

Η. Σανίδας¹
Δ. Παπαδόπουλος¹
Χ. Γράσσος²
Μ. Βέλλιου¹
Α. Φώτσαλη¹

Θ. Αναστασίου¹
Θ. Λύτρα¹
Ε. Μιχαλάκη¹
Ι. Μπαρμπετσάας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) χαρακτηρίζεται από βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα λόγω αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενδογενών καρδιαγγειακών και εξωγενών παραγόντων. Στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι όχι μόνο η μέση ΑΠ αλλά και η μεταβλητότητα αυτής ενδέχεται να σχετίζονται με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ο όρος «ασταθής υπέρταση» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις αιφνίδιες αυξήσεις της ΑΠ και φαίνεται να έχει δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιαστούν πρόσφατα δεδομένα αναφορικά με τη μεταβλητότητα της ΑΠ και την ασταθή υπέρταση, καθώς και την προγνωστική αξία αυτών.

Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση, αρτηριακή πίεση, μεταβλητότητα, ασταθής υπέρταση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) δεν είναι μια σταθερή παράμετρος. Αντιθέτως, χαρακτηρίζεται από συνεχείς διακυμάνσεις τόσο εντός του 24ώρου (βραχυπρόθεσμα) όσο και μεταξύ πιο μεγάλων χρονικών διαστημάτων (μακροπρόθεσμα)^{1,2}.

Ως «ασταθής υπέρταση» ορίζεται η κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από αιφνίδιες αυξήσεις της ΑΠ στη μονάδα του χρόνου³. Ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1969, προκειμένου να περιγράψει τιμές ΑΠ $\geq 140/90$ mmHg και θεωρήθηκε ότι αντιπροσώπευε το αρχικό στάδιο στην εξέλιξη της πρωτοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε αυξημένη καρδιακή παροχή και ελαττωμένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις⁴. Έκτοτε, η έννοια της ασταθούς υπέρτασης δεν μελετήθηκε επαρκώς, ενώ εξακολουθεί έως και σήμερα να μην υφίσταται ένας

παγκοσμίως αποδεκτός ορισμός³.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν τη σημασία των μετρήσεων της ΑΠ εκτός του ιατρείου, συμπεριλαμβανομένης της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ και της καταγραφής της ΑΠ στο σπίτι, για τη διάγνωση της ΑΥ και την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς αντανακλούν τις μεταβολές της ΑΠ με πιο ολοκληρωμένο και ακριβή τρόπο^{1,5-7}.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιαστούν στοιχεία σχετικά με τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ και την ασταθή υπέρταση, καθώς και την ενδεχόμενη προγνωστική αξία τους.

Μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης

Ως μεταβλητότητα της ΑΠ ορίζονται οι βραχυπρόθεσμες (ανά καρδιακή συστολή, από λεπτό σε λεπτό,

¹Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης - Hypertension Excellence Centre ESH Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» ²Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης - Hypertension Excellence Centre ESH Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΚΑΤ

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας, MD, PhD, FACC, FESC, ESH specialist Επεμβατικός Καρδιολόγος • Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Αγίου Θωμά 17, ΤΚ 11527, Αθήνα • Τηλ./Fax:+30 6977 535 135 • E-mail: easanidas@yahoo.gr

από ώρα σε ώρα, στη διάρκεια του 24ώρου) και μακροπρόθεσμες (από μέρα σε μέρα, από εβδομάδα σε εβδομάδα, από μήνα σε μήνα, από εποχή σε εποχή, από έτος σε έτος) διακυμάνσεις της ΑΠ. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία στη βιβλιογραφία, φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερες είναι οι διακυμάνσεις της ΑΠ, τόσο δυσμενέστερες είναι και οι επιπτώσεις για την υγεία του ασθενούς (πίν. 1)⁸⁻²².

Μεταβλητότητα της ΑΠ ανά καρδιακή συστολή (beat-to-beat). Πρόκειται για μια μορφή εξαιρετικά βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ, που έχει αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση βλάβης σε όργανα-στόχους και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων²⁰. Έχει συσχετιστεί με την πρόωμη εκδήλωση επιπλοκών σε υπερτασικούς ασθενείς²³, ενώ ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

έχουν μεγαλύτερες διακυμάνσεις της ΑΠ συγκριτικά με εκείνους που έχουν φλεβοκομβικό ρυθμό²⁴.

Μεταβλητότητα της ΑΠ στο 24ωρο (Κιρκάδιος ρυθμός ΑΠ). Ο κιρκάδιος ρυθμός της ΑΠ αρχικά περιγράφηκε από τον Millar-Craig, ο οποίος παρατήρησε ότι η ΑΠ ήταν υψηλότερη τις πρωινές ώρες πριν την αφύπνιση (πρωινή αιχμή – morning surge), ενώ ελαττωνόταν σταδιακά κατά τη διάρκεια της ημέρας λαμβάνοντας τη χαμηλότερη τιμή κατά τις 3 π.μ. (νυκτερινή πτώση – nocturnal dipping)²⁵. Τα φυσιολογικά όρια της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ κυμαίνονται από 10% έως 20% (dippers), ενώ έχουν αναγνωρισθεί αρκετές παραλλαγές, όπως $\geq 20\%$ πτώση της ΑΠ σε extreme-dippers, 0%-10% πτώση της ΑΠ σε non-dippers ή αντίθετα αύξηση της ΑΠ σε reverse-dippers⁷.

Πίνακας 1. Μελέτες που διερεύνησαν την προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ

Μελέτη	Έτος	Ασθενείς	Μεταβλητότητα ΑΠ Ανά καρδιακή συστολή	Ευρήματα
Wei et al.	2014	256	↑	↑LVMI, ↑PWV
Xia et al.	2017	161	↑	↑Ελαστικότητα αγγείων
Κιρκάδιος ρυθμός				
Verdecchia et al.	1990	235	Non-dipping	↑LVMI
Verdecchia et al.	1993	81	Non-dipping	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Zweiker et al.	1994	116	Non-dipping	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Kario et al.	2001	575	Extreme-dipping Reverse-dipping	↑ΑΕΕ
Ohkubo et al.	2002	1.542	Non-dipping / reverse dipping	↑Αιμορραγικών ΑΕΕ
Hoshida et al.	2003	74	Non-dipping	↑Καρδιαγγειακής θνητότητας
Kario et al.	2003	519	↑ morning surge	↑LVMI
Metoki et al.	2006	1.430	Non-dipping / reverse dipping Extreme-dipping / ↑ morning surge	↑ΑΕΕ
Ben-Dov et al.	2007	3.957	Non-dipping	↑ΑΕΕ
Israel et al.	2011	2.627	↑ morning surge	↑Καρδιαγγειακής θνητότητας
Verdecchia et al.	2012	3.012	↑ morning surge	Μη επηρεασμένη καρδιαγγειακή θνητότητα
Amodeo et al.	2014	632	↑ morning surge	Μη επηρεασμένος καρδιαγγειακός κίνδυνος
Pierdomenico et al.	2014	1.191	↑ morning surge σε non-dippers	↑Θνητότητας
De la Sierra et al.	2014	99.884	Non-dipping	↑ΑΕΕ
Bombelli et al.	2014	2.051	↑ morning surge	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Sheppard et al.	2015	33.154	↑ morning surge	Μη επηρεασμένος καρδιαγγειακός κίνδυνος και θνητότητα
Oishi et al.	2017	1.674	↑	↑ΑΕΕ
Hoshida et al.	2018	4.231	↑	↑Ανοιας
Από μέρα σε μέρα				
Από επίσκεψη σε επίσκεψη				
Rothwell et al.	2010	NA	↑	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
Yotoka et al.	2013	56	↑	↑Ανοιας
Yotoka et al.	2014	69	↑	↑Καρδιαγγειακών συμβαμάτων
McMullan et al.	2014	2.739	↑	Μη επηρεασμένος κίνδυνος νεφρικής βλάβης
Yano et al.	2015	48.587	↑	↑XNN
Chia et al.	2016	825	↑	↑XNN
Gosmanova et al.	2016	2.865.157	↑	↑XNN
Whittle et al.	2016	16.994	↑	↑Θνητότητας, ↑ΣΝ, ↑ΑΕΕ, ↑XNN
Yeh et al.	2017	789	↑	↑XNN
Chang et al.	2017	7.879	↑	↑XNN
Wang et al.	2017	NA	↑	Μη επηρεασμένος κίνδυνος ΑΕΕ και καρδιαγγειακά συμβαμάτα
				↑ΣΝ, ↑ΑΕΕ, ↑Θνητότητας

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, LVMI: left ventricular mass index – δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, PWV: pulse wave velocity – ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Η μελέτη Ohasama έδειξε ότι άτομα με νυχτερινή πτώση της ΑΠ <10% είχαν 1,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού εμφράκτου, εν αντιθέσει με τους extreme-dippers που εμφάνιζαν 2,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας⁸. Σε δύο υπομελέτες φάνηκε ότι για κάθε μείωση της ΑΠ κατά 5%, η καρδιαγγειακή θνητότητα αυξανόταν κατά περίπου 20%^{9,26}.

Μια προοπτική μελέτη 575 ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών έδειξε μια συσχέτιση σχήματος J μεταξύ της νυχτερινής πτώσης της ΑΠ και του κινδύνου εκδήλωσης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ). Ειδικότερα, ο κίνδυνος ήταν 12% για τους extreme-dippers, 6% για τους dippers, 8% για τους non-dippers και 22% για τους reverse-dippers. Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου φάνηκε ότι η συχνότητα των πολλαπλών σιωπηλών εγκεφαλικών εμφράκτων ήταν 53% στους extreme-dippers, 29% στους dippers, 41% στους non-dippers και 49% στους reverse dippers. Επιπλέον, ο κίνδυνος εγκεφαλικής αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερος στους extreme-dippers (29% των ΑΕΕ ήταν αιμορραγικά)¹².

Ωστόσο, και οι non-dippers φαίνεται να έχουν βλάβες σε όργανα-στόχους, όπως η υπερτροφία αριστερής κοιλίας, η διαστολική δυσλειτουργία, η πάχυνση του τοιχώματος και της διαμέτρου του αριστερού κόλπου, η μικροαλβουμινουρία, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία^{13,15,16}. Ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI) ήταν μεγαλύτερος στους υπερτασικούς non-dippers σε σχέση με τους υπερτασικούς dippers (98,3 g/m² έναντι 83,5 g/m², αντίστοιχα)²⁷.

Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ της πρωινής αιχμής της ΑΠ και του κινδύνου ΑΕΕ και θνητότητας, τα στοιχεία δεν είναι πλήρως ξεκάθαρα. Σε αρκετές μελέτες βρέθηκε ότι κάθε αύξηση της πρωινής αιχμής της ΑΠ κατά 10 mmHg ισοδυναμούσε με μια αντίστοιχη αύξηση του κινδύνου ΑΕΕ κατά 22%, κυρίως μεταξύ 6 π.μ. και 12.00 μ.μ.^{10,11} Μια προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Ιταλία έδειξε, επίσης, ότι ο κίνδυνος ΑΕΕ είναι αυξημένος στους dippers που εμφάνιζαν μια αύξηση της συστολικής ΑΠ ≥ 23 mmHg τις πρωινές ώρες¹⁹. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρωινής αιχμής της ΑΠ και της θνητότητας^{18,28}, ενώ μια προοπτική μελέτη 3.012 υπερτασικών ασθενών που δεν λάμβαναν θεραπεία έδειξε ότι η αυξημένη πρωινή αιχμή της ΑΠ δεν αύξησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο²⁹.

Μεταβλητότητα της ΑΠ από μέρα σε μέρα (day-to-day). Οι τιμές της ΑΠ παρουσιάζουν σημαντικές

διακυμάνσεις από μέρα σε μέρα. Στοιχεία δείχνουν ότι η μεγάλη μεταβλητότητα της ΑΠ αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), ΑΕΕ, αγγειακής άνοιας και νόσου Alzheimer^{21,30}.

Μεταβλητότητα της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη (visit-to-visit) στο ιατρείο. Αυτή η μορφή της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ΣΝ και ΑΕΕ, καθώς και με αυξημένη θνησιμότητα^{22,31,32}. Σύμφωνα με μια post hoc ανάλυση της μελέτης SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), η μεγάλη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η μαύρη φυλή, το κάπνισμα, η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) και η ΣΝ αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της μεταβλητότητας της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη στο ιατρείο οδηγώντας σε καρδιαγγειακά συμβάματα³³.

Οι διακυμάνσεις της ΑΠ μεταξύ των ιατρικών επισκέψεων έχουν, επίσης, συσχετιστεί με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας³⁴⁻³⁷. Μεταξύ 3.000.000 ασθενών με φυσιολογικό eGFR (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), η μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΑΠ συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου³⁸. Σύμφωνα με μια αναδρομική ανάλυση της μελέτης ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), οι ασθενείς με μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΑΠ είχαν πιο συχνά νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή να εμφάνιζαν μείωση του eGFR κατά 50%³⁹. Παρ' όλα αυτά, μια αναδρομική μελέτη 69 ασθενών με ΧΝΝ διαβητικής αιτιολογίας δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας της ΑΠ και της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας⁴⁰.

Ορθοστατική υπόταση. Ένα διαφορετικό παράδειγμα μεταβλητότητας της ΑΠ που δεν σχετίζεται με αύξηση, αλλά με μείωση της ΑΠ, είναι η ορθοστατική υπόταση. Έχει αναγνωρισθεί ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας και εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής⁴¹⁻⁴³. Αξίζει ακόμη να αναφερθεί ότι συναντάται πιο συχνά σε non-dippers και reverse-dippers⁴⁴.

Εκτίμηση της μεταβλητότητας της ΑΠ. Για την εκτίμηση της μεταβλητότητας της ΑΠ συνηθέστερα προτιμώνται οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο, η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι. Μεταξύ αυτών, η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ παρέχει πιο ακριβείς πληροφορίες για τις διακυμάνσεις της πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας, ενώ οι μετρήσεις στο σπίτι ενδείκνυνται για την καταγραφή

των μεταβολών της πίεσης μεταξύ πιο μεγάλων χρονικών μεσοδιαστημάτων¹.

Δεδομένου ότι οι μεταβολές της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου επηρεάζονται από τη νυχτερινή πτώση της ΑΠ, έχουν προταθεί κάποιες νέες μέθοδοι που εξαλείφουν την επίδραση του κινκάρδιου ρυθμού: (1) η «υπολογιστικά σταθμισμένη τυπική απόκλιση της ΑΠ» (computing weighted standard deviation of blood pressure), όπου η μέση τυπική απόκλιση της ΑΠ υπολογίζεται ξεχωριστά κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύχτας, (2) η «μέση πραγματική μεταβλητότητα» (average real variability), που αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη εμπνευσμένο από την έννοια της μεταβλητότητας των μαθηματικών αναλύσεων και (3) η «υπολειπόμενη μεταβλητότητα της ΑΠ» (residual blood pressure variability), ήτοι οι εναπομένουσες διακυμάνσεις της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου μετά την αφαίρεση των επιβραδυντικών συνιστωσών της ΑΠ μέσω φασματικής ανάλυσης^{1,45,46}.

ΑΣΤΑΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η έννοια της ασταθούς υπέρτασης διερευνήθηκε εκ νέου από τη μελέτη Framingham σχεδόν 20 χρόνια μετά την πρώτη περιγραφή της. Συνολικά, 5.209 ασθενείς υποβλήθηκαν σε τρεις μετρήσεις της ΑΠ σε διάστημα μίας ώρας και παρακολούθηθηκαν για περίπου 20 έτη. Το σημαντικότερο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ δεν αποτελούσε ένα επαναλαμβανόμενο ατομικό χαρακτηριστικό. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν επηρεαζόταν από την τυπική απόκλιση της ΑΠ. Έτσι, προτάθηκε ότι ο μέσος όρος μιας σειράς τιμών της ΑΠ σε περισσότερες από μία ιατρικές

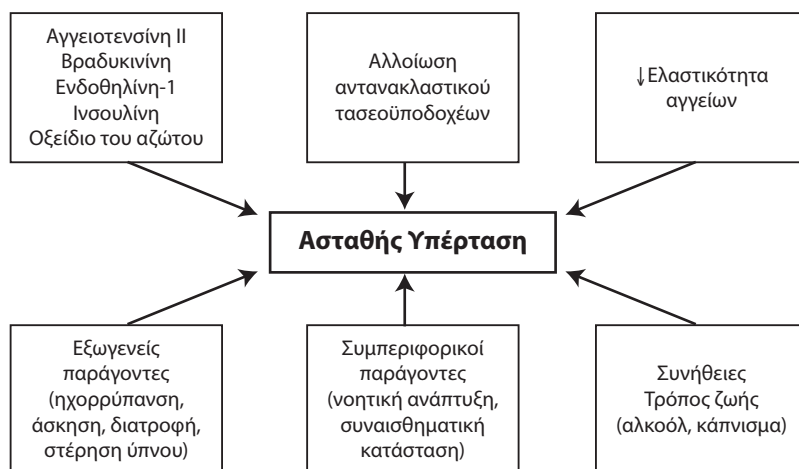
επισκέψεις θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου⁴⁷.

Στις μέρες μας, ο όρος της ασταθούς υπέρτασης χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις διακυμάνσεις της ΑΠ, με πιθανότερη αιτία τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και ειδικότερα των αδρενεργικών υποδοχέων. Εντούτοις, δεν υπάρχουν ακριβείς τιμές ΑΠ για τη διάγνωση αυτής της κλινικής κατάστασης. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί ή παραπονούνται για κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών και εξάψεις. Ένα ιδιαίτερο ζήτημα προκύπτει σε περιπτώσεις σημαντικής αύξησης της ΑΠ πριν από ιατρικές ή χειρουργικές επεμβάσεις, γεγονός που περιστασιακά οδηγεί στην αναβολή τους³.

Η επίπτωση της ασταθούς υπέρτασης αυξάνει με την ηλικία. Έτσι, σε ασθενείς άνω των 60 ετών έχουν παρατηρηθεί συχνές, βραχυπρόθεσμες, συμπτωματικές, αυτόματες διακυμάνσεις της ΑΠ, που σχετίζονται με διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, άγχος και κατάθλιψη⁴⁸. Επιπλέον, η ασταθής υπέρταση συναντάται πιο συχνά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πιθανόν λόγω απώλειας της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων, που επηρεάζει άμεσα τη δραστηριότητα του ΣΝΣ⁴⁹.

Παθοφυσιολογία

Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία σχετικά με τους ακριβείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ασταθούς υπέρτασης. Πιθανολογείται ότι είναι αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενδογενών μηχανισμών, όπως η αλλοίωση του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων, καθώς και εξωγενών παραγόντων (εικ. 1).



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία της ασταθούς υπέρτασης.

Οι τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων, του αορτικού τξξου αλλά και των μεγάλων αγγείων του θώρακα μεταφέρουν πληροφορίες αναφορικά με την αγγειοδιαστολή στο στέλεχος του εγκεφάλου, μέσω γλωσσοφαρυγγικών και παρασυμπαθητικών νεύρων ρυθμίζοντας την ΑΠ. Οποιαδήποτε βλάβη σε αυτή την οδό οδηγεί σε αλλοίωση του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων και σε σημαντικές διακυμάνσεις της ΑΠ. Συγκεκριμένα, η διαταραγμένη προσαγωγή του ερεθίσματος από τους τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων προς τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας του εγκεφάλου σε συνδυασμό με τη διαταραγμένη απαγωγή του ερεθίσματος μέσω της παρασυμπαθητικής οδού προς την καρδιά και τα αγγεία ευθύνονται για τις μεγάλες αυξήσεις της ΑΠ⁵⁰⁻⁵².

Σε ασθενείς με ασταθή υπέρταση έχουν ανιχνευθεί υψηλότερες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών (νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη) στον ορό και ομοβανιλλικού οξέος στα ούρα⁵³. Τα επίπεδα της ρενίνης είναι επίσης αυξημένα. Η απελευθέρωση της ρενίνης διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση των α-αδρενεργικών υποδοχέων και η επακόλουθη παραγωγή αγγειοτενσίνης ενισχύει τη δράση του ΣΝΣ⁵⁴. Άλλοι παράγοντες, όπως η βραδυκινίνη, η ενδοθληλίνη-1, η ινσουλίνη και το οξειδίο του αζώτου, καθώς και η μειωμένη ελαστικότητα του τοιχώματος των αγγείων είναι, επίσης, πιθανό να πυροδοτήσουν αυξήσεις της ΑΠ^{1,55,56}.

Από τους εξωγενείς παράγοντες, η ηχορρύπανση, η σωματική άσκηση, η στέρηση ύπνου, το διατροφικό άλας, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα συμβάλλουν στη μεταβλητότητα της ΑΠ. Εξίσου σημαντικοί είναι και οι συμπεριφορικοί παράγοντες, όπως η νοητική ανάπτυξη και η συναισθηματική κατάσταση⁵⁷⁻⁵⁹. Η μη αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ, οι συχνές αλλαγές στα αντιυπερτασικά φάρμακα και η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία έχουν, επίσης, ενοχοποιηθεί για τις διακυμάνσεις της ΑΠ μεταξύ των επισκέψεων στο ιατρείο^{60,61}.

Η προγνωστική αξία των διακυμάνσεων της ΑΠ

Αρκετές μελέτες εξέτασαν τον προγνωστικό ρόλο των διακυμάνσεων της ΑΠ για το καρδιαγγειακό σύστημα. Δύο διαφορετικές αναλύσεις έδειξαν ότι στη συντριπτική πλειοψηφία των επεισοδίων μυοκαρδιακής ισχαιμίας χωρίς συμπτώματα (σιωπηλή ισχαιμία) σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ προηγήθηκε μια αύξηση της συστολικής ΑΠ. Η πρώτη έδειξε ότι η συστολική ΑΠ αυξήθηκε κατά 18% έξι λεπτά πριν από την εμφάνιση της κατάσπασης του διαστήματος

ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ η δεύτερη κατά 8,4%. Στα επόμενα πέντε λεπτά που ακολούθησαν, οι αυξήσεις της συστολικής ΑΠ ήταν πιο μεγάλες, ενώ επέστρεψαν στα πρότερα επίπεδα μετά την υποχώρηση της κατάσπασης του διαστήματος ST^{62,63}.

Με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΥ, σακχαρώδους διαβήτη, ΑΕΕ, έκτακτων κοιλιακών συστολών και θνησιμότητας έχει συσχετιστεί και η παροδικά αυξημένη διαστολική ΑΠ. Μεταξύ ασθενών με διακυμάνσεις της διαστολικής ΑΠ, η θνησιμότητα φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες⁶⁴⁻⁶⁶.

Διαφορική διάγνωση ασθενών με μεταβλητότητα της ΑΠ ή ασταθή υπέρταση

Φαιοχρωμοκύττωμα. Αποτελεί έναν σπάνιο νευρο-ενδοκρινή όγκο που εκκρίνει κατεχολαμίνες στην κυκλοφορία. Το 50% αυτών των ασθενών εκδηλώνει εμμένουσα ΑΥ, το 45% παροξυσμική υπέρταση με διαστήματα φυσιολογικής ΑΠ και μόλις το 5% είναι νορμοτασικοί^{67,68}. Επεισόδια απότομης αύξησης της ΑΠ λόγω αιφνίδιας απελευθέρωσης κατεχολαμινών από τον όγκο ενδέχεται να πυροδοτηθούν από πολλούς παράγοντες, όπως η σωματική άσκηση, το κάπνισμα, το άγχος, τα τρόφιμα ή τα ροφήματα με υψηλές συγκεντρώσεις τυραμίνης (τυριά, μπίρες και κρασιά), τα φάρμακα (ισταμίνη, φαινοθειαζίνη ή τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) και οι χειρουργικές επεμβάσεις. Τα επεισόδια αυτά είναι, κατά κύριο λόγο, απρόβλεπτα και συμβαίνουν από αρκετές φορές ημερησίως έως μια φορά σε διάστημα αρκετών μηνών προσομοιάζοντας με την κατάσταση της ασταθούς υπέρτασης⁶⁷.

Ψευδοφαιοχρωμοκύττωμα. Πρόκειται για μία ακόμη κατάσταση που μιμείται την ασταθή υπέρταση. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αιφνίδιες αυξήσεις της ΑΠ, ομοίως με το φαιοχρωμοκύττωμα, χωρίς όμως την παρουσία όγκου στα επινεφρίδια κατά τον απεικονιστικό έλεγχο και τις υψηλές συγκεντρώσεις της νορεπινεφρίνης. Η συχνότητα αυτών των επεισοδίων ποικίλλει, ενώ η διάρκειά τους κυμαίνεται από λίγα λεπτά έως μερικές ημέρες. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αναφέρεται ιστορικό ψυχολογικού τραύματος ή κακοποίησης⁶⁹⁻⁷¹. Αναφορικά με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, το ψευδοφαιοχρωμοκύττωμα οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ⁷². Η ΑΠ είναι συνήθως φυσιολογική μεταξύ των επεισοδίων, ενώ η αντιυπερτασική αγωγή δεν προλαμβάνει τα επεισόδια^{69, 73}.

Υπέρταση λευκής μπλούζας. Χαρακτηρίζεται

από αυξημένη ΑΠ εντός του ιατρείου, ενώ οι τιμές της ΑΠ εκτός του ιατρείου είναι φυσιολογικές. Αποτέλεσμα αυτού είναι οι ασταθείς τιμές της ΑΠ μεταξύ των επισκέψεων στο ιατρείο. Η μέγιστη αύξηση της ΑΠ υφίσταται εντός των πρώτων τεσσάρων λεπτών από την άφιξη του ιατρού ή του νοσηλεύτη και μπορεί να επιμείνει για 10-15 λεπτά. Οι ασθενείς είναι κυρίως ηλικιωμένοι, γυναίκες και μη καπνιστές. Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ΑΥ και ΣΔ είναι σαφώς υψηλότερη συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ασθενείς^{6,74-76}.

Συγκκαλυμμένη υπέρταση. Χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές ΑΠ εκτός του ιατρείου σε συνδυασμό με φυσιολογικές τιμές εντός του ιατρείου. Η ΑΠ παρουσιάζει διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας, ομοίως με την ασταθή υπέρταση, ενώ επανέρχεται εντός φυσιολογικών ορίων όταν μετράται στο ιατρείο. Η νεαρή ηλικία, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η αυξημένη σωματική άσκηση, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία και οι συννοσηρότητες, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο ΣΔ, η ΧΝΝ και η αποφρακτική υπνική άπνοια, προδιαθέτουν στην εκδήλωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο βλάβης σε όργανα-στόχους και καρδιαγγειακής νοσηρότητας που προσεγγίζει τον αντίστοιχο ενός υπεртаσικού ασθενούς⁷⁷⁻⁷⁹.

Ορθοστατική υπέρταση. Πρόκειται για μια κατάσταση όπου αυξάνει η ΑΠ κατά την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση. Δεν υπάρχει ένας ακριβής ορισμός. Ωστόσο, στοιχεία από μελέτες αναφέρουν μια αύξηση της συστολικής ΑΠ της τάξεως των 20 mmHg κατά τη μετάβαση στην όρθια θέση^{80,81}. Η συμπαθητική δραστηριότητα είναι αυξημένη λόγω της δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους ή των κέντρων που βρίσκονται υψηλότερα και είναι υπεύθυνα για τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ)^{82,83}. Η προγνωστική αξία αυτής της κατάστασης δεν είναι ξεκάθαρη⁸⁴⁻⁸⁷, ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία ότι η ΑΥ, ο ΣΔ τύπου II, η δυσλειτουργία του ΑΝΣ και τα σιωπηλά ΑΕΕ συναντώνται πιο συχνά σε ασθενείς με ορθοστατική υπέρταση σε σχέση με τους νορμοτασικούς^{81,88,89}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα ελάχιστα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία είναι προφανές ότι η ασταθής υπέρταση αποτελεί περισσότερο ένα φαινόμενο μεταβλητότητας της ΑΠ παρά μια καινούρια νόσο. Η κατάσταση αυτή

φαίνεται να συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα και με μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ΑΕΕ. Συνεπώς, συνιστάται στενή παρακολούθηση, ενώ η προσπάθεια μείωσης της μεταβλητότητας της ΑΠ θα μπορούσε να θεωρηθεί μια νέα θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με διαγνωσμένη ΑΥ.

SUMMARY

E. Sanidas, D. Papadopoulos, C. Grassos, M. Velliou, A. Fotsali, T. Anastasiou, T. Lytra, E. Mihalaki, J. Barbetseas

Labile hypertension

Arterial Hypertension 2022; 31: 51-59.

Blood pressure (BP) is a physiological parameter with short and long-term variability caused by complex interactions between intrinsic cardiovascular (CV) mechanisms and extrinsic environmental and behavioral factors. Available evidence suggests that not only mean BP values are important, but also BP variability (BPV) might contribute to CV events. Labile hypertension (HTN) is referred to sudden rises in BP and it seems to be linked with unfavorable outcomes. The aim of this article was to review and summarize recent evidence on BPV phenomenon unraveling the labile HTN concept along with the prognostic value of these conditions.

Key-words: hypertension, blood pressure variability, labile hypertension

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 143-55.
2. Floras JS. Blood pressure variability: a novel and important risk factor. *Can J Cardiol* 2013; 29: 557-63.
3. Mann SJ. The clinical spectrum of labile hypertension: a management dilemma. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2009; 11: 491-7.
4. Eich RH, Cuddy RP, Smulyan H, Lyons RH. Hemodynamics in labile hypertension. A follow-up study. *Circulation* 1966; 34: 299-307.
5. Tsioufis C. Blood pressure variability and cardiovascular prognosis. Many expectations but limited data. *Hellenic J Cardiol* 2017; 58: 465-7.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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*. 2017; 71: 1269-324.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
8. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic signifi-

- cance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 47: 149-54.
9. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-9.
 10. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401-6.
 11. Sheppard JP, Hodgkinson J, Riley R, Martin U, Bayliss S, McManus RJ: Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systematic review. *Am J Hypertens* 2015; 28: 30-41.
 12. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852-7.
 13. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens* 2014; 27: 680-7.
 14. Zweiker R, Eber B, Schumacher M, Toplak H, Klein W. "Non-dipping" related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca* 1994; 21: 86-9.
 15. Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003; 16: 434-8.
 16. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Rescaldani M, Grassi G, Mancia G. Non-Dipping Pattern and Subclinical Cardiac Damage in Untreated Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1392-402.
 17. Amodeo C, Guimaraes GG, Picotti JC, et al. Morning blood pressure surge is associated with death in hypertensive patients. *Blood Press Monit* 2014; 19: 199-202.
 18. Bombelli M, Fodri D, Toso E, et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24-hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a white population. *Hypertension* 2014; 64: 943-50.
 19. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cucurullo F. Morning blood pressure surge, dipping, and risk of ischemic stroke in elderly patients treated for hypertension. *Am J Hypertens* 2014; 27: 564-70.
 20. Wei FF, Li Y, Zhang L, et al. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. *Hypertension* 2014; 63: 790-6.
 21. Oishi E, Ohara T, Sakata S, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *Circulation* 2017; 136: 516-25.
 22. Wang J, Shi X, Ma C, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35: 10-7.
 23. Xia Y, Liu X, Wu D, et al. Influence of beat-to-beat blood pressure variability on vascular elasticity in hypertensive population. *Sci Rep* 2017; 7: 8394.
 24. Olbers J, Gille A, Ljungman P, Rosenqvist M, Ostergren J, Witt N. High beat-to-beat blood pressure variability in atrial fibrillation compared to sinus rhythm. *Blood Press* 2018: 1-7.
 25. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-7.
 26. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *J Hypertens* 2006; 24: 1841-8.
 27. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36.
 28. Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. The morning blood pressure surge and all-cause mortality in patients referred for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2011; 24: 796-801.
 29. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60: 34-42.
 30. Hoshida S, Yano Y, Mizuno H, Kanegae H, Kario K. Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease in Clinical Practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure). *Hypertension* 2018; 71: 177-84.
 31. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i4098.
 32. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905.
 33. Chang TI, Reboussin DM, Chertow GM, et al. Group* SR. Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension* 2017; 70: 751-8.
 34. McMullan CJ, Lambers Heerspink HJ, Parving HH, Dwyer JP, Forman JP, de Zeeuw D. Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 714-22.
 35. Yeh CH, Yu HC, Huang TY, et al. The risk of diabetic renal function impairment in the first decade after diagnosed of diabetes mellitus is correlated with high variability of visit-to-visit systolic and diastolic blood pressure: a case control study. *BMC Nephrol* 2017; 18: 99.
 36. Chia YC, Lim HM, Ching SM. Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Renal Function Decline in Patients With Hypertension Over 15 Years. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
 37. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Hoshida S, Shimada K, Kario K. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2013; 36: 151-7.
 38. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1375-86.
 39. Whittle J, Lynch AI, Tanner RM, et al. Visit-to-Visit Vari-

- ability of BP and CKD Outcomes: Results from the ALLHAT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 471-80.
40. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Kario K, Kimura K. Visit-to-visit variability of blood pressure and renal function decline in patients with diabetic chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 362-6.
 41. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A: Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 848-60.
 42. Fedorowski A, Engstrom G, Hedblad B, Melander O: Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmo preventive project. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1209-15.
 43. Fedorowski A, Hedblad B, Engstrom G, Gustav Smith J, Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmo Preventive Project. *J Intern Med* 2010; 268: 383-9.
 44. Voichanski S, Grossman C, Leibowitz A, et al. Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. *Am J Hypertens* 2012; 25: 159-64.
 45. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007; 25: 2058-66.
 46. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpurua JA, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005; 23: 505-11.
 47. Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. *Circulation* 1980; 61: 1183-7.
 48. Nedostup AV, Fedorova VI, Dmitriev KV. Labile hypertension in elderly: clinical features, autonomic regulation of circulation, approaches to treatment. *Klin Med (Mosk)* 2000; 78: 27-32.
 49. Migneco A, Ojetti V, Covino M, et al. Increased blood pressure variability in menopause. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 89-95.
 50. Ma RC, Yiu KH, Wong EH, et al. A man with labile blood pressure. *PLoS Med* 2007; 4: e111.
 51. Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, Netteville JL, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1449-55.
 52. Heusser K, Tank J, Luft FC, Jordan J: Baroreflex failure. *Hypertension* 2005; 45: 834-9.
 53. Kuchel O, Cucho JL, Hamet P, et al. Labile (borderline) hypertension – new aspects of a common disorder. *Angiology* 1975; 26: 619-31.
 54. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996; 9: 113S-20S.
 55. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, et al. Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: the early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA-ARIS Study). *Atherosclerosis* 2011; 219: 194-9.
 56. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012; 60: 512-7.
 57. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986; 8: 147-53.
 58. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 199-204.
 59. Sanidas E, Papadopoulos DP, Grassos H, et al. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11: 709-15.
 60. Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability?: evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. *Hypertension* 2012; 59: 1091-3.
 61. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47: 155-61.
 62. Deedwania PC, Nelson JR. Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring. *Circulation* 1990; 82: 1296-304.
 63. Rehman A, Zalos G, Andrews NP, et al. Blood pressure changes during transient myocardial ischemia: insights into mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1249-55.
 64. Wingfield D, Grodzicki T, Palmer AJ, Wells F, Bulpitt CJ, General Practice Hypertension Study G. Transiently elevated diastolic blood pressure is associated with a gender-dependent effect on cardiovascular risk. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 347-54.
 65. Peters R, Wells F, Bulpitt C, Beckett N. Impact of transiently elevated diastolic pressure on cause of death: 29-year follow-up from the General Practice Hypertension Study Group. *J Hypertens* 2013; 31: 71-6.
 66. Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L, Adractas A, Mouloupoulos SD. Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8: 45-52.
 67. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 295-311, vii.
 68. Manger WM. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2009; 41: 658-63.
 69. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma): understanding the cause and treatment. *Arch Intern Med* 1999; 159: 670-4.
 70. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 12-8.
 71. Sharabi Y, Goldstein DS, Benth O, et al. Sympathoadrenal function in patients with paroxysmal hypertension: pseudopheochromocytoma. *J Hypertens* 2007; 25: 2286-95.
 72. Garcha AS, Cohen DL. Catecholamine excess: pseudopheochromocytoma and beyond. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22: 218-23.
 73. Le HM, Carbutti G, Ilisei D, Bouccin E, Vandemergel X. Pseudopheochromocytoma Associated with Domestic Assault. *Case Rep Cardiol* 2016; 2016: 6580215.
 74. Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 811-7.
 75. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1541-6.
 76. Cuspidi C, Sala C, Grassi G, Mancia G. White Coat Hypertension: to Treat or Not to Treat? *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 80.
 77. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hyperten-

- sion: understanding its complexity. *Eur Heart J* 2017; 38: 1112-8.
78. Siven SS, Niiranen TJ, Kantola IM, Jula AM. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2016; 34: 54-60.
79. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni PAMELA. Study). *Circulation* 2001; 104: 1385-92.
80. Robertson D. Orthostatic hypertension: the last hemodynamic frontier. *Hypertension* 2011; 57: 158-9.
81. Chhabra L, Spodick DH. Orthostatic hypertension: recognizing an underappreciated clinical condition. *Indian Heart J* 2013; 65: 454-6.
82. Streeten DH, Auchincloss JH, Jr., Anderson GH, Jr., Richardson RL, Thomas FD, Miller JW: Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension* 1985; 7: 196-203.
83. Streeten DH, Anderson GH, Jr., Richardson R, Thomas FD. Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence for excessive venous pooling. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 326-35.
84. Bursztyn M, Jacobs JM, Hammerman-Rozenberg A, Stessman J. Prevalence of orthostatic hypertension in the very elderly and its relationship to all-cause mortality. *J Hypertens* 2016; 34: 2053-8.
85. Weiss A, Beloosesky Y, Grossman A, Shlesinger A, Koren-Morag N, Grossman E. The association between orthostatic hypertension and all-cause mortality in hospitalized elderly persons. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 239-43.
86. Agnoletti D, Valbusa F, Labat C, Gautier S, Mourad JJ, Benetos A, Investigators Ps. Evidence for a Prognostic Role of Orthostatic Hypertension on Survival in a Very Old Institutionalized Population. *Hypertension* 2016; 67: 191-6.
87. Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, et al. Orthostatic Changes in Blood Pressure and Mortality in the Elderly: The Pro.V.A Study. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1248-56.
88. Eguchi K, Kario K, Hoshida 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: 235-41.
89. Matsubayashi K, Okumiya 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.