

# Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão – Combinações fixas

## Medical association and interaction in hypertension treatment – Fixed combinations

Márcio Gonçalves de Sousa<sup>1</sup>, Eduardo de Souza Pimenta<sup>1</sup>, Flávio Antonio Oliveira Borelli<sup>1</sup>

### RESUMO

Alcançar o controle da pressão arterial é o papel mais importante no controle da doença hipertensão arterial, condição essa difícil de ser alcançada com uma única classe de medicamentos. A múltipla medicação e a complexidade no regime terapêutico são dois determinantes da pobre adesão à medicação instituída e a maior chance de efeitos adversos, pois tais condições são inversamente proporcionais ao número de fármacos utilizados. Terapia de combinação fixa é eficaz, segura e custo-efetiva na redução da pressão arterial dos pacientes com níveis elevados de pressão arterial. Terapia iniciada com mais de um agente oferece potencial vantagem para alcançar mais rapidamente o controle da pressão arterial, evitando dessa forma os efeitos adversos relacionados às doses dos fármacos utilizados em separado, ao contrário do observado quando em associação. Vários estudos demonstraram que eficácia, segurança e tolerabilidade de algumas das combinações existentes permitem ser esta a melhor escolha inicial para o tratamento da hipertensão arterial.

### PALAVRAS-CHAVE

Combinação fixa, adesão, efeitos adversos, tolerabilidade.

### ABSTRACT

Achieving optimal (BP) control is the most important single issue in the management of hypertension, and in most hypertensive patients, but it is difficult to control BP with one drug only. Multiple medications and complexity of treatment regimen are two of the determinants of poor medication adherence, because the adherence rate is inversely related to the number of drugs given. Fixed-dose combination therapy is an efficacious, safe and cost-effective method of decreasing BP in most patients with essential hypertension. Initiating therapy with more than one agent offers the potential advantages of achieving BP control more rapidly and avoiding dose-related adverse effects of individual drugs by producing greater BP reductions at lower doses of the component agents. Several studies have demonstrated the efficacy, safe and tolerability of these combination therapy providing it as a first line approach in the hypertension management.

### KEYWORDS

Fixed dose combination, adherence, adverse effects, tolerability.

## INTRODUÇÃO

Atingir pressão arterial ótima é o maior e mais importante objetivo de quem maneja pacientes hipertensos, porém na grande maioria desses casos não se consegue tal objetivo com o uso de um único fármaco anti-hipertensivo.

A decisão do tratamento medicamentoso inicial é baseada em dois critérios: o nível da pressão arterial e o risco cardiovascular. Cada uma das diferentes classes de medicamentos anti-hipertensivos possui propriedades específicas, com vantagens e desvantagens. Tais associações de anti-hipertensivos podem ser feitas por meio de medicamentos em separado ou por associações em doses fixas. A simplificação do esquema posológico, reduzindo o número de comprimidos administrados e estimulando a adesão ao tratamento, consagra a terapia combinada fixa (Tabela 1).

**Tabela 1.** Vantagens da combinação medicamentosa com baixas doses fixas<sup>1</sup>

- Melhor eficácia (efeitos sinérgicos ou aditivos entre as drogas associadas)
- Menor posologia
- Menos efeitos colaterais e melhor tolerância (baixas doses e efeitos compensados de cada componente)
- Maior adesão (posologia simplificada: duas drogas em um comprimido e duração de ação prolongada)
- Precocidade em atingir a meta pressórica
- Aumento da proteção dos órgãos-alvo (vantagem potencial ainda não comprovada neste momento)

No estudo ALLHAT<sup>2</sup> (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack), menos de 30% dos 42 mil participantes alcançaram objetivo pressórico  $\leq 140 \times 90$  mmHg com monoterapia. No estudo LIFE<sup>3</sup> (Losartan Intervention for Endpoint), o objetivo de pressão arterial menor que  $140 \times 90$  mmHg foi perseguido em mais de 9 mil participantes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE), sendo alcançado em mais de 90% daqueles que iniciaram o estudo e que estavam em uso de pelo menos duas classes de anti-hipertensivos.

Baseadas em estudos clínicos bem conduzidos, recentes diretrizes recomendam terapia combinada e o tratamento precoce dos pacientes hipertensos com comorbidades que requerem pronta redução da pressão arterial. O uso de duas classes de anti-hipertensivos, como terapia inicial, é sugerido para aqueles pacientes que apresentem pressão arterial maior que 20 mmHg na sistólica e 10 mmHg na diastólica<sup>4,5</sup>.

Para maximizar a eficácia anti-hipertensiva, a associação medicamentosa deve envolver fármacos que atuem em diferentes mecanismos fisiopatológicos hipertensivos. Além da ação sinérgica que a associação de anti-hipertensivos permite, a terapia de combinação fixa contrabalança mecanismos hipertensivos

que possam surgir, por exemplo, quando se provoca depleção de sódio com o uso de diuréticos no controle da pressão arterial, ao mesmo tempo se está provocando uma ativação do sistema simpático e também do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Associar ao diurético um betabloqueador (BB) ou um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) aumenta o benefício anti-hipertensivo, sem o malefício da ativação dos dois sistemas citados.

Quando duas classes medicamentosas anti-hipertensivas são utilizadas associadas, é irrelevante saber qual é a primeira opção das duas. Fármacos anti-hipertensivos se diferenciam na frequência e no tipo de reação adversa que possam induzir. Apresentam diferentes efeitos nos fatores de risco, lesão em órgãos-alvo e se associam à proteção cardiovascular específica em grupos especiais de pacientes. Isso faz com que a combinação medicamentosa seja benéfica ou mandatória para certos fármacos, em determinadas circunstâncias. Diante de certas comorbidades, a indicação de determinada classe de anti-hipertensivo é preferencial, pela eficácia demonstrada em estudos clínicos para a diminuição de eventos cardiovasculares ou regressão de lesão em órgãos-alvo. Nessas situações, pelo fato de se necessitar de uma meta pressórica mais baixa, o tratamento medicamentoso é mais agressivo, havendo necessidade de uma combinação medicamentosa específica.

Na escolha ou rejeição de uma classe medicamentosa, deve-se levar em conta<sup>6</sup>: experiência prévia favorável ou desfavorável na redução pressórica e nos efeitos colaterais; efeito do fármaco no risco cardiovascular existente; presença de marcadores subclínicos, doença cardiovascular, doença renal ou diabetes; presença de comorbidades associadas que limitem a utilização de determinado fármaco; possibilidade de interação medicamentosa sinérgica; custo da medicação.

A terapia com combinação fixa é eficaz, segura e custo-efetiva na redução da pressão arterial da maioria dos hipertensos primários<sup>7</sup>. Iniciar a terapia anti-hipertensiva com mais de um agente oferece vantagem potencial em se alcançar mais rapidamente o controle pressórico desejado, evitando, dessa forma, os efeitos adversos relacionados à dose utilizada, com maior redução da pressão arterial e menores doses dos componentes utilizados.

A comparação entre a administração da monoterapia em dose máxima e a associação medicamentosa foi avaliada em metanálise de 354 estudos clínicos randomizados<sup>8</sup>. Nesta análise, um total de 40 mil pacientes tratados em monoterapia, com tiazídicos, betabloqueadores (BB), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos canais de cálcio (ACC) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), teve reduções similares na pressão arterial, ao redor de 9,1 mmHg na pressão arterial sistólica e, ao dobrar-se a dose,

redução média de 10,9 mmHg. Esses mesmos fármacos, quando utilizados em associação, apresentaram efeito aditivo, atingindo redução pressórica sistólica média de 14,6 mmHg. Esses dados comprovam que a associação medicamentosa acompanha-se de potência anti-hipertensiva maior que a da monoterapia em dose plena.

A adesão ao tratamento anti-hipertensivo aumenta com as combinações fixas. Por exemplo, a combinação fixa de um ACC, anlodipino, com um IECA, benazepril, foi comparada com a adesão desses dois agentes em separado, em análise retrospectiva<sup>9</sup>. Os pacientes que receberam duas ou mais prescrições de combinações fixas (n = 2.839) ou os dois componentes em separado (n = 3.367) foram acompanhados em média por 259 dias e 247 dias, respectivamente. A adesão à combinação fixa foi significativamente maior do que a combinação em separado, 88% contra 69%, respectivamente. Em outro estudo<sup>10</sup>, indivíduos hipertensos recebendo dose única diária da combinação fixa anlodipino/benazepril mostraram significante melhor adesão que aqueles recebendo IECA e ACC em separado, 80,8% contra 73,8%, respectivamente. A média de custo anual de cuidados relacionados às doenças cardiovasculares por indivíduo acometido é significativamente menor em pacientes hipertensos recebendo dose fixa.

Como a hipertensão arterial é multifatorial e muitos fatores fisiopatológicos contribuem para a elevação da pressão arterial, a combinação de agentes anti-hipertensivos com mecanismos de ação diferentes proporciona maior bloqueio do mecanismo pressórico com menor ativação dos mecanismos contrarregulatórios. Por exemplo, os diuréticos ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduzem o volume circulante e tornam a pressão arterial mais angiotensina-dependente. A administração de IECA ou BRA bloqueia a ação da angiotensina II, tanto sua geração quanto ação, minimizando o efeito pressor compensatório do diurético induzido por ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e promovendo efeito aditivo na redução da pressão arterial. Combinações apropriadas podem aumentar a tolerabilidade se um componente neutralizar os efeitos adversos do segundo. Assim, a tendência dos diuréticos em causar hipocalcemia é reduzida pelo uso concomitante de um diurético poupador de potássio, um IECA ou um BRA. Estudo prospectivo de oito semanas com 1.346 pacientes mostrou incidência de hipocalcemia menor nos designados a receberem valsartan e hidroclorotiazida em combinação, comparados com aqueles que receberam hidroclorotiazida em monoterapia<sup>11</sup>. Além disso, o edema periférico causado pelo ACC di-hidropiridínico, anlodipino, é reduzido com o uso concomitante de um IECA ou BRA<sup>12</sup>. Em estudo prospectivo duplo-cego com 1.079 pacientes hipertensos que foram designados a receber a combinação anlodipino/benazepril *versus* anlodipino ou nifedipino

como monoterapia, a incidência de edema foi 15% no grupo com alta dose de nifedipina e 24% no grupo com alta dose de anlodipino e foi amplamente reduzida nos pacientes tratados com qualquer dose da combinação ou baixa dose de ACC<sup>13</sup>. Em outro estudo prospectivo com 1.911 pacientes, a incidência de edema periférico foi significativamente menor nos pacientes randomizados para receber valsartan mais anlodipino do que nos pacientes tratados com anlodipino em monoterapia (5,4% x 8,7%, respectivamente, p = 0,014)<sup>14</sup>.

## PANORAMA DAS COMBINAÇÕES FIXAS DISPONÍVEIS

A combinação de um IECA ou BRA com outras classes de anti-hipertensivos é a mais comumente usada na terapia anti-hipertensiva, devido a seu efeito aditivo na redução da pressão arterial, relacionada a mecanismos de ação complementares e efeitos vasculares, metabólicos, cardíacos e renoprotetores. Estudo clínico randomizado e controlado que comparou a monoterapia com IECA ou hidroclorotiazida com associação de ambos demonstrou maior eficácia na redução da pressão arterial com doses menores da combinação do que com doses maiores da monoterapia com ambos agentes isoladamente. Em pacientes randomizados por oito semanas para placebo, lisinopril 10 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg e 25 mg ou a combinação com lisinopril 10 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg ou 25 mg mostraram que o decréscimo na pressão arterial diastólica maior que 10 mmHg, ou o objetivo pressórico menor que 90 mmHg, foi superior com a combinação (70% a 80%) comparada a lisinopril ou hidroclorotiazida em monoterapia (40% a 50%)<sup>15</sup>.

Estudos com a combinação BRA-diurético mostraram importante redução tanto na pressão arterial sistólica quanto na diastólica, comparada à monoterapia com ambos agentes individualmente. Um estudo fatorial representativo avaliou a eficácia dos regimes terapêuticos que incluíam olmesartana 10 e 40 mg/dia, ou hidroclorotiazida 12,5 mg e 25 mg, placebo ou a combinação de ambos os fármacos<sup>16</sup>. Efeito mais acentuado na pressão arterial foi observado no braço que recebeu 40 mg de olmesartana e 25 mg de hidroclorotiazida, no qual a pressão arterial sistólica caiu 23,5 mmHg e a diastólica, 13,7 mmHg. A adição de diurético ao placebo ou a qualquer dose de olmesartana promoveu resposta adicional na pressão arterial, em comparação ao placebo ou olmesartana isoladamente. O percentual de controle da pressão arterial, isto é, pressão arterial < 140 x 90 mmHg, foi superior nos pacientes recebendo a maior dose dos agentes combinados do que nos que utilizaram maiores doses em monoterapia.

As combinações de IECA ou BRA com ACC oferecem efeito anti-hipertensivo adicional e a vantagem em minimizar efeitos adversos dos componentes da associação quando usados sepa-

radamente, como o edema de membros inferiores ocasionado com o uso dos di-hidropiridínicos<sup>17,18</sup>. O estudo ASCOT-BPLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) com seguimento médio de 5,5 anos mostrou que a associação IECA-ACC é mais efetiva na redução da pressão arterial e do risco de mortalidade e eventos cardiovasculares do que a terapia tradicional com BB-tiazídico<sup>19</sup>. A combinação IECA-ACC reduziu a PA, em média, de 2,7/1,9 mmHg mais que a combinação BB-diurético. Reduções significativas no número de desfechos (mortalidade total, infarto do miocárdio não fatal e novos casos de diabetes) foram notadas no grupo IECA-ACC em comparação ao BB-diurético. Importante citar que, no final do estudo, apenas 15% e 9% dos participantes estavam em uso de monoterapia com anlodipino ou atenolol, respectivamente, promovendo evidência adicional da inadequação da monoterapia para controle pressórico.

Similar à combinação IECA-ACC, a associação BRA-ACC mostrou eficácia na redução da pressão arterial. O estudo NICE Combi<sup>20</sup> (The Nifedipine and Candesartan Combination Study) randomizou 258 hipertensos para receber tratamento baseado na combinação nifedipina 20 mg com candesartana 8 mg contra candesartana 6 mg em monoterapia. A redução da pressão arterial foi significativamente maior no grupo combinação em relação à do grupo de monoterapia (12,1/8,7 x 4,1/4,6;  $p < 0,0001$ ) após oito meses de seguimento. O NICE Combi mostrou que a combinação com dose fixa é mais efetiva na redução da pressão arterial do que a monoterapia em dose máxima.

A combinação IECA-ACC é amplamente usada devido à alta eficácia na redução da pressão arterial e sua boa tolerabilidade. Evidência que essa combinação tem efeitos benéficos na função endotelial<sup>21</sup> tem levado à hipótese de que, para uma mesma redução da pressão arterial, essa combinação tem vantagens sobre a associação IECA e diurético, como também demonstrado no estudo ACCOMPLISH<sup>22</sup>. Além disso, acredita-se na possibilidade que se deva ao efeito metabólico neutro do anlodipino em contraste ao efeito metabólico adverso do diurético.

O estudo ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) comparou prospectivamente os efeitos de duas combinações fixas de agentes anti-hipertensivos, benazepril/anlodipino (BEN-ANL) e benazepril/hidroclorotiazida (BEN-HTZ), sobre desfechos cardiovasculares em pacientes hipertensos de alto risco. O desfecho primário era composto de morbidade e mortalidade cardiovascular. Foram seguidos 11.506 pacientes por um período médio de 36 meses. O tempo médio de tratamento foi 30 meses. O controle pressórico foi alcançado (PA < 140 x 90 mmHg) em 75,4% no grupo benazepril-anlodipino e 72,4% no benazepril-hidroclorotiazida. A diferença da PAS entre os dois grupos foi menor de 1 mmHg. O desfecho primário

ocorreu em 9,6% do grupo BEN-AML comparado com 11,8% no BEN-HTZ representando uma redução de risco absoluto de 2,2% e 19,6% de risco relativo. A alta taxa de controle pressórico foi uma característica marcante desse estudo, mas demonstrou também um claro benefício em relação aos desfechos cardiovasculares, aumentando as opções do tratamento combinado na redução do risco cardiovascular em hipertensos.

Mais recentemente, alguns estudos vêm estudando associações tríplexes no controle pressórico. No estudo de Calhoun *et al.*<sup>23</sup>, avaliou-se a associação de BRA + ACC + tiazídico em hipertensos moderados ou graves (PAS  $\geq$  145; PAD  $\geq$  100 mmHg) comparados às duplas terapias de BRA-tiazídico, ou BRA-ACC, ou ACC-tiazídico. Foram seguidos 2.060 pacientes com idade média de 53 anos, dos quais 14% tinham mais de 65 anos de idade. PAS/PAD média basal era 169,9/106,5 mmHg. No final do estudo, 70,8% dos pacientes em terapia tríplexes tinham alcançado controle pressórico comparados a 54,1% no grupo BRA-ACC; 48,3% no grupo BRA-tiazídico e 44,8% no grupo ACC-tiazídico. Os benefícios da tripla terapia sobre a dupla terapia foram observados independentemente da idade, do sexo, da raça, da etnia ou da PAS média basal em posição sentada. As maiores reduções médias de PAS/PAD foram observadas no grupo da terapia tríplex (39,68 mmHg e 24,74 mmHg, respectivamente). Em relação à segurança das associações, os eventos adversos mais frequentes foram edema (5,7%), cefaleia (5,4%) e tontura (5,2%). Tontura ocorreu com maior frequência com a terapia tríplex (7,7%) e no grupo BRA-tiazídico (7,0%) que no BRA-ACC (2,3%) e ACC-tiazídico (3,9%). Edema periférico ocorreu com menor frequência na tripla terapia (4,5%) e BRA-tiazídico (0,9%) comparado com ACC-tiazídico (8,9%) e BRA-ACC (8,5%). No geral, houve pouca incidência de eventos adversos potencialmente relacionados à redução da PA nos grupos de tratamento, como: hipotensão (< 1,5%), síncope (< 1,0%) e tontura postural ou hipotensão postural (< 0,5%). As alterações laboratoriais foram consistentes com os efeitos biológicos conhecidos de cada classe terapêutica. Os autores concluíram que doses plenas da tripla terapia podem ser seguramente administradas concomitantemente ao uso de uma simples e rápida titulação crescente de medicamentos, tendo como base uma dupla terapia inicial. Sabe-se que a demora no controle da PA é um fator de risco para eventos cardiovasculares<sup>24,25</sup>, portanto uma opção terapêutica que aja segura e rapidamente pode ser de grande valor.

A disponibilidade de combinações fixas em um comprimido pode ser um benefício adicional por ter o potencial de melhorar a adesão do paciente comparado a múltiplos comprimidos. Desse modo, tem o poder de facilitar a diferenciação da verdadeira hipertensão resistente da perda de controle pressórico pela falta de adesão do paciente.

## REFERÊNCIAS

- Piot O, Gallois H, Baguet J-P, *et al.* First-line treatment of hypertension: from monotherapy to fixed low-dose combination therapy. *J Hum Hypertens.* 2001;15:443-6.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, *et al.* Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens.* 2002;4:393-404.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.* CV morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
- Boumendil EF, Mugnier C. Follow-up study of the use of antihypertensive drug treatment and of the population treated. *Am J Hypertens.* 1998;11:929-34.
- Sica D. Rationale for fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs.* 2002;62:443-62.
- Law MR, Wald NJ, Morris K, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. *BMJ.* 2003;326:1427-34.
- Wanovich R, Kerrish P, Gerbino BP, *et al.* Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy. *Am J Hypertens.* 2004;17:223A (abstract).
- Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCL versus comparable component-based therapy. *Congest Heart Fail.* 2003;9:324-32.
- Pool JL, Glazer R, Weinberger M, *et al.* Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. *Clin Ther.* 2007;29:61-73.
- Neutel JM, Smith DH, Weber MA, *et al.* Efficacy of combination therapy for systolic blood pressure in patients with severe systolic hypertension: the Systolic Evaluation of Lotrel Efficacy and Comparative Therapies (SELECT) study. *J Clin Hypertens.* 2005;7:641-6.
- Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2000;86:1182-7.
- Philipp T, Smith TR, Glazer R, *et al.* Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007;29:563-80.
- Chrysant SG. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. *Arch Intern Med.* 1994;154:737-43.
- Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, *et al.* Evaluation of antihypertensive therapy with combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens.* 2004;17:252-9.
- Siddiqui MA, Plosker GL. Fixed-dose combination enalapril/nitrendipine: a review of its use in mild-to-moderate hypertension. *Drugs.* 2004;64(10):1135-48.
- Chrysant SG, Oparil S, Melino M, *et al.* Efficacy and safety of long-term treatment with the combination of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil in patients with hypertension. *J Clin Hypertens.* 2009;11(9):475-82.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, *et al.* Prevention of CV events with 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 multicenter randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
- Hasebe N, Kikuchi K. NICE Combi Study Group. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens.* 2005;23:445-53.
- Taddei S, Virdis A, Guidoni L, *et al.* Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2:64-70.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. The ACCOMPLISH trial. *N Eng J Med.* 2008;359(23):2417-28.
- Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, *et al.* Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide. *Hypertension.* 2009;54:32-9.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, *et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-31.
- Nasser SA, Lai Z, O'Connor S, *et al.* Does earlier attainment of blood pressure goal translate into fewer cardiovascular events? *Curr Hypertens Rep.* 2008;10:398-404.