https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3662

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Обоснование и дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного исследования вариантов, вариабельности, ассоциаций, прогностического значения ортостатических реакций при сердечной недостаточности (GRAVITY-HF)

Шляхто Е. В.[1], Виллевальде С. В.[1], Соловьева А. Е.[1], Звартау Н. Э.[1], Ситникова М. Ю.[1], Федорова Д. Н.[1], Виноградова Н. Г.[2,3], Фомин И. В.[2]

Сердечная недостаточность (СН) — одна из ведущих причин смертности взрослого населения. Высокий риск смерти обусловливает необходимость углубленного изучения патофизиологических механизмов, стратификации пациентов по риску неблагоприятных исходов и поиска возможных методов улучшения прогноза. Одним из неблагоприятных прогностических факторов может быть неадекватный гемодинамический ответ в ортостазе. Известно, что ортостатическая гипотония (ОГ) является независимым предиктором многих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности СН, и смертности. В одноцентровом исследовании пациентов с СН уровень систолического артериального давления в ортостазе предсказывал риск отдаленных неблагоприятных событий. Тем не менее, имеющиеся данные об ортостатических реакциях (ОР) при СН ограниченны и противоречивы. Их анализ и обобщение затруднены ввиду гетерогенности популяций и отсутствия единого подхода к определению ОГ и методике проведения исследований. В связи с этим актуально проведение крупного исследования ОР в популяции пациентов с СН (стабильной и декомпенсированной). Представлены обоснование и дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного исследования, цель которого — определение клинической и прогностической значимости ОР у пациентов с СН.

Ключевые слова: ортостатическая гипотония, сердечная недостаточность, артериальное давление.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород; [3]Городской центр лечения ХСН, ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 38, Нижний Новгород, Россия.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, СКФО, ПФО, ЮФО, главный внештатный специалист кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Виллевальде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Соловьева А. Е.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Звартау Н. Э. — к.м.н., заместитель генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Федорова Д. Н. — аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-8392-7386, Виноградова Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, руководитель Городского центра лечения, ORCID: 0000-0002-3391-7937, Фомин И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика, директор института терапии, ORCID: 0000-0003-0258-5279.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anzhela.soloveva@yahoo.com

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОГ — ортостатическая гипотония, ОР — ортостатические реакции, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 16.12.2019
Рецензия получена 21.12.2019
Принята к публикации 25.12.2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Шляхто Е. В., Виллевальде С. В., Соловьева А. Е., Звартау Н. Э., Ситникова М. Ю., Федорова Д. Н., Виноградова Н. Г., Фомин И. В. Обоснование и дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного исследования вариантов, вариабельности, ассоциаций, прогностического значения ортостатических реакций при сердечной недостаточности (GRAVITY-HF). *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(1):3662
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3662

Rationale and design of multicenter prospective observational study of types, GRAde, VariabilITY, associations and prognosis of orthostatic responses in Heart Failure (GRAVITY-HF)

Shlyakhto E. V.[1], Villevalde S. V.[1], Soloveva A. E.[1], Zvartau N. E.[1], Sitnikova M. Yu.[1], Fedorova D. N.[1], Vinogradova N. G.[2,3], Fomin I. V.[2]

Heart failure (HF) is one of the leading causes of adult mortality. Increased risk of death determines need for better understanding of the pathophysiological mechanisms, predictive risk stratification models and applicable methods to improve prognosis. One of the unfavorable prognostic factors may be an inadequate hemodynamic response to orthostatic stress. Orthostatic hypotension (OH) is known to be an independent predictor of many cardiovascular diseases, particularly HF, and death. Single-center study of HF population revealed that systolic blood pressure within 3-5 minutes after standing up may be a predictor of long-term unfavorable outcomes. Nevertheless, data about OH in patients with HF are limited and inconsistent due to heterogeneity of populations and different methodology in published studies. In this regard, a population-based study of the orthostatic response in patients with HF (stable and decompensated) is needed. The article describes the rationale and design of a multicenter prospective observational study aimed to assess the clinical and prognostic significance of orthostatic responses in HF patients.

Key words: orthostatic hypotension, heart failure, blood pressure.

Relationships and Activities: not.

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [2]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; [3]Heart Failure Therapy Center, City Clinical Hospital № 38, Nizhny Novgorod, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Soloveva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Fedorova D. N. ORCID: 0000-0001-8392-7386, Vinogradova N. G. ORCID: 0000-0002-3391-7937, Fomin I. V. ORCID: 0000-0003-0258-5279.

Received: 16.12.2019 **Revision Received:** 21.12.2019 **Accepted:** 25.12.2019

For citation: Shlyakhto E. V., Villevalde S. V., Soloveva A. E., Zvartau N. E., Sitnikova M. Yu., Fedorova D. N., Vinogradova N. G., Fomin I. V. Rationale and design of multicenter prospective observational study of types, GRAde, VariabilITY, associations and prognosis of orthostatic responses in Heart Failure (GRAVITY-HF). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3662
doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3662

Хроническая сердечная недостаточность (СН) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Старение населения будет способствовать еще более широкому распространению СН [1]. По прогнозам, за период с 2012 по 2030гг распространенность СН увеличится на 46% [2].

Несмотря на наличие терапии с доказанным положительным влиянием на прогноз, остаточный риск смерти от СН остается высоким, в связи с чем актуально изучение патофизиологических механизмов осложнений СН, стратификация пациентов по риску неблагоприятных исходов, а также поиск возможных методов улучшения прогноза. Одним из прогностических факторов может быть неадекватный гемодинамический ответ в ортостазе.

Накапливаются данные о независимом прогностическом значении ортостатической гипотонии (ОГ) в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. По данным метаанализа 13 проспективных исследований (n=121913, средний период наблюдения 6 лет), ОГ ассоциирована с повышением риска ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, а также смерти от любой причины у пожилых пациентов [3]. Недавний анализ данных проспективного наблюдательного исследования ARIC (n=9139, средний возраст 54±5,7 лет, без сердечно-сосудистых заболеваний) показал, что это верно и для пациентов среднего возраста: ОГ была ассоциирована со значимым повышением риска развития ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, смерти от ИБС и смерти от любой причины [4]. В метаанализе Ricci F, et al. ОГ была ассоциирована со значительным повышением риска развития СН [3], что согласуется с данными другого метаанализа 15 проспективных наблюдательных исследований [5] и анализа исследования ARIC среди пациентов среднего возраста [4]. Кроме того, показано неблагоприятное прогностическое значение уровня систолического артериального давления (САД), измеренного на 3-5 мин ортостаза, как на выживаемость пациентов, так и на риск госпитализации из-за СН, что позволило включить параметр в калькулятор прогнозирования однолетней выживаемости больных с СН с низкой фракцией выброса левого желудочка [6-7].

Изучение ортостатических реакций (ОР) у пациентов с СН не получило должного клинического и научного внимания как в России, так и в мире. Ортостатическая проба не включена в необходимые методы обследования ни в одних отечественных и зарубежных рекомендациях по СН, опубликованных в последние годы [8-11]. Данные о частоте ОГ в популяции пациентов с СН ограничены. По данным обзора литературы Gorelik O, et al. [12], в 13 небольших исследованиях (количество участников от 8 до 180 человек), частота ОГ у пациентов с СН варьирует от 8 до 83%, при этом использовались гетерогенные определения ОГ. В четырех исследованиях с тилт-тестом ОГ определялась как снижение среднего АД более чем на 10%, как любое снижение АД или в соответствии с традиционным определением — как снижение САД на 20 мм рт.ст. или диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст. В трёх исследованиях с активной ортостатической пробой оценивалось только САД через 2, 3 и 10 мин ортостаза, а в одном — АД при переходе в положение сидя. Кроме того, в 8 исследованиях пациенты были амбулаторными (стабильная СН), а в 5 — госпитализированы в стационар, однако часть пациентов — без декомпенсации СН. В некоторые исследования включались только пожилые пациенты. В небольшом пилотном проекте [13] была продемонстрирована коррекция ОГ при смене фуросемида на торасемид. В крупных же исследованиях ассоциации ОГ с клинико-лабораторными параметрами и терапией при СН практически не изучались, несмотря на то, что многие препараты, применяемые в терапии СН (диуретики, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы), могут индуцировать ОГ [14].

Тенденция к расширению скрининга на ОГ в общей популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями находит отражение в современных клинических рекомендациях. Так, если в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2013г по артериальной гипертонии [15] проведение ортостатической пробы было рекомендовано пациентам высокого риска развития ОГ (пожилые, пациенты с сахарным диабетом и иными состояниями, часто ассоциирующимися с ОГ), то в рекомендациях 2018г [16]

измерение АД при переходе из положения сидя в положение стоя рекомендовано всем пациентам на первом визите для выявления ОГ, а группам высокого риска ОГ — на каждом последующем визите. По данным литературы, распространенность ОГ в общей популяции колеблется от 6% до 35% [17-20]. С учетом гетерогенности популяции — за счет разного возраста, наличия сопутствующих заболеваний и структурной патологии левого желудочка и различных режимов терапии, а также противоречивых данных литературы, сложно судить о частоте ОГ при СН.

Изучение ассоциаций ОР с фенотипом и тяжестью СН, статусом гидратации, лекарственной терапией и сопутствующими заболеваниями позволит предположить их возможные патофизиологические механизмы, обосновать дополнительное обследование, коррекцию терапии СН или назначение специфического лечения ОГ, а в случае подтверждения прогностической роли ОГ — дать простой и недорогой метод стратификации пациентов по риску неблагоприятных исходов. Таким образом, актуально проведение многоцентрового исследования для оценки вариантов ортостатического ответа при стабильной и декомпенсированной СН, их распространенности, вариабельности, клинико-инструментальных ассоциаций и прогностической значимости.

Цель исследования: определить клиническую и прогностическую значимость ортостатических реакций у пациентов с СН.

Задачи исследования: в многоцентровом проспективном 6-месячном наблюдательном исследовании у пациентов с СН:

1. Изучить паттерны ОР при выполнении активной ортостатической пробы, их частоту и вариабельность;
2. Изучить ассоциации ОР с фенотипом и тяжестью СН, статусом гидратации, лекарственной терапией, сопутствующими заболеваниями;
3. Оценить прогностическое значение ОР в отношении риска наступления смерти от всех причин, повторных госпитализаций с СН и комбинированной конечной точки в течение 6 мес. наблюдения.

Материал и методы

Популяция. В соответствии с протоколом, в исследование включаются мужчины и женщины ⩾18 лет с документированным диагнозом СН [9] и наличием в течение предшествующих 12 мес. как минимум одной госпитализации по поводу декомпенсации СН с потребностью во внутривенном введении диуретиков. Необходимость подтверждения диагноза СНсФВ повышением уровня N-терминального предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) была исключена из критериев включения в исследование ввиду заявленной центрами-участниками ограниченной возможности рутинного его определения. В исследование не включаются пациенты с острым коронарным синдромом, кардиохирургическим вмешательством, выполненным в течение 1 мес. до включения или планируемым в течение ближайших 6 мес., с анамнезом амилоидоза, известным онкологическим заболеванием, тяжелым заболеванием опорно-двигательного аппарата, не позволяющим пациенту принимать устойчивое положение стоя в течение 5 мин, первичным заболеванием нервной системы, ассоциированным с автономной дисфункцией, выраженным когнитивным дефицитом и другими состояниями, которые по мнению врача-исследователя препятствуют участию в исследовании.

Определение ортостатической гипотонии и постуральной тахикардии. ОГ определяется как стойкое снижение САД на 20 мм рт.ст. или ДАД на 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода из положения лежа в положение стоя, а постуральная тахикардия — как повышение частоты сердечных сокращений более, чем на 30 уд./мин [21].

Методика проведения ортостатической пробы. Согласно протоколу, предполагается четырехкратное измерение АД после 5-минутного пребывания в положении лежа и измерение АД на 1, 3 и 5 мин после перехода в положение стоя с регистрацией симптомов и времени их возникновения при выполнении пробы.

Дизайн исследования. GRAVITY-HF — наблюдательное многоцентровое исследование ОР в двух параллельных группах: декомпенсированной СН в стационаре и стабильной СН на амбулаторном этапе. Исполнители — врачи-кардиологи (рис. 1, 2). Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом координационного центра и центров-участников исследования. Протокол исследования не предусматривает единого алгоритма вмешательства в случае выявления ОГ у пациента с СН. Изменение терапии будет осуществляться по усмотрению лечащего врача.

В исследование последовательно включаются пациенты, удовлетворяющие критериям отбора, проводятся процедуры исследования (согласно протоколу), в течение 6 мес. осуществляются очные визиты или телефонные контакты для сбора информации об исходах.

На этапе отбора в исследование пациенту описывается цель и задачи исследования, подробно разъясняются все риски и польза от участия. В случае согласия участвовать в исследовании пациент подписывает 2 экземпляра информированного согласия и получает один экземпляр информированного согласия на руки, а также получает на руки форму, содержащую информацию для участника исследова-

Рис. 1. Дизайн исследования в группе стабильной СН.

Рис. 2. Дизайн исследования в группе декомпенсированной СН.

ния. На визитах проводится общий осмотр, антропометрия, выявление симптомов и признаков СН, оценка сопутствующей терапии и результатов инструментального обследования, ортостатическая проба в соответствии с протоколом. В группе декомпенсированной СН первый визит проводится при поступлении в стационар, дополнительные визиты — на 3 и 5 сут. госпитализации и в день выписки из стационара. На визите при выписке оценивается объем и характер диуретической терапии. Данные каждого визита заносятся в специально разработанные для каждого визита индивидуальные регистрационные карты пациента.

Проспективная часть предполагает наблюдение пациентов с повторными визитами и проведением ортостатической пробы через 1, 3 и 6 мес. после 1 визита у амбулаторных пациентов и выписки из стационара у госпитализированных пациентов. В течение наблюдения оценивается прогностическое значение ОР в отношении риска отдаленных исходов — смерти от всех причин, повторных госпитализаций с СН и комбинированной конечной точки. Планируемые сроки включения в исследование: до апреля 2020г, ориентировочный объем выборки — 500 человек.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных будет проводиться с использованием стан-

дартных методов описательной статистики. Помимо оценки частоты ОР, в данном исследовании планируется оценка их вариабельности и распределения пациентов по типам ответа в ортостатической пробе (нормальный ответ, ортостатическая гипотония, ортостатическая гипертония, постуральная тахикардия) с построением траектории АД и частоты сердечных сокращений в течение 5 мин ортостатической пробы. Будут оценены клинико-лабораторные ассоциации различных вариантов ОР, а также ассоциации с исходами (построение кривых выживаемости Каплана-Мейера в подгруппах). Для оценки прогностической значимости изменения АД в ортостазе (в качестве непрерывной величины) и ОР (в качестве дискретной величины) на риск наступления переменных интереса будут использованы одно- и многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса. Выбор включенных в модели переменных будет осуществлен с учетом статистической значимости их ассоциаций с исходами в данном исследовании и прогностической значимости по данным литературы. Предельно допустимое количество переменных для многофакторной модели — не более 1 на каждые 5 переменных интереса. Показатель $p<0,05$ считается значимым.

Текущий статус исследования. В настоящее время продолжается набор пациентов, проводится предварительный анализ данных. Представление окончательных результатов запланировано на декабрь 2020г.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):E67-E492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
2. He idenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association. Circ Hear Fail. 2013;6(3):606-19. doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a.
3. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. Eur Heart J. 2015;36(25):1609-17. doi:10.1093/eurheartj/ehv093.
4. Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, et al. Orthostatic Hypotension and Risk of Clinical and Subclinical Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults. J Am Heart Assoc. 2018;7(10). doi:10.1161/JAHA.118.008884.
5. Min M, Shi T, Sun C, et al. Orthostatic hypotension and the risk of atrial fibrillation and other cardiovascular diseases: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. J Clin Hypertens. 2019;21(8):1221-7. doi:10.1111/jch.13613.
6. Prokopova LV, Sitnikova MY. Calculator "Available prognosis": Method of evaluation for predicting survival of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Kardiologiia. 2018;58(5S):30-36. (In Russ.) Прокопова ЛВ, Ситникова МЮ. Калькулятор "Доступный прогноз" — способ качественной оценки выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2018;58(5S):30-6. https://doi.org/10.18087/cardio.2438.
7. Sitnikova MY, Bortsova MA, Galenko VL, et al. Continuum stages for prognosis improvement in different subgroups of heart failure patients: from the organization of management and optimization of physical rehabilitation program to specification of risk factors. Translational Medicine. 2015;(5):62-72. (In Russ.) Ситникова МЮ, Борцова МА, Галенко ВЛ и др. Этапы континуума для улучшения прогноза в разных подгруппах больны ХСН: от организации менеджмента и оптимизации программы физической реабилитации к уточнению доступных для исследования факторов риска. Трансляционная медицина. 2015;(5):62-72. doi:10.18705/2311-4495-2015-0-5-62-72.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128(16):1810-52. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
9. Mareev VY, Fomin O V, Ageev FT, et al. Russian heart failure society, Russian society of cardiology. Russian scientific medical society of internal medicine guidelines for heart failure: Chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58:8-164. (In Russ.) Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
11. Golovina GA, Duplyakov DV. Orthostatic hypotension: the cardiologist's view. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2014;20(2):75-85. (In Russ.) Головина ГА, Дупляков ДВ. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога. Артериальная гипертензия. 2015;20(2):75-85. doi:10.18705/1607-419x-2014-20-2-75-85.
12. Gorelik O, Feldman L, Cohen N. Heart failure and orthostatic hypotension. Heart Fail Rev. 2016;21(5):529-38. doi:10.1007/s10741-016-9541-z.
13. Bortsova MA, Sitnikova MY, Dorofeykov VV, et al. Circadian blood pressure profile and different diuretic therapy regimens in patients with severe chronic heart failure: effects on natriuretic peptide levels. Russian Journal of Cardiology. 2009;(3):57-62. (In Russ.) Борцова МА, Ситникова МЮ, Дорофейков ВВ и др. Особенности суточного профиля АД у больных с тяжелой ХСН на фоне различных режимов диуретической терапии: влияние на уровень натрий-уретического пептида. Российский кардиологический журнал. 2009;(3):57-62. doi:10.15829/1560-4071-2009-3-57-62.
14. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res. 2011;21(2):69-72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society ofHypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESCTask Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013;31(10):1925-38. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
16. Williams B, Masera G. 2018 ESC / ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
17. Strogatz DS, Keenan NL, Barnett EM, et al. Correlates of Postural Hypotension in a Community Sample of Elderly Blacks and Whites. J Am Geriatr Soc. 1991;39(6):562-6. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb03593.x.
18. Shin C, Abbott RD, Lee H, et al. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: The Korean Health and Genome Study. J Hum Hypertens. 2004;18(10):717-23. doi:10.1038/sj.jhh.1001732.
19. Räihä I, Luutonen S, Piha J, et al. Prevalence, Predisposing Factors, and Prognostic Importance of Postural Hypotension. Arch Intern Med. 1995;155(9):930-5. doi:10.1001/archinte.1995.00430090067008.
20. Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. J Hypertens. 2009;27(5):976-82. doi:10.1097/HJH.0b013e3283279860.
21. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol. 2017;264(8):1567-82. doi:10.1007/s00415-016-8375-x.