Перспективы применения блокаторов рецепторов ангиотензина II

В.В.Фомин
Кафедра терапии и профболезней научно-исследовательского центра Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Perspectives of using angiotensin receptor antagonists

V.V.Fomin
Moscow Medical Academy of I.M. Sechenov, Moscow

Key words: Angiotensin receptor blockers
Ключевые слова: Антагонисты рецептора ангиотензина II

Блокаторы рецепторов ангиотензина II рассматривают в настоящее время в качестве одного из приоритетных классов антигипертензивных препаратов: согласно общепринятым рекомендациям [1] при артериальной гипертензии (АГ) высокого/очень высокого риска с них (или с комбинаций, их содержащих) следует начинать лечение. Исходя из результатов исследования ONTARGET [2], у больных с высокой вероятностью сердечно-сосудистых осложнений ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатор рецепторов ангиотензина II обеспечивают практически одинаковое снижение риска сердечно-сосудистой смерти, острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и госпитализации, обусловленной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследовании ONTARGET блокатор рецепторов ангиотензина II также вновь продемонстрировал превосходство над ИАПФ с точки зрения переносимости: частота сухого кашля и ангионевротического отека в группе, получавшей блокатор рецепторов ангиотензина II, оказалась достоверно меньшей по сравнению с получающими рамиприл. Тем не менее блокатор рецепторов ангиотензина II достоверно чаще, чем рамиприл, провоцировал эпизоды артериальной гипотензии. По-видимому, одним из главных выводов исследования ONTARGET можно считать то, что ИАПФ и блокатор рецепторов ангиотензина II полностью взаимозаменяемы у пациентов, характеризующихся высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что полностью согласуется со сформулированными в рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертонии [1] показаниями к их назначению.

Вместе с тем сегодня можно с уверенностью утверждать, что история изучения блокаторов рецепторов ангиотензина II только начинается и конкретные представители этого класса препаратов могут демонстрировать особые свойства, приносящие дополнительную пользу пациентам, их принимающим. Результаты контролируемых исследований постоянно заставляют обсуждать расширение показаний к назначению блокаторов рецепторов ангиотензина II, и объектом этих исследований, часто демонстрирующих принципиально новые данные, нередко становится кандесартан.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II, мозговой инсульт и когнитивная функция у пожилых

По мере увеличения продолжительности жизни больных с АГ, достигаемой за счет приближения артериального давления (АД) к целевым величинам и как следствие снижения вероятности угрожающих жизни осложнений (мозговой инсульт, острый инфаркт миокарда), возрастает популяционное значение «поздних» клинических вариантов поражения органов-мишеней, в том числе сосудистой деменции. Так, в исследовании REGARDS было установлено, что вероятность сосудистой деменции возрастает на 12% при наличии каждого из факторов риска – АГ, сахарного

диабета (СД), курения, недостаточной физической активности, симптомов депрессии [3]. Ориентируясь на данные, полученные в популяционном регистре NHANES [4], связанное с сосудистой деменцией ухудшение памяти возникает в 1,52 раза чаще при наличии эпизодов преходящей слабости, отражающей транзиторную ишемическую атаку. Вместе с тем сосудистая деменция может развиваться и без острых катастроф в церебральных артериях: систолическое АД>140 мм рт. ст. увеличивает вероятность сосудистой деменции в 9,78 раза [4]. Обсервационное исследование Italian longitudinal study on aging [5], включавшее 2693 человека в возрасте от 65 до 84 лет, показало, что в течение 5 лет наблюдения у 3,8% из них формируются умеренные расстройства когнитивной функции, обусловленные сосудистой деменцией. В популяционном исследовании Three Cities Study было установлено, что больные с сосудистой деменцией характеризуются максимальным риском утраты способности к самообслуживанию и недееспособности [6]. Наряду с основными сердечно-сосудистыми факторами риска к развитию связанных с сосудистой деменцией когнитивных расстройств предрасполагает также хроническая болезнь почек. При ее наличии риск нарушений когнитивной функции увеличивается на 23%, а снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации на каждые 10 мл/мин/1,73 м^2 с исходных 60 мл/мин/1,73 м^2 и менее (хроническая болезнь почек III–V стадий) приводит к росту вероятности возникновения когнитивной дисфункции на 11% [7]. Следует отметить также, что сосудистая деменция ассоциирована с достоверно большей продолжительностью пребывания в стационаре любого профиля, чем болезнь Альцгеймера (41 и 28 сут соответственно) [8]. Следовательно, задача сохранения когнитивной функции у пожилых в цивилизованных странах весьма актуальна, а решение ее возможно во многом за счет оптимизации антигипертензивной терапии. В настоящее время среди подходов к профилактике сосудистой деменции и мозгового инсульта заметно возросла роль блокаторов рецепторов ангиотензина II, во многом за счет клинических исследований, в которых использовали кандесартан.

В исследование SCOPE были включены 4864 пациента в возрасте от 70 до 89 лет с систолическим АД от 160 до 179 мм рт. ст., диастолическим АД от 90 до 99 мм рт. ст. и результатом теста Mini Mental State Examination (MMSE) ⩾24. Исследование проводили в 527 центрах в 15 странах. Пациенты были рандомизированы к приему кандесартана или плацебо, использование которого подразумевало применение антигипертензивных препаратов других классов. К концу периода наблюдения, составившего в среднем 3,7 года, оказалось, что кандесартан обеспечивает достоверное снижение риска нефатального мозгового инсульта на 27,8% (p=0,04) и близкое к достоверному снижение риска любого (фатального и нефатального) мозгового инсульта на 23,6% (p=0,056) [9]. Ориентируясь на результаты применения общепринятых опросников и шкал, применение кандесартана в исследовании SCOPE обусловливало достоверное улучшение качества жизни пожилых пациентов, страдающих АГ [10].

Изолированную систолическую АГ (ИСАГ), отражающую тяжесть ремоделирования стенки аорты и ее крупных ветвей, считают наиболее прогностически неблагоприятной и трудной для лечения [11]. Из включенных в исследование SCOPE 31,2% страдали ИСАГ. В группе больных с ИСАГ, получавших кандесартан, частота мозгового инсульта составила 7,2/1000 человеколет, в то время как в группе принимавших плацебо – 12,5/1000 человеколет; это означает, что кандесартан снижает риск мозгового инсульта при ИСАГ на 42% по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (p=0,049) [12].

В исследовании SCOPE эффективность кандесартана оказалась особенно заметной у пациентов, перенесших мозговой инсульт до включения в исследование: прием этого препарата уменьшал риск основных сердечно-сосудистых осложнений на 64% по сравнению с группой, при-

нимавшей плацебо (p=0,004) [13]. Кроме того, положительное влияние кандесартана на прогноз у пожилых больных с АГ было демонстративным тогда, когда этот препарат использовали в режиме монотерапии. Риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получавших только кандесартан, снижался на 29%, любой смерти – на 27%, основных сердечно-сосудистых осложнений – на 32% [14]; эта тенденция подтвердилась и при анализе результатов исследования SCOPE, опубликованном спустя 3 года после первого [15]. Применение кандесартана у пожилых больных с АГ оказалось экономически выгодным: подсчет показателя «затраты–эффективность» показал, что использование этого блокатора рецепторов ангиотензина II позволяет сэкономить около 13 000 евро на 1 пациента [16].

Исследование SCOPE показало, что кандесартан обеспечивает замедление темпа ухудшения когнитивной функции у пожилых, особенно при ее исходно низких значениях и, соответственно, наибольшей вероятности дальнейшего уменьшения (значение теста MMSE от 24 до 28) [17]. Кроме того, все больные, получавшие в исследовании SCOPE кандесартан, продемонстрировали достоверное по сравнению с группой, принимавшей плацебо, замедление темпа ухудшения внимания и краткосрочной памяти [18]. Следовательно, ориентируясь на результаты исследования SCOPE, можно констатировать, что у пожилых больных с АГ кандесартан позволяет снизить риск большинства сердечно-сосудистых осложнений, в том числе мозгового инсульта, а также замедлить темп развития сосудистой деменции, в первую очередь у пациентов с наибольшим риском ухудшения когнитивной функции.

Проблема нормализации АД в процессе развития мозгового инсульта и выбора предпочтительного антигипертензивного препарата остается одной из самых трудных для решения. В исследовании ACCESS удалось выявить, что назначение кандесартана во время острого мозгового инсульта приводит к достоверному по сравнению с плацебо снижению смертности и частоты основных сердечно-сосудистых осложнений [19]. Положительный опыт применения кандесартана при мозговом инсульте, показанный в исследовании ACCESS, может быть сегодня объяснен с патогенетической точки зрения. Оптимизация церебральной микроциркуляции и предупреждение активации факторов воспаления и тромбогенеза, индуцируемые ангиотензином II, достигаются за счет эффективной блокады его тканевых рецепторов типа 1. В эксперименте с индуцированной эндотелином-1 окклюзией средней церебральной артерии установлено, что предварительное лечение кандесартаном в течение 7 дней позволяет достоверно уменьшить площадь инсультной зоны и выраженность связанного с ней неврологического дефицита [20]. Показано также, что введение небольшой дозы кандесартана животным, у которых смоделирован ишемический инсульт, позволяет ограничить размеры повреждения ткани головного мозга [21]. Приведенные данные позволяют обсуждать блокаторы рецепторов ангиотензина II в качестве антигипертензивных препаратов, предпочтительных для снижения АД у больных с ишемическим мозговым инсультом.

Способность кандесартана предупреждать мозговой инсульт, уменьшать его площадь и увеличивать выживаемость этих больных, а также тормозить ухудшение когнитивной функции, очевидно, объясняется не только его благоприятным влиянием на церебральную микроциркуляцию и устранением нежелательных тканевых эффектов ангиотензина II. Так, в исследовании MITEC было установлено, что кандесартан, как и длительно действующий дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин, в одинаковой степени уменьшает темп прогрессирования атеросклеротического поражения сонных артерий при АГ [22]. В результате лечения кандесартаном больных с АГ удается добиться уменьшения толщины комплекса интима-медия в сонных артериях [23]; одновременно возрастает продукция оксида азота эндотелиоцитами и снижается интенсивность повреждения их продуктами перекисного окисления, играющего важную роль в развитии органных атеротромботических осложнений, в том числе мозгового инсульта.

Ориентируясь на опыт применения кандесартана, блокаторы рецепторов ангиотензина II должны применяться при АГ, сочетающейся с цереброваскулярными заболеваниями, и в качестве одной из основных целей их использования можно рассматривать предупреждение мозгового инсульта. У пожилых больных с АГ названные преимущества блокаторов рецепторов ангиотензина II дополняются их способностью замедлять прогрессирование когнитивных нарушений.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II и хроническая сердечная недостаточность

Первый опыт применения блокаторов рецепторов ангиотензина II в контролируемых исследованиях у больных со сердечной недостаточностью оказался, в определенной степени, разочаровывающим: эти препараты не смогли превзойти ИАПФ с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз и, таким образом, не смогли превзойти первоначальные ожидания исследователей. В одном из первых исследований ELITE, включавшем 722 пожилых (возраст старше 65 лет) больных с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA, рандомизированных к приему лозартана (50 мг/сут) или каптоприла (150 мг/сут), общая смертность у получавших блокатор рецепторов ангиотензина II оказалась достоверно меньшей по сравнению с принимавшими ИАПФ (4,8 и 8,7% соответственно, p=0,035, что означает дополнительное снижение риска смерти на 46%). Кроме того, лозартан значительно лучше переносился: его самостоятельно отменили только 12,2% больных, в то время как от приема каптоприла отказались 20,8% пациентов (p=0,002) [24]. Преимущества лозартана перед каптоприлом не удалось, тем не менее, подтвердить в последующем в более крупном исследовании ELITE II [25], в которое были включены уже 3152 пациента в возрасте старше 60 лет, страдавших ХСН II–IV ФК (NYHA) и имевших фракцию выброса левого желудочка 40% и менее. Различий в общей смертности, составившей 11,7% у получавших лозартан (50 мг/сут) и 10,4% (p=0,16) у получавших каптоприл (150 мг/сут), числе внезапных смертей и успешных эпизодов сердечно-легочной реанимации (9,0 и 7,3% соответственно; p=0,08) не достигнуто. Как и в исследовании ELITE, в исследовании ELITE II была показана лучшая по сравнению с ИАПФ переносимость блокатора рецепторов ангиотензина II. Позже выполненный анализ популяции больных, включенных в исследование ELITE II [26], подтвердил сходство во влиянии каптоприла и лозартана на прогностические параметры и, кроме того, качество жизни, оцениваемое по динамике клинических проявлений ХСН. Не удалось показать преимущества блокаторов рецепторов ангиотензина II перед ИАПФ и в исследовании OPTIMAAL [27], в которое были включены 5477 больных в возрасте 50 лет и старше, у которых был диагностирован острый инфаркт миокарда, осложненный сердечной недостаточностью, в том числе повторный. Смертность, число повторных инфарктов миокарда, внезапных смертей и успешных эпизодов сердечно-легочной реанимации, а также госпитализаций в стационары оказались близкими и статистически не отличались у пациентов, получавших лозартан или каптоприл. После публикации результатов исследования OPTIMAAL блокаторам рецепторов ангиотензина II стала угрожать позиция препаратов второго ряда по отношению к ИАПФ, а единственным показанием к их назначению могла стать непереносимость последних.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II обрели самостоятельные позиции в лечении ХСН после того, как стали известными результаты масштабной программы CHARM, в которой был использован кандесартан. Программа CHARM подразумевала сравнение влияния кандесартана с плацебо на смертность, в том числе сердечно-сосудистую,

Кандесартан и риск СД типа 2: данные клинических исследований

Исследование	Исследуемая популяция	Результаты
CASE-J [43]	4728 больных с АГ высокого риска	Кандесартан снизил риск СД типа 2 на 36% по сравнению с амлодипином (p=0,033)
HIJ-CREATE [50]	2049 больных с АГ и ишемической болезнью сердца, подтвержденной при коронароангиографии	Применение кандесартана снижало вероятность возникновения СД на 63% по сравнению со стандартной терапией, включавшей 71% ИАПФ

а также число госпитализаций, связанных с ХСН, в трех группах – больные с фракцией выброса левого желудочка 40% и менее, не принимавшие ИАПФ из-за непереносимости; больные, получающие ИАПФ, и пациенты с фракцией выброса 40% и более. В программу CHARM был включен 7601 пациент, средняя продолжительность их наблюдения составила 37,7 мес. У пациентов, получавших кандесартан, были констатированы меньшая по сравнению с плацебо смертность (23 и 25% соответственно; p=0,055), достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности (18 и 20% соответственно, p=0,012) и числа госпитализаций, обусловленных ХСН (20 и 24%, p<0,0001). Эти результаты были достигнуты во всех 3 группах [28]. Кандесартан оказывал положительное влияние на прогноз больных с ХСН, уже получавших ИАПФ: его присоединение сопровождалось достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности и числа госпитализаций (38% против 42% у получавших плацебо, p=0,010) [29]. Объединенный анализ двух групп пациентов, участвовавших в программе CHARM и имевших фракцию выброса левого желудочка 40% и менее [30], показал, что кандесартан уменьшал общее число сердечно-сосудистых смертей и госпитализаций, обусловленных ХСН (35,7 и 41,3% в группе, получавшей плацебо; p<0,001), сердечно-сосудистую смертность (22,8 и 26,2%; p=0,005) и количество госпитализаций, обусловленных ХСН (22,5 и 28,1%; p<0,001). Благодаря применению кандесартана у пациентов с нарушением систолической функции левого желудочка удалось добиться также снижения общей смертности (28,0 и 31,0% у получавших плацебо; p=0,018). В исследовании CHARM-added, в котором кандесартан присоединяли к ИАПФ, оказалось, что способность этого препарата оказывать дополнительное положительное влияние на прогноз сохраняется у пациентов, получающих соответствующее общепринятым стандартам патогенетическое лечение ХСН, в том числе максимальную дозу ИАПФ и β-адреноблокатор [31].

В исследовании CHARM также была установлена способность кандесартана снижать вероятность развития острого инфаркта миокарда у больных с ХСН [32]. Частота нефатальных острых инфарктов миокарда составила 3,1% у получавших кандесартан и 3,9% у принимавших плацебо (p=0,03). Кроме того, благодаря приему кандесартана уменьшилась частота достижения комбинированной конечной точки, включавшей фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда, а также внезапную смерть: она составила 12,1% у получавших блокатор рецепторов ангиотензина II и 13,8% у получавших плацебо (p=0,02).

Исследование CHARM – одно из первых, в котором удалось продемонстрировать способность блокаторов рецепторов ангиотензина II предупреждать фибрилляцию предсердий. Частота ее составила 5,5% в группе, принимавшей кандесартан, и 6,7% в группе, принимавшей плацебо (p=0,048): этот эффект оказался одинаковым как у пациентов со сниженной, так и с сохранной (⩾40%) фракцией выброса левого желудочка [33]. Эти данные принципиально важны с практической точки зрения, поскольку, как показала программа CHARM, наличие фибрилляции предсердий на 72% увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации у больных с ХСН [34].

Большое число пациентов, включенных в программу CHARM, и продолжительность наблюдения за ними позволили уточнить некоторые закономерности течения ХСН и более четко сформулировать подходы к назначению этим пациентам блокаторов рецепторов ангиотензина II. Число госпитализаций, обусловленных ХСН, и их продолжительность оказались независимыми предикторами смерти [35]. Смертность мужчин, страдающих ХСН, оказалась достоверно ниже, чем женщин (21,5 и 25,3% соответственно; p<0,001). Кроме того, женщинам оказался присущ более низкий риск сердечно-сосудистой смерти, в том числе связанной с нарастанием ХСН, а также госпитализации [36]. Смертность также достоверно возрастала у пациентов с дефицитом массы тела [37], а также при наличии СД типа 2 [38]. Вероятность сердечно-сосудистой смерти и госпитализации возрастала также по мере увеличения сывороточной концентрации общего билирубина (на 21% при росте на 1 стандартное отклонение; p<0,0001) [39]. Кроме того, программа CHARM стала источником новых представлений о маркерах неблагоприятного прогноза при ХСН: их число пополнилось шириной распределения эритроцитов по объему – по мере увеличения этого показателя наблюдали достоверное увеличение общей смертности [40]. Риск смерти, напротив, снижался у пациентов, полностью приверженных рекомендованному лечению [41].

Результаты программы CHARM свидетельствуют, таким образом, о том, что улучшение прогноза у больных с ХСН возможно при включении в схему их лечения блокатора рецепторов ангиотензина II. Применение у этих пациентов кандесартана позволяет снизить риск сердечно-сосудистой смерти, острого инфаркта миокарда, госпитализаций, обусловленных нарастанием ХСН, а также фибрилляции предсердий. Высокую приверженность больных приему кандесартана можно рассматривать как обстоятельство, способствующее дальнейшему повышению эффективности лечения ХСН.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II: от артериальной гипертензии к предгипертензии

Роль блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении различных клинических вариантов АГ продолжает непрерывно возрастать в первую очередь за счет накапливающегося опыта их применения в группе пациентов, характеризующихся очень высоким риском осложнений. Так, в крупном исследовании CASE-J, включавшем 4728 жителей Японии, страдавших АГ высокого риска, кандесартан и амлодипин обеспечивали практически одинаковое снижение риска внезапной смерти и основных органных осложнений АГ [42]. У включенных в исследование CASE-J пациентов, исходно имевших гипертрофию левого желудочка, кандесартан приводил к достоверно более выраженному по сравнению с амлодипином снижению индекса массы миокарда левого желудочка, что свидетельствовало о регрессе его гипертрофии [43]. В исследовании SARA кандесартан также обусловливал уменьшение выраженности электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка у больных с АГ, в том числе при наличии у них метаболического синдрома [44]. Способность блокаторов рецепторов ангиотензина II уменьшать гипертрофию левого желудочка была также впервые показана с использованием кандесартана при необструк-

тивной гипертрофической кардиомиопатии – заболевании, медикаментозное лечение которого считается крайне малоэффективным. Эффективность кандесартана оказалась максимальной у носителей отдельных генетических детерминант гипертрофической кардиомиопатии – мутаций генов ss-миозина и сердечного миозинсвязывающего протеина С [45].

Ориентируясь на результаты исследования CANDIA [46], включавшего 203 больных с АГ, не уступавшей монотерапии, комбинация кандесартана с гидрохлоротиазидом и амлодипин обеспечивают сопоставимое снижение АД, но сочетание блокатора рецепторов ангиотензина II с тиазидовым диуретиком значительно лучше переносится. Кандесартан эффективен и при наиболее трудных для лечения формах АГ, например у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе. Сопоставление эффективности кандесартана с другими классами антигипертензивных препаратов выявило, что этот препарат уменьшает суточную вариабельность АД и тормозит ремоделирование сердца и сосудов, что выражается в положительной динамике эхокардиографических параметров, плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида и скорости пульсовой волны [47]. При хронической болезни почек IV–V стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м ^{2}) кандсертан сохраняет способность уменьшать протеинурию и тормозить ухудшение фильтрационной функции почек [48]. Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающую максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но, тем не менее, оказывающуюся сравнительно безопасной [49].

Кандесартан – один из основных блокаторов рецепторов ангиотензина II, продемонстрировавших способность уменьшать риск СД типа 2. Этот эффект кандесартана был подтвержден в клинических исследованиях, включавших разные группы пациентов (см. таблицу) [43, 50].

Позитивное влияние кандесартана на метаболические параметры, его способность предотвращать поражение органов-мишеней и хорошая переносимость, сопоставимая с плацебо, позволили доказать преимущества его применения у больных с предгипертензией [51]. Так, назначение кандесартана 110 молодым (возраст от 18 до 36 лет) людям с отягощенным семейным анамнезом (оба родителя страдают АГ) сопровождалось достоверно большим по сравнению с группой, получавшей плацебо, снижением АД, массы миокарда левого желудочка и почечного сосудистого сопротивления. Число нежелательных явлений в обеих группах было одинаковым [52]. В исследование TROPHY были включены 809 больных с предгипертензией, рандомизированных к приему кандесартана или плацебо. В течение первых 2 лет кандесартан снижал риск развития АГ I степени на 66,3% (p<0,001), к 4-му году исследования – на 15,6% (p<0,001) [53]. Прием кандесартана не ухудшал качества жизни больных с предгипертензией [54]. Таким образом, предупреждая взаимодействие ангиотензина II с рецепторами типа 1 и за счет этого, по-видимому, препятствуя избыточной вазоконстрикции и способствуя сохранению активности системы эндотелиального релаксирующего фактора и поддержанию достаточного натрийуреза, кандесартан может задерживать формирование АГ у лиц с предгипертензией.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II в настоящее время относятся к приоритетным классам антигипертензивных препаратов. Дальнейшие перспективы их применения, источником которых являются масштабные клинические исследования, в том числе с использованием кандесартана, включают в первую очередь лечение АГ, различных вариантов ХСН, а так же полноценную защиту пациентов с АГ от развития у них сердечно-сосудистых осложнений, СД типа 2 и почечной недостаточности. Особенно актуальным является так же дальнейшее накопление опыта предупреждения с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II развития АГ у пациентов с предгипертензией.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии – Всероссийское научное общество кардиологов. диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр.). М., 2008.

2. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358 (15): 1547–59.

3. Wadley VG, McClure LA, Howard VJ et al. Cognitive status, stroke symptom reports, and modifiable risk factors among individuals with no diagnosis of stroke or transient ischemic attack in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Stroke 2007; 38 (4): 1143–7.

4. Takahashi PY, Dyrbye LN, Thomas KG et al. The association of transient ischemic attack symptoms with memory impairment among elderly participants of the Third US National Health and Nutrition Examination Survey. J Geriatr Psychiat Neurol 2009; 22 (1): 46–51.

5. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM et al. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. Dement. Geriatr Cogn Disord 2008; 25 (4): 336–46.

6. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. J Am Geriatr Soc 2009; 57 (3): 453–61.

7. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Am J Kidney Dis 2008; 52 (2): 227–34.

8. Zilkens RR, Spilsbury K, Bruce DG, Semmens JB. Clinical epidemiology and in-patient hospital use in the last year of life (1990–2005) of 29,884 Western Australians with dementia. J. Alzheimers Dis. 2009 [Epub ahead of print].

9. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21 (5): 875–86.

10. Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, Hofman A et al. Health-related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). J Hum Hypertens 2004; 18 (4): 239–45.

11. Alam MG, Barri YM. Systolic blood pressure is the main etiology for poorly controlled hypertension. Am J Hypertens 2003; 16: 140–3.

12. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D et al. 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 (6): 1175–80.

13. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – major CV events and stroke in subgroups of patients. Blood Press 2005; 14 (1): 31–7.

14. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. J Hypertens 2004; 22 (8): 1605–12.

15. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – recent analyses. J Hypertens Suppl 2006; 24 (1): S107–14.

16. Lundkvist J, Ekman M, Kartman B et al. The cost-effectiveness of candesartan-based antihypertensive treatment for the prevention of nonfatal stroke: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly. J Hum Hypertens 2005; 19 (7): 569–76.

17. Skoog I, Lithell H, Hansson L et al. SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Am J Hypertens 2005; 18 (8): 1052–9.

18. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. Neurology 2008; 70 (19 Pt. 2): 1858–66.

19. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 2003; 34 (7): 1699–703.

20. Mecca AP, O'Connor TE, Katovich MJ, Sumners C. Candesartan pretreatment is cerebroprotective in a rat model of endothelin-1 induced middle cerebral artery occlusion. Exp Physiol 2009; 23: 234–9.
21. Omura-Matsuoka E, Yagita Y, Sasaki T et al. Postischemic administration of angiotensin II type 1 receptor blocker reduces cerebral infarction size in hypertensive rats. Hypertens Res 2009; 35: 123–7.
22. Baguet J, Asmar R, Valensi P et al. Effects of candesartan cilexetil on carotid remodeling in hypertensive diabetic patients: the MITEC study Vasc. Health Risk Manag 2009; 5 (1): 175–83.
23. Ono H, Minatoguchi S, Watanabe K et al. Candesartan decreases carotid intima-media thickness by enhancing nitric oxide and decreasing oxidative stress in patients with hypertension. Hypertens Res 2008; 31 (2): 271–9.
24. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349 (9054): 747–52.
25. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355 (9215): 1582–7.
26. Konstam MA, Neaton JD, Poole-Wilson PA et al. ELITE II Investigators. Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). Am Heart J 2005; 150 (1): 123–31.
27. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002; 360 (9335): 752–60.
28. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362 (9386): 759–66.
29. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362 (9386): 767–71.
30. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA et al. Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation 2004; 110 (17): 2618–26.
31. McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME. CHARM Investigators. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. Am Heart J 2006; 151 (5): 985–91.
32. Demers C, McMurray JJ, Swedberg K et al. CHARM Investigators. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure. JAMA 2005; 294 (14): 1794–8.
33. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J 2006; 152 (1): 86–92.
34. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A et al. CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (10): 1997–2004.
35. Solomon SD, Dobson J, Pocock S et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2007; 116 (13): 1482–7.
36. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB et al. CHARM Investigators. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Circulation 2007; 115 (24): 3111–20.
37. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D et al. CHARM Investigators. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Circulation 2007; 116 (6): 627–36.
38. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F. CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J 2008; 29 (11): 1377–85.
39. Allen LA, Felker GM, Pocock S et al. CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Eur J Heart Fail 2009; 11 (2): 170–7.
40. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ et al. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (1): 40–7.
41. Granger BB, Swedberg K, Ekman I et al. CHARM investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet 2005; 366 (9502): 2005–11.
42. Ogihara T, Nakao K, Fukui T et al. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. Hypertension 2008; 51 (2): 393–8.
43. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6 (9): 1195–201.
44. Escobar C, Barrios V, Calderón A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10 (3): 208–14.
45. Penicka M, Gregor P, Kerekes R et al. Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANCE) Study. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. J Mol Diagn 2009; 11 (1): 35–41.
46. Fogari R, Mugellini A, Derosa G. CANDIA (CANdesartan and DIuretic vs. Amlodipine in hypertensive patients) Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide and amlodipine in patients with poorly controlled mild-to-moderate essential hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007; 8 (3): 139–44.
47. Shigenaga AI, Tamura K, Dejima T et al. Effects of angiotensin ii type 1 receptor blocker on blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on chronic peritoneal dialysis. Nephron Clin Pract 2009; 112 (1): c31–40.
48. Tamura Y, Kosuga M, Yamashita M et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blocker, candesartan cilexetil, in patients with stage 4–5 chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 2008; 12 (4): 256–63.
49. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. J Am Soc Nephrol 2009; 20 (4): 893–900.
50. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HIJ-CREATE Investigators. 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 (10): 1164–6.
51. Nesbitt SD. Perspectives on prehypertension. J Cardiometab Syndr 2006; 1 (5): 364–5.
52. Skov K, Eiskjaer H, Hansen HE et al. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensin-receptor blocker. Hypertension 2007; 50 (1): 89–95.
53. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006; 354 (16): 1685–97.
54. Williams SA, Michelson EL, Cain VA et al. TROPHY Study Investigators. An evaluation of the effects of an angiotensin receptor blocker on health-related quality of life in patients with high-normal blood pressure (prehypertension) in the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY). J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10 (6): 436–42.