

# Kandesartanın Farmakolojik Özellikleri ve Klinik Kullanımı

## Pharmacological Properties and Clinical Use of Candesartan: Review

Ali Yağız ÜRESİN,<sup>a</sup>  
Selçuk ŞEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD,  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 06.01.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 25.05.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ali Yağız ÜRESİN  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi,  
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
yagizuresin@gmail.com

**ÖZET** Hipertansiyon kardiyovasküler mortalitenin en önemli belirleyicilerindedir. Farklı gruplardan antihipertansif ilaçlar kan basıncı regülasyonunu sağlamak amacı ile kullanılırlar. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kan basıncının düzenlenmesinin yanında diğer risk faktörleri üzerine de olumlu etkileri olması nedeniyle günümüzde hipertansiyon tedavisinin ana unsurlarından biri olarak kabul edilmektedir. ARB'lerin birçok olumlu etkilerinin grup etkilerinden kaynaklandığı kabul edilse de, farklı farmakokinetik özellikleri olması nedeniyle etkinlikleri, farmakolojik profilleri ve hasta uyumları farklılıklar gösterebilmektedir. Kandesartan reseptör afinitesi fazla olan ve reseptöre uzun süreyle bağlanan bir ARB'dir. Bu özellikleri etki süresinin in vivo 24 saatten daha fazla olmasını sağlamaktadır. Oral kullanılır ve biyoyararlanımı %40 civarındadır. Kandesartan esas olarak böbreklerden, daha az oranda da biliyer sistem ve gastrointestinal sistemden atılır. Etkinliği doza bağımlıdır ve tolerabilitesi plaseboya benzerdir. En sık görülen yan etki baş ağrısıdır ve plaseboya yakın görülür. Monoterapide ve diüretiklerle kombine olarak kullanılabilir. Oral olarak 4 mg dozunda kullanıldığında sistolik kan basıncında ortalama 6 mmHg, 8 mg dozunda kullanıldığında 9,6 mmHg ve 16 mg dozunda kullanıldığında ise 12,4 mmHg düşüş sağlar. Hipertansiyon tedavisinin yanı sıra prehipertansiyon, kalp yetersizliği, inme, mikroalbuminüri, diyabet önleme gibi özel durumlarda kullanımının olumlu etkileri olduğunu gösteren çok sayıda çift-kör randomize çalışmalar mevcuttur. Bu derlemede, kandesartanın farmakolojik özellikleri ve başta hipertansiyon olmak üzere çeşitli klinik durumlarda kullanımını tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kandesartan; hipertansiyon; etkinlik; güvenlik; anjiyotensin II

**ABSTRACT** Hypertension is among the most important determinants of cardiovascular mortality. Different groups of antihypertensives have been used to regulate the blood pressure. Based on beneficial effects on blood pressure regulation as well as other risk factors, angiotensin receptor blockers (ARBs) are considered nowadays as one of the main components of the hypertension treatment. While several positive effects of ARBs are known to derive from group effects, the variability in efficacy, pharmacological profile and patient compliance is likely due to different pharmacokinetic characteristics. As an ARB with high receptor affinity and prolonged receptor binding, candesartan shows an in vivo efficacy beyond 24 hours. It is used orally and its bioavailability is approximately 40%. It is mainly excreted from kidneys, and to a smaller rate, from the biliary and gastrointestinal system. The efficacy is dose-dependent and tolerability is similar to placebo. The most frequent side effect is headache, and its prevalence is close to the placebo. It can be administered as a monotherapy as well as in combination with diuretics. As it is used orally in the dosages of 4 mg, 8 mg and 16 mg, it reduces systolic blood pressure 6 mmHg, 9.6 mmHg and 12.4 mmHg, respectively. In addition to hypertension treatment, beneficial effects have also been confirmed in prehypertension, heart failure, stroke, microalbuminuria and prevention of diabetes in several trials. In this review, candesartan is discussed regarding pharmacological properties and use in various clinical conditions including hypertension, in particular.

**Key Words:** Candesartan; hypertension; efficiency; safety; angiotensin II

**K**oroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, inme ve böbrek yetersizliği için majör risk faktörü olan yüksek kan basıncı, aynı zamanda kardiyovasküler mortalitenin en önemli belirleyicilerindedir. Bu katkının sigara ve yüksek kolesterol gibi pek çok bilinen risk faktöründen daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Günümüzde pek çok farklı grup antihipertansif ilaç kan basıncı regülasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Kan basıncının düzenlemesinin yanında diğer risk faktörleri üzerindeki etkilerinden dolayı anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) başta olmak üzere bazı antihipertansifler daha ön plana geçmektedir.

Yedinci Ulusal Birleşik Komite (JNC-7), hipertansiyonu kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olması olarak tanımlamakta ve eğer kan basıncı 160/100 mmHg'nin üzerinde ise evre 2 hipertansiyon olarak kabul edilerek tedaviye iki ilaçla başlanmasını tavsiye etmektedir.<sup>2</sup> Erken kombinasyon tedavisinin amacı kan basıncını daha etkin kontrol etmek, tedaviye uyumu artırmak ve hipertansiyona bağlı izlenen mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmaktır. ARB'lerin hipertansiyon, kronik kalp yetersizliği (sol ventrikül disfonksiyonu) ve diyabetik nefropati tedavisinde etkinlikleri ve güvenlilikleri kanıtlanmıştır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin blokajı, kombinasyon tedavisinin ana unsurlarından biridir. ARB'lerin moleküler özelliklerinin farklı olması nedeniyle etkinlikleri de farklı olabilmektedir.<sup>3</sup>

Bu derlemede, kandesartanın farmakolojik özellikleri, endikasyonları, etkinliği, güvenliliği, diğer ARB'lerle benzerlikleri ve farklılıkları güncel literatür eşliğinde tartışılacaktır.

## FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

ARB'lerin ilk üyesi olan losartanın 1994'te kullanılmaya başlanmasından sonra günümüze kadar eprosartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan ve valsartan gibi yeni moleküller klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Pek çok yeni molekül ile de çalışmalar devam etmektedir. Tüm bu moleküllerin kan basıncını etkili bir şekilde düzenledikleri ve iyi tolere edildikleri gösterilmiştir. Bununla birlikte farmakokinetik özelliklerindeki bazı farklılıklar, klinik etkinliklerinde de farklılıklara neden olabilmektedir (Tablo 1).<sup>4</sup>

RAAS kan basıncı kontrolü ve vücut sıvı hacminin ayarlanmasında anahtar role sahiptir. Anjiyotensin II (Ang II) ise vazokonstriksiyon, vasküler düz kaslarda ve kardiyak miyositlerde büyümenin uyarılması, aldosteron salınımının uyarılması, vasküler inflamasyon, kardiyak fibrozis, trombozis gibi biyolojik etkiler gösteren renin-anjiyotensin sisteminin en önemli peptididir.<sup>5</sup> ARB'ler RAAS üzerinden etki ederler. Ang II'nin kan basıncı ve kalp üzerindeki istenmeyen olumsuz etkileri Anjiyotensin II tip I (AT1) reseptörleri üzerinden gerçekleşir.<sup>6</sup> Aynı zamanda deneysel çalışmalarda AT1 aktivasyonunun olumsuz etkilerini dengelediği gösterilen AT2 reseptörleri de yine anjiyotensin II tarafından uyarılır.<sup>7,8</sup> Bu noktadan hareketle hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde AT1 reseptörüne selektif ARB'lerin kullanılmasının daha rasyonel bir yaklaşım olduğu belirtilmektedir.<sup>5</sup>

Kandesartan sileksetil, oral kullanılan bir ARB'dir ve oral biyoyararlanımı yaklaşık %40'tır.

**TABLO 1:** ARB'lerin farmakokinetiklerinin karşılaştırması.

	Telmisartan	Losartan	İrbesartan	Kandesartan sileksetil	Valsartan	Olmesartan medoksomil
Aktif metabolit	Yok	EXP-3174	Yok	Kandesartan	Yok	Olmesartan
Biyoyararlanım	%40-60	Yaklaşık %30	%60-80	%15	%25	%29
Dağılım hacmi	500 L	12 L	15-93 L	10 L	17L	17 L
Terminal t1/2	Yaklaşık 24 saat	6-9 saat	11-15 saat	5-9 saat	6-9 saat	12-15 saat
Karaciğer/böbrek eliminasyonu	98:2	65:35	80:20	60:40	69:31	60:40
	CYP450 yok	CYP450	CYP450	CYP450	CYP450 yok	CYP450 yok
Proteine bağlanma	%>99,5	%99,8	%90-92	%>99	%94-97	%99

Üst gastro-intestinal sistemden emilir ve hızlıca aktif formuna dönüşür.<sup>9</sup>

### RESEPTÖRLERE BAĞLANMA KİNETİKLERİNDEKİ FARKLILIKLAR

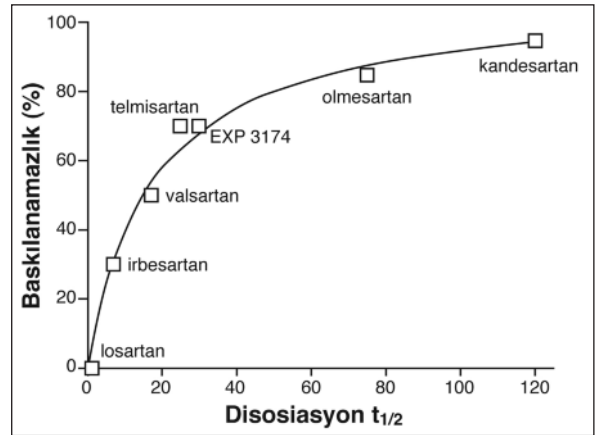
ARB'ler seçici olarak AT1 reseptörlerine bağlanırlar ve Ang II'nin istenmeyen etkilerini bloke ederler. Ancak reseptörlere bağlanma kinetikleri birbirinden farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar en çok reseptör afinitesi ve bağlanma süresindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Hayvan deneylerinde kandesartanın reseptörlere losartana göre 80 kat daha fazla bağlandığı gösterilmiştir. Kandesartanın reseptörden ayrılma (disosiasyon) katsayısı diğer ARB'lerden (irbesartan, losartan ve EXP3174) belirgin olarak daha düşük bulunmuş ve ayrıca çalışmalarla uyumlu olarak kandesartanın diğer ARB'lere göre reseptöre daha uzun süreyle 4 farklı noktadan bağlandığı gösterilmiştir.<sup>10-13</sup> Kandesartan kullanımında olan ARB'ler içinde reseptör afinitesi en yüksek olan moleküldür.<sup>14</sup>

Kandesartanın AT1 reseptörüne bağlanma süresinin bahsedilen nedenlerle uzun olması, in vivo biyolojik etki süresinin 24 saatten daha fazla olmasını sağlamaktadır.<sup>15</sup>

### DOZ-CEVAP EĞRİLERİNDEKİ FARKLILIKLAR

Bazı moleküller, örneğin losartan, sadece anjiyotensin II'ye maksimal cevabı azaltarak doz cevap eğrisinde sağa doğru paralel kayma yaparlar. Dolayısıyla ortamdaki Ang II konsantrasyonunun artması inhibisyonu ortadan kaldıracaktır ve bu tür antagonistlerin üstesinden gelinebilir. Bu tür antagonistler geri dönüşümlü antagonist olarak adlandırılırlar. Diğer taraftan bazı antagonistler Ang II'ye maksimal cevabı baskılayarak etki ederler. Bu baskılanma, örneğin irbesartan ve valsartanda parsiyel iken; bazı antagonistler, örneğin kandesartan, neredeyse tam baskılanma oluşturur. Bu tür tam baskılanma yapan antagonistler ise "insurmountable" antagonist olarak adlandırılır (Şekil 1).<sup>15,16</sup>

Kandesartan büyük oranda böbrekler, daha az oranda ise biliyer sistem ve gastro-intestinal sistemden atılır.<sup>17</sup> Plazma yarılanma ömrü 5-9 saat ol-



ŞEKİL 1: Baskılanmazlık derecesi ile disosiasyon yarılanma ömrü arasındaki ilişki.

(t<sub>1/2</sub> birimi: dakika).

Liefde I Van et al. Sartan-AT1 recetor interactions. in vivo evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. Molecular and Cellular Endocrinology 2009;302:237-43'ten uyarlanmıştır.

makla birlikte, reseptörlere uzun süreli bağlanma özelliğinden dolayı gerçek yarılanma ömrü daha uzundur.<sup>18,19</sup>

## ETKİNLİK

### MONOTERAPİ

Oral monoterapide kandesartan 4 mg dozda uygulandığında plaseboya göre sistolik kan basıncında ortalama 6 mmHg, 8 mg dozda uygulandığında 9,6 mmHg, 16 mg dozda uygulandığında ise 12,4 mmHg düşüş sağlar. Yirmi dördüncü saatte oturur pozisyonda diyastolik kan basıncındaki düşüşler ise 4 mg için 4 mmHg, 8 mg için 6 mmHg, 16 mg için ise 7,8 mmHg'dır (çalışmalardaki veriler plaseboya göre düzenlenmiştir).<sup>20,21</sup>

16 mg kandesartan ve 20 mg enalaprilin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kandesartan kan basıncını anlamlı olarak daha fazla düşürmüştür (sistolik/diyastolik: 13,5/8,7 mmHg'ye karşılık 9,9/5,8 mmHg).<sup>22</sup> 8 mg kandesartan ile 50 mg losartanın bire bir karşılaştırıldığı bir çalışmada, kandesartan diyastolik kan basıncını anlamlı olarak daha fazla düşürmüştür (8,9 mmHg'ye karşılık 3,7 mmHg).<sup>23</sup> Başka bir çalışmada ise 16 mg kandesartan kullanan hastalarda ilaç alımı unutulduğunda 36. saatte bile kan basıncını düşürücü etkisinin devam ettiği gösterilmiş, 100 mg losartan alanlarda ise aynı etki gösterilememiştir.<sup>24</sup>

## KOMBİNE KULLANIM

### a) Diüretikler ile Kombinasyon

Kandesartan (2, 4, 8, 16, 32 mg) ile hidroklorotiya-zidin (HCTZ) (6,25, 12,5, 25 mg) birlikte kullanıldığı çeşitli sabit doz kombinasyonları bulunmaktadır. Kandesartanın diüretikli kombinasyonları ile tekli tedavilerin (monoterapilerin) kan basıncı düşürücü etkilerinin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü pek çok çalışma yapılmıştır.<sup>25-30</sup>

Tekli antihipertansif kullanan ancak kan basıncı yüksek olan hastalarda tedavinin kandesartanın diüretikli kombinasyonları ile değiştirildiği bir çalışmada, 24 saatlik ambulatuvar ölçülen ortalama kan basıncı 148/81 mmHg'dan 137/75 mmHg'ya inmiştir.<sup>27</sup> Çift-kör kontrollü yapılan başka bir çalışmada sistolik ve diyastolik kan basıncındaki düşüş, sadece kandesartan kullanan grupta 13/9 mmHg, 25 mg HCTZ kullanan grupta 12/8 mmHg ve sadece plasebo kullananlarda 4/3 mmHg olurken, kandesartan 32 mg/HCTZ 25 mg kullananlarda düşüş 21/14 mmHg olmuştur. Kandesartan 32 mg/HCTZ 25 mg'daki düşüş diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).<sup>28</sup>

Yeni tanı almış, 166 hipertansif hastanın katıldığı, açık etiketli tek gruplu bir çalışmada ilk basamak tedavi olarak kandesartan/HCTZ (16/12,5 mg) başlanmış ve kan basıncında ortalama 38/29 mm/Hg'lık bir düşüş sağlanmıştır. Hastaların %40'ında kan basıncında normal değerlere ulaşıldığı gösterilmiştir.<sup>25</sup>

Tip 2 diabetes mellitus olan yüksek riskli 4110 hastada yapılan açık etiketli çok merkezli gözlemsel bir çalışmada, kandesartan 16 mg/ HCTZ 12,5 mg kombinasyon tedavisinin etkili bir kan basıncı kontrolü sağladığı, çok iyi tolerabilitesinin olduğu, ayrıca 12 haftalık tedavi periyodunda mikroalbuminüri düzeylerinde %28,8'lik anlamlı bir düşüş sağladığı gösterilmiştir ( $p < 0,001$ ).<sup>31</sup>

1980-2008 yılları arasında losartan ve kandesartan ile monoterapi veya diüretik kombinasyonlarının kullanıldığı 4066 hasta ve 13 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, hastalar doz ve diüretik kullanımına göre ayrıldığında kandesartanın sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürmede

losartana kıyasla daha etkili olduğu ve kandesartan kullananlarda ortalama sistolik kan basıncı 3,22 mmHg, diyastolik kan basıncı ise 1,8 mmHg daha düşük bulunmuştur.<sup>32</sup>

### b) Hasta Uyumu

Diüretikler birinci basamak tedavide uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak tedaviye uyumun en düşük olduğu antihipertansiflerdir. Benzer şekilde beta blokerlere de uyum düşüktür. Kalsiyum kanal blokerlerine ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine uyum daha iyi olmakla beraber, ARB'ler hasta uyumunun en yüksek olduğu antihipertansif ilaç grubudur.<sup>33</sup>

4, 8 ve 16 mg kandesartan ve plasebo alan hastaların karşılaştırıldığı çift-kör, randomize bir çalışmada, istenmeyen olay nedeniyle çalışmayı bırakan hasta oranının %3'ün altında olduğu saptanmış ve sonuçlar plasebo ile benzer bulunmuştur.<sup>34</sup>

Sekiz haftalık tedavi sürecinde kandesartan kullananlarda en sık bildirilen istenmeyen olay, baş ağrısı (%10,4) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%5,1) olarak saptanmıştır. Plasebo alanlarda ise baş ağrısı %10,3, üst solunum yolu enfeksiyonu %3,8 oranında görülmüştür. Hafif-orta şiddetteki istenmeyen olayların hepsi kendiliğinden düzelmiştir.<sup>34</sup>

## KALP YETERSİZLİĞİNDE KULLANIMI

"The Candesartan in Heart failure Assesment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)" çalışması kalp yetersizliği olan hastalarda kandesartanın mortaliteye ve morbiditeye etkisini araştırmak amacıyla planlanan bir dizi klinik araştırmadan oluşturulmuştur.<sup>35-37</sup> Toplam 26 ülkeden, 18 yaşından büyük ve kalp yetersizliği olan 7601 hastanın yer aldığı çalışma 3 farklı hasta alt grubunda yürütülmüştür. Çalışma, semptomatik kalp yetersizliği olan ve sistolik disfonksiyonu bulunan, ACE inhibitörü kullanan hastalarda (CHARM-added, n=2548), ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda (CHARM-alternative, n=2028) ve sol ventrikül fonksiyonları iyi olup ACE inhibitörü kullanmayan hastalarda (CHARM-preserved, n=3023) yürütülmüştür.<sup>35-37</sup> Hastalar herhangi bir nedenle ölüm, kardiyovasküler ölüm, kalp yeter-

sizliği nedeniyle hastaneye yatış gibi parametreler açısından en az 2 yıl (ortalama 37,7 ay) boyunca izlenmiştir.

“CHARM-added” çalışmasında, hastalara kullandıkları ACE inhibitörüne ek olarak kandesartan veya plasebo başlanmıştır. Bu hastalarda kardiyovasküler ölüm, hastaneye kalp yetersizliği nedeniyle yatış gibi sonlanım noktaları açısından görece riskte %15 azalma izlenmiştir.

“CHARM-alternative” çalışmasında, hastanın kullandığı ACE inhibitörü yerine kandesartan başlanmış ve primer sonlanım noktaları açısından görece riskte %23 azalma gözlenmiştir.

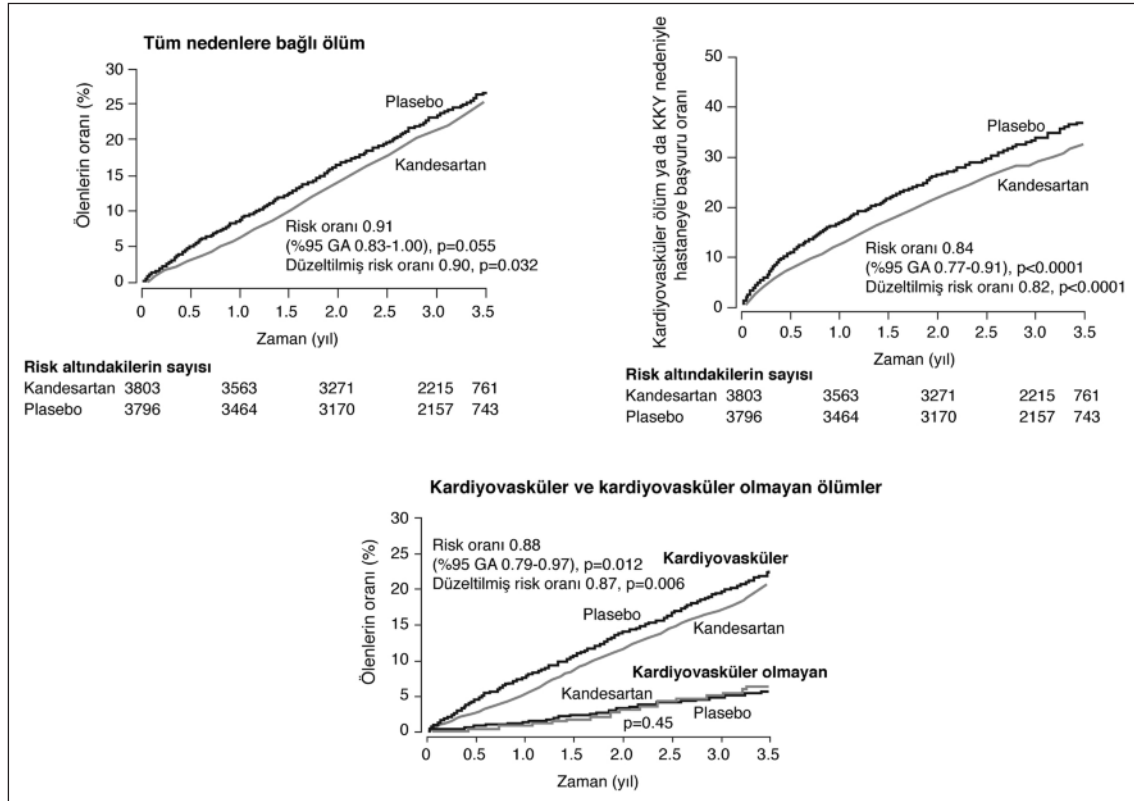
“CHARM-preserved” çalışmasında, ise kardiyovasküler mortalitede ve hastaneye yatış sıklığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tüm “CHARM” çalışmalarında kandesartan genel olarak iyi tolere edilmiştir. Başlangıç sol

ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda bağımsız olarak kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sayısını azaltmıştır (Şekil 2).

Yine 2000-2009 yılları arasında 5139 kalp yetersizliği tanısı konmuş hastanın katıldığı, kandesartan ve losartanın kullanımı ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada, bir yıllık sağkalım oranları sırasıyla kandesartan kullanan hastalara %90, losartan kullanan hastalarda %83 iken; 5 yıllık sağkalımda ise kandesartan kullanan hastalarda %61, losartan kullanan hastalarda ise %44 olarak tespit edilmiştir.<sup>38</sup>

Daha çok faz II ve faz III klinik çalışmalarının incelendiği bir derlemede de, kandesartanın arteriyel hipertansiyon ve kalp yetersizliği tedavisinde iyi bir seçenek olduğuna, ayrıca diyabet, inme, demans ve atrial fibrilasyon üzerine olumlu etkilerine dikkat çekilmiştir.<sup>39</sup>



**ŞEKİL 2:** Tüm nedenlere, kardiyovasküler nedenlere ve kardiyovasküler dışı nedenlere bağlı ölümlerin Kaplan-Meier eğrisi.

MA Pfeffer, K Swedberg, CB Granger, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet; 362(9386)759-66'dan uyarlanmıştır.



## SONUÇ VE BAZI ÖNEMLİ NOKTALAR

RAAS'nin blokajı hipertansiyon tedavisinin ana unsurlarından biridir.

ARB'lerin farklı moleküler özelliklerinin olması nedeniyle etkinlikleri de farklı olabilmektedir.

Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde AT1 reseptörüne selektif ARB'lerin kullanılması daha rasyonel bir yaklaşımdır.

Kandesartanın AT1 reseptörüne bağlanma afinitesinin fazla olması, biyolojik etki süresinin in vivo koşullarda 24 saatten uzun olmasını sağlamaktadır.

Kandesartan kan basıncını düşürmede en az diğer antihipertansifler kadar etkilidir.

Kandesartan hipertansiyon ve kalp yetersizliği tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

ARB'lerin diğer antihipertansif ilaç gruplarına göre tolerabilitesi daha yüksek ve istenmeyen etkileri daha azdır.

Kandesartanın etkisi doza bağlıdır.

Kandesartanın HCTZ ile kombinasyonu hipertansiyon tedavisinde etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneğidir.

### Teşekkür

Medikal yazım hizmeti AstraZeneca'nın desteğiyle Content Ed Net Türkiye tarafından sağlanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360(9343):1347-60.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication no. 04-5230. Washington, DC: National Institutes of Health; 2004. p.86.
- Khawaja Z, Wilcox CS. An overview of candesartan in clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9(8):975-82.
- Meredith PA. Clinical comparative trials of angiotensin II type 1 (AT1)-receptor blockers. *Blood Press Suppl* 2001;3:11-7.
- Johnston CI. Angiotensin II type 1 receptor blockade: a novel therapeutic concept. *Blood Press Suppl* 2000;1:9-13.
- Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens Suppl* 1993; 11(3):S13-8.
- Booz GW, Baker KM. Role of type 1 and type 2 angiotensin receptors in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Hypertension* 1996;28(4):635-40.
- Ford WR, Clanachan AS, Jugdutt BI. Opposite effects of angiotensin AT1 and AT2 receptor antagonists on recovery of mechanical function after ischemia-reperfusion in isolated working rat hearts. *Circulation* 1996;94(12): 3087-9.
- Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000;13(1 Pt 2):18S-24S.
- Vanderheyden PM, Fierens FL, De Backer J, Vauquelin G. Reversible and syntopic interaction between angiotensin receptor antagonists on Chinese hamster ovary cells expressing human angiotensin II type 1 receptors. *Biochem Pharmacol* 2000;59(8): 927-35.
- Noda M, Shibouta Y, Inada Y, Ojima M, Wada T, Sanada T, et al. Inhibition of rabbit aortic angiotensin II (All) receptor by CV-11974, a new nonpeptide All antagonist. *Biochem Pharmacol* 1993;46(2):311-8.
- Fabiani ME, Dinh DT, Nassiss L, Casley DJ, Johnston CI. In vivo inhibition of angiotensin receptors in the rat kidney by candesartan cilexetil: a comparison with losartan. *Am J Hypertens* 2000;13(9):1005-13.
- Ojima M, Inada Y, Shibouta Y, Wada T, Sanada T, Kubo K, et al. Candesartan (CV-11974) dissociates slowly from the angiotensin AT1 receptor. *Eur J Pharmacol* 1997;319(1):137-46.
- Vanderheyden PM, Fierens FL, Vauquelin G. Angiotensin II type 1 receptor antagonists. Why do some of them produce insurmountable inhibition? *Biochem Pharmacol* 2000; 60(11):1557-63.
- Morsing P, Adler G, Brandt-Eliasson U, Karp L, Ohlson K, Renberg L, et al. Mechanistic differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension* 1999;33(6):1406-13.
- Azizi M, Bernard MC, Ménard J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of renin release during angiotensin II blockade. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 3): S195 (A).
- Gleiter CH, Mörike KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(1):7-17.
- Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302(2): 237-43.
- Gören B, Fen T. [Angiotensin receptor antagonists]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2003; 16(5):425-32.
- Sever P, Michel J, Voet B. Candesartan cilexetil (CC): A meta-analysis of time-to-effect relationship. *Am J Hypertens* 1998;11(Suppl 3): 79A.
- 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(5):293-301.
- Himmelmann A, Keinänen-Kiukaanniemi S, Wester A, Redón J, Asmar R, Hedner T; Effect Study Group. 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(1):43-51.

23. Andersson OK, Neldam S. A comparison of the antihypertensive effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11(Suppl 2):S63-4.
24. Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Candesartan/Losartan study investigators. Am J Hypertens* 1999;12(12 Pt 1-2):1181-7.
25. Bönner G, Fuchs W. Fixed combination of candesartan with hydrochlorothiazide in patients with severe primary hypertension. *Curr Med Res Opin* 2004;20(5):597-602.
26. Azizi M, Nisse-Durgeat S, French Collaborative Group. Comparison of the antihypertensive effects of the candesartan 8 mg hydrochlorothiazide 12.5 mg combination vs. the valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12.5 mg combination in patients with essential hypertension resistant to monotherapy (Abstract no. P2.367). *J Hypertens* 2004;22(Suppl 2):254-55.
27. Uen S, Un I, Fimmers R, Vetter H, Mengden T. [Effect of candesartan cilexetil with hydrochlorothiazide on blood pressure and ST-segment depression in patients with arterial hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(3):81-6.
28. Edes I; Multicentre Study Group. 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 Investig* 2009;29(5):293-304.
29. Oparil S, Michelson EL. Long term efficacy, safety, and tolerability of candesartan cilexetil added to hydrochlorothiazide in patients with severe hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12(Supplement 4s): 120A.
30. Bramlage P, Schönrock E, Odoj P, Wolf WP, Funken C. [Importance of a fixed combination of AT1-receptor blockade and hydrochlorothiazide for blood pressure lowering in cardiac risk patients. A postmarketing surveillance study with Candesartan/HCTZ]. *MMW Fortschr Med* 2008;149(Suppl 4):172-81.
31. Ketelhut R, Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide treatment in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the CHILI T2D study. *Clin Drug Investig* 2010;30(5):301-11.
32. Meredith PA, Murray LS, McInnes GT. Comparison of the efficacy of candesartan and losartan: a meta-analysis of trials in the treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2010;24(8):525-31.
33. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998;20(4):671-81.
34. Belcher G, Hübner R, George M, Elmfeldt D, Lunde H. Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11(Suppl 2):S85-9.
35. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. 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.
36. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362(9386): 772-6.
37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362(9386):777-81.
38. Eklind-Cervenka M, Benson L, Dahlström U, Edner M, Rosenqvist M, Lund LH. Association of candesartan vs losartan with all-cause mortality in patients with heart failure. *JAMA* 2011; 305(2):175-82.
39. Joost A, Schunkert H, Radke PW. Candesartan cilexetil: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(11):1769-80.