

# Ipertensione arteriosa e sincope: l'ipotensione ortostatica come *trait d'union*

High blood pressure and syncope: orthostatic hypotension as a link

Martina Rafanelli, Andrea Ungar

*Syncope Unit, Cardiologia e Medicina Geriatrica, Università degli Studi di Firenze, e Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italy*

## Abstract

The prevalence of hypertension increases with the age. Diagnostic criteria are the same as for the young, but in older adults isolated systolic hypertension is more frequent, due to loss of vascular compliance. Blood pressure should be measured on both sides in the seated position, moreover in the supine and upright position to detect orthostatic hypotension. Ambulatory blood pressure monitoring is useful to detect white coat hypertension and masked hypertension, to tailor the treatment and search for diurnal and nocturnal blood pressure pattern abnormalities. Given that frailty can affect the relationship between blood pressure and mortality, the clinician should properly evaluate and monitor physical performance and cognitive status, throughout specific tools, as the Fried Frailty Phenotype, aiming at a systolic blood pressure target between 130 and 150 mmHg. Before starting hypotensive drugs, a careful risk and benefits' evaluation should be performed given the high risk of hypertension and hypotension consequences and the frequent coexistence of orthostatic hypotension, which predisposes to syncope and falls.

## Riassunto

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa aumenta con l'età. I criteri diagnostici sono gli stessi previsti nel giovane, nell'anziano tuttavia si osserva più frequentemente ipertensione sistolica isolata, dovuta a perdita dell'elasticità vascolare. Ai fini diagnostici, la misurazione della pressione arteriosa bilateralmente in posizione seduta, deve essere integrata con la ricerca di ipotensione ortostatica. Il monitoraggio della

Corresponding author: Martina Rafanelli, Syncope Unit, Cardiologia e Medicina Geriatrica, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Viale G. Pieraccini 6, 50139 Firenze, Italy. E-mail: martina.rafanelli@unifi.it

Key words: High blood pressure; syncope.  
Parole chiave: Ipertensione; sincope.

Received for publication: 18 March 2016  
Accepted for publication: 25 March 2016

©Copyright M. Rafanelli and A. Ungar, 2015  
Tipografia PI-ME Editrice, Italy  
Monaldi Archives for Chest Disease Cardiac Series 2015; 84:729  
doi: 10.4081/monaldi.2015.729

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

pressione arteriosa nelle 24h è indicato per la conferma diagnostica, per la ricerca di "white coat hypertension" e "masked hypertension", per monitorare la risposta terapeutica e ricercare alterazioni del ritmo circadiano. I benefici della terapia antiipertensiva sono noti, tuttavia un trattamento troppo aggressivo si è dimostrato dannoso, rendendo la gestione dell'ipertensione arteriosa nell'anziano ancora più complessa. Data l'influenza della fragilità sulla relazione tra pressione arteriosa e mortalità, il clinico dovrebbe avvalersi di adeguati strumenti per la definizione di performance fisica e cognitiva ed il monitoraggio nel tempo, mirando ad un target di pressione arteriosa sistolica compreso tra 130 e 150 mmHg. Rischi e benefici della terapia antiipertensiva dovrebbero essere attentamente valutati prima di intraprendere un trattamento, data la possibilità di eventi correlati sia all'ipertensione che all'ipotensione e la frequente coesistenza di ipotensione ortostatica, che incrementa il rischio di eventi sincopali e cadute.

Nell'anziano iperteso con storia di sincope e cadute il trattamento dovrebbe quindi essere intrapreso una volta confermata la diagnosi, mirando ad un target pressorio più contenuto e con una scelta ponderata dei principi attivi.

## Ipertensione arteriosa nell'anziano

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa (IA) è intorno al 30-45% nella popolazione generale, 67% negli ultrasessantenni in USA, ed aumenta all'aumentare dell'età [1-4]. Questa condizione clinica rappresenta, soprattutto nel grande anziano, un campo di notevole interesse e complessa gestione. Nonostante la pressoché universale prevalenza di IA nell'anziano, questa popolazione rappresenta un sottogruppo unico di pazienti ipertesi, spesso escluso dalla maggior parte dei trial clinici, che inoltre spesso tralasciano il problema delle reazioni avverse ai trattamenti, dell'interazione tra farmaci ed aspetti peculiari dell'anziano quali appunto l'ipotensione ortostatica (IO) nel contesto della disfunzione autonoma.

Nella popolazione anziana, di per sé caratterizzata da un rischio aggiunto moderato-alto, la stratificazione del rischio cardiovascolare globale basata su presenza o assenza di fattori di rischio cardiovascolare, di danno d'organo asintomatico o malattia cardiovascolare conclamata, risulta insufficiente. A tal proposito le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia/Ipertensione (ESC/ESH) [1] hanno acquisito concetti propri della disciplina geriatrica, quale quello di fragilità, sottolineando la necessità di un adeguato inquadramento clinico dell'anziano iperteso, in modo da distinguere strategie di trattamento mirate alle caratteristiche del singolo paziente.

## Diagnosi

La pressione arteriosa (PA) nell'anziano, come nel giovane, deve essere rilevata bilateralmente in posizione seduta, effettuando le misu-

razioni successive dal lato che presenta i valori pressori più elevati. Questa differenza risulta più frequente in questa classe di età, con una prevalenza di circa il 20% [5]. È inoltre essenziale la ricerca di ipotensione ortostatica, indice prognostico negativo nell'anziano [6], la cui prevalenza aumenta con l'età [7], tramite la misurazione della PA in clinostatismo ed ortostatismo a tempo 0', 1' e 3 minuti [8].

Pseudo-ipotensione e pseudo-ipertensione rappresentano due aspetti ostici dell'interpretazione dei valori pressori nell'anziano. La prima si riferisce alla rilevazione di valori falsamente bassi a valle di una stenosi, che quindi non corrispondono all'effettiva pressione arteriosa centrale, con il rischio di un conseguente sotto-trattamento. La pseudo-ipertensione si riferisce invece a valori pressori falsamente alti, dovuti ad irrigidimento dell'arteria brachiale, che quindi non risulta completamente compressa dalla cuffia dello sfigmomanometro, con sovrastima dei valori pressori e sovra-trattamento. Il clinico dovrebbe sempre ipotizzarne la presenza in caso di scarsi segni di danno d'organo e scarsa tolleranza alla terapia antiipertensiva [5].

Il monitoraggio della pressione ambulatoria nelle 24 h (ABPM) dovrebbe essere largamente utilizzato, sia per la ricerca di condizioni quali "white coat hypertension" e "masked hypertension" entrambe prevalenti in questa classe di età, rispettivamente 15%-25% [9] e 21%-45% [10], sia per monitorare gli effetti della terapia antiipertensiva ed identificare alterazioni del ritmo circadiano, ipertensione clinostatica e/o notturna, essendo quest'ultima riconosciuta come superiore, rispetto alla diurna nel predire il rischio cardiovascolare [11].

I criteri per la diagnosi di ipertensione arteriosa nell'anziano, come nel giovane, prevedono una PAS media >140 mmHg o una PAD media >90 mmHg (1). In età avanzata è comunque più frequente la rilevazione di elevata PAS, con PAD nella norma a configurare il quadro di "ipertensione sistolica isolata" (ISI), dovuta a perdita di elasticità vascolare, incremento di velocità dell'onda sfigmica e di conseguenza di pressione arteriosa nell'ultima fase della sistole. Dalla VI decade di età l'ipertensione sistolica isolata rappresenta la forma più comune di ipertensione non controllata, raggiungendo l'87% del totale [12].

## Principi di trattamento

I benefici del trattamento dell'ipertensione arteriosa nel soggetto anziano sono da tempo noti. Una meta-analisi di otto trial condotti su soggetti ipertesi di età compresa tra i 60 ed i 97 anni, ha mostrato una riduzione dell'incidenza di eventi cardio- e cerebrovascolari, nonché della mortalità generale (da 28,8 a 24,5 morti/1000 persone-anno; RR 0,85, 95% CI 0,78-0,92;  $p=0,007$ ) [13]. Tuttavia un trattamento troppo aggressivo comporta in realtà ipoperfusione di organi vitali ed è noto, per ogni dato livello di PAS, un incremento di mortalità per ciascuna riduzione di PAD [14], rendendo la gestione dell'IA nell'anziano ancora più complessa, soprattutto considerato il trend generale di incremento dei valori sistolici e riduzione di quelli diastolici, in presenza di una riduzione della compliance arteriosa.

In uno studio condotto su una coorte di pazienti molto anziani, stratificati in 4 gruppi in base ai valori di PAS ( $\leq 120$  mmHg, 121-140 mmHg, 141-160 mmHg, o  $> 160$  mmHg), in cui l'outcome principale era valutare la mortalità da tutte le cause a 4 anni, i valori di PAS sono risultati maggiormente associati alla mortalità rispetto alla pressione diastolica, con il maggiore rischio per valori  $\leq 120$  mmHg. Inoltre si è osservato un andamento ad U della mortalità con nadir di rischio per valori sistolici compresi tra 121 e 160 mmHg e simile profilo di rischio in queste due categorie di pazienti [15].

Un altro studio osservazionale condotto in pazienti  $\geq 65$  anni ha analizzato la complessa relazione tra effetti di età e sesso sull'associazione tra PA e mortalità, rilevando un incremento significativo del 4% del rischio di morte in uomini di età inferiore agli 85 anni, ma una riduzione

dell'8% del rischio in uomini  $\geq 85$  anni per ciascun incremento di PAS di 10 mmHg [16].

Nel 2008, lo studio Hypertension in the Very Elderly Double Blind Trial (HYVET) [17] ha mostrato che la terapia combinata perindopril/indapamide comporta una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause nei pazienti ipertesi  $\geq 80$  anni, rispetto a placebo, raccomandando quindi interventi atti alla riduzione pressoria anche in questo range di età. Esistono tuttavia limitazioni: si tratta infatti dell'unico studio randomizzato al riguardo, la cui popolazione aveva un'età per la maggior parte intorno agli 80 anni, con un follow-up medio di 1,8 anni. Lo studio ha inoltre arruolato pazienti in buone condizioni fisiche e cognitive ed escluso soggetti con maggiore comorbidità, fragilità ed ipotensione ortostatica clinicamente rilevante, che invece rappresentano una larga porzione degli ultraottantenni, non considerando quindi l'influenza dello stato generale di salute, di fragilità e polifarmaco-terapia sulla decisione di implementare la terapia antiipertensiva. Recenti studi osservazionali hanno invece evidenziato un'importante influenza, in pazienti ipertesi in trattamento, della fragilità sulla relazione tra PA e mortalità: è emerso infatti che questa associazione varia in relazione alla velocità del cammino [18], allo stato cognitivo ed alla capacità funzionale [19]. Mentre infatti i valori di PAS correlano positivamente con la mortalità in chi mantiene una buona velocità del cammino, non esiste correlazione nei pazienti con ridotta velocità del cammino [18]. Nei pazienti incapaci di completare il test del cammino si osserva una correlazione negativa tra PA e mortalità [11]. In anziani istituzionalizzati, si è osservato un incremento della mortalità per valori di PAS  $< 130$  mmHg in pazienti trattati con due o più farmaci antiipertensivi, rispetto a coloro che assumevano un solo farmaco o che non erano in trattamento [20]. Questi risultati suggeriscono che i valori pressori ottimali nell'anziano dovrebbero quindi essere più elevati di quanto finora considerato.

A tal proposito, un recente documento di consenso della Società Europea di Medicina Geriatrica/Ipertensione (EUGMS/ESH) [21], ha proposto alcune linee guida relative a trattamento e target pressorio nell'ultraottantenne. Se infatti secondo le recenti linee guida ESC/ESH [1], soggetti ultraottantenni in buono stato fisico e cognitivo, con PAS  $\geq 160$  mmHg dovrebbero intraprendere terapia antiipertensiva, è necessaria una migliore definizione di buono stato fisico e cognitivo ed una identificazione di strumenti adeguati per la definizione degli stessi e della fragilità, ad esempio tramite la "Fried frailty phenotype" [22] in cui la fragilità è definita dalla presenza di almeno 3 dei seguenti aspetti: calo ponderale, esaurimento muscolare, astenia, riduzione della velocità del cammino e ridotta attività fisica. Il clinico dovrebbe inoltre monitorare l'insorgenza nel tempo di condizioni determinanti fragilità in anziani altrimenti sani, al fine di rivalutare le strategie di trattamento. Per quanto invece riguarda il target pressorio, mirato al mantenimento di valori sistolici  $< 150$  mmHg, nell'ultraottantenne, per ragioni di sicurezza, sarebbe appropriato ridurre o addirittura interrompere la terapia antiipertensiva in caso di PAS  $< 130$  mmHg, mantenendo quindi un range di PAS tra 130 e 150 mmHg [21]. La misurazione della PA a domicilio o ambulatoria nelle 24h, può contribuire ad identificare pazienti in trattamento con PA eccessivamente ridotta e quindi guidare l'approccio terapeutico. Le suddette raccomandazioni si riferiscono al grande anziano, tuttavia dovrebbero essere applicate anche all'ultrasessantacinquenne che manifesta condizioni di fragilità ed in cui si osservi una discrepanza tra età anagrafica e biologica [22].

## Ipotensione ortostatica come *trait d'union* tra ipertensione arteriosa e sincope

Rischi e benefici della terapia antiipertensiva dovrebbero essere valutati attentamente prima di intraprendere un trattamento nel paziente

anziano e grande anziano, fragile. Si tratta infatti di una popolazione ad elevato rischio non solo di eventi correlati all'ipertensione arteriosa, ma anche all'ipotensione [23]. Ridotti valori di pressione arteriosa ed ipotensione ortostatica sono associati ad episodi sincopali. La prevalenza di sincope dovuta ad ipotensione ortostatica varia in letteratura dal 4 al 24%, sia per la difficoltà nello stabilire una relazione tra ipotensione ed episodio sincopale, sia perché spesso più fattori possono agire sinergicamente nella patogenesi della sincope [24,25]. Un sottostudio di EGSYS 2 [26] condotto su 259 pazienti di età media 79 anni, valutati in dipartimento di emergenza e accettazione per episodi sincopali, ha rilevato una prevalenza di sincope da ipotensione ortostatica nel 12.4% dei casi, identificando nella terapia vasoattiva con diuretici e nitrati, predittori indipendenti di tali eventi sincopali [27].

L'ipotensione ortostatica è definita da un calo di PA sistolica (PAS)  $\geq 20$  mmHg e/o di diastolica (PAD)  $\geq 10$  mmHg o da una PAS persistentemente  $< 90$  mmHg durante 3 minuti di ortostatismo. Nella forma *classica* le modificazioni pressorie si verificano nei primi 3 minuti di ortostatismo; in quella *iniziale* si osserva, nei primi 30 secondi dall'assunzione dell'ortostatismo, un immediato calo pressorio  $> 40$  mmHg con spontaneo e rapido ripristino di valori basali, tale che risulta rilevabile solo al monitoraggio della pressione arteriosa battito-battito; nella forma *ritardata*, frequente nell'anziano, si ha una lenta riduzione di PAS associata a graduale comparsa di sintomi [8]. Dato che l'entità del calo pressorio dipende anche dai valori pressori basali, una riduzione di PAS di 30 mmHg è considerata criterio più appropriato per la diagnosi di IO nei pazienti con ipertensione arteriosa [28].

Tra le varie cause di ipotensione ortostatica, legata a disautonomia primitiva e secondaria, ad anemia e disidratazione [29], la terapia farmacologica è sicuramente la più frequente: alfa-litici, nitrati, diuretici, benzodiazepine, di comune uso tra la popolazione anziana, sono tutti predittori di IO [7].

Il calo pressorio in ortostatismo può inoltre essere responsabile di cadute. Circa il 2-10% delle cadute nell'anziano avviene in seguito a risposte emodinamiche deficitarie e si stima che la perdita di coscienza si verifichi in circa il 10% dei casi [30]. L'IO può inoltre essere correlata alle cadute tramite meccanismi indiretti, in molti casi infatti non si osserva un'effettiva perdita di coscienza, ma un'instabilità posturale che incrementa la suscettibilità alla caduta ed ai traumi conseguenti [31]. È stata infatti documentata un'aumentata incidenza di frattura di femore a 30 e 45 giorni dall'inizio di una nuova terapia antiipertensiva [23,32], imputabile appunto ad eccessiva riduzione dei valori pressori e/o ipotensione ortostatica.

La combinazione tra ipertensione arteriosa, soprattutto ISI, ed ipotensione ortostatica è un fenomeno sempre più riconosciuto e frequente nella popolazione anziana, considerando che l'ipertensione arteriosa di per sé ed il trattamento antiipertensivo possono esacerbare la disfunzione età-correlata dei meccanismi di controllo pressori in ortostatismo. Anche in assenza di farmaci che predispongono all'IO, la combinazione IA-IO è comune, dati del Cardiovascular Health Study riportano un 23% di IO in soggetti  $> 65$  anni con ISI [33]. Questo pone il clinico di fronte al dilemma di come prevenire eventi cardio- e cerebrovascolari senza incrementare il rischio di episodi sincopali e cadute. Inoltre l'IO può non divenire clinicamente manifesta per un lungo periodo di tempo dopo che la diagnosi di ipertensione è stata posta ed il trattamento introdotto, pertanto il clinico dovrebbe sempre considerare che una terapia inizialmente ben tollerata, possa in realtà divenire fattore causale di una nuova caduta o sincope.

Al fine di fronteggiare tali problemi gestionali, è opportuno non solo ricercare ipotensione ortostatica alla valutazione iniziale, ma anche ricorrere nell'anziano iperteso a rischio o con storia conclamata di sincope e cadute a valutazione della suscettibilità ipotensiva tramite tilt test. van der Velde ha infatti dimostrato che le risposte pressorie all'ortostatismo

passivo su tilt subivano un netto miglioramento a 6 mesi dalla sospensione di farmaci che incrementavano il rischio di caduta [34].

L'ABPM dovrebbe essere eseguito al fine di confermare la diagnosi di ipertensione, prima di intraprendere qualsiasi trattamento [35]. È inoltre in grado di fornire ulteriori informazioni, identificando episodi ipotensivi diurni, post-prandiali, inversione del ritmo circadiano ed ipertensione clinostatica e corroborando quindi le scelte terapeutiche. Benché non ci siano specifiche evidenze nel posticipare o adattare la modalità e tempistica di somministrazione della terapia antiipertensiva, esistono comunque potenziali benefici: l'assunzione serale di antiipertensivi a breve durata d'azione consente una riduzione dell'ipertensione notturna, riducendo il rischio di futuri eventi vascolari e limitando eventuali episodi ipotensivi ad un sottoperiodo in cui il paziente è a minor rischio di caduta.

Infine non tutte le classi di antiipertensivi devono essere considerate sovrapponibili nel causare o contribuire all'IO nell'anziano iperteso. Come accennato nitrati ed alfa-litici sono comunemente responsabili di IO, a questi si aggiungono i diuretici ed i calcio-antagonisti diidropiridinici [36]. Perindopril sembra essere meno associato ad ipotensione ortostatica rispetto a captopril [37]. È comunque prudente intraprendere terapie a basso dosaggio, prediligere molecole a breve durata d'azione ed inizio graduale.

In conclusione nell'anziano iperteso a rischio o con confermata storia di episodi sincopali e cadute è necessario confermare la diagnosi e valutare il trend pressorio, laddove possibile tramite monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24h, mirare a target pressori più contenuti e scegliere in modo ponderato adeguati principi attivi.

## Bibliografia

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
- Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1056-65.
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:M85-94.
- Pamoukdjian F, Paillaud E, Zelek L, et al. Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2015;6:484-96.
- Schoenenberger AW, Schoenenberger-Berzins R, Erne P. Arterial hypertension in elderly patients. *Cardiovasc Med* 2014;17:76-81.
- Luukinen H, Koski K, Laippala P, et al. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med* 1999;159:273-80.
- Rafanelli M, Morrione A, Landi A, et al. Neuroautonomic evaluation of patients with unexplained syncope: incidence of complex neurally mediated diagnoses in the elderly. *Clin Interv Aging* 2014;9:333-8.
- Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society,

- American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2037-114.
10. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, et al. ANBP2 Management Committee and Investigators. Second Australian National Blood Pressure Study. "Reverse white-coat hypertension" in older hypertensives. *J Hypertens* 2002;20:639-44.
  11. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014, 32:1359-66.
  12. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. Analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001;37:869-74.
  13. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
  14. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
  15. Molander L, Lövheim H, Norman T, et al. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1853-9.
  16. Satish S, Freeman DH, Ray L, et al. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:367-74.
  17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887-98.
  18. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, et al. The association of blood pressure and mortality differs by self-reported walking speed in older Latinos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67:977-83.
  19. Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing* 2015;44:932-7.
  20. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: The PARTAGE Study. *JAMA Int Med* 2015;175:989-95.
  21. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020 [Epub Ahead of print].
  22. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
  23. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012;172:1739-44.
  24. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, et al. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med* 2002;20 497-501.
  25. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med* 2000;343:1856-62.
  26. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006;27:76-82.
  27. Mussi C, Ungar A, Salvioli G, et al. Orthostatic hypotension as cause of syncope in patients older than 65 years admitted to emergency departments for transient loss of consciousness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:801-6.
  28. 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;21:69-72.
  29. Marrison VK, Fletcher A, Parry SW. The older patient with syncope: Practicalities and controversies. *Int J Cardiol* 2012;155:9-13.
  30. Shaw BH, Claydon VE. The relationship between orthostatic hypotension and falling in older adults. *Clin Auton Res* 2014;24:3-13.
  31. Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, et al. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 2009;132:2630-42.
  32. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015;32:927-36.
  33. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992;19:508-19.
  34. van der Velde N, van den Meiracker AH, Pols HA, et al. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:734-9.
  35. Denker MG, Cohen DL. What is an appropriate blood pressure goal for the elderly: review of recent studies and practical recommendations. *Clin Interv Aging* 2013;8:1505-17.
  36. Kearney F, Moore A. Treatment of combined hypertension and orthostatic hypotension in older adults: more questions than answers still remain. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:557-60.
  37. Bagger JP. Adverse event with first-dose perindopril in congestive heart failure. *Lancet* 1997;349:1671-2.