

Hipotensja ortostatyczna a ryzyko sercowo-naczyniowe

Artur Fedorowski^{1,2}, Fabrizio Ricci^{1,3}, Richard Sutton^{1,4}

¹ Department of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Lund University, Clinical Research Center, Malmö, Szwecja

² Department of Cardiology, Skåne University Hospital, Malmö, Szwecja

³ Institute for Advanced Biomedical Technologies, Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, G. d'Annunzio University, Chieti, Włochy

⁴ National Heart and Lung Institute, Imperial College, Hammersmith Hospital Campus, Londyn, Wielka Brytania

SŁOWA KLUCZOWE

choroby autonomicznego układu nerwowego, choroby układu sercowo-naczyniowego, hipotensja ortostatyczna, niewydolność serca, śmiertelność

STRESZCZENIE

Hipotensja ortostatyczna (HO) stanowi zasadniczy objaw sercowo-naczyniowej dysfunkcji autonomicznej, będący rezultatem niezdolności autonomicznego układu nerwowego do skutecznej adaptacji hemodynamicznej krążenia przy zmianie pozycji ciała z poziomej na pionową. Odsetek pacjentów z HO rośnie wraz z wiekiem oraz współwystępowaniem chorób przewlekłych, takich jak choroby neurodegeneracyjne, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca, niewydolność nerek, choroby autoimmunologiczne oraz nowotwory złośliwe. U osób powyżej 70. roku życia częstość występowania HO może wynosić 20%. W coraz większym stopniu dostrzega się bezpośrednią zależność pomiędzy HO a każdym etapem kontinuum choroby sercowo-naczyniowej, ostatecznie prowadzącej do schyłkowej choroby serca oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Co istotne, HO jest związana z przebudową czynnościową i strukturalną, przerostem lewej komory, podwyższonym stężeniem we krwi markerów stanu zapalnego, zwiększoną grubością kompleksu intima-media, subkliniczną miażdżycą oraz zakrzepicą. Poza zmianami subklinicznymi obecność HO stanowi niezależny czynnik predykcyjny zdarzeń niedokrwiennych, udaru mózgu, migotania przedsionków, niewydolności serca oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej. Co więcej, HO ma związek z omdleniami, upadkami oraz złamaniami, istotnie utrudniającymi zapewnienie optymalnej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podsumowując, HO stanowi zapowiedź zaburzenia globalnej homeostazy krążeniowej i świadczy o ogólnej dysfunkcji autonomicznej. Obecność HO jest również niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu oraz chorób sercowo-naczyniowych, jednakże do tej pory to tak często występujące zaburzenie nie zyskało wystarczającej uwagi klinicystów oraz innych pracowników służby zdrowia. Dopiero przeprowadzenie kolejnych badań pozwoli na znalezienie skutecznych metod leczenia tej problematycznej choroby oraz identyfikację metod jej prewencji. Umożliwi tym samym zachowanie prawidłowej funkcji autonomicznego układu nerwowego i redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z HO.

SKRÓTY I AKRONIMY

ACCORD BP – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure

ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities

AASK – African American Study of Kidney Disease and Hypertension

BP (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze

CV (*cardiovascular*) – sercowo-naczyniowy

DBP (*diastolic blood pressure*) – ciśnienie tętnicze rozkurczone

HO (*orthostatic hypotension*) – hipotensja ortostatyczna

HYTE – Hypertension Heredity in Malmö Evaluation

IMT (*intima-media thickness*) – kompleks intima-media

LVH (*left ventricular hypertrophy*) – przerost lewej komory serca

MDCS-CC – Malmö Diet and Cancer Study Cardiovascular Cohort

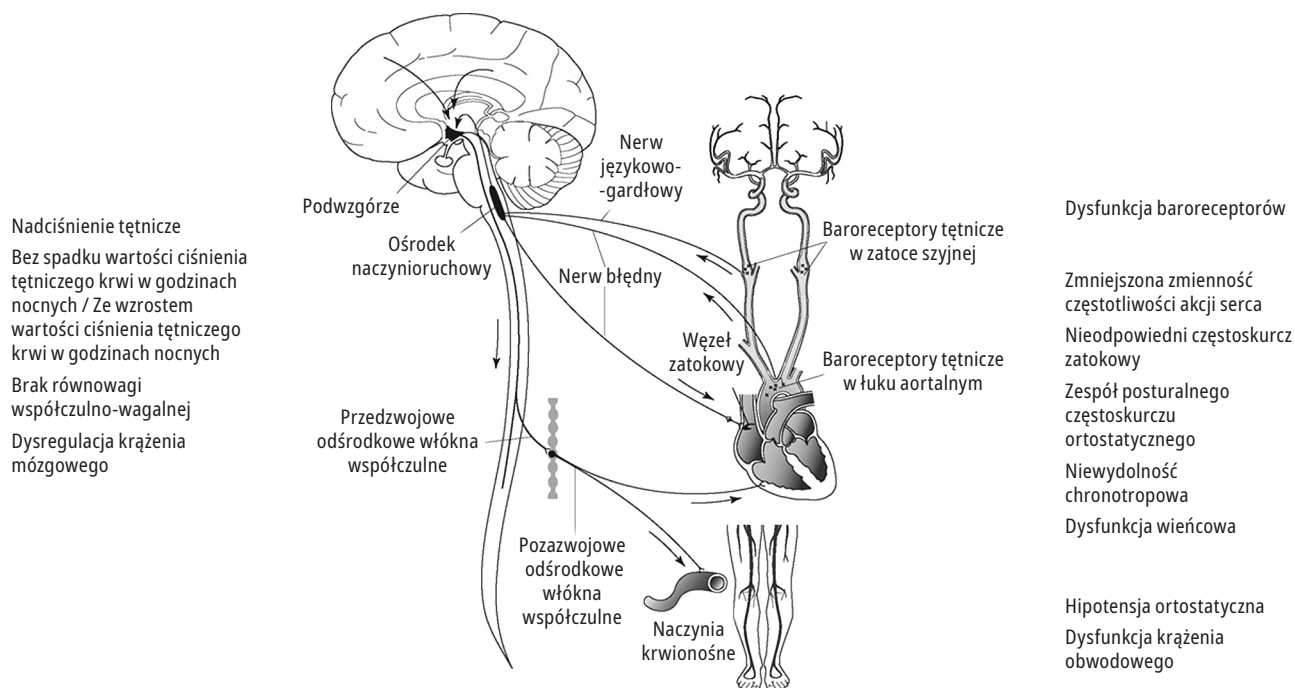
SBP (*systolic blood pressure*) – ciśnienie tętnicze skurczone

SPRINT – Systolic Blood Pressure Intervention Trial

SPS3 – Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes

Adres do korespondencji:

Assoc. Prof. Artur Fedorowski, MD, PhD, Department of Cardiology, Carl-Bertil Laurells gata 9, Skåne University Hospital, 214 28 Malmö, Sweden, tel.: +46 40 33 11 44, e-mail: artur.fedorowski@med.lu.se
© Autorzy, 2019



RYCINA 1. Spektrum zaburzeń autonomicznych w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz globalnej homeostazy krążeniowej w odniesieniu do hipotensji ortostatycznej. Objawy sercowo-naczyniowej dysfunkcji autonomicznej mogą przypominać inne zaburzenia i często określane są mianem „idiopatycznych” lub „samoistnych” z powodu braku powszechnie przyjętych mechanistycznych modeli choroby oraz ich niewyjaśnionej etiologii (zmodyfikowano na podstawie Ricci i wsp. oraz Spallone i wsp.⁴)

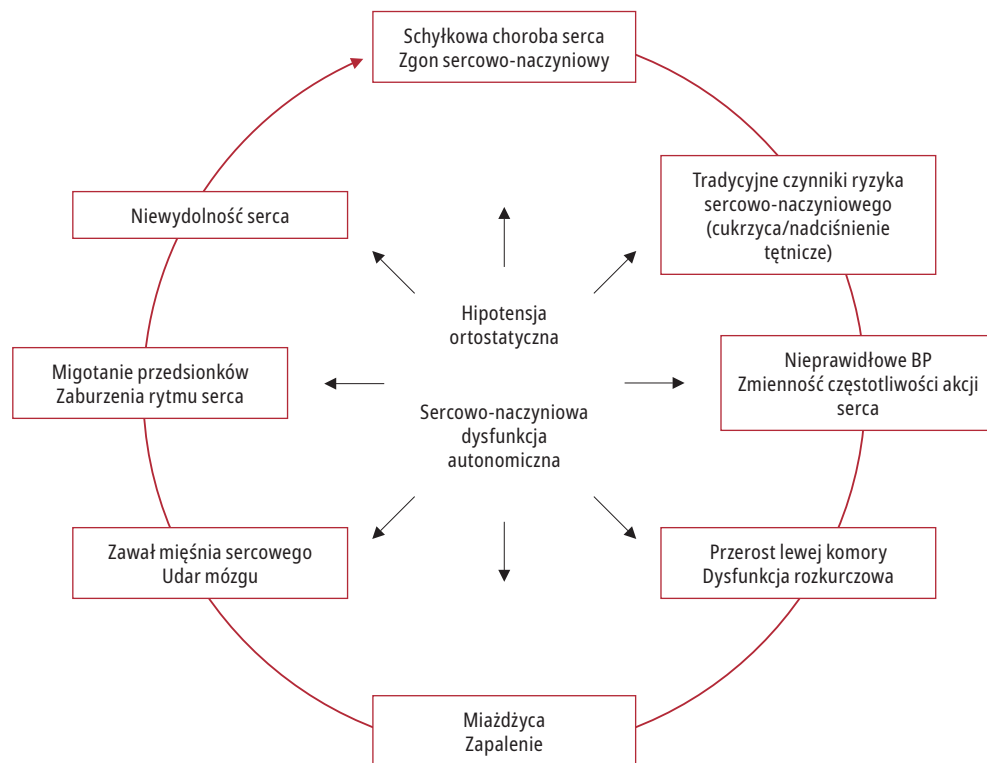
Wprowadzenie

Hipotensja ortostatyczna (HO) stanowi kluczowy objaw sercowo-naczyniowej dysfunkcji autonomicznej (RYC. 1),¹⁻⁴ a w szczególności kliniczną manifestację niewydolności układu współczulnego.⁵ Określenie to zostało po raz pierwszy użyte przez Laubry’ego i Doumer⁶ w latach 30. XX wieku, chociaż typowe objawy hipotensji posturalnej opisali wcześniej Bradbury i Eggleston.⁷ Zgodnie z międzynarodowym konsensusem, zatwierdzonym przez najważniejsze towarzystwa kardiologiczne, HO rozpoznaje się w przypadku utrzymującego się obniżenia ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) o co najmniej 20 mm Hg lub obniżenia ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) o co najmniej 10 mm Hg podczas wstawania lub podczas wykonywania testu pionizacyjnego.⁸⁻¹⁰ Istnieją pewne warianty tej powszechnie uznanej definicji, takie jak włączenie w nią bezwzględnego SBP w pozycji stojącej wynoszącego mniej niż 90 mm Hg,⁹ wyższe progi diagnostyczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (spadek SBP i DBP odpowiednio o >30 mm Hg oraz >15 mm Hg),^{8,11} lub opieranie diagnozy wyłącznie na obniżeniu SBP z wykorzystaniem progu z międzynarodowego konsensusu.^{9,12}

Hipotensja ortostatyczna jest wynikiem niezdolności autonomicznego układu nerwowego do utrzymania posturalnej homeostazy hemodynamicznej. Proces ten obejmuje złożone mechanizmy adaptacyjne, w tym ten najważniejszy, czyli odruch z baroreceptorów (RYC. 1).¹³ W przy-

padku spadku ciśnienia tętniczego z krytycznym zaburzeniem perfuzji mózgu skutkującym redukcją utlenowania tkanki mózgu podczas ortostazy, pacjenci mogą zgłaszać zmęczenie, nieostre widzenie, zawroty głowy; może też dochodzić do utraty przytomności.¹⁴ Czasem prowadzić to może do upadków o niewyjaśnionej przyczynie skutkujących urazami.¹⁵⁻¹⁸

Rozpowszechnienie hipotensji ortostatycznej jest większe niż się zwykle uważa. Częstość jej występowania oceniano zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów z różnymi chorobami. Odsetek osób spełniających kryteria diagnostyczne HO rośnie wraz z wiekiem oraz współwystępowaniem chorób przewlekłych, takich jak choroby neurodegeneracyjne, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca, niewydolność nerek, choroby autoimmunologiczne oraz nowotwory.¹⁹⁻²² Częstość występowania HO zależnej od wieku sięga od mniej niż 5% u młodszych pacjentów (<50. rż.) do ponad 20% w pacjentów powyżej 70. roku życia.^{23,24} Jednakże większość pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne HO w badaniach przesiewowych nie ma objawów klinicznych i nie jest świadoma choroby.^{25,26} Do najważniejszych chorób przewlekłych z częstym współwystępowaniem HO zalicza się chorobę Parkinsona (około 50%),²⁷⁻²⁹ nadciśnienie tętnicze (około 15–30%),^{11,24,30} niewydolność serca (8–83%),³¹ cukrzycę (około 20–30%),^{24,32-34} oraz niewydolność nerek (do około 40%),³⁵ które mają związek ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.



RYCINA 2. Kaskada chorób sercowo-naczyniowych oraz dysfunkcja autonomiczna. Hipotensja ortostatyczna jest związana z różnymi mechanizmami biorącymi udział w progresji choroby sercowo-naczyniowej, począwszy od silnego związku z tradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zmianami subklinicznymi na poziomie czynnościowym aż po zwiększone ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego

Skróty: BP – ciśnienie tętnicze krwi

W poniższym artykule omówiono aktualne stanowiska dotyczące tego, jak występowanie HO zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz zgonu w populacji ogólnej.

Rozpoznanie hipotensji ortostatycznej

Ponad 80 lat temu Schellong opisał test aktywnego wstawania jako prostą metodę oceny sprawności autonomicznej regulacji układu sercowo-naczyniowego. Jest on jest stosowana do dziś.³⁶ Współczesne metody obejmują zarówno nieciągły automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (BP) oraz bardziej precyzyjne technologie ciągłych pomiarów nieinwazyjnych³⁷ wykorzystywane podczas testu aktywnego wstawania oraz testu biernej pionizacji.^{38,39} Ten pierwszy jest chętniej stosowany w badaniach populacyjnych²⁵ oraz na zatłoczonych oddziałach ratunkowych, oddziałach szpitalnych lub w gabinetach prywatnych. Drugi z wymienionych testów stanowi bardzo ważny element oceny regulacji autonomicznej układu sercowo-naczyniowego w poradniach diagnostyki omdleń oraz pracowniach diagnostyki autonomicznego układu nerwowego.^{25,40,41} Szczegółowe informacje na temat techniki wykonywania testów ortostatycznych można znaleźć w aktualnych europejskich wytycznych na temat omdleń.^{9,38}

Ryzyko sercowo-naczyniowe w hipotensji ortostatycznej

Koncepcja kontinuum choroby sercowo-naczyniowej określanego jako ciąg zdarzeń, inicjowany przez powiązane oraz niepowiązane czynniki ryzyka, postępujący drogą licznych szlaków i procesów fizjologicznych na poziomie cząsteczkowym i komórkowym, aż do rozwoju schyłkowej choroby serca, została wprowadzona i potwierdzona na podstawie danych naukowych, zgodnie z którymi interwencja na dowolnym etapie tego ciągu zdarzeń może modyfikować przebieg choroby oraz mieć działanie kardioprotekcyjne.⁴² Warto zaznaczyć, że coraz wyraźniej dostrzega się istnienie bezpośredniego związku pomiędzy HO a każdym kolejnym etapem kaskady zdarzeń patofizjologicznych i klinicznych w kontinuum choroby sercowo-naczyniowej (RYC. 2 oraz TAB. 1 i TAB. 2).

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego a powikłania krążeniowe

Hipotensja ortostatyczna stanowi stosunkowo częste zaburzenie u pacjentów hospitalizowanych, chociaż prawdopodobnie bezobjawowa HO pozostaje nierozpoznana u większości pacjentów spotykanych w praktyce klinicznej. Choroba ta zwiększa prawdopodobieństwo nie-

TABELA 1. Podsumowanie badań populacyjnych dotyczących zależności pomiędzy występowaniem hipotensji ortostatycznej a śmiertelnością

Pierwszy autor, kohorta	Rok	Państwo	Badana populacja	Liczba osób	Okres obserwacji, lata	Średnia wieku, lata	Podsumowanie
Raiha i wsp. ⁸⁸	1995	Finlandia	Badanie populacyjne, osoby w wieku podeszłym	318	10	74	HO występowała powszechnie w tej niewyselekcjonowanej populacji osób w wieku podeszłym. Nie stwierdzono innych czynników predysponujących poza nadciśnieniem tętniczym. Rozkurczowa, lecz nie skurczowa HO stanowiła czynnik predykcyjny zwiększenia śmiertelności z przyczyn naczyniowych.
Masaki i wsp., ⁸³ HHP	1998	Hawaje	Badanie populacyjne, Japończycy w wieku podeszłym	3522	4	71–93 ^a	HO jest istotnym niezależnym predyktorem śmiertelności z dowolnej przyczyny; wielkość ortostatycznego spadku ciśnienia tętniczego liniowo koreluje ze śmiertelnością; efekt progowy przy ortostatycznej zmianie DBP >5 mm Hg.
Hossain i wsp. ⁹²	2001	Stany Zjednoczone	Mieszkańcy zakładów opieki	673	1	84	Ani sama HO, ani zmienność SBP w pozycji na wznak nie miały związku ze śmiertelnością.
Sasaki i wsp. ³⁵	2005	Japonia	Pacjenci przygotowujący do rozpoczęcia dializ	304	4	63	HO na wstępnym etapie stosowania hemodializ stanowi niezależny czynnik predykcyjny śmiertelności z dowolnej przyczyny.
Cohen i wsp. ⁹¹	2006	Izrael	Pacjenci oddziałów ratunkowych	814	1	57	W analizie skorygowanej o wiek, u pacjentów >75. rż. z HO obserwowano istotnie wyższą śmiertelność.
Rose i wsp., ²³ ARIC	2006	Stany Zjednoczone	Pacjenci populacji ogólnej w średnim wieku	13 152	13	54	HO stanowi czynnik predykcyjny śmiertelności u osób dorosłych w średnim wieku. Związek ten można jedynie częściowo tłumaczyć występowaniem tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności ogólnej.
Weiss i wsp. ⁹⁰	2006	Izrael	Pacjenci geriatryczni hospitalizowani z powodu ostrych zachorowań	471	3	81	HO jest stosunkowo powszechna wśród osób w wieku podeszłym wypisywanych z oddziałów geriatrycznych po ostrym zachorowaniu, lecz nie wpływa na śmiertelność z dowolnej przyczyny ani związaną z określoną przyczyną.
Verwoert i wsp., ⁸⁷ Rotterdam Study	2008	Holandia	Pacjenci populacji ogólnej	5064	7	68	HO zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca oraz śmiertelności z dowolnej przyczyny u osób w wieku podeszłym. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz zgonu jest wyższe u osób młodszych oraz u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.
Fedorowski i wsp., ⁸⁵ MPP	2010	Szwecja	Badanie populacyjne, pacjenci w średnim wieku	32 068	23	46	HO jest wykrywana u 6% pacjentów w średnim wieku i często jest związana z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą. HO niezależnie zwiększa śmiertelność oraz ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.
Alasgiakrishnan i wsp., ⁸² CHS	2013	Stany Zjednoczone	Badanie populacyjne, osoby w wieku podeszłym	5273	13	74	Wśród pacjentów populacji ogólnej w wieku podeszłym HO nie jest istotnie związana ze śmiertelnością z dowolnej przyczyny lub innymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Jednakże w porównaniu z pacjentami bez HO, dobrani uczestnicy z objawową HO charakteryzowali się wyższym ryzykiem śmiertelności z dowolnej przyczyny lub zdarzeń sercowo-naczyniowych.
Fedorowski i wsp., ⁷⁸ CPP	2013	Szwecja	Pacjenci populacji ogólnej z nadciśnieniem tętniczym	8788	6	52	Po skorygowaniu o tradycyjne czynniki ryzyka, obecność HO miała związek ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń naczyniowo-mózgowych oraz obserwowano tendencję do przewidywania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon oraz choroby sercowo-naczyniowe.

TABELA 1. Podsumowanie badań populacyjnych dotyczących zależności pomiędzy występowaniem hipotensji ortostaticznej a śmiertelnością, cd.

Pierwszy autor, kohorta	Rok	Państwo	Badana populacja	Liczba osób	Okres obserwacji, lata	Średnia wieku, lata	Podsumowanie
Chou i wsp., ⁸⁹ Tajwan NHIRD	2015	Tajwan	Badanie populacyjne, pacjenci w średnim wieku	13 486	4	54	HO była niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu oraz zgonu z dowolnej przyczyny.
Fleg i wsp., ⁵⁴ ACCORD BP	2016	Kanada, Stany Zjednoczone	Uczestnicy obarczeni wysokim ryzykiem z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2	4266	4	62	HO diagnozowana zgodnie z konsensem występowała w ≥ 1 z 3 punktów czasowych u 20% uczestników. Częstość występowania HO nie była związana z przydziałem do grupy leczenia SBP. Występowanie HO było niezależnym markerem całkowitej śmiertelności oraz zgonu lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jednak nie zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub obejmującego je złożonego punktu końcowego.
Ricci i wsp., ⁸⁴ MPP	2017	Szwecja	Badanie populacyjne, pacjenci w średnim wieku	32 628	27	46	Przyjęcia do szpitala z powodu HO niezależnie zapowiadały zwiększoną śmiertelność sercowo-naczyniową, lecz nie z dowolnej przyczyny.
Juraschek i wsp., ⁵⁵ AASK	2018	Stany Zjednoczone	Pacjenci czarnoskórzy z przewlekłą chorobą nerek	1094	4	54	HO jest związana ze zwiększonym ryzykiem dowolnej lub niezakończonym zgonem choroby sercowo-naczyniowej, ale nie ze śmiertelnością z dowolnej przyczyny.
Juraschek i wsp., ⁴³ ARIC	2018	Stany Zjednoczone	Pacjenci populacji ogólnej w średnim wieku	9139	26	54	HO stwierdzona u pacjentów pozaszpitalnych w średnim wieku miała związek ze śmiertelnością z dowolnej przyczyny, występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości oraz subklinicznych chorób sercowo-naczyniowych związanych z miażdżycą.
Yasa i wsp., ⁷³ MDCS	2018	Szwecja	Badanie populacyjne, pacjenci w średnim wieku	30 528	15	58	Przyjęcia do szpitala z powodu HO – co wcześniej uznawane było za zdarzenie mało obciążające, jest markerem wyższego ryzyka chorobowości sercowo-naczyniowej oraz z dowolnej przyczyny i niosą ze sobą niezależną informację prognostyczną. Hospitalizacja z powodu HO jest związana z 14% wzrostem śmiertelności.

a zakres wieku

Skróty: AASK – African American Study of Kidney Disease and Hypertension, ACCORD BP – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure, ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities, CHS – Cardiovascular Health Study, CPP – Captopril Preventive Project, HHP – Honolulu Heart Program, HO – hipotensja ortostaticzna, MDCS – Malmö Diet and Cancer Study, MPP – Malmö Preventive Project, NHIRD – National Health Insurance Research Database, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

korzystnych zdarzeń klinicznych, w tym omdleń i upadków skutkujących urazami.⁴³⁻⁴⁵ Duża częstość występowania HO u pacjentów zinstytucjonalizowanych najprawdopodobniej ma związek ze współwystępowaniem kombinacji różnych czynników sprzyjających hipotensji, takich jak wieku, cukrzyca, nadciśnienia tętniczego, zwężenia tętnic szyjnych, stosowania leków wazoaktywnych, migotania przedsionków, niewydolności nerek.⁴⁶ Cechą wspólną wszystkich wymienionych czynników ryzyka jest ich potencjał do zaburzenia regulacji czynności odruchu z baroreceptorów, co stanowi czynnik pro-

gnostyczny dodatkowej chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.⁴⁷⁻⁴⁹

Typowy pacjent z HO jest osobą starszą z zespołem kruchości oraz licznymi chorobami współistniejącymi, przyjmującą wiele leków.⁵⁰ Cukrzyca może występować nawet u 40% pacjentów z HO, ponieważ stanowi najczęstszą przyczynę neuropatii obwodowej i autonomicznej. Jednak to nadciśnienie tętnicze, a w szczególności nadciśnienie tętnicze w pozycji na wznak⁵¹ jest najpowszechniejszą chorobą przewlekłą u pacjentów z HO o częstości występowania sięgającej 70%, która utrudnia leczenie HO, po-

TABELA 2. Rozkład zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach kohortowych

Pierwszy autor, kohorta	Rok	Zgon z dowolnej przyczyny	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	HF	CAD/MI	Udar mózgu	Migotanie przedsionków	Subkliniczna ASCVD/TOD
Raiha i wsp. ⁸⁸	1995	+	+		+	+		
Masaki i wsp., ⁸³ HHP	1998	+						
Eigenbrodt i wsp., ⁸⁰ ARIC Stroke	2000					+		
Hossain i wsp. ⁹²	2001	+			+	+		
Sasaki i wsp. ³⁵	2005	+						
Cohen i wsp. ⁹¹	2006	+						
Rose i wsp., ²³ ARIC	2006	+	+					
Weiss i wsp. ⁹⁰	2006	+						
Verwoert i wsp., ⁸⁷ Rotterdam Study	2008	+		+	+	+		
Fedorowski i wsp., ⁸⁵ MPP	2010	+			+	+	+	
Fedorowski i wsp., ⁸¹ MPP HF	2010			+				
Jones i wsp., ⁹³ ARIC HF	2012			+				
Agarwal i wsp., ⁷⁴ ARIC	2013						+	
Alasgiakrishnan i wsp., ⁸² CHS	2013	+		+	+	+		
Casiglia i wsp., ⁷⁶ LEOGRA	2013			+	+	+	+	
Fedorowski i wsp., ⁷⁸ CPP	2013	+			+	+		
Chou i wsp., ⁸⁹ Tajwan NHIRD	2015	+			+	+		
Magnusson i wsp., ⁶⁸ MPP	2015							+
Fleg i wsp., ⁵⁴ ACCORD BP	2016	+	+	+	+	+		
Ricci i wsp., ⁸⁴ MPP	2017	+	+					
Jurascherk i wsp., ⁵⁵ AASK	2018	+		+	+	+		
Jurascherk i wsp., ⁴³ ARIC	2018	+	+	+	+	+		+
Ko i wsp., ⁷⁵ FHS	2018						+	
Yasa i wsp., ⁷³ MDSCS	2018	+	+	+	+	+	+	

Skróty: ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą, CAD – choroba niedokrwienna serca, FHS – Framingham Heart Study, HF – niewydolność serca, HHP – Honolulu Heart Program, LEOGRA – Last Evidences of Genetic Risk Factors in the Aged, MI – zawał mięśnia sercowego, TOD – uszkodzenie narządu docelowego; pozostałe: p. TABELA 1

nieważ leczenie jednej choroby może pogarszać przebieg drugiej.⁴⁶

Chociaż leczenie nadciśnienia tętniczego jest zwykle uważane za czynnik ryzyka HO,⁵² to wyniki badania HYTE (Hypertension Heredity in Malmö Evaluation) wykazały, że leki przeciwnadciśnieniowe mogą zmniejszać nieprawidłową odpowiedź ortostatyczną. W szczególności stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym miało związek z mniejszą częstością występowania HO.¹¹ Podobnie w badaniu ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure) – u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, u których celem leczenia było uzyskanie SBP poniżej 120 mm Hg, nie stwierdzono większej częstości występowania lub zapadalności na HO w porównaniu z pacjentami, u których docelowe wartości SBP wynosiły mniej

niż 140 mm Hg. Obserwowano wręcz tendencję do zmniejszonej częstości występowania HO.^{53,54} Co ważne, rozpatrując te wyniki w szerszym kontekście, w dużych badaniach obserwuje się spójność rezultatów (AASK [African American Study of Kidney Disease and Hypertension] u Afroamerykanów z przewlekłą niewydolnością nerek;⁵⁵ SPRINT [Systolic Blood Pressure Intervention Trial] u osób bez udaru mózgu lub cukrzycy w wywiadzie;⁵⁶ oraz w kohorcie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym badania SPS3 [Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes] u dorosłych pacjentów z niedawno przeżytym udarem mózgu [<6 mies.])⁵⁵ w zakresie redukcji częstości występowania HO bez wpływu na objawy ortostatyczne u pacjentów z niższymi docelowymi wartościami SBP. Jedno z możliwych wyjaśnień tego zjawiska jest następujące: redukcja nadciśnienia w pozycji na wznak przez leki przeciwnad-

ciśnieniowe może prowadzić do mniejszej zmiany BP w pozycji stojącej oraz mniejszej częstości wykrywania HO u pacjentów z innymi zaburzeniami autonomicznymi. Należy również pamiętać, że nie ma rozwiązań uniwersalnych i pacjenci w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym i licznymi chorobami współistniejącymi powinni być leczeni ostrożnie z uwzględnieniem większego wyjściowego ryzyka upadków, typowego dla tej grupy pacjentów.⁵⁷

Sugeruje się, że w badaniach interwencyjnych, takich jak SPRINT, liczba raportowanych tam upadków oraz omdleń zakończonych urazem może być zaniżona.⁵⁸ W tym kontekście podawanie leków przeciwnadciśnieniowych na noc, wpływające na nadciśnienie w pozycji na wznak oraz redukujące ryzyko upadków związanych z BP w godzinach porannych, wydaje się mniej szkodliwe, bardziej optymalne w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego i może w przyszłości stać się standardem postępowania.⁵⁹ Należy także pamiętać, że identyfikacja optymalnej docelowej wartości terapeutycznej SBP musi uwzględniać nie tylko HO, upadki, omdlenia oraz ryzyko sercowo-naczyniowe, ale również stan krążenia mózgowego oraz indywidualną aktywność autoregulacji mózgowej.⁵⁷ U pacjentów z HO oraz omdleniem wstrzymanie leków wazodepresyjnych może stanowić jedyną akceptowalną opcję zapobiegającą upadkom i urazom,⁶⁰ co podkreślono w aktualnych wytycznych europejskich dotyczących omdleń.⁹ Tak więc chociaż leczenie przeciwnadciśnieniowe może zmniejszać częstość występowania HO u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, może również zwiększać tendencje do odruchu wazowagalnego oraz ryzyko upadków u podatnych osób.

Choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą

W populacji badania ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), obejmującej pacjentów populacji ogólnej w średnim wieku, HO była silnie związana z subkliniczną chorobą sercowo-naczyniową (czyli podwyższonym poziomem troponiny T mierzonej metodą wysokoczułą oraz N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego typu B, zwiększoną grubością kompleksu intima-media [IMT] oraz obecnością blaszek miażdżycowych), jak również z większym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca oraz udaru mózgu. Związki te były niezależne od tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Co ciekawe, wyjściowa IMT w tętnicach szyjnych u pacjentów z HO oraz bez HO była identyczna (0,80 mm vs 0,73 mm) zarówno w badaniu MDCS-CC (Malmö Diet and Cancer Study Cardiovascular Cohort),⁶¹ jak i w populacji badania ARIC (średnia wieku kolejno 58 lat oraz 54 lata),⁶² co wskazuje na silną walidację zewnętrzną. W badaniu MDCS-CC HO była niezależnie związana z większym stę-

żeniem fibrynogenu w osoczu, którego wzrost o 1 g/l wiązał się z niemal dwukrotnie większym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny, choroby niedokrwiennej serca oraz udaru mózgu.

Hipotensja ortostatyczna jest następstwem zaburzenia homeostazy hemodynamicznej związanej z przedłużonym stresem ortostatycznym, uruchamiającym łańcuch zdarzeń prowadzących do nadmiernej aktywacji układu endotelinowego i kompensacyjnych neuroendokrynych mechanizmów adaptacyjnych, co ostatecznie w dalszej perspektywie wywołuje stan „nadkrzepliwości ortostatycznej”⁶³ oraz występowanie epizodów miażdżycowo-zakrzepowych u podatnych osób.^{64,65} Podsumowując, te dwa uznane czynniki ryzyka śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej, czyli zwiększona IMT oraz podwyższony poziom fibrynogenu, stanowią możliwe wyjaśnienie zwiększonego ryzyka występowania różnorodnych zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem, obserwowanych w HO.⁶¹ Ponadto gromadzone dane sugerują występowanie istotnej dwukierunkowej zależności pomiędzy zaburzoną hemostazą i zapaleniem (oba procesy są regulowane przez HO) w patofizjologii procesów miażdżycowo-zakrzepowych.^{66,67}

Przedstawione dowody naukowe sugerują, że HO jest silnie związana z kliniczną i subkliniczną chorobą sercowo-naczyniową. Jej identyfikacja u pacjentów ambulatoryjnych w średnim wieku może wymagać dalszej stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i przyczynić się do poprawy jej wartości prognostycznej.⁴³ Nadal jednak nie ustalono, czy HO jest markerem prognostycznym zwiększonego ryzyka niekorzystnych wyników leczenia, pośrednią zmienną w przyczynowo-skutkowym ciągu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, prostą metodą oceny ciężkości choroby, czy niezależnym mechanizmem przyczynowym.⁶⁵

Przerost lewej komory oraz przebudowa strukturalna serca

Hipotensja ortostatyczna stanowi zwiastun zmian czynnościowych i strukturalnych serca, w tym przerostu lewej komory serca (LVH), dysfunkcji rozkurczowej oraz redukcji obciążenia wstępnego prawej komory. Efekt ten jest niezależny od tradycyjnych czynników ryzyka wśród pacjentów w średnim wieku.⁶⁸⁻⁷¹

Występowanie LVH u pacjentów z HO może wynikać z: 1) wyraźnej zmienności dziennego BP oraz nadciśnienia w godzinach nocnych; 2) nadciśnienia tętniczego; oraz 3) nadmiernej aktywacji mechanizmów neuroendokrynych prowadzącej do wzrostu masy lewej komory serca poprzez bezpośrednie działanie na mięsień sercowy lub poprzez ich działanie na naczynia. Wraz ze zwiększoną sztywnością tętnic, LVH prawdopodobnie odpowiada za zaburzoną czynność rozkurczową u pacjentów z HO.

Migotanie przedsionków

Napadowe migotanie przedsionków było związane ze współistnieniem HO w kilku niezależnych badaniach epidemiologicznych.⁷²⁻⁷⁶ Uważa się, że zarówno przebudowa serca, jak i nieprawidłowa aktywacja neuroendokrynną w następstwie niestabilności BP leżą u podstaw tej zależności. Choć trudno dowieść zależności przyczynowo-skutkowej, to niezbędne jest prowadzenie dalszych badań, aby dowiedzieć się, czy interwencje zapobiegające i leczące HO mogą poprawiać wyniki leczenia migotania przedsionków.

Choroba niedokrwienna serca oraz zawał mięśnia sercowego

Zwiększoną częstość występowania incydentów wieńcowych obserwowano wśród pacjentów z HO w dużych populacyjnych badaniach kohortowych, a także u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.^{25,43,73,77,78} Istnieje hipoteza zakładająca, że aktywacja neuroendokrynną i zapalna, dysfunkcja wieńcowa, LVH, nadciśnienie tętnicze w pozycji na wznak⁷⁹ oraz inne nieokreślone dotychczas czynniki przyczyniają się do zwiększonego ryzyka zdarzeń wieńcowych w HO.

Udar mózgu

Udar mózgu i choroba niedokrwienna serca częściej występują wśród pacjentów z HO^{43,73,77,78,80} i zjawisko to ma najpewniej wspólne mechanizmy. W obecności HO choroby te występują w młodszych rocznikach, w porównaniu do osób bez HO.

Niewydolność serca

Wystąpienie HO, zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, jest predyktorem rozwoju niewydolności serca stanowiącej częstą końcową fazę kontinuum choroby sercowo-naczyniowej.^{43,54,73,81,82} Jak przedstawiono na RYCINIE 2, wszystkie czynniki biorące udział w kaskadzie zdarzeń w chorobie sercowo-naczyniowej oraz te związane z wystąpieniem sercowo-naczyniowej dysfunkcji autonomicznej prowadzą do postępujących zmian w mięśniu sercowym, a w konsekwencji – do niewydolności serca.

Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z dowolnej przyczyny

Opublikowano metaanalizę⁶⁵ oraz liczne badania^{25,35,43,54,55,65,73,78,80,82-92} jednoznacznie wskazujące na zwiększoną śmiertelność wśród pacjentów z HO. Dowody takie uzyskano zarówno drogą badań przesiewowych (kohorty populacyjne), jak i w grupach, w których obecność charakterystycznych objawów weryfikowano laboratoryjnymi badaniami układu autonomicznego (TAB. 1). Kwestia dysfunkcji autonomicznej nie była jednak traktowana wystarczająco priorytetowo w dotychczas przeprowadzonych badaniach. Wyszukiwanie w bazie PubMed (stan na 31 października 2019 r.) artykułów ze słowami kluczowymi: „cukrzyca”, „nadciśnienie tętnicze”, „hipotensja ortostatyczna” plus „śmiertelność” przyniosło odpowiednio 63 038, 58 140 oraz 445 wyników, co wskazuje na wyraźną dysproporcję pomiędzy pierwszymi dwiema choroba-

mi a HO. Tak więc istnieje ogromna luka w wiedzy – badania obserwacyjne wskazują na wyraźniej zwiększone ryzyko zgonu u chorych z HO lub sercowo-naczyniową dysfunkcją autonomiczną. Brakuje jednak badań podstawowych i interwencyjnych.

Wnioski

Hipotensja ortostatyczna stanowi kluczowy objaw sercowo-naczyniowej dysfunkcji autonomicznej. Coraz więcej mówi się o tym, że niezależnie od objawów występuje bezpośrednia zależność pomiędzy HO i każdym etapem kontinuum choroby sercowo-naczyniowej, prowadzącej ostatecznie do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Hipotensja ortostatyczna jest również związana z klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi, m.in. omdleniami, upadkami, złamaniami, co znacznie komplikuje prewencję czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z HO. Niemniej ten aspekt zdrowia sercowo-naczyniowego skupia wystarczająco dużo uwagi. Niezbędne są dalsze badania mające na celu ustalenie sposobów postępowania, które pozwoliłyby zapobiegać HO i jej powikłaniom, a przy tym nie szkodziłyby pacjentom z tej dużej, a zarazem zróżnicowanej grupy.

INFORMACJE O ARTYKULE

KONFLIKT INTERESÓW: AF otrzymywał wynagrodzenie od Medtronic, Inc. oraz Biotronic niezwiązane z powyższą publikacją. RS otrzymywał wynagrodzenie i inne od Medtronic, Inc. oraz Abbott Laboratories niezwiązane z powyższą publikacją. RS jest członkiem biura rzecznika Abbott Laboratories oraz udziałowcem Boston Scientific, Edwards Lifesciences oraz AstraZeneca Plc. Autorzy deklarują brak innych związków lub aktywności, które mogłyby potencjalnie wpływać na treść powyższej publikacji.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Fedorowski A, Ricci F, Sutton R. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Kardiol Pol.* 2019; 22; 77: 1020–1027. doi: 10.33963/KP.15055.

Tłumaczył: lek. Kamil Polok

PIŚMIENNICTWO

- 1 Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 848–860.
- 2 Ziemssen T, Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010; 289: 74–80.
- 3 Goldstein DS, Robertson D, Esler M i wsp. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 753–763.
- 4 Spallone V, Ziegler D, Freeman R i wsp. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27: 639–653.
- 5 Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation.* 2009; 119: 139–146.
- 6 Laubry C, Doumer E. L'hypotension orthostatique [in French]. *Presse Méd.* 1932; 40: 17–20.
- 7 Bradbury S, Eggleston C. Postural hypotension: a report of three cases. *Am Heart J.* 1925; 1: 73–86.
- 8 Freeman R, Wieling W, Axelrod FB i wsp. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011; 21: 69–72.
- 9 Brignole M, Moya A, de Lange FJ i wsp. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018; 39: 1883–1948.
- 10 Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG i wsp. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the evaluation and management of patients with syncope: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 620–663.
- 11 Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens.* 2009; 27: 976–982.

- 12 Fedorowski A, Hamrefors V, Sutton R i wsp. Do we need to evaluate diastolic blood pressure in patients with suspected orthostatic hypotension? *Clin Auton Res.* 2017; 27: 167–173.
- 13 Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J Clin Pharmacol.* 1994; 34: 375–386.
- 14 Bachus E, Holm H, Hamrefors V i wsp. Monitoring of cerebral oximetry during head-up tilt test in adults with history of syncope and orthostatic intolerance. *Europace.* 2018; 20: 1535–1542.
- 15 Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 451–458.
- 16 Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG i wsp. Causes of persistent dizziness in elderly patients in primary care. *Ann Fam Med.* 2010; 8: 196–205.
- 17 van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, Wieling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Neurol.* 2009; 5: 438–448.
- 18 Finucane C, O'Connell MD, Donoghue O i wsp. Impaired orthostatic blood pressure recovery is associated with unexplained and injurious falls. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65: 474–482.
- 19 Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2008; 18 (suppl 1): 8–13.
- 20 Benvenuto LJ, Krakoff LR. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2011; 24: 135–144.
- 21 Goodman BP, Crepeau A, Dhawan PS i wsp. Spectrum of autonomic nervous system impairment in Sjögren syndrome. *Neurologist.* 2017; 22: 127–130.
- 22 Li J, Li Y, Xing S i wsp. Orthostatic hypotension and albuminocytologic dissociation as primary manifestations of the paraneoplastic syndrome. *Eur Neurol.* 2018; 80: 78–81.
- 23 Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ i wsp. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 571–578.
- 24 Rutan GH, Hermanson B, Bild DE i wsp. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension.* 1992; 19: 508–519.
- 25 Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B i wsp. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project). *Eur Heart J.* 2010; 31: 85–91.
- 26 Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med.* 2013; 273: 322–335.
- 27 Senard JM, Raï S, Lapeyre-Mestre M i wsp. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63: 584–589.
- 28 Allcock LM, Ulliyar K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 1470–1471.
- 29 Matinoli M, Korpelainen JT, Korpelainen R i wsp. Orthostatic hypotension, balance and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24: 745–751.
- 30 Wu JS, Yang YC, Lu FH i wsp. Population-based study on the prevalence and correlates of orthostatic hypotension/hypertension and orthostatic dizziness. *Hypertens Res.* 2008; 31: 897–904.
- 31 Gorelik O, Feldman L, Cohen N. Heart failure and orthostatic hypotension. *Heart Fail Rev.* 2016; 21: 529–538.
- 32 Wu JS, Yang YC, Lu FH i wsp. Population-based study on the prevalence and risk factors of orthostatic hypotension in subjects with pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 69–74.
- 33 Zhou Y, Ke SJ, Qiu XP, Liu LB. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e8004.
- 34 Gaspar L, Kruzliak P, Komornikova A i wsp. Orthostatic hypotension in diabetic patients-10-year follow-up study. *J Diabetes Complications.* 2016; 30: 67–71.
- 35 Sasaki O, Nakahama H, Nakamura S i wsp. Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 377–381.
- 36 Fanciulli A, Campese N, Wenning GK. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries. *Clin Auton Res.* 2019; 29: 363–366.
- 37 Eeftink Schattenkerk DW, van Lieshout JJ, van den Meiracker AH i wsp. Nexfin noninvasive continuous blood pressure validated against Riva-Rocci/Korotkoff. *Am J Hypertens.* 2009; 22: 378–383.
- 38 Brignole M, Moya A, de Lange FJ i wsp. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018; 39: e43–e80.
- 39 Finucane C, van Wijnen VK, Fan CW i wsp. A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clin Auton Res.* 2019; 29: 427–441.
- 40 Kenny RA, Brignole M, Dan GA i wsp. Syncope Unit: rationale and requirement – the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015; 17: 1325–1340.
- 41 Jones PK, Gibbons CH. The role of autonomic testing in syncope. *Auton Neurosci.* 2014; 184: 40–45.

- 42 Dzaou VJ, Antman EM, Black HR i wsp. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114: 2850–2870.
- 43 Juraschek SP, Daya N, Appel LJ i wsp. Orthostatic hypotension and risk of clinical and subclinical cardiovascular disease in middle-aged adults. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e008884.
- 44 Johansson M, Ricci F, Di Martino G i wsp. Cardiovascular biomarkers predict fragility fractures in older adults. *Heart*. 2019; 105: 449–454.
- 45 Shibao C, Biaggioni I. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2010; 56: 1042–1044.
- 46 Shibao C, Grijalva CG, Raj SR i wsp. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med*. 2007; 120: 975–980.
- 47 Ormezzano O, Cracowski JL, Quesada JL i wsp. Evaluation of the prognostic value of BARoreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study. *J Hypertens*. 2008; 26: 1373–1378.
- 48 Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr i wsp. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996; 94: 2850–2855.
- 49 La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI i wsp. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998; 351: 478–484.
- 50 Biaggioni I. Orthostatic hypotension in the hypertensive patient. *Am J Hypertens*. 2018; 31: 1255–1259.
- 51 Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I i wsp. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS); endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res*. 2018; 28: 355–362.
- 52 Karas M, Laroche P, LeBlanc RA i wsp. Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10: 97–104.
- 53 Aronow WS. Orthostatic hypotension in diabetics in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Blood Pressure Trial. *Hypertension*. 2016; 68: 851–852.
- 54 Fleg JL, Evans GW, Margolis KL i wsp. Orthostatic hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Blood Pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. *Hypertension*. 2016; 68: 888–895.
- 55 Juraschek SP, Appel LJ, Miller ER 3rd i wsp. Hypertension treatment effects on orthostatic hypotension and its relationship with cardiovascular disease. *Hypertension*. 2018; 72: 986–993.
- 56 SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK i wsp. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2103–2116.
- 57 Finucane C, Kenny RA. Falls risk, orthostatic hypotension, and optimum blood pressure management: is it all in our heads? *Am J Hypertens*. 2017; 30: 115–117.
- 58 Sexton DJ, Canney M, O'Connell MDL i wsp. Injurious falls and syncope in older community-dwelling adults meeting inclusion criteria for SPRINT. *JAMA Intern Med*. 2017; 177: 1385–1387.
- 59 Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M i wsp. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2019 Oct 22. [Epub ahead of print].
- 60 Solari D, Tesi F, Unterhuber M i wsp. Stop vasodepressor drugs in reflex syncope: a randomised controlled trial. *Heart*. 2017; 103: 449–455.
- 61 Fedorowski A, Ostling G, Persson M i wsp. Orthostatic blood pressure response, carotid intima-media thickness, and plasma fibrinogen in older nondiabetic adults. *J Hypertens*. 2012; 30: 522–529.
- 62 Rose KM, Holme I, Light KC i wsp. Association between the blood pressure response to a change in posture and the 6-year incidence of hypertension: prospective findings from the ARIC study. *J Hum Hypertens*. 2002; 16: 771–777.
- 63 Montalcini T, Gorgone G, Pujia A. Association between pulse pressure and subclinical carotid atherosclerosis in normotensive and hypertensive post-menopausal women. *Clin Exp Hypertens*. 2009; 31: 64–70.
- 64 Berger R, Pacher R. The role of the endothelin system in myocardial infarction – new therapeutic targets? *Eur Heart J*. 2003; 24: 294–296.
- 65 Ricci F, Fedorowski A, Radico F i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1609–1617.
- 66 Johansson M, Ricci F, Aung N i wsp. Proteomic profiling for cardiovascular biomarker discovery in orthostatic hypotension. *Hypertension*. 2018; 71: 465–472.
- 67 Johansson M, Ricci F, Aung N i wsp. Inflammatory biomarker profiling in classical orthostatic hypotension: insights from the SYSTEMA cohort. *Int J Cardiol*. 2018; 259: 192–197.
- 68 Magnusson M, Holm H, Bachus E i wsp. Orthostatic hypotension and cardiac changes after long-term follow-up. *Am J Hypertens*. 2016; 29: 847–852.
- 69 Ali A, Holm H, Molvin J i wsp. Autonomic dysfunction is associated with cardiac remodelling in heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2018; 5: 46–52.
- 70 Fan XH, Wang Y, Sun K i wsp. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010; 23: 829–837.
- 71 Maule S, Milan A, Grosso T i wsp. Left ventricular hypertrophy in patients with autonomic failure. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 1049–1054.
- 72 Fedorowski A, Hedblad B, Engström G i wsp. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. *J Intern Med*. 2010; 268: 383–389.
- 73 Yasa E, Ricci F, Magnusson M i wsp. Cardiovascular risk after hospitalisation for unexplained syncope and orthostatic hypotension. *Heart*. 2018; 104: 487–493.
- 74 Agarwal SK, Alonso A, Whelton SP i wsp. Orthostatic change in blood pressure and incidence of atrial fibrillation: results from a bi-ethnic population based study. *PLoS One*. 2013; 8: e79030.
- 75 Ko D, Preis SR, Lubitz SA i wsp. Relation of orthostatic hypotension with new-onset atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2018; 121: 596–601.
- 76 Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S i wsp. Orthostatic hypotension does not increase cardiovascular risk in the elderly at a population level. *Am J Hypertens*. 2014; 27: 81–88.
- 77 Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B i wsp. Consequences of orthostatic blood pressure variability in middle-aged men (The Malmö Preventive Project). *J Hypertens*. 2010; 28: 551–559.
- 78 Fedorowski A, Wahlstrand B, Hedner T, Melander O. Systolic and diastolic component of orthostatic hypotension and cardiovascular events in hypertensive patients: the Captopril Prevention Project. *J Hypertens*. 2014; 32: 75–81.
- 79 Fagard RH, Celis H, Thijs L i wsp. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008; 51: 55–61.
- 80 Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ i wsp. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke*. 2000; 31: 2307–2313.
- 81 Fedorowski A, Engström G, Hedblad B, Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö preventive project. *Am J Hypertens*. 2010; 23: 1209–1215.
- 82 Alagiakrishnan K, Patel K, Desai RV i wsp. Orthostatic hypotension and incident heart failure in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69: 223–230.
- 83 Masaki KH, Schatz JJ, Burchfiel CM i wsp. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998; 98: 2290–2295.
- 84 Ricci F, Manzoli L, Sutton R i wsp. Hospital admissions for orthostatic hypotension and syncope in later life: insights from the Malmö Preventive Project. *J Hypertens*. 2017; 35: 776–783.
- 85 Fedorowski A, Hedblad B, Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26: 537–546.
- 86 Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL i wsp. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2006; 114: 630–636.
- 87 Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A i wsp. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 1816–1820.
- 88 Raiha I, Luotonen S, Piha J i wsp. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med*. 1995; 155: 930–935.
- 89 Chou RH, Liu CJ, Chao TF i wsp. Association between orthostatic hypotension, mortality, and cardiovascular disease in Asians. *Int J Cardiol*. 2015; 195: 40–44.
- 90 Weiss A, Beloosesky Y, Kornowski R i wsp. Influence of orthostatic hypotension on mortality among patients discharged from an acute geriatric ward. *J Gen Intern Med*. 2006; 21: 602–606.
- 91 Cohen E, Grossman E, Sapoznikov B i wsp. Assessment of orthostatic hypotension in the emergency room. *Blood Press*. 2006; 15: 263–267.
- 92 Hossain M, Ooi WL, Lipsitz LA. Intra-individual postural blood pressure variability and stroke in elderly nursing home residents. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 488–494.
- 93 Jones CD, Loehr L, Franceschini N i wsp. Orthostatic hypotension as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2012; 59: 913–918.