

Hipertensiunea la seniori – certitudini și controverse privind abordarea sa

High blood pressure in elders – certainties and controversies about its approach

Conf. Dr. HORIA BĂLAN, Asist. Univ. Dr. ALICE BĂLĂCEANU

Spitalul Clinic Județean de Urgență Ilfov, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Hipertensiunea arterială (HTA) este, pe bună dreptate, considerată „silent killer” – deoarece există dovezi foarte solide că reprezintă cel mai frecvent întâlnit (cu certitudine peste 1 miliard de cazuri cunoscute la nivel mondial), modificabil (poate chiar reversibil în viitor?) factor de risc, asociat unor variate și severe tipuri de afectări: aterogeneza, stroke-ul, IC, DZ de tip 2, boala renală cronică, sindroamele coronariene acute, moartea subită de cauză cardiacă etc.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, management complex, seniori, control optimal

ABSTRACT

High blood pressure is considered a „silent killer” because there are many solid proofs that represent the most frequent (more than 1 billion known cases, worldwide) risk factor that can be modified (maybe even reversed?), associated with different and severe kind of pathology: atherogenesis, stroke, heart failure, diabetes mellitus type 2, chronic renal disease, acute coronary syndrome, sudden death, etc.

Key words: high blood pressure, complex management, seniors, optimal control

Hipertensiunea arterială rămâne, din păcate, o hidră cu multe capete. În ciuda arsenalului terapeutic impresionant (97 de medicamente diferite contabilizate în noiembrie 2011), obținerea unui control optimal al valorilor tensionale este, în continuare, din păcate, un obiectiv neatins.

Pe de altă parte, se acumulează date din trialuri randomizate, controlate, care aduc argumente pertinente, fiabile, permițând creionarea unor strategii ce pot reprezenta „drumul spre succes” în abordarea „killer-ului silențios”.

Există însă și date care susțin ideea că, în ciuda opiniei unanim acceptate că elementul esențial al terapiei, fără de care scopul major – reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare – nu poate fi obținut: reducerea valorilor tensionale până la un optim, considerat, ca urmare, ținta terapiei, acest **nivel OPTIMAL al valorilor tensionale variază în funcție de comorbidități și de vârstă.**

Iar aceste valori-țintă sunt încă subiectul unor controverse pentru care, cum este cazul prezentului articol, argumentele principale sunt opiniile experților și așa-numitele „observații

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Horia Bălan, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu Nr. 37, București

anecdotice“ – datele oferite de evoluția propriilor cazuri.

Recentul efort depus de: American College of Cardiology Foundation, (ACCP); American Heart Association (AHA), în colaborare cu: American Academy of Neurology (AAN), American College of Physicians (ACP), American Geriatrics Society (AGS), American Society of Hypertension (ASH), American Society of Nephrology (ASN), American Society of Preventive Cardiology (ASPC), Association of Black Cardiologist (ABC), European Society of Hypertension (ESH, pe baza a 742 de referințe, este justificat de datele demografice ce arată că actualmente în SUA există peste 34 de milioane de seniori – există un consens în a considera senior orice persoană cu vârsta de peste 65 de ani; denumirea pe care am ales-o are la bază profunde convingeri pe care o avem: aceea că „civilitatea“ unei societăți este definită de atitudinea față de reprezentanții săi cu cea mai înaintată vârstă), iar trendul duratei medii de viață este crescendo, estimându-se că în 2040 numărul acestora va depăși 75 de milioane, ceea ce va reprezenta mai mult de 20% din populația SUA (1,2).

Departa, deci, de a fi o problemă doar academică, prin numărul în creștere rapidă al acestei categorii de vârstă, este o importantă problemă de sănătate (majoritatea internărilor de cauză cardiovasculară, ca și marea majoritate a deceselor din aceleași cauze aparțin celor din această categorie de vârstă), de distribuire a fondurilor generale pentru realizarea unui raport cost/eficiență cât mai apropiat de ideal.

Un hipertensiv de peste 65 de ani are, de regulă, unele probleme suplimentare: diverse comorbidități, prezența unor modificări ce țin de procesul înaintării în vârstă (pe primul plan, din punctul de vedere al valorilor tensionale fiind creșterea rigidității arteriale și, respectiv, diminuarea complianței întregului sistem circulator). Pe de altă parte, comorbiditățile presupun utilizarea unui număr mare de medicamente (în medie 6), între acestea și medicamentele antihipertensive utilizate putând apărea interacțiuni, după cum unele (AINS, corticosteroizii etc.) pot constitui cauza refractarității HTA.

Interesul special, de mare actualitate, acordat tratamentul HTA seniorilor are ca punct de plecare constatările studiului HYVET (3): beneficii majore ale diminuării valorilor tensionale la cei de peste 80 de ani, deși este cunoscut că atingerea valorilor țintă la seniori, în special la cei de peste 80 de ani, caracterizează un procent mai redus în comparație cu rezultatul managementului HTA la alte grupe de vârstă.

Bineînțeles, ca în orice problemă studiată minuțios, există și unele incertitudini (4-6), astfel că, în ciuda prestigiului forurilor menționate: ACCF, AHA, AAN, ABC, ACP, AGS, ASH, ASN, ASPC, ESH rămân încă parțial necunoscute.

O abordare distinctă a hipertensiunii la seniori este firească: să ne amintim că, de exemplu, un ghid care ne-a călăuzit primii pași pe drumul plin de meandre și surprize al medicinei este ghidul Merck, care are un frate gemăn, de dimensiuni similare, care se referă la patologia geriatrică, iar existența acestuia nu este întâmplătoare: datele acumulate demonstrează existența unor deosebiri semnificative în fiziopatologia, evoluția, reactivitatea la tratament și în superioritatea unor clase de medicamente la diferitele grupe de vârstă.

Astfel, pentru a enumera câteva dintre diferențele deja bine susținute științific, referindu-ne la HTA la seniori, putem enumera:

1. Diferențe în mecanismele fiziopatologice:

– înaintarea în vârstă este însoțită de **modificări structurale și funcționale arteriale**, astfel că vasele devin mai puțin distensibile, mai puțin compliante (inclusiv venele), astfel încât viteza undei pulsatile crește, determinând creșterea TAS, ca și cererea miocardică de oxigen, concomitent apărând și alte modificări nefavorabile: reducerea vitezei de înaintare a fluxului (deci, pe lângă o creștere a cererii de oxigen are loc o reducere a aportului, cu diminuarea perfuziei organelor în general, dar cu atât mai mult a celor suprasolicitate prin suprasarcina volumică); la acestea se mai adaugă și fenomenele aterosclerotice, mai pregnante la aceste categorii de vârstă (determinând o creștere semnificativă a stenozei coronariene), precum și amplificarea efectelor unei scăderi semnificative a TAD (cu efecte dezastruoase la seniori, diastola fiind, așa cum a fost de mult demonstrat, momentul esențial al „hrănirii“ miocardului). **Rigidizarea arterială** este considerată secundară modificărilor structurale, dintre care cele mai bine studiate sunt depunerea crescută de collagen (7), de calciu (8) (predominantă la nivelul intimei – asociată aterosclerozei, respectiv la nivelul mediei – asociată arteriosclerozei), de depunerile lipidice caracterizând distrucția: „fractura de uzură a fibrelor de elastină“. La creșterea rigidității arteriale (9) contribuie – element ce ar trebui să orienteze alegerea preferențială a unor anumite medicamente – și mediatori vasoactivi: norepinefrina, endotelina-1 derivați din endoteliu (10) – element ce explică și incidența crescută a HTA sistolice izolate. Această creștere suplimentară a rigidității

arteriale duc la o creștere a vitezei undeii pulsului, cu o creștere tardivă a TAS, adică supraadăugarea unei suprasarcini de presiune, cu o creștere secundară a tensiunii parietale la nivelul VS și respectiv un stres pulsatil crescut la nivelul sistemului arterial. Rigiditatea crescută determină și reducerea dilatației mediate de flux (secundară și reducerii cantității de NO derivat de la nivelul endoteliului) – un argument suplimentar în preferința față de unele medicamente în HTA la seniori (9,11,12). Însușind efectele modificărilor menționate, modificările prezente constant la seniorii hipertensivi pot fi rezumate astfel: hipertrofia VS, inițial cu prezervarea funcției sistolice a acestuia, reducerea presiunii de umplere diastolică precoce, cu umplere tardivă crescută, ducând la diminuarea debitului cardiac și la o rezistență vasculară periferică crescută.

– **hipotensiunea ortostatică** este un eveniment foarte probabil la aceste categorii de vârstă, contribuind la întunecarea prognosticului acestora prin riscurile „mecanice“ (cel mai des fractura de col femural, complicație care prin imobilizarea, chiar și de scurtă durată pe care o determină, în condițiile actuale, când protezarea a devenit mult mai accesibilă, poate determina desocializarea, cu rapidă involuție a funcțiilor nervoase superioare), din cauza căderilor/sincopelelor pe care le poate determina. Diminuarea capacității de autoreglare a irigației cerebrale se datorează nu doar modificărilor de la nivelul vaselor de la acest nivel, ci și **afectării funcționalității baroreceptorilor**, cu marcată creștere a latenței impulsurilor ce pleacă de la acest nivel; rezistența vasculară crescută se manifestă și la nivelul vaselor din jumătatea inferioară a corpului, cu diminuarea complianței, respectiv reducerea volumului circulant din jumătatea inferioară a corpului. Această reducere a capacității funcționale a baroreceptorilor, asociată cu creșterea frecvenței și amplitudinii insuficienței venoase cronice generează această hipotensiune ortostatică, asociată nu doar accidentelor menționate anterior, ci și unui risc crescut de evenimente cardiovasculare;

– **hipertensiunea ortostatică**, urmare, ca și prima a disregrării autonome, accentuează afectarea coronariană și pe cea cerebro-vasculară;

– **afectarea renală progresivă**: pe lângă efectele clar demonstrate ale HTA contribuie și fenomenele de îmbătrânire la generarea glomerulosclerozei și fibrozei interstițiale, perturbarea funcționalității ATP-azei Na^+/K^+ membranare (cu acumulare secundară, intracelulară, de Na^+ , cu reducerea schimbului $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$);

– poate deveni mult mai frecventă decât la vârste tinere **aparitia stenozei arterelor renale**,

ceea ce face nu doar necesară accentuarea preocupării decelării sale, dar pe de altă parte trebuie să ne atragă atenția unei supravegheri riguroase a influențării parametrilor funcției renale, cunoscut fiind faptul că prezența stenozei renale ne privează de efectele benefice ale celei mai larg utilizate clase de antihipertensive: IECA. Apariția stenozei arterelor renale determină diminuarea presiunii intraglomerulare, cu activarea SRAA, creșterea A II plasmatică ducând la vasoconstricție și creșteri tensionale, iar în situațiile când stenoza este bilaterală, generarea HTA se datorează și unei expansiuni volemeice.

– nu trebuie să manifestăm niciodată dogmatism în gândire, în sensul de a considera că o HTA apărută la persoane de peste 65 de ani este întotdeauna o HTA esențială: la aceste categorii de vârstă se descriu cu frecvență crescută următoarele **cauze secundare de HTA**: apneea obstructivă de somn (atât mecanismele sale din sfera ORL, cât și cele neurologice cunoscând o accentuare), afecțiunile tiroidiene (trebuie accentuată în mod deosebit în România posibilitatea crescută a apariției manifestărilor acestora), hiperaldosteronismul primar.

2. Specificități ale afectării organelor-țintă (13,14)

– prevalența înaltă a diverselor tipuri de **afectare cerebro-vasculară**: stroke-ul ischemic, cel hemoragic, declinul cognitiv, demența de cauză vasculară (o atenție deosebită trebuie acordată demenței Binswanger: dat fiind faptul că investigațiile imagistice ale SNC nu fac parte din testele screening uzuale ale hipertensivului, nu realizăm, de fapt, o stratificare exactă a hipertensivilor, în special la aceste grupe de vârstă, deoarece lacunarismul cerebral poate să nu aibă răsunet clinic până la sumarea tardivă, sub entitatea mai sus menționată a efectului prezenței lacunelor). Nu trebuie neglijat, de asemenea, efectul afectării cerebro-vasculare asupra evoluției bolii Alzheimer, în sensul grăbirii declinului generalizat al SNC;

– prevalența crescută și amploarea de multe ori impresionantă a **afectării coronariene** cu variatele sale expresii (de la angor pectoris la IMA).

– prevalența crescută a **modificărilor structurale și funcționale ale VS**, secundare atât suprasarcinii de presiune reprezentate de HTA, cât și de determinările secundare afectării coronariene de natură aterosclerotică: de la HVS la ICC;

– perturbările structurale și funcționale ale VS sunt accentuate de **modificările ritmului și**

conducerii intracardiace (foarte des se asociază fibrilația atrială cronică, dar tulburările acute de ritm pot fi și amenințătoare de viață, determinând apariția morții subite);

– complexul vase-cord are nu doar o funcționalitate concordantă, ci și o afectare concomitentă și o existență reciproc condiționată, astfel că **afectarea arterială centrală (aortică) și periferică** sunt realități prezente cvasi-constant, putând ajunge la intensități catastrofice, ca în cazul disecției acute de aortă, a anevrismelor disecante din diferitele porțiuni ale aortei sau necesitând, de exemplu, ca în cazul indicelui gleznă braț etc., teste specifice pentru screeningul afectării subclinice de organ;

– dintre teritoriile arteriale periferice trebuie menționate: degenerescența maculară neo-vasculară asociată vârstei, neuropatia optică anterioară non-arteritică, obstrucția arterială retiniană; în final, o mențiune specială pentru retinopatia hipertensivă, prezentă constant, dar pe care o menționăm de abia acum datorită diminuării importanței datelor examinării F.O. pe baza mării sale variabilități, atât intra- cât și inter-observatori (ce a dus la părăsirea stadializării HTA pe baza sa);

– ultimul deceniu consemnează interesul crescut acordat tuturor **aspectelor asociate afectării calității vieții (quality of life – QOL)** (14), studiarea aspectelor clasice ale acesteia fiind: starea de bine din punct de vedere funcțional, funcția cognitivă, activitatea fizică, funcția sexuală – se poate afirma că toate au un trend descendent, datorat, pe de o parte, involuției asociate înaintării în vârstă, iar pe de altă parte efectelor multiple (vezi mai sus) ale HTA. Devin evidente următoarele considerente: pe de o parte pentru a realiza o subclasificare utilă, din punctul independenței funcționale a celor de peste 80 de ani: criteriul autonom sau nu, iar pe de altă parte ghidarea tuturor deciziilor terapeutice pe baza celor cunoscute despre influența asupra QOL. Problema este însă importantă, cumulează nu doar majoritatea internărilor în secțiile de cardiologie, ci și marea majoritate a deceselor (13); această creștere a ponderii seniorilor în populația generală a determinat creșterea ratelor deceselor asociate HTA. Și nu doar rata deceselor, ci și costul abordării complexe a HTA are un trend ascendent, în 2009 în SUA aceste costuri (directe și indirecte) fiind estimate la 73,4 miliarde.

Majoritatea cazurilor de HTA la vârstnici asociază o afectare severă: 69% dintre cei cu IMA, 77% dintre cei cu stroke, 74% dintre cei cu IC (14).

La seniori se constată existența unor efecte specifice ale creșterii valorilor tensionale asupra organelor țintă; de exemplu, relația dintre stroke și nivelul TA devine mai puțin marcată (15), așa cum demonstrează studiile SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program): reducerea stroke-ului ischemic cu 37%, respectiv a celui hemoragic cu 54% (16), PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study): reducerea stroke-ului ischemic cu 24% și a celui hemoragic cu 50%, Syst-Eur – reducere cu 42% a stroke-ului în brațul activ, cu întreruperea studiului, din rațiuni etice, după 2 ani, LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction); constatarea comună a acestor date poate fi sintetizată astfel: o reducere cu 10 mm Hg a TAS a determinat o reducere cu 20-50% a stroke-ului la grupele de vârstă de peste 70 de ani (17,18).

Un alt amănunt nu lipsit de importanță și respectiv pe care trebuie să-l avem în vedere, este reprezentat de absența unei ameliorări semnificative în ceea ce privește incidența demenței și respectiv a disfuncției cognitive (19) – probabil ca urmare a diminuării perfuziei cerebrale la aceste grupe de vârstă cu o capacitate de autoreglare redusă a sa, prin diminuarea în special a TAS, în ciuda menționatelor beneficii în reducerea incidenței stroke-ului.

Ceea ce merită subliniat în mod special este faptul că datele unei metaanalize grupând 31 de trialuri, însumând 190.606 subiecți (20) susțin că **protecția față de afectarea cardiovasculară a fost similară la subiecții de sub sau de peste 65 de ani, fără a se constata un beneficiu suplimentar, specific asociat unei anumite clase de medicamente.**

Importanța valorilor TAS este subliniată de constatarea că o creștere a acesteia dublează riscul de afectare cardiovasculară.

HVS, considerată de multă vreme a reprezenta principalul factor de risc individual, reversibil, în HTA are un impact major în cazul seniorilor (relație strânsă cu evenimentele cardiovasculare: (21,22): ca urmare a apariției sale are loc perturbarea umplerii VS, remodelarea acestuia și respectiv, în timp, afectarea rezervei sistolice și diastolice, cu perturbarea capacității de răspuns la unul dintre mecanismele compensatorii majore: activarea neuro-hormonală.

A fost demonstrată o creștere a concentrației de norepinefrină (23,24) pe măsura înaintării în vârstă, considerată mecanism compensator față de concomitentă „down-regulation“ a capacității de răspuns beta-adrenergic (24,25).

Concentrația plasmatică a reninei se diminuează odată cu înaintarea în vârstă, cel mai

probabil secundară nefrosclerozei, cu glomeruloscleroză și fibroză interstițială, afectând și aparatul juxtaglomerular, cu perturbarea secundară a funcționalității SRAA, care explică și reducerea grosimii parenchimului, respectiv reducerea concomitentă a ratei filtrării glomerulare (25).

Diminuarea concentrației plasmatice a reninei este determinată și de așa-numita expansiune volemică latentă, care induce și scăderea nivelurilor reduse ale aldosteronului (26). Diminuarea acestuia crește riscul de hiperkaliemie.

Afectarea renală, prezentă cu frecvență crescută la vârstele înaintate, este considerată, de altfel, un major factor de risc cardiovascular (începând chiar cu cea mai subtilă formă de manifestare a debutului său: microalbuminuria), reducerea funcției renale constituind un element de întunecare a prognosticului (27,28-32).

FACTORI CE POT CONCURA LA APARIȚIA REFRACTARITĂȚII HTA

1. Stilul de viață – se poate repercuta negativ asupra incidenței HTA și respectiv a cazurilor caracterizate de rezistență la tratament: hiperponderalitatea/obezitatea, asociate frecvent și cu sedentarismul, creșterea aportului de sodiu, în multe situații asociată unui aport redus de potasiu (preferința pentru alimentele procesate, în favoarea legumelor și fructelor proaspete). O dietă cu diminuarea semnificativă a aportului de sodiu a fost urmată de amplificarea distensibilității arteriale, element esențial în abordarea terapiei complexe a HTA la seniori (33).

Mecanismul clasic descris de Guyton în 1971 „presiune-natriureză” a demonstrat cu dovezi perinente relația existentă între modificările TA și capacitatea de „placă turnantă” esențială a rinichilor, prin modularea volumului de lichid (prin natriureză). **Sensibilitatea crescută la sare** a fost constatată cu frecvență la obezi și la seniori (34), această sensibilitate crescută fiind asociată unei reduceri a activității natriuretice, cu stimularea SRAA, la care, la aceste categorii de vârstă se asociază și efectul vasoconstrictor al endotelinei-1, diminuarea capacității endotelului de a produce și elibera NO, creșterea driveului simpatic, HTA seniorilor asociind din aceste rațiuni nu doar suprasarcina de presiune, ci și pe cea de volum (26, 35). În același timp, este demonstrat că o valoare crescută a TAS și a presiunii pulsului (ambele caracteristici seniorilor cu HTA sistolică izolată) reprezintă argumente ale unui prognostic peiorativ.

Capacitatea mai redusă de manevrare a sodiului la vârstnici este de mult recunoscută

(36), considerată a fi datorată și reducerii, la aceste vârste, a generării de substanțe cu efecte natriuretice: prostaglandina E2, dopamina (37), astfel că și doar o restricție moderată a aportului de sodiu va determina o diminuare semnificativă a TS (38, 39).

2. Posibile medicații ce pot induce creșteri persistente ale TA/non-responsivitate la terapie: pe primul plan, date fiind foarte frecventele artralгии la aceste grupe de vârstă: AINS (mecanismele realizării acestei pseudo- non-responsivități terapeutice fiind: retenția de sodiu și secundar de apă, adică o creștere a volumului circulant, generarea unei hiperkaliemii, în condițiile în care și la indivizii normali de vârstă înaintate se constată o reducere a excreției de K⁺, cu generarea riscului de hiperkaliemie (37), de un grad mai mare decât cea care are efect benefic, de „înmuieră” a peretelui vascular, inclusiv prin creșterea eliberării de NO (în special în cazul utilizării concomitente a „economizatorilor de potasiu”: spironolactonă, eplerenonă), corticosteroizii; administrarea îndelungată, fie datorită patologiei, prostatice, de exemplu, fie datorită unei dorințe de „biciuire” a performanțelor sexuale, a hormonilor sexuali, sau, mai de curând incriminate, suplimentele conținând calciu, vitamine D și C;

3. Posibile obiceiuri incriminabile la orice vârstă, ce nu au fost abandonate odată cu atingerea „vârstei înțelepciunii”: fumatul, consumul excesiv de alcool sau de cafeină.

Fumatul, major factor incriminabil determină numeroase modificări cu impact negativ: unele reprezintă modificări cronice, precum agresiunea la nivelul endotelului, cu creștere a producției de radicali liberi și respectiv cu accelerarea fenomenelor aterosclerotice, altele de tip acut: creșterea tonusului simpatic, al agregabilității trombocitelor, al reactivității acestora în general, elemente care explică o creștere și acută și cronică a valorilor TA (40,41).

Datele acumulate confirmă o creștere de cel puțin două ori a riscului de afectare coronariană (vezi datele cohortei Framingham, referitoare la efectul aditiv, din punctul de vedere al afectării cardiovasculare, al factorilor de risc), de 2,66 ori a riscului de stroke fatal, dar și a mortalității de indiferent ce cauză (de 2 ori), de cauză non-cardiovasculară (4,66 ori) sau de cauză oncologică (4,74 ori), iar pentru fiecare creștere cu 10 a numărului de țigarete fumate consemnându-se creșteri ale mortalității de cauză cardiovasculară: cu 18% la bărbați, respectiv cu 31% la femei.

Consumul cronic excesiv de alcool

Indiferent de tipul alcoolului consumat cronic excesiv și, respectiv, indiferent de vârstă, se

constată efecte nocive, cu impact cardiovascular semnificativ: drive pro-hipertensiv însoțit și de creșterea rezistenței la insulină, prin stimularea sistemului nervos simpatic, a SRAA, a producției de endotelină-1, de ACTH și respectiv de cortisol, concomitent cu reducerea prezenței substanțelor ce determină vasodilatație: NO, ioni „relaxanți” Ca^{2+} Mg^+ (42).

4. Datele epidemiologice la nivel populațional evidențiază frecvența crescută a HTA și dislipidemiei la aceste categorii de vârstă, ceea ce subliniază necesitatea generalizării recomandărilor igienico-dietetice celor cu dislipidemii/sindrom metabolic, iar, pe de altă parte, atenționează asupra unei realități ce nu trebuie uitată: atâta timp cât utilizarea diureticelor tiazidice și respectiv a beta-blocantelor și-au demonstrat potențialul de a induce un profil metabolic dislipidemic și a DZ tip 2 (sunt actualmente considerate factori de risc individuali pentru acest tip de afectare), devine necesară o precauție suplimentară în prescrierea lor, în ciuda eventualelor avantaje oferite de efectele de depletizare volemică, respectiv de diminuare a încărcării cu Na^+ a peretelui arterial.

Tratamentul farmacologic

Este evident că nu avem ghiduri, protocoale creionate pe baza unor trialuri randomizate, controlate, dedicate seniorilor. Cea mai recentă actualizare, din 2009, a Societății Europene de Hipertensiune recomandă inițierea terapiei la seniori cu un reprezentant al uneia dintre următoarele clase medicamentoase: diuretice tiazidice, antagoniști calcici (AC), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocați ai receptorilor angiotensinei (BRA) sau beta-blocante (43), dar alegerea trebuie individualizată, pe baza comorbidităților, caracteristicilor subiecților, pe baza nu doar a „evidence based” opțiunii, ci și pe baza a ceea ce reprezintă adevărata artă a practicării medicinei.

Totalul celor de vârste de peste 80 de ani în marile trialuri cunoscute este relativ redus: 1.670 (44) – grupați din diverse trialuri, la care se adaugă cei 3.845 de subiecți de peste 80 de ani ai trialului HYVET, principalul argument în favoarea beneficiilor terapiei medicamentoase la seniori, ceea ce determină conceperea unei strategii pentru aceste grupe de vârstă pornind de la unele date fiziologice, fiziopatologice certe și respectiv extrapolând, cu niște ajustări ce au la bază ceea ce poate fi numit o logică medicală (ce poate să nu fie confirmată de datele realității), datele din marile trialuri, obținute însă la grupe mai tinere de vârstă.

Ca principii de bază se utilizează metaanalize (44-49) și, așa cum am menționat, solidele date ale trialului HYVET (care însă, nu trebuie uitat, a inclus seniori autonomi, cu o stare fizică și psihică bună), care, trebuie să reamintim, a fost oprit după 2 ani din rațiuni etice, deoarece prin tratamentul medicamentos (un sfert dintre componenți sub monoterapie, trei sferturi sub terapie combinată), deși nu a realizat reduceri ale valorilor tensionale superioare placebo, s-au obținut reduceri semnificative ale unor endpoint-uri semnificative: cu 30% a stroke-ului, cu 64% a IMA, cu 23% a evenimentelor morbide și fatale, respectiv cu 21% a mortalității, de indiferent ce cauză.

Diureticele

Deși JNC VII le recomandă ca medicație de primă intenție – trebuie subliniat că cele mai puternice argumente sunt: pragmatismul anglosaxon, adică necesitatea stabilirii unor recomandări valabile pe întreg continentul nord-american, populație cuprinzând multe categorii la care diureticele au eficacitate crescută: afro-americieni, hispano-americieni (cu mare procent de hiperponderali/obezii), hiperponderali/obezii, populație cu vârstă medie de peste 80 de ani, atât această cifră, cât și procentul acestora având o tendință marcat crescătoare. Este cunoscut faptul că sensibilitatea la sare este mai mare la seniori și la obezii (34), iar diminuarea activității natriuretice la aceste persoane sensibile determină o stimulare a SRAA, cu inducerea unei vasoconstricții mediate de endotelina-1, de amplificare a activității simpatice și respectiv de inhibare a reglării fluxului renal mediată de Na^+ – având efecte imediate de creștere a valorilor tensionale, la care se asociază efectul de inducere a aterogenezei secundară stimulării SRAA, respectiv accentuarea rigidizării arteriale prin creșterea depunerilor de sodiu, dublată de afectarea schimburilor Na-Ca , caracteristică acestor subiecți. Este demonstrat faptul că între excreția de $\text{Na}/24$ de ore, respectiv între raportul Na/K urinar și TAS există o relație de directă proporționalitate (36), relație ce la seniori este și mai strânsă, secundară unei reduceri semnificative a capacității de manevrare a sodiului, la cei obezii în mod special (50).

Se consideră, de altfel, că reducerea activității ATP membranare Na^+/K^+ dependentă este un fenomen caracteristic înaintării în vârstă, rezultând ca urmare o creștere a sodiului intracelular, cu diminuarea schimbului Na/Ca , respectiv cu accentuarea rigidizării vasculare (26).

Dar, afirmația diuretic tiazidic nu este susținută de datele concrete: 97% dintre dovezile care susțin această afirmație (așa cum a demonstrat Messerli la Congresul European de Cardiologie din 2010) sunt obținute cu Clortalidonă (profil farmacocinetic cu totul diferit de al diureticelor tiazidice utilizate în Europa), respectiv cu doze mari de Hidroclorotiazidă (50 mg), care astăzi, în condițiile în care e clar dovedit că incidența DZ tip 2 este amplificată de utilizarea lor, în combinație eventual cu beta-blocante, sunt contraindicate.

Utilizarea diureticelor „economizatoare de potasiu”: spironolactonă, eplerenonă au efect diuretic minor, utilizarea lor devenind necesară în cazurile în care reducerea ratei filtrării glomerulare impune utilizarea potentelor diuretice de ansă, de tipul Furosemidului (N.B. utilizarea acestuia în terapia cronică a HTA trebuie să constituie o excepție rezervată doar acestor cazuri, respectiv pe scurte perioade de timp în timpul decompensărilor IC, iar datorită riscului de depleție ionică: Na^+ și K^+ , ce, în special la seniori, poate mima un stroke, fiind obligatorie utilizarea concomitentă a „economizatoarelor de potasiu”).

Efectul diureticelor de reducere a evenimentelor cardiovasculare la seniorii hipertensivi la care au fost utilizate, fără dovezi de inferioritate față de alte clase de medicamente utilizate în managementul HTA, sunt dovedite, efectul de reducere a valorilor tensionale fiind datorat reducerii volumului sanguin circulant și diminuării rezistenței vasculare periferice prin depleția parietală de Na pe care o induc prin utilizare cronică.

Dar seniorii au, în general, o diminuare a volumului de sânge circulant, cu diminuare semnificativă a mecanismelor de autoreglare la trecerea în ortostatism, prin afectarea funcționalității baroreceptorilor, ceea ce generează riscul de hipotensiune ortostatică, cu complicațiile mecanice asociate, anterior menționate.

Alte efecte secundare asociate utilizării cronice a dozelor uzuale de hidroclorotiazidă în monoterapie (25 mg) sunt: cele metabolice – creșterea incidenței DZ de tip 2, inducerea unui profil dislipidemic (chiar dacă modificările nu sunt ample), hiperuricemia.

Diureticele netiazidice

Indapamida – cel mai frecvent utilizat – este un diuretic minor, efectele benefice fiind datorate vasodilatației arteriale eficiente pe care o induc, având doar un discret efect metabolic negativ (creșterea glicemiei); o atenție particulară trebuie acordată interdicției de utilizare con-

comitentă cu alte diuretice din cauza riscului major de hipokaliemie, precum și utilizării concomitente cu sărurile de litiu (utilizate în terapia psihozei maniaco-depresive).

ANTAGONIȘTII CALCICI

Este unanim acceptat faptul că reprezintă o bună opțiune (17,51-55) pentru terapia HTA seniorilor, având beneficii superioare altor clase în cea mai frecventă și severă complicație la aceste categorii de vârstă: stroke-ul.

În același timp, eficacitatea remarcabilă în diminuarea valorilor tensionale la seniori, caracterizați de creșterea rigidității arteriale, se datorează influențării benefice a penetrării mediatorului secundar al contracției musculaturii netede striate (Ca^{2+}) și reducerii drive-ului aterogen, pe care această clasă terapeutică o produce. În plus, modificările induse de înaintarea în vârstă determină diminuarea complianței, atât la nivel atrial, cât și ventricular, ceea ce amplifică disfuncția diastolică, iar prin mecanismul lor de acțiune AC determină creșterea complianței. A fost demonstrat că, din punctul de vedere al contracției, mușchiul neted vascular este în mai mare măsură influențat de intrarea calciului extracelular (56,57) decât miocardul sau musculatura striată.

Efectele adverse sunt reprezentate în principal de:

- edemele perimaleolare (un argument suplimentar pentru asocierea cu IECA, pentru contracararea acestora) – dintre cele reputeate a avea o incidență mai redusă a acestora numărându-se Lercanidipina și Amlodipina;
- hipertrofia gingivală, care în special la aceste categorii de vârstă are un grad ridicat de pericolozitate, deschizând poarta afectării parodontale, și așa prezentă cu frecvență crescută, reprezentând un focar infecțios cronic, cu impact major asupra patologiei cardiovasculare, printre cele care se asociază cu cea mai redusă frecvență a acestui efect advers numărându-se Nitrendipina și Lercanidipina;
- hipotensiunea ortostatică;
- flush-ul.

Câteva recomandări/atenționări sunt de asemenea necesare în alegerea unora dintre reprezentanții acestei clase de medicamente:

- trebuie evitate dihidropiridinele cu durată scurtă de acțiune, deoarece determină rebound simpatic, cu o creștere importantă a frecvenței cardiace și secundară

creștere a necesarului de oxigen (în condițiile capacității reduse de aport suficient al acestuia);

- administrarea sublinguală a nifedipinei, practică în urmă cu peste un deceniu în urgențele hipertensive este actualmente contraindicată;
- la cei cu disfuncție sistolică a VS sau IC trebuie evitate AC care diminuează FE: Verapamil, Diltiazem, Nifedipină;
- Verapamilul și Diltiazemul pot crește riscul/pot induce blocul AV de grad înalt, în special la seniori.

Amlodipina, Verapamilul cu eliberare îndelungată și Lercanidipina sunt reprezentanții de elită ai acestei clase. Iar dacă ne referim la mecanismul principal de scădere al valorilor TA și respectiv al avantajului major al clasei, acela de prevenție al stroke-ului, nu trebuie uitată calitatea suplimentară a Verapamilului: capacitatea de a străbate bariera hemato-encefalică.

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron

a) Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA)

Reprezintă actualmente cea mai utilizată clasă de medicamente utilizate în terapia HTA.

Blocarea conversiei are loc atât la nivel central, cât și periferic, ceea ce explică eficacitatea acțiunii lor.

Între caracteristicile vârstelor înaintate se numără creșterea frecvenței stenozei arterelor renale, context ce impune monitorizarea cu mare atenție a evoluției funcției renale la începutul administrării lor.

Dar, în special în cazul seniorilor, menținerea, confirmată de multe studii, a eficacității lor se datorează, în condițiile diminuării prin înaintarea în vârstă a nivelurilor angiotensinei, efectului lor de diminuare a valorilor tensionale prin intermediul bradikininei.

Beneficiile sunt mai importante acolo unde se asociază:

- beneficiul remodelării VS:
 - post-IMA;
 - se consideră că cei care prezintă disfuncție sistolică asimptomatică a VS ar trebui să primească asocierea: un IECA plus un beta-blocant;
 - în cazul existenței IC cu FE scăzută
 - comorbidități de tipul: DZ, bolii renale cronice (58): ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure), INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), ACCOMPLISH aduc date care susțin utili-

zarea la cei cu DZ, care, de asemenea, asociază o frecvență și precoce afectare renală – prezentă de multe ori în momentul diagnosticării – ca medicament de primă intenție a unui IECA sau BRA (dar indicația de primă intenție este valabilă și în cazul prezenței renale de cauză non-diabetică);

– există multiple dovezi care susțin o superioritate a IECA în comparație cu alte clase de medicamente din punctul de vedere al diminuării masei VS.

Efectele adverse, care le pot limita utilizarea, sunt reprezentate, în special de: tuse (seacă, iritativă), rareori angioedem sau rash, foarte rar agranulocitoză/neutropenie.

b) Blocanții receptorilor angiotensinei (BRA)

Acționează prin blocarea receptorului AT1, mediatorul acțiunilor angiotensinei II asupra aparatului cardiovascular (59,60), constituind o alternativă eficientă în cazul celor la care principalul efect advers al IECA, tusea, are o intensitate supărătoare, și prezentând, ca și IECA, beneficii suplimentare în cazul celor care asociază prezența nefropatiei sau a diabetului (61,62), respectiv reduc mortalitatea la cei cu IC (62,63).

N.B. **Asocierea blocajului multiplu al SRAA prin asocierea IECA cu BRA este actualmente rezervată unor cazuri particulare**, doar la indicația specialistului, deoarece există atenționări legate de agravarea retenției azotate în cazul utilizării nediscriminatorii a acestei combinații.

Prin rezultatele dovedite există argumente în a recomanda utilizarea, ca reprezentanți de elită ai acestei clase: Ramiprilul (reducere a stroke-ului similară cu a AC, dar atenție! prin administrare seara la culcare – vezi studiul HOPE), respectiv Zofenoprilul – posesor al grupării sulfhidril ce îi conferă penetrabilitate și persistență crescute (lipofilicitate crescută).

De la afirmația acestui spirit de elită al cardiologiei mondiale, Messerli, din 1993: „asocierea dintre un IECA/BRA și un AC reprezintă cea mai eficientă terapie combinată” nu au apărut opinii/dovezi contrare.

c) Inhibitori direcți ai reninei – Aliskirenul, de exemplu, încă inexistenți în Farmacopeea Română, dar prezentând, în țările cu deja veche utilizare, rezultate excelente.

d) Agenții cu acțiune centrală

Clonidina a fost utilizată în urmă cu două decenii și rămâne încă în arsenalul terapeutic în cazurile la care prin triplă asociere, în doză maximală, a reprezentanților claselor de medicamente prezentate anterior.

Principalul dezavantaj al acestora este reprezentat de fenomenul de rebound în caz de

„missing dose“ (ceea ce justifică evitarea utilizării la cei cu aderență terapeutică redusă, deoarece rezultanta creștere a valorilor TA și a frecvenței cardiace poate determina accidente coronariene acute), dar utilizarea a fost grevată și de alte efecte neplăcute: somnolență, uscăciune marcată, deranjantă a gurii (suplimentar de supărătoare în cazul, destul de frecvent la aceste grupe de vârstă, a unei proteze), mai puțin intens și frecvent bradicardie.

Moxonidina și alții – reprezintă promisiuni în special „on top“, ca terapie asociată altor clase, în special la vârste tinere, în condițiile stilului „hipertensinogen“ de viață în societățile moderne.

Vasodilatatoarele directe

Reprezentanții clasei cu o anumită vechime a utilizării sunt: hidralazina și minoxidilul; sunt doar agenți de a IV-a linie, respectiv doar după epuizarea efectului celorlalte clase.

Beta-blocantele

De la început trebuie subliniat că deși membri ai aceleiași clase, nu există o similitudine absolută între ei.

Fără a face o prezentare a diverselor subclase, trebuie subliniat pe de o parte că efectele adverse, foarte frecvente la primele generații: depresie (efect deosebit de periculos la seniori, putând genera izolarea/desocializarea lor), dislipidemie, disfuncție sexuală, depresie nu mai caracterizează mai noile generații; în al doilea rând, existența beta-blocanților vasodilatatoare susține viguros utilizarea lor. Aflate actualmente într-un „con de umbră“, apărând chiar unele voci care le-ar situa ca eficacitate, din punctul de vedere al eficacității terapeutice, aproape de un placebo nul terapeutic, respectiv aflându-se pe a patra treaptă de recomandări terapeutice, sunt departe de a-și fi spus ultimul cuvânt.

Mai întâi de toate, administrarea lor este obligatorie: clasa I, nivel de evidență a în unele comorbidități (61,62): boala cardiacă ischemică, insuficiența cardiacă cronică (pentru cele cu evidențe susținute de datele unor trialuri controlate, randomizate) (dovezi (SENIORS – Nebivolol, CIBIS II – Bisoprolol, US Carvedilol, COPERNICUS – Carvedilol, MERIT-HF – Metoprolol, CAPRICORN – Carvedilol, COMET – Carvedilol/Metoprolol), unele aritmii, asocierea hipertiroidismului, tremorul esențial, sindroamele migrenoase, în abordarea HTA preoperatorii.

În terapia HTA la seniori sunt necesare unele sublinieri: deoarece endoteliul este „placa tur-nantă“ a succesului terapeutic în abordarea HTA,

efectul particular al Nebivololului, acela de a genera NO, îl face o „primadonă“ a clasei.

În comparație cu alți beta-1 antagoniști:

- are un mai marcat efect vasodilatator: dilatare arterială și venoasă mediată de NO;
- efect protector asupra endoteliului;
- menținerea și chiar creșterea fracției de ejeție;
- creșterea volumului sistolic cu menținerea output-ului cardiac, ceea ce înseamnă un important beneficiu: nu reduce capacitatea de efort;
- secundare ameliorării structurale și funcționale a VS;
- efect bradycardic discret, dar eficacitate antiaritmică;
- reducerea eliberării de renină, de angiotensină II și reducerea producției de aldosteron (ceea ce, rezumând, înseamnă o benefică reducere a activării SRAA);
- reducerea stimulului simpatic;
- profil metabolic neutru;
- nu afectează activitatea sexuală;
- are o incidență redusă, egală cu a placebo a efectelor adverse, ceea ce explică aderența crescută la terapia cu el (62).

Alfa-blocantele

Dacă inițial s-a crezut că prezintă beneficiul „atingerii a două ținte cu un singur foc de armă“: diminuarea valorilor tensionale și influențarea benefică a hipertrofiei de prostată, studiul ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) a evidențiat o dublare a incidenței IC și o creștere cu 20% a frecvenței stroke-ului, ceea ce a determinat scoaterea alfa-blocanților din categoria medicamentelor ocupând prim-planul recomandărilor terapeutice.

Dar nu trebuie uitat că principalul mecanism al creșterii TA în ortostatism are la bază activitatea alfa-adrenergică (67), iar HTA ortostatică este frecventă la seniori (67-71), iar abordarea sa terapeutică specifică este esențială, deoarece cei cu HTA ortostatică asociază frecvență crescută HVS, afectarea coronariană și respectiv afectarea cerebro-vasculară silențioasă, decelabilă doar prin RMN cu substanță de contrast.

La seniorii hipertensivi ce asociază și afectarea coronariană (prezența angor pectoris sau a unui IMA în antecedente) se recomandă inițierea terapiei cu un beta-blocant (clasa I, nivel de evidență a);

Dacă nu se obține rezultatul dorit, se asociază un AC dihidropiridinic cu durată lungă de acțiune;

Dacă sunt prezente disfuncția sistolică a VS sau IC, IECA devin medicamentele de primă intenție, prin capacitatea lor superioară de remodelare.

În cazul prezenței unei afectări renale, IECA sau BRA reprezintă opțiunile de primă intenție.

Dacă seniorii hipertensivi prezintă concomitent tahiaritmii supraventriculare, este recomandată asocierea unui beta-blocant cu un AC.

În cazul în care, de la decelare, valorile TAS și TAD sunt cu 20 mm mai mari decât nivelul optimal, se recomandă începerea medicației cu o combinație a 2 principii terapeutice.

TERAPIA COMBINATĂ

În special în cazul seniorilor este varianta recomandată.

Explicațiile sunt evidente: datele subliniază că un control optimal al HTA nu poate fi obținut decât cu mai mult de două medicamente din clase diferite; seniorii prezintă cu o frecvență

superioară comorbidități care impun o atitudine mult mai „agresivă”, în sensul atingerii valorilor-tintă; pe de altă parte, tot ei sunt mai expuși la non-aderență secundar unor efecte adverse, ori principiul terapiei combinate, beneficiind în ultimul deceniu și de suportul disponibilității unor comprimate complexe, cunoscut fiind că aderența terapeutică este cu atât mai apropiată de ideal cu cât numărul de prize zilnice este mai redus, oferă avantaje certe: eficacitate sporită (comprimatele complexe conțin de regulă combinații cu acțiune sinergică), concomitent cu diminuarea efectelor adverse prin posibilitatea controlului optimal al valorilor tensionale cu doze mai mici din fiecare principiu terapeutic activ ce intră în compoziția comprimatelor complexe.

Iar studiul ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) confirmă afirmația din 1993 a lui Messerli.

Deși drumul e încă lung, unele indicatoare utile ne pot ajuta în orientarea spre „luminița de la capătul tunelului.”

BIBLIOGRAFIE

1. He W., Sengupta M., Velkoff V.A., DeBarros K.A. 65ș in the United States: 2005. U.S. Census Bureau Washington DC: U.S. Government Printing Office; 2005 Current Population Reports P23-209.
2. National Center for Health Statistics Health, United States, 2008: with chartbook. Report No.: 2009-1232 Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2009 March.
3. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al. – Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older *N Engl J Med* 2008; 358:1887-1898.
4. Aronow W.S. – What is the appropriate treatment of hypertension in elders? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57:M483-M486
5. Goodwin J.S. – Embracing complexity: a consideration of hypertension in the very old *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:653-658
6. Hajjar R.R. – Commentary on “embracing complexity: a consideration of hypertension in the very old.” *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:661-662
7. Demer L.L., Tintut Y. – Mineral exploration: search for the mechanism of vascular calcification and beyond – the 2003 Jeffrey M. Hoeg Award Lecture *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1739-1743
8. Dao H.H., Essalihi R, Bouvet C, et al. – Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension *Cardiovasc Res* 2005;66:307-317
9. Franklin S.S., Gustin W., Wong N.D., et al. – Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study *Circulation* 1997; 96:308-315
10. McEniery C.M., Qasem A., Schmitt M., et al. – Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1975-1981
11. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J., et al. – Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:471-476
12. Pearson J.D., Morrell C.H., Brant L.J., et al. – Age-associated changes in blood pressure in a longitudinal study of healthy men and women *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52:M177-M183
13. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., et al. – Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation* 2009; 119:e21-e181
14. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly – *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(20):2037-2114
15. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts-prospective studies collaboration *Lancet* 1995 ;346:1647-1653
16. Perry Jr. H.M., Davis B.R., Price T.R., et al. – Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA* 2000;284:465-471
17. 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; 288:2981-2997
18. Lawes C.M., Bennett D.A., Feigin V.L., et al. – Blood pressure and stroke: an overview of published reviews *Stroke* 2004;35:776-785
19. Peters R., Beckett N., Forette F., et al. – Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial COGNITIVE function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial *Lancet Neurol* 2008
20. Turnbull F., Neal B., Ninomiya T., et al. – Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials *BMJ* 2008; 336:1121-1123
21. Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I., et al. – Congestive heart failure, coronary events and atherothrombotic brain infarction in elderly blacks and whites with systemic hypertension and with and without echocardiographic and electrocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy *Am J Cardiol* 1991; 67:295-299
22. Levy D., Garrison R.J, Savage D.D., et al. – Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989; 110:101-107
23. Messerli F.H., Sundgaard-Riise K., Ventura H.O., et al. – Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume,

- plasma renin activity, and circulating catecholamine levels *Lancet* 1983; 2:983-986
24. **Fleg J.L., Tzankoff S.P., Lakatta E.G.** – Age-related augmentation of plasma catecholamines during dynamic exercise in healthy males *J Appl Physiol* 1985; 59:1033-1039
 25. **Fleg J.L.** – Effects of aging on the cardiovascular system In: Lewis RP, editor. *Adult Clinical Cardiology Self-Assessment Program (ACCSAP 6)*. Bethesda, Md: American College of Cardiology Foundation; 2005. pp. 6-20
 26. **Fliser D., Ritz E.** – Relationship between hypertension and renal function and its therapeutic implications in the elderly *Gerontology* 1998; 44:123-131
 27. **Chae C.U., Albert C.M., Glynn R.J., et al.** – Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women > or \leq 70 years of age *Am J Cardiol* 2003; 92:682-686
 28. **Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J., et al.** – Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly *Kidney Int* 2003; 63:1121-1129
 29. **Shlipak M.G., Fried L.F., Stehman-Breen C., et al.** – Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13:81-90
 30. **Fried L.F., Shlipak M.G., Crump C., et al.** – Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1364-1372
 31. **Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., et al.** – Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial *JAMA* 2004; 292:2227-2236
 32. **Kuusisto J., Mykkanen L., Pyorala K., et al.** – Hyperinsulinemic microalbuminuria: a new risk indicator for coronary heart disease *Circulation* 1995; 91:831-837
 33. **Avolio A.P., Clyde K.M., Beard T.C., et al.** – Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet *Arteriosclerosis* 1986; 6:166-169
 34. **Anderson D.E., Parsons B.A., McNeely J.C., et al.** – Salt sensitivity of blood pressure is accompanied by slow respiratory rate: results of a clinical feeding study *J Am Soc Hypertens* 2007; 1:256-263
 35. **Rosenthal T., Shamiss A., Holtzman E.** – Dietary electrolytes and hypertension in the elderly *Int Urol Nephrol* 2001; 33:575-582
 36. **Stamler J., Rose G., Elliott P., et al.** – Findings of the International Cooperative INTERSALT Study *Hypertension* 1991; 17:119-115
 37. **Zemel M.B., Sowers J.R.** – Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly *Am J Cardiol* 1988; 61:7H-12H
 38. **Fotherby M.D., Potter J.F.** – Effects of moderate sodium restriction on clinic and twenty-four-hour ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects *J Hypertens* 1993; 11:657-663
 39. **Appel L.J., Espeland M.A., Easter L., et al.** – Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE) *Arch Intern Med* 2001; 161:685-693
 40. **Sleight P.** – Smoking and hypertension *Clin Exp Hypertens* 1993; 15:1181-1192
 41. **Oncken C.A., White W.B., Cooney J.L., et al.** – Impact of smoking cessation on ambulatory blood pressure and heart rate in postmenopausal women *Am J Hypertens* 2001; 14:942-949
 42. **Cushman W.C.** – Alcohol use and blood pressure In: Izzo Jr JL, Sica DA, Black HR, editors. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. 4th ed. Dallas, Tx: American Heart Association; 2008:310-3
 43. **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; 27:2121-2158.
 44. **Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P., et al.** – Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials: INDANA Group *Lancet* 1999; 353:793-796
 45. **Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G., et al.** – Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials *Lancet* 2000; 355:865-872
 46. **Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al.** – The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report *JAMA* 2003; 289:2560-2572
 47. **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; 27:2121-2158
 48. **1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension Guidelines Subcommittee** *J Hypertens* 1999; 17:151-183
 49. **2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension** *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053
 50. **Campese VM, Romoff MS, Levitan D, et al.** – Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension *Kidney Int* 1982; 21:371-378
 51. **Gong L., Zhang W., Zhu Y., et al.** – Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE) *J Hypertens* 1996; 14:1237-1245
 52. **Wang J.G., Staessen J.A., Gong L., et al.** – Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly: Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group *Arch Intern Med* 2000; 160:211-220
 53. **Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., et al.** – Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial *Investigators Lancet* 1997; 350:757-764
 54. **Frishman W.H., Aronow W.S., Cheng-Lai A.** – Cardiovascular drug therapy in the elderly In: Aronow WS, Fleg JL, Rich MW, editors. *Cardiovascular Disease in the Elderly*, 4th ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2008. pp. 99-135
 55. **Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al.** – A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial *JAMA* 2003; 290:2805-2816
 56. **Frishman W.H.** – Current status of calcium channel blockers *Curr Probl Cardiol* 1994; 19:637-688
 57. **Erne P., Conen D., Kiowski W., et al.** – Calcium antagonist induced vasodilation in peripheral, coronary and cerebral vasculature as important factors in the treatment of elderly hypertensives *Eur Heart J* 1987; 8(Suppl K):49-56
 58. **Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy *Lancet* 2000; 355:253-259
 59. **Thomas G.N., Chan P., Tomlinson B.** – The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension *Drugs Aging* 2006; 23:131-155
 60. **Farsang C., Garcia-Puig J., Niegowska J., et al.** – The efficacy and tolerability of losartan versus atenolol in patients with isolated systolic hypertension: Losartan ISH Investigators *Group J Hypertens* 2000; 18:795-801
 61. **Frishman W.H.** – Alpha- and beta-adrenergic blocking drugs In: Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA, editors. *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. New York, NY: McGraw-Hill; 2003. pp. 67-97
 62. **Frishman W.H., Sica D.A.** – β -adrenergic blockers In: Izzo Jr JL, Sica DA, Black HR, editors. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. 4th ed. Dallas, Tx: American Heart Association; 2008. pp. 446-450
 63. **Fleg J.L., Aronow W.S., Frishman W.H.** – Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges *Nat Rev Cardiol* 2011; 8:13-28
 64. **Cheng-Lai A., Nawarskas J., Frishman W.H.** – Hypertension: A Clinical Guide Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2007:111-117.
 65. **Frishman W.H.** – Beta-adrenergic blockers: a 50-year historical perspective *Am J Ther* 2008; 15:565-576
 66. **Kario K., Eguchi K., Hoshida S., et al.** – U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:133-141
 67. **Kario K., Eguchi K., Nakagawa Y., et al.** – Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients *Hypertension* 1998; 31:77-82
 68. **Matsubayashi K., Okumiyama K., Wada T., et al.** – Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community *Stroke* 1997; 28:2169-2173
 69. **Nardo C.J., Chambless L.E., Light K.C., et al.** – Descriptive epidemiology of blood pressure response to change in body position. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 33:1123-1129
 70. **Sparrow D., Tiff C.P., Rosner B., et al.** – Postural changes in diastolic blood pressure and the risk of myocardial infarction: the Normative Aging Study *Circulation* 1984; 70:533-537.
 71. **Streeten D.H., Auchincloss Jr. J.H., Anderson Jr. G.H., et al.** – Orthostatic hypertension: pathogenetic studies *Hypertension* 1985; 7:196-203