

Блокаторы рецепторов ангиотензина II и нефропротекция: позиции олмесартана

Фомин В. В.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России. Москва, Россия

Обсуждаются результаты экспериментальных и контролируемых клинических исследований, демонстрирующих нефропротективный эффект олмесартана.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, нефропротекция, олмесартан.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 82-85

Поступила 10/07–2013

Принята к публикации 09/08–2013

Angiotensin II receptor antagonists and nephroprotection: place of olmesartan

Fomin V.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The paper presents the results of experimental studies and clinical trials which demonstrate nephroprotective effects of olmesartan.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, nephroprotection, olmesartan.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 82-85

С начала 2000-х годов блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) стали играть одну из главных ролей среди препаратов, используемых для предупреждения необратимого ухудшения почечной функции у представителей соответствующих групп (гр.) риска, прежде всего, больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и артериальной гипертензией (АГ). Благодаря крупным, контролируемым, клиническим исследованиям стало очевидным, что БРА способны существенно уменьшать протеинурию, замедлять темп снижения фильтрационной функции почек и увеличивать додиализное время при СД-2 с исходными экскрецией альбумина с мочой >900 мг/сут. и/или умеренной гиперкреатинемией – исследования RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) [1], IDNT (Irbesartan type 2 Diabetic Nephropathy Trial) [2]), а также уменьшать микроальбуминурию (МАУ), предупреждая ее трансформацию в протеинурию: исследования MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) [3], IRMA II (Irbesartan Microalbuminuria II trial) [4], INNOVATION (INcipientNtto Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy study) [5]). По существу, именно поражение почек при СД-2 и АГ стало одной из основных моделей для демонстрации и получения доказательств наличия у БРА органопротективных свойств.

Объектами названных выше контролируемых клинических исследований были представители “большой четверки” БРА – лозартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан, в последнее десятилетие уверенно лидирующие по частоте назначения в большинстве развитых стран. Появление на рынке олмесартана медоксомила (пролекарство, в организме человека трансформирующееся в активную форму – олмесартан [6]) стало поводом для проведения новой серии клинических исследований, многие из которых были спланированы по схемам, аналогичным ранее проводившимся с использованием других БРА. Объектом прицельной оценки служило, в т. ч. нефропротективное действие олмесарта-

на. Удалось ли олмесартану занять самостоятельную нишу в ряду БРА, использующихся для торможения прогрессирования поражения органов-мишеней (ПОМ) у больных СД-2 и АГ, или этот препарат остался в тени “большой четверки” – лозартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан?

Сегодня доступны результаты ряда экспериментальных работ, в которых изучали способность олмесартана блокировать патогенетические пути развития хронической болезни почек (ХБП) и становления глобального нефросклероза как ее универсального исхода. В этих работах воспроизводились многие хронические прогрессирующие нефропатии, отличительным признаком которых является нарастающая альбуминурия. Удалось показать, что у мышей с ВИЧ-индуцированной нефропатией введение ангиотензина II (АТ II) вызывает заметное нарастание протеинурии, морфологических признаков повреждения подоцитов и выраженности гломерулосклероза. В свою очередь, применение олмесартана у этих животных приводит к существенному уменьшению распространенности гломерулосклероза и снижению протеинурии. В гр. сравнения использование прямого вазодилатора гидралазина также сопровождалось уменьшением мочевого экскреции альбумина, но не оказывало влияния на темп ремоделирования почечной ткани [7]. Установлено также, что олмесартан блокирует специфические молекулярные сигнальные пути, активируемые АТ II, играющие важную роль в развитии и прогрессировании диабетического поражения почек [8]. В эксперименте олмесартан уменьшал также гломерулярную экспрессию десмина – маркера повреждения подоцитов – с одновременным снижением экскреции с мочой альбумина [9]. Данные, указывающие на способность олмесартана тормозить подоцитарную дисфункцию и восстанавливать экспрессию подоцитами белков, свойственных этим клеткам в норме, принципиально важны с точки зрения понимания нефропротективного эффекта олмесартана, прежде всего, его ключевой составляющей – способности уменьшать мочевую экскрецию альбумина. При

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

e-mail: dean-lech@yandex.ru

[Фомин В. В.* – д. м.н., профессор, декан лечебного факультета, профессор кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета].

сопоставлении влияния олмесартана и комбинации из гидралазина, резерпина и гидрохлоротиазида (Гхт) на состояние подоцитов у гипертензивных крыс с СД-2 [10]. У нелеченных особей с 9 нед. жизни наблюдались стойкое повышение артериального давления (АД) и МАУ; к 25 нед. — всегда отмечалась протеинурия и максимальная экспрессия АТ II в структурах почечного клубочка. Применение олмесартана позволило заметно уменьшить гломерулярную экспрессию нефрина — маркера подоцитарной дисфункции; у животных, не получавших БРА, этот показатель не претерпел существенных изменений, несмотря на отмеченные при применении комбинации резерпина, Гхт и гидралазина снижение АД и протеинурии.

Таким образом, результаты патогенетически ориентированных, экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что олмесартан блокирует реализацию индуцируемых АТ II внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к гломерулосклерозу. Достижимое с помощью олмесартана уменьшение альбуминурии — основная составляющая нефропротективного эффекта БРА — во многом реализуется за счет положительного влияния этого препарата на функцию и профиль мембранных белков, экспрессируемых подоцитами — клетками, в конечном итоге ответственными за регуляцию гломерулярной проницаемости. Удалось ли подтвердить установленную в экспериментальных исследованиях способность олмесартана тормозить прогрессирование ХБП с клинических позиций?

В качестве основного клинического исследования, в котором был оценен нефропротективный эффект олмесартана, как правило, рассматривают исследование ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention study) [11]. Целью этого исследования была оценка способности олмесартана увеличивать период, предшествующий появлению МАУ, у больных СД-2. Первичной конечной точкой была продолжительность периода, предшествующего появлению МАУ (показателем, по которой ее определяли, было соотношение альбумин/креатинин мочи), почечные и сердечно-сосудистые исходы рассматривали как вторичные конечные точки. В исследование ROADMAP были включены 4447 пациентов с СД-2, средняя продолжительность которого составляла 6,1 года; средняя величина гликированного гемоглобина (HbA1c) у них была 7,7%. >97% больных имели еще не менее 2 сердечно-сосудистых факторов риска (ФР), у 67,7% их число достигало 4. Исходная величина АД составила $136 \pm 15 / 81 \pm 10$ мм рт.ст.; к концу 48 мес. наблюдения у 80% пациентов, получавших олмесартан, и 71% представителей гр. плацебо АД достигло величин $<130/80$ мм рт.ст. У ~13% больных, включенных в исследование ROADMAP, было выполнено амбулаторное суточное мониторирование (СМ) АД, его результаты, как и данные, полученные при измерении АД врачом, свидетельствуют о том, что в гр., принимавшей олмесартан, его величины были ниже, чем у получавших плацебо.

Длительность наблюдения составила, в среднем, 3,2 года. МАУ была зарегистрирована у 8,2% из числа получавших олмесартан и у 9,8% представителей гр. плацебо. Продолжительность периода, предшествовавшего дебюту МАУ, составила 576 сут. у принимавших плацебо и 722 сут. у принимавших олмесартан; таким образом, использование олмесартана позволяло достоверно увеличить этот период на 23% ($p=0,01$) по сравнению с пациентами, не принимавшими БРА. После стандартизации по индексу массы тела

(ИМТ), систолическому АД (САД), сывороточной концентрации холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ) стало понятным, что олмесартан уменьшает вероятность достижения первичной конечной точки на 25% ($p=0,006$). Этот эффект олмесартана сохранил свою силу и после исключения из анализа больных, досрочно выбывших из участия в исследовании. Детерминантами хорошего ответа на лечение олмесартаном были САД <135 мм рт.ст., уровень HbA1c $<7,3\%$, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) $<83,79$ мл/мин/1,73 м², а также величина соотношения альбумин/креатинин >4 .

Расчетная СКФ снизилась в обеих гр.: с 85 ± 17 до $80,1 \pm 18,5$ мл/мин/1,73 м² у получавших олмесартан и с $84,7 \pm 17,3$ до $83,7 \pm 18,3$ мл/мин/1,73 м² у принимавших плацебо. Различия в динамике расчетной СКФ, отмеченное при сравнении двух гр., было статистически достоверным в пользу тех, кто принимал олмесартан. Ни у одного из пациентов, включенных в исследование ROADMAP, не сформировалась терминальная почечная недостаточность, а количество больных, у которых было отмечено удвоение креатининемии, было одинаковым в обеих гр.

4,3% больных, принимавших олмесартан, и 4,2% представителей гр. плацебо продемонстрировали развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) или сердечно-сосудистую смерть (ССС). Различия в общей смертности (ОС) в обеих гр. также было статистически недостоверным. Число СССР — причины — острый инфаркт миокарда (ОИМ) или внезапная смерть (ВС) было большим в гр., получавшей олмесартан; ~ 70% случаев СССР были зарегистрированы у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), прежде всего в гр., у которых достигнута величина САД относилась к наименьшему квартилю его значений, а степень снижения САД была наибольшей. Необходимо отметить, что исходной в гр. пациентов, рандомизированных к приему олмесартана, регистрировалось большее число случаев синдрома перемежающейся хромоты (СПХ), различие в его частоте с гр., получавшей плацебо, стремилось к статистической достоверности — 0,8% и 0,4%, соответственно ($p=0,07$). Эти данные позволяют, в определенной степени, предполагать, что у пациентов, рандомизированных к приему олмесартана, распространенность и тяжесть атеросклеротического процесса были несколько более выраженными. Кроме того, анализ профиля нежелательных явлений (НЯ) показал, что прием олмесартана был сопряжен с достоверно большей частотой не только головокружения, но и артериальной гипотензии. Очевидно, что в гр. плацебо заметно чаще удавалось достичь целевой дозы β -адреноблокаторов (β -АБ), в то время как у принимавших олмесартан увеличение дозы этих препаратов как и многих других, использующихся для лечения стабильной стенокардии, было ограничено развитием или усугублением артериальной гипотензии. Именно поэтому, по-видимому, число СССР у больных ИБС, получавших олмесартан, оказалось несколько большим и, таким образом, эти результаты исследования ROADMAP не следует интерпретировать как аргумент в пользу того, что олмесартан или иные БРА могут увеличивать СССР у больных СД-2. Более того, факт положительного влияния БРА на сердечно-сосудистый прогноз в целом не вызывает сомнения и, более того, это влияние, как показали крупные, контролируемые, клинические исследования, в частности, исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [12], наиболее заметно именно у больных СД-2.

По результатам исследования ROADMAP FDA США (Food and Drug Administration — Управление по продовольствию и медикаментам) опубликовало несколько информационных писем. Следует подчеркнуть, что ни в одном из них не шла речь об изъятии олармексартана с рынка лекарственных препаратов, о необходимости его отмены у всех пациентов или о том, что этот препарат обладает особыми токсическими свойствами по сравнению с другими БРА. В письме от 6.11.2010г, ориентированном на пациентов [13], было отмечено, что результаты исследования ROADMAP не являются аргументом в пользу отказа от использования олармексартана, а у больных СД и АГ этот препарат следует считать приносящим пользу. В последующем, дополнительных данных, прямо или косвенно указывающих на негативное влияние олармексартана на сердечно-сосудистый прогноз, получено не было. Отмеченное в исследовании ROADMAP увеличение ССС у получавших олармексартан, очевидно, связано с достоверно большим снижением АД, достигнутом у этих пациентов по сравнению с принимавшими плацебо — при этом необходимо помнить, что многие из них были нормотензивными и при этом имели не вызывающий сомнения распространенный атеросклероз. В свою очередь, исходная тенденция к росту САД в исследовании ROADMAP оказалась одной из ключевых детерминант высокой эффективности олармексартана с точки зрения предотвращения МАУ. Таким образом, результаты исследования ROADMAP указывают на высокую эффективность олармексартана в плане предотвращения МАУ у больных СД-2, но этот препарат, как и другие БРА, следует назначать только при наличии АГ. Соотношение риска и пользы от назначения БРА нормотензивным больным СД-2, имеющего очень весомые аргументы “за”, требует дальнейшего специального изучения.

Исследование ROADMAP — по существу, первое, в котором была оценена способность антигипертензивного препарата (АГП) предупреждать возникновение обнаруживаемой рутинными методами исследования альбуминурии у больных СД-2. Ранее уменьшение частоты возникновения МАУ, т. е., по существу, предупреждение ее возникновения при СД-2 удалось продемонстрировать в исследовании BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) [14], в котором была оценена данная составляющая нефропротективного действия комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с недигидропиридиновым антагонистом кальция (НАК). У больных, включенных в исследование BENEDICT, величины АД, в целом были выше, чем у включенных в исследование ROADMAP; по существу, вся популяция исследования BENEDICT страдала АГ. Следует подчеркнуть, что и в исследовании ROADMAP у пациентов, получавших олармексартан, было зарегистрировано достоверное по сравнению с гр., принимавшей плацебо, снижение АД, в т. ч. САД. Таким образом, его результаты, в определенной степени, согласуются с данными, полученными в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) [15], TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease) [16] и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Damicron-MR Controlled Evaluation) [17] — в этих исследованиях снижение вероятности возникновения альбуминурии также во многом зависело от динамики САД, хотя далеко не у всех больных исходно наблюдалась АГ. Результаты исследования ROADMAP, свидетельствующие в пользу способности олармексартана предупреждать возникновение МАУ у больных СД-2, у которых величины АД близки

к нормальным, тем более важны с практической точки зрения, что в других подобных клинических исследованиях, в которых применяли другие БРА, например, в исследовании DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) [18], в котором использовали кандесартан, продемонстрировать не удалось.

Очевидно, что данные, полученные в исследовании ROADMAP, будут анализироваться и в дальнейшем, что позволит еще в большей степени приблизиться к пониманию закономерностей формирования почечных и ССО при СД-2. Так, оценили детерминанты МАУ, игравшие роль в исследовании ROADMAP еще до начала лечения олармексартаном или плацебо [19]. Прямо коррелировали с величиной отношения альбумин/креатинин мочи ночное САД, HbA1c, тошачковая гликемия, ночное ДАД, офисное САД, измеренное сидя и стоя, рСКФ, частота сердечных сокращений (ЧСС), измеренная сидя, уровень Hb, ТГ и мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. Наибольшие значения соотношения альбумин/креатинин мочи были отмечены у лиц с максимальными величинами окружности талии (ОТ), имевших метаболический синдром (МС), курильщиков, женщин, получавших препараты инсулина и амлодипин, а также лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в семейном анамнезе (особенно женщины). В пользу ранее обсуждавшихся взаимосвязей между динамикой САД и альбуминурией свидетельствует также отмеченная в исследовании ROADMAP корреляция между пульсовым АД (ПАД) и величиной соотношения альбумин/креатинин [20].

В 2012г были опубликованы результаты анализа эффективности и безопасности олармексартана у гипертензивных пациентов (АД >130/80 мм рт. ст.), включенных в исследование ROADMAP [21]; эти пациенты составили 90,4% от общего числа участников. У пациентов, получавших олармексартан, к концу исследования были констатированы достоверно более низкие величины АД — 126,3/74,7 vs 129,5/76,6 мм рт.ст. у принимавших плацебо ($p<0,001$), не достигшие, однако, границ потенциально опасной артериальной гипотензии. Олармексартан увеличивал продолжительность периода, предшествующего возникновению МАУ, на 25% ($p=0,007$). Была отмечена четкая зависимость риска возникновения МАУ от исходного САД и степени его снижения: пациенты с исходным САД >136,7 мм рт.ст., продемонстрировавшие его снижение не менее чем на 17,45 мм рт.ст., демонстрировали достоверно меньшую частоту МАУ, чем те, у кого САД снизилось менее чем на 17,45 мм рт.ст. — 8,1% и 11,2%, соответственно ($p<0,0001$). Эти данные полностью согласуются с общепринятыми представлениями о ключевой роли повышения САД как детерминанты МАУ: более того, в ранее проведенных клинических исследованиях, например, в уже упоминавшемся исследовании ADVANCE [17] способность АГП снижать риск появления МАУ при СД-2 прямо зависела от степени снижения САД. Принципиально важным результатом анализа гипертензивной гр. пациентов, включенных в исследование ROADMAP, следует считать также и то, что частота ССО у больных, принимавших олармексартан или плацебо, практически не отличалась, составив 4,6% и 4,4%, соответственно. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что олармексартан может тормозить прогрессирование поражения почек при СД-2 уже на ранних стадиях, по существу, предупреждая МАУ. Данная составляющая нефропротективного действия олармексартана, пока, по существу, не продемонстрированная у других БРА (в соответствующих клинических исследованиях установлена способность некоторых из них предупреждать трансфор-

мацию МАУ в протеинурию), во многом является производной его способности снижать САД при наличии исходной АГ. У больных СД-2 и АГ применение олмесартана безопасно, поскольку не сопряжено с увеличением частоты ССО.

Доказательства существования нефропротективного эффекта олмесартана продолжают накапливаться. Выполненный [22] ретроспективный анализ данных исследования ESPORT, включавшего 1453 больных АГ, рандомизированных к приему олмесартана или рамиприла, в зависимости от исходной рСКФ показал, что олмесартан достоверно превосходит рамиприл по степени достигаемого снижения САД в гр. пациентов с ХПБ III стадии (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73м²), при более выраженном снижении рСКФ, как и при нормальных ее величинах эффективность обоих препаратов была одинаковой. Безопасность олмесартана и рамиприла при выраженном снижении рСКФ была очень высокой; дальнейшего ухудшения фильтрационной функции почек и гиперкалиемии зарегистрировано не было. Следовательно, можно сделать вывод о том, что олмесартан может быть применен у больных АГ, исходно имеющих стойкое ухудшение фильтрационной функции почек. Аргументы в пользу высокой почечной безопасности олмесартана были также получены и в другом исследовании, в котором его сопоставляли с кандесартаном, в отличие от которо-

го олмесартан продемонстрировал также и способность уменьшать сывороточную концентрацию ТГ [23]. С точки зрения дальнейшего совершенствования подходов к оценке нефропротективного действия БРА существенный интерес представляет продемонстрированное [24] снижение сывороточной концентрации цистатина С — более чувствительного, чем креатининемия, маркера фильтрационной функции почек, отмеченное у больных АГ при использовании олмесартана в режиме монотерапии или в комбинации с Гхт.

В настоящее время можно утверждать, что олмесартан занимает самостоятельные позиции среди БРА именно с точки зрения способности предупреждать прогрессирование почечного поражения. Олмесартан — пока единственный среди БРА, продемонстрировавший способность увеличивать продолжительность периода, предшествующего возникновению МАУ у пациентов, страдающих СД-2. Очевидно, что как и другие БРА, назначать его с этой целью следует, прежде всего, пациентам с АГ; именно у них достигаемое с помощью олмесартана снижение САД будет сопровождаться снижением риска стойкого увеличения экскреции альбумина с мочой. У нормотензивных пациентов с СД-2 безопасностью применения олмесартана, как и других БРА, в дозах, приводящих к реальному снижению АД, требует дальнейшего уточнения.

Литература

1. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–60.
3. Viberti G, Wheelton NM, MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106 (6): 672–6.
4. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–8.
5. Makino H, Haneda M, Babazono T et al.; INNOVATION Study Group. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1577–8.
6. Chilman-Blair K, Rabasseda X. Olmesartan, an AT1-selective antihypertensive agent. *Drugs of Today* 2003; 39 (19): 745–61.
7. Ideura H, Hiromura K, Hiramatsu N, et al. Angiotensin II provokes podocyte injury in murine model of HIV-associated nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (4): F1214–21.
8. Mima A, Matsubara T, Arai H, et al. Angiotensin II-dependent Src and Smad1 signaling pathway is crucial for the development of diabetic nephropathy. *Lab Invest* 2006; 86 (9): 927–39.
9. Ihara G, Kiyomoto H, Kobori H, et al. Regression of superficial glomerular podocyte injury in type 2 diabetic rats with overt albuminuria: effect of angiotensin II blockade. *J Hypertens* 2010; 28 (11): 2289–98.
10. Sofue T, Kiyomoto H, Kobori H, et al. Early treatment with olmesartan prevents juxtamedullary glomerular podocyte injury and the onset of microalbuminuria in type 2 diabetic rats. *Am J Hypertens* 2012; 25 (5): 604–11.
11. Haller H, Ito S, Izzo JL, et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17.
12. Lindholm L, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
13. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Benicar and cardiovascular events. <http://www.fda.gov>.
14. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–51.
15. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 641–7.
16. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 1–10.
17. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
18. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11–20.
19. Ritz E, Viberti GC, Ruilope LM, et al. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia* 2010; 53 (1): 49–57.
20. Januszewicz A, Ritz E, Viberti G, et al. Office and ambulatory pulse pressure association with clinical characteristics and cardiovascular risk factors in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes (ROADMAP study). *J Hum Hypertens* 2011; 25 (11): 679–85.
21. Menne J, Izzo JL Jr, Ito S, et al.; ROADMAP investigators. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (4): 811–8.
22. Malacco E, Omboni S, Mallion JM, Volpe M; ESPORT Study Group. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate hypertension grouped according to renal function status: a retrospective analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012; 19 (4): 213–22.
23. Nishida Y, Takahashi Y, Nakayama T, et al. Comparative effect of olmesartan and candesartan on lipid metabolism and renal function in patients with hypertension: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 74.
24. Koc Y, Mazi E, Sakaci T, et al. Effect of olmesartan on serum cystatin C levels in the patients with essential hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (12): 1389–94.