

# O emprego de combinação de drogas: uma necessidade para o melhor controle da pressão arterial sistólica em hipertensos de alto risco cardiovascular – estudo *VALUE*

Wille Oigman  
*Clínica Médica da UERJ*

## Introdução

O controle adequado da pressão arterial tem sido reconhecido como um desafio ainda longe do seu ideal. Historicamente, os médicos focalizaram sua atenção quase que exclusivamente no controle da pressão arterial diastólica em detrimento da pressão sistólica. Dados recentes do estudo *Framingham* apontam que em hipertensos com idade superior a 55 anos a pressão arterial sistólica é o fator preditivo mais importante que a pressão diastólica para o desenvolvimento de complicação cardiovascular.

Da mesma maneira, vários estudos prospectivos desenhados para observar desfechos primários em pacientes com hipertensão sistólica isolada mostraram os reais benefícios da expressiva redução da pressão sistólica, não apenas para o lado hemodinâmico-cardiovascular, mas também na preservação da função cognitiva.

A partir dessas evidências, o controle, também, da pressão sistólica passou a ser uma condição essencial para o sucesso de qualquer intervenção farmacológica em pacientes hipertensos e principalmente naqueles considerados de alto risco.

## O estudo *VALUE*

O estudo *VALUE* é um dos maiores ensaios clínicos em andamento cujo objetivo é o de avaliar se vários agentes anti-hipertensivos podem apresentar diferentes desfechos cardiovasculares. Ele representa o estudo de maior esforço para contemplar tal necessidade.

O racional do estudo se baseia no conceito de que a pressão arterial é a ponta do *iceberg* de múltiplas anormalidades fisiopatológicas na síndrome hipertensiva. Além disso, está reconhecido que estas anormalidades, independentemente, podem causar dano ao sistema cardiovascular. Ao lado disso, muitas drogas anti-hipertensivas quando empregadas em doses adequadas diminuem a pressão arterial na mesma magnitude, mas frequentemente divergem quanto aos efeitos observados sobre a função vascular, coagulação e algumas funções metabólicas, neuro-humorais e hemodinâmicas ligadas à HA.

Especificamente, o estudo *VALUE* investiga se a redução da pressão arterial com o valsartan, um antagonista de receptor de angiotensina, será capaz de prevenir desfechos cardiovasculares em maior magnitude do que o tratamento com o antagonista de canal de cálcio amlodipina (Tabela 1).

## O protocolo

O racional e o desenho do estudo *VALUE*, incluindo medidas dos desfechos primários e secundários, métodos estatísticos, características basais dos pacientes, perfil cardiovascular e definições de eventos, já foram publicados anteriormente.

Em resumo (Tabela 2), a principal característica da população elegível para o estudo consistiu de: homens e mulheres acima de 50 anos de idade com hipertensão arterial essencial tratada ou não e com alto risco para eventos cardiovasculares. Pacientes previamente não tratados tinham de ter uma pressão arterial sistólica supina entre 160 e 210 mmHg e diastólica  $\leq 115$  mmHg. Pacientes que já estavam em tratamento anti-hipertensivo não tinham limites inferiores de pressão arterial, mas os limites superiores não poderiam estar acima de 210/115 mmHg, pressões sistólica e diastólica respectivamente. Este estudo introduziu um novo conceito de avaliação de risco cardiovascular, considerando não somente os fatores de risco existentes, mas também levando em consideração as condições predisponentes e a presença de outras doenças. Os fatores de risco incluíram o diabetes, o tabagismo atual, o coles-

terol total elevado definido com valor acima de 240 mg%, a hipertrofia ventricular esquerda, a proteinúria e a creatinina sérica > 1,7 mg%. Entre as doenças encontravam-se a doença arterial coronária, a história de doença arterial periférica oclusiva, a história de acidente vascular cerebral ou de isquemia transitória (TIA) e a hipertrofia ventricular esquerda com o padrão de sobrecarga (Tabela 3).

Após um período de duas semanas de seleção, os pacientes que preencheram os critérios de seleção/exclusão foram randomizados para valsartan 80 mg/dia ou para amlodipina 5 mg/dia. Dependendo da resposta da pressão arterial, os pacientes eram titulados ou para valsartan 160 mg/dia ou para amlodipina 10 mg/dia. Etapas de titulação adicional incluíram uma fase aberta com hidroclorotiazida 12,5 a 25 mg/dia e ainda, se necessário, qualquer outro anti-hipertensivo, exceto outro bloqueador de receptor de angiotensina, de um bloqueador de canal de cálcio ou de um inibidor da ECA. A pressão arterial-alvo a ser atingida era < 140/90 mmHg (Figura 1).

Os pacientes foram randomizados para um dos regimes de tratamento e estão sendo seguidos por um período mínimo de 4 e máximo de 6 anos ou até quando 1.450 pacientes tiverem apresentado um evento primário. O estudo foi desenhado com um poder estatístico de 90% para demonstrar uma diferença de 15% entre os grupos de tratamento, ou seja, que os pacientes em uso de valsartan terão uma redução de risco relativo de 15% em eventos primários comparados aos em uso com amlodipina, num período médio de cinco anos de tratamento (Tabela 2).

## O desfecho primário

O desfecho primário foi definido com ênfase na mortalidade e morbi-

**Tabela 1 – Definição dos desfechos primários e secundários do estudo VALUE**

### Hipótese primária

Em pacientes hipertensos de alto risco, para o mesmo nível de controle da pressão arterial, valsartan será mais eficaz em reduzir a morbidade e a mortalidade cardíacas do que a amlodipina

### Hipótese secundária

Para o mesmo nível de controle da pressão arterial, valsartan será mais eficaz do que a amlodipina em reduzir:

- Mortalidade geral
- Morbidade e mortalidade cerebrovasculares
- Outros eventos coronários além de IAM
- Insuficiência renal

**Tabela 2 – Critérios de inclusão do estudo VALUE**

- ≥ 50 anos de idade
- Pacientes hipertensos
  - Não tratados: com PAS entre 160 e 210 mmHg e PAD entre 95 e 115 mmHg
  - Tratados: com PA ≤ 210/115 mmHg
- Com alto risco para eventos cardíacos
  - H, 50-59 anos ≥ 3 fatores de risco ou 1 doença CV
  - M, 50-59 anos ≥ 2 fatores de risco e 1 doença ou 2 doenças CV
  - H ou M, 60-69 anos ≥ 2 fatores de risco ou 1 doença CV
  - H ou M, ≥ 70 anos ≥ 1 fator de risco ou 1 doença CV

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica  
H = homem; M = mulher; CV = cardiovascular

**Tabela 3 – Critérios de inclusão do estudo VALUE**

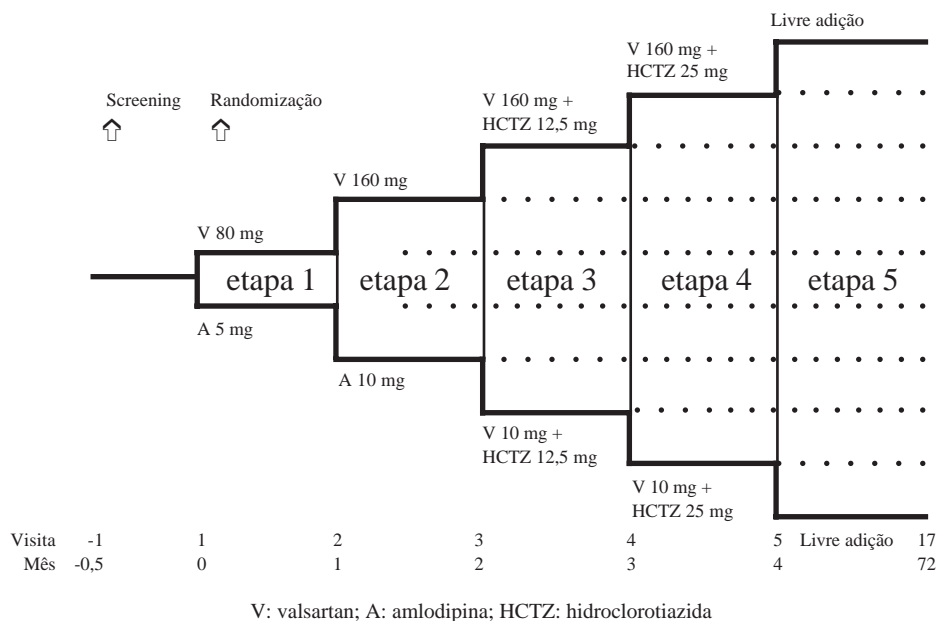
### Fatores de risco

- Diabetes melito
- Tabagismo
- Hipercolesterolemia
- Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) no ECG
- Proteinúria
- Creatinina sérica ≥ 2 mg/dl

### Doenças cardiovasculares

- Doença de artéria coronária
- Doença arterial periférica
- Doença cerebrovascular
- HVE com padrão de *strain*

ECG: eletrocardiograma; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; *strain*: sobrecarga



**Figura 1** – Cronograma de tratamento em etapas do estudo VALUE.

dade cardiovasculares. A hipótese no estudo *VALUE* é de que, para o mesmo nível de controle de pressão arterial, o valsartan será mais eficaz em reduzir a morbidade e mortalidade cardiovasculares que a amlodipina. O desfecho primário definido como um composto de infarto do miocárdio evidente ou abortado por angioplastia ou revascularização, hospitalização por ICC, ou morte por doença arterial coronária.

Em constância com o estudo *LIFE*, o AVC não faz parte do desfecho primário no *VALUE*. Dessa maneira caracterizando o estudo *VALUE* como o único cujos desfechos primários envolvem exclusivamente morte ou complicação de origem cardíaca (Tabela 1).

## Resultados preliminares

Cerca de 15.314 pacientes em 31 países foram randomizados no estudo *VALUE*. A idade média é de 67,2 anos e o índice de massa corporal (IMC) de 28,6 kg/m<sup>2</sup>. Cerca de 45,8% apresentam história de doença arterial

coronária (DAC) e um terço, níveis elevados de colesterol. O emprego de diabetes como doença de qualificação na entrada do estudo levou à randomização de 31,7% de pacientes diabéticos.

Os resultados preliminares mais recentes correspondem a 13.449 pacientes que apresentavam documentação dos níveis de pressão arterial no período basal, por 24 e 30 meses de seguimento. Na análise dos primeiros 24 meses de seguimento, cerca de 1.864 pacientes foram excluídos desta avaliação inicial devido à ocorrência de 524 mortes e porque 1.012 descontinuaram por razão diferente de morte e 328 por falta de documentação suficiente para análise. Entre aqueles que já atingiram um seguimento de 30 meses, a análise foi feita em 12.570 pacientes, excluindo-se 529 por morte, 1.080 por outras razões e em 1.130 houve a falta de documentação suficiente para análise. O aparente pequeno número de mortes observadas entre o 24º e o 30º mês de seguimento provavelmente reflete o elevado

número de dados ainda indisponíveis na época da elaboração do relatório.

## Controle da pressão arterial

A figura 3 apresenta o comportamento das pressões sistólica e diastólica durante os primeiros 30 meses de tratamento. Ficou flagrante que a pressão arterial sistólica apresentou pouco progresso em termos de redução, entre o 6º e o 12º mês de tratamento ativo. Dessa maneira, empreendeu-se um esforço concentrado para melhorar o desempenho do controle da pressão sistólica, uma vez que o sucesso do estudo dependia quase que exclusivamente deste item. Uma discussão paciente a paciente foi feita em todos os centros envolvidos no estudo no sentido de que os pacientes fizessem uso correto do tratamento previsto pelo protocolo. Nessa fase, foi detectado que muitos dos pacientes sem controle adequado da pressão sistólica estavam submedicados ou não tinham ainda cumprido todas as etapas previstas pelo estudo.

## Tendências da pressão arterial

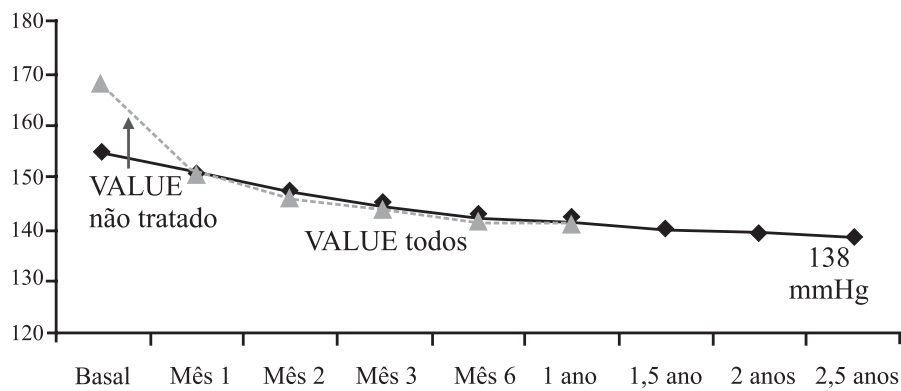
A figura 2 ilustra a tendência da pressão arterial nos 13.499 pacientes que tinham dados até o 24º mês de tratamento. A linha pontilhada que vai até o final do gráfico corresponde aos 12.570 pacientes com dados até o 30º mês de tratamento. Cerca de 92% dos pacientes (12.398 indivíduos) recebiam algum tratamento anti-hipertensivo antes de serem incluídos na fase ativa do estudo. A pressão arterial dos 8% restantes (1.051 indivíduos) que estavam sem medicação prévia mostra que era 14,6/8,4 mmHg, respectivamente sistólica e diastólica, ou seja, mais elevadas que as dos tratados.

## Controle da pressão arterial e uso de medicação

A relação entre o *status* do tratamento e o controle da pressão arterial está ilustrada na figura 4. Os percentuais dos pacientes em uma determinada etapa do tratamento estão registrados no lado esquerdo do gráfico, enquanto os percentuais do controle pressórico estão à direita. Os resultados apresentados referem-se à fase 2 de tratamento. Neste ponto do estudo 66,3% dos pacientes estavam recebendo monoterapia isolada (39,7%) ou associada a diurético (26,6%). A outros 15,1% foi adicionada outra droga permitida pelo protocolo, e a 4,3% dos pacientes os médicos prescreveram uma das drogas previstas pelo protocolo, porém em doses diferentes daquelas previamente estipuladas (por exemplo, em paciente com dose máxima da droga do estudo associada a diurético, por decisão médica, reduziu-se à metade a dose da droga do estudo, mantendo-se a dose original do diurético).

Dessa maneira, um total de 81,4% dos pacientes estavam seguindo adequadamente o protocolo do estudo e 85,5% destes estavam recebendo droga prevista pelo protocolo *VALUE*. Os restantes 15,6% dos pacientes estavam sendo seguidos pelos médicos, mas não recebendo droga prevista pelo estudo. Destes 6,3% recebendo droga não prevista pelo protocolo, 3,7% estavam sob descontinuação temporária, 8,3% em descontinuação permanente e em 0,3% as informações estavam perdidas.

Esses dados conferem ao estudo *VALUE* um recorde na taxa de controle da pressão sistólica em níveis não encontrados em qualquer outro grande estudo para hipertensão arterial já finalizado ou em andamento. A figura 3 mostra os valores a cada 6 meses da pressão sistólica, diastólica e a combinação das duas.

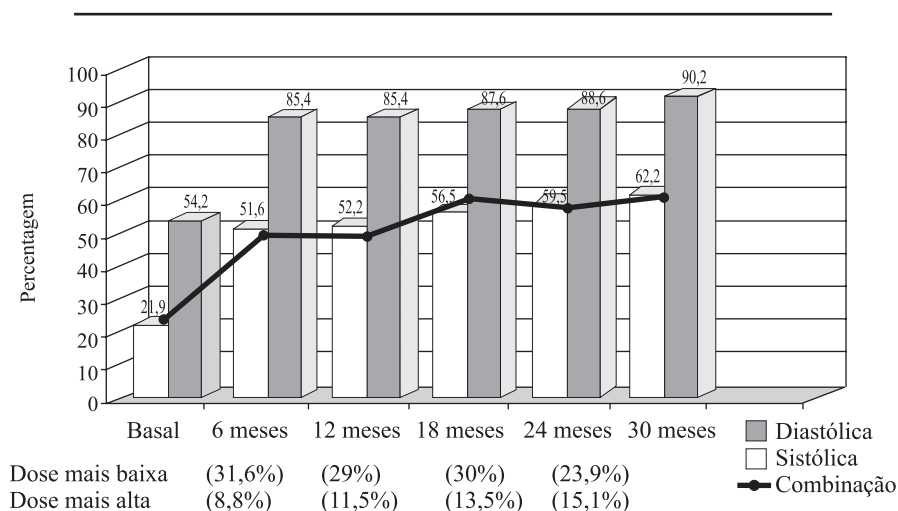


**Figura 2** – Comportamento da PA sistólica.

Deve-se notar que, após quatro meses de tratamento, ambos os grupos tratados e não tratados já apresentam pressões similares. E, após 12 meses de tratamento, as pressões são idênticas para ambos os grupos. Outro fato digno de nota refere-se ao comportamento da pressão arterial após a iniciativa de um tratamento farma-

cológico mais agressivo, tentando trazer a pressão sistólica abaixo de 140 mmHg. Entre o 4º e o 12º mês de tratamento, observa-se mínima variação na pressão arterial. Contudo, é claramente constatada expressiva queda e melhor controle da pressão sistólica após a iniciativa de tratamento mais agressivo (Figura 3).

Controle da PA no estudo *VALUE*  
(PAS < 140, PAD < 90, combinação PAS+PAD)



**Figura 3** – Taxa de controle da pressão arterial (% <140 ou 90 mmHg) a partir do período basal até o 30º mês de tratamento. A linha mostra o percentual de controle da combinação pressões sistólica e diastólica. Os percentuais de utilização da dose mais baixa e mais elevada estão apresentados na parte inferior da figura.

Deve-se notar pela figura 4 que o percentual de pacientes em monoterapia vem progressivamente reduzindo-se à medida que o objetivo a ser atingido necessita de mais medicação.

## Análise comparativa com outros estudos

O estudo *LIFE*, encerrado em 2002, empregou um outro bloqueador de receptor de angiotensina, o losartan, e avaliou preferencialmente pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, e foi comparado ao betabloqueador atenolol<sup>7</sup>. Apesar do mesmo controle pressórico, losartan mostrou-se superior ao atenolol em promover maior regressão na hipertrofia ventricular esquerda. Contudo, este efeito não se traduziu em redução na morte de origem cardíaca. O maior benefício deste estudo foi uma superior e estatisticamente significativa redução no número de acidente vascular cerebral naqueles que usaram losartan.

Há muitas diferenças entre os estudos *VALUE* e *LIFE*, que levantam expectativas de que várias perguntas ainda sem respostas após o *LIFE* poderão ser esclarecidas pelo *VALUE*. O número de pacientes no *VALUE* é 50% maior do que no *LIFE* e, portanto, tem maior poder de análise. O estudo foi desenhado com um poder maior que 90% em detectar 15% de diferença na redução do evento primário (uma taxa de 12,5% no grupo amlodipina contra 10,63% no grupo valsartan). O *LIFE* tinha apenas 80% de poder para detectar diferenças nos desfechos primários.

É digno de nota referir que o acidente vascular cerebral não faz parte do desfecho primário do estudo *VALUE* que privilegiou apenas os benefícios do tratamento para os desfechos cardíacos. Os resultados do estudo *LIFE* não evidenciaram maiores reduções em mortalidade cardiovascular e in-

farto do miocárdio com losartan e, dessa maneira, sugerem que os benefícios na redução da HVE promovidos principalmente pelo losartan possam ter sido balanceados pelo efeito protetor na redução do trabalho cardíaco e pelas propriedades antiarrítmicas conferidas aos betabloqueadores.

No estudo *VALUE* comparam-se valsartan e amlodipina, diferente do estudo *LIFE*, que estudou losartan contra um betabloqueador. É reconhecido que amlodipina aumenta o tônus simpático e a frequência cardíaca. Dados do estudo *Framingham* mostram forte correlação entre aumento na frequência cardíaca e morte súbita.

A inibição do sistema renina-angiotensina promovida pelo valsartan deverá ser neutra sobre o tônus simpático cardíaco e, além disso, há evidências de que o valsartan atenua o aumento de catecolaminas em pacientes com insuficiência cardíaca. Estas diferenças poderão se refletir nos resultados finais do *VALUE*.

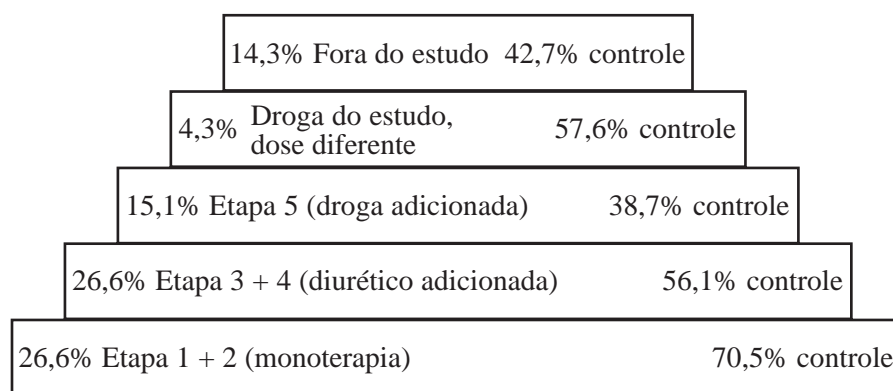
Uma análise recente revelou um dado muito significativo entre os dois estudos referente ao controle da pressão arterial. Ao final do estudo *LIFE*, a pressão arterial ficou aproxi-

madamente em torno de 145/82 mmHg. No estudo *VALUE*, ao final de 30 meses, atingiu-se valor médio de pressão de 138/79 mmHg (Figura 5). A taxa de controle das pressões sistólica e diastólica foi expressivamente superior no estudo *VALUE* (Tabela 4). Estes dados apontam que o *VALUE* deverá atingir reduções pressóricas necessárias para uma análise mais poderosa.

## Comentários

A presente revisão do estudo *VALUE* nos leva a uma série de reflexões, que vão desde o estado atual do tratamento da hipertensão arterial até como atingir objetivos anteriormente muito difíceis de serem atingidos.

Inicialmente, dos 12.398 pacientes que já recebiam tratamento antes de serem randomizados para o estudo *VALUE*, apenas 21,9% estavam com a pressão sistólica abaixo de 140 mmHg comparados aos 54,2% que apresentavam a pressão diastólica < 90 mmHg. Estes achados confirmam as evidências de que os médicos têm mais sucesso no controle da pressão diastólica do que no da sistólica.

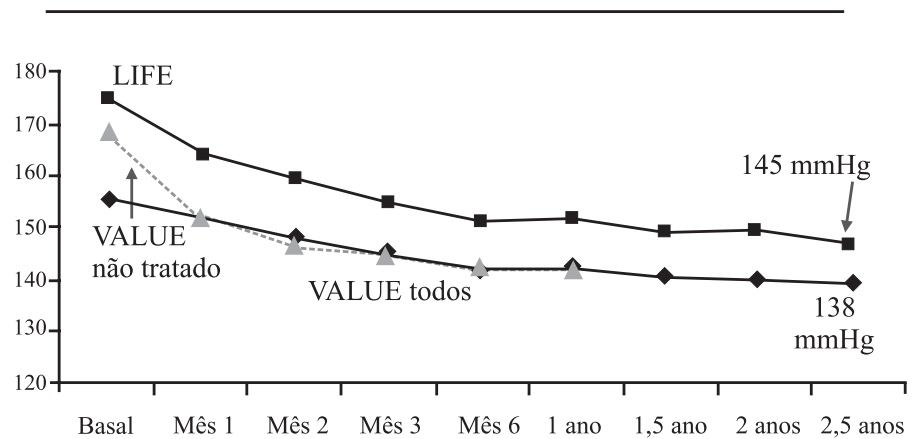


**Figura 4** – Utilização de droga e controle da pressão arterial no estudo *VALUE*. Os números à esquerda são percentuais de pacientes em todas as etapas de tratamento, enquanto os números à direita são percentuais de controle da pressão arterial sistólica.

Esses achados iniciais e o pouco avanço na redução da PAS entre o 6º e 12º mês de tratamento levaram à recomendação para uma maior agressividade no tratamento dos pacientes do estudo *VALUE*. Seguindo-se um algoritmo previsto pelo protocolo, recomendou-se fortemente aos médicos que buscassem um controle efetivo da PAS para que o *VALUE* tivesse um resultado altamente positivo.

Ficou evidente que o cumprimento das etapas previstas pelo estudo determinou progressivamente uma maior queda da pressão sistólica e um expressivo aumento no percentual de pacientes com a PAS < 140 mmHg. Após 24 meses de tratamento a taxa de controle da PAS atingia 59,3%, e um acréscimo no controle para 62,2% foi observado naqueles que atingiram 30 meses de tratamento (Tabela 4). Dados mais recentes (não publicados) mostram que o controle da pressão arterial sistólica já atingiu a 70% dos 12.572 pacientes em fevereiro de 2003.

### PA sistólica: comparação VALUE e LIFE

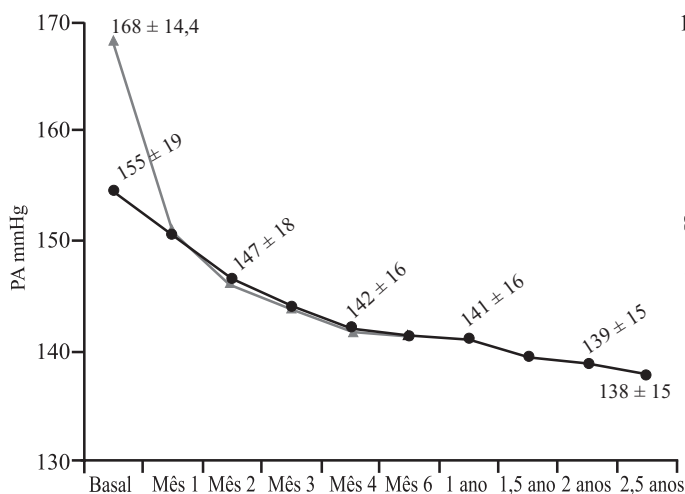


**Figura 5** – Curvas comparativas do comportamento da pressão sistólica ao longo do tempo dos estudos *LIFE* e *VALUE*.

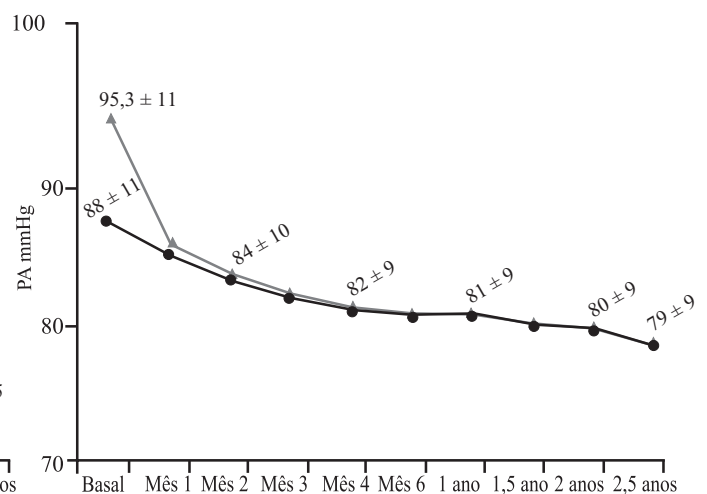
**Tabela 4** – Taxas de controle da PA na combinação pressões sistólica e diastólica dos estudos *LIFE* e *VALUE*.

<i>LIFE</i>	<i>VALUE</i>
Final do estudo	30 meses
(PA ≤ 140/90 mmHg)	(PA < 140/90 mmHg)
<b>45%-48%</b>	<b>60,5%</b>

### PA sistólica



### PA diastólica



**Figura 6** – Tendência de queda no período basal até o 24º mês de tratamento das pressões sistólica e diastólica em 13.449 pacientes; o gráfico também mostra os dados em 12.750 pacientes que já atingiram 30 meses de tratamento (linha pontilhada). A linha superior do período basal em triângulos corresponde aos pacientes que não estavam medicados ao serem admitidos no estudo *VALUE*.

Esses achados colocam o estudo *VALUE* como o de melhor controle de PAS comparado com os estudos já publicados. A queda média da PAS observada no *VALUE* é 16 mmHg menor do que nos estudos *STOP-2* e *NORDIL*, 12 mmHg menor que no *SYST-EUR* e 11 mmHg menor que no *CAPP*). Os resultados no 30º mês de tratamento são poucos milímetros menores que os dos estudos *SHEP* e *HOT*. Em comparação ao *LIFE* é 6 mmHg menor do que o grupo losartan e 7,3 mmHg menor do que a PAS final no grupo atenolol. Os resultados do *VALUE* são comparáveis aos do estudo *INSIGHT*.

Por outro lado, a comparação entre o *VALUE* e o estudo *ALLHAT* não é tão simples. Apesar de a PAS final atingida pelo *ALLHAT* ter sido menor

do que a do *VALUE* (135,9 vs. 139 mmHg), a PAS basal no primeiro foi de 146,2 e no segundo 155,2 mmHg. Na realidade, a redução da PS no *ALLHAT* foi de 10,3, enquanto no *VALUE* de 16 mmHg.

Todos os grandes estudos em HA enfatizam a necessidade da combinação terapêutica para se atingir a pressão-alvo e o estudo *VALUE* anteviu essa dificuldade, recomendando logo que possível a adição de diurético tiazídico. Apesar dessa recomendação, observou-se nos primeiros meses do estudo *VALUE* uma preferência dos médicos pelo controle da pressão diastólica. Deve ser mencionado que alguns hipertensos no *VALUE* devam ser genuinamente hipertensos resistentes, apesar de receberem medicação extra em cima da dose máxima da

droga do estudo e do diurético. Nestes pacientes foram encontrados apenas 38,7% controles na PAS. Por isso, tem sido enfatizada a recomendação de acrescentar uma quarta ou quinta droga.

Os resultados observados nas análises intermediárias do estudo *VALUE* demonstram que esforços organizacionais, principalmente educacionais, em melhorar o controle da pressão sistólica mostraram-se eficientes. A iniciativa em reduzir a PAS tem sido bem recebida pelos profissionais envolvidos no estudo e a PAS continua a diminuir.

Portanto, uma das grandes lições apreendidas pelo estudo *VALUE* foi a de que o estabelecimento de um algoritmo no uso de drogas é um componente importante na melhora do controle da pressão arterial.

## Leitura recomendada

1. Levy D, Kannel WB. Cardiovascular risks: new insight from Framingham. *Am Heart J* 1988;116:266-72.
2. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;226:3255-64
3. Forrete F, Seux ML, Staessen JA. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur). *Lancet* 1998;352:1347-51.
4. Mann J, Julius, for the VALUE Trial Group: The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. *Blood Pressure* 1998;7:176-83.
5. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H et al. Characteristics of 15314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE Trial. *Blood Pressure* 2001;10:83-91.
6. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H et al. VALUE Trial: Long-Term Blood pressure Trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003;16:544-8.
7. Dahlof B, Devereaux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:996-1003.
8. Anand S, Fisher LD, Chiang YT et al. for the Val-HeFT Investigators Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) *Circulation* 2003;107(9):1278-83.
9. Colhoun HM, Dong W, Pouter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998;16:747-52.
10. Joffres MR, Gharidian P, Fodor JG, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997;10:1097-1102.
11. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure: the sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
12. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-1963.
13. Hansson L et al. for the STOP-Hypertension-2 study group: randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2) study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6
14. Hansson L et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and B-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
15. Staessen JA, Fagard R, Thijs L for the Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) Trial Investigators. Randomized doubled-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with systolic hypertension. *Lancet* 1997;350: 757-64.
16. Hansson L. et al. for the Captopril Prevention (CAPPP) study group: effect of angiotensin-converting-enzyme

- inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *Lancet* 1999; 353:611-6
17. Hansson L Zanchetti A, Carruthers SG et al. for the HOT Study Group: effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1999;352:1755-62.
  18. Brown MJ, Palmer CR et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with once-daily calcium channel blockade or diuretic in the international nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366-42
  19. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lowering-Lipid to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002;288:2881-997.