

IPERTENSIONE NELL'ANZIANO: QUALI SONO I LIMITI PRESSORI?

*^oM. Volpe, *A. Battistoni, *^oS. Rubattu, *^oG. Tocci

*Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina,
Università degli Studi "La Sapienza" di Roma,
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma.
^oIRCCS Neuromed, Pozzilli - IS.

Abstract

L'incidenza dell'ipertensione arteriosa e la sua prevalenza nella popolazione dei Paesi Occidentali è destinata ad aumentare inesorabilmente con l'invecchiamento della popolazione.

Il paziente anziano, anche per la presenza di numerose comorbidità, risulta essere a rischio maggiore di complicanze cardiovascolari, ma allo stesso tempo risulta anche più soggetto ad incorrere negli effetti avversi dei farmaci, compresi quelli anti-ipertensivi, che vengono spesso assunti secondo complessi schemi di politerapia.

Se il target pressorio raccomandato dalle Società Scientifiche Internazionali finora è <140/90mmHg per gran parte della popolazione, nei soggetti di età >65 anni questo obiettivo sembra da destinarsi solo a pazienti con un discreto stato di salute generale. Negli altri pazienti anziani "fragili", infatti, sono stati proposti obiettivi più cauti (<150/90mmHg).

Dati originati da recenti studi clinici sembrano ora mettere in discussione queste raccomandazioni e nuove considerazioni basate più sull'età "biologica" che anagrafica, nonché sul profilo di rischio individuale, sembrano rendersi necessarie quando si affronta la gestione della terapia anti-ipertensiva negli anziani.

Epidemiologia e considerazioni fisiopatologiche

L'impressionante aumento dell'aspettativa di vita osservata negli ultimi 50 anni ha determinato soprattutto nei Paesi Occidentali, un effetto sulla distribuzione demografica che oggi vede i soggetti anziani (>65 anni) rappresentare la popolazione in più rapido aumento nella società. Si stima che entro il 2050

circa un quinto della popolazione mondiale avrà un'età superiore ad 80 anni ¹. La prevalenza dell'Ipertensione Arteriosa (IA) aumenta con l'età. Infatti, la maggior parte dei soggetti anziani è ipertesa. Lo studio di Framingham ha dimostrato che quasi due terzi dei maschi e tre quarti delle femmine sviluppano IA attorno ai 70 anni di età ^{2,3}. In un recente studio condotto in Italia sulla popolazione afferente agli ambulatori di Medicina Generale, abbiamo documentato che nella popolazione generale (n= 911.753) circa il 25% soffre di IA; questa prevalenza cresce a più del 40% oltre i 60 anni e raggiunge oltre il 60% nei pazienti oltre gli 80 anni. Inoltre, nei pazienti più anziani prevalgono gli ipertesi di sesso femminile rispetto agli uomini ⁴ (tab. I). Il controllo pressorio, definito come Pressione Arteriosa (PA) <140/90 mmHg, si attesta a circa il 60%, nei due sessi e permane simile in tutte le fasce d'età (fig. 1).

Tabella I - Analisi di una casistica di pazienti afferenti a medici di Medicina Generale in Italia (anno 2013): prevalenza di Ipertensione Arteriosa nei due generi per fascia d'età. Da: Tocci G, Borghi C, Volpe M et al. J Human Hypertension 2017; 3:258-262

Età	Maschi		Femmine		Totale	
	Individui	Ipertesi (%)	Individui	Ipertesi (%)	Individui	Ipertesi(%)
20-29	57.446	700 (1.22)	54.537	325 (0.60)	112.577	1.024 (0.91)
30-39	70.978	2.856 (4.02)	71.626	1871 (2.61)	142.443	4.726 (3.32)
40-49	84.504	10.899 (12.90)	89.324	8003 (8.96)	175.941	18.902 (10.74)
50-59	77.133	22.285 (28.89)	80.586	20.397 (25.31)	157.709	42.681 (27.06)
60-69	65.141	29.778 (45.71)	69.270	31.004 (44.76)	134.404	60.781 (44.22)
70-74	27.328	14.623 (53.51)	30.719	17.012 (55.38)	58.044	31.634 (54.50)
75-79	22.006	12.495 (56.78)	28.251	16.617 (58.82)	50.255	29.113 (57.93)
80-84	15.772	9.250 (58.65)	24.122	14.741 (61.11)	39.892	23.991 (60.14)
85-89	9.224	5.197 (56.34)	17.571	10.625 (60.47)	26.799	15.822 (59.04)
≥90	3.941	2.135 (54.17)	9.748	5.568 (57.12)	13.689	7.703 (56.27)
	433.473	110.218 (25.43)	475.754	126.163 (26.52)	911.753	236.377 (25.93)

La gestione dell'IA nei pazienti anziani è complessa e spesso si caratterizza con un insufficiente controllo della PA, ciò anche in relazione alle comorbilità, ma soprattutto al rimodellamento vascolare ed ai cambiamenti nella fisiologia renale ed endocrina.

Le modificazioni strutturali e funzionali arteriose comportano una riduzione della distensibilità dei vasi, con un incremento della PA Sistolica (PAS) e molto spesso una riduzione della PA Diastolica (PAD). Quindi, l'Ipertensione Sistolica Isolata (ISI), caratterizzata da PAS >140 mmHg con PAD <90 mmHg, è più comune nell'età avanzata ^{5,6}.

Le comorbilità coesistenti nel paziente anziano iperteso sono la malattia coronarica (CAD), l'insufficienza cardiaca (SC), la fibrillazione atriale, la disfunzione renale, disturbi cerebrovascolari, la vasculopatia periferica e deficit cognitivi che possono interferire con la storia naturale dell'ipertensione ed avere ricadute sia dal punto di vista terapeutico che prognostico ⁷.

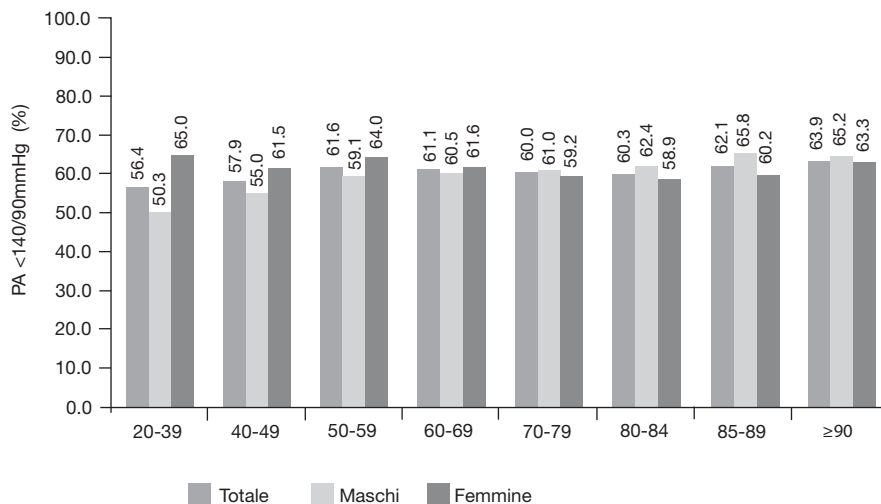


Fig. 1. Tassi di controllo della Pressione Arteriosa (<140/90 mmHg) nei due generi di classi di età.

Anziano “fragile” ed anziano “fit”

Un grande numero di trial ha documentato che il trattamento anti-ipertensivo determina un significativo beneficio in termini di riduzione di mortalità e morbilità CardioVascolare (CV) nelle persone >65 anni in buona salute generale. Dati relativi ai pazienti >80 anni e quelli riguardanti i soggetti cosiddetti “fragili” sono più controversi. Questi ultimi, sebbene a maggior rischio di Malattie CardioVascolari (MCV), sembrano beneficiare meno del trattamento antiipertensivo e incorrere più spesso negli effetti collaterali delle terapie. Studi recenti hanno infatti suggerito un'attenuazione dell'associazione tra PA elevata e mortalità nei pazienti più “fragili” quando la popolazione venga stratificata ad esempio in base alla velocità di marcia (un marcatore surrogato di fragilità)⁸. Altri studi epidemiologici hanno anche dimostrato interazioni tra elevata PAS e marcatori surrogati di fragilità sul rischio di ictus e MCV⁹⁻¹².

Evidenze precedenti dei valori pressori target negli anziani

Negli anni '70 e persino negli anni '80, in assenza di convincenti documentazioni scientifiche, l'esigenza di trattare l'IA nei pazienti anziani nonché il target pressorio da raggiungere, sono stati oggetto di controversia. Le prime evidenze epidemiologiche che documentarono il ruolo prognostico della PAS nella popolazione anziana risalgono all'inizio degli anni '90. Nello SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) pazienti ipertesi, >60 anni, con PAS >160 e DBP <90 mmHg, sono stati randomizzati a clortalidone o placebo raggiungendo una PA media di 143/68 mmHg. I pazienti trattati hanno presentato una significativa riduzione di ictus (36%), SC (54%), Infarto del Miocardio (IM) (27%) e delle MCV (32%)⁵. Risultati simili sono stati replicati

nell'EWPHETrial (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly)¹³, nel Swedish Trial in Old Patients with Hypertension trial (STOP Hypertension)¹⁴, nel Medical Research Council (MRC)¹⁵ trial e nell'European Trial in Systolic Hypertension trial (Syst-Eur)¹⁶.

Più recentemente, con lo scopo di valutare l'efficacia del trattamento anti-ipertensivo anche nei pazienti più anziani, il trial Hypertension in the Very Elderly (HYVET) ha randomizzato 3.845 persone di età ≥ 80 anni con una PAS >160 mmHg ad un diuretico tiazidico a basso dosaggio, un ACE inibitore o placebo in doppio cieco. La PA obiettivo era $<150/80$ mmHg. Le persone anziane randomizzate al trattamento anti-ipertensivo hanno presentato una riduzione del 30% in ictus fatale o non fatale, una riduzione del 21% della mortalità per tutte le cause, una diminuzione del 23% della mortalità CV e una diminuzione molto ampia (64%) di SC. Per le persone di età compresa tra i 65 ed i 74 anni, si è registrato un aumento dell'incidenza di MCV e CAD con livelli di PAS >150 mmHg, di ictus con livelli di PAS >130 mmHg e di morte per tutte le cause in presenza di livelli di PAS >140 mmHg. Per le persone di 75 anni, si è verificato un aumento di CAD e di ictus per livelli di PAS >140 mmHg.

Dal momento che il trial HYVET includeva solo pazienti senza CAD preesistente, generalmente in buona salute fisica e mentale, la possibilità di generalizzare i risultati a pazienti anziani più fragili rimangono in dubbio, anche in relazione al fatto che non è sempre definibile in questi studi il ruolo sfavorevole postulato per riduzioni eccessive della PAD^{17,18}.

Successivamente, alcuni studi hanno randomizzato popolazioni anziane a trattamenti anti-ipertensivi con diversi target pressori, ottenendo risultati non univoci. Il VALISH (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension) study¹⁹ e lo studio JATOS²⁰ non hanno dimostrato un beneficio per target pressori <140 mmHg rispetto a <150 e <160 mmHg, rispettivamente.

Le Società Scientifiche Internazionali hanno recepito in parte queste crescenti evidenze nei più recenti set di raccomandazioni. Le ultime Linee Guida della Società Europea di Ipertensione (ESH) - Società Europea di Cardiologia (ESC) hanno infatti acquisito le evidenze circa i benefici derivanti dal trattamento anti-ipertensivo negli anziani limitatamente ai soggetti con PAS iniziale ≥ 160 mmHg, indicando un obiettivo di PAS <150 mmHg, con la raccomandazione di raggiungere con cautela livelli di <140 mmHg quando possibile. Tuttavia, almeno negli individui di età <80 anni, il trattamento anti-ipertensivo può essere considerato in presenza di valori PAS >140 mmHg e rivolto ad ottenere valori <140 mmHg, in individui idonei e qualora il trattamento sia ben tollerato. D'altra parte, nei pazienti anziani "fragili", si consiglia di essere cauti nell'intraprendere una terapia anti-ipertensiva e basarsi sulla valutazione delle comorbilità. La continuazione del trattamento anti-ipertensivo oltre gli 80 anni, se ben tollerato, può essere presa in considerazione²¹.

Nuovi dati possono essere desunti anche dal recente Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), che ha randomizzato 9.361 soggetti ad elevato rischio CV con PAS da 130 a 180 mmHg, senza diabete mellito, storia di ictus, SC sintomatico nei 6 mesi precedenti, frazione di eiezione $<35\%$, e filtrazione glomerulare <20 ml/min/1.73 m² ad un obiettivo pressorio intensivo PAS <120 mmHg o standard PAS <140 mmHg²².

Dopo 3.14 anni di follow-up nella sottopopolazione di età ≥ 75 anni

(SPRINT-SENIOR, 2.636 soggetti, 28.2%), il gruppo con PAS <120 mmHg ha presentato una riduzione del 34% dell'endpoint primario combinato di IM, SCA, ictus, SC o mortalità CV; la mortalità per tutte le cause si è ridotta del 33%, lo SC del 38%. Quasi un terzo della coorte dei pazienti soddisfaceva inoltre i criteri per essere classificato come "fragile". I tassi di eventi CV erano inferiori per il gruppo di trattamento intensivo all'interno di ciascun livello di fragilità, mentre l'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile in entrambi i gruppi di trattamento. A questo proposito, va però ricordato che l'attento screening e monitoraggio di eventuali fattori di rischio per effetti avversi, prima tra tutti l'ipotensione ortostatica, può aver significativamente ridotto il numero di effetti avversi nella popolazione dello SPRINT, ma questo stesso comportamento potrebbe non trovare riscontro praticabile nella "real life" clinica²³.

A causa della chiusura anticipata dello studio SPRINT, i dati circa gli endpoint non CV, non sono ancora disponibili. Il numero di eventi renali è stato inferiore a quello atteso, per cui non sembrano sussistere evidenze per supportare elevati tassi di danno renale permanente nel gruppo sottoposto a terapia intensiva. Tuttavia, saranno necessari dati di follow-up a più lungo termine per escludere completamente questa possibilità. Lo SPRINT-MIND valuterà invece l'incidenza di demenza nel lungo follow-up.

Più recentemente, è stata condotta una meta-analisi su più di 10.000 pazienti ipertesi provenienti dai database di 4 RCTs. Di questi, 5.437 pazienti erano stati randomizzati al controllo intensivo della PA. Il trial JATOS²⁰, il VALISH¹⁹ e uno studio di Wei et al²⁴, hanno testato una strategia intensiva con obiettivo di PAS <140 mmHg rispetto ad una strategia standard di riduzione della PAS. Lo studio JATOS ha incluso pazienti di età >65 anni, il VALISH e Wei et al. hanno incluso pazienti di età >70 anni, e il trial SPRINT-SENIOR ha incluso pazienti di età ≥75 anni. La strategia di controllo intensiva ha ridotto significativamente gli eventi CV maggiori del 29% rispetto alla strategia standard, basata su target pressori convenzionali. Allo stesso modo, il controllo intensivo della PA ha determinato una riduzione del 33% della mortalità CV rispetto all'obiettivo pressorio standard. Un'accurata analisi delle differenze nel numero di eventi avversi gravi e di insufficienza renale tra le due strategie ha dimostrato che la riduzione intensiva della PA è stata associata ad un aumento di 2 volte del rischio di insufficienza renale. Tutti i risultati sono stati in larga parte condizionati dai dati dello SPRINT.

Un update di una precedente meta-analisi pubblicato nel 2016 da Zanchetti et al., ha indicato che una riduzione più marcata dei valori di PAS (leggermente al di sotto di 130 mmHg) può ridurre il numero di stroke, eventi coronarici e mortalità CV rispetto ad un target di PAS leggermente al di sopra dei 130 mmHg²⁵.

Il recente studio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 sembra contraddire i risultati del trial SPRINT. In esso sono stati randomizzati 12.705 individui di età media 65.7 anni, senza MCV e a rischio CV intermedio. Il valore medio della PA era 138.1/81.9 mmHg. La diminuzione della PA nel gruppo di trattamento farmacologico era di 6.0/3.0 mmHg. Ad un follow-up mediano di 5.6 anni, non si è registrata una significativa riduzione dell'endpoint composito di MCV, IM non fatale o ictus non fatale. Nella popolazione > di 65 anni di età si è registrato un trend in questo senso, ma non statisticamente significativo. Nel sottogruppo di pazienti con PAS ≥143.5 mmHg, la terapia

farmacologica ha ridotto l'endpoint composito del 27%²⁶. Questi risultati, apparentemente discordanti con quelli precedenti, vanno considerati alla luce di alcune differenze rispetto allo SPRINT. Meno del 40% delle persone nell'HOPE-3 aveva l'ipertensione, e il rischio CV medio era molto più basso rispetto a quello dei soggetti reclutati nello SPRINT. La riduzione della PAS nello SPRINT è stata di 14.8 mmHg con il trattamento intensivo, mentre solo di 6 mmHg nel trial HOPE-3.

Lo SPRINT ha fornito informazioni molto importanti sull'efficacia e la sicurezza dell'abbassamento della PAS a <120 mmHg. Resta da chiedersi se queste evidenze possano essere generalizzate alla popolazione anziana "tout court". Sono necessari studi randomizzati per indagare gli effetti di un obiettivo pressorio PAS <120 versus <140 mmHg in pazienti anziani con SC a ridotta/preservata frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Inoltre, i pazienti con un ictus precedente e quelli con una velocità di filtrazione glomerulare minore di 20 ml/min/1.73 m² sono stati esclusi dallo SPRINT. Quest'ultimo trial differisce da tutti gli altri studi nelle persone anziane, in quanto le misurazioni della PA sono state eseguite usando un dispositivo automatico in condizioni di isolamento (senza l'operatore) e dopo 5 minuti di riposo. Questi valori sono generalmente 5-10 mmHg inferiori a quelli ottenuti nelle letture ambulatoriali di routine. Pertanto, trattare tutti i pazienti ipertesi anziani a PAS <120 mmHg utilizzando la metodologia non SPRINT sarebbe uguale a una PAS tra 110 e 115 mmHg con metodo SPRINT. Questa strategia potrebbe non essere utile e persino dannosa (fig. 2). Lo JATOS trial ha dimostrato infatti che un controllo più rigido della PA non ha fornito ulteriori benefici per la riduzione di ictus, malattie cardiache, malattie vascolari e insufficienza renale²⁰ e ha persino mostrato un effetto negativo sugli eventi CV, suggerendo un possibile effetto sfavorevole del trattamento intensivo nella popolazione anziana. Inoltre, i dati osservazionali del trial INVEST in pazienti ipertesi con CAD, hanno mostrato un profilo di curva a J degli effetti del trattamento anti-ipertensivo a PAS di 135 mmHg nei pazienti dai 70 ai 79 anni e a 140 mmHg per gli anziani ≥80 anni. Infine, lo studio Hypertension Optimal Treatment (HOT), in cui il 30% degli ipertesi arruolati erano >65 anni, ha dimostrato che la PA ottimale per la più bassa incidenza di eventi CV era 138 mmHg per la sistoli-

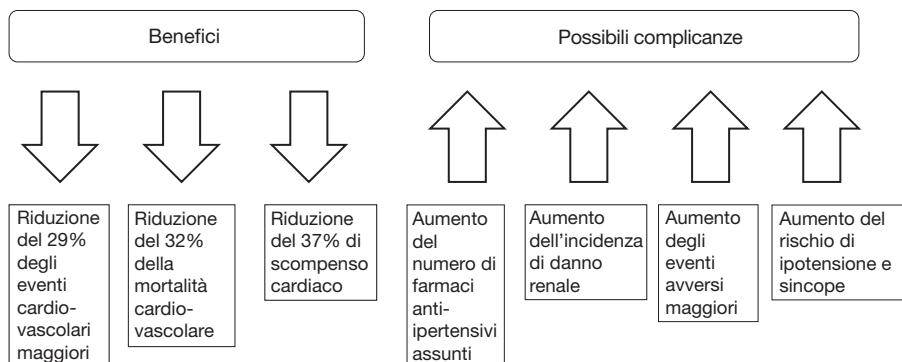


Fig. 2. Effetti del trattamento anti-ipertensivo in pazienti >65 anni. Modificata da: Bavi-shi C et al. JACC 2017; 69:486-493.

ca e 83 mmHg per la diastolica, senza alcun miglioramento significativo per livelli inferiori di PA ²⁷.

Infine, quale dovrebbe essere l'obiettivo di PAD nelle persone anziane? Questa è una questione che ad oggi non ha una risposta. Nello studio SHEP, il rischio CV era aumentato nei pazienti trattati a livelli di PAD <70 mmHg. Il trial Syst-Eur ha rilevato che nei pazienti con CAD al basale, una riduzione della PAD <70 mmHg era associata ad un maggior rischio di MCV ^{28,29}. Il fenomeno della curva a J è stato oggetto di molte discussioni da quando è stato introdotto da Cruickshank nel 1979. Diverse evidenze suggeriscono l'aumento del rischio di IM, ma non di malattie renali, nei pazienti ad elevato rischio CV, soprattutto in caso di CAD preesistente, quando la PAD è ridotta <85-90 mmHg. Inoltre, studi epidemiologici suggerirebbero che livelli pressori diastolici più elevati sarebbero auspicabili in alcuni pazienti anziani. Sembra infatti possibile che alcuni anziani "fragili" (come ad esempio nei pazienti che hanno presentato eventi cerebrovascolari) abbiano bisogno di una PA elevata per mantenere un soddisfacente livello di perfusione tissutale agli organi bersaglio ³⁰.

Probabilmente, l'atteggiamento clinico che può essere seguito oggi con maggiore efficacia per il trattamento dell'IA nell'anziano è quello che prevede un controllo al di sotto dei 140 mmHg di PAS, da raggiungere con la dovuta cautela, avendo cura di non determinare una riduzione della PAD sotto i 70 mmHg, mantenendo in tal modo livelli di perfusione tissutale.

La figura 3 mostra la prevalenza di IA controllata in base ai diversi obiettivi di PAS nella popolazione ambulatoriale afferente all'ambulatorio per l'ipertensione arteriosa dell'Ospedale Sant'Andrea, Università La Sapienza di Roma. Oltre il 60% di pazienti ≥65 anni ottiene una PAS <150 mmHg. Questa percentuale sale a quasi il 70% nei pazienti ≥80 anni. Circa il 40% dei pazienti ipertesi oltre i 65 anni di età ottiene valori di PAS <140 mmHg grazie alla terapia e più del 20% ottiene valori di PAS <130 mmHg.

Conclusioni

Sulla base della totalità dei dati disponibili ad oggi, la raccomandazione per gli obiettivi pressori da raggiungere negli anziani dovrebbe essere espressa sempre con cautela e basandosi più sulle caratteristiche individuali, che su una Linea Guida generale. I dati epidemiologici circa i benefici del controllo nei più anziani "sani" sono solidi, ma sappiamo peraltro che negli anziani più "fragili", le numerose comorbidità e la suscettibilità agli effetti negativi del trattamento farmacologico anti-ipertensivo possono richiedere comportamenti specifici.

L'età "biologica" di un paziente appare quindi più importante dell'età "anagrafica" e questo dovrebbe influenzare la decisione sul trattamento anti-ipertensivo negli anziani. Ciò significa che un approccio individuale personalizzato dovrebbe essere applicato preferibilmente nei pazienti anziani. Se in alcuni pazienti >65 anni si può propendere per un trattamento anti-ipertensivo più intensivo e non dissimile in termini di target terapeutici da quello dei pazienti più giovani, per altri pazienti si deve considerare un target più modesto di <150/90 mmHg, che resta ancora ragionevole negli "over 80", almeno fino a quando non disporremo di maggiori dati.

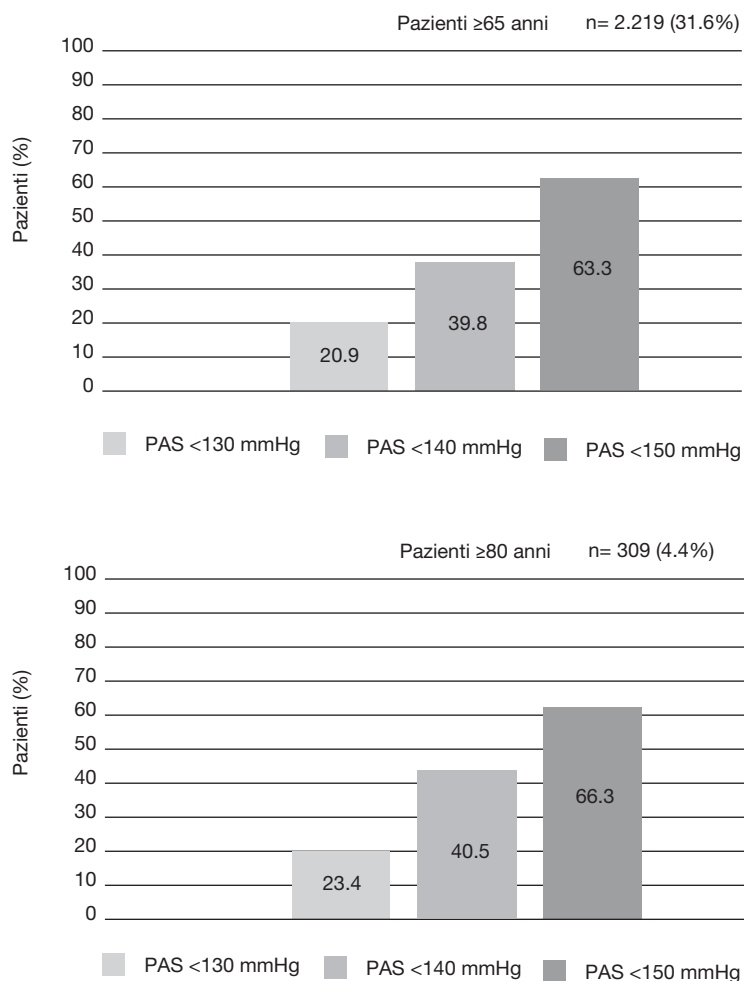


Fig. 3. Proporzione dei pazienti ≥ 65 anni e ≥ 80 anni di età in trattamento anti-ipertensivo con Pressione Arteriosa Sistolica sotto controllo per diversi obiettivi pressori.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, 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 Soc Hypertens* 2011; 5:259-352
- 2) Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652-59
- 3) Seals DR, Esler MD. Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol* 2000; 528:407-417
- 4) Tocci G, Nati G, Cricelli C, et al. Prevalence and control of hypertension in the

- general practice in Italy: updated analysis of a large database. *J Hum Hypertens* 2017; 31:258-262
- 5) *SHEP cooperative research group*. Prevention of Stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-64
 - 6) *Brown, David W, Giles Wayne H*. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20:338-341
 - 7) *Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M*. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652-59
 - 8) *Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE*. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults. *Arch Intern Med* 2012; 172:1162-68
 - 9) *Woo J, Leung J, Morley JE*. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:1478-86
 - 10) *Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK*. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012; 16:601-608
 - 11) *Lopez D, Flicker L, Dobson A*. Validation of the FRAIL score in a cohort of older Australian women. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:171-173
 - 12) *Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE*. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:721-726
 - 13) *Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al*. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985 15; 1:1349-54
 - 14) *Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO*. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-85
 - 15) *MRC Working Party*. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304:405-412
 - 16) *The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators*. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-764
 - 17) *Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-98
 - 18) *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; 176:219-226
 - 19) *Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K et al*. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56:196-202
 - 20) *JATOS Study Group*. Principal results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115-27
 - 21) *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al*. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34:2159-2219
 - 22) *Wright JT, Jr WJD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al*. A ran-

- domized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-16
- 23) *SPRINT Research Group*. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2673-82
 - 24) *Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, Wang J*. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens* 2013; 15:420-427
 - 25) *Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A*. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016r; 34:613-622
 - 26) *Lonn EM, Bosch J, Jaramillo PL, Zhu J, Liu L, Pais P, et al*. Blood pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2009-20
 - 27) *The HOT study group*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet* 1998; 351:1755-62
 - 28) *Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB*. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159:2004-09
 - 29) *Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, et al*. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167:1884-91
 - 30) *Goodwin JS*. Gait speed. An important vital sign in old age. *Arch Intern Med* 2012; 1; 72:1168-69