



Αποσυνταγογράφηση αντιυπερτασικών φαρμάκων: σε ποιους, πότε και πώς;

Η. Σανίδας
Ε. Μιχαλάκη
Β. Χαρατσάρης
Δ. Παπαδόπουλος

Π. Ντινοπούλου
Ι. Βασιλειάδης
Ό. Κούρτη
Κ. Θωμόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποσυνταγογράφηση (deprescribing) αποτελεί διαδικασία αποκλιμάκωσης ή διακοπής της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής με στόχο τη μείωση των παρενεργειών από την πολυφαρμακία, τη μείωση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων, την αύξηση της συμμόρφωσης και, ενδεχομένως, τη μείωση του κόστους της λαμβανόμενης θεραπείας. Μπορεί να είναι μόνιμη ή προσωρινή, γεγονός που καθορίζεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς, τον καρδιαγγειακό του κίνδυνο, το ιστορικό παρενεργειών και τον κίνδυνο επικείμενων κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων εκδηλώσεων. Η επιλογή της είναι το ίδιο σημαντική με αυτή της συνταγογράφησης και θα πρέπει να γίνεται μετά από ενημέρωση του ασθενούς ή των οικείων του, εφόσον χρειάζεται. Πολλές φορές η αποσυνταγογράφηση οφείλει να γίνεται βαθμιαία και ο έλεγχος των τιμών της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητος σε κάθε βήμα αποκλιμάκωσης. Αν και προς το παρόν δεν έχει πρωτεύουσα θέση στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της υπέρτασης, αυτό δεν σημαίνει ότι δεν πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις και κατά περίπτωση, ώστε να αποβεί ωφέλιμη και ασφαλής για τους ασθενείς.

Λέξεις-κλειδιά: αποσυνταγογράφηση, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, ηλικιωμένοι, ευάλωτος υπερτασικός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως αποσυνταγογράφηση (deprescribing) της αντιυπερτασικής θεραπείας ορίζεται η διαδικασία αποκλιμάκωσης ή διακοπής της αγωγής, που γίνεται υπό την επίβλεψη του θεράποντος ιατρού με στόχο τη μείωση της πολυφαρμακίας, τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών και την αποφυγή αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων¹. Σημαντικά στοιχεία που τη διαφοροποιούν από τη μη συμμόρφωση στη θεραπεία ή από τη διακοπή κάποιας ευεργετικής θεραπείας είναι ότι πρόκειται για επιβλεπόμενη διαδικασία και αφορά σε φάρμακα τα οποία θεωρούνται μη ενδεικνύμενα και άρα δυνητικά επιβλαβή².

Στο πλαίσιο της αντιυπερτασικής θεραπείας, επιβλαβή μπορεί να θεωρηθούν φάρμακα που σε ορι-

σμένους ασθενείς αυξάνουν τον κίνδυνο παρενεργειών, όπως για παράδειγμα οι πτώσεις εξ ιδίου ύψους με ενδεχόμενο κάταγμα, η συγκοπή ή η οξεία νεφρική βλάβη. Οι παρενέργειες αυτές σε κάποιους ασθενείς υποσκελίζουν τα ενδεχόμενα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας (π.χ. πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων)³. Στην τελευταία λοιπόν περίπτωση, η αποσυνταγογράφηση θα μπορούσε να θεωρηθεί ωφέλιμη για τον ασθενή εφόσον έχει ως σκοπό την πρόληψη κάποιας κλινικά σημαντικής παρενέργειας. Ένα άλλο παράδειγμα της αποσυνταγογράφησης είναι όταν ένα φάρμακο δεν προσφέρει κλινικό όφελος, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα τελικού σταδίου. Σε αμφότερες τις παραπάνω καταστάσεις, οι θεράποντες ιατροί καλούνται να εκτιμήσουν τη σχέση κό-

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας • Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό • Αγίου Θωμά 17 • Τ.Κ. 11527, Αθήνα • E-mail: easanidas@yahoo.gr

στους/οφέλους της φαρμακευτικής αγωγής, τα χρονικά περιθώρια που υπάρχουν για να συμβεί κάποια σημαντική παρενέργεια ή να προληφθεί ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα και να αποφασίσουν αν θα πρέπει να αποσυνταγογραφήσουν ή όχι.

Εκτίμηση της σχέσης κόστους/οφέλους

Η εκτίμηση της σχέσης κόστους/οφέλους μιας φαρμακευτικής αγωγής γίνεται με βάση τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες μείωσης της αρτηριακής πίεσης ή των μετα-αναλύσεών τους, που συμπεριλαμβάνουν υπερτασικούς ασθενείς^{3,4}. Συνήθως, οι μελέτες αυτές στρατολογούν ασθενείς μέσης ηλικίας σε καλή εν γένει κλινική κατάσταση με καλά ελεγχόμενες συννοσηρότητες, που έχουν λιγότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν κάποια κλινικά σημαντική παρενέργεια. Σαφέστατα, όταν περισσότεροι ηλικιωμένοι ασθενείς στρατολογούνται στο πλαίσιο κάποιας κλινικής μελέτης, υπάρχει η μέριμνα από τους ερευνητές να είναι σε καλή κλινική κατάσταση χωρίς ευαλωτότητα, χωρίς μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης ή σημαντική γνωσιακή δυσλειτουργία. Έχει όντως αποδειχθεί ότι οι ασθενείς αυτοί σε σχέση με τους ασθενείς στην κοινότητα έχουν λιγότερες παρενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή και άρα ο κλινικός ιατρός στην καθημερινή κλινική πράξη καλείται να διαχειριστεί πολύ μεγαλύτερο αριθμό παρενεργειών σε σχέση με τον ερευνητή⁵. Παρά την επιδημιολογική διαφοροποίηση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών και του πραγματικού κόσμου, οι περισσότεροι θεράποντες ιατροί υποτιμούν τις παρενέργειες των φαρμάκων και επιμένουν να καθοδηγούν την αντιυπερτασική θεραπεία με βάση τα ευεργετικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών. Η πρακτική αυτή ορίζει μια άλλη διάσταση ιατρικής αδράνειας ή ιατρικού μιθριδατισμού στη διαδικασία συνέχισης της χορήγησης κάποιας αντιυπερτασικής αγωγής με υψηλό δείκτη παρενεργειών, που ίσως η αποσυνταγογράφηση θα μπορούσε να θεραπεύσει.

Πότε η αποσυνταγογράφηση θα πρέπει να θεωρείται η σωστή επιλογή;

Η αποσυνταγογράφηση εκτός από τη διακοπή, υπό επίβλεψη, κάποιας φαρμακευτικής αγωγής, περιλαμβάνει την αποκλιμάκωση της δόσης, πάντα με στόχο τη μείωση των παρενεργειών. Επίσης, η αποσυνταγογράφηση ενδέχεται να είναι προσωρινή σε ορισμένους ασθενείς, όπως ασθενείς με

οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξεία νεφρική βλάβη, ηλικιωμένους ασθενείς που έχουν εμφανίσει μια κλινικά σημαντική παρενέργεια, έγκυες γυναίκες⁶ και ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε κάποια χειρουργική επέμβαση όπου αναμένεται, διεγχειρητικά, σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης⁷. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η ενδεχόμενη επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής οφείλει να γίνεται με προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Ίσως σε ηλικιωμένους, ευάλωτους ασθενείς, με ιστορικό παρενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία, η απόφαση για επανέναρξη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εικόνα υπό το καθεστώς της αποσυνταγογράφησης και τα επίπεδα της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.

Η αποσυνταγογράφηση μπορεί να γίνει σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας, ακόμη και χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες, όπου η αντιυπερτασική αγωγή συνοδεύεται από παρενέργειες. Στην περίπτωση αυτή, προσεκτική εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης, ιδανικά με 24ωρη καταγραφή, θα πρέπει να καθοδηγήσει την επανέναρξη νέας θεραπείας, ενδεχομένως με μικρότερης θεραπευτικής ισχύος σκευάσματα ή με αλλαγή της κατηγορίας των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Ο έλεγχος της υπέρτασης είναι βασική παράμετρος προς αποφυγή μελλοντικών επεισοδίων όταν έχει γίνει διακοπή της αγωγής λόγω παρενεργειών⁸. Ένα παράδειγμα «εποχικής» αποσυνταγογράφησης αφορά σε ασθενείς που στην αρχή του θέρους εμφανίζουν αρκετά μειωμένα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και έχουν συμπτώματα, όπως κεφαλαλγία, αδυναμία, κόπωση, ζάλη και αστάθεια. Έχει αποδειχθεί η εποχική μεταβλητότητα στην αρτηριακή πίεση, ενώ για κάθε βαθμό αύξησης της θερμοκρασίας περιβάλλοντος υπάρχει μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 0,3-0,4 mmHg^{9,10,11}.

Μια επιπρόσθετη κατηγορία ασθενών με υπέρταση υπό φαρμακευτική αγωγή που η αποσυνταγογράφηση μπορεί να εφαρμοστεί εν μέρει κατευθύνεται από την επιθυμία του ασθενούς να διακόψει τη θεραπεία. Πρόκειται για χαμηλού κινδύνου ασθενείς που έχουν επιτύχει άριστο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης υπό φαρμακευτική αγωγή με μονοθεραπεία και υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και συνήθως είναι νεαροί σε ηλικία. Ως απαραίτητη προϋπόθεση της αποσυνταγογράφησης είναι ο τακτικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, διότι έχει φανεί ότι το 60% των ασθενών επανέρχεται στη φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε λόγω υποτροπής και αύ-

ξης της αρτηριακής πίεσης στο πρώτο έτος, ποσοστό που αγγίζει το 80% στα δύο έτη¹².

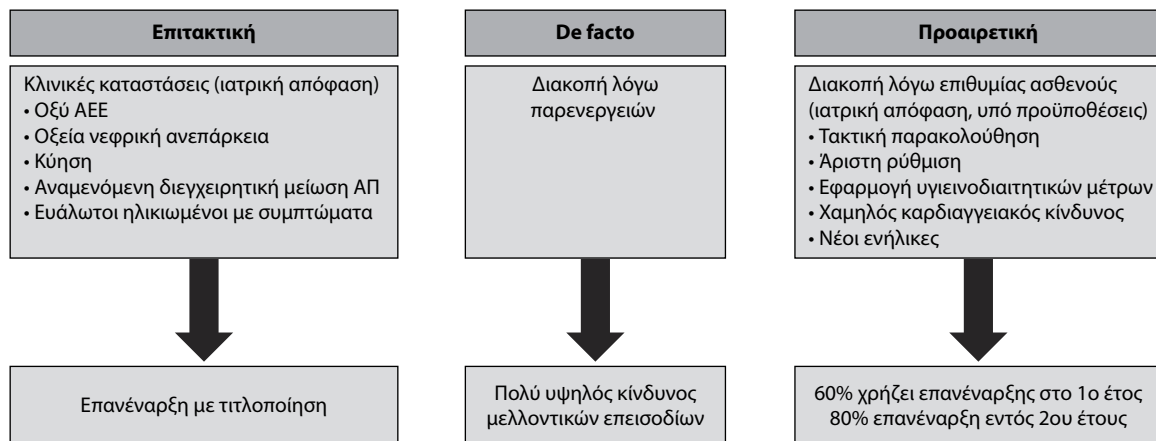
Τέλος, υπάρχουν ασθενείς στην κοινότητα που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, είναι ευάλωτοι ή νοσηλεύονται σε οίκους ευγηρίας ή έχουν νόσο τελικού σταδίου και ελέγχουν την αρτηριακή τους πίεση σε κλινικά αποδεκτά επίπεδα. Οι ασθενείς αυτοί που δεν έχουν βιώσει κάποια παρενέργεια, έχουν πολύ σημαντική πιθανότητα επικείμενης παρενέργειας από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης¹³. Σε αυτούς τους ασθενείς η αποσυνταγογράφιση φαίνεται να αποτελεί μια κλινική επιλογή που θα πρέπει να λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό, αφού έχει συζητηθεί με τον πάσχοντα ή το συγγενικό του περιβάλλον.

Στην **Εικόνα 1** περιγράφονται οι διαφορετικές καταστάσεις στις οποίες ο κλινικός ιατρός οφείλει να εκτιμήσει την πιθανότητα αποσυνταγογράφησης σε έναν υπερτασικό ασθενή. Στις επιτακτικές καταστάσεις περιλαμβάνονται ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία νεφρική βλάβη, γυναίκες σε κύηση, επεμβάσεις που συσχετίζονται με σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης (κυρίως λόγω της αναισθησίας και της ανακατανομής υγρών) και ευάλωτοι ασθενείς (κυρίως ηλικιωμένοι) με παρενέργειες επαγόμενες από την αντιυπερτασική θεραπεία, κυρίως λόγω μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. πτώσεις με/ή χωρίς κάταγμα, συμπτωματική υπόταση, συγκοπή). Στις *de facto* καταστάσεις συμπεριλαμβάνονται υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι δεν είναι ευάλωτοι ή ηλικιωμένοι, αλ-

λά παρουσιάζουν παρενέργειες. Μέλημα του ιατρού είναι να αποσυνταγογραφήσει ή να αποκλιμακώσει τη δοσολογία, να παρακολουθήσει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και να αποφασίσει με ποιο θεραπευτικό σχήμα θα επανασυνταγογραφήσει πετυχαίνοντας τον στόχο της αρτηριακής πίεσης, χωρίς παρενέργειες. Ο μη έλεγχος της υπέρτασης και η διατήρηση της αποσυνταγογράφησης εγκυμονεί αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην τρίτη κατηγορία περιλαμβάνονται υπερτασικοί ασθενείς με άριστη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, που ο ιατρός με βάση τα κλινικά τους χαρακτηριστικά ενδέχεται να αποσυνταγογραφήσει.

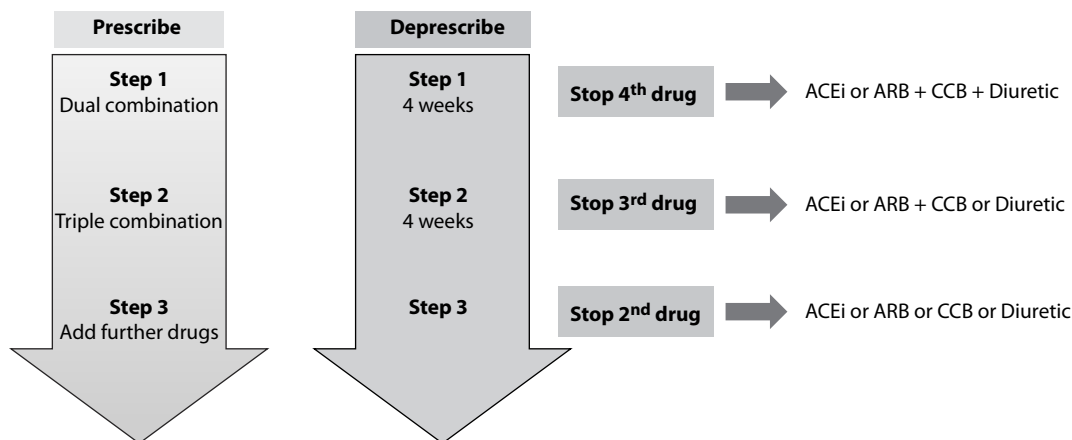
Πώς πρέπει να γίνεται η αποσυνταγογράφιση;

Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κλινικό συμβάν, όπως οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξεία νεφρική νόσος, η διαδικασία της αποσυνταγογράφησης εκφυλίζεται σε απλή διακοπή των φαρμάκων και γίνεται από τον θεράποντα ιατρό. Σε περίπτωση σταθερών ασθενών, η διαδικασία της αποσυνταγογράφησης είναι δομημένη και ακολουθεί τον αντίστροφο αλγόριθμο της διαδικασίας συνταγογράφησης. Έτσι, αν ο ασθενής λαμβάνει τέσσερα φάρμακα (εκτιμώντας τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης) η αποσυνταγογράφιση γίνεται σταδιακά αφαιρώντας ένα φάρμακο ανά τέσσερις εβδομάδες, μέχρι τον επιθυμητό στόχο. Αν τα αντιυπερτασικά φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής είναι λιγότερα, τότε η αποσυνταγογράφιση ξεκινά από τα επόμενα στάδια (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 1. Η αποσυνταγογράφιση στην υπέρταση. Στην Εικόνα δεν συμπεριλαμβάνεται η περίπτωση των πολύ ηλικιωμένων ευάλωτων ασθενών χωρίς ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών από τη λαμβανόμενη αντιυπερτασική αγωγή, που όμως η κλινική τους κατάσταση τους κατατάσσει μεταξύ αυτών σε υψηλό κίνδυνο παρενεργειών.

Συντομογραφίες: ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.



Εικόνα 2. Η στρατηγική της αποσυνταγογράφησης σε ασθενείς με σύνθετη ή λιγότερο σύνθετη αντιυπερτασική αγωγή. Συντομογραφίες: ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors – αναστολείς του μετατροπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ARB: angiotensin II receptor blockers – ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, CCB: calcium channel blockers – ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου.

Δεδομένα κατά της αποσυνταγογράφησης

Η μελέτη HYVET τυχαιοποίησε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω σε ινδαπαμίδα ή εικονικό φάρμακο, αφού προηγουμένως για δύο μήνες είχε γίνει αποσυνταγογράφηση της φαρμακευτικής τους αγωγής (run-in period)¹⁴. Αυτοί που έλαβαν το εικονικό φάρμακο και άρα έμειναν σε καθεστώς αποσυνταγογράφησης εντός της μελέτης, είχαν σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας και της συνολικής θνησιμότητας. Σε υπο-ανάλυση της μελέτης HYVET φάνηκε ότι ο δείκτης ευαισθησίας των ασθενών δεν καθόρισε τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής¹⁵. Αντιθέτως, υπο-μελέτη της SPRINT σε 1.200 περίπου ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω έδειξε ότι τα θετικά αποτελέσματα της επιθετικής αγωγής στο σύνολο της μελέτης παρέμειναν στατιστικώς σημαντικά και σε αυτή την ακραία ηλικιακή ομάδα. Ωστόσο, όταν υπάρχει σημαντική γνωσιακή δυσλειτουργία δεν υπάρχει όφελος στην καρδιαγγειακή πρόγνωση, ενώ ταυτόχρονα αυξάνονται οι παρενέργειες της επιθετικής φαρμακευτικής αγωγής έναντι της συντηρητικής¹⁶.

Μια μελέτη παρατήρησης από τη βάση δεδομένων της Λομβαρδίας με διάρκεια παρακολούθησης επτά ετών, έδειξε ότι οι ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες και κακή λειτουργική κατάσταση είχαν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αν και μικρότερη σε σχέση με εκείνους που ήταν σε καλή λειτουργική κατάσταση¹⁷. Σημαντικό επιπρόσθετο εύρημα της μελέτης αυτής ήταν ότι όσο καλύτερη συμμόρφωση είχαν οι ασθενείς στη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων αυτών σε κακή λειτουργική κατάσταση, τόσο μεγαλύτερο ήταν το όφελος από τη θεραπεία. Εμμέ-

σως, δηλαδή, μπορεί να συνάγεται το συμπέρασμα ότι τα άτομα που δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή λόγω μειωμένης συμμόρφωσης (άτυπη αποσυνταγογράφηση με πρωτοβουλία του ασθενούς) ήταν σε πολύ αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν τη θεραπεία τους.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης του 2023¹⁸, η αποσυνταγογράφηση αναφέρεται ότι θα πρέπει να εφαρμόζεται σε μια μικρή μόνο ομάδα ασθενών που είναι σε μειωμένη ή αρκετά μειωμένη λειτουργική κατάσταση με τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης υπό αγωγή <120 mmHg. Τέλος, αν και η OPTiMISE έδειξε ότι η αποσυνταγογράφηση δεν έχει δυσμενείς επιδράσεις στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε βάθος χρόνου τριών μηνών¹⁹, εντούτοις δευτερογενής ανάλυση προσομοίωσης μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυτής της μελέτης έδειξε ότι η αποσυνταγογράφηση σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχει ευμενή αποτελέσματα, εφόσον, αν και βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους, τους θέτει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων²⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αποσυνταγογράφηση αποτελεί ένα καλό κλινικό εργαλείο χρήσιμο στη θεραπευτική φαρέτρα της υπέρτασης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με βάση τη συνολική κλινική κατάσταση του ασθενούς και εξατομικεύοντας τα δυνητικά οφέλη και τις παρενέργειες. Όταν γίνεται αποσυνταγογράφηση, η έννοια του ελέγχου της υπέρτασης δεν αίρεται ενώ η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κρίνεται απαραίτητη.

SUMMARY

E. Sanidas, P. Dinopoulou, E. Michalaki, I. Vasileiadis, V. Haratsaris, O. Kourti, D. Papadopoulos, C. Thomopoulos

Deprescribing antihypertensive agents: To whom, when, and how?

Arterial Hypertension 2024; 33: 110-115.

Deprescribing represents a well-designed clinical process, including the possibility of de-escalation of antihypertensive drug potency or drug withdrawal because of adverse effects. The clinical target of deprescription is the reduction of side effects due to polypharmacy, the minimization of drug-drug interactions, the increase of adherence, and finally, the reduction of the cost of therapeutic regimens. Deprescribing might be permanent or provisional. The latter depends on clinical characteristics, overall cardiovascular risk, history of drug-related side effects, and the future risk of adverse events always related to treatment. The decision to de-prescribe has an important therapeutic role that does not differ from the decision to prescribe in other circumstances. Deprescribing should be gradual, and blood pressure evaluation should not be overlooked. Although deprescribing of antihypertensive drugs has limited indications in the current European Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension, individualized de-prescription should be considered in selected patients to ameliorate clinical outcomes.

Key-words: de-prescription, hypertension, blood pressure, cardiovascular risk, elderly, frailty

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 1254-68.
2. Sheppard JP, Benetos A, Bogaerts J, et al. Strategies for Identifying Patients for Deprescribing of Blood Pressure Medications in Routine Practice: An Evidence Review. *Curr Hypertens Rep* 2024; 26: 225-36.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285-95.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 1451-63.
5. Hanlon P, Corcoran N, Rughani G, et al. Observed and expected serious adverse event rates in randomised clinical trials for hypertension: an observational study comparing trials that do and do not focus on older people. *Lancet Healthy Longev* 2021; 2: e398-406.
6. Thomopoulos C, Hitij JB, De Backer T, et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women'. *J Hypertens* 2024; 42: 1109-32.
7. Koutsaki M, Thomopoulos C, Achimastos A, et al. Perioperative SBP changes during orthopedic surgery in the elderly: clinical implications. *J Hypertens* 2019; 37: 1705-13.
8. Hirakawa Y, Arima H, Webster R, et al. Risks associated with permanent discontinuation of blood pressure-lowering medications in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens* 2016; 34: 781-7.
9. Wang Q, Li C, Guo Y, et al. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2017; 575: 276-86.
10. Näyhä S. Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review. *Int J Circumpolar Health* 2002; 61: 373-80.
11. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Ntineri A, Anagnostopoulos I, Stergiou GS. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38: 791-8.
12. van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, Conroy S, Gladman J. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. *J Hypertens* 2017; 35: 1742-9.
13. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 989-95.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
15. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13: 78.
16. Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control in Adults 80 Years or Older: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68: 496-504.
17. Rea F, Cantarutti A, Merlino L, Ungar A, Corrao G, Mancia G. Antihypertensive Treatment in Elderly Frail Patients: Evidence From a Large Italian Database. *Hypertension* 2020; 76: 442-9.
18. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.
19. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al. OPTIMISE Investi-

gators. Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients With Hypertension Aged 80 Years and Older: The OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323: 2039-51.

20. Jowett S, Kodabuckus S, Ford GA, et al. OPTiMISE investigators. Cost-Effectiveness of Antihypertensive Deprescribing in Primary Care: a Markov Modelling Study Using Data From the OPTiMISE Trial. *Hypertension* 2022; 79: 1122-31.