

YAŞLILARDA HİPERTANSİYON

Epidemiyoloji

Hipertansiyon yaşlı popülasyon için yaygın sorundur.65-74 yaş grubunda prevalans % 70 ler civarında ,75 yaş üzerinde ise % 80' ler civarındadır.¹⁻³ Bir diğer gerçek de bu yaş grubunda kan basıncının kontrol altında olma oranlarının ,diğer yaş gruplarına göre daha düşük olmasıdır.75 yaş üstü grupta bu oranın 1/3 civarında olduğu bilinir.¹

Normotansif popülasyonun ilerleyen yaşla birlikte hipertansif olma riski konusunda Framingham Kalp Çalışması'nın verileri elimizdedir.⁴ Bu çalışmada kan basıncı 140/90 mm Hg'nin altında olan 65 yaş üzeri grupta 4 yıllık periyotta hipertansiyon gelişme sıklığının bazal kan basıncına göre değişmek koşulu ile % 16-50 arasında olduğu gösterilmiştir.Yine bir başka çalışmada 65 yaş üzeri normotansif grupta hayat boyu hafif hipertansiyon gelişme riskinin % 90 civarında,ciddi hipertansiyon riskinin ise % 40 civarında olduğu rapor edilmiştir.⁵

İzole sistolik hipertansiyon

İzole sistolik hipertansiyonun (İSH) geleneksel tanımı diyastolik kan basıncı normal iken sistolik kan basıncının 160 mm Hg'nin üzerinde olması halidir.⁶⁻⁸ ACC/AHA 2017 kılavuzu ise bütün yaş grupları için 130 mm Hg'yi sistolik kan basıncı için üst limit olarak tanımlamıştır.²

Geleneksel bilgi İSH'nun yaşlılarda daha sık olduğudur.Gerçekten de yaşlı hipertansiflerin % 60-80'inin İSH olduğu bilinmektedir.⁹⁻¹⁰ Yaşlılarda İSH ve nabız basıncı koroner kalp hastalığının majör prediktörü iken ,50 yaş altında diyastolik kan basıncının,50-64 yaş bandında ise her 3 parametrenin koroner kalp hastalığının prediktörü olduğu gösterilmiştir.¹¹ İSH aynı zamanda renal disfonksiyon ve inme içinde majör risk faktörüdür.¹²⁻¹³ Hem sistolik hem diyastolik kan basıncı yüksekliği gösteren hastalarda İSH daha güçlü kardiyovasküler prediktör olarak rol oynar.¹⁴

Yaşlılarda diyastolik kan basıncının (DKB) önemi ve ulaşılması gereken hedef değerler konusunda tartışmalar sürmektedir.Geleneksel bilgi olan DKB'nin düştükçe kardiyovasküler riskin arttığı biçimindedir.Burdaki yaygın açıklama kan basıncı düştükçe önemli organ kanlanmalarının azaldığı biçimindedir.Ancak tedavi içeren çalışmalardan SHEP ve HYVET de tedavi ile diyastolik kan basıncının 70 mm Hg lerin biraz üstüne çekildiği yaşlı hipertansiflerde kardiyovasküler yarardan söz edilmiştir.Peki diyastolik kan basıncı için altına düşüldüğünde prognozun kötüleştiği bir değer var mıdır? Farklı çalışmalarda bu değer 60-65 mm Hg olabileceği ifade edilmiştir.¹⁵⁻¹⁷

Tedavi

Bireysel yaşam tarzı düzenlemeleri

Genç hipertansiflerde olduğu gibi yaşlılar içinde geleneksel yaşam tarz düzenlemeleri önem taşır.Bu anlamda tuz kısıtlaması ,kilo kontrolü, düzenli fizik aktivite ,sigaranın bırakılması, alkol alımının sınırlanması yaşlı grup için de önerilen girişimlerdir. Yaşlılarda tuza hipertansif cevap da ,tuz kısıtlamasına verilen hipotansif cevap da güçlüdür.¹⁸

Tedavi ile ilgili klinik çalışmalar

Yaşlı hipertansif olgularda yapılan pekçok kontrollü randomize çalışma antihipertansif tedavinin kardiyovasküler yarar sağladığını göstermiştir .¹⁹⁻²⁵ SHEP(the Systolic Hypertension in the Elderly Program) verileri 4.5 yıllık takipte antihipertansif tedavinin inmeyi % 36,majör kardiyovasküler olayı % 32,total mortaliteyi % 13 azalttığını göstermiştir.²¹ Yine SHEP antihipertansif tedavi ile kalp yetmezliğinin % 49 azaldığını ,daha önce miyokard infarktüsü geçirenlerde bu oranın % 80'e ulaştığını göstermiştir .²²

8 çalışmayı içeren yaklaşık 16.000 hastayı içeren Staessen meta-analizine baktığımızda;3-8 yıllık takipte antihipertansif tedavinin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 13,kardiyovasküler ölümü % 18,inmeyi % 30,koroner olayı % 23 ,kardiyovasküler olayı % 26 azalttığını göstermiştir.Bu meta analizde hedef kan basıncı 140'ın üzeri olarak tanımlanmıştır .²⁵

HYVET (the Hypertension in the Very Elderly) çalışması daha önce diğer bazı çalışmalarda dillendirilen 80 yaş üzeri antihipertansif tedaviyi yararsız bulan görüşlerin aksine antihipertansif tedavinin tüm sonlanımlarda yarar sağladığını göstermiştir.²⁶

REGARDS (The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) çalışması 10000 civarındaki hastada antihipertansif tedavinin yaşlı popülasyondaki yararını göstermiş ve optimal diyastolik kan basıncı değerinin 70-90 mm Hg olduğu vurgulanmıştır.²⁷⁻²⁸

SPS3 (the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) laküner infarktli yaşlı hastalarda iki farklı hedef kan basıncı değeri karşılaştırılmıştır.Daha düşük hedef kan basınçlı grupta (hedef değer 127 mm Hg) ,daha yüksek hedef kan basınçlı gruba (hedef kan basıncı 138 mm Hg) göre belirgin sonlanım nokta avantajı saptanmıştır.Yani laküner infarktli yaşlı hipertansiflerde 130 mm ve altı sistolik kan basıncı değerleri güvenli bulunmuştur.²⁹

SPRINT (The Systolic Blood Pressure Intervention Trial) 50 yaş üzeri yüksek kardiyovasküler riskli olgularda iki farklı hedef değeri sorgulayan bir çalışmadır. ³⁰ 1 yıl sonunda intensif tedavi grubunda hedef değer 121.4mm Hg,standart tedavi grubunda 136.2 mm Hg olarak gerçekleşmiştir.İntensif tedavi grubunda tüm nedenlere bağlı mortalite % 27,kalp yetmezliği % 38,kardiyovasküler ölüm % 43,miyokard infarktüsü % 17,inme % 11 ve ölüm % 22 oranında azalmıştır.75 yaş üzerinde bu yarar daha da belirgindir.SPRINT'e yan etkiler açısından baktığımızda intensif tedavi grubunda hipotansiyon,renal disfonksiyon,senkop ve elektrolit anormalliği daha sıktır.

SPRINT'in 75 yaş üzeri grubuna baktığımızda ortalama yaşın 79.9 olduğu 2636 hastayı içerdiği görülmektedir.Bu grupta da intensif tedavinin tüm sonlanım noktaları için yarar sağladığı görülmektedir.Yan etkiler açısından da belirgin farklılık saptanamamıştır ^{30,31}.Yani SPRINT geleneksel bilgilerin aksine ileri yaş grubunda da intensif kan basıncı kontrolünü desteklemektedir

HOPE-3 (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) bilindiği gibi bir kısmı hipertansif olan yüksek riskli yaşlı olgularda (ortalama yaş:65.7) kandesartan+hidroklorotiyazid ile

plaseboyu kıyaslamıştır.İlaç tedavi grubunda kan basıncı 6/3 mm Hg düşmesine karşın sonlanım noktalarında bir farklılık saptanamamıştır.Buna karşın grubun hipertansif olanlarına bakıldığında sonlanım noktalarında tedavi anlamlı düşme sağlanmıştır .³²

Etchad ve arkadaşlarının meta-analizinde 613.815 hastayı içeren 123 çalışma değerlendirilmiştir.Bu çalışmada sistolik kan basıncı 10 mm Hg düşürüldüğünde majör kardiyovasküler olay % 20, koroner kalp hastalığı % 17,inme % 27,kalp yetmezliği % 28 ,toplam mortalite % 13 civarında azaldığı gösterilmiştir.³³

2018 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti/Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti Klavuzu (2018 European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) guidelines)

Bu klavuz tedaviyi tolere eden tüm hastalarda kan basıncının 140/90 mm Hg ‘nın altına indirilmesi gerektiğini dile getirmektedir.Hastaların çoğunda tedavi hedefinin 120-129 mm Hg sistolik olması gerektiği belirtilmektedir.Bu klavuz eğer tolere edilebilirse 65-80 yaş ve 80 yaş üzeri grupta hedef değeri 130-139 mm Hg olarak tanımlamıştır.Bu klavuz tüm olgularda diyastolik kan basıncının 80 mm Hg’ nin altına indirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.³⁴

2017 Amerikan Kardiyoloji Koleji /American Kalp Birliği Kılavuzu (American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) hypertension guidelines)

Bu klavuzun genel önerilerini şu şekilde özetleyebiliriz;

- 1.Sistolik kan basıncı 120-129 mm Hg iken diyastolik kan basıncı <80 mm Hg ise yaşam tarz düzenlemeleri genellikle yeterlidir ²⁻³⁵.
- 2.Sistolik kan basıncı >130 mm Hg ve üzerinde ,diyastolik kan basıncı 80 mm Hg ve üzerinde olan klinik kardiyovasküler hastalıklı olgularda sekonder koruma amacı ile yaşam tarz değişikliği ile birlikte ilaç tedavisi uygulanmalıdır ^{2,36,37}
- 3.10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski % 10 yada daha fazla olan sistolik kan basıncı >130 mm Hg ve diyastolik kan basıncı >80 mm Hg olan hastalarda yaşam tarz düzenlemeleri ve ilaç tedavisi birlikte uygulanmalıdır ^{29,2,38}
4. 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski % 10’ dan daha az iken sistolik kan basıncı>140/90 mm Hg yada kan basıncı hedef değerden 20/10 mm Hg yüksek ise bireysel yaşam tarzı düzenlemeleri ve ilaç tedavisi önerilir.
5. Sistolik kan basıncı>140/90 mm Hg yada kan basıncı hedef değerden 20/10 mm Hg yüksek ise iki farklı gruptan iki ilacın ayrı ayrı yada fixed doz kombinasyon biçiminde uygulanması önerilir.

Yaşlılarda antihipertansif ilaç tedavisi

Akut miyokard infarktüsü sonrası beta blokaj ve inme sonrası kalsiyum antagonistlerinin spesifik değerini bir kenara koyacak olursak 2009 metaanalizi bize diüretikler ,beta blokerler ,kalsiyum antagonistleri ve RAS blokerleri arasında koroner kalp ve inme sıklığında sağlanan azalmaların farksız olduğu belirtmiştir.³⁹ Spesifik ilaç seçiminin de etkinlik ,tolerabilite

,maliyet ve spesifik komorbiditeler dikkate alınarak yapılması gerektiğini belirten pekçok çalışma söz konusudur .^{19,2}

Yaşlı hipertansiflerdeki genel ilaç tedavi prensipleri şu şekilde özetlenebilir;

1.Yaşlı hipertansiflerde ilk seçim tiyazid diüretik yada kalsiyum antagonisti olabilir.Tiyazid diüretğin tercihen klortalidon olmalıdır.

2.İki ilaç verilecek ise tiyazid+kalsiyum antagonisti ilk tercih kombinasyon olabilir.

3.Üçüncü ilaç ACE inhibitörleri yada Anjiyotensin Reseptör Blokerleri olabilir.

4.Dördüncü ilaç gerekirse bu spironalakton olabilir.

5.Nihai ilaç seçimi hastanın ko-morbiditelerince modifiye edilebilir.²

Yaşlı iskemik hipertansif kalp hastasında tedavi

Bu hasta gruplarında beta bloker ile birlikte ACE inhibitörü yada anjiyotensin reseptör bloker kullanımı tercih edilebilir.3.ilac gerekir ise kalsiyum antagonisti yada tiyazid diüretik olabilir.4..ilac gerekir ise bu mineralokortikoid reseptör antagonisti olabilir.^{2,19} Beta blokerlerde yaşlı iskemik kalp hastalarının tedavisinde atenolol dışında kullanılabilir.^{2,19,40,41}.Eğer sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış ise bu durumda karvedilol,metoprolol,yada bisoprolol verilebilir.^{2,19,42,43} Bu durumda doğal olarak nondihidropridinler kontrendikedir.^{2,19,42}

Yaşlı kalp yetmezlikli olgularda tedavi

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu yaşlılarda önerilen tedavi klavuzların öngördüğü standart tedavidir.Yani beta bloker+anjiyotensin reseptör blokeri yada anjiyotensin reseptör blokeri+neprosilin +diüretik kombinasyonu önerilebilir.^{2,19,42 ,44}.Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastaların tedavisi genellikle tatmin edici değildir.Ancak kan basıncı yüksekliği var ise beta bloker+anjiyotensin reseptör blokeri yada ACE inhibitörü yada ARB+ aldosteron antagonisti verilebilir.^{2,19,42}

Yaşlı inme öykülü hastada tedavi

Bu hasta grubu tiyazid diüretik veya ACE inhibitörü yada ARB ile tedavi edilebilir^{2,19,45,46} .Eğer üçüncü bir ilaç gerekir ise kalsiyum antagonisti verilebilir.^{2,19}

Yaşlı kronik böbrek hastalarında hipertansiyon tedavisi

Evre 3 kronik böbrek hastaları yada daha erken evre albuminürik olgularda ACE inhibitörü yada ARB tercih edilebilir.Buna karşın nonalbuminürik Evre1 yada Evre 2 olgularda herhangi bir seçenek kullanılabilir.^{2,19}

Diyabetik yaşlı hastalar

Yaşlı diyabetik hipertansif olgular için ACE inhibitörü yada ARB,tiyazid diüretikler yada kalsiyum antagonistleri kullanılabilir.Albuminürik olgularda ACE inhibitörü yada ARB'ler ilk seçimdir.^{2,19}

Periferik vasküler hastalıklı yaşlı olgular

Eldeki tüm seçenekler kullanılabilir. Disseksiyon olgularında yada torasik aort anevrizmalı olgularda beta bloker programda yer almalıdır. ^{2,19,47,48}

Dirençli hipertansiyon

Aslında dirençli hipertansiyona ilişkin genel prensipler yaşlılar içinde geçerlidir. Diüretik seçiminde kısa etkili tiazidler yerine uzun etkili klortalidon kullanılması dirençli hipertansiyon da kan basıncı regülasyonuna katkıda bulunabilir. ^{2,49} Düşük klerensli olgularda seçilmesi gereken diüretik de furosemiddir. ^{2,19,50} Dördüncü ilaç da yine genel popülasyonda olduğu gibi spironolaktondur. ^{2,19,50} Son yıllarda kalp yetmezliğinde kullanımı yaygınlaşan sacubitril/valsartan kombinasyonunun dirençli hipertansiflerde kullanımının etkinliğinden sözeden yazılar söz konusudur. ⁵¹⁻⁵³ Ancak bu endikasyonlu kullanımda daha çok çalışmanın yapılmasının gerektiği düşünülmektedir.

Diyabetik hipertansiyonlu hastalarda hedef kan basıncı değerleri

ACCORD çalışmasının ikincil analizlerine baktığımızda intensif kan basıncı düşüklüğü öngörülen hipertansif diyabetiklerde standart tedavi öngörülen gruba göre sol ventrikül hipertrofisi saptanma ihtimalinin daha az olduğu ve ortostatik hipotansiyonunda daha az olduğu gösterilmiştir. ⁵⁴ O nedenle bir grup yazar yaşlı diyabetik hipertansifler için öngörülen hedef kan basıncı değerinin 130/80 mm'nin altı olabileceğini öngörmektedir

Gelecekteki çalışmalar

Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş yada düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezlikli olgularda intensif tedavinin yararlı olup olmadığı: Aslında SPRINT kan basıncı 120 mmHg' nin altına çekilen grupta kalp yetmezliği gelişim riskinin azaldığını göstermiştir. ³⁰ Randomize kontrollü çalışmalar ele geçinceye kadar bu öneri yaşlı kalp yetmezlikli olgular için 130/80 mm HG'nin altı olarak uygulanabilir. ^{2,55}

İnme öykülü GFH<20 olgular SPRINT'de çalışma dışı kalmıştır. Randomize kontrollü çalışmalar ele geçinceye kadar yaşlı inme öykülülerde hedef kan basıncı 130/80 mm HG'nin altı olarak uygulanabilir. ⁵⁶

KAYNAKLAR

1. Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation* 2018; 137:109-118.

2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71:12:1269-1324.

3. Bundy JD, Mills KT, Chen J, et al. Estimating the Association of the 2017 and 2014 Hypertension Guidelines With Cardiovascular Events and Deaths in US Adults: An Analysis of National Data. *JAMA Cardiol* 2018; 3(7):572-581.

4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682-6.
5. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003-1010.
6. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. National High Blood Pressure Education Program Working Group. *Hypertension* 1994; 23:275-282.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care (NICE clinical guideline update). <http://www.nice.org.uk> (Accessed on January 21, 2009).
9. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37:869-874.
10. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-1576.
11. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245-1249.
12. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR. Clinical Advisory Statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35:1021-1024.
13. Young JH, Klag MJ, Muntner P, et al. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2776-2782.
14. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152:56-64.
15. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159:2004-2009.
16. Vokó Z, Bots ML, Hofman A, et al. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999; 34:1181-1185.
17. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884-893.
18. Appel LJ, Espeland MA, 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.

19. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/ AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents. Developed in collaboration with the American academy of neurology, American geriatrics society, American society for preventive Cardiology, American society of hypertension, American society of nephrology, association of black cardiologists, and European society of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2037–114.
20. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Med Assoc* 1991;265: 3255–64.
21. Perry Jr HM, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, 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). *J Am Med Assoc* 2000;284:465–71.
22. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm Jr RH, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *J Am Med Assoc* 1997;278:212–6.
23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757–64.
24. Liu L, Wang J-G, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16: 1823–9.
25. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865–72
26. Aronow WS, Ahmed MI, Ekundayo OJ, Allman RM, Ahmed A. A propensitymatched study of the association of PAD with cardiovascular outcomes in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol* 2009;103:130–5
27. Banach M, Bromfield S, Howard G, Howard VJ, Zanchetti A, Aronow WS, et al. Association of systolic blood pressure levels with cardiovascular events and all-cause mortality among older adults taking antihypertensive medication. *Int J Cardiol* 2014;176:219–26.
28. Banach M, Zanchetti A, Bromfield S, Chlebus K, Howard G, Howard VJ, Aronow WS, et al. What is targeted diastolic blood pressure in elderly patients—the results from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort study (abstract). *Eur Heart J* 2014;35:4799. 2014; (suppl 1): abstract.
29. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwil R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–15.
30. Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16.

31. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berkowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged 75 years. A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2016;315:2673–82.
32. Whelton K, Reboussin DM, Fine LJ. Comparing the SPRINT and the HOPE-3 blood pressure trial. *JAMA Cardiology* 2016;1:855–6.
33. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–67.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Bumier M, et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Pres* 2018; 27:314–40. 2018.
35. Aronow WS. Lifestyle measures for treating hypertension. *Arch Med Sci* 2017;13: 1241–3
36. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2011;305:913–22
37. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011;29:4–16
38. Bress AP, Bellows BK, King JB, Beddhu S, Zhang Z, Berlowitz DP, et al. Costeffectiveness of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2017;377:745–55.
39. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of BP 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:b1665.
40. Aronow WS. Might losartan reduce sudden cardiac death in diabetic patients with hypertension? *Lancet* 2003;362:591–2.
41. Carlberg B, Samuelson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684–9.
42. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. AHA/ACC/ASH scientific statement. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1998–2038.
43. Aronow WS. Current role of beta blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2599–607
44. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Palensky J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
45. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based bloodpressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.

46. Lakhan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med* 2009;2:30.
47. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey Jr DE, et al. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55. e27-e12
48. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pventz RE, Eagle KA, Tsai TT, et al. Typeselective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)). *Am J Cardiol* 2012;109: 122–7.
49. Ernst ME, Carter BL, Geordt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension (Dallas)* 2006;47:352–8.
50. Adams M, Bellone JM, Wright BM, Rutecki GW. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension. *PGM (Postgrad Med)* 2012;124: 74–82.
51. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, Zappe DH, Brunel PC, Wang Q, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertension (Dallas)* 2017; 69:411–20.
52. Malik AH, Aronow WS. Efficacy of sacubitril/valsartan in hypertension. *Am J Ther* 2022 May-Jun;29(3):e322-e333.
53. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. *Curr Cardiol Rep* 2018;20. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-0944-4>.
54. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37:1721–8.
55. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America. Developed in collaboration with the American academy of family physicians, the American College of chest physicians, and international society for heart and lung transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803.
56. Aronow WS. Managing Hypertension in the elderly: What's new. *Am J Prevent Card* 2020;1:1-8.