

# Kandesartan i jego preparaty złożone u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami układu krążenia

Candesartan and its fixed-dose combinations in patients  
with hypertension and cardiovascular disease

dr n. med. Piotr Jędrusik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 19.05.2015

**Słowa kluczowe:** kandesartan, antagonistą receptora angiotensynowego, amlodypina, hydrochlorotiazyd, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, preparaty złożone.

**Streszczenie:** Antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) są jednymi z leków pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego. U większości pacjentów z nadciśnieniem konieczne jest odpowiednio dobrane leczenie skojarzone, które często najlepiej jest prowadzić za pomocą preparatów złożonych. W niniejszej pracy omówiono rolę, jaką w praktyce klinicznej może odgrywać nowoczesny, długo działający lek z grupy ARB – kandesartan, a także preparaty złożone będące połączeniem kandesartanu i hydrochlorotiazynu lub amlodypiny. Dokonano przeglądu dowodów z badań klinicznych z zastosowaniem kandesartanu, a także oceniono względną wartość tego leku na tle konkurencyjnych ARB. Zarówno kandesartan, jak i jego preparaty złożone umożliwiają skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane leczenie hipotensyjne, które może być z powodzeniem stosowane u większości pacjentów z nadciśnieniem, niezależnie od ich dodatkowej charakterystyki klinicznej, profilu metabolicznego, czynników ryzyka, powikłań nadciśnienia oraz chorób współistniejących.

**Key words:** candesartan, angiotensin receptor antagonist, amlodipine, hydrochlorothiazide, hypertension, heart failure, fixed-dose combinations.

**Abstract:** Angiotensin receptor blockers (ARB) are among first-line antihypertensive drugs. Most patients with hypertension require appropriate combination therapy, often preferably using fixed-dose combinations. The present paper discusses the role of a modern long-acting ARB, candesartan, and its fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide and amlodipine in clinical practice. Available evidence from clinical research studies on candesartan was reviewed, and the relative value of this drug in comparison to competitor ARBs was assessed. Both candesartan and its fixed-dose combinations allow effective, safe, and well tolerated blood pressure-lowering therapy which may be successfully used in most patients with hypertension regardless of their additional clinical characteristics, metabolic profile, risk factors, complications of hypertension and concomitant disease.

## Wprowadzenie

Antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) są jednymi z podstawowych klas leków hipotensyjnych. W wielu badaniach klinicznych wykazano ich skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji, a także korzystny wpływ na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji z nadciśnieniem. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a jego powikłania są przyczyną istotnej chorobowości, przedwczesnej umieralności oraz pogorszenia jakości życia. Dotychczasowa efektywność leczenia nadciśnienia tętniczego jest jednak niedostateczna i istnieje duże zapotrzebowanie na skuteczne i dobrze tolerowane leki hipotensyjne. Wielu pacjentów wymaga leczenia skojarzonego, które można ułatwić poprzez stosowanie preparatów złożonych zawierających odpowiednio dobrane kombinacje leków hipotensyjnych. W niniejszej pracy przedstawiono zalety długo działającego leku z grupy ARB, kandesartanu, a także jego połączeń z hydrochlorotiazidem (HCTZ) i amlodypiną, które mogą ułatwić klinicytom prowadzenie skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego w codziennej praktyce.

## Ogólna charakterystyka kandesartanu

### FARMAKOLOGIA

Kandesartan charakteryzuje się największym powinowactwem do receptora AT<sub>1</sub> spośród wszystkich dostępnych ARB (wiąże się z receptorem AT<sub>1</sub> 80 razy silniej niż losartan). Wiązanie się kandesartanu z receptorem AT<sub>1</sub> uważa się za nieodwracalne, a blokady receptora nie można odwrócić poprzez zwiększenie stężenia angiotensyny II [1]. Kandesartan charakteryzuje się dużym wskaźnikiem

*trough:peak* (stosunek stężenia leku tuż przed podaniem następnej dawki do maksymalnego stężenia leku), wynoszącym ok. 90%, dzięki czemu może być podawany raz dziennie. Długi czas działania kandesartanu pozwala na uzyskanie odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego przez całą dobę, również w godzinach nocnych, oraz zabezpiecza przed porannym wzrostem ciśnienia tętniczego, który wiąże się ze wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Duża siła działania na receptor angiotensynowy oraz długi czas działania leku zapewniają skuteczną blokadę receptora AT<sub>1</sub> nawet po pominięciu dawki oraz w warunkach znacznej aktywacji układu renina-angiotensyna i dużego stężenia angiotensyny II [2-4].

Dostępność biologiczna po podaniu doustnym kandesartanu cyleksetylu wynosi ok. 40%, a substancja ta jest szybko i całkowicie przekształcana w aktywny lek, kandesartan, podczas wchłaniania w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Pokarm nie wpływa na biodostępność kandesartanu. W przeciwieństwie do niektórych innych ARB, takich jak losartan i irbesartan, kandesartan nie jest metabolizowany w wątrobie przez układ cytochromu P450 i w związku z tym charakteryzuje się małym potencjałem interakcji lekowych. Lek jest eliminowany w postaci niezmienionej z moczem i żółcią. Czas półtrwania w osoczu wynosi 9 godz., natomiast efektywny czas półtrwania jest dłuższy ze względu na silne i długotrwałe wiązanie z receptorami w tkankach.

### WSKAZANIA

Kandesartan jest zarejestrowany do leczenia nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat, a także do stosowania u osób dorosłych w leczeniu skurczowej niewydolności serca (frakcja wyrzuto-

wa lewej komory  $\leq 40\%$ ), kiedy inhibitory ACE nie są tolerowane lub jako lek dodany do inhibitora ACE u pacjentów z objawami niewydolności serca utrzymującymi się pomimo optymalnej terapii, gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani.

#### DAWKOWANIE

Dawka początkowa w leczeniu nadciśnienia tętniczego wynosi zwykle 8 mg raz na dobę, a w przypadku nieuzyskania odpowiedniego efektu hipotensyjnego można ją zwiększyć do 16-32 mg na dobę. W leczeniu niewydolności serca zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę, a dawka maksymalna 32 mg na dobę. Nie ma potrzeby modyfikowania dawki początkowej u pacjentów w podeszłym wieku, natomiast dawka początkowa powinna być mniejsza (4 mg) u pacjentów z dysfunkcją nerek, niewielką lub umiarkowaną dysfunkcją wątroby, a także pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (np. w następstwie uprzednio stosowanego leczenia diuretycznego).

#### PRZECIWWSKAZANIA, OSTRZEŻENIA, INTERAKCJE

Kandesartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub cholestazą. Nie ma również zbyt wielu danych na temat stosowania tego leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 15$  ml/min). W trakcie stosowania kandesartanu nie obserwowano istotnych zmian stężenia cholesterolu, triglicerydów, glukozy i kwasu moczowego we krwi, a zmiany stężenia potasu były niewielkie, chociaż w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków zwiększających stężenie potasu we krwi, np. antagonistów aldosteronu, ryzyko hiperkaliemii może być istotne, zwłaszcza w przypadku współistnienia innych czynników sprzyjających wzrostowi stężenia pota-

su we krwi, takich jak dysfunkcja nerek lub duża podaż potasu w pożywieniu albo w postaci suplementacji.

#### STOSOWANIE W CIĄŻY

Podobnie jak inne ARB, kandesartan jest przeciwwskazany w ciąży, chociaż z badań *Diabetic Retinopathy Candesartan Trials* (DIRECT) wynika, że ekspozycja na stosunkowo dużą dawkę, 32 mg na dobę, w ciągu maksymalnie 8 tygodni pierwszego trymestru ciąży, nie wiązała się ze zwiększeniem częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z placebo u kobiet z cukrzycą typu 1, prawidłowym ciśnieniem tętniczym i prawidłowym wydalaniem albumin z moczem. W tych badaniach ekspozycja na lek w początkowym okresie ciąży wystąpiła u łącznie 86 pacjentek, natomiast w grupie placebo w ciążę zaszły 92 pacjentki. Odnotowano dwa przypadki wewnątrzmacicznego obumarcia płodu wśród pacjentek otrzymujących kandesartan (w porównaniu z jednym przypadkiem w grupie placebo), a jedyną odnotowaną wadą wrodzoną był jeden przypadek ubytku przegrody międzykomorowej w grupie placebo. Częstość urodzeń przedwczesnych i poronień samoistnych była podobna wśród kobiet otrzymujących kandesartan lub placebo [5].

#### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Leczenie kandesartanem jest dobrze tolerowane, a częstość występowania działań niepożądanych w próbach klinicznych nie różniła się istotnie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Podobnie jak w przypadku innych ARB, stosowanie kandesartanu nie wiązało się z częstszym występowaniem kaszlu. Również częstość występowania obrzęku naczynioruchowego jest mała. Leczenie kandesartanem było skuteczne i dobrze tolerowane także u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym

[6,7]. Nie stwierdzono również wzrostu częstości występowania nowotworów w związku z leczeniem kandesartanem [8].

### **Preparaty złożone kandesartanu z HCTZ i amlodypiną**

U wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uzyskanie odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego wymaga zastosowania więcej niż jednego leku hipotensyjnego. Konieczność leczenia skojarzonego wynika z różnorodności mechanizmów wzrostu ciśnienia tętniczego. Złożona i niedostatecznie poznana etiologia nadciśnienia powoduje, że skuteczność wszystkich leków hipotensyjnych w monoterapii jest ograniczona, zarówno pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, jak i wielkości efektu hipotensyjnego. W metaanalizie 42 prób klinicznych z udziałem 10 969 pacjentów wykazano, że połączenie dwóch leków z różnych klas jest w przybliżeniu pięciokrotnie bardziej skuteczne niż zwiększenie dawki jednego leku w monoterapii [9]. W celu uzyskania odpowiedniego wpływu na różne czynniki patogenetyczne leżące u podłoża nadciśnienia, leczenie skojarzone powinno być prowadzone za pomocą leków o różnych mechanizmach działania. Różne mechanizmy działania leków wchodzących w skład kombinacji mogą też prowadzić do wzajemnego znoszenia się działań niepożądanych jej składników, co ogranicza występowanie objawów ubocznych leczenia i poprawia jego tolerancję, przyczyniając się do lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.

Prowadzenie leczenia skojarzonego za pomocą dwóch lub więcej leków podawanych oddzielnie może jednak pogarszać współpracę pacjentów ze względu na bardziej skomplikowany schemat leczenia i ko-

nieczność przyjmowania wielu tabletek. Ważną rolę odgrywają więc preparaty złożone, będące stałymi połączeniami dwóch lub więcej leków hipotensyjnych w jednej tablecie, ponieważ ich stosowanie może prowadzić do zmniejszenia liczby tabletek przyjmowanych w ciągu doby i uproszczenia schematu leczenia. Co więcej, w sytuacji, w której nie można oczekiwać wystarczającego efektu hipotensyjnego pojedynczego leku, zwykle ze względu na znacznie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego przed leczeniem, korzystne może być rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego od razu od podawania kombinacji dwóch leków. Wykazano, że takie postępowanie pozwala na szybsze uzyskanie odpowiedniej kontroli ciśnienia, wiąże się z szybszą redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, a także może wiązać się z koniecznością mniejszej liczby zmian leczenia do momentu osiągnięcia odpowiedniej kontroli ciśnienia, co zwiększa wygodę leczenia zarówno dla pacjenta, jak i lekarza.

Połączenia ARB z antagonistą wapnia lub diuretykiem spełniają wiele warunków stawianych optymalnym połączeniom leków hipotensyjnych, takich jak różne i uzupełniające się mechanizmy działania, udowodniony większy efekt hipotensyjny kombinacji niż każdego z jej składników w monoterapii, a także uzupełniające się mechanizmy działania, które powodują minimalizację działań niepożądanych i w rezultacie zapewniają korzystny profil tolerancji. Przykładami takich połączeń są połączenia kandesartanu z HCTZ lub amlodypiną [4,10].

Preparat złożony będący połączeniem kandesartanu i HCTZ został zarejestrowany do leczenia nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, u których stosowanie kandesartanu lub HCTZ w monoterapii nie pozwala na uzyskanie odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego.

Lek jest dostępny w połączeniach 8 mg kandesartanu i 12,5 mg HCTZ oraz 16 mg kandesartanu i 12,5 mg HCTZ.

Preparat złożony będący połączeniem kandesartanu z amlodypiną zarejestrowano do leczenia nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia w następstwie stosowania amlodypiny i kandesartanu w takich samych dawkach jak w leku złożonym, ale w postaci oddzielnych tabletek. Lek jest dostępny w połączeniach 8 mg kandesartanu i 5 mg amlodypiny oraz 16 mg kandesartanu i 10 mg amlodypiny.

### Skuteczność hipotensyjna kandesartanu

Skuteczność hipotensyjną kandesartanu wykazano w wielu badaniach klinicznych w porównaniu z zarówno placebo, jak i innymi lekami hipotensyjnymi [3]. W kontrolowanych badaniach kandesartan powodował przeciętne obniżenie ciśnienia tętniczego w stosunku do placebo o 6/4 mm Hg podczas stosowania dawki 4 mg, 9,6/6 mm Hg podczas stosowania dawki 8 mg oraz 12,4/7,8 mm Hg podczas stosowania dawki 16 mg [2]. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu u 365 pacjentów z nadciśnieniem, u których ciśnienie rozkurczowe wynosiło 95-114 mm Hg, dawka 16 mg spowodowała po 8 tygodniach obniżenie ciśnienia tętniczego średnio o 10,7/7,8 mm Hg, a dawka 32 mg – o 12,6/10,2 mm Hg [1]. Skuteczność hipotensyjną kandesartanu w dawce 8-16 mg wykazano również w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo u 350 pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem skurczowo-rozkurczowym stopnia 1.-2. Po 12 tygodniach średnie obniżenie ciśnienia tętniczego pod wpływem kandesartanu wyniosło 13,6/7,5 mm Hg,

a leczenie nie wiązało się z nasileniem ortostatycznych spadków ciśnienia [11].

W bezpośrednich badaniach porównawczych wykazano istotnie większy efekt hipotensyjny kandesartanu w dawce 16 mg w porównaniu z enalapilem w dawce 20 mg [12], a także 16-32 mg kandesartanu w porównaniu z 50-100 mg losartanu [13,14]. Przewagę kandesartanu nad losartanem w leczeniu nadciśnienia tętniczego potwierdzono również w przeglądzie systematycznym i metaanalizie randomizowanych prób klinicznych, w których porównywano te dwa leki. W tej metaanalizie, obejmującej 12 badań z udziałem 3644 pacjentów, wykazano, że leczenie kandesartanem powodowało większe obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a także wiązało się z większą częstością odpowiedzi na leczenie i mniejszą częstością występowania poważnych zdarzeń niepożądanych [15].

W otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu porównano 3-miesięczne leczenie kandesartanem (8 mg), telmisartanem (40 mg) i walsartanem (80 mg) u 227 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Wszystkie trzy oceniane leki spowodowały podobne, istotne zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego [16].

W badaniu *Candesartan and Amlodipine for Safety, Tolerability and Efficacy* (CASTLE) wykazano podobny efekt hipotensyjny kandesartanu w dawce 16 mg i amlodypiny w dawce 5 mg, przy czym leczenie kandesartanem było lepiej tolerowane [17]. W krzyżowym 24-tygodniowym badaniu u starszych pacjentów z ciśnieniem powyżej 150/90 mm Hg kandesartan w dawce 4-12 mg spowodował podobne obniżenie ciśnienia tętniczego w pomiarze całodobowym jak lisinopril w dawce 10-20 mg, ale skuteczniej obniżał ciśnienie w godzinach porannych [18].

## Skuteczność hipotensyjna kandesartanu w połączeniach z hydrochlorotiazylem i amlodypiną

### POŁĄCZENIE Z HCTZ

Efekt hipotensyjny połączenia kandesartanu z HCTZ zależał od dawek tych leków, a także od ciśnienia tętniczego na początku obserwacji. W kontrolowanych próbach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem porównywano połączenia dawek od 2 do 32 mg kandesartanu z dawką 6,25 mg, 12,5 mg lub 25 mg HCTZ [2,4].

W jednym z randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań obniżenie ciśnienia tętniczego po zastosowaniu połączenia 32 mg kandesartanu z 25 mg HCTZ (przeciętnie o 21/14 mm Hg) było istotnie większe niż po podaniu 32 mg kandesartanu (spadek o 13/9 mm Hg), 25 mg HCTZ (spadek o 12/8 mm Hg) lub placebo (spadek o 4/3 mm Hg;  $p < 0,001$  dla wszystkich porównań) [19]. Również odsetek pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego ( $< 140/90$  mm Hg), był w tym badaniu istotnie większy w grupie otrzymującej 32 mg kandesartanu i 25 mg HCTZ niż w pozostałych grupach leczenia ( $p < 0,001$  dla wszystkich porównań).

W innym podwójnie zaślepionym badaniu wśród 3521 pacjentów z nadciśnieniem, u których monoterapia kandesartanem w dawce 16 mg, a następnie 32 mg dziennie nie obniżyła po 8 tygodniach leczenia ciśnienia rozkurczowego poniżej 90 mm Hg (średnie ciśnienie po fazie monoterapii kandesartanem 153/97 mm Hg), zastosowanie dawki 32 mg kandesartanu w połączeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg spowodowało obniżenie ciśnienia tętniczego o 13,0/8,8 mm Hg, a kombinacja 32 mg kandesartanu i 25 mg HCTZ spowodowała obniżenie ciśnienia tętniczego o 15,5/10,0 mm Hg w porównaniu z obniże-

niem ciśnienia o przeciętnie 6,1/5,6 mm Hg w grupie, w której kontynuowano monoterapię kandesartanem [20].

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, 6-tygodniowym badaniu porównawczym u 160 pacjentów z nieleczonym lub źle kontrolowanym nadciśnieniem wykazano większą skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego zawierającego 16 mg kandesartanu i 12,5 mg HCTZ w porównaniu z kombinacją 50 mg losartanu i 12,5 mg HCTZ [21].

Połączenie kandesartanu z HCTZ (w dawkach 16/12,5 mg) było również oceniane jako leczenie pierwszego rzutu w otwartym badaniu u 166 uprzednio nieleczonych pacjentów ze świeżo rozpoznany ciężkim nadciśnieniem tętniczym (stopnia 3.). Po 6 tygodniach przeciętne obniżenie ciśnienia tętniczego wyniosło 38/29 mm Hg, a normalizację ciśnienia ( $< 140/90$  mm Hg) uzyskano u 40% pacjentów. Kombinacja kandesartanu i HCTZ stosowana jako leczenie pierwszego rzutu była bardzo skuteczna i dobrze tolerowana [22].

### POŁĄCZENIE Z AMLODYPINĄ

Połączenie 8 mg kandesartanu i 5 mg amlodypiny oceniano w porównaniu z monoterapią kandesartanem (8 mg/d) lub amlodypiną (5 mg/d) w 12-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Japonii. Leczenie skojarzone wiązało się z większym obniżeniem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a jego przewaga ujawniła się już po 2 tygodniach leczenia. Docelowe ciśnienie tętnicze ( $< 130/85$  mm Hg) osiągnęło 53,5% pacjentów leczonych kombinacją kandesartanu i amlodypiny, 18% pacjentów leczonych kandesartanem i 24,2% pacjentów leczonych amlodypiną. W trakcie leczenia skojarzonego nie obserwowano obrzęków obwodowych, które są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny. Uwa-

za się, że jednoczesne podawanie ARB może zmniejszać obrzęki obwodowe wywoływane przez amlodypinę, ponieważ ARB zmniejsza opór naczyń żylnych i ciśnienie panujące w naczyniach włosowatych, zwiększone w następstwie działania antagonisty wapnia, który zmniejsza opór tętniczek, natomiast nie wywiera podobnego wpływu na opór naczyń żylnych [10]. Dowody większej skuteczności hipotensyjnej połączenia kandesartanu z amlodypiną w porównaniu z monoterapią kandesartanem uzyskano również w otwartym, 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii i Izraelu u 216 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem pierwotnym [23].

### Przegląd najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem kandesartanu

#### LAGODNE I UMIARKOWANE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Stosowanie kandesartanu u pacjentów ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym stopnia 1. i 2. oceniono w badaniu *Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation* (ALPINE) [24]. Była to randomizowana, podwójnie zaślepią próba kliniczna, w której 392 pacjentów z ciśnieniem skurczowym 140–179 mm Hg i ciśnieniem rozkurczowym 90–104 mm Hg (w tym 94% uprzednio nieleczonych) przypisano losowo do podawania kandesartanu w dawce 16 mg dziennie (w razie potrzeby w połączeniu z felodypiną w dawce 2,5–5,0 mg) lub HCTZ w dawce 25 mg dziennie (w razie potrzeby w połączeniu z atenololem w dawce 50–100 mg). W rocznej obserwacji stwierdzono podobny efekt hipotensyjny obu sposobów leczenia, a ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg uzyskano u 65% pacjentów w grupie kandesartanu oraz u 62% pacjentów w grupie HCTZ. W grupie leczonej diuretykiem za-

obserwowano jednak gorsze metaboliczne wyniki leczenia (wzrost stężenia glukozy i insuliny, zwiększenie stosunku stężenia cholesterolu we frakcji lipoprotein o dużej gęstości do stężenia cholesterolu we frakcji lipoprotein o małej gęstości oraz wzrost stężenia triglicerydów) w porównaniu z grupą kandesartanu. Po 12 miesiącach odsetek pacjentów, u których można było rozpoznać zespół metaboliczny, wyniósł 9,2% w grupie HCTZ oraz 2,6% w grupie kandesartanu ( $p = 0,007$ ). Działania niepożądane wystąpiły u istotnie mniejszego odsetka pacjentów w grupie kandesartanu.

#### NADCIŚNIENIE Z CZYNNIKAMI RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

W badaniu *Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan* (CASE-J) 4728 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego było losowo przypisywanych do podawania kandesartanu w dawce 4-12 mg lub amlodypiny w dawce 2,5-10 mg [25]. Do tej randomizowanej, otwartej próby klinicznej włączano pacjentów z nadciśnieniem oraz co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, takim jak cukrzyca typu 2, przebyte udar mózgu lub incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (TIA), przerost lewej komory, białkomocz, stężenie kreatyniny w surowicy  $\geq 1,3$  mg/dl albo objawowa choroba tętnic obwodowych. Kontrola ciśnienia tętniczego (< 140/80 mm Hg) była podobna w obu grupach i w trakcie obserwacji trwającej średnio 3,2 roku nie stwierdzono istotnej różnicy chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych między grupą kandesartanu a grupą amlodypiny. Wśród pacjentów przypisanych do podawania kandesartanu, u których na początku obserwacji stwierdzano przerost lewej komory, po 3 latach zaob-

serwowano jednak istotnie większe zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory (o 23 g/m<sup>2</sup> w porównaniu z 13,4 g/m<sup>2</sup>; p = 0,023).

#### **NADCIŚNIENIE TĘTNICZE POWIKŁANE PRZEROSTEM LEWEJ KOMORY**

Zmniejszenie przerostu lewej komory pod wpływem kandesartanu udokumentowano również w badaniu *Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH)* [26]. W tej randomizowanej, podwójnie zaślepionej próbie klinicznej porównano kandesartan w dawce 8–16 mg dziennie oraz enalapril w dawce 10–20 mg raz dziennie u 239 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory. Po roku w obu grupach stwierdzono istotne zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory w ocenie echokardiograficznej (o 10,9% w grupie kandesartanu oraz 8,4% w grupie enalaprilu). Odsetek pacjentów, u których uzyskano normalizację masy lewej komory, był nieco większy w grupie kandesartanu (36% w porównaniu z 29%) Kontrola ciśnienia tętniczego była podobna w obu grupach. W innym badaniu wykazano zmniejszenie elektrokardiograficznych cech przerostu lewej komory pod wpływem kandesartanu w rocznej obserwacji 276 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [27].

#### **NADCIŚNIENIE TĘTNICZE U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU**

W badaniu *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)* oceniano wpływ kandesartanu na umieralność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym [28]. Była to randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna kontrolowana placebo, do której włączono 4964 pacjentów w wieku 70–89 lat (średni wiek 76 lat, 36% mężczyzn i 64% kobiet). Ciśnienie tętnicze na początku obserwacji wynosi-

ło przeciętnie 166/90 mm Hg. W przybliżeniu u 35% pacjentów występowało izolowane nadciśnienie skurczowe (ciśnienie skurczowe 160–179 mm Hg oraz ciśnienie rozkurczowe < 90 mm Hg). W badanej grupie było tylko kilka procent pacjentów po przeżytym zawale mięśnia sercowego i podobnie niewielu chorych po przeżytym udarze mózgu. Ciśnienie tętnicze obniżyło się o 22/11 mm Hg w grupie kandesartanu i o 19/10 mm Hg w grupie placebo (w ramach protokołu badania w obu grupach dopuszczalne było dodatkowe otwarte leczenie hipotensyjne w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, najczęściej za pomocą diuretyków tiazydowych). Leczenie kandesartanem wiązało się z nieistotnym względnym zmniejszeniem ryzyka głównego złożonego punktu końcowego, obejmującego zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udary mózgu i zawały mięśnia sercowego nieprowadzące do zgonu, o 10,9%. W grupie kandesartanu stwierdzono natomiast istotne zmniejszenie ryzyka udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (o 27,8%; p = 0,04) oraz trend w kierunku zmniejszenia ryzyka wszystkich udarów (o 23,6%; p = 0,056); nie zaobserwowano różnic między grupami pod względem częstości występowania zawałów mięśnia sercowego oraz umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W prospektywnie zdefiniowanej podgrupie pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym leczenie kandesartanem wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu o 42% (p = 0,049), mimo iż nie było istotnej różnicy ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowe analizy danych z badania SCOPE wskazują również na możliwy korzystny wpływ kandesartanu na czynność poznawczą i rozwój otępienia u osób w podeszłym wieku [28,29]. W innym, małym randomizowanym, podwój-



nie zaślepionym badaniu wykazano korzystny wpływ 12-miesięcznego leczenia kandesartanem na sprawność wykonawczą u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym i niewielkim upośledzeniem czynności poznawczej na początku obserwacji [30].

### **CIŚNIENIE WYSOKIE PRAWDŁOWE (STAN PRZEDNADCIŚNIENIOWY)**

Kandesartan jest jednym z niewielu leków hipotensyjnych, których skuteczność wykazano również u pacjentów z ciśnieniem wysokim prawidłowym, w terminologii amerykańskiej określanym mianem stanu przednadcisnieniowego (*prehypertension*). Tę kategorię ciśnienia tętniczego definiuje się w zaleceniach polskich i europejskich jako ciśnienie skurczowe 130–139 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe 85–89 mm Hg. Wartości ciśnienia tętniczego w tym przedziale występują u mniej więcej 30% dorosłej populacji Polski, a ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie jest zwiększone w porównaniu z pacjentami z ciśnieniem optymalnym (< 120/80 mm Hg). Oszacowano, że spośród mniej więcej 7,6 mln przedwczesnych zgonów na całym świecie w 2001 r., które można było przypisać podwyższonemu ciśnieniu tętniczemu (> 115 mm Hg), tylko połowa wystąpiła u osób z ciśnieniem skurczowym > 140 mm Hg, a druga połowa u osób z ciśnieniem skurczowym < 140 mm Hg [31]. Na razie nie ma jednak przekonujących dowodów z randomizowanych prób klinicznych z oceną chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, które wskazywałyby na zasadność farmakoterapii hipotensyjnej w tej grupie chorych, a w wytycznych europejskich wycofano się z wcześniejszych zaleceń, aby rozpoczynać leczenie hipotensyjne u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (np. związa-

nym z cukrzycą, jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą nerek). W celu obniżenia ciśnienia tętniczego u takich pacjentów zaleca się obecnie metody niefarmakologiczne, tj. modyfikację stylu życia.

U osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym nie przeprowadzono dotychczas zbyt wielu prób klinicznych z użyciem leków hipotensyjnych. Jednym z nielicznych takich badań było badanie *Trial of Preventing Hypertension* (TROPHY), w którym stosowano kandesartan [32]. Do badania TROPHY włączano osoby z ciśnieniem wysokim prawidłowym, które przypisywano losowo do podawania placebo przez 4 lata (n = 381) lub do podawania kandesartanu w dawce 16 mg dziennie przez 2 lata, a następnie placebo przez kolejne 2 lata (n = 391). Po 2 latach, a więc w momencie zakończenia aktywnego leczenia, w grupie otrzymującej kandesartan stwierdzono względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nadciśnienia o 66%, a bezwzględna redukcja ryzyka wyniosła 27% (p < 0,001). Po kolejnych 2 latach względne zmniejszenie ryzyka nadciśnienia w grupie początkowo leczonej kandesartanem, a następnie otrzymującej placebo wyniosło 16%, zaś bezwzględna redukcja ryzyka wyniosła 10% (p < 0,007). W grupie placebo nadciśnienie rozwinęło się w ciągu 2 lat u 40% osób, a w ciągu 4 lat u 63% osób. Leczenie kandesartanem było dobrze tolerowane. Badanie TROPHY wywołało żywą dyskusję dotyczącą klinicznych i finansowych aspektów farmakoterapii w tak licznej podgrupie populacji ogólnej i chociaż uznano, że te dowody należy uważać za wciąż niewystarczające, aby można było zalecać stosowanie leków hipotensyjnych u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym, to kandesartan pozostaje praktycznie jedynym lekiem zbadanym w tej populacji.

## NIETYDOLNOŚĆ SERCA

Kandesartan oceniano w dużym programie badawczym *Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM), który obejmował trzy oddzielne, równoległe prowadzone randomizowane, kontrolowane próby kliniczne w różnych populacjach pacjentów z objawową niewydolnością serca w II–IV klasie czynnościowej według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (New York Heart Association, NYHA) [33–35]. Do badania CHARM-Added (n = 2548) włączano pacjentów ze skurczową niewydolnością serca (frakcja wyrzutowa lewej komory < 40%), którzy otrzymywali inhibitory ACE, do badania CHARM-Alternative (n = 2028) włączano pacjentów ze skurczową niewydolnością serca, którzy nie tolerowali inhibitorów ACE, natomiast badanie CHARM-Preserved (n = 3023) obejmowało pacjentów z zachowaną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa > 40%), którzy mogli, ale nie musieli być leczeni inhibitorem ACE (początkowo stosowanie inhibitorów ACE nie było dozwolone, ale później zostało dopuszczone). Głównym celem każdej z tych prób klinicznych była ocena wpływu leczenia kandesartanem na główny złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizację z powodu niewydolności serca. Zaplanowano również łączną ocenę wpływu kandesartanu na umieralność ogólną w całej populacji pacjentów z niewydolnością serca ocenianej w tych trzech próbach klinicznych.

Docelowa dawka kandesartanu wynosiła 32 mg dziennie, a otrzymywało ją w sumie 63% pacjentów, natomiast średnia stosowana dawka wyniosła 23–25 mg dziennie. Badanie było kontrolowane placebo, ale pacjenci mogli również otrzymywać inne leki o uznanej wartości w leczeniu niewydolności serca, w tym in-

hibitory ACE (w sumie 41% pacjentów, z wyjątkiem uczestników badania CHARM-Alternative), beta-adrenolityki (55% pacjentów), diuretyki (83% pacjentów), spironolakton (17% pacjentów) oraz digoksynę (43% pacjentów).

W badaniu CHARM-Alternative mediana czasu leczenia wyniosła 34 miesiące, a leczenie kandesartanem wiązało się ze względnym zmniejszeniem ryzyka głównego złożonego punktu końcowego o 23% (p < 0,0001). W badaniu CHARM-Added dołączenie kandesartanu do wcześniejszego leczenia inhibitorem ACE spowodowało względne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 15% (p = 0,01), a mediana czasu leczenia wyniosła 41 miesięcy. W badaniu CHARM-Preserved mediana czasu leczenia wyniosła 37 miesięcy, a leczenie kandesartanem nie wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

W łącznej analizie trzech prób klinicznych przeprowadzonych w ramach programu CHARM umieralność ogólna wśród pacjentów leczonych kandesartanem była mniejsza niż w grupie placebo (23% w porównaniu z 25%, ryzyko względne 0,90; p = 0,032), co wynikało ze zmniejszenia umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych (18% w porównaniu z 20%, ryzyko względne 0,87; p = 0,006) [36]. Większe zmniejszenie umieralności zaobserwowano wśród pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą 40%. W tej podgrupie względne ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny wśród pacjentów otrzymujących kandesartan w porównaniu z placebo wyniosło 0,88 (p = 0,018), a względne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – 0,84 (p = 0,005). Wśród pacjentów ze skurczową niewydolnością serca częstość występowania

głównego punktu końcowego wyniosła 37% wśród pacjentów leczonych kandesartanem oraz 41% w grupie placebo (ryzyko względne 0,86;  $p < 0,0001$ ). Analizy podgrup wykazały, że te korzyści z leczenia kandesartanem występowały niezależnie od przyjmowania przez pacjentów innych leków wykorzystywanych w leczeniu niewydolności serca, w tym inhibitorów ACE, beta-adrenolityków oraz spironolaktonu, dla których również wykazano korzystny wpływ na umieralność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca. Leczenie kandesartanem wiązało się też z poprawą objawów niewydolności serca, ocenianą na podstawie klasy czynnościowej według NYHA [37]. Podawanie badanego leku z powodu działań niepożądanych przerwano w sumie w trzech badaniach CHARM u 21,0% pacjentów leczonych kandesartanem w porównaniu z 16,7% pacjentów w grupie placebo, a najczęstszymi powodami przerwania leczenia kandesartanem były: nadmierny spadek ciśnienia tętniczego, wzrost stężenia kreatyniny we krwi oraz hiperkaliemia, co wskazuje na potrzebę monitorowania czynności nerek i stężenia potasu podczas leczenia, podobnie jak w przypadku stosowania innych inhibitorów układu renina-angiotensyna.

Poprawę objawową w niewydolności serca po zastosowaniu kandesartanu wykazano już wcześniej w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym badaniu *Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH)* [38]. Do tego badania włączono 844 pacjentów z niewydolnością serca w II lub III klasie czynnościowej według NYHA i z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą 30–45%. Pacjenci byli losowo przypisywani do podawania kandesartanu w dawce 4–16 mg dziennie lub placebo. Oceniano zmniejszenie objawów nie-

wydolności serca, w tym poprawę tolerancji wysiłków fizycznych. Pacjenci uczestniczący w badaniu nie otrzymywali inhibitorów ACE. Stwierdzono, że w porównaniu z placebo leczenie kandesartanem wiązało się z istotnym zwiększeniem tolerancji wysiłków fizycznych ( $p = 0,046$ ). Ten korzystny efekt był zależny od dawki leku: wydłużenie czasu trwania wysiłku na cykloergometrze rowerowym wyniosło 39,7 sekundy wśród pacjentów otrzymujących 4 mg kandesartanu, 45,8 sekundy wśród pacjentów otrzymujących 8 mg kandesartanu oraz 47,2 sekundy wśród pacjentów otrzymujących 16 mg kandesartanu, w porównaniu z 30,8 sekundy wśród pacjentów otrzymujących placebo ( $p = 0,046$ ). W badaniu *Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD)* stwierdzono podobną poprawę objawową u 768 pacjentów z niewydolnością serca, których leczono przez 43 tygodnie kandesartanem w dawce 4–16 mg raz dziennie lub enalaprilem w dawce 10 mg dwa razy dziennie [39].

Podsumowując, wykazano korzyści ze stosowania kandesartanu u pacjentów z objawową niewydolnością serca (w II–IV klasie czynnościowej według NYHA) i upośledzeniem czynności skurczowej lewej komory (frakcja wyrzutowa  $\leq 40\%$ ). Pacjenci z niewydolnością serca wymagają również stosowania diuretyków w celu zmniejszenia retencji płynów i uzyskania poprawy objawowej. Większość takich chorych będzie wymagać podawania diuretyku pętlowego, ale u niektórych pacjentów, zwłaszcza z mniej nasiloną retencją płynów, można też stosować HCTZ, początkowo w dawce 25 mg [40].

#### CHOROBA WIEŃCOWA

W badaniu *Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE)* porówna-

no leczenie oparte na podawaniu kandesartanu z leczeniem opartym na podawaniu leków z innych klas, w tym inhibitorów ACE, u 2049 Japończyków z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową udokumentowaną w koronarografii. W trakcie 3,9 roku nie zaobserwowano istotnych różnic częstości występowania poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, udar mózgu i inne incydenty sercowo-naczyniowe wymagające hospitalizacji) między dwoma grupami [41]. W subanalizie danych z tego badania stwierdzono, że połączenie kandesartanu z amlodypiną zmniejszyło ryzyko poważnego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego o 39% w porównaniu z połączeniem amlodypiny z innymi lekami niż ARB (w tym inhibitorem ACE u 62,4% z tych chorych) [42]. W innej subanalizie danych z badania HIJ-CREATE wykazano podobną różnicę wyników leczenia na korzyść połączenia kandesartanu z amlodypiną w porównaniu z połączeniem kandesartanu z innymi pochodnymi dihydropirydyny (zmniejszenie ryzyka poważnego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego o 38%;  $p = 0,025$ ). W trakcie obserwacji obie grupy nie różniły się średnim ciśnieniem skurczowym, częstością rytmu serca ani parametrami metabolizmu glukozy i lipidów w większości punktów czasowych [43].

### MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków jest częstą arytmia, której wystąpienie może być przyczyną zaburzeń hemodynamicznych, istotnych objawów klinicznych, a także wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Badania eksperymentalne dostarczyły danych wskazujących na to, że bloka-

da układu renina-angiotensyna może zapobiegać migotaniu przedsionków, m.in. u pacjentów z niewydolnością serca. W ramach programu badawczego CHARM oceniono perspektywnie wpływ kandesartanu na występowanie nowych przypadków migotania przedsionków (drugorzędowy punkt końcowy). Na początku badania migotania przedsionków nie stwierdzono u 6379 pacjentów (83,9%). W trakcie obserwacji arytmia ta wystąpiła u 177 (5,5%) pacjentów w grupie kandesartanu i u 215 (6,7%) pacjentów w grupie placebo (ilorazszans 0,812; 95% przedział ufności 0,662-0,998;  $p = 0,048$ ) [44].

Nie udało się natomiast wykazać korzystnego wpływu kandesartanu na częstość występowania nawrotów migotania przedsionków po kardiowersji w grupie 171 pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków uczestniczących w badaniu *Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation* (CAPRAF). W tym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo kandesartan stosowano w dawce 8 mg dziennie przez 3-6 tygodni przed kardiowersją oraz 16 mg dziennie przez 6 miesięcy po kardiowersji. Nawrót migotania przedsionków odnotowano u 71% pacjentów w grupie kandesartanu i u 65% pacjentów w grupie placebo [45].

W otwartym, randomizowanym badaniu J-RHYTHM II, przeprowadzonym w Japonii, porównano leczenie kandesartanem i amlodypiną u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i napadowym migotaniem przedsionków. W celu wykrywania objawowych i bezobjawowych napadów arytmii w ciągu rocznej obserwacji posłużono się monitorowaniem elektrokardiogramu (EKG) przez telefon. Częstość występowania napadów migotania przedsionków zmniejszyła się w podobnym stopniu w obu grupach. Między grupami nie stwierdzono też istotnych różnic częstości

występowania przetrwałego migotania przedsiionków, zmian wielkości lewego przedsionka, częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz jakości życia [46].

### UDAR MÓZGU

Wyniki stosowania kandesartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w ostrej fazie udaru mózgu są niejednoznaczne. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu *Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors* (ACCESS) leczenie kandesartanem w dawce 4–16 mg dziennie rozpoczęte w ciągu 24 godz. od wystąpienia udaru spowodowało po roku zmniejszenie łącznej umieralności (2,9% w porównaniu z 7,2% w grupie placebo) oraz częstości występowania incydentów naczyniowych (9,8% w porównaniu z 18,7%) [47]. Do badania włączono 342 pacjentów w wieku  $\leq 85$  lat ze świeżym udarem niedokrwiennym z niedowładem oraz ciężkim nadciśnieniem (ciśnienie tętnicze  $> 200/110$  mm Hg lub średnia z dwóch pomiarów w odstępie 30 minut  $> 180/105$  mm Hg). W grupie aktywnego leczenia kandesartan podawano przez 7 dni, a następnie w zależności od dalszej potrzeby leczenia hipotensyjnego, natomiast w grupie placebo leczenie kandesartanem można było rozpocząć po 7 dniach, jeżeli u pacjentów nadal występowało nadciśnienie. Oznacza to, że leczenie było różne w obu grupach tylko w ciągu pierwszych 7 dni, natomiast nie różniło się przez resztę rocznego okresu obserwacji. W rezultacie obie porównywane grupy nie różniły się pod względem ciśnienia tętniczego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zarówno na początku badania, jak i w trakcie obserwacji. Autorzy doszli do wniosku, że wczesne rozpoczynanie leczenia małą dawką kandesartanu u pacjentów ze świeżym udarem mózgu było bezpieczne i prawdopodobnie korzystne.

Te korzystne wyniki nie zostały jednak potwierdzone w późniejszym badaniu *Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial* (SCAST) [48]. Do tej randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby klinicznej kontrolowanej placebo włączono 2029 pacjentów z udarem niedokrwiennym lub krwotocznym i skurczowym ciśnieniem tętniczym  $\geq 140$  mm Hg. Leczenie kandesartanem w dawce 4–16 mg dziennie rozpoczynano w ciągu 30 godz. od wystąpienia objawów udaru i porównywano z placebo przez 7 dni. W ciągu tego 7-dniowego okresu leczenia ciśnienie w grupie przypisanej do podawania kandesartanu było istotnie niższe niż w grupie placebo (po 7 dniach średnio 147/82 mm Hg w grupie kandesartanu w porównaniu z 152/84 mm Hg w grupie placebo;  $p < 0,0001$ ). W ciągu 6 miesięcy obserwacji nie stwierdzono różnicy ryzyka złożonego naczyniowego punktu końcowego (zgon z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) między dwoma grupami. Analiza czynnościowych wyników leczenia (ocenianych za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina) wykazała nieco większe ryzyko niekorzystnych wyników leczenia w grupie kandesartanu (iloraz szans 1,17; 95% CI 1,00–1,38;  $p = 0,048$ ). W tym badaniu nie stwierdzono więc, aby obniżenie ciśnienia tętniczego za pomocą kandesartanu u pacjentów ze świeżym udarem i nadciśnieniem (ale niższymi wartościami ciśnienia tętniczego niż w badaniu ACCESS) było korzystne.

### ZABURZENIA METABOLICZNE I CUKRZYCA

W analizach *post-hoc* wielu randomizowanych prób klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego oraz metaanalizach takich badań stwierdzono mniejszą częstość występowania nowych przypadków cukrzycy wśród pacjentów leczonych inhibitorami układu renina-angiotensyna. Takie dane uzyskano rów-

nież dla kandesartanu, którego stosowanie wiązało się z mniejszą częstością występowania nowych przypadków cukrzycy w badaniach SCOPE (o 20% w porównaniu z grupą placebo), CHARM (o 28% w porównaniu z grupą placebo) oraz ALPINE. W badaniu *Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System* (CROSS), w którym porównano kandesartan z HCTZ u 127 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością, uzyskano podobny efekt hipotensyjny w obu grupach, ale leczenie kandesartanem wiązało się z istotnym zmniejszeniem aktywności nerwów współczulnych unerwiających mięśnie szkieletowe oraz istotną poprawą wrażliwości tkanek na insulinę w porównaniu z HCTZ [49]. W badaniu CASE-J częstość występowania nowych przypadków cukrzycy była o 36% mniejsza w grupie kandesartanu niż w grupie amlodypiny ( $p = 0,03$ ), a w podgrupie pacjentów z BMI  $\geq 25$  mg/m<sup>2</sup> aż o 47% mniejsza ( $p = 0,03$ ).

Kwestia, czy inhibitory układu renina-angiotensyna mogą zmniejszać zapadalność na cukrzycę wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie została jednak jednoznacznie rozstrzygnięta ze względu na wyniki nowszych prób klinicznych zaprojektowanych w celu wyjaśnienia tej kwestii. Wyżej wspomniane badania miały istotne ograniczenia metodologiczne: mniejszą częstość występowania nowych przypadków cukrzycy stwierdzono w retrospektywnych analizach, cukrzyca nie była prospektywnie zaplanowanym punktem końcowym, a w ramach protokołów prób klinicznych nie wykonywano rutynowo badań laboratoryjnych potwierdzających jej wystąpienie (np. 2-godzinna doustna próba obciążenia 75 g glukozy), a jedynie opierano się na informacjach na temat rozpoznania cukrzycy podawanych przez samych pacjentów (z wyjątkiem badania CHARM, w którym nowe przypadki cukrzycy były drugorzędowym punktem końco-

wym). Zaprojektowano w związku z tym kolejne próby kliniczne, do których włączano pacjentów z grupy dużego ryzyka cukrzycy i prospektywnie oceniano jej występowanie, rutynowo wykonując u wszystkich pacjentów badania laboratoryjne służące rozpoznawaniu cukrzycy. W badaniu *Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications* (DREAM) nie stwierdzono, aby ramipril zmniejszał częstość występowania nowych przypadków cukrzycy i zgonów u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego. Natomiast w badaniu *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR) stosowanie walsartanu u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy i jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego wiązało się ze zmniejszeniem zapadalności na cukrzycę o 14% w ciągu 5 lat, ale nie spowodowało to zmniejszenia ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych [50,51].

Podsumowując, podobnie jak i inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensynowego, kandesartan jest lekiem wywierającym korzystne działania metaboliczne u pacjentów z otyłością, zespołem metabolicznym, nietolerancją glukozy lub jawną cukrzycą, ale postulowane korzyści mające wynikać ze zmniejszenia zapadalności na cukrzycę wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pozostają niejasne.

#### **ALBUMINURIA I RETINOPATIA**

Korzystny wpływ antagonistów receptora angiotensynowego na nefropatię cukrzycową i niecukrzycową wykazano w wielu próbach klinicznych. Wpływ kandesartanu na wydalanie albumin z moczem oceniono w łącznej analizie randomizowanych ba-

dań *Diabetic Retinopathy Candesartan Trials* (DIRECT) u 5231 pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2, w większości bez nadciśnienia tętniczego oraz z prawidłowym wydalaniem albumin z moczem na początku obserwacji. Częstość występowania mikroalbuminurii u tych pacjentów była mała i nie stwierdzono istotnej różnicy ryzyka wystąpienia mikroalbuminurii w porównaniu z placebo, chociaż roczne tempo zmian wydalania albumin z moczem było o 5,5 % mniejsze wśród pacjentów otrzymujących kandesartan ( $p = 0,024$  w porównaniu z placebo) [52]. Głównym celem badań DIRECT była ocena skuteczności kandesartanu w pierwotnej i wtórnej prewencji retinopatii u pacjentów z cukrzycą. Stwierdzono trend w kierunku mniejszej zapadalności na retinopatię wśród pacjentów z cukrzycą typu 1, a także zahamowania progresji retinopatii wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 [53,54].

W randomizowanym badaniu *Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria* (CALM) oceniono efekty podwójnej blokady układu renina-angiotensyna za pomocą kandesartanu (16 mg dziennie) i lisinoprilu (20 mg dziennie) w porównaniu z monoterapią tymi lekami w grupie 199 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią [55]. Po 24 tygodniach wykazano większe obniżenie ciśnienia tętniczego i większe zmniejszenie wydalania albumin z moczem w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią kandesartanem lub lisinoprilem. Podwójna blokada układu renina-angiotensyna nie jest jednak obecnie zalecana w leczeniu nadciśnienia tętniczego ze względu na wyniki badania *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), w którym skojarzone leczenie ramiprilem i telmisartanem u pacjentów z nadciśnieniem z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego nie spowodowa-

ło poprawy rokowania sercowo-naczyniowego w porównaniu z monoterapią każdym z tych leków, natomiast wiązało się z gorszymi nerkowymi wynikami leczenia oraz częstszym występowaniem działań niepożądanych [56].

W innym badaniu uzyskano dane wskazujące na to, że kandesartan może zmniejszać białkomocz i progresję uszkodzenia nerek w 3-letniej obserwacji również u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek (średnia oszacowana filtracja kłębuszkowa na początku obserwacji  $16,2 \pm 5,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ale liczba pacjentów była bardzo mała [57].

#### MIGRENA

W prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, krzyżowym badaniu porównano kandesartan (16 mg/d) z placebo u 60 pacjentów z migreną. Leczenie kandesartanem wiązało się ze zmniejszeniem średniej liczby dni występowania bólu głowy, liczby dni z migreną, nasilenia bólu głowy, stopnia niesprawności w związku z bólem głowy, a także liczby dni zwolnienia z pracy z powodu bólu głowy. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano korzystną odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako zmniejszenie liczby dni z migreną o co najmniej 50%, wyniósł 40,4% w grupie kandesartanu w porównaniu z 3,5% w grupie placebo ( $p < 0,001$ ) [58].

---

### Podsumowanie – rola kandesartanu i jego połączeń w praktyce klinicznej

---

Antagoniści receptora angiotensynowego są jedną z klas leków hipotensyjnych pierwszego rzutu, a wśród szczególnych wskazań do ich stosowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w najnowszych zaleceniach europejskich wymieniono przerost lewej komory, mikroalbuminurię/białkomocz, dysfunkcję nerek,

przeżyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, zespół metaboliczny oraz cukrzycę [59]. Połączenie ARB z diuretykiem zostało zaliczone do najbardziej przydatnych kombinacji leków hipotensyjnych, a stosowanie preparatów złożonych uznano za preferowane ze względu na korzyści w postaci zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek oraz poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. W zaleceniach europejskich nie wymienia się natomiast żadnych konkretnych leków z grupy ARB, które powinny być preferowane w obrębie tej klasy, ani w ogóle, ani w szczególnych podgrupach pacjentów z nadciśnieniem.

Odmienne stanowisko przyjęli autorzy wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 r. [60], którzy opowiedzieli się za preferowaniem konkretnych ARB w zależności od dodatkowych wskazań (np. przeżyty zawał mięśnia sercowego – telmisartan i walsartan, niewydolność serca – kandesartan i walsartan, choroba niedokrwienne serca – telmisartan). W zaleceniach PTNT wskazano również na telmisartan jako ten ARB, który „daje największe szanse na całodobową kontrolę ciśnienia” na podstawie „praktyki klinicznej i farmakokinetyki leków hipotensyjnych”.

Wydaje się jednak, że w obliczu dostępnych dowodów z badań naukowych, których przeglądu dokonano w niniejszej pracy, kandesartan należy w większości sytuacji klinicznych uznać za równie wartościowy lek jak telmisartan czy walsartan. Na przykład, dostępne dane dotyczące skuteczności hipotensyjnej, w tym możliwości uzyskania całodobowej kontroli ciśnienia tętniczego, nie pozwalają wnioskować o przewadze telmisartanu nad kandesartanem w sytuacji braku bezpośrednich badań porównawczych, natomiast inne publikowane dane wskazują, że kande-

sartan wykazuje bardziej skuteczne działanie hipotensyjne niż losartan i jest co najmniej tak samo skuteczny jak telmisartan i walsartan, a nawet może być bardziej skutecznym lekiem hipotensyjnym niż walsartan [61]. Podobnie jak walsartan, kandesartan jest lekiem o jednoznacznie wykazanej wartości u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca (badania CHARM), a także u pacjentów z nadciśnieniem z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (badanie CASE-J). Leczenie kandesartanem spowodowało również zmniejszenie zapadalności na nadciśnienie u osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym w badaniu TROPHY, ryzyka udaru mózgu u pacjentów w podeszłym wieku w badaniu SCOPE, a także częstości występowania nowych przypadków cukrzycy w badaniach ALPINE, SCOPE i CHARM. Głównym podnoszonym argumentem na rzecz postulowanej preferencji telmisartanu u pacjentów z nadciśnieniem i chorobą niedokrwinną serca są równoważne wyniki leczenia w porównaniu z ramipilem w badaniu ONTARGET, ale nie należy zapominać o tym, że w tym badaniu nie oceniano pacjentów z chorobą wieńcową, ale zróżnicowaną populację dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z różnymi chorobami układu krążenia (choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych, przeżyty udar, cukrzyca), nie mówiąc już o braku korzyści z leczenia telmisartanem w badaniach TRANSCEND (w populacji analogicznej do ocenianej w badaniu HOPE, ale nietolerującej inhibitorów ACE) i PROFESS (pacjenci po udarze mózgu), pomimo niewielkiej różnicy ciśnienia tętniczego na korzyść aktywnego leczenia, wynoszącej w obu tych badaniach przeciętnie 4/2 mm Hg [62,63]. Nie ma wreszcie danych, który pozwoliłoby uznać kandesartan za gorszy od telmisartanu czy walsartanu u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, nadciśnieniem z czynnikami



ryzyka, czy wreszcie nadciśnieniem po przebytym udarze albo z współistniejącą cukrzycą i/lub nefropatią.

Podsumowując, kandesartan jest skutecznym, bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem hipotensyjnym, który może być z powodzeniem stosowany u większości pacjentów z nadciśnieniem, niezależnie od ich dodatkowej charakterystyki klinicznej, profilu metabolicznego, czynników ryzyka, powikłań nadciśnienia oraz chorób współistniejących. Wykazano również korzyści z jego stosowania w skurczowej niewydolności serca. Skuteczność kandesartanu może zostać dodatkowo zwiększona, kiedy lek ten stosuje się w ramach terapii skojarzonej. Zastosowanie preparatu złożonego będącego połączeniem kandesartanu z HCTZ lub amlodypiną umożliwia skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane skojarzone leczenie hipotensyjne, które dzięki uproszczeniu schematu leczenia i zmniejszeniu liczby tabletek przyjmowanych przez chorego stwarza szansę lepszego, długoterminowego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.



#### Piśmiennictwo:

- Ross A, Papademetriou V. Candesartan cilexetil in cardiovascular disease. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 829-835.
- Khawaja Z, Wilcox CS. An overview of candesartan in clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 975-982.
- Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253-1287.
- Melian EB, Jarvis B. Candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide combination: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2002; 62: 787-816.
- Porta M, Hainer JW, Jansson SO i wsp. Exposure to candesartan during the first trimester of pregnancy in type 1 diabetes: experience from the placebo-controlled diabetic retinopathy candesartan trials. *Diabetologia* 2011; 54: 1298-1303.
- Schaefer F, van de Walle J, Zurowska A i wsp. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. *J Hypertens* 2010; 28: 1083-1090.
- Trachtman H, Hainer JW, Sugg J i wsp., Candesartan in Children with Hypertension (CINCH) Investigators. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 743-750.
- Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vascular Health and Risk Management* 2011; 7: 749-759.

- Wald DS, Law M, Morris JK i wsp. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
- Yasuno S, Fujimoto A, Nakagawa Y i wsp. Fixed-dose combination therapy of candesartan cilexetil and amlodipine besilate for the treatment of hypertension in Japan. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10: 577-583.
- McInnes GT, O'Kane KP, Jonker J, Roth J. The efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in an elderly hypertensive population. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 2): S75-S80.
- Himmelman A, Keinanen-Kiukaanniemi S, Wester A i wsp. The effect duration of candesartan cilexetil once daily, in comparison with enalapril once daily, in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press* 2001; 10: 43-51.
- Bakris G, Gradman A, Reif M i wsp. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: the CLAIM study. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 16-21.
- Vidt DG, White WB, Ridley E i wsp. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475-480.
- Zheng Z, Shi H, Jia J i wsp. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J of the Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2011; 12: 365-374.
- Ozaki N, Nomura Y, Sobajima H i wsp. Comparison of the effects of three angiotensin II receptor type 1 blockers on metabolic parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 236-239.
- Kloner RA, Weinberger M, Poole JL i wsp. Comparative effects of candesartan cilexetil and amlodipine in patients with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 87: 727-731.
- Eguchi K. Comparison of candesartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 621-624.
- Edes I. Combination therapy with candesartan cilexetil 32 mg and hydrochlorothiazide 25 mg provides the full additive antihypertensive effect of the components: a randomized, double-blind, parallel-group study in primary care. *Clin Drug Invest* 2009; 29: 293-304.
- Bönnner G. Antihypertensive efficacy and tolerability of candesartan-hydrochlorothiazide 32/12.5 mg and 32/25 mg in patients not optimally controlled with candesartan monotherapy. *Blood Press* 2008; 17(Suppl. 2): 22-30.
- Koenig W. Comparison of the efficacy and tolerability of combination tablets containing candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or losartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension: results of the CARLOS-Study. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 239-246.
- Bönnner G, Fuchs W. Fixed combination of candesartan with hydrochlorothiazide in patients with severe primary hypertension. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 597-602.
- MacGregor GA, Viskoper JR, Antonios TFF i wsp. Efficacy of candesartan cilexetil alone or in combination with amlodipine and hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 454-460.
- Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P i wsp. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-1574.
- Ogihara T, Nakao K, Fukui T i wsp. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks. *Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial*. *Hypertension* 2008; 51: 393-398.
- Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L i wsp. 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: 2293-2300.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C i wsp. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in daily clinical practice: the SARA study. *J Hypertens* 2007; 25: 1967-1973.
- Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D i wsp. Stroke pre-

- vention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1175-1180.
29. Zanchetti A, Elmfeldt D. Findings and implications of the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – a review. *Blood Press* 2006; 15: 71-79.
  30. Hajjar I, Hart M, Chen Y-L i wsp. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2012; 172: 442-444.
  31. Lawes CMM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513-1518.
  32. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM i wsp. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-1697.
  33. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K i wsp. 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: 767-771.
  34. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S i wsp.. 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: 772-776.
  35. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777-781.
  36. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB i wsp. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall program. *Lancet* 2003; 362: 759-766.
  37. O'Meara E, Solomon S, McMurray J i wsp. Effect of candesartan on New York Heart Association functional class Results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2004; 25: 920-926.
  38. Riegger GAJ, Bouzo H, Petr P i wsp. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Circulation* 1999; 100: 2224-2230.
  39. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D i wsp. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
  40. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD i wsp. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-1847.
  41. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S i wsp. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30: 1203-12.
  42. Yamaguchi J, Hagiwara N, Ogawa H i wsp., HIJ-CREATE Investigators. Effect of amlodipine + candesartan on cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery disease (from The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] Study). *Am J Cardiol* 2010; 106: 819-824.
  43. Koyanagi R, Hagiwara N, Yamaguchi J i wsp. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: A subanalysis of the HIJ-CREATE study. *J Cardiol* 2013; 62: 217-223.
  44. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA i wsp. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 151: 86-92.
  45. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M i wsp. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120: 85-91.
  46. Yamashita T, Inoue H, Okumura K i wsp. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Eurpace* 2011; 13: 473-479.
  47. Schrader J, Luders S, Kuschewski A i wsp. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-1703.
  48. Sandset EC, Bath PM, Boysen G i wsp. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST), a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377: 741-750.
  49. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R i wsp. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS Study. *J Hypertens* 2003; 21: 1761-1769.
  50. Bosh J, Yusuf S, Gerdtin H i wsp. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-1562.
  51. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM i wsp. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477-90.
  52. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK i wsp. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11-20.
  53. Sjolie AK, Klein R, Porta M i wsp. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2), a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1385-1393.
  54. Chaturvedi N, Porta M, Klein R i wsp. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in Type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372: 1394-1402.
  55. Mogensen C, Neldam S, Tikkanen I i wsp. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; 321: 1440-1444.
  56. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D i wsp. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
  57. Tamura Y, Kosuga M, Yamashita M i wsp. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blocker, candesartan cilexetil, in patients with stage 4-5 chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 256-263.
  58. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G i wsp. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65-69.
  59. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
  60. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok: wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadc Tętn* 2011; 15: 211-235.
  61. Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT1-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press* 2002; 11: 293-301.
  62. Yusuf S, Teo K, Anderson C i wsp. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-1183.
  63. Yusuf S, Diener H, Sacco RL i wsp. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events (PROFESS). *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-1237.

dr n. med. Piotr Jędrusik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny, 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a