

Блокатор рецепторов ангиотензина II олмесартан в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума: антигипертензивные и нефропротективные эффекты (часть 1)

М.Г.Бубнова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава России, Москва

Резюме. В статье представлен обзор эффективности и переносимости одного из представителей класса блокаторов рецепторов ангиотензина II – олмесартана медоксомила (Кардосал®). Проанализированы фармакологические особенности и антигипертензивная активность олмесартана медоксомила при монотерапии, в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, у разных групп пациентов. В статье изложены нефропротективные свойства препарата, профиль его безопасности. Также рассматриваются причины низкой приверженности терапии пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, олмесартан медоксомил, нефропротекция.

ARB II olmesartan interruption in cardiovascular and cardiorenal continuum: antihypertensive and nephroprotective effects (part 1)

M.G.Bubnova

State Research Center of Preventive Medicine Russia, Moscow

Summary. The article provides an overview of the efficacy and tolerability of one of the representatives of the class angiotensin receptor blockers II – olmesartan medoxomil (Kardosal®). Analyzed are the characteristics and pharmacological activity of olmesartan medoxomil antihypertensive monotherapy, in combination with other antihypertensive drugs, in different groups of patients. The article describes the renal protective properties of the drug, its safety profile. It also discusses the reasons for poor adherence therapy in patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, olmesartan medoxomil, nephroprotection.

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных проблем современной кардиологии. В настоящее время около 40% взрослого населения России страдают этим заболеванием. В некоторых регионах распространенность АГ, например, среди мужчин достигает 47%, а среди пожилых людей – до 80%. Опасность повышенных уровней артериального давления (АД) заключается в развитии неблагоприятных поражений органов-мишеней (сердца, сосудов, мозга, почек), высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также хронической болезни почек (ХБП) с ее возможным неблагоприятным исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Это неминуемо ведет к ухудшению качества жизни пациента и сокращению ее продолжительности.

С целью предупреждения развития как самой АГ, так и ее грозных осложнений сердечно-сосудистого и почечного генеза особую важность представляют вопросы активного и адекватного контроля уровней АД с достижением у пациента рекомендуемых целевых значений [1]. В крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирован клинический эффект от нормализации уровней АД, выражающийся в снижении риска раз-

вития смертельного и несмертельного МИ на 42%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 21% и смерти от всех причин – на 14%.

В последних Европейских рекомендациях 2013 г. как для инициации снижения уровня АД, так и для дальнейшего его поддержания на целевых величинах рекомендуется применять 5 классов антигипертензивных препаратов (АП): β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики (тиазидные), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В Американских рекомендациях 2014 г. в качестве АП первого выбора (у белого населения) рекомендуется использовать диуретики тиазидного типа, АК, ИАПФ и БРА [2].

Класс БРА – один из последних классов АП с доказанным положительным влиянием на конечные клинические точки и высоким профилем безопасности (сравнимым с плацебо), появившийся в арсенале практических врачей для контроля АД и предупреждения органных нарушений. Как и любой другой класс АП, представители БРА имеют предпочтения к их назначению в определенных клинических ситуациях: при поражении органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия (МАУ), поражение почек; при заболеваниях и осложнениях: перенесенный ИМ, предшествующий МИ, ХСН, фиб-

Таблица 1. Эффекты АТ II

Сосуды	Вазоконстрикция
	Стимуляция выброса норадреналина, альдостерона, вазопрессина и эндотелина-1
Сердце	Инотропное и хронотропное действие Сужение коронарных артерий
Надпочечники	Секреция альдостерона и адреналина
Головной мозг	Секреция вазопрессина
	Секреция субстанции Р, рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона и аденокортикотропного гормона Стимуляция центра жажды Активация СНС
Почки	Сужение сосудов (преимущественно эфферентной артериолы)
	Сокращение мезангиальных клеток Повышение реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах Повышение экскреции калия в дистальных нефронах Снижение секреции ренина
Тромбоциты	Стимуляция адгезии и агрегации тромбоцитов
Эндотелиальные клетки	Инактивация NO (подавление эндотелиальной NO-синтазы) Экспрессия эндотелиальных рецепторов (LOX-1), окисленных ЛПНП
Симпатическая активность	Усиление передачи импульсов в периферических норадренергических окончаниях Высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников
Фибринолиз	Стимуляция выработки ИТАП-1 и ИТАП-2
Воспаление	Активация и миграция моноцитов/макрофагов Активация молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, Р-селектин), цитокинов (ИЛ-6), хемокинов (MCP-1)
Трофические эффекты	Гипертрофия кардиомиоцитов
	Стимуляция роста (пролиферации и гипертрофии) гладкомышечных клеток сосудистой стенки Стимуляция миграции гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения Стимуляция проонкогенов (fos, myc, jun) и MAPKs (ERKs, JNK) Повышение образования факторов роста (PDGF, bFGF, IGF-1, TGF-β ₁) Увеличение синтеза белков внеклеточного матрикса (фибронектина, коллагена I и III типов, ламинина β ₁ и β ₂) и металлопротеиназ
Адиipoциты и метаболические эффекты	Влияние на рост и дифференцировку адипоцита
	Вовлечение в контроль запасов жира и регулирование липидного синтеза (увеличение синтеза жирных кислот и триглицеридов) Стимулирование высвобождения лептина (ген ожирения) из адипоцитов, содействующее активации СНС, увеличению абсорбции натрия, повышению инсулина
Атеросклероз	Стимуляция активности НАД/НАДФ-оксидазы и образования супероксидных анионов, перекисного окисления липидов

Примечание. ИТАП – ингибитор тканевого активатора плазминогена; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; bFGF – основной фактор роста фибробластов; ERKs – протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами; ICAM – внутриклеточные молекулы адгезии; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста; JNK – N-терминальные киназы; LOX-1 – липооксигеназа-1; MAPKs – протеинкиназы, активируемые митогеном; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; TGF-β₁ – трансформирующий фактор роста; VCAM – молекулы адгезии сосудистых клеток.

риляция предсердий – пароксизмальная форма, ХПН, протеинурия; в особых состояниях – метаболический синдром, сахарный диабет (СД), кашель при приеме ИАПФ [1]. Существуют доказательства клинической пользы назначения БРА пожилым при наличии у пациента эректильной дисфункции, хронической обструктивной болезни легких [1, 3].

Многофункциональное влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Повышенный интерес к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и ее основным компонентам (ренин, альдостерон, ангиотензин II – АТ II, ангиотензинпревращающий фермент – АПФ, АТ-рецепторы 1 и 2-го типа – АТ₁ и АТ₂-рецепторы) обусловлен их многофункциональным влиянием на разные органы и системы. Среди механизмов, идентифицирующих РААС как сердечно-сосудистый фактор риска, можно выделить следующие: повышение АД, структурная модификация артериальной стенки, процессы ремоделирования органов, пролиферация тканей, нарушение регуляции водно-солевого баланса (задержка жидкости и натрия), проатерогенные эффекты, включая ключевую роль в развитии сосудистой дисфункции, провоспалительное влияние, повышение активности симпатической нервной системы (СНС), тромбогенные свойства (увеличение агрегационной способности тромбоцитов, снижение эндогенного фибринолиза) [4, 5]. Важ-

но отметить, что РААС участвует во всех этапах формирования сердечно-сосудистого и почечного континуума [6].

АТ II – ключевой фактор РААС, играющий ведущую роль в развитии и прогрессировании АГ и атеросклероза через реализацию своих пролиферативных, провоспалительных и других отрицательных трофических эффектов за счет взаимодействия с АТ₁-рецепторами (табл. 1) [7, 8].

В этой связи лекарственная терапия, подавляющая активность АТ II и в целом РААС, способна не только снижать уровень АД у широкого круга пациентов, но и оказывать благоприятные органопротективные эффекты, предупреждать появление сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и повышенным риском атеротромботических событий независимо от антигипертензивного эффекта препарата [5, 9, 10].

В настоящее время среди препаратов, блокирующих активность РААС, выделяют ИАПФ и БРА. В то же время известно, что антигипертензивная активность ИАПФ зависит от исходной активности РААС, пола и возраста пациента. Показано, что ИАПФ не могут полностью подавлять избыточную активность РААС через ингибирование АПФ, поскольку до 70–80% АТ II синтезируется в органах и тканях без участия АПФ посредством других ферментов (химаза, катепсин и т.д.). При лечении ИАПФ синтез АТ II может перекладываться с АПФ-зависимого пути на химазный. Этим объясняется развитие феномена «ускользания»

антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно на фоне высокосолевого диеты. Кроме того, ИАПФ влияют на деградацию брадикинина (БК), что, с одной стороны, усиливает их антигипертензивную активность, а с другой – приводит к развитию таких нежелательных эффектов, как сухой кашель и ангионевротический отек.

В противоположность этому действие БРА обеспечивает эффективную блокаду РААС за счет подавления взаимодействия АТ II с АТ₁-рецепторами, причем независимо от пути образования АТ II. Высокая антигипертензивная активность БРА не зависит от исходной концентрации ренина, пола и возраста пациента, а также приема нестероидных противовоспалительных препаратов. У БРА нет феномена «ускользания» гипотензивного эффекта. При этом БРА стимулируют экспрессию АТ₂-рецепторов, что усиливает клиническую пользу этого класса препаратов, в том числе их антипролиферативную, вазодилатационную активность (через продукцию оксида азота и БК) [11]. Представители класса БРА могут различаться между собой степенью сродства к АТ₁-рецепторам за счет имеющихся различий в модели взаимодействия с рецепторами, которые объясняются в том числе молекулярной структурой конкретного лекарства.

Олмесартан: фармакологические особенности

Олмесартан медоксомил (Кардосал® – «Берлин-Хеми/А.Менарини») является пролекарством и при приеме внутрь гидролизует в олмесартан в клетках слизистой кишечника. Олмесартан – высокоселективный БРА, обладающий высокой аффинностью к АТ₁-рецепторам [12]. Так, концентрация олмесартана, необходимая для блокады 50% АТ₁-рецепторов коровьего вещества быка, составляет 7,7 нМ, что ниже в 1,2 раза необходимой для этих целей концентрации телмисартана (IC₅₀ 9,2 нМ), практически в 2 раза концентрации кандесартана (IC₅₀ 12 нМ) и активного метаболита лозартана EXP3174 (IC₅₀ 16 нМ), в 12 раз концентрации лозартана (IC₅₀ 92 нМ) [13].

Исследования *in vitro* продемонстрировали выраженную способность олмесартана к ингибированию АТ II-опосредованной вазоконстрикции в изолированной аорте свиньи: фармакологическая активность олмесартана была выше в 1,2 раза активности кандесартана, 4,2 раза – активности валсартана, 30,7 раза – активности ирбесартана и 203 раза – активности лозартана [13]. При этом следует подчеркнуть дозозависимый характер такого эффекта олмесартана медоксомила. Также важно отметить, что в препарированных тканях антагонистический эффект олмесартана медоксомила в отношении взаимодействия АТ II с АТ₁-рецепторами возрастает с увеличением времени экспозиции лекарства в тканях и продолжается по крайней мере в течение 90 мин после вымывания препарата [14].

Исследования *in vitro* установили, что БРА по-разному могут подавлять прессорный эффект АТ II, введенного животному внутривенно. Так, олмесартан медоксомил в 3,9 раза выраженнее подавляет прессорный ответ на введенный АТ II по сравнению с кандесартаном, в 13 раз – по сравнению с эпросартаном и телмисартаном, в 34 раза – по сравнению с активным метаболитом лозартана EXP3174 и в 89 раз – по сравнению с лозартаном [13]. Важно отметить, что данный эффект дозозависимый: так через 24 ч процент ингибирования прессорного эффекта АТ II при

приеме олмесартана медоксомила составлял на дозе 20 мг 40%, а на дозе 40 мг – 74%, что было существенно выше, чем на других сартанах (рис. 1) [15]. Выполнение исследования такого рода имеет клиническую пользу при оценке зависимости гипотензивного эффекта препарата от его дозы. Олмесартан медоксомил имеет уникальный механизм связывания с АТ₁-рецепторами через взаимодействие с двумя доменами рецептора (через ОН- и α=COOH-группы) в отличие от других представителей класса БРА, что обеспечивает подавление прессорных эффектов АТ II этим средством в течение более продолжительного периода времени.

В исследованиях на животных было показано, что олмесартан медоксомил усиливает в тканях сердца и почек экспрессию связанной с АПФ карбоксипептидазы (АПФ2), гидролизующей АТ I до АТ1–9 и АТ II до АТ1–7 [16]. По своему действию АТ1–7 сходен с влиянием ИАПФ, подавляющего активность АПФ. Усиленная экспрессия АПФ2 у пациентов, получающих олмесартан медоксомил, частично может влиять на снижение уровня АТ II и связанную с этим кардиопротекцию (рис. 2).

Период полувыведения олмесартана составляет 10–15 ч, препарат прочно связывается с белками плазмы крови (99,7%), длительность его действия составляет 24 ч. Он имеет двойной путь выведения из организма (35–50% с мочой и 50–65% с калом), пища не влияет на его фармакокинетику, и также отсутствует необходимость коррекции дозы у пожилых. У олмесартана медоксомила не обнаружено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с другими препаратами (включая варфарин, дигоксин, антациды), поскольку он не метаболизируется через систему цитохрома Р-450.

Олмесартан: антигипертензивная активность в разных группах пациентов Сравнение с другими АГП

В клинических исследованиях хорошо изучено применение олмесартана медоксомила при АГ. Он высокоэффективен как при умеренной АГ, так и при тяжелой. У олмесартана медоксомила нет феномена отмены при прекращении приема препарата, развития ортостатической гипотонии и гипотонии первой дозы. Олмесартан медоксомил назначают в дозах 10–40 мг, рекомендуемая стартовая доза препарата – 10 мг/сут. Снижение уровня АД наблюдается уже через 2 нед с максимальным эффектом через 8 нед.

Гипотензивное действие олмесартана медоксомила – дозозависимое. Так, снижение уровня АД на терапии олмесартаном медоксомилом составляло на дозе 10 мг – 17,1±11,7/12,9±6,7 мм рт. ст.; на дозе 20 мг – 18,4±12,5/14,1±8,4 мм рт. ст.; на дозе 40 мг – 20,6±13,2/15,5±8,4 мм рт. ст. [17]. При этом число пациентов, достигших целевого значения АД, равнялось на дозе 10 мг – 66,4%, на дозе 20 мг – 72,1% и на дозе 40 мг – 73,8%. Как видно, доза 20 мг обеспечивает выраженное снижение АД у большинства больных.

Метаанализ 7 рандомизированных исследований (n=1777) показал дозозависимый эффект олмесартана медоксомила в снижении пульсового АД с особо заметным положительным эффектом у пациентов с исходным уровнем пульсового АД>55 мм рт. ст., в том числе у лиц в возрасте 65 лет и старше (рис. 3) [18].

Следует подчеркнуть устойчивость гипотензивного эффекта олмесартана медоксомила (в дозах от 5 до 40 мг) в течение годичной терапии (рис. 4). Снижение систолического АД (САД) к концу года тера-

Рис. 1. Олмесартан медоксомил в сравнении с другими БРА в ингибировании прессорного эффекта АТ II через 24 ч после его внутривенного введения животным.

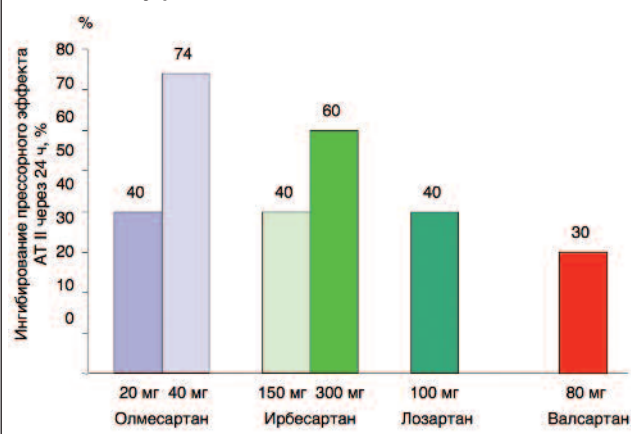


Рис. 2. Олмесартан медоксомил усиливает экспрессию АПФ2 и может повышать уровень АТ1–7.

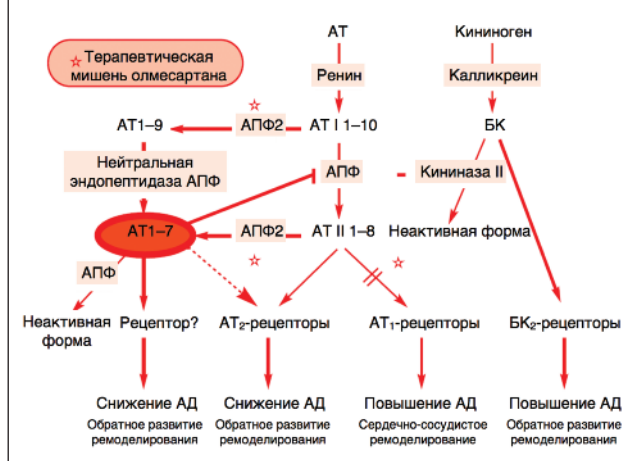


Рис. 3. Влияние олмесартана медоксомила в разных дозах vs плацебо на уровень пульсового АД.

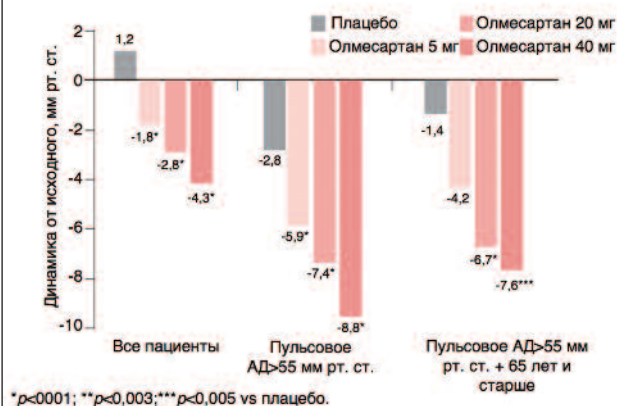
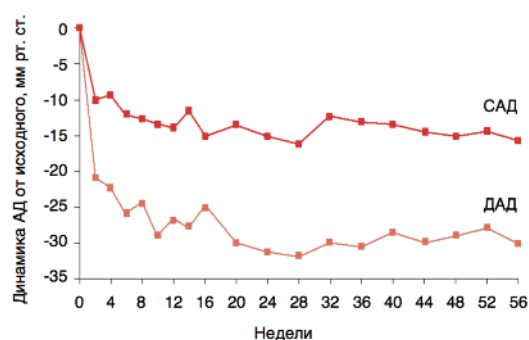


Рис. 4. Влияние олмесартана медоксомила в разных дозах vs плацебо на уровень пульсового АД.



пии составило $28,8 \pm 2,1$ мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) – $15,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. [19].

Антигипертензивную активность олмесартана медоксомила (доза 20 мг) сравнивали с другими сартанами – лозартаном (50 мг), валсартаном (80 мг) и ирбесартаном (150 мг) у пациентов ($n=588$) с исходным уровнем ДАД 100–115 мм рт. ст. [20]. Через 8 нед терапии снижение уровня ДАД на терапии олмесартаном медоксомилом было достоверно больше (11,5 мм рт. ст.), чем при приеме лозартана (8,2 мм рт. ст.), валсартана (7,9 мм рт. ст.) и ирбесартана (9,9 мм рт. ст.), как и уменьшение уровня САД, соответственно 11,3; 9,5; 8,4 и 11,0 мм рт. ст.

Быстрый и хороший гипотензивный эффект в первые 2 нед терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 20 мг был получен при сопоставлении с кандесартаном в дозе 8 мг [21]. При этом отмечались преимущества действия олмесартана медоксомила в снижении пульсового АД и уровня АД в утренние часы.

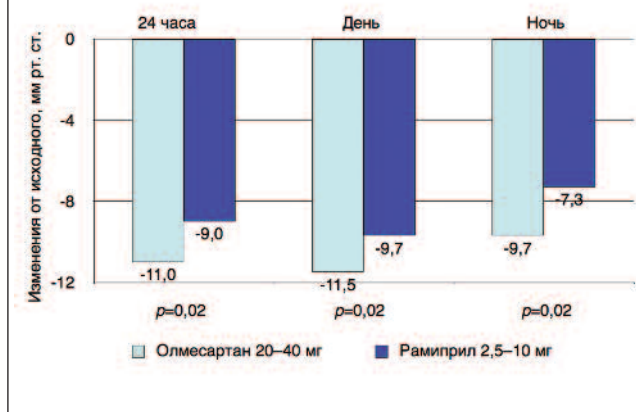
При сопоставлении с АПГ других классов выявлено, что выраженность гипотензивного эффекта олмесартана медоксомила, определяемого по данным офисного измерения АД и суточного мониторинга, оказалась сопоставимой с β -АБ, АК (в частности, с амлодипином и фелодипином), ИАПФ [22]. Однако терапия олмесартаном медоксомилом отличалась большей результативностью в достижении целевых значений АД, например, в сравнении с амлодипином (26,7% vs 19,8% при двухнедельном лечении больных).

Пожилые

Результаты клинических исследований подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость лечения олмесартаном медоксомилом у пожилых пациентов, страдающих АГ, в том числе изолированной систолической АГ [22–24]. В исследовании OASYS сравнивали гипотензивный эффект олмесартана медоксомила (20–40 мг однократно) с нитрендипином (10–20 мг 2 раза в день) у лиц пожилого и старческого возраста (возраст варьировал от 65 до 94 лет) с изолированной систолической АГ [23, 24]. Гипотензивный эффект олмесартана медоксомила был сопоставим с нитрендипином на любых дозах и визитах (через 4, 12, 24 нед) с достижением через 24 нед терапии целевого уровня САД у 62,5 и 56% пациентов ($p>0,05$) соответственно. При этом на нитрендипине практически в 6 раз чаще регистрировались периферические отеки и в 2 раза чаще головная боль, чем на олмесартане медоксомиле.

В исследовании ESPORT (Efficacy and Safety in elderly Patients with Olmesartan medoxomil vs Ramipril Treatment) у лиц ($n=1102$) пожилого и старческого возраста (65–89 лет) с АГ эффективность и безопасность 12-недельной терапии олмесартаном медоксомилом (дозы 10–40 мг) сравнивали с ИАПФ рамиприлом (дозы 2,5–10 мг) [25]. Терапия олмесартаном медоксомилом обеспечивала более выраженный гипотензивный эффект, который развивался уже через

Рис. 5. Динамика уровней АД по данным суточного мониторингирования АД у пожилых (65 лет и старше) в исследовании ESPORT.



2 нед с последующим его нарастанием на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на то что частота приема максимальной дозы олмесартана (40 мг/сут) была ниже, чем рамиприла (10 мг/сут): 43% пациентов против 52% пациентов соответственно. Снижение уровней АД составило на терапии олмесартаном медоксомилом было более выражено и составило 17,8/9,2 мм рт. ст. ($p=0,01$) против терапии рамиприлом (15,7/7,7 мм рт. ст.; $p=0,01$). Это подтверждается и количеством больных, у которых произошла нормализация уровня АД: 52,6% на олмесартане против 46,0% на рамиприле ($p=0,04$). Равномерное снижение уровня АД и лучший контроль его вариабельности на протяжении всех суток определялись в большей степени на фоне приема больными олмесартана, чем рамиприла (рис. 5). При этом большая выраженность снижения АД в последние 6 ч междозового интервала также выявлялась на фоне приема олмесартана (10,5/6,1 мм рт. ст.) против терапии рамиприлом (7,3/4,5 мм рт. ст.; различия для САД и ДАД; $p=0,01$). Полученный у пожилых людей с АГ на терапии олмесартаном гипотензивный эффект отличался своей стойкостью на фоне хорошей переносимости лечения.

Пациенты с СД

В исследовании S.Nakayama и соавт. сравнивалось влияние олмесартана медоксомила в дозе 20 мг с телмисартаном в дозе 40 мг на повышенные уровни АД у пациентов с СД типа 2 – СД 2 (средняя продолжительность диабета 8,1 года) [26]. Через 8 нед на терапии олмесартаном было отмечено достоверно боль-

шее снижение офисных уровней АД и по данным суточного мониторингирования АД.

В исследовании ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) оценивали антигипертензивную активность олмесартана медоксомила и ее влияние на предупреждение развития МАУ у больных СД 2 ($n=4447$) с исходным уровнем АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. или получающих другие АГП (продолжительность наблюдения 3,2 года) [27]. Несмотря на стремление поддерживать оптимальный уровень АД у всех больных в исследовании, на терапии олмесартаном медоксомилом он был достоверно ниже (на 3,2/1,9 мм рт. ст.), чем в группе сравнения. Число пациентов, достигших цели АД через 48 мес, составляло 80% на фоне приема олмесартана против 71% в группе сравнения ($p<0,001$). МАУ реже развивалась у больных, получавших олмесартан (у 8,2% пациентов), чем в группе сравнения (у 9,8%). Терапия олмесартаном привела к замедлению развития МАУ (в среднем на 25%; $p=0,006$). Такое благоприятное влияние препарата наблюдалось у лиц с любым исходным уровнем АД и при любой степени его снижения на терапии (от 15 до 39% в разных подгруппах). Важно отметить, что нефропротективный эффект олмесартана возрастал при утяжелении клинического течения заболевания и был заметно выражен у больных с более высоким уровнем САД ≥ 135 мм рт. ст. (снижение риска МАУ составило 26%; $p=0,03$) и у пациентов с большей степенью почечной дисфункции, т.е. при скорости клубочковой фильтрации $83,79$ мл/мин/1,73 м² и менее (снижение МАУ равнялось 36%; $p=0,002$).

Пациенты с ХБП

Результаты исследования M.Yanagi и соавт. оценивали влияние 16-недельной терапии олмесартаном медоксомилом на уровни офисного и суточного АД против терапии другими АГП (группа не-БРА) у больных с ХБП [28]. На терапии олмесартаном были достигнуты достоверно более низкие уровни офисного АД, средненочного АД и АД в междозовый интервал. Это сочеталось с позитивным уменьшением повреждения функции почек: меньшей экскрецией белка на олмесартане ($0,72 \pm 0,41$) против группы сравнения ($1,45 \pm 1,48$; $p=0,030$), меньшей экскрецией альбумина ($0,73 \pm 0,37$ vs $1,50 \pm 1,37$; $p=0,005$ соответственно) и коллагена IV типа ($0,87 \pm 0,42$ vs $1,48 \pm 0,87$; $p=0,014$ соответственно). Данное исследование, как и другие, подтвердило важность контроля уровня АД в ночное время для предупреждения прогрессирования ХБП [28, 29].

Рис. 6. Снижение уровня ДАД (а) и САД (б) через 12 мес приема комбинации олмесартан/ГХТ и лозартан/ГХТ.

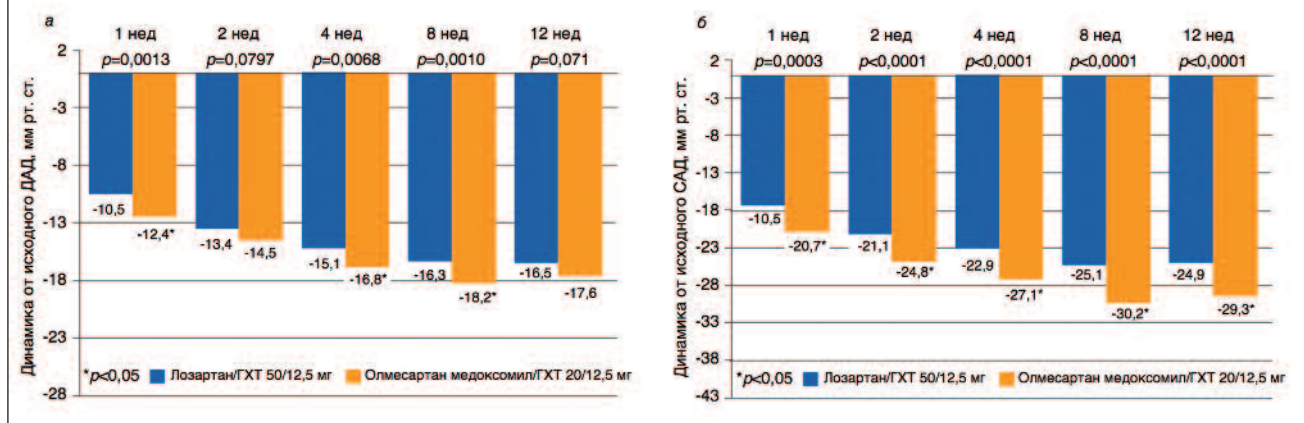


Рис. 7. Снижение уровня ДАД (а) и САД (б) на фоне комбинации БРА с ГХТ.

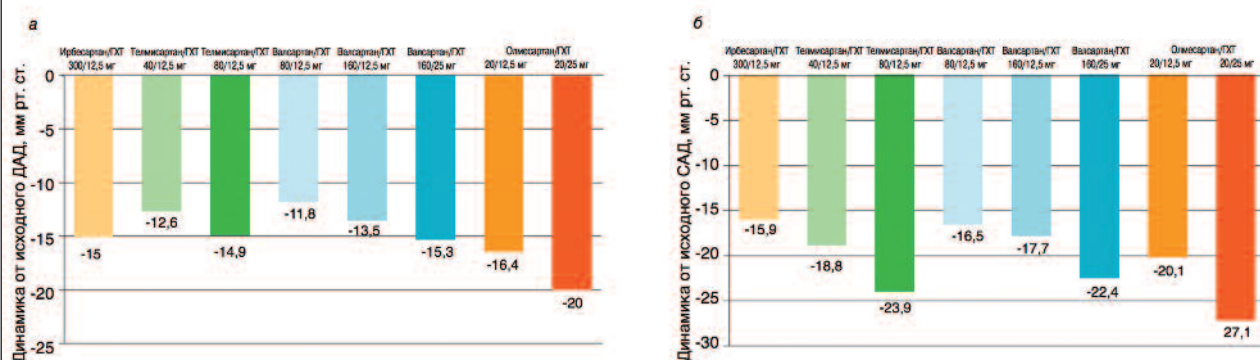


Таблица 2. Число пациентов, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст. или <130/80 мм рт. ст. при СД) через 8 нед моно- и комбинированной терапии

Терапия	Возраст, лет		Статус СД		Индекс массы тела, кг/м ²	
	<65	≥65	СД +	СД -	<30	≥30
Амлодипин 10 мг	32,8	31,1	8,7	36,4	30,3	34,4
Олмесартан 40 мг	41,1	16,1	9,5	40,3	47,9	30,0
Олмесартан/амлодипин 40/10 мг	56,3	21,2	12,5	55,5	53,3	46,0

Комбинация с другими АГП

Большинству пациентов, особенно с сопутствующей патологией и высоким сердечно-сосудистым риском, требуется прием нескольких АГП. Эффективность олмесартана медоксомила изучалась в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) и амлодипином. Показано, что у 502 пациентов с уровнем ДАД (≥ 100 мм рт. ст. и ≤ 115 мм рт. ст.) через 4 нед снижение САД/ДАД на фоне приема 20 мг олмесартана составляло 15,5/13,8 мм рт. ст., при добавлении к олмесартану 12,5 мг ГХТ степень снижения АД увеличилась до 20,1/16,4 мм рт. ст., а при повышении дозы ГХТ – до 25 мг в составе комбинации – до 27,1/20,0 мм рт. ст. [30]. Это сочеталось с увеличением числа пациентов, достигших целевого уровня АД: с 63,8% на олмесартане 20 мг до 78,6% на комбинации олмесартан 20 мг/ГХТ 12,5 мг и до 89,1% пациентов на комбинации олмесартан 20 мг/ГХТ 25 мг.

Установлено, что антигипертензивная эффективность комбинации олмесартан медоксомил/ГХТ в дозе 20/12,5 мг достоверно превосходит таковую на терапии лозартан/ГХТ в дозе 50/12,5 мг как на 1-й недели приема, так и через 12 нед, например, разница в снижении САД составляла 3–5 мм рт. ст. и ДАД – 1–2 мм рт. ст. (рис. 6) [31].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность разных БРА (ирбесартан, телмисартан, валсартан и олмесартан медоксомил) в комбинации с ГХТ в дозе 12,5–25 мг свидетельствует о большем снижении уровня АД, чем монотерапия каждым из препаратов [32, 33]. При этом комбинация олмесартан медоксомил/ГХТ в дозе 20/12,5 мг и в дозе 20/25 мг в сравнении с другими БРА, сочетающимися с ГХТ, приводила к большему снижению уровня САД (27,1 и 20,1 мм рт. ст. согласно дозе ГХТ) и ДАД (16,4 и 20,0 мм рт. ст. соответственно); рис. 7.

В исследовании COACH (The Combination of Olmesartan medoxomil and Amlodipine besylate in Controlling High blood pressure) у больных АГ изучалась антигипертензивная активность комбинации олмесартана медоксомила с амлодипином ($n=1940$) [34]. Отмечается дозозависимый гипотензивный эффект комбинации олмесартан медоксомил/амлодипин в сни-

жении САД: на дозе 10/5 мг – 13,8 мм рт. ст., на дозе 20/5 мг – 23,6 мм рт. ст. и на дозе 40/10 мг – 30,1 мм рт. ст. Комбинация БРА с амлодипином оказалась эффективнее монотерапии каждого из препаратов при разном возрасте пациента и его сопутствующей патологии (при СД, ожирении); табл. 2.

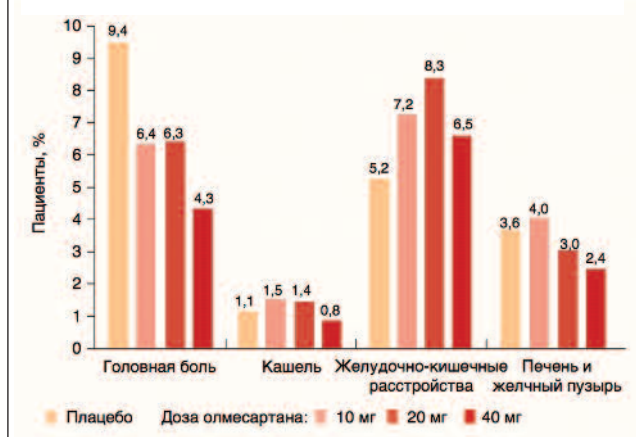
Олмесартан: нефропротективные эффекты

АГ может быть причиной нарушения функции почек независимо от ее этиологии. Относительный риск развития терминальной ХПН у больных АГ по сравнению с пациентами с «оптимальными» уровнями АД в 3 раза выше при росте ДАД до 90 мм рт. ст. [35]. Даже у пациентов с уровнем АД в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. (повышенное нормальное АД) вероятность появления МАУ увеличивается в 2 раза относительно лиц с нормальными значениями АД.

При АГ в почках происходят сосудистые изменения в виде утолщения интимы, фиброза, утолщения стенок дуговых и междольковых артерий, гиалиноза артериол. На начальных стадиях повреждение клубочков носит локальный характер, а на более поздних – сочетается с атрофией и фиброзом канальцев. Гемодинамическими механизмами повреждения почек при АГ являются ишемия на фоне ремоделирования микрососудистого русла почки с развитием гломерулярной гипоперфузии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. При повышении АД нарушается ауторегуляция тонуса афферентной артериолы и ее дилатация на фоне констрикции эфферентной артерии приводит к повышению внутриклубочкового давления и, следовательно, нарушению внутриклубочковой гемодинамики и повреждению мембраны, что запускает каскад патологических изменений, приводящих к развитию гломерулосклероза.

Доказано, что блокаторы РААС эффективно уменьшают протеинурию и замедляют прогрессирование заболеваний почек. Есть данные, подтверждающие, что назначение БРА в более высоких дозах, чем традиционно принято в клинической практике для снижения АД, обеспечивает максимально возможную нефропротекцию и уменьшение протеинурии у больных СД 2.

Рис. 8. Процент пациентов с нежелательными явлениями в исследованиях с олмесартаном медоксомилом на разных дозах в сравнении с плацебо.



Высокая нефропротективная активность олмесартана медоксомила продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях. Доказано, что олмесартан медоксомил уменьшает альбуминурию. Причем очевидно, что олмесартан медоксомил имеет преимущество при умеренной потенциально обратимой альбуминурии. Доказательства способности олмесартана медоксомила предупреждать появление МАУ у больных АГ и СД 2 были получены в крупном исследовании ROADMAP, о котором писалось выше [27]. У.Кос и соавт. показали способность олмесартана у больных АГ снижать концентрацию цистеина С, являющегося очень чувствительным маркером раннего повреждения почечной функции [36].

У пациентов с СД имеет место активация внутрипочечной РААС, что способствует поражению почек за счет увеличения резистентности сосудов почек и повышению внутригломерулярного давления. Показано, что 12-недельный прием олмесартана медоксомила в дозе 40 мг по сравнению с плацебо у больных СД 2 достоверно снижает резистентность сосудов почек, увеличивает почечную перфузию и уменьшает оксидативный стресс [37]. Результаты выполненных исследований расширяют возможности применения олмесартана медоксомила у больных АГ и СД 2 с целью предупреждения поражения почек.

Также имеются аргументы в пользу того, что по способности уменьшать мочевую экскрецию альбумина олмесартан медоксомил может превосходить другие БРА. Это заметно в первую очередь на ранних стадиях почечного поражения. H.Ikeda и соавт. изучали изменение отношения альбумин/креатинин мочи у больных АГ и СД 2 при замене любого БРА, который они принимали исходно, на терапию олмесартаном [38]. Так, после приема олмесартана медоксомила было достигнуто благоприятное дополнительное уменьшение отношения альбумин/креатинин мочи на 28,4%.

Заметное нефропротективное действие олмесартана медоксомила, в том числе при диабетической нефропатии, подтверждается результатами экспериментальных работ на разных моделях животных (с повышенным и нормальным уровнями АД). Так, у экспериментальных животных применение олмесартана медоксомила сопровождалось уменьшением темпа ремоделирования почечной ткани, снижением креатинина и мочевины в конце исследования [39]. Доказано, что олмесартан медоксомил блокирует реализацию внутриклеточных сигнальных путей,

индуцированных АТ II и приводящих в итоге к гломерулосклерозу. Также прием олмесартана медоксомила способствует снижению гломерулярной экспрессии десмина – маркера повреждения подоцитов с одновременным уменьшением экскреции альбумина с мочой.

Полученные результаты были подтверждены и другими исследованиями на нормотензивных крысах, у которых после приема олмесартана медоксомила снижался уровень протеинурии. Ренопротективный эффект олмесартана медоксомила также продемонстрирован на модели крыс с ХПН: у них после 18 нед лечения улучшалась функция почек и уменьшалась протеинурия [40]. В экспериментальных работах на крысах было продемонстрировано влияние олмесартана медоксомила на диабетическую нефропатию: после 22 нед приема препарата уменьшились протеинурия, гломерулосклероз, турбулоинтерстициальное поражение почек, фактор роста эндотелия и отложение коллагена в сосудистой стенке [41].

Безопасность терапии

Безопасность терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 2,5–80 мг оценивалась в разных исследованиях у 3096 пациентов (2641 получал олмесартан и 555 – плацебо); рис. 8. Случаи развития нежелательных явлений на фоне приема олмесартана медоксомила носили мягкий характер и встречались не чаще, чем на плацебо. Побочные эффекты не были дозозависимыми. Встречаемость серьезных нежелательных явлений была одинакова в общей группе олмесартана (2%) и плацебо (1,4%) [42]. В клинических исследованиях с олмесартаном не отмечалось какой-либо отрицательной динамики со стороны повышения печеночных ферментов, изменений на электрокардиограмме.

В исследовании S.Oparil и соавт. встречаемость побочных эффектов у пациентов с АГ при лечении разными БРА составляла 30,6% на олмесартане (n=147), 32% – на лозартане (n=150), 44,8% – на валсартане (n=145) и 35,6% – на ирбесартане (n=146) [20]. При этом количество нежелательных эффектов, связанных с приемом сартана, было 8,2% на олмесартане, 9,3% – на лозартане, 9,0% – на валсартане и 7,5% – на ирбесартане. Как видно, олмесартан медоксомил (Кардосал®) хорошо переносится и его профиль безопасности сравним с плацебо. Это очень важный аргумент для постоянного приема препарата пациентами в клинической практике.

Приверженность больных АГ антигипертензивной терапии

Повышение приверженности пациента с АГ лечению – одна из наиболее сложных современных проблем для лечащего врача. По данным Российской наблюдательной программы ПРОГНОЗ, 55,4% больных, страдающих АГ и имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, принимают АГП курсами или эпизодически [43]. Анализ причин нерегулярного приема АГП показал, что у 55,1% пациентов с АГ имелось несколько оснований для нерегулярного приема АГП (табл. 3). Основная причина низкой приверженности лиц с АГ лечению – это необоснованно большое количество препаратов, которые приходится принимать пациенту, хотя при этом эффект от их применения в виде адекватного снижения уровня АД не наступает. Боязнь развития нежелательных явлений заставляет отказаться от постоянного приема АГП практически каждого

Таблица 3. Причины низкой приверженности пациентов с АГ антигипертензивной терапии (исследование «ПРОГНОЗ»)

Причины	Процент пациентов (n=513)
Большое количество назначаемых препаратов	55,1
Неэффективность контроля уровня АД	30,8
Боязнь развития побочных эффектов на фоне приема АГП	29,7
Отсутствие симптомов повышения уровня АД	24,7
Незнание того, что АГП следует принимать постоянно	16,6
Высокая стоимость препарата	4,2
Другие причины	2,1

Таблица 4. Причины нерегулярного лечения больных АГ АГП до развития МИ

Причины (n, %)	Процент пациентов, лечившихся нерегулярно (n=34)
Не знает, что необходим постоянный прием лекарств	35,3
Отсутствие симптомов при повышении АД	29,4
Забывает принимать таблетки	14,7
Слишком много таблеток	8,8
Появление побочных эффектов	8,8
Высокая стоимость лекарств	0

третьего больного АГ. Низкая информированность пациента о важности постоянного контроля АД и приема АГП – другая составляющая неуспеха лечения АГ и профилактики ее осложнений. В то же время такой показатель, как «высокая стоимость препарата», не являлся решающим при отказе пациента от лечения (только 4,2% пациентов назвали его как причину нерегулярного приема или отказа от приема АГП).

Эти данные оказались созвучными результатам другого нашего исследования, в котором анализировался прием АГП у больных, перенесших МИ ишемического генеза. Так, до развития МИ только 50% этих пациентов (n=68) постоянно принимали АГП, причем знали уровни своего АД до развития МИ только 44,1%, а после уже свершившегося развития МИ процент больных вырос до 67,6% (но не 100%). Основные причины, которые способствовали прекращению приема АГП, представлены в табл. 4.

К факторам, влияющим на приверженность пациентов лечению, также относят: многократность приема АГП в день, регламентированное время приема препарата (один – строго натощак, другие – после еды), количество визитов пациента к врачу, взаимоотношения с врачом, время ожидания приема врача и время, затраченное на обследование. Низкая приверженность лечению считается одной из наиболее частых причин развития резистентной гипертензии. Более чем 50% пациентов, которые страдают резистентной АГ, не выполняют рекомендации врача по приему лекарственных препаратов.

Показано, что повышение приверженности больных антигипертензивной терапии на каждые 25% сопряжено с дополнительным снижением уровня САД на 1,0 мм рт. ст. и ДАД на 1,2 мм рт. ст. [44]. Постоянный прием АГП уменьшает риск госпитализации по поводу ИМ/инсульта на 22% [45]. Сравнение пациентов с высокой приверженностью (более 80%) антигипертензивной терапии в сравнении с низкой приверженностью (менее 80%) продемонстрировало возможность дополнительного снижения риска развития ХСН (на 11%), ишемической болезни сердца (на 10%), нефатального МИ (на 23%), ХБП (на 22%), смертности от всех сердечно-сосудистых заболеваний (на 19%) и всех случаев смерти (на 48%) [46–48].

Удачный выбор АГП, например, олмесартана медоксомила (Кардосал®), имеющий сбалансированное соотношение – высокой антигипертензивной активности с хорошим профилем безопасности, – относится к ключевым факторам удержания пациента на терапии.

Заключение

Сегодня не вызывает сомнений, что интенсивный контроль АД уменьшает заболеваемость и смертность. Проведенные клинические исследования показали высокую антигипертензивную эффективность олмесартана медоксомила и его хорошую переносимость как в монотерапии, так и в комбинации с другими АГП. Показана возможность олмесартана уменьшать резистентность почечных сосудов, увеличивать почечную перфузию и предупреждать появление МАУ дополнительно к его антигипертензивной активности. Прием олмесартана медоксомила (Кардосал®) способен обеспечить высокую приверженность пациента АГП благодаря хорошей переносимости, однократному суточному приему, позволяющему обеспечить длительный контроль АД (олмесартан способен блокировать активность РААС в течение 24 ч). В клинической практике олмесартан медоксопил можно рассматривать в качестве препарата первого выбора в лечении АГ. Этому способствуют выявленные у данного сартана многочисленные протективные эффекты олмесартана медоксомила, которые будут изложены во второй части статьи.

Литература

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013. Doi:10.1093/eurheartj/ehb151.
2. James PA, Oparil S, Carter BL et al. Evidence-Based Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014. Doi:10.1001/jama.2013.284427.
3. Mancini GBJ, Emtinan M, Zhang B et al. Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC* 2006; 47 (12): 2554–60.
4. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (1): 121–8.

5. Jacoby DS, Rader DJ. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med* 2003; 163 (10): 1155–64.
6. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens* 2005; 23 (Suppl. 1): S9–17.
7. Dandona P, Dandona S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (1): 20–7.
8. Touyz RM. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. *Exp Physiol* 2005; 90 (4): 449–55.
9. Papademetriou V. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent ischemic and atherothrombotic events. *Am Heart J* 2009; 157 (6 Suppl. 1): S25–30.
10. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
11. Carey RM, Wang ZQ, Sigary HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension* 2000; 35: 155–63.
12. Scott LJ, McCormack PL. Olmesartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1239–72.
13. Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A Review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 585–93.
14. Mizuno M, Sada T, Ikeda M et al. Pharmacology of CS0866, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995; 285: 181–8.
15. Warne GT, Jarvis B. Olmesartan medoxomil. *Drugs* 2002; 62: 1345–53.
16. Agata J, Ura N, Yoshida H et al. Олмесартан – блокатор рецепторов к ангиотензину II, обладающий ингибиторным эффектом на ангиотензинпревращающий фермент. *Hypertens Res* 2006; 29 (11): 865–74.
17. Brunner HR, Nussberger J. Relevance of clinical pharmacological models for the evaluation of therapeutic dose range of an AT₁-receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (S1): S15–S20.
18. Giles TD, Robinson TD. Effects of Olmesartan Medoxomil on Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure in the Management of Hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 690–5.
19. Ichikawa S, Takayama Y. Long-term effects of Olmesartan, an Ang II receptor antagonist, on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2001; 24 (4): 641–6.
20. Oparil S, Williams D, Chrysant SG et al. Comparative efficacy of Olmesartan, losartan, valsartan and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3 (5): 283–92.
21. Brunner HR, Stumpe KO, Januszczyk A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2003; 23 (7): 419–30.
22. Scott LJ, McCormack PL. Olmesartan medoxomil: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1239–72.
23. Heagerty AM, Mallion JM. Olmesartan medoxomil in elderly patients with essential or isolated systolic hypertension: efficacy and safety data from clinical trials. *Drugs Aging* 2009; 26: 61–76.
24. Mallion JM, Heagerty A, Laeis P. Systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil versus nitrendipine in elderly patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 2168–77.
25. Малакхо Э, Омбони С, Вульпе М и др. Антигипертензивная эффективность и безопасность олмесартана медоксомила и рамирилла у пожилых пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией: результаты исследования ESPORT. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 1 (93): 8–18.
26. Nakayama S, Watada H, Mita T et al. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31 (1): 7–13.
27. Menne J, Jr Izzo JL, Ito S et al. For the ROADMAP investigators. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 811–8.
28. Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T et al. The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2012; 15. Doi: 10.1038/hr.2012.184.
29. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2313–21.
30. Chrysant SG et al. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of Olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2004; 17 (3): 252–9.
31. Rump LC, Ambrosioni E. Initial combination therapy with Olmesartan/hydrochlorothiazide shows superior blood pressure control rate in moderate to severe. *Hypertension ESC/ESH 14th Annual Meeting, Paris, 2004.*
32. Ram CV. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers in combination with hydrochlorothiazide: a review of the factorial-design studies. *J Clin Hypertens* 2004; 6 (10): 569–77.
33. Palatini P. Combination Therapy in the Management of Hypertension: Focus on Angiotensin Receptor Blockers Combined With Diuretics. *J Clin Hypertens* 2005; 7 (2): 96–101.
34. Chrysant SG, Melino M, Karki S et al. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther* 2008; 30: 587–604.
35. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13–8.
36. Koc Y, Mazi E, Sakaci T. Effect of olmesartan on cystatin C level in the patients with essential hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 55 (12): 1388–94.
37. Fliser D, Wagner K, Loss A et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra) renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4): 1135–40.
38. Ikeda H, Hamamoto Y, Honjo S et al. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 117–8.
39. Rodriguez-Iturbe B, Sato T, Quiroz Y. AT₁-receptor blockade prevents proteinuria, renal failure, hyperlipidemia and glomerulosclerosis in the Imai rat. *Kidney Int* 2004; 66: 668–75.
40. Yoshida K, Xu HL, Kawamura T et al. Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Antagonism in Rats With Chronic Renal Failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 533–42.
41. Koga K, Yamagishi S, Takeuchi M et al. CS-886, a new angiotensin II type 1 receptor antagonist, ameliorates glomerular anionic site loss and prevents progression of diabetic nephropathy in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Mol Med* 2002; 8 (10): 591–9.
42. Püchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (S1): S41–S48.
43. Бубнова МГ, Оганов РГ. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска в клинической практике. Программа наблюдения «ПРОГНОЗ». *Терапевт. арх.* 2009; 81 (9): 1–4.
44. Rumsfeld JS, Masoudi FA. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality Among Patients With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1836–41.
45. Breckveldt-Postma NS, Siiskonen SJ, Penning-van Beest FJA et al. Non-persistent use of antihypertensive drugs leads to increased risk of hospitalizations for acute myocardial infarction or stroke. *Value Health* 2006; 9: A339.
46. Perreault S, Dragomir A, Roy L et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 74–84.
47. Perreault S, Dragomir A, Roy L et al. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med* 2009; 266: 207–18.
48. Kettani FZ, Dragomir A, Cote R et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009; 40: 213–20.