

Ортостатическая артериальная гипертензия в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью

Губарева Е. Ю., Фатенков О. В., Губарева И. В., Клименко Д. А., Шван Л. Ю., Лимарева Л. В.

Артериальная гипертензия (АГ) — важный модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с неблагоприятными исходами и высокими расходами на здравоохранение. Оценка сердечно-сосудистого риска (ССР), согласно действующим рекомендациям ЕОК/ЕОАГ по лечению больных с АГ, представляет ряд трудностей и инициирует поиск новых диагностических методик, способствующих пониманию фенотипа пациента, персонализации диагностической и лечебной тактики и улучшению исходов пациента с АГ. Регуляторные механизмы, участвующие в формировании ортостатического ответа организма, такие как активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, продукция катехоламинов, эндотелиальная функция, вносят существенный вклад в поддержание уровня артериального давления, а их нарушение играет активную роль в формировании АГ, что позволяет рассматривать наличие ортостатической АГ у пациента с АГ в качестве маркера стратификации ССР. В статье обсуждаются диагностические критерии ортостатической АГ, ее патофизиологические механизмы и возможное использование в качестве маркера стратификации ССР.

Ключевые слова: ортостатическая артериальная гипертензия, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Губарева Е. Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Фатенков О. В. — д.м.н., главный внештатный специалист министерства здравоохранения Самарской области по терапии и общей врачебной прак-

тике, зав. кафедрой факультетской терапии, доцент, ORCID: 0000-0002-4928-5989, Губарева И. В. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, доцент, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Клименко Д. А. — врач-ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1497-6023, Шван Л. Ю. — старший лаборант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9525-987X, Лимарева Л. В. — д.б.н., директор НИИ экспериментальной медицины и биотехнологий, доцент, ORCID: 0000-0003-4529-5896.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ekaterina.ju.gubareva@gmail.com

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ВНС — вегетативная нервная система, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОАГ — Европейское общество по артериальной гипертензии, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ОАГ — ортостатическая артериальная гипертензия, ОП — ортостатическая проба, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сердечный выброс, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 05.12.2020

Рецензия получена 18.12.2020

Принята к публикации 15.03.2021



Для цитирования: Губарева Е. Ю., Фатенков О. В., Губарева И. В., Клименко Д. А., Шван Л. Ю., Лимарева Л. В. Ортостатическая артериальная гипертензия в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4221. doi:10.15829/1560-4071-2021-4221

Orthostatic hypertension in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients

Gubareva E. Yu., Fatenkov O. V., Gubareva I. V., Klimenko D. A., Shvan L. Yu., Limareva L. V.

Hypertension (HTN) is an important modifiable risk factor for cardiovascular disease associated with poor outcomes and high health care costs. The assessment of cardiovascular risk (CVR) according to the current ESC/ESH guidelines for the treatment of hypertensive patients presents a number of difficulties and initiates the search for new diagnostic methods that contribute to understanding the patient's phenotype, personalizing diagnostic and treatment tactics, and improving the outcomes of hypertensive patients.

Regulatory mechanisms involved in the body's orthostatic response, such as activation of the sympathetic nervous system, catecholamine production, endothelial function, significantly contributes to maintaining blood pressure levels. Their violation plays an active role in hypertension development, which allows considering orthostatic HTN in a hypertensive patient as a marker of CVR stratification. The article discusses the diagnostic criteria for orthostatic HTN, its pathophysiological mechanisms and possible use as a marker of CVR stratification.

Keywords: orthostatic hypertension, hypertension, essential hypertension, cardiovascular risk.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Gubareva E. Yu.* ORCID: 0000-0001-6824-3963, Fatenkov O. V. ORCID: 0000-0002-4928-5989, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Klimenko D. A. ORCID: 0000-0003-1497-6023, Shvan L. Yu. ORCID: 0000-0002-9525-987X, Limareva L. V. ORCID: 0000-0003-4529-5896.

*Corresponding author: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com

Received: 05.12.2020 **Revision Received:** 18.12.2020 **Accepted:** 15.03.2021

For citation: Gubareva E. Yu., Fatenkov O. V., Gubareva I. V., Klimenko D. A., Shvan L. Yu., Limareva L. V. Orthostatic hypertension in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4221. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4221

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим модифицируемым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний и остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире [1-3]. Ежегодная смертность и инвалидизация, неотъемлемо связанные с повышением артериального давления (АД), подтверждают наличие прямой закономерности между АД и сердечно-сосудистым риском (ССР) [1, 4]. Кроме того, увеличивается частота АГ среди лиц молодого возраста, однако данная группа нередко ускользает от внимания медицинских работников, что приводит к длительному отсутствию лечения, бессимптомному поражению органов-мишеней и увеличению риска сердечно-сосудистых событий (геморрагического и ишемического инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и заболеваний периферических артерий), а также терминальной почечной недостаточности [1, 3].

Ортостатическая проба (ОП) является простым в выполнении и легкодоступным методом оценки состояния сердечно-сосудистой системы и ее вегетативной регуляции, выполнимым в амбулаторных условиях в течение небольшого промежутка времени врачом любой специальности и не требующим дополнительного оборудования [3].

Изменение пациентом горизонтального положения тела на вертикальное вызывает разнонаправленные изменения гидростатического давления в сосудистой системе относительно некоторой гидростатически индифферентной точки, расположенной на несколько сантиметров ниже уровня диафрагмы. Действие силы тяжести смещает внутрисосудистый объём из грудной клетки (~400-1000 мл) в спланхническое сосудистое русло и вены конечностей, затрудняя венозный возврат и уменьшая объём циркулирующей крови: большая часть изменений происходит ~ в первые 10 сек ортостаза. Изменение объёма кровотока приводит к уменьшению наполнения правого желудочка и снижению сердечного выброса (СВ), в результате которых отмечается преходящее снижение АД и повышение частоты сердечных сокращений, что стимулирует барорецепторные зоны и центральный отдел вегетативной нервной системы (ВНС), следствием чего является снижение тонуса блуждающего нерва и повышение симпатического тонуса. Данный рефлекс обуславливает компенсаторную вазоконстрикцию резистивных и емкостных сосудов в висцеральном, кожно-мышечном и почечном сосудистых руслах, повышение периферического сосудистого сопротивления и ударного объёма, обеспечивающих венозный возврат, поддержание АД и перфузию органов [5-7]. Системная вазоконстрикция является ключевым фактором в поддержании АД в вертикальном положении, более значимым, чем увеличение частоты сердечных сокращений. У здо-

рового человека ортостатическая стабилизация достигается в течение 60 сек и менее.

Неспособность регуляторных механизмов адекватно компенсировать стресс вызывает непереносимость ортостаза, вариантом которой является ортостатическая артериальная гипертензия (ОАГ). Поскольку регуляторные механизмы ортостатического ответа вносят существенный вклад в поддержание уровня АД, а их нарушение играет активную роль в формировании АГ, то это позволяет рассматривать наличие ОАГ в качестве маркера стратификации ССР [3].

Определение и диагностические критерии ОАГ

Термин “ОАГ”, описываемый как “повышение АД в вертикальном положении” и используемый медицинским сообществом с 1940г, является состоянием, редко оцениваемым при физикальном обследовании или расцениваемым как неожиданный и нелогичный результат ОП [5, 6].

Диагностические критерии ОАГ не определены [5, 6], а количество исследований, изучавших это состояние, довольно скудное: термин “ОАГ” не включён и не определён действующими рекомендациями по АГ [1, 8]. Предлагаемые диагностические критерии ОАГ были структурированы в статье Jordan J, et al. (2020) в виде таблицы (табл. 1) [5]. Таблица 1 [5] включает исследования [9-24], являющиеся первыми в литературе, где были предложены или применены конкретные определения ОАГ, однако ни одно из них не базировалось на нормативных данных или оценке ССР. Большинство из них [10-16, 20-24] в качестве диагностического критерия использовалась абсолютная разница систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) в горизонтальном положении и ортостазе; другими [9, 17, 22, 24] — ОАГ определялась как переход АД от нормальных цифр в горизонтальном положении к повышенным цифрам АД в ортостазе, что зависело от определения АГ [5].

Использование в качестве диагностического критерия повышение ДАД в ортостазе менее надёжно, поскольку в вертикальном положении за счёт периферической вазоконстрикции и снижения ударного объёма повышение ДАД на 5-10 мм рт.ст. является физиологическим [5, 25]. Jordan J, et al. (2020) [5] считают важным и редко обсуждаемым аспектом изменение АД у пациента во время выполнения ОП: когда в ортостазе должно повышаться АД и как долго оно должно оставаться повышенным для подтверждения ОАГ. В 2019г Finucane C, et al. предложены 2 диагностических критерия для определения ОАГ: устойчивое повышение (>1 мин) САД ≥ 20 мм рт.ст. или >140 и 90 мм рт.ст., если у пациента в горизонтальном положении регистрируются нормальные цифры АД [5, 24].

Таблица 1

Диагностические критерии ОАГ, таблица впервые опубликована в статье Jordan J, et al. (2020) [5]

| Исследование | Критерии ОАГ (изменение АД во время ортостаза) | Комментарии |
|---|--|--|
| Streeten DH, et al. (1985) [9] | ДАД лёжа <90 мм рт.ст. и ДАД стоя >90 мм рт.ст. | Исследование выполнялось в популяции пациентов с ГБ, не получавших антигипертензивную терапию (n=1800), у 10% диагностирована ОАГ. Определение не включает ортостатического изменения САД; риск гипердиагностики ОАГ у пациентов с физиологическим повышением ДАД в ортостазе |
| Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST) Vriz O, et al. (1997) [10] | Повышение ДАД ≥ 11 мм рт.ст. (ретроспективный анализ) | Исследование выполнялось в популяции молодых пациентов с 1 стадией ГБ (n=1029, возраст 18-45 лет); 6,4% (n=66) пациентов имели гиперреактивную ОР, термин "ОАГ" не использовался |
| Matsubayashi K, et al. (1997) [11] Kohara K, et al. (2000) [12] Kario K, et al. (2002) [13] | Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. | Авторы не обосновывают выбор критериев ОАГ. Kohara K, et al. ссылаются на ARIC Study [14] |
| Kario K, et al. (1998) [15] | Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст. | Исследование выполнялось в популяции пожилых пациентов с ГБ (n=110, возраст ≥ 60 лет). Для определения ОР авторы использовали тилт-тест; выбор критериев ОАГ не обоснован |
| Honolulu Heart Program (HHP) Alagiakrishnan K, et al. (2000) [16] | Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. | Исследование выполнялось в популяции пожилых мужчин (n=3741, возраст — 71-93 лет); риск гипердиагностики ОАГ из-за чувствительных критериев; выбор критериев ОАГ не обоснован |
| Yoshinari M, et al. (2001) [17] | Повышение САД от <140 мм рт.ст. до ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД от <90 мм рт.ст. до ≥ 90 мм рт.ст. | Определение ОАГ применялось к популяции пациентов с сахарным диабетом; авторы обосновывают выбор критериев ОАГ исследованиями Kario K. [6, 13, 15] |
| Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study Thomas RJ, et al. (2003) [18] | Повышение САД ≥ 5 мм рт.ст. | Исследование выполнялось в популяции молодых людей (n=2781, возраст — 18-30 лет). Риск гипердиагностики ОАГ из-за слишком чувствительного критерия ОАГ, выбор которого не обоснован. В ARIC Study [14] данный критерий классифицирует 30% исследуемых пациентов как имеющих ОАГ |
| Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Hoshide S, et al. (2008) [19] Kario K. (2013) [20] | Повышение САД $\geq 11,5$ мм рт.ст. (верхний дециль) Подтверждённая ОАГ — повышение САД ≥ 20 мм рт.ст., если ОП проводится в домашних условиях — повышение САД ≥ 10 мм рт.ст.; вероятная — повышение САД ≥ 10 мм рт.ст. | Исследование проводилось в популяции пожилых пациентов с ГБ (n=605). Изменения САД регистрировались из перехода в положении сидя в вертикальное положение. Критерий зависим от исследуемой популяции людей Применимо как к ОП, так и к тилт-тесту; выбор критериев ОАГ обоснован анализом ранее опубликованных исследований |
| Systolic Blood Pressure Intervention (SPRINT) Study Townsend RR, et al. (2016) [21] Weiss A, et al. (2016) [22] | Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. Любое повышение САД или ДАД | Исследование выполнено в большой популяции пациентов с ГБ (n=8662, возраст ≥ 50 лет). Авторы измеряли АД в ортостазе однократно, через 1 мин. Риск гипердиагностики ОАГ из-за физиологического подъёма ДАД в ортостазе Исследование проводилось в популяции пожилых пациентов (n=474, средний возраст $81,5 \pm 6,8$ лет), экстренно госпитализированных в стационар. Подход к определению ОАГ не обоснован. Авторы определили 86% пациентов, включённых в исследование, как имеющих ОАГ |
| Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Study Kostis, et al. (2019) [23] Finucane, et al. (2019) [24] | Повышение САД ≥ 15 мм рт.ст. Устойчивое повышение (>1 мин) САД ≥ 20 мм рт.ст. или >140 и 90 мм рт.ст., если у пациента в горизонтальном положении регистрируются нормальные цифры АД | Исследование проводилось в популяции пациентов с изолированной систолической АГ (n=4736, возраст >60 лет). Изменения САД регистрировались из перехода в положении сидя в вертикальное положение. Подход к определению ОАГ не обоснован Ортостатическая проба с измерением АД beat-to-beat. Критерии для изменения ДАД не включены в определение ввиду его физиологического повышения в ортостазе |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ОАГ — ортостатическая артериальная гипертензия, ОП — ортостатическая проба, ОР — ортостатическая реакция.

Патогенетические механизмы ОАГ

Патогенетические механизмы ОАГ до конца не изучены [5, 6, 25]. Классическим объяснением считается исходная повышенная активность симпатической системы и чрезмерный симпатический ответ,

вызванный снижением СВ в результате ортостаза [6, 9, 13, 20, 25, 26], кроме того, патогенетический механизм ОАГ (рис. 1, впервые опубликован в статье Magkas N, et al., 2019) может быть обусловлен дисфункцией ВНС (нарушением чувствительности ба-

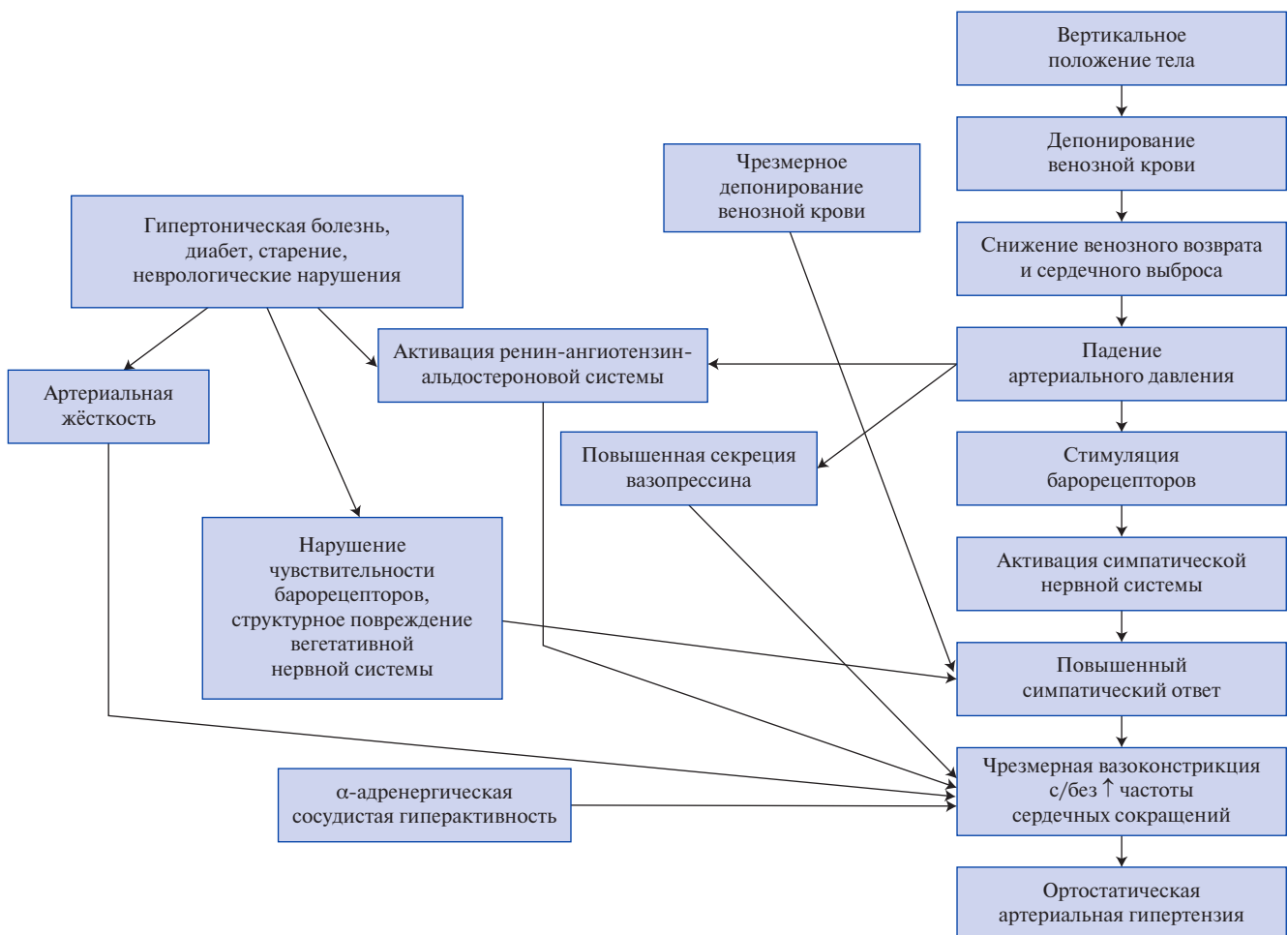


Рис. 1. Патогенетические механизмы ОАГ, рисунок впервые опубликован в статье Magkas N., et al. (2019) [6].

Состояния, обуславливающие патогенетические механизмы ОАГ

Первичные хронические заболевания

Гипертоническая болезнь у пожилых
Гипертоническая болезнь (суточный профиль "over-dipper")
Артериальная гипертензия с ортостатическим депонированием
Сахарный диабет 2 типа
Периферическая нейропатия
Мутация гена, кодирующего фосфодиэстеразу 3А

Дизавтономии

Синдром постуральной ортостатической тахикардии
Расстройство активации тучных клеток
Дефицит транспортера норадреналина
Барорефлекторная недостаточность
Центральная вегетативная дисрегуляция

Состояния, потенциально корригируемые хирургически

Феохромоцитомы
Реноваскулярная гипертензия
Нефроптоз
Сосудистая миелопатия
Нарушения осанки

Таблица 2

рорецепторов и/или неспособностью барорефлекса адаптироваться к "нормальным" значениям АД), α-адренергической сосудистой гиперактивностью, повышенной концентрацией норадреналина, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышенной секрецией вазопрессина [6, 13, 20, 25, 27-29]. К факторам, способствующим развитию ОАГ, относят артериальную жёсткость и ремоделирование мелких артерий, чрезмерное депонирование венозной крови [5, 6, 9, 20, 30, 31].

Гипертоническая болезнь (ГБ) наряду со старением, сахарным диабетом и неврологическими расстройствами, состояниями, усиливающими дегенерацию ВНС и активацию симпатикотонии, рассматривается в качестве провоцирующего ОАГ фактора [12, 18, 20, 32]. Структурные и/или функциональные нарушения почечной сосудистой системы, как и при АГ, также могут обуславливать патогенетические механизмы ОАГ. Снижение почечного кровотока активирует РААС, в дальнейшем вызывая вазоконстрикцию, задержку воды и соли и повышение АД (реноваскулярная АГ, нефроптоз) [5, 6, 30, 33, 34].

Таким образом, очевидно, что ОАГ и АГ имеют общие патогенетические механизмы, однако остается неясным, является ли ОАГ причиной, следствием или фенотипом АГ [6]?

К другим редким причинам ОАГ относят сосудистую миелопатию, дефицит транспортера норэпинефрина, барорефлекторную недостаточность, мутацию гена, кодирующего фосфодиэстеразу 3А, феохромоцитому, расстройство активации тучных клеток, нарушения осанки (табл. 2) [5, 6, 25, 35]. У детей

в качестве патогенетических механизмов ОАГ также выделяют повреждение эндотелия и связанное с ним уменьшение плазменных концентраций оксида азота и синтазы оксида азота, дефицит витамина D и его участие в регуляции ВНС и РААС [25, 29, 36].

Эпидемиология ОАГ и возможности использования в стратификации ССР у больных ГБ

Отсутствие общепринятых экспертами диагностических критериев ОАГ осложняет сравнение результа-

Таблица 3

Клинические исследования, изучавшие ОАГ и ГБ

| Исследование и общее количество участников | Дизайн исследования | Описание исследования | Критерии ОАГ | Результаты |
|--|---|--|---|--|
| Frohlich ED, et al. (1967) [39]; n=69 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Пациенты с ГБ, не получавшие антигипертензивную терапию, без признаков сердечной недостаточности (n=52) Группа контроля (n=17) | Повышение среднего АД ≥ 10 мм рт.ст. | Пациенты с ГБ и ОАГ имели большее ОПСС после тилт-теста в сравнении с группой контроля, пациентами с ГБ и нормальной ОР, ГБ и ОГ, в горизонтальном положении — в сравнении с пациентами с ГБ и ОГ. Среди пациентов с ГБ и ОАГ реже встречались ХСН, злокачественная и резистентная АГ в сравнении с пациентами с ГБ и нормальной ОР, ГБ и ОГ |
| Streeten DH, et al. (1985) [9]; n=1800 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Пациенты с ГБ, не получавшие антигипертензивную терапию | ДАД лёжа < 90 мм рт.ст. и ДАД стоя > 90 мм рт.ст. | Большее снижение СВ и КДО ЛЖ, увеличение венозного депонирования и повышение плазменного норэпинефрина после 5-60 мин сравнения у пациентов с ОАГ |
| Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST) Vriz O, et al. (1997) [10]; n=1029 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Пациенты с 1 стадией ГБ, средний возраст — 33 года | Повышение ДАД ≥ 11 мм рт.ст. | У пациентов с гиперреактивной ОР регистрировались более высокие цифры АД днём и в течение суток, более низкие цифры АД в горизонтальном положении, гиперкинетический гемодинамический паттерн с большим выбросом норэпинефрина мочи, больший СВ и меньшее ОПСС |
| Matsubayashi K, et al. (1997) [11]; n=334 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Пациенты с ГБ, средний возраст — 80 лет, 50% не получали антигипертензивной терапии | Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. | ОАГ может быть взаимосвязана с инсультом и нейрокогнитивным дефицитом независимо от наличия АГ |
| Kario K, et al. (1998) [15]; n=110 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Пациенты не получали антигипертензивную терапию минимум в течение 14 дней до включения в исследование, возраст ≥ 60 лет АГ "белого халата" (n=29) ГБ "over-dipper" (n=14) ГБ "dipper" (n=56) ГБ "non-dipper" (n=11) | Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст. | Патологическая суточная вариабельность АД взаимосвязана с патологической постуральной вариабельностью АД у пожилых пациентов с ГБ: у пациентов с ГБ суточного профиля "over-dipper" во время тилт-теста диагностирована ОАГ; вертикальное положение тела во время бодрствования может вызывать патологическую суточную вариабельность АД |
| Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Nardo CJ, et al. (1999) [14]; n=13340 | Наблюдательное многоцентровое продольное проспективное когортное исследование | Возраст 45-64 лет | Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. | Пациенты групп 3 верхних децилей изменения ортостатического САД имели более высокие цифры САД в положении сидя и больший 8-летний риск вероятности развития ИБС в сравнении с пациентами средних 4 децилей ортостатического изменения САД |
| Kohara K, et al. (2000) [12]; n=154 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Возраст > 65 лет | Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. | Пациенты с самым высоким тертилем ортостатического повышения САД имели наибольшие значения ТКИМ |
| Honolulu Heart Program (HHP) Alagiakrishnan K, et al. (2000) [16]; n=3741 | Наблюдательное продольное проспективное когортное исследование | Мужчины, американско-японская популяция, возраст 71-93 лет | Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст. и ДАД ≥ 10 мм рт.ст. | ОАГ была взаимосвязана с АГ сидя, более низким ИМТ. После шестилетнего периода наблюдения взаимосвязей со смертностью от всех причин не выявлено |

Таблица 3. Продолжение

| Исследование и общее количество участников | Дизайн исследования | Описание исследования | Критерии ОАГ | Результаты |
|--|---|--|--|---|
| Yoshinari M, et al. (2001) [17]; n=405 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Пациенты с СД 2 типа без ГБ (n=187) Пациенты с СД 2 типа с ГБ (n=90) Пациенты без СД (n=128) | Повышение САД от <140 мм рт.ст. до ≥140 мм рт.ст. или ДАД от <90 мм рт.ст. до ≥90 мм рт.ст. | Концентрации триглицеридов и кардиоторакальный индекс у больных СД с ОАГ были значимо выше в сравнении с пациентами с СД и нормальным АД. ОАГ может быть взаимосвязана с развитием ранней стадии нейропатии и ГБ |
| Kario K, et al. (2002) [13]; n=241 | Наблюдательное одномоментное проспективное когортное исследование | Возраст ≥60 лет Пациенты с ГБ и ОАГ (n=26) Пациенты с ГБ и ОГ (n=23) Пациенты с ГБ и нормальным АД во время тилт-теста (n=192) | Повышение САД ≥20 мм рт.ст. | Немые инсульты превалировали в группе пациентов с ГБ и ОАГ (3,4/пациент; p<0,0001), ГБ и ОГ (2,7/пациент; p=0,04) в сравнении с пациентами с ГБ и нормальным АД во время тилт-теста (1,4/пациент). Пациенты с ОАГ (p<0,0001) и ОГ (p=0,01) имели большую вариабельность АД в сравнении с пациентами с нормальным АД во время тилт-теста. В группе пациентов с ОАГ получены взаимосвязи с ЭКГ-признаками ГЛЖ, повышенной вариабельностью АД, и профилем АД "over-dipper" |
| Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study Thomas RJ, et al. (2003) [18]; n=2781 | Наблюдательное продольное проспективное когортное исследование | Возраст — 18-30 лет Снижение САД в ортостазе ≥5 мм рт.ст. (n=741) Изменение САД в ортостазе ±5 мм рт.ст. (n=1590) Повышение САД в ортостазе ≥5 мм рт.ст. (n=450) | Повышение САД ≥5 мм рт.ст. | Восьмилетняя заболеваемость ГБ была наибольшей в группе с подъемом САД в ортостазе (12,4%, p<0,001) |
| Eguchi K, et al. (2004) [40]; n=86 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Пациенты не получали антигипертензивную терапию в течение 14 дней до включения в исследование, средний возраст 67,6 лет Пациенты с ГБ и ОАГ (n=16) Пациенты с ГБ и ОГ (n=18) Пациенты с ГБ и нормальным АД во время тилт-теста (n=25) Группа контроля (n=27) | Повышение САД ≥10 мм рт.ст. | Число немых инсультов и их распространенность превалировали в группе пациентов с ГБ и ОАГ в сравнении со всеми остальными группами; пациенты с ГБ и ОАГ имеют повышенный риск немого инсульта и ССО |
| Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Hoshida S, et al. (2008) [19]; n=605 | Экспериментальное контролируемое рандомизированное исследование | Пациенты с ГБ без сердечной недостаточности (n=434) Группа контроля (n=171) | Повышение САД ≥11,5 мм рт.ст. (верхний дециль) | У пациентов с ГБ и повышенной концентрацией BNP и соотношения альбумин/креатинин, независимо от цифр АД в домашних условиях, выявление ОАГ может быть фактором высокого ССР |
| Fan XH, et al. (2010) [41]; n=5537 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Возраст исследуемых — 40-75 лет Пациенты с ГБ (n=4711) Пациенты с нормальным АД (n=826) | Повышение САД ≥20 мм рт.ст. | ГБ независимо связана с риском ОАГ; ОАГ взаимосвязана с заболеваниями периферических артерий (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,05-1,81; p<0,05) и инсультом (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,27-2,26; p<0,01) |
| ARIC Study Yatsuya H, et al. (2011) [42]; n=12817 | Наблюдательное продольное проспективное когортное исследование | Пациенты без инсульта на момент включения в исследование, медиана наблюдения 18,7 лет: ишемический инсульт (n=680): лакунарных — 153, не лакунарных тромботических — 383, кардиоэмболических — 144 | Повышение САД ≥20 мм рт.ст. | U-образная взаимосвязь между изменениями САД в ортостазе и частотой лакунарных инсультов (p=0,004). Пациенты с ОАГ имели больший возраст, распространенность ГБ и СД |
| Barochiner J, et al. (2013) [38]; n=304 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Пациенты с ГБ, получавшие антигипертензивную терапию, возраст 66,7±13,8 лет | Повышение САД ≥5 мм рт.ст. | ОАГ была фактором, независимо связанным с маскированной АГ (ОШ 3,65; 95% ДИ 1,27-10,51) |

Таблица 3. Продолжение

| Исследование и общее количество участников | Дизайн исследования | Описание исследования | Критерии ОАГ | Результаты |
|--|---|--|--|--|
| Xu J, et al. (2014) [43]; n=2849 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Возраст >40 лет | Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст. | ОАГ была взаимосвязана с возрастом и АГ в анамнезе. После ортостаза у пациентов с ОАГ пульсовое давление повышалось, у пациентов с ОГ и нормальным АД в ортостазе, наоборот, снижалось |
| Shimanami Health Promoting Program (J-SHIPP) Study Tabara Y, et al. (2016) [44]; n=884 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Возраст 66,3 \pm 8,9 лет | Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст.; изменения САД регистрировались как разница САД в ортостазе и САД в положении сидя | Оростатическое изменение САД и различия офисного измерения амбулаторного АД были взаимосвязаны ($r=-0,422$; $p<0,001$), взаимосвязь сохранялась при втором визите пациентов ($n=101$, $r=-0,326$; $p=0,001$). Многомерный анализ продемонстрировал независимую обратную взаимосвязь ($\beta=-0,23$; $p<0,001$) от возможных ковариаций, включая исходное офисное АД и антигипертензивную терапию. ОАГ была взаимосвязана с большими различиями между офисным и амбулаторным САД ($p=0,001$). Частота выявляемой маскированной АГ (52,1%) была выше у пациентов с ОАГ, чем в группе пациентов с нормальным АД (27,5%) (ОШ 3,01; $p=0,001$) |
| Systolic Blood Pressure Intervention (SPRINT) Study Townsend RR, et al. (2016) [21]; n=8662 | Экспериментальное контролируемое рандомизированное исследование | Пациенты с ГБ, возраст ≥ 50 лет | Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. | ОАГ на момент включения в исследование чаще встречалась у женщин и афроамериканцев и была взаимосвязана с более высоким ИМТ и низкими цифрами АД сидя |
| Nibouche-Hattab WN, et al. (2017) [32]; n=108 | Наблюдательное проспективное когортное исследование | Пациенты с нормальным АД и недавно диагностированным СД 2 типа ($n=108$), возраст 40-70 лет, период наблюдения — 1 год Нормальное АД в ортостазе ($n=74$) ОГ ($n=12$) ОАГ ($n=22$) | Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. | Пациенты с ОАГ имели более высокие цифры САД в горизонтальном положении ($p=0,029$), большую окружность талии ($p=0,022$), ХС ЛНП ($p=0,041$). У них чаще наблюдалось ожирение ($p=0,036$), ГЛЖ ($p=0,024$), МС ($p=0,042$), цереброваскулярные события ($p=0,050$) в сравнении с пациентами с нормальным АД в ортостазе. Через год распространённость ГБ была больше в группе пациентов с ОАГ ($p=0,0008$) |
| Barochiner J, et al. (2018) [45]; n=186 | Наблюдательное одномоментное проспективное исследование | Пациенты с ГБ, получавшие антигипертензивную терапию | Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. | ОАГ была взаимосвязана с более высокой вариабельностью ОПСС, сердечного ритма в ортостазе и более низким уровнем ДАД в положении лёжа. Пациенты с ОАГ имели более низкое ОПСС в горизонтальном положении в сравнении с пациентами с ОГ |
| Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Study Kostis, et al. (2019) [23]; n=4736 | Экспериментальное контролируемое рандомизированное исследование | Пациенты с изолированной систолической АГ, возраст >60 лет | Повышение САД ≥ 15 мм рт.ст. | ОАГ была взаимосвязана с более высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин после поправки на возраст, пол и исходное САД, однако после поправки на ФР ССЗ и другие сопутствующие заболевания взаимосвязь потеряла значимость |
| SPRINT Rahman M, et al. (2021) [48]; n=9329 | Вторичный ретроспективный анализ | Средний возраст 67,86 \pm 9,4 лет, 35,6% лица негроидной расы, 31,6% — женщины | Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. | Доля пациентов с ОАГ — 21,2%, женский пол, негроидная раса и более высокий ИМТ предрасполагали к ОАГ ($p<0,001$). ОАГ сопровождалась более высоким риском развития ССО в группе интенсивного режима антигипертензивной терапии, но не в группе стандартного режима антигипертензивной терапии. Интенсивный режим антигипертензивной терапии по сравнению со стандартным режимом не приводит к снижению риска ССО у пациентов с ОАГ |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДО ЛЖ — конечный диастолический объём левого желудочка, МС — метаболический синдром, ОАГ — ортостатическая артериальная гипертензия, ОГ — ортостатическая гипотензия, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ОР — ортостатическая реакция, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сердечный выброс, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

тов исследований: в исследованиях, определявших ОАГ как повышение САД ≥ 20 мм рт.ст., распространённость ОАГ варьировала от 1,1% в популяции молодых пациентов до 28% в популяции пожилых [6, 25, 37, 38]; в исследованиях, использовавших меньшие цифры повышения САД в качестве диагностических критериев, распространённость ОАГ, ожидаемо, была выше.

ОАГ является патологической реакцией организма на ортостаз, однако последствия ее диагностики с точки зрения стратификации ССР далеко не ясны [3, 5-7, 13, 15-19, 21, 32, 38, 46].

ОАГ взаимосвязана со всеми компонентами сердечно-сосудистого континуума ГБ: ФР, бессимптомным поражением органов, опосредованным АГ, и ассоциированными состояниями (табл. 3).

Продemonстрированы взаимосвязи ОАГ с АГ [6, 10, 13, 16, 18, 21, 36, 37], гипертриглицеридемией [6, 17, 32], сахарным диабетом [6, 17, 42], индексом массы тела, ожирением и метаболическим синдромом [16, 21, 25, 32, 46], однако возраст, видимо, является решающим в патогенезе ОАГ [6, 17, 20, 25, 32, 36, 42, 47]. Патологические предпосылки и клинические характеристики ОАГ в зависимости от возраста могут отличаться и иметь разное значение: для молодого пациента указывать на повышенный риск развития ГБ в будущем [3, 5, 6, 18, 20, 25, 32], а у пожилого пациента являться самостоятельным фактором ССР [13, 20]. Выявлена взаимосвязь ОАГ и с маскированной АГ [37, 38].

ОАГ взаимосвязана не только с АГ, но и с колебаниями АД в течение суток: величиной утреннего подъёма АД, вариабельностью АД и чрезмерным снижением АД в ночное время (суточный профиль “over-dipper”), являющихся известными маркерами инсульта [3, 13, 15, 20]. Пациенты с ГБ профиля “over-dipper” имеют более высокую распространённость немого инсульта, диагностируемого по данным магнитно-резонансной томографии, в сравнении с пациентами с АГ профиля “dipper”, кроме того, пациенты с ГБ профиля “over-dipper” имеют больший риск развития инсульта с клиническими проявлениями и в случае последнего имеют худший прогноз. ОАГ может быть ФР у пациентов с ГБ, т.к. 2/3 инсультов у пациентов с ГБ профиля “over-dipper” происходят в утреннее время, когда у пациентов отмечается утренний подъём АД [15]. В 1997г Matsubayashi K, et al. [11] обнаружили не зависимость от наличия АГ взаимосвязь ОАГ с инсультом и ней-

рокогнитивным дефицитом. Взаимосвязь ОАГ и частотой лакунарных инсультов подтверждена позднее данными ARIC Study [42] и Nibouche-Hattab WN, et al. (2017) [32], а работами Kario K, et al. (2002) [13], Eguchi K, et al. (2004) [40], Fan XH, et al. (2010) [41] выявлен повышенный риск инсультов в когорте пациентов с ГБ и ОАГ.

Одномоментными исследованиями продемонстрирована взаимосвязь ОАГ с поражением органов, опосредованным АГ: повышением натрийуретических пептидов и соотношением альбумин/креатинин [19], гипертрофией левого желудочка [13, 32], толщиной комплекса интима-медиа [12]; а также ассоциированными клиническими состояниями: поражением периферических артерий [41] и ишемической болезнью сердца [14], что позволяет рассматривать гипотезу о возможном использовании диагностируемой ОАГ в качестве фактора стратификации ССР у больных ГБ.

В 2019г Kostis, et al. [19], по итогам исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), выявили взаимосвязь ОАГ с более высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин после поправки на возраст, пол и исходное САД. Однако после поправки на ФР сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний взаимосвязь потеряла значимость. В 2021г Rahman M, et al. опубликовали данные ретроспективного анализа исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial): в группе интенсивной антигипертензивной терапии ОАГ ассоциировалась с более высоким риском сердечно-сосудистых исходов [48].

Таким образом, хотя и очевидно, что ОАГ и АГ являются патогенетически взаимосвязанными состояниями, доказательная база мала и нет исследований, изучавших прогноз именно у пациентов с ГБ и ОАГ, а не в общей популяции пациентов с ОАГ. Отсутствуют критерии диагностики ОАГ, утверждённые медицинским сообществом. Исходя из вышеизложенного, обоснованно проведение крупных спланированных исследований для согласованной позиции медицинского сообщества о возможности использования диагностируемой ОАГ у пациента с ГБ в качестве маркера ССР.

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

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940. Erratum in: *J Hypertens.* 2019;37(1):226. doi:10.1097/HJH.0000000000002017.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5. Erratum in: *Lancet.*;396(10255):886. doi:10.1016/S0140-6736(20)31972-3.
- Sklyannaya EV. The role of orthostatic test in prognosis of arterial hypertension development in young adults. *The Clinician.* 2018;12(2):16-21. (In Russ.) Скланная Е. В. Роль ортостатич-

- ческой пробы в прогнозировании развития артериальной гипертензии у молодых лиц. Клинический. 2018;12(2):16-21. doi:10.17650/1818-8338-2018-12-2-16-21.
4. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043. Erratum in: *JAMA*. 2017;317(6):648. doi:10.1001/jama.2017.0013.
 5. Jordan J, Ricci F, Hoffmann F, et al. Orthostatic Hypertension: Critical Appraisal of an Overlooked Condition. *Hypertension*. 2020;75(5):1151-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14340.
 6. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypertension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(3):426-33. doi:10.1111/jch.13491.
 7. Gutkin M, Stewart JM. Orthostatic Circulatory Disorders: From Nosology to Nuts and Bolts. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(9):1009-19. doi:10.1093/ajh/hpw023.
 8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065. Erratum in: *Hypertension*. 2018;71(6):e140-e144. doi:10.1161/HYP.0000000000000076.
 9. Streeten DH, Auchincloss JH Jr, Anderson GH Jr, et al. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension*. 1985;7:196-203. doi:10.1161/01.hyp.7.2.196.
 10. Vriz O, Soon G, Lu H, et al. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension? An insight from the HARVEST study. *Am J Hypertens*. 1997;10(5 pt 1):546-51. doi:10.1016/s0895-7061(96)00489-x.
 11. Matsubayashi K, Okumura K, Wada T, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke*. 1997;28:2169-73. doi:10.1161/01.str.28.11.2169.
 12. Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Miki T. Orthostatic hypertension: another orthostatic disorder to be aware of. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1538-9. doi:10.1111/jgs.2000.48.11.1538.
 13. Kario K, Eguchi K, Hoshide S, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:133-41. doi:10.1016/s0735-1097(02)01923-x.
 14. Nardo CJ, Chambless LE, Light KC, et al. Descriptive epidemiology of blood pressure response to change in body position. The ARIC study. *Hypertension*. 1999;33:1123-9. doi:10.1161/01.hyp.33.5.1123.
 15. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, et al. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension*. 1998;31:77-82. doi:10.1161/01.hyp.31.1.77.
 16. Alagiakrishnan K, Masaki K, Schatz I, et al. Postural hypertension in elderly men — the Honolulu Heart Program. *Hawaii Med J*. 2000;59:48-50.
 17. Yoshinari M, Wakisaka M, Nakamura U, et al. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1783-6. doi:10.2337/diacare.24.10.1783.
 18. Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR Jr, et al. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:951-8. doi:10.4065/78.8.951.
 19. Hoshide S, Matsui Y, Shibasaki S, et al.; Japan Morning Surge-1 Study Group. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. *Hypertens Res*. 2008;31:1509-16. doi:10.1291/hyres.31.1509.
 20. Kario K. Orthostatic hypertension — a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(12):726-38. doi:10.1038/nrneph.2013.224.
 21. Townsend RR, Chang TI, Cohen DL, et al.; SPRINT Study Research Group. Orthostatic changes in systolic blood pressure among SPRINT participants at baseline. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:847-56. doi:10.1016/j.jash.2016.08.005.
 22. Weiss A, Beloosesky Y, Grossman A, et al. The association between orthostatic hypertension and all-cause mortality in hospitalized elderly persons. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:239-43. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.004.
 23. Kostis WJ, Sargsyan D, Mekkaoui C, et al. Association of orthostatic hypertension with mortality in the systolic hypertension in the elderly program. *J Hum Hypertens*. 2019;33:735-40. doi:10.1038/s41371-019-0180-4.
 24. Finucane C, van Wijnen VK, Fan CW, et al. A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clin Auton Res*. 2019;29:427-41. doi:10.1007/s10286-019-00606-y.
 25. Hu Y, Jin H, Du J. Orthostatic Hypertension in Children: An Update. *Front Pediatr*. 2020;8:425. doi:10.3389/fped.2020.00425.
 26. Lee H, Kim HA. Orthostatic hypertension: An underestimated cause of orthostatic intolerance. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(4):2102-7. doi:10.1016/j.clinph.2015.12.017.
 27. Buddineni JP, Chauhan L, Ahsan ST, Whaley-Connell A. An Emerging Role for Understanding Orthostatic Hypertension in the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med*. 2011;1(2):113-22. doi:10.1159/000327141.
 28. Zhao J, Yang J, Du S, et al. Changes of atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in children with postural tachycardia syndrome and orthostatic hypertension: a case control study. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(10):1853-7.
 29. Sun X, Zou R, Luo X, et al. Changes in 25 hydroxyvitamin D level in school-aged children with orthostatic hypertension. *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2018;33:32-5. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.01.008.
 30. Wijkman M, Länne T, Östgren CJ, Nystrom FH. Diastolic orthostatic hypertension and cardiovascular prognosis in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:83. doi:10.1186/s12933-016-0399-0.
 31. Hoshide S, Kario K, Eguchi K, et al. Altered aortic properties in elderly orthostatic hypertension. *Hypertens Res*. 2005;28(1):15-9. doi:10.1291/hyres.28.15.
 32. Nibouche-Hattab WN, Lanarsi N, Zeraoula F, et al. Orthostatic hypertension in normotensive type 2 diabetics: What characteristics? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2017;66(3):159-64. doi:10.1016/j.ancard.2017.04.003.
 33. Samadian F, Dalili N, Jamalian A. New insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment of renovascular hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(2):79-89.
 34. Schiefer J, Amthauer H, Genseke P, et al. Position-related renal perfusion disturbances as a possible under-estimated mechanism in patients with resistant hypertension: a case vignette. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(10):1823-33. doi:10.1007/s11255-017-1656-1.
 35. Tabara Y, Masaki M, Ikezoe T, et al. Small Degree of Lumbar Lordosis as an Overlooked Determinant for Orthostatic Increases in Blood Pressure in the Elderly: The Nagahama Study. *Am J Hypertens*. 2019;32(1):61-9. doi:10.1093/ajh/hpy137.
 36. Zhao J, Du S, Yang J, et al. Changes in plasma nitric oxide and nitric oxide synthase activity in children with orthostatic hypertension. *Chin Appl Clin Pediatr*. 2014;29:971-3. doi:10.3760/j.issn.2095-428X.2014.13.005.
 37. Wu JS, Yang YC, Lu FH, et al. Population-based study on the prevalence and correlates of orthostatic hypotension/hypertension and orthostatic dizziness. *Hypertens Res*. 2008;31(5):897-904. doi:10.1291/hyres.31.897.
 38. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS, et al. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(7):872-8. doi:10.1093/ajh/hpt036.
 39. Frohlich ED, Tarazi RC, Ulrych M, et al. Tilt test for investigating a neural component in hypertension. Its correlation with clinical characteristics. *Circulation*. 1967;36(3):387-93.
 40. Eguchi K, Kario K, Hoshide S, et al. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens Res*. 2004;27(4):235-41. doi:10.1291/hyres.27.235.
 41. Fan XH, Wang Y, Sun K, et al. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010;23(8):829-37. doi:10.1038/ajh.2010.76.
 42. Yatsuya H, Folsom AR, Alonso A, et al.; ARIC Study Investigators. Postural changes in blood pressure and incidence of ischemic stroke subtypes: the ARIC study. *Hypertension*. 2011;57(2):167-73. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161844.
 43. Xu J, Zhou Y, Cao K, et al. Excessive pulse pressure response to standing in community population with orthostatic systolic hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(3):166-70. doi:10.1016/j.jash.2013.12.002.
 44. Tabara Y, Igase M, Miki T, et al. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIPP study. *Hypertens Res*. 2016;39(9):664-9. doi:10.1038/hr.2016.43.
 45. Barochiner J, Aparicio LS, Alfie J, et al. Hemodynamic characterization of hypertensive patients with an exaggerated orthostatic blood pressure variation. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(3):287-91. doi:10.1080/10641963.2017.1368539.
 46. Hu Y, He B, Han Z, et al. Risk Factors for Orthostatic Hypertension in Children. *J Pediatr*. 2020;227:212-7.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2020.07.030.
 47. Kang M, Xu Y, Zou R, et al. Differences of age and gender in orthostatic hypertension—a single-center study. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016;41(8):783-8. (In Chinese). doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2016.08.002.
 48. Rahman M, Pradhan N, Chen Z, et al. Orthostatic Hypertension and Intensive Blood Pressure Control: Post-Hoc Analyses of SPRINT. *Hypertension*. 2021;77(1):49-58. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15887.