



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



ORIGINAL

Opinión de los médicos expertos en hipertensión sobre las combinaciones triples en España. Proyecto SINERGIA

V. Barrios^{a,*}, C. Calvo^b, C. Suárez^c, M. De La Figuera^d, C. Escobar^e y G. Muñoz^f

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Unidad de Hipertensión y Riesgo vascular, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^c Unidad de Hipertensión, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^d EAP Sardenya, Barcelona, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Infanta Sofía, Madrid, España

^f Departamento médico de Novartis, Barcelona, España

Recibido el 21 de enero de 2011; aceptado el 6 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 14 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Terapia combinada;
Opinión de expertos;
Consenso;
Hipertensión

Resumen

Introducción: Recientemente se ha comercializado en España la triple terapia fija de valsartán, amlodipino e hidroclorotiazida.

Métodos: El proyecto Sinergia se puso en marcha con el objetivo de mejorar el conocimiento de la hipertensión arterial, a través de compartir entre los profesionales médicos las últimas evidencias científicas de las terapias combinadas en el tratamiento de la hipertensión arterial, así como la revisión de las últimas recomendaciones de las guías nacionales e internacionales más relevantes. Se puso especial énfasis en la importancia del uso de combinaciones triples y en particular en la triple combinación en un solo comprimido. Para ello se realizaron 57 reuniones de grupos pequeños en la modalidad conocida como *focus group* en toda España que permitieron recoger la opinión de 387 médicos de Atención Primaria y de 149 especialistas.

Resultados: En cuanto a la eficacia, el aspecto que más se destacó tanto por los especialistas como por parte de los médicos de Atención Primaria fue que los fármacos incluidos en la triple terapia poseen mecanismos de acción complementarios. Por otra parte, la combinación triple fija permite mejorar el cumplimiento y la adherencia al tratamiento. Finalmente, la triple terapia ha demostrado ser segura, con una baja incidencia de efectos secundarios.

Conclusiones: La triple terapia fija de valsartán, amlodipino e hidroclorotiazida es una alternativa eficaz y segura tanto en aquellos sujetos no controlados con dos fármacos antihipertensivos, como en aquellos que ya toman tres o más fármacos antihipertensivos, con el objetivo de simplificar el tratamiento y mejorar la adherencia.

© 2011 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: vbarriosa@meditex.es, vbarrios.hrc@salud.madrid.org (V. Barrios).

KEYWORDS

Drug therapy combination;
Expert testimony;
Consensus;
Hypertension

Opinion of medical experts in hypertension on the use of triple combinations in Spain. SINERGIA project

Abstract

Introduction: The fixed triple combination therapy with valsartan-amlodipine-hydrochlorothiazide has been marketed recently in Spain.

Methods: The Sinergia project was initiated with the aim of improving knowledge on arterial hypertension through the sharing of the recent scientific evidence of combined therapies in the treatment of arterial hypertension and the review of the most recent recommendations of the most relevant national and international guidelines among the medical professionals. Special emphasis has placed on the importance of the use of the triple fixed combinations and specifically on the triple combination in a single tablet. For this purpose, 57 small group meetings were held with specialists in the field of hypertension known as "focus group" all around Spain. These meetings made it possible to gather the opinion of 387 General Practitioners and 149 specialists.

Results: In regards to efficacy, the most relevant aspect emphasized by the General Practitioners and specialists was that the drugs included in the triple combination have complementary action mechanisms. On the other hand, the fixed triple combination makes it possible to improve therapeutic compliance and treatment adherence. Finally, the triple combination has been shown to be safe, with a low rate of side effects.

Conclusions: The fixed triple combination of valsartan-amlodipine-hydrochlorothiazide is an effective and safe alternative in the treatment of patients who are not adequately controlled with two antihypertensive agents and those subjects who are taking three or more drugs with the aim of simplifying the treatment and improving adherence.

© 2011 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Existe una relación directa entre las cifras de presión arterial (PA) sistólica y diastólica y el desarrollo tanto de cardiopatía isquémica como de enfermedad cerebrovascular, relación que se hace más intensa conforme aumenta la edad de los sujetos¹. Alcanzar los objetivos de PA es básico para mejorar el pronóstico cardiovascular en el paciente hipertenso. Incluso pequeños descensos en las cifras de PA se traducen en una reducción importante del número de eventos². Por otra parte, no solo es importante lograr el control de la PA, sino que también lo es la rapidez con la que se consigue, independientemente del tratamiento antihipertensivo empleado, ya que cuanto antes se alcancen los objetivos, el paciente estará más protegido de presentar complicaciones cardiovasculares³.

A pesar de todo esto, las tasas de control de PA continúan siendo pobres. Así por ejemplo, en España, se ha pasado de solo el 15% a comienzos de la década pasada, hasta aproximadamente el 30-40% en la actualidad⁴. Aunque todavía es bajo, este mejor control observado en los últimos años es debido a varios factores, y uno de ellos es probablemente el mayor uso de la terapia combinada. La mayoría de los pacientes hipertensos van a necesitar al menos dos fármacos antihipertensivos para lograr los objetivos de control de PA, y se calcula que al menos un 15% de los pacientes hipertensos necesitaría una triple terapia para mantener un control adecuado de la HTA⁵. Tanto en las guías europeas de HTA de 2007 como en la revisión crítica de 2009 se enfatiza la necesidad del empleo de la terapia combinada en muchos casos para el control de la PA, y en concreto del uso de las combinaciones

fijas por encima de las libres, ya que las primeras facilitan la adherencia y el cumplimiento terapéutico^{6,7}.

Aunque existen múltiples combinaciones posibles, la Sociedad Europea de HTA recomienda como combinaciones preferibles la de un inhibidor del sistema renina angiotensina, bien con un antagonista del calcio, bien con un diurético, y en el caso de que se necesiten tres fármacos, la opción más razonable parece la combinación de ellos: un inhibidor del sistema renina angiotensina, un antagonista del calcio (probablemente una dihidropiridina), y una tiazida^{6,7}.

Recientemente se ha comercializado en España la combinación fija de valsartán, amlodipino e hidroclorotiazida. Esta combinación actúa sobre diferentes mecanismos sinérgicos relacionados con la hipertensión. Así, los diuréticos (hidroclorotiazida) actúan a nivel de la volemia y la excreción urinaria de sodio y potasio, los calcioantagonistas (amlodipino) actúan principalmente a nivel de la presión precapilar y los inhibidores del sistema renina angiotensina (valsartán) a nivel tanto de la presión precapilar como postcapilar. Se ha demostrado que esta combinación es capaz de producir mayores reducciones de la PA que cualquiera de las combinaciones posibles de 2 fármacos con estos mismos componentes, y logra el descenso de PA de forma sostenida a lo largo de las 24 horas del día, con un gran perfil de seguridad. Además, al reducir el número de comprimidos facilita la adherencia al tratamiento⁸.

El proyecto Sinergia se puso en marcha con el objetivo de compartir y debatir entre los profesionales médicos las últimas evidencias científicas de las terapias combinadas y los tratamientos de la HTA, así como las últimas actualizaciones de las guías nacionales e internacionales más relevantes. Se puso especial énfasis en la importancia del uso de combinaciones triples y en particular en la triple combinación en un

solo comprimido, y se promovió el acercamiento entre los profesionales de la salud con el fin de compartir experiencias sobre la práctica clínica habitual.

Métodos

Para ello se realizaron 57 reuniones de grupos pequeños en la modalidad conocida como *focus group*. Este tipo de reuniones permite una interacción de los participantes sobre los temas a tratar seleccionados previamente, en este caso la HTA, y en particular el empleo de las combinaciones triples. Tras una discusión de temas independientes se presentan las conclusiones obtenidas al resto de los asistentes, facilitando el debate del *focus group* de forma espontánea. Estas reuniones se realizaron en todo el territorio nacional y permitieron recoger la opinión de 387 médicos de Atención Primaria y de 149 médicos de diferentes especialidades relacionadas con la HTA, que fueron seleccionados por sus conocimientos y experiencia en el mundo de la HTA.

Las reuniones se iniciaron con una presentación realizada por un experto local, que hacía hincapié en las últimas novedades terapéuticas, así como en las últimas actualizaciones de las guías. Además, se revisaron también unos apuntes sobre la fisiopatología de la HTA. Tras la presentación, los asistentes participaron en una discusión abierta y ordenada, aportando sus opiniones sobre los tratamientos antihipertensivos enfocados hacia diferentes aspectos: la eficacia, la simplificación, el cumplimiento y la seguridad. Dentro de cada reunión se hicieron 3 grupos de trabajo. Cada uno de ellos se centró en un aspecto concreto: eficacia, seguridad y simplificación/cumplimiento del tratamiento. Dentro de cada grupo se valoraron tanto los aspectos favorables como los desfavorables, para posteriormente discutirlos con el resto de los asistentes. Por último se analizaron diferentes casos clínicos de pacientes hipertensos en distintos contextos clínicos, planteados por un comité asesor global del proyecto.

Al final de cada reunión, el médico encargado de coordinar la sesión hizo un informe resumiendo las diferentes aportaciones realizadas por todos los médicos durante la misma. Con todos estos datos se hizo un informe global de los aspectos más relevantes, que a continuación se expone.

Resultados

Se realizaron 18 sesiones distribuidas por toda España con especialistas entre los meses de mayo y junio de 2010, con

149 participantes y un promedio de asistentes por reunión de 8. En Atención Primaria se realizaron 39 sesiones distribuidas por toda España durante el mismo periodo de tiempo, con 346 participantes, con un promedio de asistentes por reunión de 9.

En cuanto a las características de los especialistas, el 78% eran varones y el 78% trabajaba en un hospital, mientras que el 14% lo hacía en consulta privada. La franja de edad más frecuente entre los asistentes fue la de 40 a 49 años (38,6%). El 27,6% se encontraba entre los 50 y 59 años, el 24,1% entre los 30 y 39 años, el 4,8% tenía más de 60 años y el 4,1% menos de 30 años (en el 0,8% no se especificó la edad). La mayoría de los asistentes fueron cardiólogos (42,8%), seguidos de internistas (26,9%), médicos especialistas de unidades de HTA (9,7%) y endocrinólogos (7,6%). El 13% correspondieron a otras especialidades.

Con respecto a los médicos de Atención Primaria, el 72% eran varones y el 72% trabajaba en el centro de salud de Atención Primaria, mientras que el 18% lo hacía en el hospital. La franja de edad más frecuente entre los asistentes fue la de 50 a 59 años (59,9%). El 21,8% se encontraba entre los 40 y 49 años, el 12,3% entre los 30 y 39 años, el 4,9% tenía más de 60 años y el 0,6% menos de 30 años (en el 0,5% no se especificó la edad).

Dentro del grupo de eficacia (tabla 1 y fig. 1), el aspecto que más se destacó tanto por los especialistas como por parte de los médicos de Atención Primaria fue que los fármacos incluidos en la triple terapia (valsartán-amlodipino-hidroclorotiazida) poseen mecanismos de acción complementarios (27,4% y 20,9%, respectivamente), en ambos casos con una importancia elevada (95% y 76,9%, respectivamente). De aquí se deducen los dos siguientes aspectos más relevantes que se destacaron, que fueron la gran eficacia para el control de las cifras de PA y la mejora en el cumplimiento y adherencia al simplificar el tratamiento; en ambos casos a estos aspectos se les dio una importancia elevada, tanto por parte de los especialistas como por parte de los médicos de Atención Primaria.

Dentro del grupo de simplificación y cumplimiento (tabla 2 y fig. 2), el aspecto que más se destacó tanto por los especialistas como por parte de los médicos de Atención Primaria, fue que la combinación triple fija permite mejorar el cumplimiento y la adherencia (ambos con casi el 50% de los comentarios) y con una importancia elevada (78,9% especialistas y 95,1% los médicos de Atención Primaria).

En el grupo de tolerabilidad (tabla 3 y fig. 3), el aspecto más relevante fue que esta combinación ha demostrado ser segura, con una menor incidencia de efectos secundarios

Tabla 1 Grupo de trabajo-Eficacia

	Especialistas	Atención Primaria
Mecanismos de acción de los fármacos complementarios: sinergia	27,4%	20,9%
Eficacia para el control de las cifras tensionales	16,4%	18,7%
Mejorar el cumplimiento y la adherencia al tratamiento: simplificación de tomas (3 fármacos en 1 comprimido)	17,8%	16,6%
Menor incidencia de efectos secundarios	9,6%	18,2%
Menor consumo de recursos asistenciales	4,1%	10,2%
Dosis única diaria	11%	4,3%
Otros	13,7%	11,1%

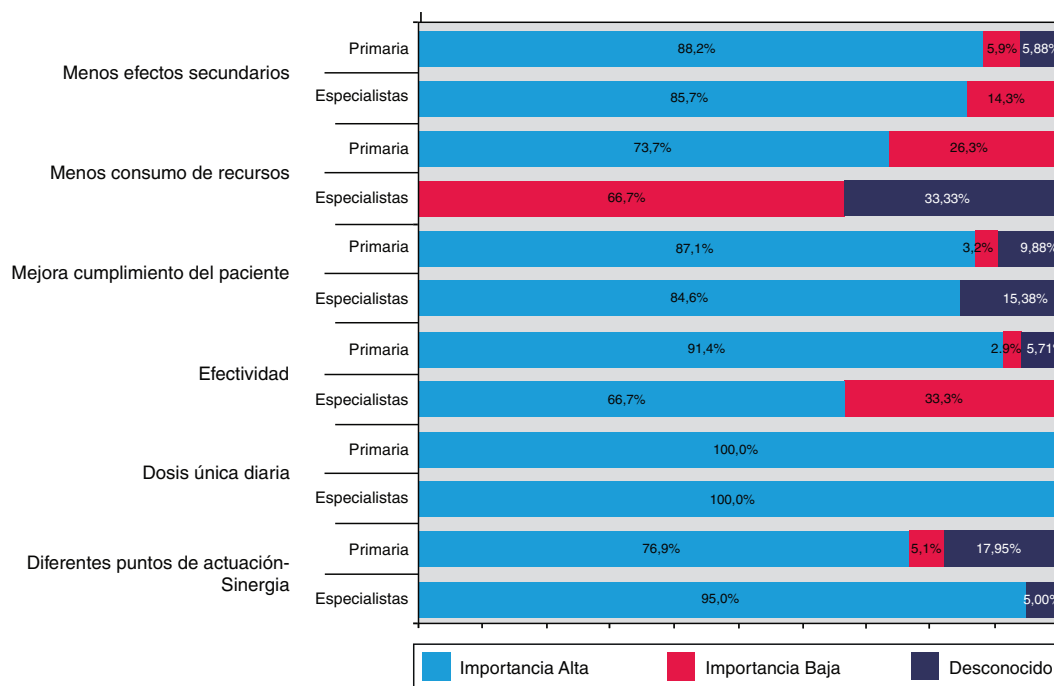


Figura 1 Grupo de trabajo-Eficacia: aspectos más relevantes y su importancia.

(especialistas 55,5%, médicos de Atención Primaria 42,6%), en ambos casos con una importancia elevada (90% y 77,3%, respectivamente).

Durante la reunión no solo surgieron aspectos positivos, sino también emergieron algunas dudas sobre el tratamiento, que posteriormente serán comentadas en la discusión, entre las que destacan: ¿se podrá ajustar la posología del tratamiento?, ¿no será la triple terapia excesivamente potente para el tratamiento de la HTA?, ¿se dispone de suficiente evidencia/experiencia con la triple terapia fija?, ¿qué ocurre si el paciente se olvida de tomar la medicación?, ¿será muy elevado el coste del fármaco?, ¿no habrá demasiados efectos secundarios?

Discusión

Los resultados principales de las distintas reuniones indican que la triple combinación fija de valsartán, amlodipino e

hidroclorotiazida es bien aceptada por los médicos expertos en HTA porque se aprecian varias ventajas, entre las que destacan una gran eficacia antihipertensiva, un buen perfil de seguridad y la mejora del cumplimiento terapéutico al combinar tres fármacos en un solo comprimido. Sin embargo, aunque los aspectos positivos de la triple terapia fueron importantes, en las distintas reuniones también se identificaron puntos de debate, aspectos que fueron discutidos por los propios asistentes. A continuación se comentan los puntos de debate que aparecieron con mayor frecuencia y obtuvieron mayor priorización así como los principales argumentos de discusión de cada uno.

El primero de ellos hizo referencia a que si bien la combinación de 3 fármacos diferentes en un solo comprimido puede aumentar el cumplimiento terapéutico, también es cierto que en teoría se podría ver afectada la flexibilidad del tratamiento. Es evidente que esto depende de las dosis de los fármacos de la combinación que se fuesen a comercializar. Sin embargo, en

Tabla 2 Grupo de trabajo-Simplificación y cumplimiento

	Especialistas	Atención Primaria
<i>Mejora el cumplimiento y la adherencia al tratamiento</i>		
Mejora el cumplimiento	48%	47,50%
Simplificación y comodidad para el paciente	25,30%	22,90%
Dosis única diaria	18,70%	16,20%
	4,00%	8,40%
<i>Eficacia en el control de cifras tensionales</i>	14,70%	11,70%
<i>Menor incidencia de efectos secundarios</i>	13,30%	12,30%
<i>Menor consumo de recursos asistenciales</i>	8%	12,30%
<i>Mecanismos de acción de los fármacos complementarios: sinergia</i>	6,70%	6,70%
<i>Buen perfil de seguridad</i>	4%	5%
<i>Otros</i>	5,30%	4,50%

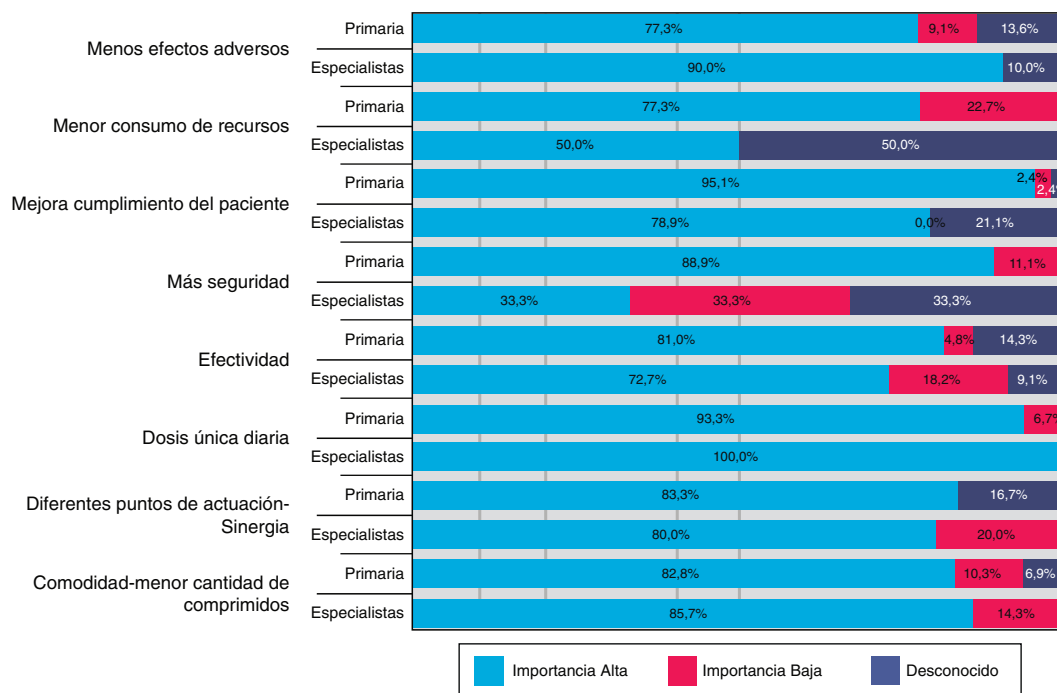


Figura 2 Grupo de trabajo-Simplificación y cumplimiento: aspectos más relevantes y su importancia.

concreto la combinación fija de amlodipino –valsartán–hidroclorotiazida está disponible en el mercado con 4 presentaciones (5/160/12,5 mg; 5/160/25 mg; 10/160/12,5 mg; 10/160/25 mg), lo que aparentemente cubre la mayoría de las opciones de tratamiento. En consecuencia, es factible aumentar o disminuir las dosis de los diferentes componentes si se trabaja con las distintas presentaciones, lo que permite la flexibilidad del tratamiento, manteniendo la máxima simplificación de la terapia.

Otro de los aspectos que generó controversia fue la pertinencia de esta combinación, o dicho de otra manera, ¿una triple terapia no será demasiado para mis pacientes? Como en cualquier tratamiento, debe seleccionarse el perfil adecuado de paciente al que se quiere tratar. De la misma manera que hay determinadas condiciones en las que se ha

demostrado que un tipo de antihipertensivo es preferible a otro, y que hay un porcentaje de pacientes que con monoterapia alcanzan los objetivos de control de PA, las últimas recomendaciones señalan que aproximadamente entre un 15 y un 20% de los hipertensos necesitan al menos tres fármacos para alcanzar cifras de control⁷. De hecho, la triple terapia fija está indicada en aquellos sujetos que con dos fármacos no tienen adecuadamente controlada la PA, o bien que están tomando tres o más fármacos, con el objetivo de simplificar el tratamiento.

También surgieron dudas acerca de si esta terapia disponía de suficientes evidencias al tratarse de un fármaco nuevo. Sin embargo, por un lado, se posee una amplia experiencia sobre los tres fármacos que integran la combinación, siendo avalados tanto por múltiples estudios como por la

Tabla 3 Grupo de trabajo-Tolerabilidad

	Especialistas	Atención Primaria
<i>Menor cantidad de efectos secundarios</i>	55,50%	42,60%
Menos cantidad de efectos secundarios sin otra especificación	26,20%	21,90%
Menor cantidad de edemas	18,50%	12,30%
Protección de órgano diana-efecto metabólico neutro	10,80%	8,40%
<i>Mejora el cumplimiento del paciente</i>	6,20%	10,30%
<i>Mecanismos de acción de los fármacos complementarios: sinergia</i>	9,20%	7,10%
<i>Tratamiento efectivo</i>	4,60%	8,40%
<i>Mayor seguridad: menos errores</i>	4,60%	7,70%
<i>Se tiene experiencia y confianza en los 3 fármacos</i>	9,20%	4,50%
<i>Utilización de dosis inferiores para conseguir un grado de control determinado</i>	1,50%	5,80%
<i>Mayor comodidad: menos comprimidos</i>	1,50%	3,90%
<i>Otros</i>	7,70%	9,70%

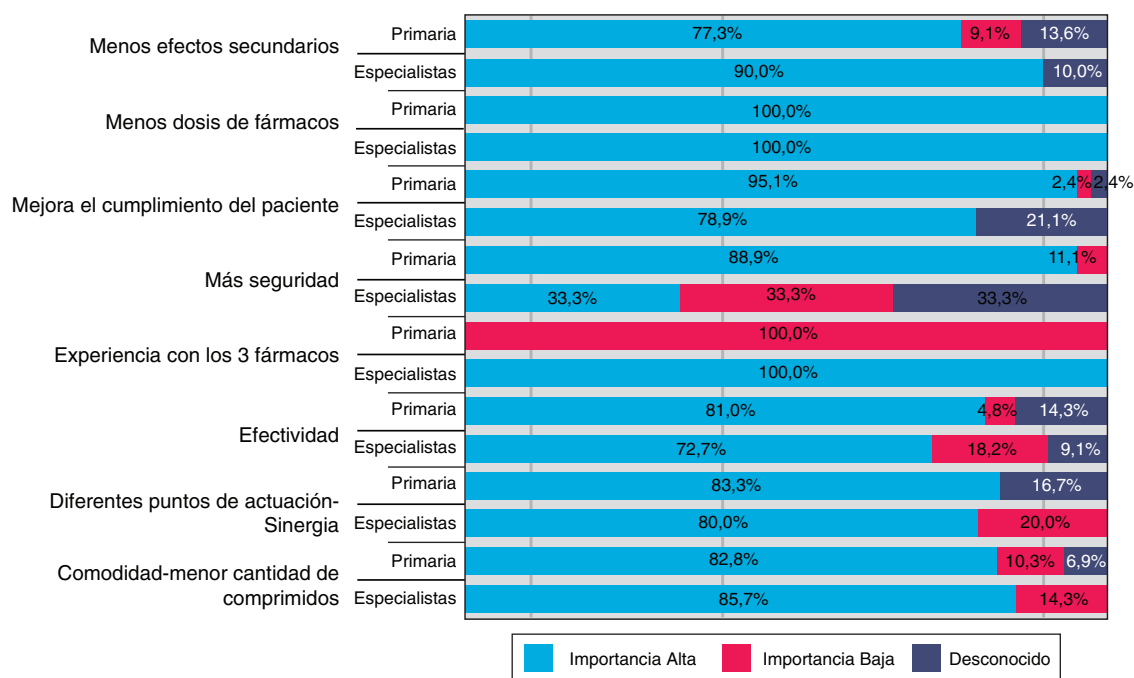


Figura 3 Grupo de trabajo-Tolerabilidad: aspectos más relevantes y su importancia.

práctica habitual⁹⁻²⁰, y por otro lado, la triple terapia en combinación fija ha demostrado mayor eficacia que la doble terapia, con un buen perfil de tolerabilidad en varios ensayos clínicos^{8,21-27}. Por otra parte, a la hora de escoger una triple terapia antihipertensiva, las guías europeas consideran como más racional la combinación de un bloqueante del sistema renina angiotensina, un diurético y un antagonista del calcio^{6,7}.

Una de las ventajas de esta combinación es incluir en un único comprimido tres fármacos, lo que secundariamente puede aumentar el cumplimiento terapéutico. Sin embargo, también podría suponer una desventaja importante que el paciente pueda olvidar la medicación, ya que no se está olvidando de tomar un solo antihipertensivo, sino tres. Aunque es cierto que la simplificación de las pautas de tratamiento puede suponer una mejora de entre el 8 y el 20% en el cumplimiento por parte de los pacientes^{28,29}, es importante educar al sujeto en la importancia que tiene la toma de la medicación y las consecuencias que tendría el no tomarse el tratamiento.

Otro de los aspectos relevantes en cualquier tratamiento crónico es el precio del fármaco. La triple combinación fija se percibe como coste-efectiva, ya que, en principio, al simplificar y facilitar el tratamiento, se mejora el control de la HTA, lo que puede desembocar en una reducción de la morbimortalidad, si bien requiere la realización de estudios específicos sobre el tema. Además, un buen control de la PA permite disminuir la carga asistencial, lo que supone un beneficio para la gestión del Sistema Nacional de Salud.

Por último, una de las dudas que surgieron fue la posible asociación entre la toma de tres fármacos simultáneamente y un posible aumento de los efectos secundarios. Sin embargo, los estudios muestran que la incidencia de efectos secundarios es menor que en otras combinaciones o estrategias de tratamiento. La incidencia de edemas en pacientes

tratados con la triple combinación se reduce en un 50% aproximadamente en comparación con los pacientes tratados con la doble terapia de amlodipino⁸. Dado que los tratamientos para la HTA se inician a menudo en monoterapia, a la que se añaden otros fármacos en caso de no alcanzar el control de PA, y puesto que en algunos casos el paciente ya ha sido previamente tratado con los mismos fármacos de la triple terapia sin efectos adversos importantes, en la práctica clínica la combinación fija con los tres agentes no debe implicar inconvenientes en cuanto a la tolerabilidad. Es destacable, además, que la reducción de PA con la triple terapia es sostenida a lo largo de las 24 horas del día, sin producir una mayor incidencia de efectos secundarios graves.

El objetivo de este estudio fue compartir y debatir entre los profesionales médicos las últimas evidencias científicas de las terapias combinadas y los tratamientos de la HTA. En consecuencia, refleja la opinión de los médicos que acudieron a dichas reuniones, lo que limita la validez externa del estudio.

En definitiva, la conclusión fundamental de estas reuniones de expertos es que la triple terapia fija de valsartán, amlodipino e hidroclorotiazida es una alternativa eficaz y segura tanto en aquellos sujetos no controlados con dos fármacos antihipertensivos, como en aquellos que ya toman tres o más fármacos antihipertensivos, con el objetivo de simplificar el tratamiento y mejorar la adherencia.

Financiación

Novartis concedió una beca no condicionada para el desarrollo del proyecto; no participó ni influyó de ninguna manera en las ideas ni puntos de vista vertidos por los médicos asistentes a las diferentes reuniones, ni en la elaboración de los distintos informes derivados de dichas reuniones.

Conflicto de intereses

Genis Muñoz es asesor médico de Novartis, pero esto no influyó en los resultados ni en el análisis de los datos.

El resto de los autores no tiene conflicto de intereses con respecto a la realización del presente trabajo.

Agradecimientos

En primer lugar nos gustaría mostrar nuestro agradecimiento a todos los médicos que participaron en las reuniones, sin cuya presencia y aportación el proyecto Sinergia no se habría podido desarrollar. Asimismo, también queremos agradecer a GOC networking su labor en la organización de las diferentes reuniones, y en la elaboración y procesamiento de datos, y a Novartis el apoyo económico para el desarrollo de todo el proyecto, si bien no participó ni influyó de ninguna manera en las ideas ni puntos de vista vertidos por los médicos asistentes a las diferentes reuniones, ni en la elaboración de los distintos informes derivados de dichas reuniones.

Bibliografía

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13.
- Banegas JR, Rodríguez F. Riesgo cardiovascular en la población española. ¿Heterogeneidad geográfica? *Rev Clin Esp*. 2004;204:611–3.
- Basile JN, Chrysant S. The importance of early antihypertensive efficacy: the role of angiotensin II receptor blocker therapy. *J Hum Hypertens*. 2006;20:169–75.
- Barrios V, Banegas JR, Ruilope LM, Rodicio JL. Evolution of blood pressure control in Spain. *J Hypertens*. 2007;25:1975–7.
- Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión*. 2005;22:5–14.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121–58.
- 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.
- Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al., Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007;369:1431–9.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al., VALUE trial group. 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.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velázquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893–906.
- Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667–75.
- Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007;25:1921–6.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.
- Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM, et al.; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*. 2006;48:374–84.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–28.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102:1503–10.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al., CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217–25.
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens*. 1987;5:561–72.
- SHEP investigators. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255–64.
- Flack JM, Calhoun DA, Satlin L, Barbier M, Hilkert R, Brunel P. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *J Hum Hypertens*. 2009;23:479–89.
- Destro M, Luckow A, Samson M, Kandra A, Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS study. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2:294–302.
- Lacourcière Y, Glazer R, Crikelair N, Yen J, Calhoun D. Effect of baseline systolic blood pressure on response to triple combination amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe hypertension. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl 4:S119.
- Calhoun D, Glazer R, Yen J, Lacourcière Y. Effect of age, gender, race and ethnicity on efficacy of

- amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in patients with moderate to severe hypertension. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl 4:S119.
25. Lacourciere Y, Glazer RD, Yen J, Calhoun DA. Twenty-four hour ambulatory BP control of therapy with amlodipine/valsartan/HCTZ triple combination compared to dual therapy in patients with moderate to severe hypertension. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl 4:S271.
26. Calhoun DA, Crikelair NA, Yen J, Glazer RD. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: Secondary analyses evaluating efficacy and safety. *Adv Ther*. 2009;26:1012–23.
27. Barrios V, Escobar C. Valsartan-amlodipine- hydrochlorothiazide: the definitive fixed combination? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1609–18.
28. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*. 2000;9(9 Suppl):2–6.
29. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4:42–50.