

Avaliação da segurança e eficácia da combinação ramipril/anlodipino *versus* anlodipino em monoterapia no tratamento da hipertensão arterial pela monitorização ambulatorial da pressão arterial: estudo ATAR-MAPA

Evaluation of security and efficiency of the combination ramipril/amlopidine versus amlopidine in monotherapy for the treatment of arterial hypertension by the outpatient monitoring of blood pressure: study ATAR-ABPM

Fernando Nobre¹, Roberto D Miranda², Décio Mion Junior³, João C. Rocha⁴, Oswaldo Kohlmann Junior², Marco A. M. Gomes⁵, José F. K. Saraiva⁶, Celso Amodeo⁷, Bráulio Luna Filho²

RESUMO

O objetivo do estudo é comparar a eficácia e a tolerabilidade da combinação fixa ramipril/anlodipino e do anlodipino em monoterapia para o tratamento de hipertensão arterial. Após um período de duas semanas de retirada de anti-hipertensivos e uso de placebo (*washout*), 265 pacientes hipertensos com idades entre 40 e 79 anos foram randomizados para iniciar tratamento com 2,5/2,5 mg de ramipril/anlodipino em combinação fixa ou 2,5 mg de anlodipino, que foram titulados para 5/5 mg e 10/10 mg de ramipril/anlodipino, ou 5 e 10 mg de anlodipino, se necessário. No total, 131 pacientes foram randomizados para terapia combinada e 134 para monoterapia sem diferenças significativas entre os grupos nas características basais e nos níveis de pressão arterial (PA) inicial. A redução média da PA sistólica nos períodos do dia ($20,36 \pm 13,42$ *versus* $15,86 \pm 12,71$ mmHg; $p = 0,003$) e da noite ($17,6 \pm 17,61$ *versus* $14,09 \pm 14,32$ mmHg; $p = 0,051$), avaliada pela monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), foi significativamente maior no grupo tratamento com combinação fixa. A redução média da PA diastólica durante o dia à MAPA ($11,28 \pm 8,29$ *versus* $8,96 \pm 8,16$ *versus* mmHg; $p = 0,009$) foi maior no grupo terapia combinada, mas não durante a noite ($8,42 \pm 11,16$ mmHg *versus* $7,70 \pm 8,63$; $p = 0,567$). A redução média da PA sistólica e diastólica em 24 horas à MAPA

ABSTRACT

This study aims to compare the efficacy and tolerability of a fixed-dose ramipril/amlopidine combination and amlodipine monotherapy for the treatment of hypertension. After a 2-week placebo washout, 265 hypertensive patients aged 40 to 79 years were randomized for 2.5/2.5 mg ramipril/amlopidine or 2.5 mg amlodipine, titrated to ramipril/amlopidine 5/5 mg and 10/10 mg, or amlodipine 5 and 10 mg, if necessary. A total of 131 patients were assigned to combination therapy, and 134 to monotherapy with no significant differences among them in basal characteristics and blood pressure (BP) levels at the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Mean reduction in daytime (20.36 ± 13.42 *versus* 15.86 ± 12.71 mmHg; $p = 0.003$) and night-time systolic BP on ABPM (17.6 ± 17.61 *versus* 14.09 ± 14.32 mmHg; $p = 0.051$) were significantly higher in the combination therapy. Mean daytime diastolic BP reduction on ABPM (11.28 ± 8.29 *versus* 8.96 ± 8.16 *versus* mmHg; $p = 0.009$) was greater in the combination group, but not at night-time (8.42 ± 11.16 mmHg *versus* 7.70 ± 8.63 ; $p = 0.567$). Mean change in 24-h systolic and diastolic BP on ABPM were also greater in the combination treatment. Both treatments promoted a marked reduction in systolic and

Recebido em: 28/09/2012. Aprovado em: 09/10/2012

¹Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

³USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Fundação Centro Médico de Campinas – Campinas (SP), Brasil.

⁵Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas – Maceió (AL), Brasil.

⁶Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC) – Campinas (SP), Brasil.

⁷Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Fernando Nobre – Avenida Independência, 3.767 – CEP: 14026-150 – Ribeirão Preto (SP), Brasil – E-mail: fernando.nobre@uol.com.br

Conflito de interesse: Este estudo foi patrocinado pela Libbs Farmacêutica Ltda. e todos os autores receberam bolsas de pesquisa pela participação. O Dr. Fernando Nobre foi reembolsado com participação em congresso, patrocinada pela Novartis, e recebeu incentivos para participar da pesquisa e para atuar como consultor, redator, ou orador da LIBBS, EMS, Novartis, Astra-Zeneca, Servier, Aché, Bayer e Sandoz.

também foi maior no grupo tratamento combinado. Ambas as opções terapêuticas promoveram redução significativa da PA sistólica e diastólica; porém, os resultados observados foram melhores no grupo de combinação fixa ramipril/anlodipino.

PALAVRAS-CHAVE

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; hipertensão arterial; pressão arterial elevada; associação de medicamentos; anlodipino; ramipril.

diastolic BP, and the results observed were better in the ramipril/amlodipine combination group.

KEYWORDS

Ambulatory Blood Pressure Monitoring; hypertension; high blood pressure; combination therapy; amlodipine; ramipril.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares (CV) e acomete 25% da população adulta em todo o mundo,¹ e, no Brasil, a prevalência é de 32,5%.² Em razão de seu alto impacto sobre o risco de CV e sua maior prevalência em relação a outros fatores de risco, o controle rápido e efetivo da HA se faz necessário para reduzir a morbidade e a mortalidade das CV.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é o método mais adequado para a avaliação da pressão arterial (PA), porque permite a obtenção de medidas de PA ao longo de 24 horas durante atividades comuns do dia a dia e inclui informações relativas à vigília e ao sono. A MAPA obtém valores de PA mais reprodutíveis que os observados pela avaliação da PA no consultório, e proporciona uma avaliação mais abrangente da carga vascular da HA que a medida da PA de consultório.^{3,4} A MAPA tem sido considerada como um método melhor para avaliar o efeito terapêutico dos agentes anti-hipertensivos⁵ em relação à medida de consultório. Recentemente, a diretriz inglesa NICE 127 sobre HA⁶ propôs uma maior utilização da MAPA em pacientes com PA de consultório em torno de 140/90 mmHg. Por este motivo, escolhemos a MAPA para comparar os efeitos anti-hipertensivos das opções de tratamento avaliadas neste estudo.

O presente estudo comparou a eficácia e a tolerabilidade da combinação fixa ramipril/anlodipino (grupo A) *versus* anlodipino em monoterapia (grupo B) no tratamento de hipertensão, avaliada por meio da MAPA.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

O Estudo ATAR original (*The Assessment of combination Therapy of Amlodipine/Ramipril study*) foi randomizado, multicêntrico, duplo-cego, teve duração de 18 semanas e avaliou a eficácia da combinação ramipril/anlodipino em comparação com o anlodipino em monoterapia no tratamento da hipertensão arterial.⁵

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes hipertensos em Estágio 1 ou 2, com idades entre 40 e 79 anos, participaram por duas semanas de uma fase de observação (*run-in*) na qual utilizaram placebo e com o tratamento anti-hipertensivo descontinuado. Após este período, pacientes com PA sistólica (PAS) em repouso ≥ 160 e ≤ 199 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) ≥ 95 e ≤ 114 mmHg foram randomizados para uma das duas opções de tratamento da HA. Foram excluídos pacientes com: HA secundária; infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC) nos últimos 12 meses; edema periférico significativo; valvopatia; insuficiência cardíaca sistólica; insuficiência renal ou hepática; índice de massa corpórea (IMC) ≥ 35 kg/m²; casos de intolerância conhecida aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou aos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC); e outras condições médicas que limitassem a capacidade de participação no estudo.

O fluxograma do estudo pode ser observado na publicação original do ATAR.⁵ O estudo foi desenvolvido de acordo com a Declaração de Helsinque e as Boas Práticas Clínicas, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de cada instituição envolvida. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido no momento da triagem de todos os pacientes.

PROCEDIMENTOS

Após o período de placebo de duas semanas (*run-in*), os pacientes foram randomizados para utilizar 2,5/2,5 mg/dia da combinação fixa ramipril/anlodipino ou 2,5 mg/dia de anlodipino em monoterapia, entre 8h e 11h da manhã. Pacientes com PA não controlada ($\geq 140/\geq 90$ mmHg ou $\geq 130/\geq 85$ mmHg, se diabético) nas semanas 4-12, independentemente da modalidade de tratamento selecionada, tiveram a dose titulada para 5/5 e 10/10 mg (anlodipino/ramipril), ou 5 e 10 mg (anlodipino), quando necessário, para o alcance desses alvos terapêuticos de controle da PA. A duração total do estudo foi de 18 semanas. Pacientes com PAS ≥ 200 mmHg ou PAD ≥ 115 mmHg em qualquer momento da análise foram retirados do estudo.

A MAPA foi realizada na fase de randomização e no final do estudo, sendo a braçadeira colocada no braço não-dominante (monitor oscilométrico Spacelabs 90207 – SpaceLabs, Redmond, WA, EUA) após validação de leitura pela comparação com a medida da PA obtida por esfigmomanômetro de mercúrio. A PA foi medida três vezes com cada dispositivo; a MAPA foi realizada apenas quando a diferença entre a PAD média obtida pelas duas técnicas era ≤ 5 mmHg.

O exame de MAPA foi feito em dia útil, com início entre às 8h e às 10h, e teve duração de 24 ± 2 horas após a administração dos medicamentos em estudo. O monitor foi ajustado para obter leituras em intervalos de 15 minutos durante o dia e à noite. Valores atípicos (PAS < 70 ou > 250 mmHg; PAD < 40 ou > 140 mmHg; e pressão de pulso < 20 mmHg) foram eliminados da análise pelo sistema de registro da MAPA; nenhum dos valores foi excluído manualmente. Exames de MAPA com menos de 67 leituras foram repetidos. Os diâmetros das braçadeiras utilizadas foram selecionados de acordo com a circunferência do braço do paciente.

A escolha de doses iniciais menores da combinação ramipril/anlodipino (2,5/2,5 mg) e do anlodipino (2,5 mg) foi justificada pelo fato de que pacientes idosos ou com PA pouco aumentada podem controlar a HA com doses baixas de anti-hipertensivos, o que proporciona a vantagem do menor risco de efeitos adversos. Por outro lado, a maior parte dos pacientes do estudo necessitou de doses mais elevadas dos anti-hipertensivos avaliados para alcançar o alvo de controle da PA preconizado.

Neste estudo, 131 pacientes foram randomizados para terapia combinada (grupo A) e 134 para monoterapia (grupo B). Os dois grupos foram comparáveis em relação às características basais dos pacientes (Tabela 1). Nesta análise posterior (*post hoc*) do estudo ATAR original, 222 pacientes que foram submetidos à MAPA no início e no final do estudo foram incluídos (105 pacientes no grupo A e 117 no grupo B). Os exames de MAPA foram analisados detalhadamente, hora a hora e período a período.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Algumas variáveis foram avaliadas para verificar a homogeneidade dos grupos A e B; outras, para testar os efeitos de ambas as opções de tratamento e todas foram analisadas em relação à distribuição e à homocidasticidade a fim de permitir a escolha do teste estatístico mais adequado a ser aplicado. Todas as variáveis foram enviadas para análise por testes paramétricos.

RESULTADOS

Ambas as opções terapêuticas promoveram redução significativa da PA média de 24 horas, de acordo com a avaliação

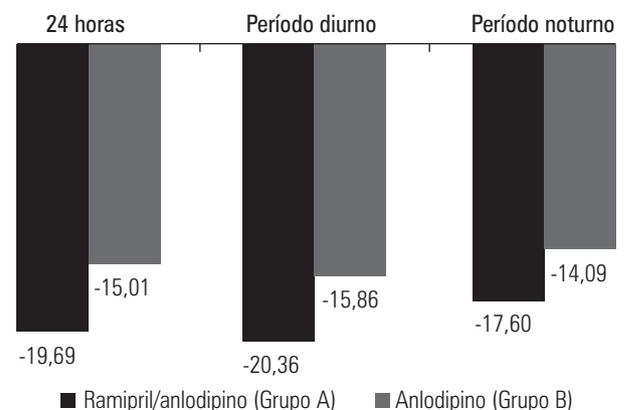
da MAPA. A redução da PA sistólica no final do estudo em relação ao período basal foi de $19,69 \pm 13,03$ mmHg no grupo A, e $15,01 \pm 12,34$ mmHg no grupo B ($p = 0,005$). A redução da PA diastólica, foi de $11,02 \pm 7,99$ mmHg no grupo A e $8,56 \pm 7,76$ mmHg no grupo B ($p = 0,019$). Os principais resultados da MAPA para PAS (média de 24 horas, período diurno e período noturno) podem ser observados na Figura 1.

No momento da conclusão do estudo, a proporção de pacientes em uso de diferentes doses dos anti-hipertensivos em avaliação foi similar nos dois grupos. No grupo A, as doses baixas, médias e altas foram utilizadas por 15,6, 24,8 e 59,6%

Tabela 1. Características basais da população do estudo.

	Ramipril/Anlodipino (Grupo A) (n=131)	Anlodipino (Grupo B) (n=134)
Idade (anos)	58,2 \pm 8,9	59,0 \pm 8,5
Sexo		
Homem, n (%)	57 (43,5)	50 (37,3)
Mulher, n (%)	74 (56,5)	84 (62,7)
Etnia, n (%)		
Branco	78 (59,5)	91 (67,9)
Negro	23 (17,6)	21 (15,7)
Asiático	3 (2,3)	3 (2,2)
Outros*	27 (20,6)	19 (14,2)
IMC, kg/m ²	28,7 \pm 4,7	28,9 \pm 4,0
MAPA		
Média (DP)		
PAS, mmHg	146,88 \pm 15,09	144,87 \pm 14,59
PAD, mmHg	90,60 \pm 10,31	88,60 \pm 10,13

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; *incluindo miscigenados.



	24 horas	Período diurno	Período noturno
Valor p	0,005	0,003	0,051
IC95% Grupo A	$\pm 13,03$	$\pm 13,03$	$\pm 17,61$
IC95% Grupo B	$\pm 12,34$	$\pm 12,34$	$\pm 14,32$

Figura 1. Redução média da PA Sistólica após o tratamento – MAPA.

dos pacientes, enquanto que no grupo B por 11,3, 23,7 e 65%, respectivamente.

O perfil de variação da PA média de 24 horas analisado hora a hora está demonstrado na Figura 2. A proporção de pacientes com redução adequada dos níveis tensionais durante o sono (*dippers*) em relação à média do dia (> 10 e ≤ 20%) após o tratamento foi, no grupo A: 45,29% para PAS e 49,57% para PAD; e no grupo B: 41,02% para a PAS e 52,99% para a PAD.

A redução da PA demonstrada por ambas as opções de tratamento foi significativa. No entanto, os resultados do grupo combinação foram superiores aos da monoterapia. As duas modalidades de tratamento foram bem toleradas.

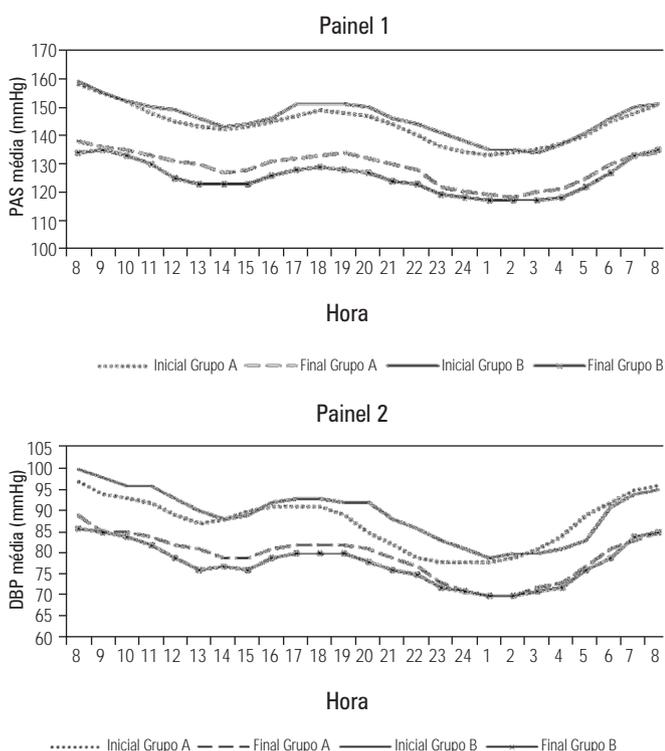


Figura 2. Variação da pressão arterial sistólica (painel 1) e Diastólica (painel 2) nos Grupos A e B antes e após o tratamento – MAPA de 24 horas.

DISCUSSÃO

Este estudo, ATAR-MAPA, e uma análise do estudo original ATAR, demonstrou que a combinação fixa ramipril/anlodipino produziu uma redução mais significativa da PA do que o anlodipino em monoterapia, tanto na média de 24 horas como nos períodos diurno e noturno. Além disso, a incidência de reações adversas foi baixa em ambas as opções de tratamento, exceto pelo edema de membros inferiores (MMII), que foi mais frequente no grupo que utilizou anlodipino isoladamente. Estes achados foram possíveis pela análise mais detalhada dos dados observados nos exames de MAPA, realizados durante o estudo ATAR original. A PA foi avaliada ao longo das 24 horas e foram consideradas as particularidades dos períodos diurno e noturno, bem como as relacionadas às atividades dos pacientes durante o exame (Tabela 2).

O estudo ATAR original investigou os efeitos da combinação fixa ramipril/anlodipino em comparação com o anlodipino em monoterapia no controle da HA, e confirmou a ampla literatura sobre combinação de bloqueadores de canais de cálcio (BCC) e antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA): demonstrou melhor controle da PA, em comparação com o BCC isolado, com menor incidência de edema do tornozelo mesmo quando a dose mais alta de anlodipino (10 mg) foi utilizada nesta combinação fixa de anti-hipertensivos.

Estudos recentes enfatizaram a importância da obtenção do rápido controle da HA e reafirmaram a importância da combinação inicial de anti-hipertensivos visando a esse fim, à redução do risco CV e de ocorrência de lesão aos órgãos-alvo da HA.⁷ A combinação fixa de anti-hipertensivos tem sido recomendada pelas diretrizes atuais sobre hipertensão para permitir o controle mais rápido e efetivo da HA.⁸

As vantagens do tratamento da hipertensão com combinação fixa de anti-hipertensivos que apresentam mecanismos de ação complementares incluem: necessidade de menor dose de ambos os componentes da formulação, menos reações adversas ao tratamento, aumento da eficácia terapêutica anti-hipertensiva, aumento da duração da ação terapêutica, mais rapidez para obtenção do controle da HA, menor custo proporcional do tratamento, manutenção da flexibilidade posológica e maior adesão ao tratamento.

Tabela 2. Comportamento da variação da PA entre os períodos diurno e noturno após o tratamento (proporção de *dippers*).

Período diurno x Período noturno (%)	Ramipril/Anlodipino Grupo A		Anlodipino Grupo B	
	Sistólica n (%)	Diastólica n (%)	Sistólica n (%)	Diastólica n (%)
0 – 10	50 (42,71)	39 (33,33)	52 (44,44)	37 (31,62)
> 10 – 20	53 (45,29)	58 (49,57)	48 (41,02)	62 (52,99)
> 20	3 (2,56)	17 (14,52)	1 (0,85)	9 (7,69)
< 0	11 (9,40)	3 (2,56)	16 (13,67)	9 (7,69)

Devido aos efeitos vasodilatador e diurético dos BCC, como o anlodipino, ocorre aumento da produção de renina endógena. Além disso, como os BCC promovem dilatação arteriolar específica, sem venodilatação pós-capilar compensatória, costuma ocorrer edema perimaleolar de intensidade proporcional à dose de BCC utilizada. Em contrapartida, os antagonistas do SRAA, como o ramipril, tendem a neutralizar essas ações negativas do BCC, uma vez que dilatam simultaneamente tanto as artérias pré-capilares como as vênulas pós-capilares, contribuindo assim para reduzir o risco de edema de MMII provocado pelos BCC. Por seu mecanismo intrínseco, ao contrário dos BCC, os antagonistas do SRAA reduzem a produção e/ou os efeitos da renina.

Diversos estudos avaliaram as combinações entre antagonistas do SRAA e anlodipino, em comparação com a monoterapia à base de anlodipino, e foram uniformes em demonstrar melhor controle da PA e redução da incidência de edema de MMII pela combinação desses agentes. Em nosso estudo ATAR-MAPA, a incidência de eventos adversos foi baixa nos dois subgrupos do estudo, exceto pelo edema de tornozelo que, conforme já era esperado, foi bem mais pronunciado no grupo que utilizou anlodipino em monoterapia do que na combinação.

Estudo recente avaliou o tratamento com anlodipino (10 mg/dia) e/ou olmesartana (20 ou 40 mg/dia), e mostrou que a combinação reduziu de forma mais eficaz os níveis de PA que o anlodipino isoladamente. Ainda, a incidência de edema de MMII foi de quase 37% no grupo anlodipino isolado, e caiu para 24% no braço combinação.⁹

No mesmo sentido, outros estudos que avaliaram a combinação de alisquireno (300 mg/dia) e anlodipino (10 mg/dia)¹⁰, e de benazepril com anlodipino¹¹, também mostraram melhor controle da PA no grupo de associação. Além disso, edema de tornozelo clinicamente evidente foi mais incidente nos pacientes tomando apenas anlodipino quando comparado com os dos braços de associação.

Em um estudo maior (n = 2.500), valsartana (40, 80, 160 ou 320 mg/dia) e anlodipino (2,5 ou 5 mg/dia) foram comparados isoladamente e em suas possíveis combinações de dose. A associação desses agentes, mesmo em doses mais elevadas, foi mais eficaz no controle da PA e demonstrou menor incidência de edema de MMII que o anlodipino isoladamente.¹²

Mesmo em populações específicas, como a afroamericana, a combinação de valsartana (160 ou 320 mg/dia) com anlodipino (5 ou 10 mg/dia) foi superior ao anlodipino em monoterapia nessas mesmas doses no controle de PA em pacientes com hipertensão estágio 2.¹³ Em populações orientais, o anlodipino (5 ou 10 mg/dia) associado à losartana (50 mg/dia) demonstrou maior eficácia no controle de hipertensão após oito semanas de tratamento do que o anlodipino ou a losartana em monoterapia.¹⁴

Também demonstramos neste estudo que o perfil circadiano natural da PA de ambos os subgrupos foi mantido, com um nível excelente de redução da PA noturna proporcionado pelo tratamento.

Neste contexto, O'Brien et al.¹⁵ relataram em 1998, pela primeira vez, que um perfil circadiano de PA anormal com menor redução dos níveis tensionais noturnos (padrão não-dipper) aumentou o risco de AVC. Estudos mais recentes demonstraram a correlação entre a não redução adequada da PA noturna e o pior prognóstico da hipertensão.¹⁶ De modo específico, foi observado melhor prognóstico quando o padrão circadiano natural de redução noturna da PA foi mantido (status dipper), com uma redução de pelo menos 10 – 20% nos níveis da PA no período noturno em relação ao diurno, principalmente em pacientes hipertensos.

As principais limitações deste estudo foram o pequeno tamanho da amostra, a taxa de retirada do estudo (16,3%) e a faixa etária relativamente jovem da população avaliada (58,6 ± 8,7 anos).

Em adição aos benefícios já amplamente demonstrados pela literatura, os resultados deste estudo fornecem uma base forte para a indicação desta combinação fixa de ramipril com anlodipino como boa opção para o tratamento de hipertensão arterial.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao laboratório LIBBS farmacêutica pelo patrocínio deste projeto e às seguintes pessoas por sua contribuição a este trabalho: Uilho A. Gomes, pelas análises estatísticas; Jairo Borges e David Brasil, por suas sugestões em relação ao desenho e execução do estudo; Debora G. Rodrigues, por sua ajuda intelectual com este manuscrito; e aos médicos participantes: Roberto D. Miranda, Décio Mion Jr, João Carlos Rocha, Oswaldo Kohlmann Jr, Marco A. M. Gomes, José F. K. Saraiva, Celso Amodeo e Bráulio Luna Filho.

REFERÊNCIAS

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:553.
3. Nobre F, Coelho EB. 3 decades of AMBP--24-hour ambulatory monitoring of blood pressure. Paradigm changes in the diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81:428-34.
4. White WB. Expanding the use of ambulatory blood pressure monitoring for the diagnosis and management of patients with hypertension. *Hypertension*. 2006;47:14-5.
5. Miranda RD, Mion D Jr, Rocha JC, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther*. 2008;30(9):1618-28.
6. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891.
7. 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.

8. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-58.
9. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther.* 2008;30:587-604.
10. Fogari R, Mugellini A, Preti P, Malamani G, Perrone T, Derosa G. Effect of aliskiren addition to amlodipine on ankle edema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hypertension.* 2010;28:102.
11. Kuschnir E, Acuña E, Sevilla D, et al. Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5 mg/benazepril 20 mg compared with amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg, and placebo. *Clin Ther.* 1996;18:1213-24.
12. 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.
13. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007;21:220-4.
14. Kim SH, Ryu KH, Lee NH, et al. Efficacy of fixed-dose amlodipine and losartan combination compared with amlodipine monotherapy in stage 2 hypertension: a randomized, double blind, multicenter study. *BMC Res Notes.* 2011;4:461.
15. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet.* 1988;13:397.
16. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension.* 2006;47:149-54.