по влиянию на сердечно-сосудистые осложнения – предпочтительнее высокие дозы, тогда как для предотвращения и регресса диабетической нефропатии показана эффективность малых и высоких доз. Дополнительным благоприятным эффектом рамиприла является предупреждение риска развития новых случаев диабета у пациентов высокого риска развития и в преддиабетическом состоянии.

Учитывая доказательные данные эффективности рамиприла, показаниями к его применению являются не только сердечно-сосудистые заболевания (АГ, хроническая сердечная недостаточность, ИМ), но и сахарный диабет, диабетическая нефропатия, что значимо отличает препарат в ряду других ингибиторов АПФ.

Поступила / Received: 05.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 20.03.2020
Принята в печать / Accepted: 24.03.2020

Список литературы

- Petrie J.R., Guzick T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
- Lastra G., Syed S., Kurukulasuriya L.R., Manrique C., Sowers J.R. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):103–122. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.
- Chen G., McAlister F.A., Walker R.L., Hemmelgarn B.R., Campbell N.R. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension.* 2011;57(5):891–897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446.
- Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33(5):1130–1134. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1130.
- Safar M.E., Gnakaméné J.B., Bahous S.A., Yannoutsos A., Thomas F. Longitudinal Study of Hypertensive Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: Overall and Cardiovascular Risk. *Hypertension.* 2017;69(6):1029–1035. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08962.
- Volpe M., Battistoni A., Savoia C., Tocci G. Understanding and treating hypertension in diabetic populations. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(5):353–363. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.02.
- López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J., Tamargo J., Maggioni A.P. et al. 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. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.003.
- Regoli D., Gobeil F.J. Critical insights into the beneficial and protective actions of the kallikrein-kinin system. *Vascul Pharmacol.* 2015;64:1–10. doi: 10.1016/j.vph.2014.12.003.
- Gavras I., Gavras H. Metabolic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition: the role of bradykinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002;9(4):323–328. Available at: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Abstract/2002/08000/Metabolic_effects_of_angiotensin_converting_enzyme.5.aspx.
- Cheng J., Zhang W., Zhang X., Han F., Li X., He X., Li Q., Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):773–785. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.348.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M. 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/ehy151.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и соавт. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник.* 2015;(1):3–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23169125>.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Frampton J.E., Peters D.H. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs.* 1995;49(3):440–466. doi: 10.2165/00003495-199549030-00008.
- Cecconi C., Francolini G., Olivares A., Comini L., Bachetti T., Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol.* 2007;577(1–3):1–6. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
- Comini L., Bachetti T., Cargnoni A., Bastianon D., Gitti G.L., Cecconi C., Ferrari R. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ACE inhibitors are not equivalent. *Pharm Res.* 2007;26(1):42–48. doi: 10.1016/j.phrs.2007.03.004.
- Гайсенко О.В., Марцевич С.Ю., Белолипецкая В.Г. Комплексная органопротекция у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: возможности рамиприла с позиций доказательной медицины. *Кардиология.* 2013;(9):90–94. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20809727>

19. Леонова М.В. Органопротективные эффекты рамиприла в лечении артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2014;(01):7–12. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2014/.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 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. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
21. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675071>.
22. Fisher M., Small M., Kesson C. HOPE and MICRO-HOPE: review of the results and implications for people with diabetes. *Coronary Health Care*. 2001;5(1):41–44. doi: 10.1054/chec.2001.0111.
23. Chang C.H., Lin J.W., Caffrey J.L., Wu L.C., Lai M.S. Different angiotensin-converting enzyme inhibitors and the associations with overall and cause-specific mortalities in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):823–830. doi: 10.1093/ajh/hpu237.
24. Trevisan R., Tiengo A., for the North-East Italy Microalbuminuria Study Group. Effect of Low-Dose Ramipril on Microalbuminuria in Normotensive or Mild Hypertensive Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients. *Am J Hypertens*. 1995;8(9):876–883. doi: 10.1016/0895-7061(95)00162-1.
25. O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T., O'Callaghan C.J., Viberti G.C. ACE-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group. 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. doi: 10.2337/diacare.23.12.1823.
26. Gerstein H.C. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(S3):82–85. doi: 10.1002/dmrr.285.
27. Marre M., Lieve M., Chatellier G., Mann J.F., Passa P., Ménard 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. doi: 10.1136/bmj.37970.629537.0D.
28. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 2000;342(13):905–912. doi: 10.1056/NEJM200003303421301.
29. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201–207. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
30. Li Z., Li Y., Liu Y., Xu W., Wang Q. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2017;19(12):1348–1356. doi: 10.1111/jch.13108.
31. Abuissa H., Jones P.G., Marso S.P., O'Keefe J.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821–826. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.051.
32. Andraws R., Brown D.L. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;99(7):1006–1012. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.068.
33. Al-Mallah M., Khawaja O., Sinno M., Alzohaili O., Samra A.B. Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiology Journal*. 2010;17(5):448–456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20865674>.
34. Norris K., Bourgoigne J., Gassman J., Hebert L., Middleton J., Phillips R.A., et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):739–751. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.08.004.
35. DREAM Trial Investigators. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., Pogue J., Sheridan P., Dagenais G., Diaz R., Avezum A., Lanus F., Probstfield J., Fodor G., Holman R.R. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551–1562. doi: 10.1056/NEJMoa065061.
36. Zidek W., Schrader J., Lüders S., Matthei S., Hasslacher C. et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADAPT) study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:1. doi: 10.1186/1475-2840-11-1.

References

1. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575–584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
2. Lastra G., Syed S., Kurukulasuriya L.R., Manrique C., Sowers J.R. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):103–122. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.
3. Chen G., McAlister F.A., Walker R.L., Hemmelgarn B.R., Campbell N.R. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(5):891–897. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446.
4. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33(5):1130–1134. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1130.
5. Safar M.E., Gnaniakmé J.B., Bahous S.A., Yannoutsos A., Thomas F. Longitudinal Study of Hypertensive Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus: Overall and Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2017;69(6):1029–1035. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08962.
6. Volpe M., Battistoni A., Savoia C., Tocci C. Understanding and treating hypertension in diabetic populations. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(5):353–363. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.02.
7. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J., Tamargo J., Maggioni A.P., et al.; 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. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.003.
8. Regoli D., Gobeil F.J. Critical insights into the beneficial and protective actions of the kallikrein-kinin system. *Vascul Pharmacol*. 2015;64:1–10. doi: 10.1016/j.vph.2014.12.003.
9. Gavras I., Gavras H. Metabolic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition: the role of bradykinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002;9(4):323–328. Available at: https://journals.lww.com/co-endocrinology/Abstract/2002/08000/Metabolic_effects_of_angiotensin_converting_enzyme.5.aspx.
10. Cheng J., Zhang W., Zhang X., Han F., Li X., He X., Li Q., Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(5):773–785. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.348.
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm Met 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.
12. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
13. Chazova I.E., Oshepkova E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Clinical guidelines Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskii vestnik = Cardiology Bulletin*. 2015;(1):3–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23169125>.
14. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.) doi: 10.26444/2075082X.2019.1.190179.
15. Frampton J.E., Peters D.H. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs*. 1995;49(3):440–466. doi: 10.2165/00003495-199549030-00008.
16. Ceconi C., Francolini G., Olivares A., Comini L., Bachetti T., Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*. 2007;577(1–3):1–6. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
17. Comini L., Bachetti T., Cargnoni A., Bastianon D., Gitti G.L., Ceconi C., Ferrari R. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ACE inhibitors are not equivalent. *Pharm Res*. 2007;26(1):42–48. doi: 10.1016/j.phrs.2007.03.004.

18. Gaisienok O.V., Martsevich S.Yu., Belolipetskaya V.G. Comprehensive Organoprotection in Patients With High Cardiovascular Risk: the Possibility of Ramipril From Positions of Evidence-Based Medicine. *Kardiologiya*. 2013;(9):90-4. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20809727>.
19. Leonova M.V. Organoprotective effects of ramipril in the treatment of arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2014;(01):7-12. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-01-2014/.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, 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. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
21. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675071>.
22. Fisher M., Small M., Kesson C. HOPE and MICRO-HOPE: review of the results and implications for people with diabetes. *Coronary Health Care*. 2001;5(1):41-44. doi: 10.1054/chec.2001.0111.
23. Chang C.H., Lin J.W., Caffrey J.L., Wu L.C., Lai M.S. Different angiotensin-converting enzyme inhibitors and the associations with overall and cause-specific mortalities in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):823-830. doi: 10.1093/ajh/hpu237.
24. Trevisan R., Tiengo A., for the North-East Italy Microalbuminuria Study Group. Effect of Low-Dose Ramipril on Microalbuminuria in Normotensive or Mild Hypertensive Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients. *Am J Hypertens*. 1995;8(9):876-883. doi: 10.1016/0895-7061(95)00162-i.
25. O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T., O'Callaghan C.J., Viberti G.C. ACE-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects Study Group. 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. doi: 10.2337/diacare.23.12.1823.
26. Gerstein H.C. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(S3):S82-S85. doi: 10.1002/dmrr.285.
27. Marre M., Lievre M., Chatellier G., Mann J.F., Passa P., Ménard 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. doi: 10.1136/bmj.37970.629537.0D.
28. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., Wofford M.R., Brancati F.L. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;342(13):905-912. doi: 10.1056/NEJM200003303421301.
29. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-207. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
30. Li Z., Li Y., Liu Y., Xu W., Wang Q. Comparative risk of new-onset diabetes mellitus for antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2017;19(12):1348-1356. doi: 10.1111/jch.13108.
31. Abuissa H., Jones P.G., Marso S.P., O'Keefe J.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):821-826. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.051.
32. Andraws R., Brown D.L. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;99(7):1006-1012. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.068.
33. Al-Mallah M., Khawaja O., Sinno M., Alzohaili O., Samra A.B. Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiology Journal*. 2010;17(5):448-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20865674>.
34. Norris K., Bourgoigne J., Gassman J., Hebert L., Middleton J., Phillips R.A., et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):739-751. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.08.004.
35. DREAM Trial Investigators. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., Pogue J., Sheridan P., Dagenais G., Diaz R., Avezum A., Lanus F., Probstfield J., Fodor G., Holman R.R. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551-1562. doi: 10.1056/NEJMoa065061.
36. Zidek W., Schrader J., Lüders S., Mattheaei S., Hasslacher C. et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:1. doi: 10.1186/1475-2840-11-1.

Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАЕН, клинический фармаколог, член межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России»; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; e-mail: anti23@mail.ru

Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. of Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, clinical pharmacologist, Member of the Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists" of Russia; 1, Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd, 400131, Russia; e-mail: anti23@mail.ru