

Miejsce kandesartanu i jego połączeń w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego

The role of candesartan and its fixed-dose combination in cardiovascular diseases management

Anna Szyndler

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

STRESZCZENIE

Najskuteczniejszą metodą zapobiegania powikłaniom nadciśnienia tętniczego jest jego skuteczne leczenie. Większość pacjentów do uzyskania zakładanego celu terapeutycznego wymaga co najmniej 2 leków hipotensyjnych. Wśród głównych 5 grup tych leków szczególną rolę odgrywają leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 roku wskazuje się sartany jako leki preferowane u osób z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, ze współistniejącą chorobą nerek oraz po udarach mózgu. Natomiast w grupie osób z chorobą wieńcową oraz niewydolnością serca są one lekami zalecanymi w przypadku nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE). Kandesartan jest najsilniej wiążącym się z receptorem angiotensyny sartanem, wykazuje również długi okres półtrwania i wysoki wskaźnik T/P (*trough-to-peak*). Skuteczność i bezpieczeństwo tego leku potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Stosowanie kandesartanu w połączeniu z diuretykiem tiazydowym i/lub dihydropirydynowym antagonistą wapnia znacznie zwiększa efekt hipotensyjny, obniża jednocześnie ryzyko działań niepożądanych każdej ze składowych terapii.

Kandesartan — zarówno w monoterapii, jak i w terapii złożonej — jest skutecznym i bezpiecznym lekiem hipotensyjnym. Charakteryzuje się również dodatkowym działaniem w postaci szczególnego zmniejszenia częstości powikłań mózgowych i ograniczania funkcji poznawczych, a u osób z niewydolnością serca niemogących stosować inhibitorów ACE ogranicza śmiertelność oraz liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzeń. Ponadto w badaniach zaobserwowano tendencję do obniżania ryzyka występowania cukrzycy oraz migotania przedsionków u chorych z niewydolnością serca leczonych kandesartanem.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (2), 57–64

Słowa kluczowe: kandesartan, leczenie złożone, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Effective hypertension treatment is the most powerful method of its consequences prevention. Most patients needs at least 2 hypotensive drugs to reach target blood pressure. Among 5 main groups of hypotensive drugs the renin–angiotensin–aldosterone system blockers play a major role. In 2015 Polish Society of Hypertension Guidelines sartans are indicated as

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Szyndler
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
e-mail: anna@gumed.edu.pl

preferred drugs in patients with hypertension coexisting with left ventricular hypertrophy, kidney disease and after stroke. In patients with coronary artery disease and heart failure they are recommended in case of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors intolerance or contraindications.

Candesartan is the strongest angiotensin receptor agonist, it has long half-life and high T/P (trough-to-peak) index. Efficacy and safety of candesartan have been confirmed in a numerous clinical trials. Combination of candesartan with thiazide diuretic or/and calcium antagonist substantially increases the hypotensive effect of the drugs, decreasing the risk of side effects of both components of therapy. Candesartan, in monotherapy

as well as in combination therapy, is an effective and safe drug. It is also characterized by additional benefit of decreasing the number of cerebral events and slowing down the progression of cognitive decline. What more among ACE inhibitors intolerant patients with heart failure it decreases mortality and number of hospital stays due to heart failure exacerbation. It also has been observed that candesartan decreases the risk of diabetes mellitus development and atrial fibrillation episodes in heart failure patients.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (2), 57–64

Key words: *candesartan, combination therapy, hypertension*

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego są, według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, odpowiadając za około 17 milionów zgonów rocznie. Powikłania nadciśnienia tętniczego odpowiadają za blisko połowę z nich [1]. Jedynym skutecznym sposobem ograniczenia zagrożeń związanych z nadciśnieniem tętniczym i jego konsekwencjami podkreślanym we wszystkich publikacjach na ten temat jest skuteczne leczenie, to znaczy uzyskiwanie zakładanych docelowych wartości ciśnienia. W Polsce na nadciśnienie tętnicze choruje 1/3 dorosłych Polaków, a skuteczność leczenia wynosi 26%. W opublikowanych w 2015 roku wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego do leczenia nadciśnienia tętniczego zarekomendowano 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych [2]. Wśród nich szczególną rolę zajmują leki wpływające na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), w tym antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II ([ARB, *angiotensin II type 1*

receptor blockers] sartany). Według zaleceń sartany powinny być preferowane u osób z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, ze współistniejącą chorobą nerek oraz po udarach mózgu. Natomiast w grupie osób z chorobą wieńcową oraz niewydolnością serca są lekami zalecanymi w przypadku nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Co więcej, autorzy niektórych metaanaliz badań klinicznych sugerują większą skuteczność sartanów, w porównaniu z inhibitorami ACE, w zapobieganiu udarom mózgu [3].

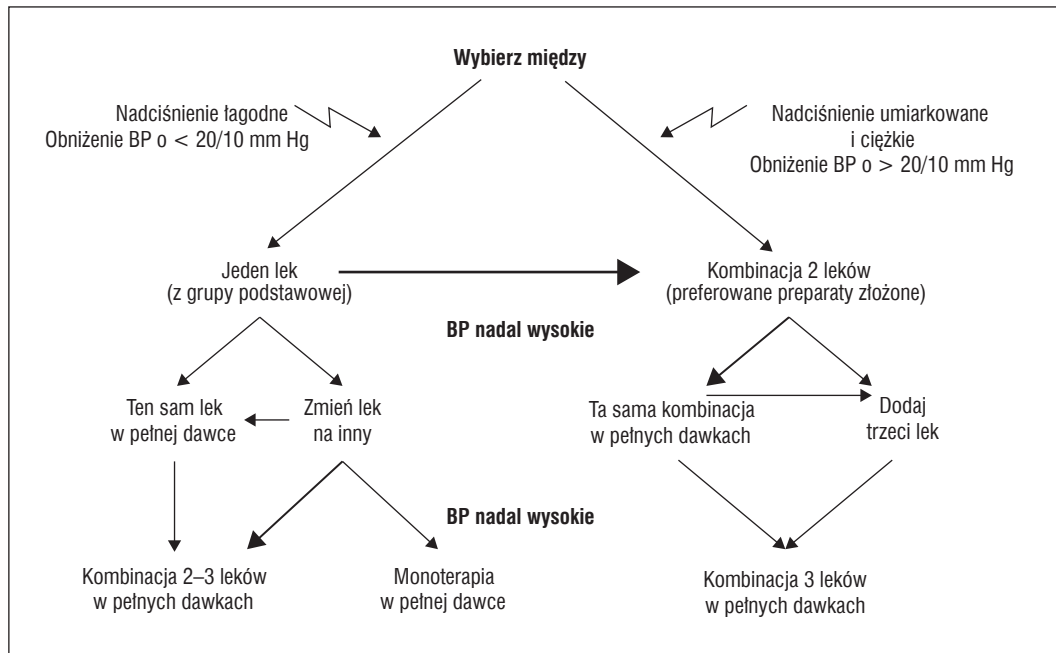
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego u większości chorych wymaga stosowania przynajmniej 2 leków hipotensyjnych, a blisko 30% do uzyskania zadowalającej kontroli ciśnienia będzie wymagała stosowania przynajmniej 3 leków [4]. W schemacie włączania i intensyfikacji leczenia nadciśnienia zaproponowanym przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w wytycznych z 2015 roku możliwe

jest rozpoczynanie leczenia od stosowania 2 leków w małych dawkach, szczególnie u chorych z wyjściowo wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego (ryc. 1). Łączne stosowanie leków wiąże się z możliwością stosowania ich w mniejszych dawkach, z uzyskiwaną znacznie większą skutecznością terapeutyczną przy jednocześnie znacznie obniżonym ryzyku występowania działań niepożądanych [5, 6]. Kolejnym krokiem do zwiększenia skuteczności terapii jest optymalizacja schematu terapeutycznego pod względem liczby i pory przyjmowania tabletek. Warto pamiętać, że stosowanie leków złożonych charakteryzuje się znacznie lepszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich przez pacjentów oraz wytrwałością terapeutyczną, a także, że przyjmowanie leków rano jest związane z najwyższym odsetkiem osób przyjmujących je regularnie w porównaniu z lekami zazywanymi o innych porach dnia.

KANDESARTAN

Przy wyborze leku do zaproponowania pacjentom warto wybierać



Rycina 1. Schemat włączania i intensyfikacji leczenia nadciśnienia tętniczego (wg PTNT 2015 [2]); BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze

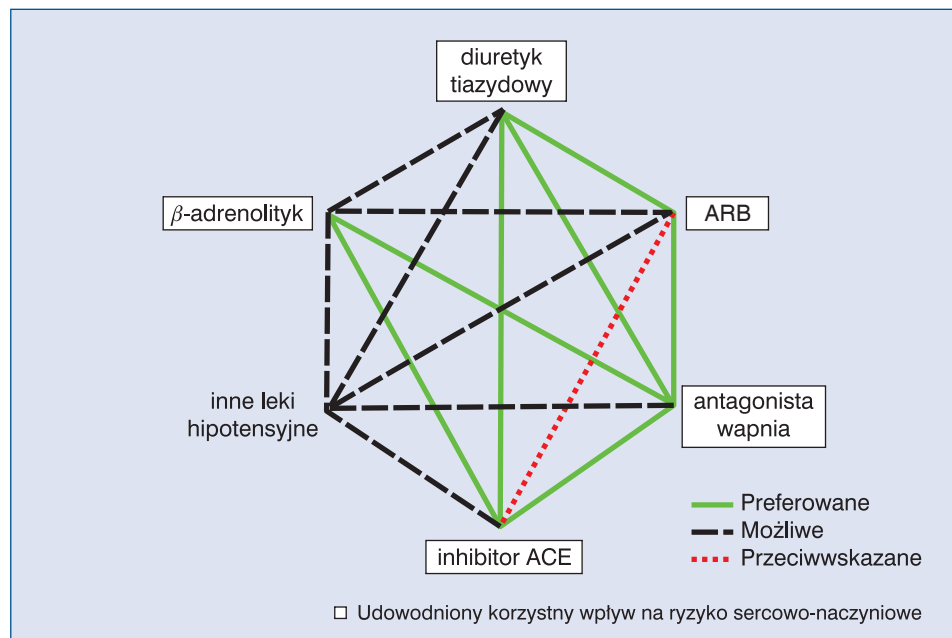
leki charakteryzujące się skutecznością hipotensyjną, szybkością i stabilnością działania. Wśród antagonistów receptora AT_1 lekiem charakteryzujący się długim czasem działania, o najwyższym powinowactwie do receptora AT_1 , a jednocześnie o wysokim wskaźniku *through-to-peak* (T/P), jest kandesartan. Długi czas działania umożliwia stosowanie go raz dziennie, zwiększając wygodę pacjenta, a także szansę na regularne przyjmowanie leków. Co więcej, wysoki T/P kandesartanu (ok. 80%) wiąże się z łagodnym początkiem działania oraz mniejszymi wahaniami ciśnienia tętniczego w przypadku pominięcia dawki. Ma to również znaczenie w przypadku obserwowania silnego efektu hipotensyjnego — leki cechujące się wysokim T/P rzadko powodują hipotonię kilka godzin po przyjęciu leku.

Kandesartan jest lekiem, którego skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w wielu badaniach klinicznych w różnych grupach chorych.

Jednym z pierwszych badań nad kandesartanem było badanie SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), do którego zakwalifikowano osoby starsze z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, u których w ocenie funkcji poznawczych wykluczono demencję. Do badania zakwalifikowano zatem typowego pacjenta w starszym wieku, w dobrym stanie funkcjonalnym, samodzielnie dbającego o siebie. Oceniano wpływ terapii kandesartanem na częstość incydentów sercowo-naczyniowych, w tym udaru, oraz zmiany funkcji poznawczych. W analizach uzyskanych danych wykazano, że terapia kandesartanem przez średnio 3 lata wiązała się z istotnym obniżeniem częstości występowania udarów mózgu niezakończonych zgonem i cukrzycy typu 2 w porównaniu z pozostałymi grupami badanych [7, 8] (ryc. 2). Ponadto w dalszych analizach wyników badania SCOPE stwierdzono, że w grupie cho-

rych przyjmujących kandesartan, w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi dodatkowych leków, obserwowano istotnie mniejsze śmiertelność całkowitą oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również liczbę incydentów sercowo-naczyniowych [9]. Warto więc w leczeniu osób starszych zagrożonych występowaniem udaru mózgu rozważyć stosowanie kandesartanu w terapii hipotensyjnej.

Poza tym w kolejnej analizie danych z badania SCOPE wykazano, że wśród osób stosujących kandesartan nastąpiło ograniczenie tempa ubytku funkcji poznawczych w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo [10]. Można więc przypuszczać, że stosowanie ARB będzie się wiązać z ograniczeniem występowania lub spowolnieniem progresji demencji naczyniowej. Wiadomo już, że skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego u osób starszych obniża ryzyko występowania demencji naczyniowej o ponad 50% [11].



Rycina 2. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego [2]; ARB (*angiotensin II type 1 receptor blockers*) — antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

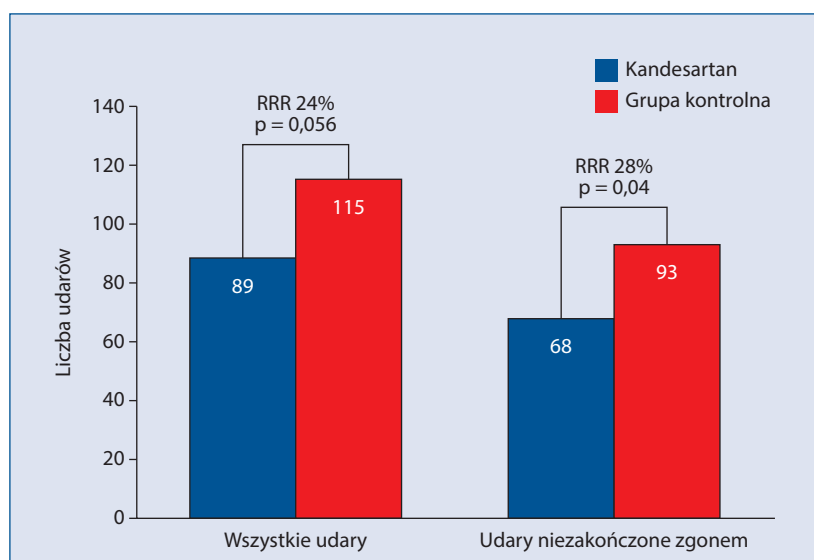
TERAPIA SKOJARZONA

Pacjent z nadciśnieniem tętniczym 2. lub 3. stopnia może odnieść znaczne korzyści z zastosowania terapii złożonej. Jednym z najczęściej wykorzystywanych połączeń, zgodnie z wytycznymi PTNT [2], jest do-

danie hydrochlorotiazydu do terapii kandesartanem (ryc. 3).

W badaniu służącym porównaniu skuteczności podwójnej dawki kandesartanu, z 8 mg do 16 mg, z terapią łączoną kandesartanem w dawce 8 mg i hydrochlorotiazydem w daw-

ce 12,5 mg, wykazano przewagę terapii łączonej nad podwojoną dawką. W badaniu tym zaobserwowano znacznie szybszy czas uzyskania stabilnego efektu hipotensyjnego u osób poddanych leczeniu skojarzonemu. Co więcej, odsetek osób uzyskujących zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 135 mm Hg) był istotnie wyższy w grupie przyjmującej lek łączony w porównaniu z monoterapią pełną dawką (52,4 v. 30,1%; $p = 0,002$) [12]. Skojarzenie ARB, potencjalnie powodującego hiperkaliemię, z diuretykiem tiazydowym, którego jednym z działań niepożądanych jest hipokaliemia, cechuje więc nie tylko większa skuteczność hipotensyjna, ale również słabszy potencjał powodowania działań niepożądanych. Co więcej, hipokaliemia wywoływana przez diuretyki tiazydowe, wymieniana jako jedna z potencjalnych przyczyn niekorzystnego wpływu tiazydów na gospodarkę węglowodanową (upo-



Rycina 3. Redukcja ryzyka względnego (RRR, *relative risk reduction*) występowania wszystkich udarów oraz udarów niezakończonych zgonem w grupach badania SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*) przyjmujących i nieprzyjmujących kandesartanu (opracowano na podstawie [8])

śledzenie wydzielania insuliny), może zostać ograniczona lub nie wystąpić w przypadku skojarzenia go z ARB, a tym samym zmniejszyć prawdopodobieństwo występowania hiperglikemii.

Podobne obserwacje poczyniono wobec terapii łączonej kandesartanem i amlodypiną — skuteczność preparatu złożonego była znacznie większa niż każdego z leków w monoterapii, przy braku zwiększenia zarówno częstości, jak i nasilenia działań niepożądanych [13]. Głównym działaniem niepożądanym dihydropirydynowych antagonistów wapnia jest występowanie obrzęków kończyn dolnych niepoddających się skutecznemu leczeniu diuretykami. Skojarzenie leku z grupy blokującej układ RAA z dihydropirydynowym antagonistą wapnia, dzięki przywróceniu prawidłowych stosunków ciśnień w krążeniu włosowatym, powoduje ograniczenie występowania obrzęków kończyn dolnych jednocześnie z istotnym obniżeniem ciśnienia tętniczego [14, 15]. Warto więc pamiętać o tej korzystnej interakcji w przypadku skarżących się na obrzęki pacjentów przyjmujących antagonistę wapnia oraz nie bać się nasilenia dolegliwości w przypadku konieczności intensyfikacji terapii sartanem.

Oczywiście terapia złożona nie ogranicza się wyłącznie do stosowania leków blokujących układ RAA z diuretykami tiazydowymi i/lub antagonistami wapnia. W długotrwałej terapii bardzo ważna jest możliwość stosowania wybranego leku ze wszystkimi pozostałymi lekami podstawowymi, co umożliwia bezpieczne i skuteczne leczenie bardzo różnych grup pacjentów. W badaniu przeprowadzonym w warunkach codziennej praktyki, w którym oce-

niano skuteczność i bezpieczeństwo kandesartanu w terapii złożonej i monoterapii, zanotowano obniżenie wartości ciśnienia tętniczego o około 15 mm Hg we wszystkich grupach pacjentów uprzednio leczonych zarówno beta-adrenolitykami, diuretykami, antagonistami wapnia, jak również inhibitorami ACE, po dołączeniu do schematu terapeutycznego kandesartanu [16]. Połączenia te charakteryzowały się dużą skutecznością terapeutyczną oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego, płci, wieku czy rasy pacjentów. Warto również wspomnieć, że podobnie korzystny efekt obserwowano u osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, więc głównie osób starszych, bez zwiększenia ryzyka występowania hipotonii ortostatycznej. W cytowanym badaniu łączne stosowanie inhibitora ACE z sartanem wiązało się z nieistotnie częstszym występowaniem hiperkaliemii i wzrostem stężenia kreatyniny. Należy jednak pamiętać, że takie połączenie jest dopuszczalne tylko u wybranych chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek oraz znaczącym białkomoczem — stosowanie go jednak, ze względu na zwiększone ryzyko występowania powikłań nerkowych, leży w kompetencjach nefrologów.

STANY SZCZEGÓLNE

Przerost lewej komory jest najczęstszym powikłaniem nadciśnienia tętniczego; ARB, w tym kandesartan, spowalniają, a także powodują regresję grubości ściany lewej komory. W badaniu CATCH (*Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of*

cardiac hypertrophy) oceniono wpływ stosowania kandesartanu na grubość ściany lewej komory — wykazano, że po 48 tygodniach leczenia w grupie osób stosujących kandesartan nastąpiło zmniejszenie przerostu lewej komory, jak również — częściej niż w grupie leczonej enalaprilem — obserwowano powrót wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) do wartości prawidłowych [17]. Podobne wnioski uzyskano w badaniu służącym ocenie skuteczności kandesartanu w warunkach „prawdziwego życia”, co potwierdziło wyniki dużych badań klinicznych [18].

Konsekwencją istnienia przerostu lewej komory w nadciśnieniu tętniczym jest pojawienie się objawów niewydolności serca. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową wraz ze skurczową niewydolnością serca są jednymi z najpoważniejszych powikłań nadciśnienia tętniczego. Niewydolność serca jest chorobą przewlekłą, postępującą, o złym rokowaniu, szczególnie wśród osób z objawami klinicznymi.

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego zapobiega występowaniu tego powikłania lub je spowalnia. Antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II, przez korzystny wpływ na obciążenie wstępne i następne, hamowanie remodelingu myokardium oraz regresję przerostu lewej komory, poprawiają rokowanie u osób ze skurczową niewydolnością serca.

Kandesartan znalazł szczególne miejsce spośród innych ARB w leczeniu osób z niewydolnością serca w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE. Zalecenie takie, przedstawione w wytycznych PTNT z 2015 roku [2], sformułowane na podstawie kilku badań klinicznych.

Najważniejsze dla kandesartatu było niewątpliwie badanie CHARM we wszystkich objętych nim grupach. W badaniu tym obserwacją objęto osoby z niewydolnością serca, zarówno skurczową, jak i z zachowaną frakcją wyrzutową. Pacjentów podzielono na kilka grup — do badania CHARM-*Preserved* [19] włączono osoby z zachowaną frakcją wyrzutową, w badaniu CHARM-*Alternative* sartan stosowano w przypadku nietolerancji lub istnienia przeciwwskazań do stosowania inhibitorów ACE [20], w trzeciej grupie natomiast znaleźli się pacjenci już w chwili włączenia do badania przewlekłe przyjmujący inhibitor ACE [21]. W każdej z analizowanych grup, jak również w analizach grup badania CHARM ujętych w całości wykazano skuteczność terapii kandesartanem w zapobieganiu zgonom i incydentom sercowo-naczyniowym [22].

W badaniu CHARM-*Alternative* kandesartan istotnie zmniejszył częstość występowania złożonego punktu końcowego, tj. zgonu i hospitalizacji z powodu zaostrenia niewydolności serca, a także każdej składowej niezależnie. Co warto zauważyć, częstość występowania działań niepożądanych w grupach przyjmującej kandesartan oraz placebo była podobna (odpowiednio 30 v. 29%). Porównywalnie u chorych

już przyjmujących inhibitory ACE, niezależnie od ich dawki, oraz stosowania beta-adrenolityków obserwowano istotne korzyści kliniczne ze stosowania podwójnej blokady układu RAA. Autorzy pracy podkreślają jednak większą częstość występowania nerkowych działań niepożądanych i sugerują ściśle monitorowanie parametrów nerkowych. W grupie osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową korzyści z przyjmowania kandesartanu nie były znamienne w zakresie śmiertelności, jednakże zanotowano istotny spadek częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca w tej grupie.

Badanie CHARM dostarcza nie tylko wiedzy dotyczącej redukcji częstości zgonów i hospitalizacji z powodu niewydolności serca — szczegółowe analizy tego badania wykazały, że stosowanie kandesartanu ma korzystny wpływ na częstość występowania zawału serca u osób z niewydolnością serca, zmniejszając ją. Efekt ten był niezależny od równoczesnego stosowania inhibitorów ACE oraz beta-adrenolityków. Co więcej, występowanie migotania przedsionków, arytmii często współistniejącej z niewydolnością serca, zostało ograniczone w grupie przyjmującej sartan w porównaniu z placebo.

PODSUMOWANIE

Wszystkie przedstawione wyżej wyniki badań klinicznych oraz obserwacji usprawiedliwiają szczególną rolę leków blokujących układ RAA w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W wytycznych PTNT sartany są wskazywane jako leki pierwszego rzutu, na równi z inhibitorami ACE, u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym, cukrzycą czy chorobą nerek z i bez białkomoczu, przerostem lewej komory, jak również u osób po udarach mózgu (kandesartan). Warto pamiętać o lekach z tej grupy u osób z astmą oskrzelową. Natomiast u osób z chorobą wieńcową, po przebytym zawale serca z niewydolnością serca sartany mogą stanowić cenną alternatywę, jeśli chory nie toleruje inhibitorów ACE lub ma przeciwwskazania do ich stosowania.

Sartany, w tym również kandesartan, charakteryzują się dużą skutecznością terapeutyczną zarówno w monoterapii, jak i w terapii złożonej. Połączenie kandesartanu z hydrochlorotiazidem lub amlodipiną wykazuje nie tylko efekt synergistyczny w zakresie oddziaływania na wartości ciśnienia, ale dodatkowo, dzięki uzupełniającym się mechanizmom patofizjologicznym, zmniejsza wzajemnie działania niepożądane.

PIŚMIENNICTWO

1. A global brief on hypertension silent killer, global public health crisis. WHO, Geneva 2013.
2. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. 2015 guidelines for the management of hypertension. Recommendations of the Polish Society of Hypertension — short version. *Kardiol Pol.* 2015; 73(8): 676–700, doi: 10.5603/KP.2015.0157, indexed in Pubmed: 26304155.
3. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2008; 26(7): 1282–1289, doi: 10.1097/HJH.0b013e-328306ebe2, indexed in Pubmed: 18550998.
4. Bramlage P, Böhm M, Volpe M, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010; 12(9): 666–677, doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00322.x, indexed in Pubmed: 20883226.
5. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122(3): 290–300, doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038, indexed in Pubmed: 19272490.
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010; 55(2): 399–407, doi: 10.1161/HYPERTEN-

- SIONAHA.109.139816, indexed in Pubmed: 20026768.
7. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003; 21(5): 875–886, doi: [10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000059028.82022.89), indexed in Pubmed: 12714861.
 8. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — recent analyses. *J Hypertens Suppl*. 2006; 24(1): S107–S114, doi: [10.1097/01.hjh.0000220415.99610.22](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000220415.99610.22), indexed in Pubmed: 16601563.
 9. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens*. 2004; 22(8): 1605–1612, doi: [10.1097/01.hjh.0000133730.47372.4c](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000133730.47372.4c).
 10. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*. 2008; 70(19 Pt 2): 1858–1866, doi: [10.1212/01.wnl.0000311447.85948.78](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000311447.85948.78), indexed in Pubmed: 18458219.
 11. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002; 162(18): 2046–2052, indexed in Pubmed: 12374512.
 12. Hosaka M, Metoki H, Satoh M, et al. J-HOME-CARD Study Group. Randomized trial comparing the velocities of the antihypertensive effects on home blood pressure of candesartan and candesartan with hydrochlorothiazide. *Hypertens Res*. 2015; 38(10): 701–707, doi: [10.1038/hr.2015.64](https://doi.org/10.1038/hr.2015.64), indexed in Pubmed: 26041602.
 13. Rakugi H, Ogihara T, Miyata Y, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of combination therapy with candesartan cilexetil and amlodipine besilate compared with candesartan cilexetil monotherapy and amlodipine besilate monotherapy in Japanese patients with mild-to-moderate essential hypertension: a multicenter, 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2012; 34(4): 838–848, doi: [10.1016/j.clinthera.2012.02.015](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.015), indexed in Pubmed: 22440192.
 14. Messerli FH, Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2001; 14(9 Pt 1): 978–979, indexed in Pubmed: 11587169.
 15. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens*. 2001; 14(9 Pt 1): 963–968, indexed in Pubmed: 11587165.
 16. Weir MR, Weber MA, Neutel JM, et al. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. ACTION Study Investigators. *Am J Hypertens*. 2001; 14(6 Pt 1): 567–572, indexed in Pubmed: 11411737.
 17. Cuspidi C, Muijsan ML, Valagussa L, et al. CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens*. 2002; 20(11): 2293–2300, indexed in Pubmed: 12409969.
 18. Barrios V, Escobar C, Calderón A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by a candesartan-based regimen in clinical practice. The VIPE study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006; 7(4): 236–242, doi: [10.3317/jraas.2006.044](https://doi.org/10.3317/jraas.2006.044), indexed in Pubmed: 17318794.
 19. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 777–781, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7), indexed in Pubmed: 13678871.
 20. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 772–776, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5), indexed in Pubmed: 13678870.
 21. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003; 362(9386): 767–771, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14283-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14283-3), indexed in Pubmed: 13678869.
 22. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003; 362(9386): 759–766, indexed in Pubmed: 13678868.