

# Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo – Antagonistas dos canais de cálcio

## Interactions and associations of drugs in antihypertensive treatment – Calcium channel blockers

Maria Teresa Nogueira Bombig<sup>1</sup>, Rui Póvoa<sup>2</sup>

### RESUMO

Os antagonistas dos canais de cálcio (ACC) são agentes anti-hipertensivos particularmente efetivos em idosos e naqueles com atividade da renina plasmática baixa. São também úteis em *angina pectoris*, taquicardia supraventricular recorrente, fenômeno de Raynaud, enxaqueca, insuficiência cardíaca diastólica e espasmo esofágico. As principais contraindicações para o uso de ACC são bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau (verapamil e diltiazem) e insuficiência cardíaca diastólica com moderada a importante disfunção sistólica. Embora sejam usualmente bem tolerados, uma variedade de efeitos adversos pode ocorrer. Tonturas, cefaleia, rubor facial e edema periférico são os mais comuns.

### PALAVRAS-CHAVE

Antagonistas dos canais de cálcio, hipertensão arterial, farmacologia.

### SUMMARY

The calcium channel blockers (CCB) are antihypertensive agents particularly effective in elderly patients and those with low plasma renin activity. They are also useful in *angina pectoris*, recurrent supraventricular tachycardia, Raynaud's phenomenon, migraine, diastolic heart failure and esophageal spasm.

The main contraindications for the use of CCB are atrioventricular blocks (verapamil and diltiazem) and heart failure with moderate to marked systolic dysfunction. Although they are usually well tolerated, a variety of adverse effects may occur. Dizziness, headache, flushing and peripheral edema are the most common.

### KEYWORDS

Calcium channel blockers, hypertension, pharmacology.

A hipertensão arterial é doença de alta prevalência e comumente se associa a várias comorbidades, por isso são comuns os casos de pacientes polimedicados. O conhecimento da natureza e da gravidade potencial das associações medicamentosas e a escolha da associação mais benéfica e menos prejudicial são de extrema importância.

### MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os antagonistas dos canais de cálcio (ACC) impedem o fluxo de cálcio para dentro das células, incluindo células musculares

cardíacas, células do sistema de condução do coração e da musculatura lisa do vaso, por bloqueio competitivo com o cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) que entra pelos canais lentos voltagem-dependentes. Portanto, reduzem a excitabilidade do coração e a frequência cardíaca. O período de relaxamento é prolongado, o que leva à perda da velocidade de condução dos sinais do marca-passo fisiológico por todo o miocárdio<sup>1</sup>.

Há pelo menos seis tipos de canais voltagem-dependentes; em consequência, os ACC exibem características químicas e farmacológicas diferentes, dependentes do local onde atuam<sup>2</sup>. A ação anti-hipertensiva dos ACC é decorrente da diminuição

Recebido: 7/8/2009 Aceito: 17/10/2009

<sup>1</sup> Doutora e assistente da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

<sup>2</sup> Professor da Disciplina de Cardiologia da Unifesp.

Correspondência para: Rui Póvoa. Rua Pedro de Toledo, 276 – 04039-000 – Vila Clementino, São Paulo, SP. E-mail: rmspovoa@hotmail.com

da resistência vascular periférica pela redução da concentração de  $Ca^{+}$  nas células musculares lisas do vaso, relaxando a musculatura lisa e promovendo vasodilatação.

Além de diminuir o influxo de  $Ca^{+}$  no músculo liso arteriolar e no miocárdio, os ACC têm a propriedade de diminuir a atividade adrenérgica e de ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>3</sup>. A redução da atividade adrenérgica ocorre por bloqueio pós-ganglionar da liberação de bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos<sup>3,4</sup>. O verapamil é capaz de bloquear o SRAA em vários níveis. Além de atuar sobre o tônus simpático, diminui a disponibilidade do  $Ca^{+}$  no túbulo contornado distal, o que reduz a secreção de renina em nível da mácula densa<sup>5</sup>.

Os ACC são usados em tratamento da hipertensão, *angina pectoris*, arritmias cardíacas (para controlar a frequência cardíaca na fibrilação atrial) e outras doenças não cardíacas (doença pulmonar obstrutiva, enxaqueca)<sup>6</sup>.

## TIPOS DE ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os ACC podem ser divididos em duas categorias de acordo com seus efeitos fisiológicos predominantes: os diidropiridínicos, que preferencialmente bloqueiam os canais de cálcio tipo L na vasculatura e são predominantemente vasodilatadores (anlodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nitrendipino, nimodipino, nisoldipino); e os não diidropiridínicos, tais como verapamil e diltiazem, que bloqueiam seletivamente os canais de cálcio tipo L no miocárdio e afetam a contratilidade e a condução cardíaca<sup>7-9</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1.** Principais fármacos antagonistas dos canais de cálcio disponíveis no Brasil e doses utilizadas<sup>10</sup>

Medicamentos	Posologia		Número de tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Bloqueadores dos canais de cálcio			
Fenilalquilaminas			
Verapamil Retard	120	480	1-2
Benzotiazepinas			
Diltiazem SR ou CD			
Diidropiridinas			
Anlodipino	2,5	10	1
Felodipino	5	20	1-2
Isradipino	2,5	20	2
Lacidipino	2	8	1
Nifedipino Oros	30	60	1
Nifedipino Retard	20	40	2
Nisoldipino	5	40	1-2
Nitrendipino	10	40	2-3
Lercanidipino	10	30	1
Manidipino	10	20	1

## EFEITOS ADVERSOS E CONTRAINDICAÇÕES

Os eventos adversos observados com os ACC variam conforme o agente utilizado. Os principais incluem cefaleia, tontura, rubor facial, que são mais frequentes com diidropiridinas de ação curta, além de edema de extremidades e raramente hipertrofia gengival<sup>10</sup>. Outros incluem náuseas, diarreia, obstipação, hipotensão ortostática, bradicardia, piora da insuficiência cardíaca e até parada cardíaca em altas doses.

Precauções devem ser tomadas na insuficiência cardíaca (fração de ejeção < 35%) e em pacientes com infarto do miocárdio prévio ou angina instável<sup>11,12</sup>.

O edema periférico associado com os ACC é um efeito adverso relativamente comum, sendo menos frequente com o verapamil, e está relacionado com a redistribuição do fluido do espaço vascular dentro do interstício<sup>11-13</sup>.

Por outro lado, o edema é menos comum quando o ACC diidropiridínico é dado com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA)<sup>14</sup>. Esse efeito relaciona-se provavelmente com a venodilatação induzida pelo IECA, que auxilia a remoção do fluido sequestrado no leito capilar pela dilatação arteriolar promovida pelo ACC.

## EFEITOS NA FUNÇÃO CARDÍACA

O verapamil e, em menor grau, o diltiazem podem reduzir a contratilidade e a condutibilidade do coração<sup>12</sup>. Em consequência, são relativamente contraindicados a pacientes que estão tomando betabloqueadores ou que possuem grave disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, doença do nó sinusal e bloqueio AV de segundo ou terceiro grau.

Os efeitos inotrópicos negativos dos ACC e do aumento da atividade simpática induzida pelos diidropiridínicos de ação curta têm restringido o uso desses agentes no tratamento da insuficiência cardíaca. Entretanto, diidropiridínicos de ação prolongada (tais como anlodipino e felodipino) parecem ser seguros quando administrados para anginosos ou hipertensos com insuficiência cardíaca<sup>15</sup>.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Há grande interesse pelas interações medicamentosas que ocorrem entre os fármacos anti-hipertensivos, bem como com outros usados em comorbidades frequentemente presentes nos pacientes hipertensos (Tabela 2).

*Digoxina:* os ACC podem aumentar o nível sérico de digoxina, com possibilidade de intoxicação digitalica. O diltiazem, mais especificamente, pode aumentar em cerca de 20% os níveis de digoxina. O verapamil desloca a digoxina dos seus locais de ligação, enquanto reduz simultaneamente sua excreção renal e aumenta sua meia-vida. Além disso, verapamil e diltiazem têm ação aditiva à digoxina em alguns aspectos farmacológicos,

podendo desencadear bradicardia sintomática, bloqueios de condução e arritmias graves.

**Betabloqueadores:** na terapia com betabloqueador associado a verapamil endovenoso verificou-se potencialização dos efeitos cardiovasculares, tais como: hipotensão, bloqueio atrioventricular, bradicardia e insuficiência cardíaca. A associação dos dois fármacos possui sinergismo cronotrópico, inotrópico e dromotrópico negativos. Embora a combinação dos dois fármacos por via oral seja recomendada em casos de angina de peito, em pacientes com a função ventricular esquerda prejudicada deve ser evitada.

**Antiarrítmicos:** o verapamil associado com a flecainida ou disopirâmida pode desencadear falência cardíaca por depressão aditiva da contratilidade do miocárdio. Já com a quinidina podem ocorrer hipotensão e edema pulmonar, principalmente em doentes com miocardiopatia hipertrófica obstrutiva. A associação com a amiodarona pode causar bloqueios atrioventriculares.

**Medicamentos neuropsiquiátricos:** o concomitante uso de medicamentos neuropsiquiátricos e ACC pode resultar em interações importantes. O diltiazem inibe a metabolização do anticonvulsivante carbamazepina e pode levar à toxicidade. Observam-se efeitos secundários, tais como diplopia, vômitos, cefaleias, ataxia ou vertigens. O uso de barbitúricos, por meio da ativação das isoenzimas da citocromo monoxidase P450, diminui a biodisponibilidade do diltiazem, da nifedipino e do verapamil. O verapamil e a nifedipino aumentam a biodisponibilidade da fenitoína. O lítio associado aos ACC (verapamil e diltiazem) tem sua concentração aumentada, podendo levar a psicoses e rigidez corpórea. Essa associação é problemática e requer dosagens frequentes do lítio sérico.

**Aminofilina:** a aminofilina diminui a metabolização hepática do verapamil, cuja concentração plasmática pode, eventualmente, atingir níveis tóxicos. O verapamil pode inibir o *clearance* renal, aumentando os níveis plasmáticos da teofilina.

**Rifampicina:** praticamente existe inativação da atividade dos ACC (verapamil ou diltiazem) com a rifampicina, por catabolismo acelerado.

**Ciclosporina:** a ciclosporina, imunossupressor usado em transplantes renais e cardíacos, pode ter os níveis séricos aumentados pelo verapamil e pelo diltiazem, podendo atingir níveis sanguíneos tóxicos; como o verapamil é inibidor da enzima CYP 3A4, pode aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina. Assim, após o início da terapêutica com verapamil, a dose de ciclosporina deve ser reduzida e monitorada. Anlodipino e felodipino constituem exceção a essa interação.

**Eritromicina:** a eritromicina, empregada em pacientes que utilizam felodipino, pode acarretar sintomas desagradáveis, como rubor e calor facial, por inibição do catabolismo dos ACC.

**Cimetidina e bloqueadores H2:** a cimetidina aumenta as concentrações séricas da nifedipino e do diltiazem, por dimi-

nuir a catabolização desses agentes, que podem atingir níveis plasmáticos tóxicos.

**Prazosina:** induz a concentração sanguínea aumentada de verapamil.

**Moxonidina:** o uso concomitante de moxonidina e ACC pode causar hipotensão.

**Etanol:** o verapamil pode potencializar os efeitos do álcool, por elevação de suas concentrações de níveis plasmáticos.

**Agentes antivirais** (ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir): a redução do metabolismo do verapamil por esses agentes, que são inibidores enzimáticos do CYP3A4, implica precaução ou diminuição da dose de verapamil.

**Antidislipidêmicos:** o uso concomitante do verapamil com estatina pode aumentar os níveis plasmáticos da atorvastatina, lovastatina e sinvastatina<sup>10</sup>.

**Tabela 2.** Principais interações medicamentosas dos antagonistas dos canais de cálcio

Anti-hipertensivo	Fármacos	Efeitos
Bloqueadores dos canais de cálcio	Digoxina	Verapamil e diltiazem aumentam os níveis de digoxina
	Bloqueadores de H2	Aumentam os níveis dos antagonistas dos canais de cálcio
	Ciclosporina	Aumenta o nível de ciclosporina, à exceção de anlodipino e felodipino
	Teofilina, prazosina	Níveis aumentados com verapamil
	Moxonidina	Hipotensão

## USO CLÍNICO

ACC são vasodilatadores indicados para o tratamento da hipertensão e também possuem ação antianginosa. O verapamil e o diltiazem possuem ação antiarrítmica, diferindo dos diidropiridínicos pela ação depressora miocárdica. Constituem boa opção para o tratamento da hipertensão no paciente idoso. Não causam retenção de sódio e não possuem efeito nocivo à função renal, podendo ser usados sem correção de dose. Os ACC parecem ter efeito neutro ou discretamente benéfico no perfil lipídico<sup>16</sup> e também não afetam o metabolismo glicídico.

Os ACC são anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbimortalidade cardiovascular<sup>17-20</sup>. Estudos mais recentes reafirmaram a eficácia, a tolerabilidade e a segurança dessa classe de anti-hipertensivos<sup>21-23</sup>. Podem ser usados como primeira etapa no tratamento da hipertensão<sup>10,24</sup>.

## COMBINAÇÕES

O uso de mais de um agente anti-hipertensivo é, em geral, necessário para atingir as metas de controle da pressão arterial (PA) na maioria dos pacientes. O tratamento inicial pode ser feito utilizando-se monoterapia ou combinação de dois fármacos em baixas doses<sup>10,25</sup>, com subsequente aumento nas doses ou de associação, se necessário.

Combinações fixas de dois medicamentos podem simplificar o esquema de tratamento e favorecer a adesão. Em vários pacientes, o controle pressórico não é conseguido com dois medicamentos e a combinação de três ou mais fármacos se faz necessária. Em hipertensos de alto risco, a meta de PA deve ser conseguida mais rapidamente, favorecendo a terapia combinada inicial e o ajuste mais rápido das doses<sup>24</sup>.

Quase todos os anti-hipertensivos são igualmente efetivos em reduzir a PA, causando boa resposta anti-hipertensiva em 30% a 50% dos pacientes; no entanto, existe grande variabilidade entre os pacientes. Quando existem diferenças em eventos, o fármaco que é mais capaz de melhorar eventos oferece melhor controle pressórico. No estudo ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)<sup>21</sup>, o tratamento com anlodipino reduziu mais a PA que o tratamento com atenolol, o que explica a maior prevenção de eventos cardiovasculares com este ACC<sup>21</sup>.

No estudo VALUE<sup>22</sup>, o anlodipino apresentou resultados melhores que valsartan e também maior redução da PA. Quando os dois grupos foram pareados para pressão sistólica e outros fatores de risco, tiveram taxas quase idênticas de eventos cardiovasculares. Possíveis exceções para esses achados vieram do estudo ALLHAT<sup>26</sup>, de monoterapia, e do ACCOMPLISH<sup>27</sup>, com combinações. Parece que os benefícios observados com a clortalidona foram devidos em parte ao maior grau de redução da PA, similar aos achados com anlodipino no estudo VALUE<sup>22</sup>.

O estudo ACCOMPLISH<sup>27</sup> comparou regimes de combinações, usando três classes de anti-hipertensivos que são os preferidos para monoterapia inicial na ausência de indicação específica para uma classe de fármacos em particular. O objetivo primário foi avaliado no primeiro evento (morte de causas cardiovasculares, infarto não fatal, acidente vascular cerebral [AVC] não fatal, hospitalização por angina, ressuscitação após morte súbita cardíaca e revascularização coronária). O objetivo primário foi conseguido menos frequentemente no grupo benazepril-anlodipino (9,6% vs. 11,8%, razão de risco 0,80, IC = 0,72-0,90). Houve redução similar no objetivo secundário de morte cardiovascular ou infarto não fatal ou AVC (5,0% vs. 6,3%, razão de risco 0,79). Esses benefícios aumentaram progressivamente durante a duração do estudo.

Muitos pacientes têm uma indicação para fármacos específicos (por exemplo, um ACC não diidropiridínico ou betabloqueador para controlar a frequência cardíaca em pacientes com fibrilação atrial). Na ausência de indicação específica, existem três

principais classes de medicamentos que têm sido usadas para monoterapia inicial: tiazídicos, ACC de ação prolongada (mais frequentemente um diidropiridínico) e IECA ou BRA. Cada uma dessas classes têm se mostrado igualmente efetivas, em monoterapias, para controle pressórico similar. Entre pacientes nos quais há indicação de segundo agente, os resultados do estudo ACCOMPLISH<sup>27</sup> sugerem terapia inicial com IECA/BRA ou ACC diidropiridínicos de ação prolongada, desde que a segunda classe necessite ser adicionada para atingir a combinação desejada.

A hipertensão tem aspectos peculiares em pacientes negros, os quais são mais propensos às complicações cardiovasculares. Como resultado, a terapia anti-hipertensiva efetiva é particularmente importante nesses pacientes. A escolha do melhor fármaco ou combinação em negros depende principalmente da presença ou ausência de comorbidades e de eficácia específica de agentes que atinjam as metas pressóricas. Os ACC são eficazes em hipertensos negros<sup>28,29</sup>.

A resposta anti-hipertensiva com diferentes medicamentos em hipertensos negros pode ser vista na figura 1<sup>30</sup>.

Geralmente, três classes de fármacos são consideradas terapia de primeira linha para o tratamento da hipertensão em negros: tiazídicos em baixas doses (12,5 a 25 mg/dia de clortalidona), ACC de ação prolongada (mais frequentemente diidropiridínicos), e IECA ou BRA. Diidropiridínicos de ação prolongada ou diuréticos tiazídicos são geralmente preferidos em negros, devido à maior eficácia em reduzir a pressão<sup>28,29</sup>.

No tratamento da hipertensão em idosos, particularmente a hipertensão sistólica isolada, os ACC de ação prolongada têm demonstrado eficácia e segurança em vários estudos clínicos, incluindo o ALLHAT<sup>26</sup>, o Syst-Eur<sup>19</sup>, o STOP Hypertension-2<sup>18</sup>, o Syst-China<sup>31</sup>, e o ACCOMPLISH<sup>27</sup>.

Em geral, três classes de fármacos são consideradas de primeira linha para o tratamento da hipertensão em pacientes idosos: tiazídicos em baixas doses (12,5 a 25 mg/dia de clortalidona), ACC de ação prolongada, e IECA ou BRA. Diidropiridínicos de ação prolongada ou diuréticos tiazídicos são geralmente os preferidos em idosos, devido à maior eficácia em reduzir a pressão. Na necessidade de um segundo fármaco, poderiam ser preferidos os ACC diidropiridínicos de ação prolongada<sup>27</sup>.

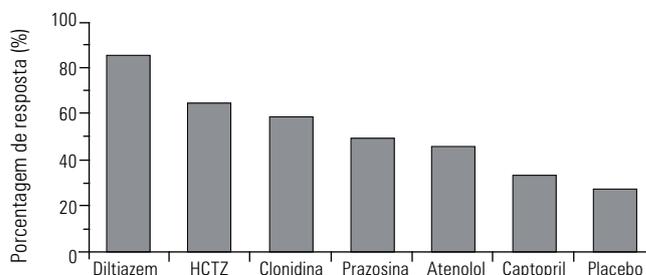


Figura 1. Resposta à terapia anti-hipertensiva em negros.

## REFERÊNCIAS

1. Dollery C. Clinical pharmacology of calcium antagonists. *Am J Hypertens.* 1991;4(suppl):88S-95S.
2. Bean BP. Pharmacology of calcium channels in cardiac muscle, vascular muscle, and neurons. *Am J Hypertens.* 1991;4(suppl):406S-411S.
3. Dunstan HP. Calcium channel blockers: potential medical benefits and side effects. *Hypertension.* 1989;13:1137-1140.
4. Frishmann WH, Skolnick AE, Stron JA. Effects of calcium and entry blockade on hypertension-induced left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1989;80:IV151-61.
5. Muller-Surr R, Gutsche HV, Schurek HJ. Acute and reversible inhibition of tubuloglomerular feedback mediated afferent vasoconstrictor by calcium antagonist verapamil. *Curr Prob Clin Biochem.* 1976;6:291-8.
6. Makarounas-Kirchmann K, Glover koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther.* 2009;31(8):1652-63.
7. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med.* 2004;116:35-43.
8. Katz AM. Cardiac ion channels. *N Engl J Med.* 1993;328:1244-51.
9. Triggle DJ. Drug targets in the voltage-gated calcium channel family: why some are and some are not. *Assay Drug Dev Technol.* 2003;1:719-33.
10. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia — SBC. Sociedade Brasileira de Hipertensão — SBH. Sociedade Brasileira de Nefrologia — SBN; 2005.
11. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2001;15:455-61.
12. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med.* 1999;341:1447-57.
13. van Hamersvelt HW, Kloke HJ, de Jong DJ, et al. Oedema formation with the vasodilators nifedipine and diazoxide. *J Hypertens.* 1996;14:1041-5.
14. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens.* 2001;14:963-8.
15. de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH. Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J.* 2000;139:185-94.
16. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med.* 1995;122:133-41.
17. Neal B, MacMahon S, Chapman N, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet.* 2000;355:1955-64.
18. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;34:1129-33.
19. Stassen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR). *Lancet.* 1997;350:757-64.
20. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and alpha-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet.* 2000;356:359-65.
21. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
22. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2022-31.
23. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, et al. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) Investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens.* 2005;23(3):641-8.
24. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1751-62.
25. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension.* 2009;54:32-9.
26. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288:2998-3007.
27. Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.
28. Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, et al. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the Hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med.* 2003;163:525-41.
29. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med.* 2004;141:614-27.
30. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Department of veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens.* 1995; 8:189-92.
31. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens.* 1998;16:1823-9.