

# Kandesartan w terapii nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca — przypadki kliniczne z omówieniem

Candesartan in the treatment of arterial hypertension and heart failure — clinical cases with discussion

**Marcin Barylski**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## STRESZCZENIE

Zgodnie z aktualnymi polskimi i europejskimi wytycznymi antagoniści receptora angiotensyny II należą do głównych grup leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. W wielu badaniach wykazano, że sartany obniżają ryzyko wystąpienia powikłań nadciśnienia tętniczego, wywierają korzystny wpływ na profil metaboliczny, zmiany naczyniowe, funkcję nerek, a dodatkowo są najlepiej tolerowane spośród wszystkich leków hipotensyjnych. W artykule przedstawiono przykłady zastosowania kandesartanu w terapii nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca, zwracając szczególną uwagę na jego skuteczność hipotensyjną, bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, pożądany wpływ na niewydolność serca oraz przerost lewej komory.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 181–191*

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, kandesartan

## ABSTRACT

According to the current Polish and European guidelines angiotensin II receptor blockers are regarded as a one of the main groups of antihypertensive drugs. Many studies have shown that sartans reduce the risk of complications of hypertension, have a favorable effect on the metabolic profile, vascular changes, renal function and furthermore are the best-tolerated class of antihypertensive drugs. The article presents examples of the use of candesartan in the treatment of arterial hypertension and heart failure, paying particular attention to its antihypertensive efficacy, safety in elderly patients, beneficial effect on heart failure and left ventricular hypertrophy.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 181–191*

**Key words:** arterial hypertension, heart failure, candesartan

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Rehabilitacji Kardiologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
im. Wojskowej Akademii Medycznej  
Centralny Szpital Weteranów  
Plac Hallera 1, 90–647 Łódź  
tel. 42 639 30 80, faks 42 639 30 80  
e-mail: mbarylski3@wp.pl

## OPIS PRZYPADKU 1.

Kobieta w wieku 68 lat, emerytowana architekt, leczona od 6 miesięcy z powodu nadciśnienia tętniczego 2. stopnia, pozostająca pod stałą opieką poradni neurologicznej z powodu stwierdzonej 5 lat wcześniej migreny, została przyjęta do kliniki ze względu na utrzymujące

się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, pojawiające się zwykle w godzinach popołudniowych i wieczornych (maksymalna odnotowana wartość 170/100 mm Hg), mimo stosowanego leczenia hipotensyjnego. Chora zgłosiła, że wzrostom ciśnienia tętniczego często towarzyszy umiarkowanego stopnia ból głowy

Copyright © 2016 Via Medica, ISSN 1733–2346

w okolicy potylicznej. Pacjentka skrupulatnie stosuje się do zaleceń lekarskich, przestrzega zasad zdrowego stylu życia, nie dosala pokarmów, 3–4 razy w tygodniu spaceruje przez około godzinę. Nigdy nie paliła papierosów, alkohol spożywa okazjonalnie. Jej matka, która zmarła w wieku 92 lat, chorowała na nadciśnienie tętnicze i jaskrę, natomiast ojciec nie leczył się z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego; zginął w wypadku samochodowym. Chora przyjmowała preparat łączony zawierający 50 mg losartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu raz/dobę rano. Dodatkowo pacjentka stosowała doraźnie sumatryptan w przypadku napadu migreny.

## Diagnostyka

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym stwierdzono miarowy rytm serca 70/min, czyste, głośnie tony serca o prawidłowej akcentacji oraz brak zmian osłuchowych nad polami płucnymi. Brzuch pacjentki był miękki, niebolesny, bez wyczuwalnych oporów, perystaltyka zachowana. Ciśnienie tętnicze wynoszące — 155/95 mmHg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-minutowych), było takie samo na obu kończynach górnych. U pacjentki występowała prawidłowa masa ciała — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) — 22,5 kg/m<sup>2</sup>. Innych istotnych nieprawidłowości nie wykazano.

### Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych podano w tabeli 1.

### Badanie elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniu EKG stwierdzono normogram, miarowy rytm zatokowy wynoszący 70/min oraz niepełny

**Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentki z 1. opisu przypadku**

Oznaczenie (jednostka)	Wynik
<b>Krew</b>	
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	12,3
Odsetek hematokrytu (%)	38,4
Stężenie sodu [mmol/l]	142
Stężenie potasu [mmol/l]	4,4
Stężenie glukozy [mg/dl]	72
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,74
GFR wg MDRD [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	83
Stężenie AIAT [j./l]	16
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	158
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	87
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	49
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	112
<b>Mocz</b>	
Badanie ogólne	Prawidłowy
Badanie metodą paskową w kierunku mikroalbuminurii	Ujemny

GFR (*glomerular filtration rate*) — przesączanie kłębuszkowe; MDRD — *Modification of Diet in Renal Disease*; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

blok prawej odnogi pęczka Hisa. Nie uwidoczniło cech niedokrwienia mięśnia sercowego ani przerostu lewej komory (LVH, *left ventricular hypertrophy*).

### Badanie echokardiograficzne

Jamy serca miały wielkość w granicach normy, grubość mięśnia lewej komory była prawidłowa (przegroda 0,9 cm, ściana tylna 1,1 cm), nie stwierdzono też odcinkowych zaburzeń kurczliwości. Frakcja wyrzutowa (EF, *ejection fraction*) lewej komory wynosiła 63%, parametry napełnienia lewej komory były prawidłowe. Wykazano zwłóknienia płatków zastawki mitralnej i jej umiarkowaną niedomykalność, pozostałe przepływy były w normie, bez płynu w worku osierdziowym.

### Badanie ultrasonograficzne (USG)

#### jamy brzusznej

W badaniu USG uwidoczniło wątroby o prawidłowej echo-

geniczności miększu, bez zmian ogniskowych. Drogi żółciowe były nieposzerzone, a pęcherzyk żółciowy cienkościenny, bez złożeń. Trzustka również niepowiększona, o prawidłowej echogeniczności, jednorodna. Śledziona także jednorodna i niepowiększona. Nerki miały prawidłowe wielkość, kształt i położenie, bez zastoju i bez złożeń. Duże naczynia i węzły chłonne zaotrzewnowe prawidłowe. Pęcherz moczowy był pusty.

### Całodobowa rejestracja

#### ciśnienia tętniczego

Wynik całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego zawarto w tabeli 2.

Biorąc pod uwagę nieprawidłową kontrolę ciśnienia, zmodyfikowano dotychczasową terapię hipotensyjną — w miejsce losartanu włączono kandesartan w dawce 16 mg (także w połączeniu z hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg) oraz zalecono

**Tabela 2. Wynik całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego (BP, blood pressure)**

Czas trwania monitorowania: 23 h 55 min

Okres snu: 22:00–06:00

Godzina wstania z łóżka: brak danych

Liczba pomiarów poddawanych interpretacji: 79 z 79 (100%)

Liczba interpretowanych pomiarów (łącznie/dzień/noc): 79/66/13

		SBP	DBP			SBP	DBP
<b>Średnia wartość BP [mm Hg]</b>	Cała doba	148,2	89,4	Minimalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	122	64
	Czuwanie	154,4	92,5		Sen	114	90
	Sen	138	75,6				
<b>Ładunek BP (%)</b>	Czuwanie	84	52,1	Maksymalna wartość BP [mm Hg]	Czuwanie	175	94
	Sen	27,8	26,4		Sen	151	88
<b>Dobowy profil BP</b>	Nocny spadek BP (%)	-11,1	-19,6	Zmienność BP (SD)	Czuwanie	12,4	9
	BP noc/BP dzień	0,88	0,81		Sen	6,2	4,6
	Poranny wzrost BP [mm Hg]	14,6	8,4				

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

**Tabela 3. Domowe pomiary ciśnienia tętniczego w ciągu 7 dni poprzedzających wizytę kontrolną**

	Pora dnia	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	Tętno [/min]
<b>Dzień 1.</b>	Rano	130, 132	78, 80	73, 69
	Wieczorem	127, 128	76, 77	70, 72
<b>Dzień 2.</b>	Rano	132, 134	82, 78	68, 70
	Wieczorem	126, 122	78, 80	71, 70
<b>Dzień 3.</b>	Rano	131, 132	82, 84	73, 74
	Wieczorem	126, 124	81, 83	66, 67
<b>Dzień 4.</b>	Rano	132, 130	84, 80	76, 72
	Wieczorem	126, 124	78, 81	68, 70
<b>Dzień 5.</b>	Rano	127, 128	75, 78	74, 75
	Wieczorem	128, 131	81, 83	64, 66
<b>Dzień 6.</b>	Rano	127, 129	80, 82	71, 69
	Wieczorem	128, 130	80, 78	73, 74
<b>Dzień 7.</b>	Rano	131, 135	82, 83	70, 68
	Wieczorem	125, 127	79, 77	65, 68
		<b>Średnia z 6 dni (z pominięciem 1. dnia)</b>		
		<b>128</b>	<b>80</b>	<b>70</b>

regularne pomiary ciśnienia w warunkach domowych i kontrolną wizytę w poradni za 4 tygodnie w celu weryfikacji efektów leczenia.

#### Wybór schematu terapii farmakologicznej

Zalecono kandesartan w dawce 16 mg/hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg raz/dobę rano.

#### Wizyta kontrolna po 4 tygodniach

Wartości ciśnienia tętniczego w trakcie kolejnej wizyty wynosiły 135/85 mm Hg (średnia z 2 pomiarów), natomiast w pomiarach domowych — 128/80 mmHg (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą; tab. 3). Chora zgłaszała dużo lepsze samopoczucie i ustąpienie dolegliwości bólowych

głowy. W związku z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego utrzymano dotychczasowe leczenie hipotensyjne.

#### Omówienie

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

**Tabela 4. Strategie leczenia hipotensyjnego u pacjentów w podeszłym wieku według wytycznych European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) z 2013 roku (źródło [1])**

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności
U pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym i wartościami SBP $\geq$ 160 mm Hg zaleca się ich obniżanie do 150–140 mm Hg	I	A
U sprawnych pacjentów w wieku < 80 lat można rozważyć leczenie hipotensyjne przy wartościach SBP $\geq$ 140 mm Hg z docelowymi wartościami SBP < 140 mm Hg, jeżeli chorzy dobrze tolerują terapię	IIb	C
U pacjentów w wieku > 80 lat z wyjściowymi wartościami SBP $\geq$ 160 mm Hg zaleca się ich obniżanie do 150–140 mm Hg, jeśli chorzy pozostają w dobrym stanie fizycznym i psychicznym	I	B
U wątłych pacjentów w podeszłym wieku zaleca się pozostawienie decyzji o leczeniu hipotensyjnym lekarzowi prowadzącemu na podstawie oceny klinicznych wyników terapii	I	C
U pacjentów osiągających 80. rż. należy rozważyć kontynuację dobrze tolerowanego leczenia hipotensyjnego	IIa	C
U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy, choć w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego można preferować diuretyki i antagonistów wapnia	I	A

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze

(ESH, *European Society of Hypertension*) z 2013 roku w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych w podeszłym wieku zaleca się wszystkie podstawowe grupy leków hipotensyjnych — diuretyki, antagonistów wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagonistów receptora AT<sub>1</sub> i beta-adrenolityki. U chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym należy preferować diuretyki i antagonistów wapnia (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A). Pozostałe strategie leczenia hipotensyjnego u pacjentów w podeszłym wieku według wytycznych ESH/ESC przedstawiono w tabeli 4 [1].

W leczeniu (zwłaszcza nieskutecznym) nadciśnienia tętniczego u osób w starszym wieku należy brać pod uwagę odrębności towarzyszące nadciśnieniu w tej grupie wiekowej:

- demencję;
- ryzyko hipotonii ortostatycznej (u 7–20% osób po 65. rż. i u ok. 30% osób po 75. rż.);
- przewlekłe zespoły bólowe;
- stany lękowe/uczucie niepokoju;
- zaburzenia struktury snu o typie bezsenności;

- depresję;
- nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich;
- niesystematyczne przyjmowanie leków hipotensyjnych;
- interakcje lekowe osłabiające działanie leków hipotensyjnych;
- nieprzestrzeganie zmian w trybie życia (zwłaszcza palenie tytoniu i nadmierne spożycie sodu);
- postępującą niewydolność nerek;
- nierozpoznane nadciśnienie wtórne, a zwłaszcza miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej/tętnic nerkowych.

U opisaną chorej nieskuteczność leczenia wynikała w głównej mierze ze stosowania losartanu w zbyt małej dawce dobowej (50 mg) i tylko raz/dobę. Jak dowiedziono w wielu badaniach, losartan jest znacznie mniej skuteczny niż nowi antagoniści receptora AT<sub>1</sub> w zapewnieniu całodobowej kontroli ciśnienia tętniczego. W większości przypadków działa krócej niż 24 godziny i powinien być stosowany 2 razy/dobę. Należy jednak pamiętać, że każda dodatkowo przyjmowana przez pacjenta tabletkę utrudnia schemat leczenia, zmniejsza przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

**Tabela 5. Równoważne dawki dobowe sartanów (źródło [2])**

Sartan	Dawka [mg]
Eprosartan	600 mg
Irbesartan	150 mg
Kandesartan	8 mg
Losartan	50 mg
Telmisartan	40 mg
Walsartan	80 mg

(*compliance*) i wpływa negatywnie na bezpieczeństwo terapii, zwiększając ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zależnych od dawki leków. Zastąpiono więc losartan długodziałającym kandesartanem w 2-krotnie silniejszej dawce dobowej (16 mg). Równoważne dawki dobowe sartanów podano w tabeli 5 [2].

Kandesartan jest swoistym, wybiórczym antagonistą receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II, który wykazuje ponad 10 000 razy większe powinowactwo do receptora AT<sub>1</sub> niż AT<sub>2</sub>, dzięki czemu nie blokuje korzystnych dla układu sercowo-naczyniowego efektów stymulacji drugiego z nich. Zablokowanie receptora AT<sub>1</sub> ogranicza obkurczenie naczyń tętniczych, a w późniejszym etapie — również

żylnych, co w rezultacie prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Częściowo za efekt wazodylatacji odpowiada redukcja ilości wolnych rodników neutralizujących tlenek azotu, które powstałyby podczas stymulacji receptora  $AT_1$ . Drugi mechanizm działania hipotensyjnego leku to nasilenie diurezy i natriurezy, w dużej mierze związane z obniżeniem stężenia aldosteronu, a trzeci to wpływ sartanu na układ współczulny poprzez zablokowanie presynaptycznych receptorów  $AT_1$  odpowiedzialnych za uwalnianie noradrenaliny. Dodatkowo zablokowanie receptorów  $AT_1$  redukuje nasilenie przerostu błony mięśniowej naczyń i lewej komory serca, przez co ogranicza wzrost obwodowego oporu naczyniowego i hipertrofii lewej komory serca. Skutkuje to niższymi wartościami ciśnienia tętniczego, a także niższym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym u pacjenta [3, 4].

Kandesartan w nadciśnieniu tętniczym można stosować w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Stosowany doustnie raz/dobę skutecznie i długotrwale obniża zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem, niezależnie od wieku i płci. Dzięki blokadzie na poziomie receptorów nie dochodzi do przełamania efektu hipotensyjnego leku podczas długotrwałej farmakoterapii, związanego ze wzrostem stężenia reniny i angiotensyny II. Wykazano utrzymywanie się działania hipotensyjnego leku przez ponad 24 godziny ze wskaźnikiem T/P (*trough-to-peak*) rzędu 80%. Wysoka wartość T/P wiąże się również z łagodniejszym początkiem działania (niższe ryzyko hipotonii), mniejszym wzrostem ciśnienia tętniczego w przypadku ominięcia dawki leku i ze skuteczniejszym dzia-

łaniem narządowym. W odniesieniu do kandesartanu nie stwierdzono występowania „efektu pierwszej dawki” ani „efektu z odbicia” przy nagłym odstawieniu leku [5].

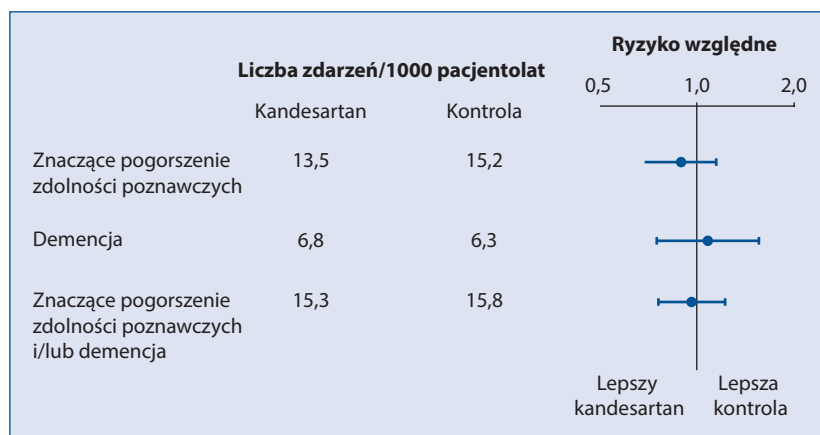
Ze względu na słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego kandesartan jest stosowany w postaci proleku — cyleksetylu kandesartanu, który podczas wchłaniania ulega hydrolizie z estru do postaci aktywnej, metabolitu CV 11974, czyli kandesartanu, aktywnego związku selektywnie blokującego receptory  $AT_1$  dla angiotensyny II. Efekt hipotensyjny po jednorazowym podaniu pojedynczej dawki leku pojawia się po 2 godzinach. W przypadku długotrwałego stosowania kandesartanu większość siły działania hipotensyjnego jest widoczna po 2 tygodniach, a pełen efekt — po 4–6 tygodniach regularnej farmakoterapii i nie ustępuje w długoterminowej, rocznej obserwacji, gdy lek jest stale przyjmowany [6].

Skuteczność kandesartanu i innych leków hipotensyjnych porównywano w wielu badaniach. Jednym z pierwszych było badanie **SCOPE** (*The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), do którego włączono 4964 chorych w podeszłym wieku (70–89 lat); 2/3 stanowiły kobiety. Po średnio 4-letniej obserwacji redukcja ciśnienia tętniczego okazała się nieznacznie większa w grupie leczonej kandesartanem niż w grupie kontrolnej (o 21,7/10,8 mm Hg *v.* 18,5/9,2 mm Hg), a zmniejszenie częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu) wyniosło 11% ( $p = 0,19$ ) [7]. Stwierdzono natomiast, że częstości występowania udaru mózgu niezakończonych zgonem oraz nowych

przypadków cukrzycy typu 2 były mniejsze, odpowiednio, o 28% i 20% w grupie przyjmującej kandesartan. Wykazano ponadto pozostającą na granicy istotności statystycznej redukcję liczby wszystkich udarów mózgu ( $p = 0,056$ ). W przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego leczenie kandesartanem wiązało się z 42-procentową redukcją ryzyka udaru mózgu, mimo niewielkiej różnicy w stopniu obniżenia ciśnienia tętniczego między badanymi grupami [7]. Niektóre analizy danych z badania SCOPE sugerują również korzystny wpływ kandesartanu na zachowanie funkcji poznawczych u osób starszych i tempo pojawiania się zmian otępiennych związanych z wiekiem (ryc. 1) [7, 8].

Skuteczność hipotensyjną kandesartanu w monoterapii, jak również w skojarzeniu z innymi lekami przeanalizowano w badaniu **ACTION** z 2001 roku, które objęło 6465 pacjentów. Wykazano w nim, że kandesartan jest skuteczny hipotensyjnie i dobrze tolerowany, niezależnie od płci, wieku i rasy. W przypadku monoterapii kandesartan obniżał ciśnienie tętnicze w nadciśnieniu pierwotnym skurczowo-rozkurczowym i izolowanym skurczowym, odpowiednio, o 18,7/13,1 mm Hg i 17,0/4,4 mm Hg, natomiast w przypadku dodawania tego leku do innego wcześniej stosowanego efekt hipotensyjny wynosił od 17,8/11,3 mm Hg do 11,6/4,5 mm Hg — zależnie od rodzaju nadciśnienia i leku stosowanego w terapii I rzutu. Wśród badanych połączeń największą skuteczność hipotensyjną stwierdzono w przypadku kandesartanu i diuretyku tiazydowego (tab. 6) [9].

Omawiając liczne korzyści z zastosowania w terapii antagonistów receptora  $AT_1$ , warto również



**Rycina 1.** Badanie SCOPE — korzystny wpływ kandesartanu na zachowanie funkcji poznawczych u osób starszych i tempo pojawiania się zmian ośpiałennych związanych z wiekiem (opracowano na podstawie [7, 8])

**Tabela 6.** Badanie ACTION — skuteczność hipotensyjna kandesartanu jako drugiego leku w terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego (źródło [9])

Lek stosowany jako pierwszy	Nadciśnienie tętnicze pierwotne (n = 5446) Wyjściowo średnie BP 156/97 mm Hg	Izolowane nadciśnienie skurczowe (n = 1014) Wyjściowo średnie BP 158/81 mm Hg
Diuretyk	17,8/11,3 mm Hg	17,4/5,1 mm Hg
Antagonista wapnia	16,6/11,2 mm Hg	15,6/3,6 mmHg
Beta-adrenolityk	16,5/10,4 mm Hg	14,0/4,8 mm Hg
Inhibitor ACE	15,3/10,0 mm Hg	13,4/4,3 mm Hg
Alfa-adrenolityk	16,4/10,4 mm Hg	11,6/4,5 mm Hg

BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; ACE (angiotensyn-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny

wspomnieć, że w wyniku analizy danych z wielu badań klinicznych dotyczących sartanów, zauważono, że liczba osób zgłaszających bóle głowy lub migrenę jest mniejsza wśród pacjentów przyjmujących leki z tej grupy niż wśród otrzymujących placebo. Możliwe przyczyny takiego stanu rzeczy, poza działaniem hipotensyjnym, to wpływ na układ współczulny i neuroendokrynną, gospodarkę wodno-elektrolitową, działanie wazodylatacyjne pośrednie i bezpośrednie, a także poprawa przepływów w naczyniach ośrodkowego układu nerwowego czy obniżenie stężeń dopaminy i metabolitów serotoniny stwierdzone w ba-

daniach doświadczalnych. Brakuje dużych badań poświęconych temu zagadnieniu, w których porównano by różne leki hipotensyjne pod tym względem. Jednym z dostępnych jest badanie **Tronvika i wsp.** [10] — randomizowane, kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby — w którym przez 12 tygodni 60 ochotnikom w wieku 18–65 lat, z wywiadem 2–6 napadów migrenowych bólów głowy w miesiącu, podawano 16 mg kandesartanu. Okazało się, że częstotliwość, czas trwania i natężenie bólu głowy były mniejsze, co istotnie zredukowało na przykład liczbę dni absencji w pracy, choć bez poprawy

jakości życia w samoocenie badanych [10].

## OPIS PRZYPADKU 2.

Mężczyzna w wieku 65 lat z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia, dwunaczyniową chorobą wieńcową i przewlekłą niewydolnością serca, po przebyciu 3 miesiące temu zawału serca bez uniesienia odcinka ST w zakresie ściany przednio-bocznej leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) gałęzi przedniej zstępującej (LAD, *left anterior descending*), z implantacją dwóch stentów powlekanych lekiem (DES, *drug-eluting stent*), zgłosił się do poradni kardiologicznej z powodu nasilenia duszności wysiłkowej w ostatnich 4 tygodniach. Nie zgłaszał duszności spoczynkowej ani dolegliwości dławicowych. Dodatkowo chory skarżył się na stale występujący, suchy, męczący kaszel, z uczuciem „łaskotania” w gardle. Kaszel pojawił się w trakcie ostatniej hospitalizacji, jednak pacjent nie zgłosił tego faktu, łącząc objaw z niedawną infekcją. Po wyjściu ze szpitala kaszel się utrzymywał, a chory zauważył, że jest on najsilniejszy do południa i nasila się po porannym zażyciu leków. Pacjent nigdy nie palił papierosów. Ostatnio przyjmował: perindopril 5 mg, bisoprolol 5 mg, klopidogrel 75 mg, kwas acetylosalicylowy 75 mg, torasemid 10 mg, atorwastatynę 80 mg, pantoprazol 20 mg.

## Diagnostyka

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym stwierdzono miarowy rytm serca 80/min, czyste, głośne tony serca o prawidłowej akcentacji oraz pojedyncze trzeszczenia u podstaw obu płuc. Brzuch pacjenta był miękki, niebole-

**Tabela 7. Wyniki badań laboratoryjnych krwi pacjenta z 2. opisu przypadku**

Oznaczenie (jednostka)	Wynik
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	14,2
Odsetek hematokrytu (%)	42,6
Stężenie sodu [mmol/l]	139
Stężenie potasu [mmol/l]	4,2
Stężenie glukozy [mg/dl]	81
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	0,85
GFR wg MDRD [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	103
Stężenie AIAT [j./l.]	26
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]	133
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	68
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	36
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	144

GFR (*glomerular filtration rate*) — przesączanie kłębuszkowe; MDRD — *Modification of Diet in Renal Disease*; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

sny, bez wyczuwalnych oporów; perystaltyka była zachowana. Ciśnienie tętnicze, wynoszące 144/88 mm Hg (średnia z 2 pomiarów w odstępach 2-min.), było takie samo na obu kończynach górnych. U pacjenta występowała otyłość brzuszna — obwód talii wynosił 104 cm, a BMI 32,5 kg/m<sup>2</sup>. Stwierdzono również umiarkowanego stopnia obrzęki podudzi. Innych istotnych nieprawidłowości nie wykazano.

#### Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych krwi podano w tabeli 7.

#### Badanie elektrokardiograficzne

W badaniu EKG stwierdzono lewogram, miarowy rytm zatokowy wynoszący 60/min oraz patologiczne załamki Q w odprowadzeniach I, aVL, V2–V6. Dodatkowo uwidoczniło się cechy LVH (wskaźnik Sokolowa-Lyona:  $S_{V1} + R_{V5/6} = 41$  mm).

#### Badanie echokardiograficzne

W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło się powiększoną jamę lewej komory (64 mm)

i powiększony lewy przedsionek (45 mm). Stwierdzono akinezę ściany przedniej lewej komory i przegrody międzykomorowej oraz koncentryczny LVH (przegroda 1,4 cm, ściana tylna 1,4 cm, wskaźnik masy lewej komory 127,8 g/m<sup>2</sup>, względna grubość mięśnia lewej komory 0,50). Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 38%. Wykazano również umiarkowaną niedomykalność zastawek mitralnej i trójdzielnej, bez płynu w worku osierdziowym.

Pogorszenie stanu klinicznego pacjenta wiązało się z istotnym ograniczeniem wydolności fizycznej, ale bez dolegliwości w spoczynku. Świadczyło więc o zaostreniu niewydolności serca i kwalifikowało chorego do III klasy czynnościowej według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA). Prawdopodobną przyczyną suchego, męczącego kaszlu, przy braku objawów zakażenia dróg oddechowych, było stosowanie inhibitora ACE. W związku z powyższym zmodyfikowano dotychczasową terapię — odstawiono inhibitor ACE i wprowadzono do leczenia antagonistę receptora AT<sub>1</sub>

— kandesartan, zwiększono dawkę torasemidu do 20 mg i dołączono eplerenon w dawce 25 mg.

Pacjentowi przypomniano o zasadach modyfikacji stylu życia, konieczności zmniejszenia masy ciała, regularnym przyjmowaniu leków, systematycznym wazeniu się. Kontrolną wizytę w poradni w celu weryfikacji efektów leczenia zaplanowano za 4 tygodnie.

#### Wybór schematu terapii farmakologicznej

Zalecono następujący schemat farmakoterapii:

- kandesartan w dawce 8 mg raz/dobę rano;
- bisoprolol w dawce 5 mg raz/dobę rano;
- torasemid w dawce 20 mg raz/dobę rano;
- eplerenon w dawce 25 mg raz/dobę w południe;
- klopidogrel w dawce 75 mg raz/dobę rano;
- kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg raz/dobę wieczorem;
- atorwastatyna w dawce 80 mg raz/dobę wieczorem;
- pantoprazol w dawce 20 mg raz/dobę rano.

#### Wizyta kontrolna po 4 tygodniach

Podczas wizyty kontrolnej chory podawał znacznie lepsze samopoczucie. Suchy kaszel ustąpił, poprawiła się tolerancja wysiłku (II klasa wg NYHA). W badaniu przedmiotowym nie zaobserwowano nieprawidłowości. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono EF równą 42%. Wartości ciśnienia tętniczego wynosiły 132/80 mm Hg (średnia z dwóch pomiarów), a czynność serca — 58/min. W związku z powyższym utrzymano dotychczasowe leczenie.

**Tabela 8. Zalecenia dotyczące stosowania antagonistów receptora AT<sub>1</sub> u pacjentów z objawową (II–IV klasa wg New York Heart Association [NYHA]) skurczową niewydolnością serca według wytycznych European Society of Cardiology z 2012 roku (źródło [11])**

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności
Zaleca się u pacjentów z EF ≤ 40%, nietolerujących inhibitora ACE z powodu kaszlu, w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu (pacjenci powinni otrzymywać również beta-adrenolityk i MRA)	I	A
Zaleca się u pacjentów z EF ≤ 40%, z utrzymującymi się, mimo leczenia inhibitorem ACE i beta-adrenolitykiem, objawami (II–IV klasa wg NYHA) i nietolerancją MRA, w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu	I	A

EF (ejection fraction) — frakcja wyrzutowa; ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; HF (heart failure) — niewydolność serca; MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) — antagonist receptoru mineralokortykoidowego

## Omówienie

Według wytycznych ESC z 2012 roku, dotyczących rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, uporczywy i uciążliwy kaszel stanowi wskazanie do modyfikacji terapii i zamiany inhibitora ACE na antagonistę receptora AT<sub>1</sub> (tab. 8). Należy podkreślić, że w leczeniu niewydolności serca inhibitory ACE pozostają lekami I rzutu, a sartany są dla nich alternatywą w przypadku nietolerancji [11].

U wszystkich pacjentów z EF nieprzekraczającą 40% zaleca się dołączenie inhibitora ACE do beta-adrenolityku, niezależnie od występowania i nasilenia objawów klinicznych, w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A). Diuretyki zmniejszając duszność oraz obrzęki i z tego powodu u pacjentów z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami zastoju zaleca się ich stosowanie, niezależnie od wartości EF [11].

Z kolei sartany zaleca się u pacjentów z EF mniejszą lub równą 40% w dwóch sytuacjach — w niewydolności serca w II–IV klasie według NYHA u osób nietolerujących inhibitorów ACE (sartan zamiast inhibitora ACE) oraz u chorych w II–IV klasie według NYHA nietolerujących

antagonistów receptorów mineralokortykoidowych, u których objawy kliniczne utrzymują się mimo leczenia inhibitorem ACE i beta-adrenolitykiem (dodanie sartanu do inhibitora ACE) (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A) (tab. 8) [11].

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku nietolerancji inhibitora ACE zwiększenie przeżywalności wykazano jedynie w odniesieniu do dwóch sartanów — kandesartanu i walsartanu. Dlatego w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) 2015 są one preferowane jako leki II rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca nietolerujących inhibitorów ACE [12]. W przypadku kandesartanu u chorych z niewydolnością serca zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 4–8 mg raz/dobę, ze stopniowym jej zwiększaniem do największej tolerowanej (docelowo 32 mg 1 ×/d.) [11].

Dla kandesartanu najistotniejszym było badanie **CHARM** (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*), które zaprojektowano jako trzy niezależne, równoległe, zintegrowane, randomizowane badania kliniczne, służące porównaniu terapii kandesartanem ze stosowaniem placebo w trzech odmiennych, ale uzupełniających się, populacjach chorych

z niewydolnością serca. Przydzielenie pacjentów do jednego z trzech badań następowało na podstawie ewentualnego wcześniejszego stosowania inhibitora ACE oraz wartości EF. Pacjenci z EF ponad 40% hospitalizowani z przyczyn kardiologicznych otrzymujący lub nie inhibitory ACE byli kwalifikowani do badania **CHARM-Preserved** (n = 3025), osoby z EF mniejszą lub równą 40% przyjmujące inhibitor ACE — do **CHARM-Added** (n = 2548), natomiast chorzy z EF mniejszą lub równą 40% nietolerujący inhibitora ACE — do **CHARM-Alternative** (n = 2028) [13–15]. Celem każdego z tych badań było sprawdzenie, czy terapia kandesartanem może obniżyć śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, natomiast w przypadku badania **CHARM-Overall**, w którym analizowano łącznie dane dotyczące wszystkich zakwalifikowanych pacjentów — śmiertelność całkowitą [16].

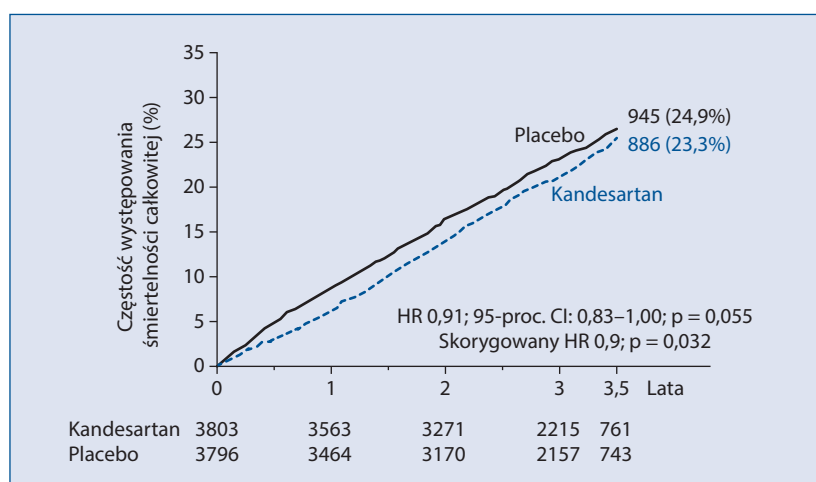
Do programu włączono łącznie 7601 pacjentów z objawową niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) trwającą co najmniej 4 tygodnie. Badanych przydzielano losowo do dwóch grup — leczonej kandesartanem (4–8 mg/d. do maksymalnej dawki 32 mg/d.) lub przyjmującej placebo. Odsetek pacjentów



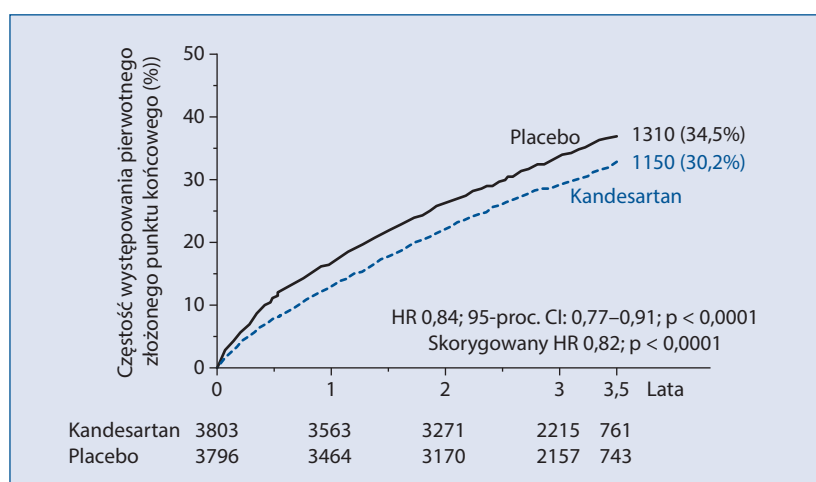
otrzymujących dawkę docelową wynosił 63%. W całym badaniu, poza badanym lekiem, chorzy otrzymywali: inhibitory ACE (41%), beta-adrenolityki (55%), spironolakton (17%), inne diuretyki (83%), digoksynę (43%), kwas acetylosalicylowy (56%), leki hipolipemizujące (42%) [16].

W badaniu CHARM-*Preserved* pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił u 366 pacjentów (24,3%) w grupie przyjmującej placebo i 333 (22%) pacjentów w grupie leczonej kandesartanem ( $p = 0,118$ ). Terapia kandesartanem wiązała się z ograniczeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 1% i redukcją liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 15% [13]. W badaniu CHARM-*Added* pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił u 483 pacjentów (37,9%) w grupie leczonej kandesartanem i 538 pacjentów w grupie przyjmującej placebo (42,3%) ( $p = 0,01$ ). Terapia kandesartanem wiązała się z redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 16% i redukcją liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 17% [14]. W badaniu CHARM-*Alternative* pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił u 334 pacjentów (33,0%) w grupie leczonej kandesartanem i 406 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (40,0%;  $p < 0,0001$ ). Terapia kandesartanem wiązała się ze zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 15% i redukcją liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 32% [15].

W podsumowaniu danych ze wszystkich trzech programów w jednym — CHARM-*Overall* — podczas obserwacji zmarło ogółem 886 pacjentów (23,3%) z grupy leczonej kandesartanem i 945 pacjentów



**Rycina 2.** Badanie CHARM-*Overall* — większa redukcja śmiertelności całkowitej w grupie leczonej kandesartanem (opracowano na podstawie [16]); HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

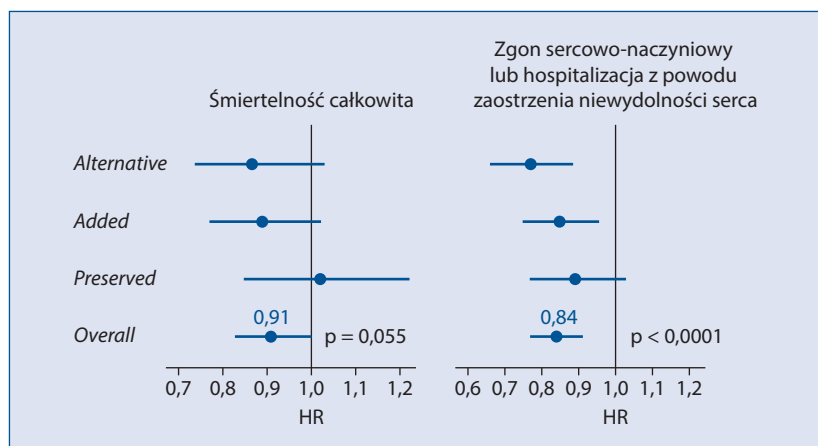


**Rycina 3.** Badanie CHARM-*Overall* — statystycznie istotne ograniczenie występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca) w grupie leczonej kandesartanem (opracowano na podstawie [16]); HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

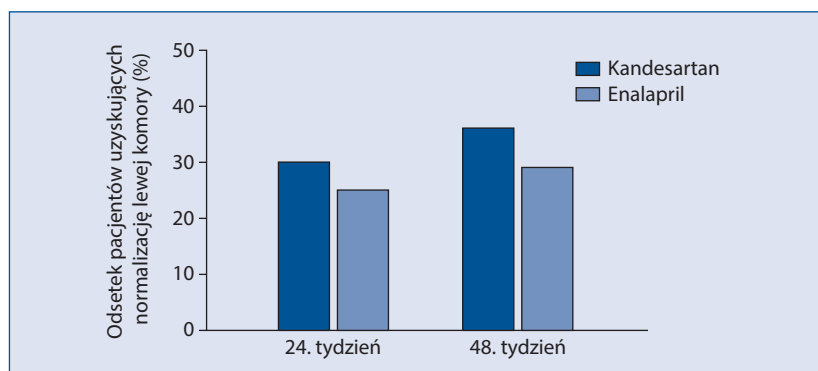
(24,9%) z grupy nieprzyjmującej tego leku ( $p = 0,055$ ), natomiast redukcja śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w grupie leczonej kandesartanem okazała się istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ) (ryc. 2–4). Dodatkowo wykazano, że kandesartan ograniczał częstość zarówno nagłych zgonów sercowych ( $p = 0,036$ ), jak i zgonów związanych

ze stopniową progresją choroby ( $p = 0,008$ ), aczkolwiek wpływ ten dotyczył przede wszystkim pacjentów z EF poniżej 40%. Zastosowanie leku zmniejszało również zaawansowanie objawów niewydolności serca w klasyfikacji NYHA ( $p = 0,003$ ) [16].

Poprawę tolerancji wysiłku i redukcję nasilenia objawów zastoinowej niewydolności serca w przypadku stosowania kandesartanu, w sposób zależny od dawki leku,



**Rycina 4.** Śmiertelność całkowita oraz częstość występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w badaniach CHARM-Added, CHARM-Alternative, CHARM-Preserved i CHARM-Overall (opracowano na podstawie [13–16]); HR (hazard ratio) — wskaźnik ryzyka



**Rycina 5.** Badanie CATCH — większy odsetek osób uzyskujących normalizację masy lewej komory w grupie leczonej kandesartanem po 48 tygodniach leczenia (opracowano na podstawie [20])

wykazano również w badaniu **STRETCH** (*Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilixetil in Heart Failure*) [17]. Włączono do niego 844 osób z niewydolnością serca w II lub III klasie według NYHA z EF 30–45%. Pacjentów poddano randomizacji do grupy przyjmującej kandesartan (4, 8 lub 16 mg 1 ×/d.) lub do grupy otrzymującej placebo. W trakcie badania pacjenci nie otrzymywali leków z grupy inhibitorów ACE. Kandesartan w porównaniu z placebo znacząco zwiększał tolerancję wysiłku ( $p = 0,046$ ), przy czym efekt zależał od dawki. W przypadku dawki

16 mg czas trwania wysiłku wydłużył się o 47,2 s, w przypadku 8 mg — o 45,8 s, zaś w przypadku 4 mg — o 39,7 s, natomiast w grupie otrzymującej placebo — o 30,8 s. W grupie leczonej aktywnie zwiększyły się aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II, a jednocześnie obniżyło się stężenie aldosteronu [17].

Do niedawna inhibitory ACE uznawano za leki najbardziej skuteczne w ograniczaniu LVH (metaanaliza Schmiedera [18]). Później pojawiły się kolejne doniesienia wskazujące, że to sartany najbardziej skutecznie wywołują regresję LVH [19]. W wytycznych PTNT 2015

sartany i inhibitory ACE potraktowano jako leki I rzutu u chorych z LVH [12]. W wytycznych ESH/ESC 2013 wskazano, że terapię hipotensyjną u pacjentów z LVH powinno się rozpoczynać od leku wykazującego zdolność do regresji LVH — inhibitora ACE, sartanu lub antagonisty wapnia (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności B) [1].

Jednym z większych badań klinicznych, w których udowodniono wpływ kandesartanu na ograniczanie LVH, było badanie **CATCH** (*Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy*), w którym prospektywnie porównywano wpływ kandesartanu i enalaprilu na redukcję ocenianej echokardiograficznie masy lewej komory z jej przerostem w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Okazało się, że oba leki, przy podobnym obniżeniu wartości ciśnienia, w podobnym stopniu zmniejszyły masę lewej komory u leczonych pacjentów (–10,9% v. –8,4%;  $p < 0,001$ ). Odsetek osób uzyskujących normalizację masy lewej komory był nieistotnie statystycznie większy w grupie przyjmującej kandesartan (36,3% v. 28,6%) (ryc. 5) [20].

#### PIŚMIENNICTWO

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
- Angiotensin receptor blocker (ARB) antihypertensive dose comparison. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2009 (Full update February 2012). Dostępne na: <http://pharmacistsletter.therapeuticresearch.com/pl/ArticleDD.aspx?nidchk=1&cs=&s=PL&pt=3&segment=4107&dd=280322&AspxAutoDetectCookieSupport=1>. Data dostępu: 31.07.2016 r.
- Gleiter C.H., Jägle C., Gresser U., Mörike K. Candesartan. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2004; 22: 263–284.

4. Inada Y., Ojima M., Kanagawa R. i wsp. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil — possible mechanisms of long-acting antihypertensive action. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13 (supl. 1): S75–S80.
5. Morsing P. Candesartan: a new-generation angiotensin II AT1 receptor blocker: pharmacology, antihypertensive efficacy, renal function, and renoprotection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10 (supl. 11): S248–254.
6. Meineke I., Feltkamp H., Högemann A., Gundert-Remy U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan after administration of its pro-drug candesartan cilexetil in patients with mild to moderate essential hypertension — a population analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 53: 221–228.
7. Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D. i wsp. Stroke prevention 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.
8. 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.
9. Weir M.R., Weber M.A., Neutel J.M. i wsp. 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: 567–572.
10. Tronvik E., Stovner L.J., Helde G. i wsp. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65–69.
11. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
12. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1–70.
13. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
14. McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with an ACE inhibitor: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
15. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function and intolerant to ACE inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776.
16. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
17. Riegger G.A.J., Bouzo H., Petr P. i wsp. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil (STRETCH). *Circulation* 1999; 100: 2224–2230.
18. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507–1513.
19. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. i wsp. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Med.* 2003; 115: 41–46.
20. Cuspidi C., Muiesan M.L., 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.