

Efecto del tratamiento antihipertensivo con candesartán sobre la presión de pulso

J Mora-Maciá^a, J L Tovar Méndez^b, E Baró Salvador^c y A. Raber Bejar^d

^a Servicio de Nefrología. Fundació Sanitaria d'Igualada. Igualada. Barcelona. España.

^b Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^c Servicio de Nefrología. Hospital San Jaime. Torrevieja. Alicante. España.

^d Departamento Médico. Laboratorios Almirall. Barcelona. España

Objetivos. Candesartán es un fármaco antihipertensivo, antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA) que ha demostrado una alta eficacia y seguridad en ensayos clínicos. El presente estudio pretende evaluar la efectividad y tolerabilidad de candesartán en condiciones de práctica clínica real y el efecto sobre la presión arterial (PA) y la presión de pulso (PP) en pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial leve-moderada no controlada.

Material y métodos. Estudio prospectivo observacional realizado en una cohorte de 9.013 pacientes afectos de HTA esencial (54 % mujeres), con una edad media de $60,7 \pm 11,5$ años, en tratamiento con candesartán y un seguimiento de 12 semanas. Todos los pacientes fueron tratados en régimen ambulatorio y recibieron candesartán durante 12 semanas. Las variables de eficacia analizadas fueron el descenso absoluto de la PA y PP y el porcentaje de pacientes que alcanzaron cifras inferiores a 140/90 mmHg. La variable de seguridad fue la tasa de reacciones adversas aparentadas durante el tratamiento con candesartán.

Resultados. Despues de 12 semanas de tratamiento candesartán produjo un descenso significativo ($p < 0,001$) de la PAS (23,9 mmHg), de la PAD (14,3 mmHg) y de la PP (9,7 mmHg). Este último parámetro descendió de forma significativa más marcada en las mujeres respecto a los varones (10,4 mmHg frente a 9,3 mmHg; $p < 0,05$), en los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos (10,7 mmHg frente a 9,5 mmHg; $p < 0,05$) y en aquellos con factores asociados de riesgo cardiovascular respecto a los que no tenían (10,1 mmHg frente a 9,4 mmHg; $p < 0,05$). La tasa de control estricto (cifras inferiores a 140/90 mmHg) con candesartán fue del 30,4 %. En los pacientes con HTA sistólica aislada los descensos de PA observados después del tratamiento con candesartán fueron de 20,5 mmHg para la PAS, de 3 mmHg para la PAD y de 17,5 mmHg para la PP. La tasa de reacciones adversas al fármaco fue del 2,1 %.

Conclusiones. Candesartán es un fármaco efectivo y bien tolerado capaz de reducir la PP, especialmente en los pacientes diabéticos, con factores asociados de riesgo vascular o con HTA sistólica aislada. En estos últimos además la modificación de la PAD es insignificante, lo que otorgaría al fármaco un mejor perfil de seguridad.

Palabras clave: hipertensión, presión de pulso, candesartán, antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II.

Correspondencia:

J L. Tovar Méndez.

Apartado de Correos n.º 83.

08440 Cardedeu (Barcelona).

Correo electrónico: jmoramac@wanadoo.es

Recibido: 24 de abril de 2003.

Aceptado: 7 de octubre de 2003.

Effect of antihypertensive treatment with candesartan on pulse pressure

Objectives. Evaluate the effectiveness and safety of candesartan on blood pressure and pulse pressure in patients with uncontrolled mild to moderate hypertension in conditions of every-day clinical practice.

Material and methods. Observational, prospective, multicenter, 12-week study in 9,013 patients with mild to moderate essential hypertension (54% women), 60.7 ± 11.5 years old, uncontrolled with pharmacological treatment on recently diagnosed. The efficacy variables analyzed were absolute decrease of blood pressure (BP) and pulse pressure, and the percentage of patients who achieved blood pressure values lower than 140/90 mmHg. The safety variable analyzed was the rate of adverse reactions appeared with candesartan treatment.

Results. After 12 weeks of treatment candesartan decrease significantly ($p < 0.001$) systolic BP (23.9 mmHg), diastolic BP (14.3 mmHg) and pulse pressure (9.7 mmHg). Pulse pressure decrease significantly more in women in relation to men (10.4 mmHg vs 9.3 mmHg; $p < 0.05$), in diabetic patients in relation to non diabetic (10.7 mmHg vs 9.5 mmHg; $p < 0.05$) and in patients with cardiovascular risk factors in relation to those without (10.1 mmHg vs 9.4 mmHg; $p < 0.05$). The rate of strict control (below 140/90 mmHg) with candesartan was 30.4%. In patients with isolated systolic hypertension the decrease of BP with candesartan were 20.5 mmHg for systolic BP, 3 mmHg for diastolic BP and 17.5 mmHg for pulse pressure. The rate of adverse reactions with the drug was 2.1%.

Conclusions. Candesartan has shown to be effective and well tolerated in controlling blood pressure and pulse pressure in hypertensive patients previously uncontrolled, especially in diabetics and patients with associated cardiovascular risk factors, as well as in isolated systolic hypertension. In this population, changes in diastolic blood pressure are insignificant, pointing to a better safety profile of the drug.

Key words: hypertension, candesartan, pulse pressure, angiotensin II blockers.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular.

lar y la principal responsable de muertes en edad prematura en España¹. El tratamiento antihipertensivo disminuye las cifras de presión arterial (PA) y reduce el riesgo de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en los sujetos hipertensos^{2,3}, independientemente de su edad, sexo o riesgo cardiovascular absoluto.

El arsenal terapéutico antihipertensivo está constituido por un importante número de fármacos de diferentes familias con diversos mecanismos de acción. La más reciente de dichas familias es la de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, cuya acción se basa precisamente en contrarrestar las acciones presoras y proliferativas de este péptido endógeno gracias al bloqueo de su receptor AT1. Candesartán es uno de los componentes de dicha familia y se caracteriza por un mayor poder de fijación al receptor que otras moléculas de la misma familia^{4,5}. En diferentes ensayos clínicos candesartán se ha mostrado eficaz en la reducción de las cifras de PA en comparación con otros fármacos antihipertensivos⁶⁻⁹, en la reducción de la microalbuminuria¹⁰ y en la prevención de la dilatación ventricular postinfarto¹¹. En el momento actual varios estudios en curso evalúan su utilidad en grupos de mayor riesgo, como la población anciana¹² o en pacientes con insuficiencia cardíaca¹³.

Además de su efectividad otra de las ventajas de los antagonistas de los receptores de angiotensina II es su excelente tolerabilidad, dado que el porcentaje de reacciones adversas aparecidas en ensayos clínicos⁶⁻¹¹ no ha sido superior a placebo y, además, pueden administrarse con seguridad a los pacientes con tóxos inducida por inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)¹⁴. No obstante, el número de pacientes expuestos en los ensayos clínicos en fase III aconseja la realización de estudios observacionales en un número más elevado de sujetos que permita, por una parte, la detección de reacciones adversas que no se hayan producido en los ensayos clínicos, y por otra, la efectividad del fármaco en condiciones reales de práctica clínica habitual.

El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar la efectividad del tratamiento antihipertensivo con candesartán sobre las cifras de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y presión de pulso (PP) en una cohorte amplia de pacientes en condiciones reales de práctica clínica habitual.

Material y métodos

El presente es un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico de 12 semanas de duración en pacientes con HTA esencial grados 1 y 2

de la OMS¹⁵. Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían ser mayores de 18 años, estar diagnosticados de HTA esencial y pertenecer a uno de los siguientes grupos: HTA diagnosticada de *novo* y no controlada con medidas higienocdietéticas, HTA que a juicio médico precisara de cambio de tratamiento por falta de control o reacciones adversas a la terapia anterior y pacientes en tratamiento con candesartán. Se excluyeron del estudio a las mujeres embarazadas en período lactante o en edad fértil que no utilizaran un método contraceptivo adecuado, los pacientes afectos de insuficiencia renal, definida por una creatinina superior a 1,5 mg/dl, aquellos con sospecha de HTA vasculorrenal, antecedentes de edema angioneurótico o arritmias.

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con candesartán (16 mg en toma única diaria por la mañana), según criterio médico, de forma independiente a su inclusión en el estudio. El tratamiento podía utilizarse de *novo* como sustituto de la terapéutica anterior o en asociación con la misma.

Las variables de efectividad han sido los descensos de PAS, PAD y PP observados durante el tratamiento con candesartán, así como el porcentaje de pacientes que alcanzaron el control de la PA (cifras inferiores a 140/90 mmHg). La PA debía ser medida de forma estandarizada y siguiendo las recomendaciones del NC-VI¹⁶, debiendo permanecer el paciente en reposo 5 minutos, sentado, sin hablar y con el brazo relajado al nivel del corazón. La variable de seguridad ha sido la tasa y severidad de las reacciones adversas acontecidas durante el tratamiento con candesartán.

El tratamiento estadístico de los datos se efectuó con el soporte del paquete bioestadístico SPSS versión 11. Las variables continuas se describieron utilizando medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Las variables categóricas se describieron a través de tablas de frecuencia absoluta y relativa. Los datos se presentan en forma de media \pm desviación estándar: media (DE); o mediante frecuencias y porcentajes. Las posibles diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la "t" de Student o de la Chi cuadrado. Las modificaciones en la PA se evaluaron mediante un análisis de la varianza con medidas repetidas y posteriores contrastes. La significación estadística se estableció en una $p < 0,05$.

Resultados

Características generales de la serie

Se han estudiado 9.013 pacientes afectos de HTA esencial, con una media de edad de 60,7 \pm

11,5 años. El 53,8 % eran mujeres y el 45,2 % varones. La edad media fue significativamente superior en las mujeres que en los varones ($62,3 \pm 11,5$ frente a $58,8 \pm 11,2$ años; $p < 0,001$). El peso medio fue de $76 \pm 11,8$ kg y el índice de masa corporal (IMC) de $28,3 \pm 4,1$ kg/m². Nuevamente las mujeres presentaron un IMC significativamente superior al de los varones ($28,6 \pm 4,5$ frente a $28,0 \pm 3,5$ kg/m²; $p < 0,001$).

La prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular fue elevada. Sólo el 16,2 % de los pacientes no presentaban factores de riesgo asociados. Por el contrario, el 39,8 % eran obesos, el 32,9 % fumadores, el 30,9 % presentaban hipercolesterolemia (colesterol total > 240 mg/dl) y el 15,5 % diabetes mellitus. Al realizar un análisis separado por sexos, mientras que el consumo de tabaco y de alcohol era superior en los varones, la prevalencia de obesidad y diabetes era superior en las mujeres.

Efecto del tratamiento con candesartán sobre las cifras de presión arterial

Los pacientes que estaban en tratamiento en régimen de monoterapia representaron un 83,6 % de la muestra. En el 39,1 % de los casos supuso tratamiento de inicio en pacientes previamente no tratados. En el 44,5 % de los casos candesartán sustituyó al tratamiento antihipertensivo previo por ineficacia del mismo o por reacciones adversas. Finalmente, en el 13,4 % candesartán se utilizó en asociación con el tratamiento antihipertensivo previo, en la mayoría de casos en asociación con diuréticos.

Las cifras de PA y de PP al inicio y tras los tres meses de tratamiento con candesartán evolucionaron de la siguiente forma: PAS de $166,0 \pm 14,3$ a $142,1 \pm 12,2$ mmHg; $p < 0,001$. PAD de $97,4 \pm 8,2$ a $83,1 \pm 7,2$ mmHg; $p < 0,001$. PP de $68,6 \pm 14,5$ a $58,9 \pm 11,7$ mmHg; $p < 0,001$. Los descensos obtenidos fueron, respectivamente, de 23,9 mmHg para la PAS (14,4 %), de 14,3 mmHg para la PAD (14,7 %) y de 9,7 mmHg para la PP (14,1 %). Los mayores descensos se produjeron en el primer mes de tratamiento, aunque el descenso entre el primer y el tercer mes fue asimismo significativo (fig. 1). La reducción de la PA según los pacientes recibieran sólo monoterapia con candesartán o tratamiento combinado de candesartán asociado a otras clases de antihipertensivos puede verse en la tabla 1.

Factores que influyen en la respuesta terapéutica

El total de pacientes controlados (cifras inferiores a 140/90 mmHg) fue del 30,4 %, y un 58,2 % adicional se encontraba en cifras de

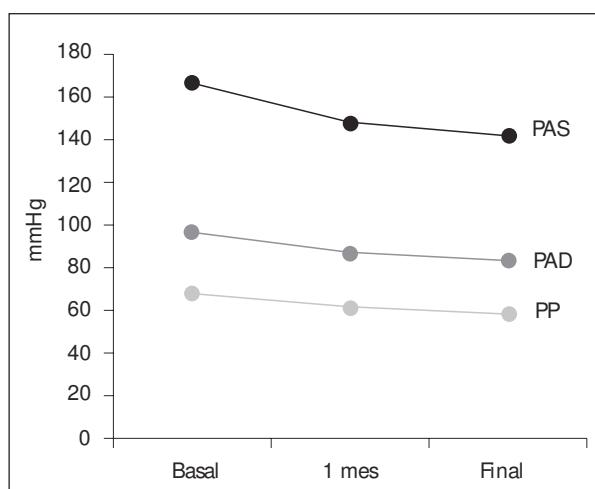


Fig. 1. Evolución de la presión arterial a lo largo del estudio. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso.

HTA grado 1 (inferiores a 160/100 mmHg). Al analizar las características globales de los pacientes que pudieran influir en la categoría de PA alcanzada se observó una influencia significativa ($p < 0,05$) de la edad y del IMC, de forma que a mayor edad y mayor IMC los valores finales de PA eran más altos. Esta misma influencia significativa se observó con la diabetes, de forma que la prevalencia de esta patología asociada se incrementaba con el aumento de las cifras finales de PA. Por el contrario, ni el sexo ni el resto de factores de riesgo se asoció de forma significativa con el control de la PA. La tabla 2 muestra los valores y porcentajes de dichas características en función de las categorías de PA alcanzadas al final del estudio.

En lo concerniente a la PP, presentaron un descenso superior las mujeres respecto a los hombres (10,1 mmHg frente a 9,3 mmHg; $p < 0,05$),

TABLA 1
Reducción de presión arterial según tratamiento en monoterapia (sólo candesartán) o tratamiento combinado (candesartán asociado a otro grupo terapéutico)

	BASAL	PRIMER MES	TERCER MES
PAS			
Monoterapia	169,4	152,4	145,5
Tratamiento combinado	165,4*	147,4*	141,2*
PAD			
Monoterapia	97,3	88,4	84,2
Tratamiento combinado	97,7	86,9*	82,9*

* $p < 0,05$ (monoterapia frente a tratamiento combinado). PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

TABLA 2
Influencia de las diferentes características de la serie sobre las cifras finales de presión arterial agrupadas en las categorías del JNC VI

	ÓPTIMA (< 120/ 80 mmHg)	NORMAL (< 130/ 85 mmHg)	NORMAL-ALTA (< 140/ 90 mmHg)	ESTADIO 1 (< 160/ 100 mmHg)	ESTADIO 2 (< 180/ 110 mmHg)	ESTADIO 3 (> 180 o > 110 mmHg)
Edad (años)	59,6	56,8	59,4	61,0	64,2	66,3
Sexo (% varones)	47,8	55,8	54,6	53,6	56,2	60,3
IMC (kg/m ²)	28,2	28,2	28,0	28,4	28,8	28,4
Fumadores (%)	34,0	37,6	34,4	32,8	28,5	25,2
Diabéticos (%)	10,6	9,7	13,6	15,9	20,0	24,4

IMC: índice de masa corporal.

los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos (10,7 mmHg frente a 9,5 mmHg; $p < 0,05$) y aquellos pacientes con otros factores de riesgo respecto a los que no los presentaban (10,1 mmHg frente a 9,4 mmHg; $p < 0,05$) (fig. 2).

Análisis del efecto del tratamiento en los pacientes con HTA sistólica aislada

Se realizó un análisis particular en el subgrupo de pacientes que presentaba HTA sistólica aislada (HSA). Este grupo estaba constituido por 647 pacientes con una edad media de 67,5 años, de los que el 26% eran diabéticos. Tal como puede observarse en la figura 3, la reducción de la PAS con candesartán fue ligeramente inferior en estos pacientes respecto al resto de la serie, de forma que las cifras se redujeron en 20,5 mmHg en es-

te grupo frente a una reducción de 24,3 mmHg en el resto de pacientes ($p < 0,01$). Por otra parte, los pacientes con HSA prácticamente no modificaron sus cifras de PAD con el tratamiento con candesartán dado que el descenso global de dichas cifras fue de 3 mmHg en comparación con un descenso de 15,2 mmHg en el resto de pacientes ($p < 0,001$). La PP basal en los pacientes con HSA fue de 83,3 mmHg, superior a los pacientes sin HSA, que fue de 67,4 mmHg ($p < 0,001$). Al tercer mes de tratamiento con candesartán en el grupo HSA la PP se redujo en 17,5 mmHg (83,3 mmHg a 65,8 mmHg; $p < 0,001$) y en el grupo sin HSA se redujo 9 mmHg (67,4 mmHg a 58,4 mmHg; $p < 0,001$). La reducción de la PP fue significativamente superior en el grupo con HSA (17,5 mmHg frente a 9 mmHg; $p < 0,05$).

Análisis de seguridad del tratamiento

El tratamiento con candesartán fue muy bien tolerado con un porcentaje global de reaccio-

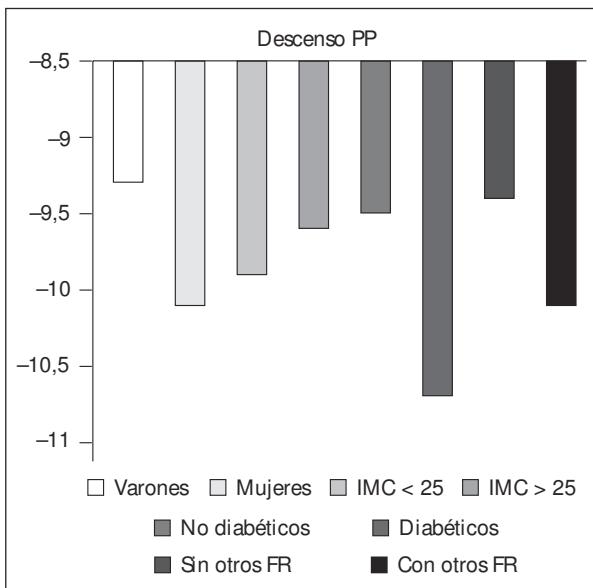


Fig. 2. Influencia de diferentes características individuales sobre el descenso de la presión de pulso en mmHg con el tratamiento. IMC: índice de masa corporal; FR: factores de riesgo; PP: presión de pulso.

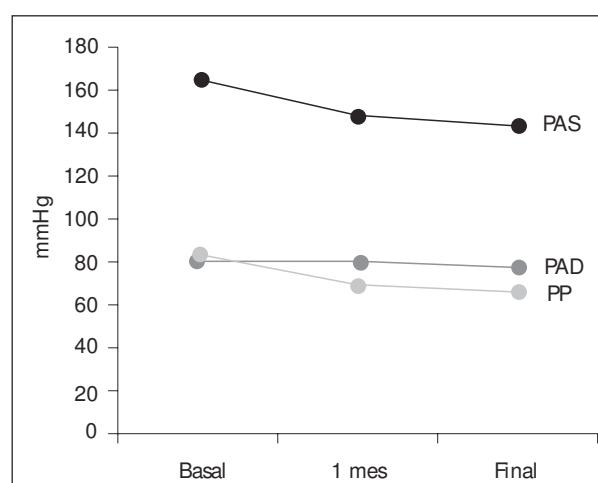


Fig. 3. Evolución de la presión arterial en el subgrupo de pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso.

nes adversas comunicadas por los investigadores del 2,1 %. Se presentaron cefaleas en el 0,65 % de los pacientes, mareos en el 0,34 %, náuseas en el 0,17 %, dispepsia y pirosis en el 0,14 %, gastralgias en el 0,10 %, tos en el 0,10 % y otras reacciones adversas inferiores al 0,10 % fueron edemas, urticaria, fatiga, etc. Todas estas reacciones adversas han sido descritas previamente con el fármaco¹⁷.

El número de acontecimientos adversos graves fue de 18 (0,19 %) entre estos 12 exitus, que en 4 ocasiones documentaron una posible causa de origen cardiovascular. En ninguno de los casos comunicados se estableció relación causal con el tratamiento.

No fue notificada ninguna reacción adversa grave durante el desarrollo del estudio, ni en los tres meses siguientes a la finalización del mismo.

Discusión

El presente estudio muestra que en una cohorte amplia de pacientes hipertensos, candesartán utilizado como terapéutica antihipertensiva sustitutiva o en asociación es efectivo y bien tolerado. El tratamiento con candesartán reduce de forma significativa tanto la PAS como PAD y la PP. Esta última se reduce especialmente en las mujeres, los pacientes diabéticos y aquéllos con otros factores de riesgo cardiovascular.

La reducción de la PP se ha convertido en un objetivo terapéutico de importancia creciente ante el reconocimiento en estos últimos años de que su elevación es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, especialmente en sujetos de edad avanzada, que constituye la mayoría de la población hipertensa^{18, 19}. La elevación de la PP refleja en buena medida el estado de rigidez de las grandes arterias, especialmente la aorta, por lo que su reducción puede interpretarse como una medida de incremento de elasticidad de dichos vasos.

Varios estudios recientes han examinado el papel de los diferentes fármacos antihipertensivos sobre la PP. El primero de ellos constituye un análisis a posteriori del estudio de la Veterans Administration²⁰, uno de los primeros en comparar el efecto antihipertensivo de varios fármacos entre sí. En este análisis, Cushman et al²¹ observan que la hidroclorotiazida y la clonidina eran los fármacos que más reducían la PP. En este estudio, llevado a cabo a principios de la década de los noventa, los ARA no se encontraban representados. En una publicación reciente, de la Sierra et al²² examinan, en un estudio observacional, el efecto de las distintas familias de fármacos en monoterapia sobre la PP. Los principales resultados muestran una di-

ferencia no significativa entre las distintas clases de antihipertensivos, si bien el descenso es algo mayor con los fármacos diuréticos, seguidos por calcioantagonistas y antagonistas de los receptores de angiotensina. Estos datos concuerdan con los de Resnick y Lester²³, en los que se comparan 4 grupos diferentes de antihipertensivos; si bien todos reducen la PA, sólo los IECA, calcioantagonistas y los antagonistas de los receptores de angiotensina mejoran la elasticidad arterial, mientras que los betabloqueantes no la afectan. En el presente estudio la reducción de la PP observada con candesartán a las 12 semanas está de acuerdo con los resultados observados por de la Sierra et al²² a las 8 semanas de tratamiento con antagonistas receptores de angiotensina, así como con los resultados de un ensayo clínico que mostraron una superioridad de candesartán sobre losartán en la reducción de la PP ambulatoria²⁴. En cualquier caso, el hecho de que los pacientes diabéticos o con factores de riesgo asociados tengan una mayor reducción de la PP sugiere que el fármaco presenta un perfil de efectividad superior en aquellos pacientes en los que la reducción de la PA es más perentoria.

Además de la reducción de la PP cabe destacar que el tratamiento con candesartán ha permitido controlar la PA (cifras inferiores a 140/90 mmHg) en el 30,4 % de los pacientes, con un 58 % adicional de pacientes que han permanecido en estadio 1 (cifras inferiores a 160/100 mmHg). Estos resultados reflejan la dificultad en el control de la PA, especialmente la PAS en pacientes de avanzada edad, como los que representa la presente cohorte. Estos datos concuerdan con las cifras recientemente publicadas de control de HTA en España, el estudio Controlpres 2001²⁵, según las cuales un control estricto de la PA (inferior a 140 mmHg la PAS y a 90 mmHg la PAD) se observa en el 28,8 % de los pacientes hipertensos atendidos en el ámbito de la asistencia primaria, en una muestra de 3.085 pacientes. En el presente estudio, en una muestra de 9.013 hipertensos del mismo ámbito sanitario, el control estricto es algo mejor (30,4 %)²⁵.

Finalmente es necesario resaltar el comportamiento claramente diferente del subgrupo de pacientes con HSA. En efecto, al analizar esta cohorte particular de pacientes hemos podido comprobar que el descenso de la PP es prácticamente el doble que en el resto de pacientes. Esto es debido a una reducción de la PAS similar a la del resto de pacientes con un efecto prácticamente nulo sobre la PAD. Este efecto del fármaco de reducir la PAS sin modificar la PAD en pacientes con HTA sistólica aislada puede tener una importancia capital en términos de prevención de la enfermedad cardio-

vascular dado que una reducción excesiva de la PAD en estos pacientes se asocia con un incremento de morbilidad^{26, 27}.

En conclusión, el tratamiento con candesartán es efectivo y seguro en la reducción de la PP, especialmente en pacientes diabéticos y con factores de riesgo asociados. Cabe destacar el efecto en pacientes con HSA, donde es capaz de reducir de forma intensa la PP sin modificar de forma sustancial la PAD. Este hecho puede tener importantes implicaciones en términos de prevención cardiovascular en individuos de edad avanzada con HSA.

Bibliografía

1. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz JL, de Andrés B, del Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin (Barc)* 1999;112: 489-94.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijss L, Hond ED, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
4. Shibouta Y, Inada Y, Ojima M, Wada T, Noda M, Sanada T, et al. Pharmacological profile of a highly potent and long-acting angiotensin II receptor antagonist, CV-11974, and its prodrug, TCV-116. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266: 114-20.
5. Belz GG, Breithaupt-Grogler K, Butzner R, Fuchs W, Hausdorf C, Mang C. The pharmacological potency of various AT(1) antagonists assessed by Schild regression technique in man. *JRAAS* 2000;1:336-41.
6. Lacourciere Y, Asmar R, for the candesartan/losartan study investigators. 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. *Am J Hypertens* 1999;12:1181-7.
7. Zanchetti A, Omboni S, on behalf of the Italian candesartan Study Group. Comparison of candesartan versus enalapril in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14: 129-34.
8. Weir M, Weber MA, Neutel JM, Vendetti J, Michelson EL, Wang RY, for the ACTION Study Investigators. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. *Am J Hypertens* 2001;14:567-72.
9. Veldt DG, White WB, Ridley E, Rahman M, Harris S, Vendetti J, et al. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan: CLAIM Study II. *J Human Hypertens* 2001;15:475-80.
10. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
11. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:1056-64.
12. Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, Hansson L, Breteler M, James O, Lithell H, et al. Cognitive function and health-related quality of life in elderly patients with hypertension-baseline data from the study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Blood Pressure* 2002;11:157-65.
13. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationales and design. *Charm Programme Investigators. J Card Fail* 1999;5:276-82.
14. Tanser PH, Campbell LM, Carranza J, Karrash J, Toutouzas P, Watts R, for the Multicentre Cough Study Group. Candesartan cilexetil is not associated with cough in hypertensive patients with enalapril-induced cough. *Am J Hypertens* 2000;13:214-8.
15. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Guidelines Subcommittee. J Hypertens* 1999;17:151-83.
16. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997.
17. Belcher G, Hubner 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):85S-9S.
18. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100:354-60.
19. Benetos A, Rudnicki A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560-4.
20. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kocher MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993;328:914-21.
21. Cushman WC, Materson BJ, Williams DW, Reda DJ. Pulse pressure changes with six classes of antihypertensive agents in a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2001;38:953-7.
22. De la Sierra A, Artés M, López JS, Arcos E, Muñoz A. Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la presión de pulso. *Med Clin (Barc)* 2002;119:41-5.
23. Resnick LM, Lester MH. Differential effects of antihypertensive drug therapy on arterial compliance. *Am J Hypertens* 2002;15:1096-100.
24. Asmar R, Lacourciere Y, on behalf of the Candesartan cilexetil in Hypertension Ambulatory Measurement of Blood Pressure (CHAMP) Study Investigators. A new approach to assessing antihypertensive therapy: effect of treatment on pulse pressure. *J Hypertens* 2000;18:1683-90.
25. Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres 2001. *Hipertensión* 2002;19:390-9.
26. Vokó Z, Bots ML, Hofman A, Koudstaal PJ, Witterman JCM, Breteler MMB. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999;34:1181-5.
27. Somes GW, Pahor M, Shorr IR, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-9.