

# Yaşlanan Toplumun Sorunu: Yaşlılarda Hipertansiyon Zemininde Kalp Yetersizliği

Bariş İKİTİMUR, Serap ERDİNE

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Altmış beş yaşını geçmiş kişilerin yarısından fazlasında hipertansiyon olduğu bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatırılmış yaşlılarda taburculuk sırasında en fazla konulan tanı ise kalp yetersizliğidir.<sup>1</sup> Bu popülasyon için, diyastolik kan basıncından daha fazla artan sistolik kan basıncı ve dolayısıyla artmış nabız basıncı karakteristiktir. Bunun benzeri olan ve ilerleyen yaşa özgü patofizyolojik değişikliklerin, yaşlılardaki kalp yetersizliği ve hipertansiyon arasındaki kuvvetli ilişkinin altında yatmakta olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede, hipertansiyonun yaşlı popülasyondaki özellikleri ile yaşlılardaki kalp yetersizliği kliniği ve bu hastalarda hipertansiyon ve kalp yetersizliği arasındaki ilişkinin tanı, tedavi, izlem ve prognoz üzerine olan yansımaları irdelenecektir.

## Yaşlılarda Hipertansiyon

Özellikle kadınlarda, 65 yaş üzerinde sistolik kan basıncında artış görülürken diyastolik kan basıncı seviyelerinde yaşa bağımlı belirgin yükselme olmamaktadır. Seksen yaşın üzerindeki bireylerin dörtte birinden daha fazlasında ise yüksek sistolik kan basıncı ve normal diyastolik kan basıncı seviyeleri ile karakterize izole sistolik hipertansiyon gelişmektedir. Her ne kadar özellikle sistolik kan basıncındaki bu artış, yaygınlığı sebebi ile neredeyse yaşlanma ile ilişkili "fizyolojik" bir değişiklik gibi algılsa bile, artmış kan basıncının getirdiği kardiyovasküler risklerde yaşla beraber bir azalma görülmemektedir.<sup>1</sup> Orta yaşlı ve yaşlılarda sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lık, diyastolik kan basıncında ise her 10 mmHg'lık artış ile iskemik kalp hastalığı ya da inmeden ölme riski iki kat artmaktadır.<sup>2</sup> Bu nedenle kan basıncı tedavisi endikasyonları ve hedef tedavi değerleri ile yaş arasında bir bağlantı olmaması gerektiği düşünülmektedir.<sup>3</sup>

## Yaşlılardaki Hipertansiyon Patofizyolojisi

Yaşla beraber kan basıncında artış görülmesinin altında değişik bir çok neden yatmaktadır. Bunlardan en sık gündeme geleni yaşla beraber damar duvarında olan yapısal değişimlerdir. Arterlerin media tabakasında düz kas hücre kaybı, kolajen miktarında artış, kalsiyum birikmesi ve elastik liflerde azalma gibi değişiklikler olmaktadır.<sup>4</sup> Bu değişikliklere ikincil olarak sistol sırasında arterlerin genişlemesi azalmakta ve oluşan basınçların tamponlanması azaldığından sistolik zirve basınç artarken, diyastol sırasındaki "recoil" azalmasına bağlı olarak diyastolik kan basıncı düşmektedir. Bu yapısal değişiklikler nedeniyle aynı zamanda nabız dalgasının yayılma hızı da artmakta olup bu hızlanmanın hipertansif yaşlılarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin ön görücüsü olduğu bilinmektedir.<sup>5</sup>

Yaşlanmaya özgü ve hipertansiyonla ilişkili patofizyolojik özellikler arasında yaşla beraber daha sık görülen endotel disfonksiyonu ve böbreklerin sodyum atma kapasitelerindeki ve hücre zarı sodyum, potasyum ve kalsiyum ATP pompa aktivitesindeki azalmaya ikincil artmış tuz hassasiyeti yer almaktadır.<sup>6,7</sup> Yaşlılardaki bir diğer özellik ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi regülasyonundaki bozulma ve artmış bazal sempatik sinir sistemi aktivitesi gibi nöro-hormonal mekanizmalarda karşılaşılan problemlerdir.<sup>8</sup>

## Hipertansiyon ve Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojisi

Hipertansiyonun kalp yetersizliği epidemiyolojisindeki yerine ilişkin veriler öncelikle Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilmiştir. Bu kohortta ortalama 14 yıl izlem sırasında gelişen yeni kalp yetersizliği olguları-

nın %91'inde kalp yetersizliği ortaya çıkmadan önce kan basıncının artmış olduğu görülmüştür. Kalp yetersizliği riski kan basıncı normal olan bireylere kıyasla hipertansif erkeklerde iki kat, kadınlarda ise üç kat artmaktadır.<sup>9</sup> Helsinki Yaşlanma Çalışması'nda kalp yetersizliği gelişen bireylerin %72'sinde sol ventrikül sistolik fonksiyonunun normal olduğu, %51 hastada ise diyastolik disfonksiyona rastlandığı ve yetersizlik olgularının %54'ünde neden olarak hipertansiyonun sorumlu tutulabileceği belirlenmiştir.<sup>10</sup> Epidemiyolojik açıdan, özellikle yaşlı popülasyonda, hipertansiyon ve kalp yetersizliği birlikteliği irdelenirken, hipertansiyonun diğer kalp yetersizliği risk faktörleri ile olan etkileşimine de dikkat edilmelidir. Framingham Çalışması'ndaki hipertansif bireylerde diyabetin, sol ventrikül hipertrofinin, miyokard infarktüsünün, ve kapak hastalıklarının bulunması kalp yetersizliği gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.<sup>9</sup> Diyabet ve hipertansiyonun beraberliği, kalp yetersizliği riskini, her iki durumun tek başına bulunmasının yaratacağı etkinin toplamından daha fazla artırmaktadır.<sup>11</sup> Bu veriler, özellikle birden fazla morbiditenin hipertansiyona eşlik etmesi olasılığının fazla olduğu yaşlı popülasyonda, kalp yetersizliğinin genellikle birden fazla etyolojiye bağlı olabileceğine işaret etmektedir.

## Hipertansiyon Zemininde Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

Artmış sistolik arter basıncına bağlı olarak artan ard yük, miyokard üzerindeki gerilimin artmasına yol açarak sol ventrikül hipertrofini tetiklemektedir. Başlarda hipertrofi, yeni miyofibrillerin paralel olarak eklenmesine bağlı miyosit hipertrofi yoluyla oluşurken, giderek miyokardın interstisyel dokusunda fibrotik aktivite artmakta ve sonuçta azalmış esneklikle beraber diyastolik hacim azalmaktadır.<sup>12</sup> Artmış fibrotik aktivitenin bir göstergesi olarak, diyastolik disfonksiyonu olanlarda miyokarddaki majör kolajen olan tip 1 kolajenin yıkım ürünleri ile miyokard biyopsilerindeki kolajen içeriği arasında ilişki olduğu tanımlanmıştır.<sup>13</sup> Hipertansiyon zemininde perivasküler alanlarda fibrotik aktivite artışı ve damar duvarındaki değişiklikler ile artmış ventrikül kitlesi yüzünden koroner akım rezervi de azalmakta ve tüm bu faktörler diyastolik disfonksiyona katkıda bulunmaktadır.<sup>14</sup> Gelişen sol ventrikül hipertrofi sonucu diyastolik gevşeme azalması meydana gelirken, sol ventrikül hipertrofi aynı zamanda sistolik sol ventrikül disfonksiyonunun da ön görücüsü olmaktadır.<sup>15</sup> Genellikle sistolik disfonksiyon, hipertansiyon zemininde gelişen kalp kası bozukluğunun geç bir sonucudur. Özellikle yaşlılarda, diyastolik disfonksiyona, istirahatte belirgin olmayan ancak egzersiz ile ortaya çıkan sistolik disfonksiyon eşlik edebilmektedir. Erken dönemde gelişen konsantrik hipertrofi sonrası sol ventrikülün dilate olup eksantrik hipertrofi paterninin gelişmesi, kalp yetersizliği riskini de artırmaktadır.

Tüm bunlara rağmen, hipertansiyon zemininde gelişen kalp yetersizliği denilince akla ilk olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği gelmekte

olup, bu olguların çoğunda altta yatan diyastolik disfonksiyon olduğundan bu durumun daha ayrıntılı olarak irdelenmesi yerinde olacaktır.

## Yaşlılarda Diyastolik Kalp Yetersizliği

Özellikle yaşlı popülasyonda sıklığı fazla olan diyastolik kalp yetersizliği, kalp yetersizliği belirti ve bulgularının varlığında sistolik sol ventrikül fonksiyonu normal iken diyastolik disfonksiyona ait objektif verilerin mevcut olması şeklinde tanımlanmaktadır.<sup>16</sup> Bu tanımları irdelenirken, diyastolik disfonksiyonu olan bireylerin yaklaşık üçte birinde sistolik dissenkroni ya da subklinik sistolik yetersizliğin de olabileceği unutulmamalıdır.<sup>17</sup> Tanı konulurken genelde ekokardiyografi ile mitral doluş akım paterni ile pulmoner venöz akım örnekleri ve mitral anulusun doku Doppler traselerinden faydalanılmaktadır. Ancak teknik nedenlerle bu verilerin net elde edilemediği ya da atrial fibrilasyon gibi değerlendirmeyi güçleştiren aritmileri olan hastalarda, B tip natriüretik peptid seviyelerine ya da hastanın diüretik tedavisine vereceği klinik yanıtı da bakılabilmektedir.<sup>18</sup>

Yaşlılardaki diyastolik disfonksiyonun en önde gelen nedeni yukarıda patofizyolojik değişikliklerine değinilen hipertansif kalp hastalığıdır. Diğer sık nedenler arasında iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, yaşlanmaya bağlı idiyopatik miyokard fibrozu yer almaktadır.

## Yaşlılarda Hipertansiyon ve Diyastolik Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti özellikle yaşlı hipertansif bireylerin tuz alımını azaltmalarını, potasyum alımlarını arttırmalarını, alkol tüketimlerini kısıtlamalarını, doymuş yağ ve kolesterolden fakir bir diyet geçmelerini, düzenli fiziksel aktivitede bulunmalarını ve fazla kilolarını vermelerini önermektedir.<sup>19</sup>

Antihipertansif tedavinin hedefi JNC 7 kılavuzuna göre, yaşa bakılmaksızın (komplikasyonsuz olgularda) 140/90 mmHg'nın altı olarak belirlenmelidir.<sup>20</sup> Anti-hipertansif tedavi sonucu kalp yetersizliği riskinin STOP çalışmasında %51, SHEP çalışmasında ise %55 oranında azaldığı gösterilmiştir.<sup>21,22</sup> Yaşlılarda yapılan bir diğer çalışma olan SYST-EUR çalışmasında 60 yaşın üzerinde olan ve izole sistolik hipertansiyonu bulunan bireylerde aktif tedavi ile toplam kardiyak son noktalarda %26'luk bir azalma kaydedilmiştir.<sup>23</sup> Yaşlılarda yapılmış ve aktif tedavi ile plasebo karşılaştırması yapılan benzer çalışmaları içeren bir meta-analizde, tedavi ile toplam mortalitede %13'lük bir düşüş olduğu görülmüştür.<sup>24</sup>

Yaşlılarda yapılan çoğu son nokta çalışmasına, 160 mmHg sistolik kan basıncının üzerindeki hastalar dahil edildiğinden ve genelde 150 mmHg'nın altındaki değerler hedeflendiğinden, bu kılavuz önerileri konusunda, özellikle de çok yaşlı bireylerde, bazı soru işaretleri oluşmaktadır. Bu konudaki kuşkuşların azalmasına yol açan çalışmalardan biri HYVET çalışmasıdır. Bu çalışmada seksen yaşın üstündeki hipertansiflerde indapamid ve/ve ya perindopridil ile oluşan diüretik bazlı tedavi ile kalp

yetersizliği %64, tüm nedenlere bağlı ölüm %21 azalmıştır.<sup>25</sup> Daha yeni bir çalışmada, 70 yaş üzerinde olan 180 binden fazla hipertansif olgunun takibi sonucu, sistolik kan basıncı tedavi ile 130-139 mmHg aralığına düşen kişilerin, hem 140 mmHg üzerinde kalan gruba, hem de 130 mmHg'nın altına inen gruba göre, tüm diğer değişkenlere göre düzeltmeler yapıldıktan sonra bile, daha az öldükleri gösterilmiştir.<sup>26</sup> Yapılan bir meta-analizde seksen yaş üzerindeki hipertansiflerin tedavisi ile kalp yetersizliğinin anlamlı bir şekilde azaltılabileceği, ancak tüm nedenlere bağlı mortalitenin tedavi ile azalmadığı kaydedilmiştir.<sup>27</sup>

Yaşlılarda yapılan hipertansiyon tedavisinde irdelenmesi gereken diğer bir nokta da seçilecek tedavi rejimidir. Ortalama yaşı 70 olan ve EKG ile sol ventrikül hipertrofisi mevcut hipertansiflerde anjiyotensin II blokleri losartan ve atenololün karşılaştırıldığı LIFE gibi bazı büyük çalışmalarda, tedavi grupları arasında elde edilen kan basıncı düşüşlerinden bağımsız olarak kardiyak son noktalarda farklar görülmüştür.<sup>28</sup> Bu çalışmada losartan alan grupta ortak son noktaya, benzer kan basıncı düşüşü görülen atenolol grubundan daha seyrek ulaşılmıştır. ACCOMPLISH çalışmasında da benazepril ve amlodipin kombinasyonu ortak kardiyak son noktayı, benzer düzeyde kan basıncı düşüşü yaratan benazepril ve hidroklorotiyazid kombinasyonundan daha fazla etkilemiştir.<sup>29</sup> ALLHAT çalışmasında, diüretik grubuna göre alfa bloker grubunda daha fazla dekompanse kalp yetersizliği görülmüştür.<sup>30</sup> Bu veriler akla ilaçların antihipertansif etkileri dışındaki özelliklerinin tedavide önemli olup olmadığı sorusunu getirmektedir. Yaşlılarda hedef kan basıncı değerlerine ulaşmak için genellikle birden fazla ilacın gerekmesi ise bu sorunun belki de çok önemli olmadığını düşündürmektedir. JNC-7'de başlangıç sistolik kan basıncı hedef değerden 20 mmHg, diyastolik kan basıncı ise 10 mmHg yüksek ise tedaviye birden fazla ilaç ile başlanması önerilmektedir.

Antihipertansif tedavinin yaşlılarda, aynen gençlerde olduğu gibi kalp yetersizliği dahil kardiyovasküler son noktaları azalttığı bilinmektedir. Ancak klinik pratikte çoğu hasta, hekimlerin önüne hipertansiyon zemininde gelişmiş kalp yetersizliği tablosu ile gelmektedir. Bu hastaların önemli bir kısmında sistolik fonksiyonun korunmuş olması, tedavinin planlanması açısından sorunlar yaratmaktadır. Kalp yetersizliği ile yapılmış olan ve farmakolojik tedavinin mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmaların bir çoğuna diyastolik kalp yetersizliği hastaları dahil edilmemiştir. Antihipertansif tedavi ve konjesyona yönelik verilen diüretikler dışında, diyastolik kalp yetersizliğinin kanıta dayalı ve mortaliteyi azalttığı bilinen bir farmakolojik tedavi şeması henüz net bir şekilde oluşturulamamıştır. Sistolik disfonksiyonun varlığında mortaliteyi azaltan beta-blokerlerin, diyastolik kalp yetersizliğindeki rolleri net değildir. Kalp yetersizliği olan yaşlılarda nebivolol tedavisinin değerlendirildiği SENIORS çalışmasında, beta-blokerin kombine son noktayı azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın bir alt analizinde, nebivolol alan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun korunmuş olmasının ilacın bu etkisi üzerinde anlamlı bir

etkisi olmadığı gösterilmiştir.<sup>31</sup> Sistolik disfonksiyonu olan kalp yetersizliğinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış bir diğer ilaç grubu da ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleridir. Perindopril kullanılan PEP-CHF çalışmasında, yaşlılarda ortak son noktanın (mortalite ve morbidite) perindopril ile olumlu etkilendiği gösterilememiştir.<sup>32</sup> Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği hastalarında yapılmış çalışmalardan birisi de CHARM-Preserved çalışmasıdır. Bu çalışmada, kan-desartan toplam mortalitede değişiklik yapmadan, kalp yetersizliği nedeniyle olan hastaneye yatışları azaltmıştır.<sup>33</sup> Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45'in üzerinde olan kalp yetersizliği hastalarında irbesartanın verildiği I-PRESERVE çalışmasında ise tedavinin birincil ortak kardiyovasküler son nokta üzerine etkisi gösterilememiştir.<sup>34</sup> Diyastolik disfonksiyonu olan hipertansiflerde yapılan VALIDD çalışmasında ise, valsartanın diyastolik disfonksiyonu geriletmede diğer anti-hipertansiflerden farklı olmadığı görülmüştür.<sup>35</sup> Bu veriler, sol ventrikül hipertrofisi üzerine etkili olduğu bilinen renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokerlerinin diyastolik kalp yetersizliği tedavisindeki spesifik rollerinin tanımlanması için daha fazla çalışmaya gerek olduğunu düşündürmektedir. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron blokerlerinin kullanıldığı çalışmaların dahil edildiği yakın zamanlı bir meta-analizde, ortalama yaşları 67-79 olan 10 binden fazla hasta incelenmiş ve tedavinin hem kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları, hem de mortaliteyi azalttığı bulunmuştur.<sup>36</sup>

## Sonuç

Yaşlılarda hipertansiyon ve hipertansiyon zemininde gelişen kalp yetersizliği sıklığı ve etkileri giderek artmakta olan önemli bir sağlık sorunlarıdır. Sıklıkla sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile birlikte olan yaşlı hipertansif hastalardaki kalp yetersizliğinin kanıta dayalı tedavisi için eldeki verilerin sınırlı olması ilgi çekici bir durumdur. Bu klinik durumda pratikte kullanılan ACE inhibitörü, anjiyotensin blokleri, diüretik, beta-bloker gibi ilaçların kullanım şekli, dozu gibi konularda büyük, randomize çalışmaların devamına ihtiyaç olduğu aşırıdır. Günümüzde kılavuzlar, böyle hastalardaki birincil hedefin sistolik ve diyastolik hipertansiyonun tedavisi olduğunu söylemektedir.<sup>37</sup>

## Kaynaklar

1. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. JAMA 2005; 294(4): 466-72.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for 1 million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-13.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 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*; 28(12): 1462-536.
4. Dao HH, 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: 307-17.
  5. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-90.
  6. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and essential hypertensive subjects. *Circulation* 1995; 91: 1981-7.
  7. Zemel MB, Sowers JR. Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1988; 61(16): 7H-12H.
  8. Seals DR, Esler MD. Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol* 2000; 528(3): 407-17.
  9. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.
  10. Kupari M, Lindroos M, Livanainen AM, et al. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki ageing study. *J Intern Med* 1997; 241: 387-394.
  11. Factor SM, Broczuk A, Charron MJ, et al. Myocardial alterations in diabetes and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31: S133-S142.
  12. Sugihara N, Genda A, Shimizu M, et al. Diastolic dysfunction and its relation to myocardial fibrosis in essential hypertension. *J Cardiol* 1998; 18: 353-361.
  13. Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004; 110: 1263-8.
  14. Galderisi M, Cical S, Caso P, et al. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 90: 860 - 864.
  15. Palmieri V, Wachtell K, Gerds E, et al. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study. *Am Heart J* 2001; 141: 784-791.
  16. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure; a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 28: 2539-2550.
  17. Wang J, Kurelmeyer, Torre-Amione G, Nagueh SF. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 88-96.
  18. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
  19. Appel LJ; American Society of Hypertension Writing Group. ASH position paper: Dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3(5): 321-31.
  20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
  21. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
  22. 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). *JAMA* 1991; 266: 3255-3264.
  23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
  24. 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: 865-72.
  25. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887-98.
  26. Papademetriou V, Amdur R, Faselis C, et al. Blood pressure control and all-cause mortality in old and very old patients with hypertension. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (Suppl 1): A43.
  27. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010 Jul; 28(7): 1366-72.
  28. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
  29. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2417-28.
  30. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, et al, for the ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
  31. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al, for SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(23): 2150-8.
  32. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al, for the PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-45.
  33. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved trial. *Lancet* 2003; 362: 777-781.
  34. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-2467.
  35. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369 (9579): 2079-2087.
  36. Agarwal V, Briasoulis A, Nadkarni G, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on mortality and rehospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (Suppl 1): A97.
  37. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines (2009 writing group to review new evidence and update the 2005 guidelines for the management of patients with chronic heart failure writing on behalf of the 2005 heart failure writing committee). *Circulation* 2009; 119: 1977-2057.