

Artériová hypertenzia spojená s ortostatickou hypotenziou

B. Krahulec, Z. Bartošová

II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

Súhrn: Ortostatická hypotenzia (OH) sprevádzajúca artériovú hypertenziu (AH) je pomerne nezanedbateľný klinický problém, prítomný najmä v staršom veku a pri rôznych poruchách autonómneho nervového systému (ANS). Poškodenie ANS môže byť primárne, alebo sekundárne, najčastejšie pri diabetes mellitus. V staršom veku je výskyt OH až 30%, vyskytuje sa aj postprandiálna hypotenzia. Mnohé antihypertenzíva, ale aj tricyklické antidepresíva, antagonisti α_1 -adrenergických receptorov a diuretiká vyvolávajú OH. Diagnostika sa opiera o jednoduchý skriningový ortostatický test, prípadne vyšetrenie na sklápacom stole a vyšetrenie kardiovaskulárnych reflexov. Terapia je nemedikamentózna, dostatok tekutín, kompresívna bandáž končatín, vyvýšený trup v nočných hodinách. AH spojená s OH sa lieči nočným podaním krátkoúčinkujúcich antihypertenzív, prípadne transdermálnym nitroglycerínom. OH možno liečiť clonidinom, midodrinom, fludrocortisonom alebo β_1 -blokátormi.

Kľúčové slová: ortostatická hypotenzia – autonómna porucha – artériová hypertenzia

Arterial hypertension with orthostatic hypotension

Summary: Arterial hypertension (AH) with orthostatic hypotension (OH) is quite important clinical problem, present especially in older age and in various forms of autonomic nervous system (ANS) failure. ANS damage may be primary, or secondary, most often in diabetes mellitus. In older age OH occurrence is about 30% and postprandial hypotension is also possible. Various antihypertensive drugs, also tricyclic antidepressants, α_1 -adrenergic receptors antagonists and diuretics may provoke OH. Diagnostic value has simple screening bedside orthostatic test, respectively head up tilt table test and cardiovascular reflex tests. Therapy is non-medicamentous with enough fluids, compression of legs and higher head and neck position in the night. AH with OH can be treated with short-acting antihypertensive drugs, eventually with transdermal nitroglycerin. OH can be treated with clonidine, midodrine, fludrocortisone or β_1 -blocker.

Key words: orthostatic hypotension – autonomic failure – arterial hypertension

Úvod

Problematika artériovej hypertenzie (AH) vleže spojené s ortostatickou hypotenziou (OH) je veľmi zložitá, najmä čo sa týka liečby, lebo terapia jedného problému môže zhoršovať druhý. Okrem toho týchto pacientov nie vždy dokážeme identifikovať, keďže ochorenie často prebieha asymptomaticky, a uniká preto pozornosti lekárov. U mnohých pacientov je problém spojenia AH s OH dlhodobe nezistený, pretože krvný tlak (TK) sa meria iba v sede a v tejto polohe nemusí byť manifestný. Výskyt OH pri AH sa zvyšuje s vekom a so stúpajúcim systolickým TK. Na jednej strane hypertenzia sama o sebe môže vyvolať OH, ale početné antihypertenzívne lieky tiež môžu vyvolať OH. Ako je známe, TK je výsledkom periférnej vaskulárnej rezistencie, centrálného venózneho tlaku a srdcového

výdaja. Porucha regulácie krvného tlaku môže nastať poškodením ktoréhokoľvek z týchto mechanizmov. Porucha funkcie týchto základných mechanizmov je pravdepodobne zahrnutá aj v syndróme AH-OH [1].

Autonómny nervový systém v regulácii krvného tlaku

Autonómny nervový systém (ANS) je primárne zodpovedný za reguláciu a udržiavanie krvného tlaku v relatívne úzkom rozpätí. Aferentné vlákna, ktoré sú lokalizované v stenách artérií a vén, reagujú na napätie, ktoré vzniká na základe zmien v intravaskulárnom tlaku, napr. zvýšenie krvného tlaku vedie k zvýšeniu napätia na úrovni sinus carotici so zvýšenou aktiváciou aferentných vlákien tu lokalizovaných. Toto vedie k stimulácii neurónov lokalizovaných v nucleus tractus solitarii (NTS),

kde majú tieto aferentné vlákna prvú synapsu. NTS má inhibičný vplyv na rostroventrolaterálnu miechu (RVLM), a teda baroreflexne spôsobená aktivácia NTS následkom zvýšenia krvného tlaku vedie k inhibícii neuronálnej aktivity v RVLM a kompenzačnému zníženiu sympatikového tonusu, pretože RVLM je pravdepodobne oblasť kde vzniká sympatická aktivita [2].

Centrá v mieche kompenzujú pokles artériového TK zvýšením sympatikového tonusu a znížením tonusu parasympatiky, čo vedie k reflexnej tachykardii a zvýšeniu periférnej rezistencie. U zdravých jedincov dochádza k ortostatickej stabilizácii do 1 min po postavení. OH možno rozdeliť podľa mechanizmu vzniku na arteriolárnu dysfunkciu (pokles periférnej rezistencie), venulárnu dysfunkciu (pokles srdcového výdaja) a kombináciu oboch.

Ak je predominantnou poruchou porušená periférna arteriálna vazokonstrikcia, dochádza k poruche periférnej rezistencie pri ortostáze. Kompenzačne sa zvyšuje frekvencia srdca a srdcový výdaj bez zvýšenia periférnej rezistencie. Tieto abnormality sú podozrivé z abnormalít α -receptorov, ako to býva pri autonómnom zlyhaní alebo periférnej neuropatii. Ak je ale prítomný venulárny defekt, OH sa spája s redukciou vývňového objemu a srdcového výdaja, zvyšuje sa frekvencia srdca a periférna rezistencia. Toto môže byť vyvolané diuretikami, hypovolémiou alebo inkompetenciou venózných chlopní [3].

Defekty môžu byť v aferentnom ramene sympatikového nervového systému (pri baroreflexnom zlyhaní), v centrálnych nervových štruktúrach (pri mnohopočetnej systémovej skleróze) alebo v eferentných dráhach (pri čistom autonómnom zlyhaní). AH je pozorovaná vo všetkých týchto prípadoch. Čisté autonómne zlyhanie sa klinicky prejavuje izolovanou autonómnou neuropatiou, bez parkinsonizmu alebo iných abnormalít centrálneho nervového systému. Plazmatický noradrenalin, ako aj plazmatická renínová aktivita sú veľmi nízke a nie je prítomné ani vychytávanie 6-(^{18}F)-fluorodopamínu v myokarde. OH dominuje klinickému obrazu, ale asi 1/2 týchto pacientov má tiež ťažkú AH vleže. TK ostáva zvýšený aj po blokade autonómnych ganglií trimethaphanom, čo naznačuje, že sympatikový nervový systém nemá vplyv na udržiavanie hypertenzie vleže. Hemodynamicky je hypertenzia spôsobená paradoxným zvýšením systémovej vaskulárnej rezistencie [4].

Desenzitizácia baroreflexu pri dlhotrvajúcej AH a reziduálny sympatikový tonus účinkujúci na hypersenzitívne postsynaptické adrenoreceptory môže hrať úlohu v patogenéze AH spojenej s OH. Túto teóriu podporuje remisia OH po dlhodobej dobrej kontrole AH [5].

Hlavné príčiny OH možno rozdeliť do troch kategórií: dysautómia, hypovolémia a nežiadúce účinky liekov.

Príčiny spojenia artériovej hypertenzie s ortostatickou hypotenziou

Hypertenzia vleže sa veľmi často objavuje pri primárnom chronickom autonómnom zlyhaní. Primárne chronické autonómne zlyhanie sa delí na 3 formy – čisté autonómne zlyhanie, mnohopočetná systémová atrofia a autonómne zlyhanie ako súčasť Parkinsonovej choroby. Všetky 3 formy sú typicky sprevádzané OH, pričom zvýšenie sympatikového neurocirkulačného tonusu nestačí adekvátne kompenzovať znížený venózný návrat do srdca. Pri mnohopočetnej systémovej atrofii je hypertenzia vleže odrazom zvýšeného postganglionárneho sympatikového neurovaskulárneho tonusu. Pacienti s Parkinsonskou chorobou a OH majú difúziu stratu sympatikovej inervácie v ľavej komore srdca. Generalizovaná strata noradrenergických nervov môže ľahko zapríčiniť OH. Pri čistom autonómnom zlyhaní sympatikový neurovaskulárny tonus pravdepodobne nevysvetľuje hypertenziu vleže. Títo pacienti majú spravidla znížené hladiny noradrenalinu, aj v kľude vleže a majú „denervačnú hypersenzitivitu“ so zvýšenými vazokonstrikčnými a presorickými reakciami na adrenoceptorové agonisty. Teda ide tu o iný mechanizmus ako zvýšenú aktivitu sympatikového nervového systému [6].

Okrem primárnej dysautómie existuje celá škála sekundárnych poškodení ANS. Medzi najdôležitejšie a najčastejšie príčiny patria metabolické ochorenia, z nich najčastejšie sa stretávame s diabetes mellitus. Kardiovaskulárna autonómna neuropatia (KAN) u diabetikov s prejavmi OH sa veľmi podobá primárnemu chronickému autonómnomu zlyhaniu. V terminálnych štádiách sa nezriedka stretávame u diabetikov s ťažkou OH sprevádzanou niekedy aj ťažkou AH vleže. Sami sme pozorovali úmrtie takejto ťažko postihnutej diabetičky 1. typu na cievnú mozgovú príhodu, keď predtým bola opakovaně hospitalizovaná pre tranzitórne ischemické mozgové ataky. Je ne-

sporné z mnohých prác, že modulácia komorovej repolarizácie je spôsobená ANS. Pri primárnom čistom autonómnom zlyhaní býva podobne ako aj pri diabetickej KAN predĺžený QTc interval na EKG. Znížená hladina cirkulujúcich katecholamínov je tiež typická pre obidve tieto klinické jednotky. Medzi metabolické poškodenia sprevádzané autonómnou neuropatiou patrí aj chronické renálne zlyhávanie, chronické ochorenia pečene, chronický abúzus alkoholu, deficit vitamínu B₁₂. Iné sekundárne príčiny neurogénnej OH sú zápalové, paraneoplastické a traumatické poškodenia ANS [1].

Hypovolémia môže nastať jednak následkom anémie, prípadne straty plazmy, alebo nadmerným plnením varixov dolných končatín. Inou možnou príčinou je nadmerná vazodilatácia pri mastocytóze, prípadne pri nadmernom uvoľnení bradykinínu.

Lieky spôsobujúce OH bývajú jednak lieky účinkujúce na ANS, jednak lieky spôsobujúce autonómnou neuropatiu a vazodilatanciu [1].

Klinické prejavy ortostatickej hypertenzie

OH je definovaná podľa Joint Consensus of the American Autonomic Society a American Academy of Neurology ako zníženie systolického TK o 20 a viac mm Hg a diastolického TK o 10 a viac mm Hg počas 3 min ortostázy [7]. Prejavuje sa najčastejšie slabosťou, točením hlavy, synkopou. Iné príznaky môžu byť poruchy videnia, vnímania, bolesť hlavy [1]. Je zaujímavé, že okolo 10 % pacientov s nešpecifickým subjektívne udávaným točením hlavy má AH spojenú s OH [8].

OH je pomerne častý problém s prevalenciou okolo 7 % u zdravých normotenzných starších pacientov a do 30 % pacientov nad 75 rokov so systémovými ochoreniami. Následkom postavenia sa gravitáciou presúva asi okolo 0,5–1 l krvi do dolných končatín a brucha, čo zapríčini pokles venózneho návratu do srdca a srdcový výdaj klesá asi o 20 % [9]. Kombinácia hypertenzie, najmä

izolovanej systolickej AH a OH je stále častejšie popisovaný fenomén, najmä v staršej populácii. OH môže byť prítomná u 5–14,6% pacientov s chronickou AH, ale len malé percento pacientov má aj ortostatické príznaky. Štúdia The Cardiovascular Health Study zistila, že až 18% jedincov vo veku nad 65 rokov s neliečenou izolovanou systolickou hypertenziou má aj OH a iba 2% z nich subjektívne pociťujú točenie hlavy [10]. Lekári preto musia veľmi brať do úvahy možné nebezpečenstvo cievnych mozgových príhod alebo synkop a pádov, ako aj spôsob ochrany postihnutých pacientov pred zdravotnými komplikáciami. Problém je aj to, že veľa medikamentov okrem samotnej hypertenzie môže exacerbovať starobou porušené fyziologické procesy regulácie krvného prietoku v ortostáze. Okrem toho pre mnohé lieky chýbajú údaje ich tolerability v staršom veku. Preto antihypertenzíva je potrebné podávať spočiatku v nižších dávkach, vyberajú sa dlhšie účinkujúce lieky [11]. Starší pacienti majú často aj postprandiálnu hypotenziu, preto je potrebné brať do úvahy aj vzťah OH k jedlu. Problém je ešte častejší u tých, čo berú lieky na hypertenziu. Ale nielen antihypertenzíva, ale aj tricyklické antidepresíva, antagonisti α_1 -adrenergických receptorov, ktoré sa používajú na liečbu prostatických symptómov, sú používané v staršom veku a vyvolávajú OH, aj diuretiká. Nie je pravidlom, že OH sa prejaví hneď po zavedení antihypertenzívnej liečby, spočiatku môžu pacienti liečbu dobre tolerovať, ale keďkoľvek sa OH môže stať prispievajúcim faktorom náhleho pádu, prípadne synkopy.

Predisponujúce faktory k OH sú najmä dehydratácia, znížená telesná kondícia, slabšia výživa, vekom prebiehajúce procesy starnutia [12].

Diagnostika a liečba ortostatickej hypotenzie

OH je potrebné detekovať u všetkých pacientov, ktorí udávajú symptómy spojené so zmenou polohy tela. Aj

asymptomatické formy je potrebné diagnostikovať, lebo sú prediktormi cievnej mozgovej príhody, ischemickej choroby srdca, vaskulárnej demencie a smrti. OH má pomerne nízku reprodukcibilitu (67,5%), ale to platí pre rôzne dni, počas jedného dňa je reprodukcibilita veľmi dobrá [13]. Títo pacienti majú dokázanú horšiu prognózu a zvýšenú úmrtnosť [14].

Výšetrenia doporučované u symptomatických pacientov, najmä v staršom veku: jednoduchý ortostatický test, pri ktorom sa pacient po 10–15-minútovom ležaní náhle postaví na 3–5 min. TK sa meria ortuťovým tlakomerom na ramene s naloženou manžetou zdvihnutom do úrovne srdca. Ortuťový tlakomer je vhodnejší ako automatické, pretože tieto často signalizujú chybu pri náhlých výkyvoch TK. Teda zmerať rýchleho poklesu TK by mohlo byť problémom. Presnejšie poruchy regulácie TK po postavení odhalí vyšetrenie na sklápacom stole [1]. Ďalšie vhodné vyšetrenia sú batéria Ewingových testov na variáciu frekvencie srdca (hlboké dýchanie, Valsalvov manéver a ortostatický test pri súčasnom zaznamenávaní frekvencie srdca) [15]. Vhodné je vykonať aj 24-hodinový Holter, detailné kardiologické a neurologické vyšetrenia. Vyšetrovanie ANS má pritom pomerne široké uplatnenie, nakoľko ochorení, ktoré postihujú aj ANS, je veľmi veľa [16].

U pacientov s autonómnym zlyhaním môže pitie vody zvýšiť krvný tlak, systolický TK sa zvýši asi o 30 mm Hg po vypití 500 ml vody. Neide len o volumový účinok (orálny prísun má väčšiu tlakovú reakciu ako intravenózne podanie). Voda nezvyší plazmatickú renínovú aktivitu, ani hladinu vazopresínu, ale zvýši plazmatický noradrenalin, teda ide o sympatikový reflex. Účinok je rýchly, s maximom zvýšenia TK po 30 min a netrvá dlhšie ako 1 hod. U starších ľudí je tento fenomén viac vyznačený ako u mladých. Nedávne štúdie demonštrujú, že voda môže predísť vazovagálnej synkope. Vzhľadom na krátky účinok pitia však nemožno

použiť vodu na prevenciu neurogénnych synkop, iba ak pred odberom krvi [2]. Nefarmakologické postupy liečby OH sú okrem pitia tekutín aj zvýšený prívod soli, kompresia dolných končatín, spánok s vyvýšením hlavy a trupu. Samozrejmosťou je edukácia o pomalom vstávaní najmä v noci, po defekácii, močení, po jedle, pri vysokých teplotách vonkajšieho prostredia, po veľkej fyzickej námahe, po konzumácii alkoholu. Cvičenie nôh, najmä plávanie, môže byť efektívne [1].

Ako najlepšie liečiť AH vleže spojenú s OH? Najlepšie nočným podaním krátkoúčinkujúcich antihypertenzív [17]. Transdermálny nitroglycerín počas nočných hodín je tiež voľbou na zníženie TK [18]. Na liečbu AH sú v staršom veku v snahe vyhnúť sa OH najvhodnejšie beta-blokátory [1].

U mnohých pacientov s autonómnym zlyhaním je hypertenzia vleže spôsobená reziduálnym sympatikovým tonusom účinkujúcim na hypersenzitívne receptory. Clonidin je selektívny α_2 -adrenergný agonista, ktorý účinkuje centrálné, redukuje sympatikovú aktivitu, čo môže znižovať hypertenziu vleže a nočnú natriurézu, a tým sa môže zlepšiť OH následné ráno [19]. Midodrin je ďalšou substanciou, ktorá sa s obľubou používa u pacientov so synkopami. Možná je aj kombinácia s fludrocortisonom [1]. U diabetikov s ťažkou OH pri KAN sa s úspechom použil β_1 -blokátor atenolol podaný pred spaním [20]. Pri hypovolémii spojené s OH sa odporúčajú v liečbe tlakové kompresory, fludrocortisone [3].

Literatúra

1. Naschitz JE, Slobodin G, Elias N et al. The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension: a clinical dilemma. *Postgrad Med J* 2006; 82: 246–253.
2. Lu CC, Tung CS, Jordan J et al. Autonomic cardiovascular control: Lessons from autonomic disorders. *J Med Sci* 2003; 23: 243–248.
3. Deegan BM, O'Connor M, Donnelly T et al. Lyons orthostatic hypotension: a new classification system. *Europace* 2007; 9: 937–941.
4. Kronenberg MW, Forman MB, Onrot J et al. Enhanced left ventricular contractibi-

lity in autonomic failure: assessment using pressure-volume relations. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1334-1342.

5. Sáez T, Suárez C, Sierra MJ et al. Orthostatic hypotension in the aged and its association with antihypertensive treatment. *Med Clin* 2000; 114: 525-529.

6. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C et al. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42: 136-142.

7. The Consensus Committee of the American Autonomic Society the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension pure autonomic failure multiple systemic atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1470.

8. Naschitz JE, Mussafia-Priselac R, Kovaly Y et al. Nonspecific dizziness: frequency of supine hypertension associated with hypotensive reactions on head-up tilt. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 157-162.

9. Smit AA, Halliwill JR, Low PA et al. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519: 1-10.

10. Rutan GH, Hermanson, B, Bild DE et al. Orthostatic hypotension in older adults: the Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992; 19: 508-519.

11. 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: 557-560.

12. Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2008; 18 (Suppl 1): 2-7.

13. Cooke J, Carew S, O'Connor M et al. Sitting and standing blood pressure measurements are not accurate for the diagnosis of orthostatic hypotension. *QJM* 2009; 102: 335-339.

14. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2008; 18 (Suppl 1): 8-13.

15. Krahulec B. Význam a možnosti vyšetřování autonómneho nervového systému u pacientov s diabetes mellitus. Časť 1. *Noninvas Cardiol* 1995; 4: 154-164.

16. Krahulec B. Možnosti využitia kardiovaskulárnych reflexov v diagnostike porúch autonómneho nervového systému

u nediabetikov. Časť 2. *Noninvas Cardiol* 1995; 4: 165-173.

17. Sartori M, Pesina AC, Semplicini A. Orthostatic hypotension and supine hypertension in primary autonomic failure. *Hypertension* 2005; 45: e18-e19.

18. Jordan J, Biaggioni I. Diagnosis and treatment of supine hypertension in autonomic failure patients with orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 139-145.

19. Shibao C, Gamboa A, Abraham R et al. Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure. *Hypertension* 2006; 47: 522-526.

20. Eguchi K, Pickering TG, Ishikawa J et al. Severe orthostatic hypotension with diabetic autonomic neuropathy successfully treated with a β 1-blocker: a case report. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 801-803.

doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.

www.fnsppba.sk

e-mail: boris.krahulec@faneba.sk

Doručeno do redakce: 7. 7. 2010

www.eOnkologie.cz