

Qual(ais) o(s) antagonistas dos canais de cálcio mais indicado(s) no tratamento da hipertensão arterial?

Which are the most indicated calcium channel antagonists for the treatment of arterial hypertension?

Paulo César Brandão Veiga Jardim, Thiago de Souza Veiga Jardim, Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

RESUMO

O tratamento farmacológico da hipertensão arterial pode ser iniciado com qualquer um dos cinco principais grupos de fármacos anti-hipertensivos (diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, antagonistas dos canais de cálcio e betabloqueadores). Entre estes, os antagonistas dos canais de cálcio promovem redução da pressão arterial, em última análise, pela diminuição da resistência vascular periférica. São divididos em dois subgrupos, os não diidropiridínicos (benzotiazepinas e fenilalquilaminas) e os diidropiridínicos. No primeiro, temos o Verapamil e o Diltiazem, respectivamente; e, no segundo, a Nifedipina, Felodipina, Isradipina, Nitrendipina, Anlodipina, Lacidipina, Lercanidipina, Manidipina e Levanlodipina. Na HA devem ser usados apenas fármacos de ação prolongada. Os medicamentos do primeiro subgrupo apresentam ações adicionais sobre o miocárdio e devem ser usados com cautela. Os efeitos adversos mais frequentes dos antagonistas do cálcio estão relacionados à vasodilatação periférica (cefaleia, rubor facial e tontura), e um efeito que aparece com certa frequência é o edema maleolar que pode ser limitante no uso e não tem relação com retenção hídrica. Há inúmeras evidências baseadas em ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, dos efeitos benéficos destes fármacos no controle da PA e na redução de eventos cardiocirculatórios, tanto em monoterapia quanto em associação com outros anti-hipertensivos. A escolha de qual antagonista de cálcio será prescrito deve ser baseada na característica do paciente, na eficácia terapêutica, na duração da ação, na tolerabilidade e na experiência clínica.

PALAVRAS-CHAVE

Tratamento da hipertensão; tratamento farmacológico; antagonistas de cálcio.

ABSTRACT

Pharmacological treatment of high blood pressure can begin with any of the five main group of antihypertensive drugs (diuretics, ace inhibitors, angiotensin receptors blockers, calcium channel blockers and betablockers). Among these, calcium channel blockers reduce blood pressure mainly by decreasing periphereal vascular resistance. They are divided in two subgroups: non dihydropyridines (benzothiazepines and fenilalquilaminas) and dihydropyridines. In the first subgroup are included Verapamil and Diltiazem respectively, and in the second Nifedipine, Felodipine, Isradipine, Nitrendipine, Anlodipine, Lacidipine, Lercanidipine, Manidipine e Levanlodipine. In high blood pressure treatment only those with long term action should be used. The drugs from the first subgroup have additional action at the miocardium and should be used with caution. The most usuals side effects of the calcium channel blockers are due to periphereal vasodilation (headache, flushing and dizziness) and other side effect often seen is malleolar edema wich can limit its use and is not caused by fluid retention. There are several evidences from randomized clinical trials, meta-analysis e sistematic reviews, of the benefits that these drugs lead in reducing blood pressure and cardiovascular events both in monotherapy or in association with other antihypertensive drug. The choice between wich calcium channel blocker to be used should be made considering the patient characteristics, therapeutic efficacy, action duration, tolerability and clinical experience.

KEYWORDS

Hypertension treatment; pharmacological treatment; calcium channel blockers.

Recebido em: 10/05/2013. Aprovado em: 15/05/2013

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

Correspondência para: Paulo César B. Veiga Jardim – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – Rua 115-F, 135 – Setor Sul – CEP: 74085-300 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: fvjardim@terra.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

Antes da escolha de uma determinada classe de fármaco para tratar os pacientes hipertensos, o primeiro ponto a ser considerado é quando iniciar o tratamento da hipertensão arterial (HA), com o uso de fármacos anti-hipertensivos.

Nesta sequência de raciocínio, diante de um paciente com o diagnóstico confirmado de HA, há a necessidade imperiosa de se realizar a estratificação do risco cardiovascular, mediante os níveis de pressão arterial (PA) (estágios I, II ou III), dos fatores de risco cardiovascular adicionais, de eventuais lesões em órgãos-alvo e da presença de doença cardiovascular.¹

A partir desta classificação em pacientes sem risco adicional, com baixo risco, médio, alto ou muito alto risco cardiovascular, será montada a estratégia terapêutica mais adequada.

Para os indivíduos sem risco cardiovascular adicional, o tratamento deve ser baseado, exclusivamente, em medidas não farmacológicas, melhor explicitadas como mudanças no estilo de vida. Com esta abordagem, existe a possibilidade de manter o paciente sem alteração de órgão-alvo e protegido de eventos cardiovasculares por esta causa.

Para indivíduos com baixo risco cardiovascular, com valores de PA entre 130 e 139 mmHg de sistólica e 85 e 89 mmHg de diastólica, ainda não existem evidências científicas que apoiem o uso de fármacos, apesar de haver alguma indicação de benefícios, e estudos em andamento buscam resposta para esta hipótese.^{2,3}

Para indivíduos com HA e risco cardiovascular adicional baixo, a conduta terapêutica será a de manter o tratamento não medicamentoso por um período de até seis meses, e só então iniciar o tratamento com medicamentos nos casos em que não houve resposta adequada com o controle da PA.

Finalmente, o grupo de pacientes que apresente risco cardiovascular médio, alto ou muito alto, receberá orientação para o uso de medicamentos desde o princípio do tratamento sem, logicamente, haver descuido quanto aos cuidados com o estilo de vida.

Desta forma, deve ser ressaltado que, para uma terapêutica correta do portador de HA, a indicação sempre será a adoção de hábitos de vida saudáveis, que precedem o uso de drogas e tornam seus efeitos muito mais eficazes.

Para o tratamento farmacológico, quando indicado, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, poderá ser utilizada qualquer uma das classes de medicamentos anti-hipertensivos, exceto os vasodilatadores diretos. Podem, assim, ser prescritos os diuréticos, os betabloqueadores, os antagonistas dos canais de cálcio, os inibidores da enzima conversora da angiotensina ou os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II.¹

Com este preâmbulo, podemos discorrer com objetividade sobre o tema proposto.

Os antagonistas dos canais de cálcio são uma das opções terapêuticas para o tratamento inicial do hipertenso, mesmo em monoterapia. A decisão é médica.

Como já visto, a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão¹ indica-os como medicamentos de primeira escolha, e a mesma indicação é feita pela diretriz da Sociedade Europeia de Hipertensão.⁴ A diretriz americana (VII JNC)⁵ recomenda seu uso como segunda linha, quando os diuréticos não forem mais indicados. A diretriz da Sociedade Britânica de Hipertensão (NICE)⁶ faz sua indicação como primeira escolha para os indivíduos com mais de 55 anos.

MECANISMO DE AÇÃO E DROGAS DISPONÍVEIS

Todos os antagonistas dos canais de cálcio promovem diminuição da resistência vascular periférica, com consequente redução na PA, além da diminuição da concentração de cálcio nas células da musculatura lisa vascular.

O mecanismo de ação final é o mesmo para todos, mas o grupo pode ser dividido em dois subgrupos, que são os não diidropiridínicos (benzotiazepinas e fenilalquilaminas) e os diidropiridínicos.

Entre os não diidropiridínicos, temos o Verapamil como representante das fenilalquilaminas e o Diltiazem que representa as benzotiazepinas. Estes, além de sua ação vasodilatadora periférica, que provoca diminuição da PA, agem na musculatura cardíaca, também por redução da concentração intracelular do cálcio, e podem promover depressão na contratilidade miocárdica. Por este motivo, devem ser evitados em pacientes com insuficiência cardíaca.

O Verapamil e o Diltiazem promovem, ainda, depressão na condução sinoatrial (cronotropismo negativo) e na condução atrioventricular (dromotropismo negativo). Ambos são usados em formulações de liberação prolongada e em duas tomadas por dia.

Os diidropiridínicos têm maior potência vasodilatadora periférica que os não diidropiridínicos, e este efeito promove certo aumento no tônus simpático, que se contrapõe ao efeito inotrópico negativo. Fármacos deste subgrupo não causam alterações na condução atrioventricular, e os de curta ação podem, inclusive, elevar a frequência cardíaca pela estimulação simpática, como consequência de sua ação vasodilatadora periférica. Os diidropiridínicos de curta ação, por este motivo, não estão indicados para o tratamento dos hipertensos.^{1,7}

No subgrupo dos diidropiridínicos temos disponíveis no Brasil: a Nifedipina, que só deve ser usada nas formulações retard (2 doses dia) e oros (1 dose dia), que tornam lenta sua liberação na circulação. Estão disponíveis ainda a Felodipina, Isradipina e Nitrendipina, que devem ser prescritas em duas tomadas por dia. E entre os de ação mais prolongada, temos

a Anlodipina, Lacidipina, Lercanidipina, Manidipina e, mais recentemente, a Levanlodipina, que são usadas em uma dose única diária.^{1,7}

EFICÁCIA ANTI-HIPERTENSIVA

Há um grande número de evidências científicas que mostram os benefícios do uso deste grupo de medicamentos no controle da PA, na proteção dos órgãos-alvo e, finalmente, na diminuição dos desfechos cardiocirculatórios. As evidências são consistentes, tanto para os fármacos utilizados isoladamente quanto para o seu uso em associação com outros anti-hipertensivos.⁸⁻²⁵

O estudo TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*), por exemplo, que testou a monoterapia com cinco fármacos anti-hipertensivos (Acebutolol, Anlodipina, Clortalidona, Doxazosin, Enalapril), associada à mudança no estilo de vida, e comparada a placebo, constatou que, aos 48 meses, os pacientes em uso de Anlodipina foram os que mais se mantiveram em monoterapia (82,5%), quando comparado a outras drogas ($p < 0,01$), ou seja, este grupo foi o que mais obteve sucesso em atingir as metas de PA.²⁶

Entre outros, um importante estudo (ALLHAT), que avaliou mais de 42 mil pacientes acima de 55 anos, com pelo menos um fator de risco adicional para doença arterial coronária, demonstrou, ao final de aproximadamente cinco anos, que a Clortalidona e a Anlodipina foram igualmente eficientes no controle da PA, e não foram observadas diferenças significativas nos desfechos primários (morte por doença arterial ou infarto não fatal). Os pacientes que usaram Anlodipina, entretanto, tiveram maior incidência de ICC quando comparados aos que usaram Clortalidona ($p < 0,001$).^{10,27}

META-ANÁLISES E REVISÕES SISTEMÁTICAS

Algumas meta-análises e revisões sistemáticas avaliaram comparativamente os efeitos dos antagonistas de cálcio em relação a outros anti-hipertensivos. A análise de Pahor et al.²⁸, que avaliou resultados de nove estudos clínicos, comparou estes anti-hipertensivos com diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA e Clonidina. Para uma mesma redução da PA, não houve diferenças no aparecimento de AVC e mortalidade por todas as causas. Entretanto, o uso dos antagonistas de cálcio esteve mais associado a infarto de miocárdio, insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares maiores. Outro estudo, no qual foram analisados resultados de seis ensaios clínicos, comparando os antagonistas de cálcio com betabloqueadores ou diuréticos, acabou por não mostrar diferenças significativas entre os grupos.²⁹

A meta-análise de Staessen, Wang e Thijs,³⁰ que interpretou conjuntamente 15 estudos clínicos, não mostrou diferenças na

mortalidade total, na mortalidade cardiovascular e no aparecimento de infarto agudo do miocárdio não fatal ou fatal. Foi, entretanto, encontrado aumento significativo no risco de insuficiência cardíaca.

Turnbull et al. avaliaram os efeitos de diferentes terapias anti-hipertensivas em desfechos cardiovasculares. Quando comparados os estudos de antagonistas de cálcio com placebo, foi possível observar redução no risco de AVC em 38%, de doença coronariana, em 22%, e no risco de eventos cardiovasculares maiores (AVC, doença coronariana, ICC e morte cardiovascular), em 18%. Na comparação com outros tratamentos ativos, não foram observadas diferenças em relação à doença coronariana, eventos CV maiores, mortalidade CV e mortalidade total. Com relação ao AVC, houve tendência a redução quando comparado com diuréticos, betabloqueadores e IECA. Para a ICC, o efeito se mostrou inverso, com maior proteção oferecida pelos diuréticos, betabloqueadores e IECA.³¹

Psaty et al.³² compararam, em oito estudos, os antagonistas de cálcio com baixas doses de diuréticos, e só não verificaram equivalência para ICC onde os diuréticos se mostraram superiores. Em revisão sistemática publicada em 2010, resultados semelhantes foram encontrados por Chen et al.³³

A importante meta-análise de Law, Morris e Wald, estudou 147 ensaios clínicos randomizados e acabou por indicar, de maneira clara, que o efetivo controle da pressão arterial promove os maiores benefícios em termos de desfechos, sendo, portanto, o alcance das metas de PA mais importante que o grupo de fármacos utilizados.³⁴

Finalmente, meta-análise divulgada em 2013 de Chen e Yang avaliou resultados de 31 ensaios clínicos randomizados, e demonstrou que os antagonistas de cálcio reduziram AVCs em relação a placebo e aos betabloqueadores, e mostrou resultados semelhantes aos IECA e diuréticos com relação a este desfecho.³⁵

Outro aspecto que merece atenção é que, do ponto de vista metabólico, este grupo se comporta de maneira neutra³⁶ e pode ser utilizado sem restrições em pacientes diabéticos, com dislipidemia ou hiperuricemia.

A IMPORTÂNCIA DAS ASSOCIAÇÕES

Deve ser destacado que, na maioria dos ensaios clínicos, foi utilizado mais de um agente anti-hipertensivo em associação, para que fossem atingidas as metas de pressão preconizadas. Isto ocorreu porque, em aproximadamente 2/3 dos indivíduos, estes valores não foram alcançados com monoterapia.¹

Assim, o que temos, na realidade, é um grande número de informações de estudos em que mais de um fármaco foi utilizado e, de uma maneira geral, a redução da pressão arterial

até valores considerados adequados é o que de melhor se observa para a redução da morbimortalidade CV.

O número de estudos nos quais se utilizou a associação de antagonistas de cálcio com outros fármacos é bastante significativo, e mostra resultados muito positivos em relação aos eventos CV de uma maneira geral.^{21,37-41}

Em estudo recente se observou, inclusive, que para um valor de PA praticamente equivalente, houve alguma vantagem na associação de antagonista do cálcio com IECA, quando comparado com a associação de IECA com diurético.⁴¹

Nesta linha de raciocínio, deve-se buscar o emprego de associações que tenham mecanismos de ação complementares e, assim, efeitos sinérgicos em relação à redução da PA. Os antagonistas de cálcio podem ser utilizados de maneira vantajosa em associação inicial com IECAs, BRAs, diuréticos e betabloqueadores.^{1,4-7}

Há, inclusive, a descrição de alguma vantagem na associação dos antagonistas de cálcio com as drogas que bloqueiam o sistema renina angiotensina aldosterona, no sentido de menor aparecimento do edema maleolar, efeito adverso que aparece com alguma frequência pelo uso destes medicamentos.⁴²

Em algumas situações especiais, doença arterial coronária, diabetes, doença vascular periférica, ou alguns tipos de pacientes (idosos, negros), o uso destes fármacos pode promover efeitos benéficos adicionais.^{1,4-7}

EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos adversos, quando presentes, são dependentes principalmente de sua ação vasodilatadora. A cefaleia, rubor facial e tontura podem aparecer com qualquer um deles, mas estes efeitos costumam ser mais notados nos diidropiridínicos de mais curta ação, que praticamente estão proscritos para o tratamento da HA.^{1,4-7,43}

Um efeito que aparece com certa frequência é o edema de extremidades, principalmente maleolar. É importante lembrar que não há qualquer relação do edema com retenção hídrica e, logo, não se altera com o uso de diuréticos. Esses efeitos são, em geral, dose dependente.^{1,4-7,43}

Nos casos do aparecimento de edema maleolar, há a possibilidade da troca por outro fármaco do mesmo grupo que, eventualmente, pode deixar de provocar este efeito adverso. Há descrições comparativas de que a Manidipina⁴⁴ e a Lercanidipina⁴⁵ apresentam menor incidência de edema e, mais recentemente, alguns estudos indicam significativa diminuição da incidência de edema em relação aos outros fármacos do grupo e a manutenção da eficácia anti-hipertensiva com o uso da Levanlodipina.⁴⁶

Um efeito que, mais raramente, pode ocorrer, é o aparecimento de hipertrofia gengival.^{1,4-7,43}

Por suas ações sobre o sistema de condução, o Verapamil e o Diltiazem podem provocar depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular.

O Verapamil com mais frequência, e também o Diltiazem, podem desencadear obstipação intestinal.^{1,4-7,43}

A ESCOLHA DO ANTAGONISTA DOS CANAIS DE CÁLCIO

A nova publicação do National Clinical Guideline Centre (NICE) – *The clinical management of primary hypertension in adults*, em agosto de 2011,⁶ conclui que, para a maioria dos indivíduos, os antagonistas dos canais de cálcio representam o tratamento para a hipertensão primária com melhor custo efetividade.

A escolha terapêutica deve ser baseada na soma das evidências existentes, tanto no uso isolado quanto em associação. O maior número de evidências existentes é com a Anlodipina, tanto de forma isolada quanto em associação.

Deve ser levada em conta a duração do efeito. Quanto mais longo, maior comodidade trará em termos de facilidade posológica e, conseqüentemente, de adesão.

A possibilidade de associações sinérgicas com maior eficiência no controle da PA e proteção aos órgãos-alvo é, também, ponto a ser considerado.

A tolerabilidade ao fármaco utilizado representa, igualmente, importante fator na escolha da droga, já que este aspecto será determinante na continuidade de seu uso.

Por último, porém não menos importante, diante do conjunto de evidências favoráveis à utilização dos antagonistas de cálcio, deve ser observada a experiência clínica que irá nortear a escolha de qual deles será utilizado, de acordo com o perfil do paciente.

Pessoalmente, com base nas informações disponíveis e na vivência clínica, quando indicamos um antagonista dos canais de cálcio de maneira isolada, temos a tendência a prescrever Anlodipina (pela eficácia, tempo de ação, tolerabilidade, custo) na dose inicial de 2,5 a 5 mg/dia, na dependência do nível da pressão e da idade do paciente. Mais recentemente, temos prescrito Levanlodipina na dose inicial de 2,5 mg/dia, como alternativa para os indivíduos que desenvolveram edema com Anlodipina. Nos casos em que não são atingidas as metas da PA, a tendência é de associar um segundo fármaco (inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador dos receptores da angiotensina II), em vez de aumentar a dose do primeiro fármaco.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
2. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. NEJM. 2006;354(16):1685-97.

3. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, et al. Prevention of hypertension in patients with pre-hypertension: protocol for the PREVER – prevention trial. *Trials*. 2011;12:65.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz, et al. 2013 ESH/ESC 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) *Journal of Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357
5. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
6. NICE clinical guideline 34 – Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf>
7. Basile J. The Role of Existing and Newer Calcium Channel Blockers in the Treatment of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2004;6:621-31.
8. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al., for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med*. 1993;328:914-21.
9. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(4):597-603
10. Furberg CD, Wright Jr JT, Davis BR, et al. 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). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97
11. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Trialist's Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
12. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al. Randomized 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.
13. Stassen JA, Fagard R, Thijs L. Randomized 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.
14. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
15. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomized 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.
16. 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366: 895-906.
17. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, et al., for the STOP Hypertension-2 study group. 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;354:1751-56.
18. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a longacting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356:366-72.
19. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Principal results from the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *European Heart Journal Supplements*. 2001;3(B):B20-6.
20. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;276:785-91.
21. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al., for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
22. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al., for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289:2073-82.
23. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Nifedipine retard was as effective in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) subgroup analysis. *Hypertension Research Clinical & Experimental*. 2004;27(7):449-56.
24. Liu L, Wang JG, Gong L, et al., for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 1998;18:1823-29.
25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
26. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al., for the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of mild hypertension study. *JAMA*. 1993;270:713-24.
27. Weir MR. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting-enzyme inhibitor or CCB vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Current Hypertension Reports*. 2003;5(5):405-7.
28. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2000;356:1949-54.
29. Opie LH, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:315-22. [Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1409-10].
30. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-76.
31. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
32. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first line agents. *JAMA*. 2003;289:2534-44.
33. Chen N, Zhou M, Yang M, et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(8):CD003654.
34. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of Blood Pressure Lowering Drugs in the Prevention of Cardiovascular Disease: Meta-Analysis of 147 Randomised Trials in the Context of Expectations From Prospective Epidemiological Studies. *BMJ*. 2009;338(7705):1245.
35. Chen GJ, Yang MS. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e57854.
36. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2004;27:247-55.
37. 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(9426):2022-31.
38. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. (2005) 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* 366:895-906.
39. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
40. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al., on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of b-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9:469-80.
41. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al., for the ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *JACC*. 2010;56:77-85.
42. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Effect of renin-angiotensin-system blockade on calcium channel blockers associated peripheral edema. *Am J Med*. 2011;124:128-35.
43. Ross SD, Akhras KS, Zhang S, et al. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2001;21:940-53.
44. Richey FF, Laurents S. Efficacy and safety profiles of manidipine compared with amlodipine: A meta-analysis of head-to-head trials. *Blood Pressure*. 2011;20:54-9.
45. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: A Review of its Efficacy in the Management of Hypertension. *Drugs*. 2003;63(22):2449-72.
46. Oh GC, Lee HY, Kang HJ, et al. Quantification of pedal edema during treatment with S(-)-amlodipine nicotinate versus amlodipine besylate in female Korean patients with mild to moderate hypertension: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, phase IC clinical trial. *Clin Ther*. 2012;34(9): 1940-7.