

# Hipertansiyonda Kombinasyon Tedavisi

Dr. Gülşah Aktüre

## Hipertansiyonda Kombinasyon Tedavisi

Dr. Gülşah Aktüre

Düzce Üniversitesi Kardiyoloji ABD

Hipertansiyon, dünyada milyonlarca insanı etkileyen global bir hastalıktır. Elimizde birçok antihipertansif ajan olmasına rağmen, hipertansiyon tanısı almış ve tedavisi başlanmış birçok hastada önerilen kan basıncı seviyelerine ulaşamamaktadır. Hipertansiyon; koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, iskemik ve hemorajik inme, böbrek yetersizliği, atrial fibrilasyon, kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi bir sonuç doğururken, kontrolsüz hipertansiyonda risk katlanarak artmaktadır (1). Yapılan son çalışmalarda hipertansiyon tedavisinin monoterapi ile kontrol altına alınmadığı, çoğu hastanın hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için kombine tedaviye ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (2).

Hipertansiyon hastalarında hedef kan basıncı düzeylerine ulaşılmadığında, komplikasyonlardan kaçınmak için tedavi hızla revize edilmeli, hedef kan basıncı düzeylerine minimal yan etki profili ile ulaşılmalıdır. Bu aşamada hastanın mevcut kullandığı ilaç dozu artırılabilir, ya da mevcut ilacın yanına başka bir antihipertansif ajan kombine edilebilir. Antihipertansif ilaçların kan basıncı düşürücü etkilerinin çoğu düşük dozlarda ortaya çıkar. Düşük doz kullanılan ilaçlarda yan etkilerin çoğu ortaya çıkmaz. Mevcut antihipertansif tedavinin dozunu artırmak yan etkilerin ortaya çıkması ya da kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle mevcut antihipertansif ilaç dozunun artırılması yerine farklı antihipertansif ajanların düşük doz kombinasyonlarıyla tedaviye başlamak daha iyi bir seçenek olarak önümüze çıkmaktadır.

Kan basıncında artışa yol açan birçok farklı mekanizma vardır. Kullanılan monoterapi bu mekanizmalardan en fazla bir ya da ikisi üzerinde etkiliyken, kombine tedavilerde birçok farklı mekanizma üzerinden kan basıncı düşüşü sağlanabilmektedir. Monoterapinin dozunu arttırmak ile elde edilen kardiyovasküler ve serebral olaylarda azalma avantajı, kombine tedavilerde çok daha belirgindir. Monoterapi tedavisinin tolere edilebilen maksimal doza çıkılması ile koroner olaylarda %29 ve serebrovasküler olaylarda %40 düşüş sağlanırken, kombinasyon tedavisinde bu oran %40'a %54 olarak saptanmıştır (3).

Son yayınlanan klavuzlarda sistolik kan basıncı 20 mmHg ve diyastolik kan basıncı 10 mmHg'dan yüksek olan hastalar veya monoterapi ile yeterli kan basıncı kontrolü sağlanma olasılığı düşük olan hastalarda kombinasyon tedavisi ilk seçenek olarak öne çıkmaktadır (4,5).

### Tablo1. Kombinasyon tedavisinin avantajları

- Monoterapi ile karşılaştırıldığında kan basıncı rakamlarında daha fazla azalma
- Olumsuz etkilerde azalma: -RASİ'ler, kalsiyum kanal blokerlerinin neden olduğu pretibial ödemi önler  
-RASİ'ler, natriüretiklerin neden olduğu renin salınımına karşı koyar  
-RASİ'ler, natriüretiklerin neden olduğu aldosteron salınımını ve sonuçta ortaya çıkan hipokalemiyi bloke eder.  
-Diüretikler, vazodilatörlerin su tutucu etkisine karşı koyar.
- Artan kan basıncının çeşitli fizyopatolojik mekanizmaları bloke edilir
- Hedef organlara daha fazla koruma
- Kan basıncının daha hızlı kontrolü
- Kombinasyonların antihipertansif etkilerinden bağımsız bazı etkileri olabilir: -Anti-inflamatuar -Metabolik

### Antihipertansif ilaçlar

Kılavuzlarda antihipertansif etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, mortalite ve komplikasyonları azalttığı gösterilmiş birçok antihipertansif ajan bulunmaktadır. Anjiotensin- dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiotensin-reseptör blokerleri (ARB) grubunu içeren renin-anjiotensin sistem inhibitörleri (RASİ), diüretikler, dihipropiridin ve nondihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve betablokerler öncelikli önerilen antihipertansif ilaç gruplarıdır. Antihipertansif ajanların birçoğu birbiri ile kombine edilebilirken özellikle iki RASİ kombinasyonundan ve beta-bloker ve nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin kombinasyonundan yan etkileri nedeniyle kaçınılması önerilmektedir. Avrupa ve Amerika kılavuzlarına bakıldığında kombinasyon tedavisi ilk basamak tedavi olarak yerini almıştır (4,5). Tedaviye uyumun daha yüksek olması açısından kombinasyon tedavisi tek tablet form olarak önerilmektedir. Mevcut tek tablet kombinasyon tedavilerinin çoğu diüretik içermekle birlikte, son zamanlarda ACEİ veya ARB gibi renin yolak inhibitörlerine KKB eklenen kombinasyonlarda bulunmaktadır.

Kombinasyon tedavilerinin etkinliği ve güvenilirliği açısından yapılan çalışmalara baktığımızda ACCOMPLISH çalışmasında, ortalama 55 yaşında, yüksek kardiyovasküler riske sahip ve %60 'ı diyabetik olan 11,462 hastada benazepril+amlodipin ile benazepril+HCT kombinasyonları karşılaştırılmış, ACEİ+KKB kombinasyonu kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal olayları azaltma açısından üstün bulunmuştur (6).

ONTARGET çalışmasında ramipril tedavisine telmisartan eklenen grupta GFR de ciddi azalma, diyaliz riskinde anlamlı artış ve kreatin düzeylerinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir (7). Yüksek riskli post-MI hastalarında yapılan ALTITUDE çalışmasında da RASİ'ye aliskiren eklenmesi, artan yan etki ve sol ventrikül remodeling üzerinde etkisiz olması nedeniyle erken sonlandırılmıştır (8). Kılavuzlarda da belirtildiği gibi renin-anjiyotensin yolağına etki eden iki ajanın kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Her ne kadar kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan bir tedavi olsa da, PARAMETER çalışmasında sakubitril+valsartan'ın antihipertansif etkisi incelenmiş, olmesartana karşı santral aortik ve brakial basınç düşüşünde üstün olduğu saptanmıştır (9).

### **Antihipertansif ilaçların kan basıncı düşüşü dışında pozitif etkileri**

Antihipertansif ilaç kombinasyonlarının, kan basıncı üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak hastaların prognozunu etkileyebilecek başka etkileri de mevcuttur. Metabolik etkilerine bakıldığında; antihipertansif ilaçların farklı metabolik etkileri vardır. Hem beta blokerler hem de diüretikler, insülin direnci ve daha yüksek olarak tip 2 diyabet riski ile ilişkilidir, oysa ACEİ'ler ve ARB'ler insülin direncini iyileştirir. Beta blokerler ve tiazidler trigliserit düzeylerini yükseltirken, kalsiyum kanal blokerleri HDL düzeylerini artırır (10). ASCOT BPLA study çalışmasında hipertansiyonu ve en az 3 kardiyovasküler riski olan 19,257 hastada yapılan çalışmada amlodipin ve atenolol karşılaştırılmış. Amlodipin kolunda kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma, trigliserid ve glukoz seviyelerinde anlamlı azalma ve HDL seviyesinde artış saptanmıştır (11). STAR çalışmasında glukoz intoleransı olan hipertansif hastalar incelenmiş, trandolapril+verapamil ile losartan+hidroklorotiyazid karşılaştırılmış, trandolapril+verapamil kolunda yeni gelişen diyabet riskinde anlamlı azalma, adiponektin düzeyinde artış ve resistin seviyelerinde azalma saptanmıştır (12). OLAS çalışmasına bakıldığında ise, evre I ve II hipertansiyonu olan 120 hastada olmesartan+amlodipin ve olmesartan+HCT karşılaştırılmış, antihipertansif etkileri benzer saptanmakla birlikte, olmesartan+amlodipin kolunda metabolik parametrelerde anlamlı iyileşme saptanmıştır. İnsülin seviyelerinde ve insülin direncinde azalma, yeni gelişen diyabette azalma ve adiponektin seviyelerinde artış saptanmıştır (13).

Antihipertansiflerin diğer bir önemli etkisi de nefroprotektif etkileridir. BENEDİCT çalışmasında trandolapril, verapamil ve trandolapril+verapamil grupları karşılaştırılmış ve trandolapril+verapamil kolunda normaalbuminüriden mikroalbuminüriye ilerleyişin azaldığı gösterilmiştir (14). Aynı şekilde ADVANCE çalışmasında tip 2 DM olan hastalarda perindopril, indapamid veya plasebo ile kombine edilmiş, perindopril+indapamid kolunda normaalbuminüriden mikroalbuminüriye ilerleyişin azaldığı gösterilmiştir (15). Her iki çalışmada da nefroprotektif etkinin kan basıncı üzerine etkiden bağımsız olduğu saptanmıştır. ACCOMPLISH çalışmasının böbrek sonuçları değerlendirildiğinde, nefropatiye ilerlemeyi geciktirmede benazepril+amlodipin kombinasyonunun, benazepril+hidroklorotiyazid kombinasyonundan daha etkili olduğu bulunmuştur (6). Normotansif tip 2 diyabetik hastalarda ve monoterapiye yanıt vermeyen hipertansif hastalarda, bir ACEİ ile bir kalsiyum antagonisti kombinasyonunun, proteinüriyi azaltmada ve böbrek bozulmasını yavaşlatmada ACEİ monoterapisinden daha etkili olduğunu gösterilmiştir (16).

Antihipertansif ajanların kan basıncı düşüşü dışında vasküler fonksiyonlarda iyileşmeye katkıda bulunduğu da gösterilmiştir. Yapılan iki farklı çalışma, perindopril+indapamid veya trandolapril +verapamil kombinasyonunun, monoterapiye kıyasla endotele bağlı vazodilatasyonu ve endotel fonksiyonlarında iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir. Trandolapril+verapamil kombinasyonunun aynı zamanda endoteldeki yapısal değişikliklere karşı koruma sağladığı ve neointima oluşumunu azalttığı kanıtlanmıştır (17,18). Benazepril+amlodipin kombinasyonunun, arteriyel kompliyansı iyileştirmede, arteriyel sertliği azaltmada ve sol ventrikül kütlelerini azaltmada hem benazepril hem de amlodipin monoterapisinin yüksek dozlarına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (19). 150 hipertansif hastada yapılan başka bir çalışmada da irbesartan+diltiazemin kombine tedavisi, endotel disfonksiyonunu iyileştirmede her iki monoterapiden daha üstün bulunmuştur (20).

Özel grup hastalarla yapılan çalışmalara bakıldığında; mevcut kanıtlar iskemik kalp hastalığı olan hastalarda RASİ+KKB kombinasyonunun yararlı olduğunu gösterirken, kalp yetmezliği olan hastalarda RASİ+diüretik kombinasyonunun daha faydalı olduğunu göstermiştir (19). Yaşlı hasta popülasyonunda ise iki antihipertansif ilaç kombinasyonunun etkisini değerlendiren tek çalışma, ortalama 3.3 yıl izlenen 5141 hastayı içeren OLMesartan Kombinasyonları (COLM) çalışmasıdır. Her iki kolda antihipertansif etki benzer olmakla birlikte, kalsiyum antagonisti olan grupta daha az yan etki görülmüştür. Alt grup analizinde 75 yaş üstü hastalarda, amlodipin kombinasyonu olan kolda serebrovasküler olaylar daha az görülmüştür. 60 yaşından büyük 1074 hastanın 6 yıllık takibi içeren Avrupa'da Sistolik Hipertansiyon (Syst-Eur) çalışmasının post hoc analizi, nitrendipin artı enalapril kombinasyonunun, nitrendipin monoterapisinden kalp yetmezliği insidansı, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar ve toplam mortalite açısından daha etkili olduğunu göstermiştir (21).

### **Kombinasyon tedavisinde seçilecek ajanlar**

Her hastanın özelliğine göre antihipertansif tedavi bireyselleştirilmelidir. Bu nedenle kombinasyon tedavilerinde genelleme yapmak zordur. Bununla birlikte son yapılan çalışmalarda ACEİ/ARB+KKB kombinasyonlarının daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. 25451 hastada yapılan bir çalışmada, kan basıncı düşüşünde benzer olmalarına karşın, RASİ tedavisine KKB (dihidropirin veya non-dihidropiridin) eklenmesinin diğer ajan kombinasyonlarına göre, kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan MI ve serebrovasküler hastalık riskinde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (22). 49418 hastalık diğer bir metaanalizde, tip II DM olan hipertansif hastalarda, RASİ+KKB kombinasyonu, monoterapi ve diğer ajan kombinasyonlarına göre hem kan basıncı düşüşünde hem de mortalite üzerinde üstün bulunmuştur (23). Yapılan çalışmaların çok büyük bir kısmında KKB ve diüretikler kombine edilmiş olsa da, kombine edilen diüretikler HCT'lerdir. Fakat biliyoruz ki klortalidon ve indapamidler, HCT'lere göre hem antihipertansif etki olarak hem de hedef organ hasarı ve komplikasyonları azaltması açısından daha üstündür. Bu nedenle diüretikli kombinasyon tedavilerinde klortalidon veya indapamid seçilmesi daha uygun bir seçenek olarak öne çıkmaktadır (6,12,13).

İkili kombinasyon tedavisine rağmen önemli bir kısım hasta hedef kan basıncı değerlerine ulaşamamaktadır. 6-8 haftalık ikili ilaçtan sonra hedef değere ulaşamayan hastalar, ilaç uyumu, maskeli hipertansiyon ve beyaz önlük hipertansiyonu açısından değerlendirilmelidir. Bunlar mevcut değilse 3. ajan eklenmesi planlanmalıdır. Yapılan çalışmalar ışığında ACEİ/ARB, KKB ve klortalidon veya indapamidi içeren 3'lü kombinasyonlar öne çıkmaktadır (24). Tedaviye uyum açısından mümkünse tek tablet formların kullanılması önerilmektedir.

Monoterapi ve düşük doz kombinasyon tedavisini karşılaştıran QUARTET çalışmasında tedavi almayan veya monoterapi ile takip edilen 591 hipertansif hasta incelenmiş. Bir gruba irbesartan 37,5 mg, amlodipin 1,25 mg, indapamid 0,625 mg ve bisoprolol 2,5 mg içeren düşük doz 4 ilaç tek tablet olarak verilmiş, diğer grupta ise irbesartan 150 mg monoterapi ile takip edilmiştir. Her iki grupta da kan basıncı hedef değerlere ulaşmadıysa amlodipin 5 mg ile başlanarak, diğer ilaçların eklenmiştir. Hastaların primer sonlanım noktası olarak 12. haftada sistolik kan basınçları değerlendirildiğinde, tek tablet 4 ilaç alan kombinasyon grubunda ilave antihipertansif eklenme oranının, monoterapi koluna göre daha az olduğu görülmüştür. Aynı zamanda kombinasyon kolunda kan basıncı kontrol altına alınma oranı monoterapi koluna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. 12 haftanın sonunda kombinasyon kolunda kan basıncı 6,9 mmHg daha düşük gözlenmiştir. Hastaların 417'si çalışma uzatılarak 1 yıllık takibe alındığında, her iki grupta yan etki benzer olarak bulunmakla birlikte, tek tablet 4 ilaç kullanan grupta sistolik kan basıncında 7,7 mmHg ve diyastolik kan basıncında 6 mmHg daha düşük gözlenmiş ve kan basıncı kontrolünün daha iyi olduğu gösterilmiştir (25).

## Sonuç:

Hedef değerlere ulaşmak için hipertansif hastaların %70 inde en az iki antihipertansif ajan kullanılması gerekmektedir. SKB hedef değerden 20 mmHg ve DKB 10 mmHg yüksek olan hastalarda kombinasyon tedavisi düşünülmelidir. Yüksek kardiyovasküler riskli olan hastalarda ilk basamakta kombine tedavi ile başlanmalıdır. Düşük dozlarda dahi olsa kombinasyon tedavisi yüksek doz monoterapiye göre daha güçlü antihipertansif etki sağlarken, kan basıncını artışına neden olan yolakları farklı mekanizmalarla bloke eder, hedef organ korumada daha üstündür ve potansiyel yan etkilerde azalma sağlar. Çoğu kılavuz renin yolak inhibisyon tedavisine natriüretik veya KKB eklenmesini önerir. KKB ile kombinasyon, antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak; metabolik, antiinflamatuvar, renal koruma, vasküler fonksiyonlarda iyileşme etkilerinden dolayı daha üstündür. HCT kombinasyonuna göre mortalite, kardiyovasküler ve serebrovasküler olay ve böbrek hasarından korumada daha etkilidir. Kalp yetmezliği olan hastalarda ise RASİ ile diüretik kombinasyonu öne çıkmaktadır.

## Kaynaklar:

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
2. Pimenta E, Oparil S. Fixed combinations in the management of hypertension: patient perspectives and rationale for development and utility of the olmesartan-amlodipine combination. Vasc Health Risk Manag. 2008;4:653–64. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S2586>
3. Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Elizalde-Barrera CI, Ramos-Brizuela LM. Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. Integr Blood Press Control. 2009;2:55–62. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S6232>
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311:507–20. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
5. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press. 2013;22:193–278. <https://doi.org/10.3109/08037051.2013.812549>
6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>
7. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2008;372(9638):547–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
8. Escobar C, Barrios V. An evaluation of the latest evidence relating to renin-angiotensin system inhibitors. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9:847–58. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.788149>
9. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, Zappe DH, Brunel PC, Wang Q, Guo W. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: The PARAMETER Study. Hypertension. 2017;69:411–20. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556>
10. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Koh Y, Shin EK. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs. Int J Cardiol. 2010;140:73–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.017>
11. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S; ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet. 2005;366(9489):907–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67186-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67186-3)
12. Bakris GL, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. Diabetes Care. 2006;29:2592–97. <https://doi.org/10.2337/dc06-1373>

13. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G, Rodríguez-Lopez L, Castro-Serna D, Escalante-Acosta BA. Impact of trandolapril therapy and its combination with a calcium channel blocker on plasma adiponectin levels in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2011;5:193–7. <https://doi.org/10.1177/1753944711415307>
14. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *N Engl J Med*. 2004;351:1941–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042167>
15. Patel A, Macmahon S, Chalmers J. Effects of a fixed dose combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCED trial). *Lancet*. 2007;370:829–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)
16. Rubio AF, Arceo A, Vargas G, Rodríguez L, Lozano J, Treviño C. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1688–91. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1688>
17. Ghiadoni L, Magagna A, Kardasz I, Taddei S, Salvetti A. Fixed dose combination of perindopril and indapamide improves peripheral vascular function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2009;22:506–12. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.31>
18. Versari D, Viridis A, Ghiadoni L, Daghini E, Duranti E, Masi S, Magagna A, Taddei S. Effect of verapamil, trandolapril and their combination on vascular function and structure in essential hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2009;205:214–20.
19. Neutel JM, Smith DH, Weber MA. Effect of antihypertensive monotherapy and combination therapy on arterial distensibility and left ventricular mass. *Am J Hypertens*. 2004;17:37–42. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.023>
20. Zhou T, Huang X, Cai X, Xie L. Combined treatment of irbesartan and diltiazem ameliorates endothelium dependent vasodilatation in hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39:612–18. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1306537>
21. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, for the COLM Investigators. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2014;32:2054–63. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000281>
22. Chi C, Tai C, Bai B, Yu S, Karamanou M, Wang J, Protogerou A, Blacher J, Safar ME, Zhang Y, Xu Y. Angiotensin system blockade combined with calcium channel blockers is superior to other combinations in cardiovascular protection with similar blood pressure reduction: a meta-analysis in 20,451 hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:801–8. <https://doi.org/10.1111/jch.12771>
23. Remonti LR, Dias S, Leitão CB, Kramer CK, Klassman LP, Welton NJ, Ades AE, Gross JL. Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes-Network meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Complications*. 2016;30:1192–200. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.04.020>
24. Gudsoorkar PS, Tobe SW. Changing concepts in hypertension management. *J Hum Hypertens*. 2017;31:763–7. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.57>
25. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *The Lancet*. 2021;398(10305):1043-1052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01922-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X)