

HIPERTENSIUNEA SISTOLICĂ IZOLATĂ LA VÂRSTNICI

Marina Angela¹ – medic cardiolog,

Carauș Alexandru¹ – d.h.m. profesor,

Rudi Victor¹ – d.m.,

Negru-Cemortan Rodica¹ – medic cardiolog,

Marina Ion² – medic neurochirurg,

Sapojnic Nadejda – medic cardiolog,

Calenici Oleg – d.h.m., conf. cercetător

¹-IMSP Institutul de Cardiologie

²-IMSP Institutul de Nevrologie și Neurochirurgie

e-mail: sapojnic_nadia@yahoo.com tel. 069254132

Rezumat

Pacienții vârstnici trebuie să beneficieze de tratament medicamentos antihipertensiv în vederea reducerii morbidității și mortalității cardiovasculare, indiferent dacă acestea au hipertensiune sistolo-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată. Acest lucru a fost demonstrat într-un număr mare de studii randomizate, care au inclus pacienți cu vârsta de peste 60 de ani. Tratamentul medicamentos poate fi inițiat cu diuretice tiazide, antagoniști de calciu, antagoniști ai receptorilor de angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie și b-blocante, în conformitate cu recomandările generale din ghid.

Cuvintele cheie: hipertensiunea sistolică izolată, tratament

Abstract: Isolated systolic hypertension in the elderly

Elder patients benefit from antihypertensive drug treatment in terms of reducing cardiovascular morbidity and mortality, irrespective of either they have systolic-diastolic hypertension or isolated systolic hypertension. This has been shown in a large number of randomized trials that included patients aged up to 60 years. Drug treatment can be initiated with thiazide diuretics, calcium antagonists, angiotensin receptor antagonists, ACE inhibitors, and b-blockers, following guidelines recommendations.

Key words: isolated systolic hypertension, treatment

Резюме: Изолированная систолическая гипертензия

Гипотензивная терапия у пожилых пациентов приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, независимо от того, имеют ли они систоло-диастолическую или изолированную систолическую гипертензию. Это было показано в большом количестве рандомизированных исследований, которые включали пациентов в возрасте 70 лет или более. Медикаментозное лечение может быть начато с тиазидных диуретиков, антагонистов кальция, антагонистов рецепторов ангиотензина, ингибиторы АПФ или бета-блокаторов, в соответствии с общими рекомендациями.

Ключевые слова: изолированная систолическая гипертензия, лечение

Introducere

Hipertensiunea arterială este unul dintre factorii de risc cei mai importanți, care duce la hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă, boală coronariană și accident vascular cerebral. Până în anul 1980 presiunea arterială diastolică (TAD) a fost presupusă a fi parametrul cel mai relevant hemodinamic și un predictor al prognosticului la pacienții hipertensivi. În consecință, majoritatea studiilor clinice s-au adresat în special TAD și anume valorile TAD au fost formulate ca obiective pentru tratament [1]. Ulterior, s-a produs o schimbare radicală în gândire, bazată pe studii epidemiologice, care au condus la recunoașterea creșterii presiunii arteriale sistolice (TAS) ca un factor de risc, cel puțin la fel de important ca și TAD [1-5]. Anumite studiile indică faptul precum că TAS este un predictor mai relevant de prognostic decât TAD, în

special în ceea ce privește riscul de accident vascular cerebral [1]. O creștere a tensiunii arteriale sistolice cu 20 mmHg a fost legată cu o dublare a riscului de deces din cauza bolilor cardiovasculare și al accidentului vascular cerebral ischemic. Anume din aceste și alte motive, “termenul de hipertensiune sistolică izolată” (HIS) a fost introdus pentru subiecții cu TAS crescută și TAD normală (sau chiar mai mica). Această condiție se întâlnește în special la pacienții hipertensivi vârstnici, deoarece este cunoscută creșterea TAS cu avansarea în vârstă, pe când TAD tinde să scadă. Îmbătrânirea este asociată cu rigiditatea arterială crescută, datorită disfuncției endoteliale, remodelarea vasculară și o schimbare în matricea extracelulară. Se produce o reducere a fibrelor de elastină și o creștere a fibrelor de colagen din peretele arterial. Rigiditatea arterială crescută va duce la o creștere a tensiunii ar-

teriale sistolice și, în consecință, la dezvoltarea hipertensiunii sistolice izolate. Sarcina arterială crescută, determinată de tensiunea arterială sistolică, va promova hipertrofia ventriculară stângă și, în consecință, insuficiență cardiacă, boală aterosclerotică rezultată în boala coronariană, boli cerebrovasculare și anevrism de aorta.

Fiziopatologie

La pacienții vârstnici are loc și creșterea presiunii pulsului (TAS minus TAD). Se pare că presiunea pulsului crescută reprezintă un predictor chiar mai bun de evenimente cerebro-și cardiovasculare la pacienții hipertensivi vârstnici decât TAS crescută, ca atare [1,2]. Într-adevăr, HSI este cel mai frecvent tip de hipertensiune arterială, întâlnită mai frecvent la vârstnici și este cel mai răspândit tip de hipertensiune arterială netratată, mai ales în rândul persoanelor de peste 60 de ani.

În conformitate cu definițiile moderne OMS [7], Hipertensiunea sistolică izolată este acum definită ca TA > 140 / < 90 mmHg. Aceste criterii sunt acum mai "stricte" decât în definiția mai veche a HSI, considerate la acel moment fiind sub > 160 / < 90 mmHg. Dezvoltarea HSI cu înaintarea în vârstă se explică printr-o deteriorare a complianței arteriale, în special a arterelor mari. O astfel de rigiditate arterială sporită este cauzată de modificări structurale și funcționale ale peretelui vascular, care afectează matricea de collagen, matricea de proteine extracelulare și elastina. Proliferarea țesutului conjunctiv rezultă în îngroșarea intimei și fibroză. Rigiditatea vasculară sporită determină o reducere a complianței arteriale și scăderea "funcției Windkessel" ale arterelor mari.

Studii clinice efectuate

Mai multe studii, inclusiv studiul Framingham, a documentat riscurile TAS ridicate și, în special, frecvența mai mare a accidentului vascular cerebral comparativ cu cea a bolii cardiace ischemice [8]. În mod similar, în studiul MRFIT TAS s-a dovedit a fi un predictor mai puternic decât TAD [9,10].

În general, această problemă a fost abordată încă din 1990, prin intermediul studiilor.

Între anii 1998 și 1990 un grup de medici multidisciplinari au efectuat evaluarea tratamentului hipertensiunii arteriale sistolice izolate pe baza revizuirii dosarelor medicale. S-au selectat două eșanțioane aleatorii ale înregistrărilor medicale ambulatorii pe categorii de vârstă (393-vârstnici, pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și 251 pacienți cu vârsta mijlocie, de 50-64 de ani). Eșanțioanele au corespuns cu practicile a 35 de medici din îngrijirea primară, care au fost chestionați cu privire la îngrijirea pacienților cu hipertensiune arterială [10-12]. Rezultatele au arătat că hipertensiunea sistolică izolată a reprezentat 76% și 45% dintre toate hipertensiunile arteriale necontrolate, respectiv pe categoriile de vârstă: vârstnici și cei de vârstă mijlocie.

Hipertensiunea sistolică izolată de multe ori a fost nedagnosticată și netratată. Medicii au raportat recomandări de tratament și obiective, care au fost în mod semnificativ mai puțin agresive pentru pacienții lor ≥ 65 de ani.

Unul dintre primele studii ale HIS, efectuate în SUA între anii 1988- 1990, studiul NHANES III a arătat că hipertensiunea sistolică izolată (HSI) reprezintă aproximativ 80% din ponderea hipertensiunilor arteriale necontrolate la persoanele de peste 50 de ani din Statele Unite ale Americii. În acel moment, principalele studii controlate cu placebo în HSI nu fuseseră finalizate. Astfel, NHANES III, cu condiția unei evaluări importante a epidemiologiei hipertensiunii arteriale, nu ar putea servi drept un indicator specific de îngrijire de calitate a pacienților cu HSI. Dar și conduita hipertensiunii arteriale în 1988 a fost semnificativ diferită de astăzi; în plus, NHANES III a estimat doar atitudinea pacientului și nu a evaluat direct și percepțiile sau practicile medicilor.

În schimb, mai multe studii efectuate cu pacienții diagnosticați cu HSI, au demonstrat efectul benefic al tratamentului hipertensiunii arteriale la vârstnici și cel puțin din motive teoretice, pare dezirabilă reducerea TAS fără scăderea simultană a TAD în această grupă de pacienți. Totuși, puține studii au examinat tratamentul HSI în conformitate cu definiția actuală HSI.

În termeni generali, efectul benefic al tratamentului HSI se execută în paralel cu cea a tratamentului hipertensiunii arteriale la vârstnici. Mai multe studii, cum ar fi STOP-1, STOP-2, au arătat în mod clar că tratamentul hipertensiunii arteriale la vârstnici protejează împotriva complicațiilor hipertensiunii arteriale, în special al accidentului vascular cerebral. Însă în cele mai multe dintre aceste studii nu a fost făcută distincția clară între HSI și „obișnuită” hipertensiune [13]. Cu toate acestea, nu există nici un dubiu că un procent important din pacienții hipertensivi vârstnici înrolați în aceste studii aveau caracteristici hemodinamice ale HSI.

Câteva studii clinice au fost adresate în mod deliberat populației de pacienți cu HSI.

În studiul SHEP, pacienții cu HSI au fost tratați cu doze mici de clortalidonă (cu opțiunea de a adăuga și atenolol sau rezerpina), iar acest lucru a fost comparat cu administrarea de placebo [14]. Tratamentul cu clortalidonă a constatat următoarele: reducerea accidentului vascular cerebral non-fatal cu 37%, fatal: -33%; insuficienței cardiace -54%. Au fost evidente tendințele de scădere ale AIT (-25%), evenimente cardiovasculare (-20%), cerebrovasculare (-29%), și coronariene (-15%).

În Europa studiul dublu-orb randomizat SYST-EUR [15] într-un număr mare de pacienți cu HSI an-

tagonistul de calciu nitrendipină (opțional cu add-on enalapril și / sau hidroclorotiazidă) a fost comparat cu placebo. Tratamentul activ cu nitrendipină a determinat o reducere semnificativă în incidența accidentului vascular cerebral cu 42%, de asemenea și o tendință clară de reducere al infarctului miocardic (această reducere nu a atins semnificație statistică, probabil din cauza că studiul a fost oprit prematur din motive etice). Mortalitatea totală (toate cauzele) nu a fost influențată de tratamentul activ, dar s-a observat reducerea ratei de deces vasculară (cu -50%), în studiul tratamentului cu nitrendipină [16]. În studiul SYST-China [17], pacienții chinezi cu HSI au fost tratați la fel cu nitrendipină sau placebo. Designul studiului a fost similar cu cel al SYST-EUR. Tratamentul activ cu nitrendipină la fel a redus semnificativ următoarele obiective: accidentele vasculare cerebrale totale: - 38%; mortalitatea din accidentul vascular cerebral: - 58%; reducerea tuturor cauzelor de mortalitate: - 39%; mortalității cardiovasculare: -39%; evenimentelor fatale și non-fatale CV: -37%.

Studiul INSIGHT [18] s-a confruntat cu o populație de pacienți hipertensivi cu un factor de risc suplimentar, cum ar fi diabetul zaharat, hipercolesterolemia etc. Tratamentul a constat din nifedipină (în forma Gits: Adalat-OROS®) vs hidroclorotiazidă. INSIGHT nu a fost un studiu selectiv HSI, dar conținea un subgrup de pacienți cu HSI. Acest subgrup a fost analizat separat [19] și anume acești pacienți au părut a fi mult mai receptivi la tratamentul cu nifedipină, decât cei cu hipertensiune "ordinară". Interesant de menționat, că în acest studiu pacienții cu HSI ale căror TAD era scăzută în mod semnificativ sub tratament, au fost fumători cu dovezi de ateroscleroză.

O serie de studii rezultate la pacienții cu HSI au fost supuse unei meta-analize [20]. Tratamentul activ a redus mortalitatea totală cu 13%, mortalitatea cardiovasculară cu 18%, toate complicațiile cardiovasculare cu 26%, accidentul vascular cerebral cu 30% și evenimentele coronariene cu 23%. Terapiile aplicate păreau a oferi o protecție mai bună împotriva accidentului vascular cerebral decât împotriva sindroamelor coronariene acute. Beneficiul absolut a fost cel mai bun la pacienții cu vârsta peste 70 de ani și la cei cu antecedente de complicații cardiovasculare. Meta-analiza altor studii a arătat că o reducere a evenimentelor fatale și non-fatale cardiovasculare, precum și al accidentului vascular cerebral s-a constatat și la pacienții cu vârsta de 80 ani, tratați. Deși toate cauzele de mortalitate nu au fost reduse, efecte benefice asupra morbidității, dar nu și asupra mortalității, la pacienții foarte vârstnici au fost recent confirmate în HYVET, studiu-pilot. Într-o serie de studii mai mici, s-a demonstrat că la pacienții cu HSI diu-

reticele tiazide sunt mult mai protective decât β -blocantele [21-23]. Medicamentele, cum ar fi inhibitorii ACE [24] și Ca-blocantele [25] sunt, de asemenea, potrivite pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu HSI, deși la o scară largă de date epidemiologice, toate grupele de medicamente par a fi indicate pentru reducerea valorilor tensiunii arteriale crescute atât sistolice izolate, cât și diastolice în general [26]. Studiul ALLHAT a comparat un diuretic, un antagonist al canalelor de calciu și un inhibitor ECA, care au influențat evenimentele cardiovasculare în aceeași măsură și în subgrupul de pacienți cu vârsta de peste 65 de ani. Trialul LIFE a arătat că pacienții hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 55-80 ani, cu dovezi de hipertrofie ventriculară stângă, antagonistul receptorului angiotensinei II- losartan, a fost mai eficace în reducerea evenimentelor cardiovasculare, în special al accidentului vascular cerebral, decât atenololul (b-blocant), acest lucru fiind valabil și pentru pacienții cu hipertensiune sistolică izolată [27].

Conduita terapeutică

Inițierea tratamentului antihipertensiv la pacienții vârstnici trebuie să urmeze recomandările generale. Înainte și în timpul tratamentului, tensiunea arterială trebuie să fie întotdeauna măsurată atât în poziție șezândă, cât și în poziția ortostatică, pentru că există riscul mai mare de hipotensiune arterială posturală.

Cele mai frecvente obiective de tratament sunt factorii de risc și afectarea organelor țintă, asociate sau nu cu afecțiuni cardiovasculare clinice. Acest lucru înseamnă că alegerea primului medicament prescris trebuie să fie adaptată la caracteristicile pacientului. În plus, mulți pacienți au nevoie de două sau mai multe medicamente pentru controlul tensiunii arteriale, deoarece la vârstnici este adesea deosebit de dificilă scăderea tensiunii arteriale sistolice sub 140 mmHg. Reducerea optimă a valorii tensiunii arteriale diastolice, care urmează să fie realizată cu tratament, nu este clară. Într-o analiză post-hoc investigatorii Shep și co., au evaluat rolul reducerii tensiunii arteriale diastolice pe tratament la pacienții cu hipertensiune arterială sistolică izolată [28]. Ei au ajuns la concluzia că o presiune diastolică mai mică de 70 mmHg și, în special sub 60 mmHg, identifică un grup de risc sporit cu rezultate mai sărace. Ei au sugerat că acest lucru a fost posibil datorită supradozajului. Cu toate acestea, în studiul Syst-Eur nu a existat nici o dovadă precum că reducerea tensiunii arteriale diastolice la 55 mmHg, cu excepția cazurilor de prezență ale unor antecedente de afectare coronariană, nu a fost asociată cu o mortalitate mai mare, sugerând că riscurile acestor pacienți nu se datorează supradozajului. Mortalitatea mai mare cardiovasculară și non-cardiovasculară pentru valorile diastolice și sistolice

ale tensiunii arteriale sub 60 și 120 mmHg, respectiv, a mai fost raportată într-o meta-analiza pe mai multe mii de pacienți. Aceasta sugerează inversul și, anume, că un risc inițial ridicat poate fi responsabil pentru o reducere excesivă a tensiunii arteriale în timpul tratamentului și, nu invers [29]. Studii suplimentare sunt necesare pentru a determina cât de mult poate fi scăzută tensiunea arterială în condițiile de siguranță redusă la pacienții vârstnici și, în special, care nivel de reducere a tensiunii arteriale diastolice poate fi acceptat în scopul exercitării unui control optim al hipertensiunii arteriale sistolice izolate prin tratament [30].

Studii randomizate la pacienții cu hipertensiune arterială sistolo-diastolică sau hipertensiune sistolică izolată cu vârsta de peste 60 de ani au arătat că o reducere marcată a morbidității și mortalității cardiovasculare poate fi realizată cu tratament antihipertensiv. Selectarea unui medicament specific pentru tratamentul inițial al hipertensiunii arteriale la vârstnici este complex și poate depinde de o varietate de factori cum ar fi sexul, rasa, boli cardiovasculare și boli asociate noncardiovasculare, cât și afectarea de organe-țintă. Pacienții vârstnici administrează concomitent diferite terapii pentru alte probleme medicale și, prin urmare, potențialele interacțiuni medicamentoase la un pacient cu diferite regime medicamentoase poate limita și mai mult opțiunile terapeutice.

Strategii farmacoterapice

Tratamentul medicamentos poate fi inițiat cu diuretice tiazidice, antagoniști de calciu, antagoniști ai receptorilor de angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie sau b-blocante, în conformitate cu recomandările generale. Studiile, care abordează în mod special tratamentul hipertensiunii arteriale sistolice izolate, au arătat beneficiul tiazidelor și antagoniștilor de calciu, dar subanaliza altor studii arată, de asemenea, eficacitatea antagoniștilor și receptorilor de angiotensină în doze inițiale mici cu titrarea lentă ulterioară a dozei, din cauza incidenței mai mare a reacțiilor adverse la subiecții foarte vârstnici.

Ținta reducerii TA este aceeași ca și la pacienții mai tineri, adică sub 140/90 mmHg sau mai jos, dacă este tolerată. Mulți pacienți vârstnici au nevoie de două sau mai multe medicamente pentru a controla eficient tensiunea arterială cu o reducere până sub 140 mm Hg (TAS), ceea ce uneori poate fi deosebit de dificil de obținut.

Tratamentul medicamentos ar trebui să fie adaptat la factorii de risc, afectarea organelor țintă și asociat condițiilor cardiovasculare și non-cardiovasculare, care sunt frecvente la vârstnici. Din cauza riscului crescut de hipotensiune arterială posturală, TA ar trebui să fie întotdeauna măsurată, de asemenea și în

picioare. La subiecții cu vârsta de peste 80 de ani, dovezile beneficiilor tratamentului antihipertensiv sunt încă neconcludente. Cu toate acestea, nu există nici un motiv pentru întreruperea unei terapii bine tolerate atunci când un pacient atinge vârsta de peste 80 de ani.

Concluzie

Odată cu avansarea în vârstă a populației globale, problema conduitei unui pacient în etate devine una stringentă și actuală pentru fiecare medic practician. Numeroasele studii existente analizează riscurile și beneficiile tratamentului antihipertensiv la această categorie de pacienți, considerând prezența numeroșilor factori de risc, comorbidităților și particularităților fiziologice de vârstă. Sunt necesare studii suplimentare, orientate exclusiv acestei grupe populaționale, pentru a găsi strategiile optime de management în vederea ameliorării calității vieții și reducerii riscurilor de evenimente cardio – și cerebro –vasculare.

Referințe

1. Safar M.E., Rudnichi A., Asmar R. *Drug treatment of hypertension: the reduction of pulse pressure does not necessarily parallel that of systolic and diastolic blood pressure.* J Hypertens, 2000; 18: 1159–1163.
2. Safar M.E., Blacher J., Mourad J.J., London G.M. *Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans.* Stroke., 2000; 31: 782–790.
3. Nielsen W. B., Vestbo J., Jensen G.B. *Isolated systolic hypertension as a major risk factor for stroke and myocardial infarction and an unexploited source of cardiovascular prevention: a prospective population-based study.* J Human Hypertens., 1995; 9: 175–180.
4. Amery A., Fagard R., Guo C., Staessen J., Thijs L. *Isolated systolic hypertension in the elderly: an epidemiological review.* Am J Med., 1991; 90: 64S–70S.
5. Sleight P. *Isolated systolic hypertension: the WISHE-study.* Eur Heart J., 1999; 1(Suppl. P): P17–P20.
6. *The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.* Arch Intern Med., 1997; 157:2413–2446.
7. Guidelines Subcommittee. *World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension.* J Hypertens, 1999; 17: 151–183.
8. Kannel W.B., Wolf P.A., McGee D.L. Dawber T.R., McNamara P. *Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham Study.* J Am Med Assoc., 1981; 245: 1225–1229.
9. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results.* J Am Med Assoc., 1982;248: 146–147.
10. Kaplan N.M. *New issues in the treatment of isolated systolic hypertension.* Circulation, 2000; 102: 1079–1081.
11. Wilkinson I.B., Webb D.J., Cockcroft J.R. *Iso-*

- lated systolic hypertension: a radical rethink. *Lancet* 2000; 320: 1685.
12. Safar M.E., London G.M. *Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension*. *J Hypertens.*, 2000; 18:1527–1535.
 13. Hedner Th. *The problem of hypertension in the elderly*. *Blood Press.*, 2000; 9 [Suppl. 2]: 4–6.
 14. SHEP Cooperative Research Group. *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension*. *JAMA.*, 1991; 265: 3255–3264.
 15. 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*. *Lancet*, 1997; 350: 757–764.
 16. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. *Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (SYST-EUR) trial*. *Lancet*, 1998; 352: 1347–1351.
 17. Liu J., Wang G.J., Gong L. et al. *Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension*. *J Hypertens.*, 1998; 16:1823–1829.
 18. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. *Morbidity and mortality in patient randomized to double-blind treatment with a long acting calcium antagonist channel or diuretic in the International Nifedipine-GITS Study: Intervention as a goal in hypertension treatment*. *Lancet*, 2000; 356:366-372.
 19. Brown M.J., Castaigne A., de Leeuw P.W. et al. *Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment*. *Hypertension*, 2000; 35:1038–1042.
 20. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.L. et al. *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly meta-analysis of outcome trials*. *Lancet*, 2000; 355:865-872.
 21. Kostis J.B., Pressel S.L., Cutler J.A. et al. *Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension*. *JAMA.*, 1997; 278: 212–216.
 22. Avanzini F., Alli B., Betteli G. et al. *Antihypertensive efficacy and tolerability of different drug regimes in isolated systolic hypertension in the elderly*. *Eur Heart J.*, 1994; 14:206–212.
 23. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. *Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in elderly? A systematic review*. *JAMA.*, 1998; 279:1903-1907.
 24. Tonkin A., Wing L. *Management of isolated systolic hypertension*. *Drugs*, 1996; 51: 738–749.
 25. Farsang C., Garcia-Puig J. et al. *Losartan Investigators Group. The efficacy and tolerability of losartan versus atenolol in patients with isolated systolic hypertension*. *J Hypertens.*, 2000; 18: 795–802.
 26. Larochelle P., Smith DHG., Ouellet J. et al. *Efficacy and safety of omapatrilate in subjects with isolated systolic hypertension*. Annual Meeting of the International Society for Hypertension 2000, Chicago. *Vasopeptidase Inhibition*, 2000; 2: 110–111.
 27. Lim P.O., Jung R.T., MacDonald T.M. *Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study*. *Br J clin Pharmacol.*, 1999; 48:756-760.
 28. Peter A. van Zwieten. *Drug treatment of isolated systolic hypertension*. *Oxford Journals, Nephrology Dialysis Transplantation*; 16(6): 1095-1097.
 29. Daniel Duprez. *Treatment Of Isolated Systolic Hypertension in the elderly*. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2012; 10(11):1367-1373.
 30. *2007 Guidelines for the management of arterial hypertension*. *Eur Heart J.*, 2007; 28:1462-1536.