

Hipotonia ortostatyczna i nadciśnienie tętnicze w pozycji leżącej w pierwotnych zaburzeniach autonomicznych. Patofizjologia, diagnostyka i leczenie

Orthostatic hypotension and supine hypertension in primary autonomic failure.
Pathophysiology, diagnosis and treatment

Tomasz Tykocki^{1, 2}, Krystyna Guzek³, Paweł Nauman¹

¹Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

²Studium Doktoranckie, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

³Oddział Kardiologiczno-Internistyczny z Pododdziałem Intensywnej Opieki Kardiologicznej, Szpital Wojewódzki, Poznań

Abstract

There are three diseases classified as primary autonomic failure (PAF), multiple system atrophy, Parkinson's disease, pure autonomic failure. Compensatory mechanisms preventing from decrease in blood pressure are inefficient in PAF. Among half of the patients with PAF occur orthostatic hypotension (OH) and supine hypertension (SH), which are the cause of deterioration of life quality. The treatment is based on modification of lifestyle and pharmacotherapy. Drugs used in OH may exacerbate SH and vice versa.

Key words: primary autonomic failure, Parkinson's disease, pure autonomic failure, multiple system atrophy, orthostatic hypotension, supine hypertension

Kardiol Pol 2010; 68, 9: 1057–1063

WSTĘP

Do pierwotnych zaburzeń autonomicznych (PAF) zalicza się: chorobę Parkinsona (PD), zanik wieloukładowy (MSA), prostą niewydolność autonomiczną (BES, zespół Bradbury-Eggleston). W PAF dochodzi do uszkodzenia ośrodkowej lub obwodowej części układu autonomicznego w wyniku procesu neurodegeneracji [1]. W populacji ogólnej częstość występowania hipotonii ortostatycznej (OH) wzrasta wraz z wiekiem. U 30% osób powyżej 60. roku życia stwierdza się objawy OH. Obserwuje się dodatnią korelację między wiekiem i nasileniem dolegliwości (tab. 1). U ponad 80% pacjentów dodatkowo współistnieją nadciśnienie w pozycji leżącej (SH) oraz popołudniowe spadki ciśnienia tętniczego (BP) [2].

U 8,4% chorych na cukrzycę typu 1 i u 7,4% chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się objawy OH [3]. W PAF odsetek OH wynosi odpowiednio: PD 58% [4], MSA 68% [5]. Zespół Bradbury-Eggleston (BES), zwany inaczej idiopatyczną hipotonią ortostatyczną występuje u 0,03% populacji i stanowi 1/3 wszystkich rozpoznań OH. Stosowanie niektórych leków może wywoływać lub nasilać objawy OH. Do grupy tej należą leki przeciwnadciśnieniowe, takie jak: diuretyki — hydrochlorotiazyd, furosemid, niedyhydropirydynowi antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny, zwłaszcza lisinopril, alfa-bloker — terazosyna, nitraty; dodatkowo trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i atypowe (trazodon) [6]. Wpływ lewodopy na objawy OH nie został potwierdzony, może ona

Adres do korespondencji:

lek. Tomasz Tykocki, Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa, e-mail: ttomasz@mp.pl

Praca wpłynęła: 05.02.2010 r. Zaakceptowana do druku: 03.03.2010 r.

Tabela 1. Częstość występowania hipotonii ortostatycznej w zaburzeniach autonomicznych

Osoby powyżej 60. roku życia	30%
Choroba Parkinsona	58%
Zanik wieloukładowy	68%
Cukrzyca typu 1	8,4%
Cukrzyca typu 2	7,4%
Prosta niewydolność autonomiczna	0,03% w populacji ogólnej

Tabela 2. Częstość występowania nadciśnienia w pozycji leżącej w pierwotnych zaburzeniach autonomicznych

Choroba Parkinsona	50%
Zanik wieloukładowy	47%
Prosta niewydolność autonomiczna	54%

jednak powodować spadki BP po posiłkach [7]. W początkowym okresie leczenia agonistami receptorów dopaminowych obserwowano zmniejszenie BP [8]. Nadciśnienie w pozycji leżącej występuje w połowie osób z PAF; 54% chorych z BES, 47% z MSA i 50% PD, statystycznie częściej u kobiet (tab. 2) [9]. U chorych z objawami OH stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, udaru niedokrwienego mózgu i wzrost śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną [10].

OBJAWY

W początkowym okresie zwykle występuje postać klinicznie bezobjawowa. Hipotonia ortostatyczna może się ujawniać w sytuacjach wzmożonego stresu ortostatycznego, po posiłkach, zwłaszcza obfitych w węglowodany, po wysiłku, jako reakcja na podwyższoną temperaturę otoczenia [11]. Częstym problemem są zawroty głowy współistniejące z zaburzeniami koncentracji. Stanowią one istotną przyczynę pogorszenia jakości życia u chorych powyżej 70. roku życia. Objawy występują podczas nagłej pionizacji i mogą być bardziej nasilone w godzinach rannych, co wiąże się z SH i natriurezą nocną. Obserwuje się również dolegliwości nieswoiste, takie jak: uogólnione osłabienie, przewlekłe zmęczenie, nudności, bóle głowy. Występujące zaburzenia widzenia są spowodowane niedokrwieniem siatkówki i płatów potylicznych. Niedokrwienie mięśnia czworobocznego i mięśni szyi może powodować ból w okolicy podpotylicznej, karku, szyi i pleców [12]. Hipoperfuzja szczytów płuc spowodowana dysregulacją wentylacji prowadzi do duszności [13]. Obserwuje się bóle dławicowe wynikające z czynnościowego niedokrwienia mięśnia sercowego u chorych z niezmiennymi naczyniami wieńcowymi. Chorzy unikają długotrwałego przebywania w pozycji stojącej i znacznego wysiłku w ciągu dnia. W cięższych postaciach występują omdlenia z utratą przy-

tomności, przemijające zaniewidzenie, a w skrajnych przypadkach przemijające ataki niedokrwienne mózgu [14]. Rozpoznanie OH znacznie zmniejsza liczbę omdleń ze względu na edukację chorych i zmianę zachowań.

Wyróżnia się dwie postaci OH w zależności od czasu występowania objawów po pionizacji: wczesna hipotonia ortostatyczna (IOH), w przypadku której objawy występują w ciągu 3 minut od zmiany pozycji, oraz postać opóźniona (DOH) z manifestacją kliniczną obserwowaną między 5. a 40. minutą od pionizacji [15, 16].

PATOFIZJOLOGIA

Utrzymanie prawidłowych wartości BP podczas pionizacji i pozycji stojącej wiąże się z odpowiednim poziomem objętości krwi w łożysku naczyniowym, skoordynowaną odpowiedzią odruchów naczyniowo-nerwowych oraz reakcją humoralną. Pionizacja powoduje przesunięcie w ciągu 1 minuty 500–1000 ml krwi do niżej położonych części ciała, głównie kończyn dolnych i krążenia trzewnego. W następnych 30 minutach dochodzi do przemieszczenia płynów wewnątrz-naczyniowych do tkanek. Obserwuje się spadek objętości krwi krążącej o 14% w ciągu 10 minut u osób zdrowych po pionizacji. Dochodzi do czynnościowego wzrostu hematokrytu. Powstałe zmiany hemodynamiczne wywołują reakcje kompensacyjne organizmu w celu przywrócenia normotensji.

Spadek BP powoduje zmniejszoną aktywację baroreceptorów w zatoce szyjnej i łuku aorty. Dochodzi do zmniejszenia aktywności aferentnej nerwu błędnego i językowo-gardłowego oraz ich jąder: samotnego i dwuznacznego. Spadek aktywności doogonowej części rdzenia przedłużonego (CVLM) powoduje odhamowanie przedniej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (RVLM). Dochodzi do aktywacji układu współczulnego przez neurony przedzwojowe, aktywujące jądro pośrednio-boczne w odcinku piersiowym rdzenia. Projekcje współczulne z pola A1 do jąder — przykomorowego i nadwzrokowego — powodują wzmożoną produkcję wazopresyny i uwalnianie tego hormonu przez tylny płat przysadki. Podobne odruchy niskociśnieniowe występują w naczyniach żylnych [17].

Ważną rolę w reakcji kompensacyjnej na spadek BP odgrywa objętość krwi zalegająca w naczyniach trzewnych, stanowiąca 25–30% krwi krążącej. Żyły trzewne zawierają dobrze rozbudowaną mięśniówkę gładką i bogate unerwienie współczulne. Dlatego krew z łożyska trzewnego może sprawnie być redystrybuowana do krążenia ogólnoustrojowego w wyniku odruchów baroreceptoralnych [18]. Zaobserwowano, że w przypadku uszkodzenia rdzenia powyżej poziomu Th-6, kiedy dochodzi do dysfunkcji zwojów trzewnych, występują objawy OH [19].

Dysautonomia, występująca w PAF, powoduje niewydolność mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowych wartości BP podczas pionizacji. W PD uszkodzona jest ośrodkowa część układu autonomicznego. Spo-

wodowane jest to odkładaniem się alfa-synukleiny w jądrach szwu, miejscu sinawym, jądrach nerwu błędnego: dwuznacznym, grzbietowym, paśmie samotnym, w opuszcze brzuszno-przyśrodkowej i istocie szarej okołowodociągowej [20]. Obserwuje się również dysfunkcję obwodowej części układu autonomicznego, co wykazano w badaniach z użyciem I^{123} metaiodometabenzylguanidu (MIBG), stwierdzając proces zwyrodnieniowy w pozazwojowych neuronach współczulnych [21].

Pacjenci z MSA mają uszkodzone centralne ośrodki autonomiczne, niewydolny odruch z baroreceptorów, a pozazwojowe neurony współczulne są niezmienione. Stężenie noradrenaliny w osoczu jest prawidłowe lub nieznacznie obniżone [22]. Badanie PET z użyciem MIBG wykazało niezmienny wychwyty tego związku w kardiomiocytach, świadczący o prawidłowej aktywności obwodowych neuronów autonomicznych, kontrolujących pracę serca [23]. Obserwuje się rezydualną toniczną aktywność współczulną u pacjentów z MSA. Potwierdzono to w badaniach z użyciem trimetafanu, antagonistą pozazwojowych receptorów nikotynowych, stwierdzając znaczące spadki BP u pacjentów z MSA. Jednak ta obwodowa aktywność współczulna jest niewystarczająca, aby przeciwdziałać wystąpieniu objawów OH.

W przypadku PAF występuje bardzo niskie stężenie noradrenaliny i zmniejszony jest wychwyty MIBG świadczący o dysfunkcji obwodowych neuronów autonomicznych.

DIAGNOSTYKA

Hipotonia ortostatyczna jest definiowana jako spadek ciśnienia skurczowego (SBP) o 20 mm Hg i rozkurczowego (DBP) o 10 mm Hg podczas pierwszych 3 minut pionizacji [24].

Przyłóżkowy pomiar BP jest ważnym badaniem w diagnostyce OH. Pomiary powinny się odbywać w pozycji leżącej po 5–10 minutach leżenia, następnie w pozycji stojącej 5 minut po pionizacji. U chorych z OH dochodzi do gwałtownego spadku BP. W przypadku opóźnionej postaci (DOH) pomiar należy wykonać po 30 minutach od pionizacji.

Innym badaniem wykorzystywanym w diagnostyce OH jest test pionizacyjny (HUTT). Przed jego wykonaniem chory powinien pozostać w pozycji leżącej przez 5–20 minut. W czasie HUTT BP i HR są monitorowane w sposób ciągły. Stół jest przechylany do kąta 60–80 stopni przez 3 minuty [25]. U 90% pacjentów zaobserwowano spadek BP typowy dla OH po 1 minucie testu, u pozostałych 10% osób podobne zamiany występowały po kolejnych 2 minutach. Wyróżniono dwa typy reakcji: w pierwszej następował spadek SBP tylko na wstępie, potem ciśnienie skurczowe było stabilne, w drugiej natomiast SBP obniżało się zarówno na początku, jak i na dalszym etapie testu [26]. Zaleca się pomiar stężenia noradrenaliny w surowicy w pozycji leżącej i stojącej.

Zaburzenia autonomiczne mogą być oceniane w testach określających niemiaryowość oddechową. Wykonuje się badanie EKG i ocenia rytm serca podczas 6 głębokich odde-

Tabela 3. Metody niefarmakologiczne leczenia hipotonii ortostatycznej

Uniesienie głowy o 10–15 cm podczas snu
Wypijanie 5 szklanek czystej wody na dobę
Dosalanie posiłków, 10–20 mg/d.
Noszenie pończoch uciskowych lub brzusznych pasów uciskających
Częste lekkie posiłki, 6 razy na dobę
Wypijanie filiżanki kawy w porze śniadaniowej
Abstynencja alkoholowa
Unikanie upałów
Unikanie intensywnego wysiłku fizycznego rano
Unikanie długotrwałego przebywania w pozycji stojącej
Minimalnie 30 s siedzenia przed wstaniem z łóżka
Unikanie drzemek w ciągu dnia

chów. Wskaźnik arytmii zatokowej wyznacza się, dzieląc najdłuższy odstęp RR przez najkrótszy; w PAF jest on mniejszy od 1,2 [27].

U chorych z OH podczas pomiarów BP przez 30 minut po posiłku występuje hipotensja. Równocześnie wskaźnik Valsalvy, czyli stosunek najdłuższego odstępu RR w badaniu EKG po wypuszczeniu powietrza (faza IV) do najkrótszego odcinka RR podczas natężonego wydechu z zamkniętą głosią (faza II), jest poniżej normy (< 1,2) [28].

LECZENIE WAHAŃ CIŚNIENIA TĘTNICZEGO W ZABURZENIACH AUTONOMICZNYCH

Hipotonia ortostatyczna jest częstą przyczyną niesprawności u chorych. Pacjenci, u których objawy dysautonomii są bardzo nasilone, są narażeni na większe ryzyko upadków z powodu hipoperfuzji mózgowej występującej po pionizacji. Leczenie powinno być dostosowane do nasilenia objawów. W początkowym etapie zaleca się metody niefarmakologiczne (tab. 3). U chorych z PAF brakuje wydolnych mechanizmów efektywnie kompensujących redystrybucję płynów do dolnych części ciała, występującą podczas zmiany pozycji z leżącej na stojącą. Głównymi celami postępowania niefarmakologicznego są zwiększenie objętości i równomierne rozmieszczenie w organizmie płynów wewnątrznaczyniowych. Wypijanie dużej ilości wody skutecznie podnosi BP. Efekt ten występuje już po wypiciu 500 ml czystej wody, utrzymuje się do 90 minut i wiąże się ze stymulacją układu współczulnego. Takiego efektu nie obserwuje się w populacji osób zdrowych. Dzielne spożycie sodu powinno wynosić 10 g. Chorzy muszą unikać gwałtownej pionizacji. Ważna jest odpowiednia suplementacja płynów podczas upałów [29]. Hipotonia ortostatyczna może występować po obfitych posiłkach, spożyciu alkoholu, biegunkach i gorących prysznicach. Skrzyżowanie nóg podczas stania powoduje wzrost średniego ciśnienia o 13 mm Hg. Korzystne są zakładanie pończoch uciskowych,

Tabela 4. Leczenie farmakologiczne hipotonii ortostatycznej

Fludrokortyzon
Midodryna
Indometacyna
Pirydostrymina
Erytropoetyna
Oktreotyd
Witamina B12
Droksidopa
Kofeina
Wazopresyna

odzieży uciskającej brzuch, unikanie długotrwałej pionizacji, wykonywanie ćwiczeń aerobowych.

Leczenie farmakologiczne OH w PAF opiera się na skojarzonej terapii wielolekowej (tab. 4). Dobór leków dostosowuje się indywidualnie dla każdego pacjenta. Preparaty hipotensyjne mogą nasilać SH. Skuteczność terapii zależy od umiejętnego łączenia zmiany stylu życia i farmakoterapii.

Lekiem powszechnie stosowanym w terapii OH jest fludrokortyzon. Jest on mineralokortykosteroidem 100-krotnie silniejszym niż hydrokortyzon. Zwiększa BP, nasilając zwrotne wchłanianie sodu w kanalikule dystalnym nefronu i wzrost objętości płynu pozakomórkowego. Uwrażliwia receptory adrenergiczne na działanie noradrenaliny [30, 31]; zwiększa również zwrotny wychwyt tego neuroprzekaźnika. Krótki okres półtrwania (2–3 h) pozwala skutecznie regulować wahania BP w PAF. Efekt kliniczny występuje dopiero po kilku dniach leczenia. Początkowa dawka dobową powinna wynosić 0,1 mg i może być powoli zwiększona do 0,4 mg w ciągu kilku tygodni. Pacjenci z PD ze współistniejącą OH uzyskali średni wzrost SBP o 27% i DBP o 8% po 3 tygodniach leczenia fludrokortyzonem [32]. Lek ten zapobiega również spadkowi średniego ciśnienia krwi podczas pionizacji [33]. Po 6-miesięcznej terapii fludrokortyzonem u chorych z zespołem zatoki szyjnej uzyskano całkowitą redukcję omdleń i zmniejszenie częstości zawrotów głowy [34]. Lek ten jest przeciwwskazany u osób z zastoinową niewydolnością serca [32]. Długotrwałe przyjmowanie fludrokortyzonu, nawet w małych dawkach, jest źle tolerowane przez osoby starsze z powodu często pojawiających się objawów ubocznych: hipokaliemii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń kardiologicznych i bólów głowy [35].

Innym lekiem stosowanym w terapii OH jest midodryna, sympatykomimetyk pobudzający selektywnie receptory alfa1. Podwyższa SBP i DBP poprzez zwiększenie oporu obwodowego, obkurczając małe tętniczki i żyły. Występuje w formie proleku, który jest metabolizowany do substancji czynnej deglimidodryny. Midodryna skutecznie podnosi SBP u pacjentów z OH średnio o 22 mm Hg [36]. Wykazuje również większą skuteczność w leczeniu omdleń i zawrotów głowy

podczas pionizacji w porównaniu z efedryną i placebo [37]. Główne objawy niepożądane to piloerekcja, zastój w drogach moczowych i nadciśnienie w pozycji leżącej [36].

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem wykazującym działanie zbliżone do somatostatyny. Wykazuje skuteczność w kontroli nadciśnienia tętniczego u chorych z PAF. Jego mechanizm działania polega na hamowaniu wydzielania serotoniny i peptydów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych, obkurcza naczynia trzewne, a tylko minimalnie wpływa na opór naczyniowy krążenia systemowego. Oktreotyd skutecznie przeciwdziała spadkom ciśnienia tętniczego występującego podczas pionizacji, po posiłku i po wysiłku. Nie powoduje SH [38]. Stosowanie midodryny i oktreotydu w terapii skojarzonej jest skuteczniejsze w leczeniu OH niż stosowanie każdego z tych leków osobno [39].

U pacjentów z zanikiem wieloukładowym i niedokrwiistością stwierdzono obniżone stężenie erytropoetyny [40]. Niedokrwiistość jest spowodowana zmniejszoną aktywnością układu współczulnego, który stymuluje produkcję erytrocytów. Wyrównanie niedokrwiistości poprzez substytucję tego hormonu zwiększa tolerancję na spadki ciśnienia podczas pionizacji. Efekt ten jest spowodowany zmniejszeniem uwalniania tlenu azotu w naczyniach przez erytropoetynę i zwiększenie ilości erytrocytów oraz lepkości krwi. Brakuje dowodów na występowanie podobnych efektów u pacjentów bez niedokrwiistości. Korzystne może być również zastosowanie desmopresyny w postaci wziewnej, donosowo w godzinach wieczornych [41]. Powoduje ona zwiększenie reabsorpcji wody w cewkach zbiorczych, działając przez receptory V2, oraz przeciwdziała nykturii i porannej hipotonii. W przypadku przedawkowania może dojść do przewodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Wykazano także spadek stężenia witaminy B12 u chorych z PAF ze współistniejącą OH [42]. Substytucja cyjanokobalaminy przez 6 miesięcy poprawiła tolerancję podczas testów pionizacyjnych u osób starszych [43]. Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych wychwyty zwrotnego inhibitorów serotoniny, jak fluoksetyna [44] i wenlafaksyna [45], inhibitora zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny, podnosi BP i może być skuteczne w leczeniu odpornej OH ze współistniejącą depresją. Obiecujące są badania przeprowadzone z użyciem pirydostryminy, inhibitora acetylocholinoesterazy, powodującej wzrost stężenia acetylocholino wydzielanej przez presynaptyczne neurony współczulne. Lek ten zwiększa DBP poprzez wzrost oporu obwodowego i korzystnie wpływa na tolerancję ortostatyczną podczas pionizacji, nie powodując SH [46].

W randomizowanych badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Europie wykazano skuteczność dihydroksyfenyloseryny zwanej droksidopą w leczeniu OH w PAF [47, 48]. Substancja ta chemicznie różni się od lewodopy jedynie grupą hydroksylową w pozycji beta. Jest ona przekształcana w organizmie przez enzym dekarboksylazę DOPA do noradrenaliny, omijając klasyczny szlak syntezy

amin katecholowych z udziałem beta hydroksylazy. W porównaniu z grupą otrzymującą placebo leczenie droksidopą wykazało poprawę na poziomie istotności statystycznej w zakresie objawów klinicznych OH, wzrostu DBP i SBP oraz tolerancji testów pionizacyjnych. Dobowe dawki leku wahały się między 200 mg a 2 g, największą skuteczność uzyskano przy dawce 300 mg 2 razy na dobę. Początek działania występował po godzinie i utrzymywał się przez 6 godzin. Poprawa w zakresie OH była skorelowana ze wzrostem stężenia noradrenaliny w surowicy krwi. Nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych, ani SH, ani tachykardii. Zastosowanie inhibitorów dekarboksylazy w dawkach nawet większych niż wykorzystywane w farmakoterapii PD nie zahamowało skuteczności droksidopy [49].

LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W POZYCJI LEŻĄCEJ

Łagodne objawy SH można leczyć, zmieniając styl życia. Pacjenci powinni unikać wypijania dużej ilości płynów przed pójściem spać. Niekorzystne jest też zakładanie pończoch uciskowych do snu. Drzemki w ciągu dnia nie są wskazane, ale jeśli do nich dojdzie, to powinny się odbywać w pozycji siedzącej z nogami spuszczone na dół. Chory podczas snu powinien mieć uniesioną głowę o 10–15 cm. Nie należy stosować w godzinach wieczornych leków mogących podnosić BP. Korzystne może być spożywanie posiłków bogatych w węglowodany [50].

Jeśli zmiana stylu życia okaże się nieskuteczna, należy wprowadzić farmakoterapię. Leki stosowane w SH mogą nasilać objawy OH. Nielezione SH może prowadzić do koncentrycznego przerostu lewej komory [51]. Dobór leków zależy od rodzaju zaburzenia autonomicznego. W przypadku MSA wzrost ciśnienia tętniczego wiąże się z ośrodkową dysfunkcją układu autonomicznego. Występują rezydualna aktywność współczulna w godzinach nocnych i nadmierne pobudzenie nadwrażliwych receptorów adrenergicznych, a reakcja ta nie jest kontrolowana przez niewydolne baroreceptory zatoki szyjnej [52]. U chorych z czystą niewydolnością autonomiczną dochodzi do uszkodzenia pozazwojowych neuronów autonomicznych, jednak dokładna przyczyna OH i SH nie jest znana. W PD patomechanizm dysautonomii ma charakter mieszany — zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy. Skutecznym lekiem stosowanym w MSA w leczeniu SH jest klonidyna [53], ośrodkowy agonista receptorów alfa2. Stosowana jest w dawce 0,1 mg doustnie w godzinach wieczornych. Lek wykazuje maksymalne działanie hipotensyjne po 6 godzinach, powodując obniżenie SBP w godzinach nocnych średnio o 26 mm Hg. Klonidyna powodowała również wyraźny spadek nocnej natriurezy presyjnej w porównaniu z placebo. Efektu tego nie zaobserwowano w przypadku stosowania innych leków hipotensyjnych. Klonidyna nie poprawiała porannych epizodów OH, co może się wiązać z utrzymującym się jej działaniem w godzinach porannych. Pomocne

Tabela 5. Metody nefarmakologiczne i farmakologiczne leczenia nadciśnienia w pozycji leżącej

Zmiana stylu życia
Unikanie wypijania płynów przed snem
Odpozynek w ciągu dnia ze spuszczone nogami
Spożywanie posiłków węglowodanowych przed snem
Niewielka ilość alkoholu przed snem
Unikanie spożywania kofeiny i innych substancji podnoszących ciśnienie w godzinach wieczornych
Leki
Nitrogliceryna
Hydralazyna
Antagoniści wapnia
Klonidyna
Minoksidyl

może się okazać przyjmowanie leku wcześniej i stosowanie antagonisty receptorów alfa2 johimbiny rano. Wpływ klonidyny na SH w PAF był niejednoznaczny, u niektórych pacjentów powodował wzrost BP [50], prawdopodobnie poprzez pobudzenie w naczyniowych obwodowych receptorów alfa2, natomiast u innych chorych wywoływał obniżenie SBP. Podobną skuteczność jak klonidyna w odniesieniu do wszystkich zespołów składających się na PAF wykazują: przezskórne podawanie nitrogliceryny w dawce 0,1–0,2 mg/h oraz doustne stosowanie nifendypiny [54]. Przyjmowanie innych leków hipotensyjnych, takich jak hydralazyna czy minoksidyl, jest mniej skuteczne w porównaniu z nitratami (tab. 5) [55].

Zastosowanie nocnej infuzji płynnych pokarmów przez gastrostomię u pacjentów z PAF ze znacznie nasiloną dysfagią zmniejsza SH. Posiłek powinien się składać głównie z węglowodanów, gdyż wzrost stężenia insuliny we krwi powoduje znaczne rozszerzenie łożyska naczyniowego i spadek BP. Poprawa występuje również w zakresie nykturii i porannej OH [56].

PODSUMOWANIE

Występowanie klinicznych objawów OH i SH w PAF jest czynnikiem obniżającym jakość życia chorych. Może prowadzić do występowania innych schorzeń układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń neurologicznych, a nawet zwiększać śmiertelność [57]. Hipotonia ortostatyczna może występować w postaci niemej klinicznie przez wiele lat, dlatego chorzy z OH i SH powinni być diagnozowani w kierunku PAF. Współwystępowanie zarówno OH, jak i SH stanowi poważny problem terapeutyczny. Kluczowe badania diagnostyczne to przyłóżkowe pomiary BP w pozycji leżącej i stojącej oraz test pionizacyjny. Większość leków, wpływając korzystnie na objawy OH, nasila SH i odwrotnie. Takiej zależności nie obserwowano wcale lub tylko sporadycznie w przypad-

ku stosowania klonidyny i droksidopy. Brakuje jednak zaleceń medycyny opartej na dowodach naukowych, traktujących te leki jako preparaty pierwszego rzutu. Leczenie powinno być dobrane indywidualnie dla każdego pacjenta. W pierwszym etapie zaleca się modyfikację stylu życia, a w przypadku bardzo nasilonych dolegliwości należy włączyć farmakoterapię. Hipotonia ortostatyczna może być prowokowana lub nasilana przez niektóre leki, wówczas jest wymagana modyfikacja leczenia.

Piśmiennictwo

1. Kaufmann H. Primary autonomic failure: three clinical presentations of one disease? *Ann Intern Med*, 2000; 133: 382–384.
2. Ejaz AA, Haley WE, Wasiluk A et al. Characteristics of 100 consecutive patients presenting with orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc*, 2004; 79: 890–894.
3. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2942–2947.
4. Allcock LM, Ulyart K, Kenny RA et al. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75: 1470–1471.
5. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain*, 1994; 117: 835–845.
6. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*, 2005; 30: 173–178.
7. Mehagnoul-Schipper DJ, Boerman RH, Hoefnagels WH et al. Effect of levodopa on orthostatic and postprandial hypotension in elderly Parkinsonian patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001; 56: M749–M755.
8. Kujawa K, Leurgans S, Raman R et al. Acute orthostatic hypotension when starting dopamine agonists in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 2000; 57: 1461–1463.
9. Shannon J, Jordan J, Costa F et al. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension*, 1997; 3: 1062–1067.
10. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*, 2006; 114: 630–636.
11. Low PA, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR et al. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc*, 1995; 70: 617–622.
12. Robertson D, Kincaid DW, Haile V et al. The head and neck discomfort of autonomic failure: an unrecognized aetiology of headache. *Clin Auton Res*, 1994; 4: 99–103.
13. Gibbons CH, Freeman R. Orthostatic dyspnea: a neglected symptom of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*, 2005; 15: 40–44.
14. Smit AA, Halliwill JR, Low PA et al. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol*, 1999; 519: 1–10.
15. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology*, 2006; 67: 28–32.
16. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)*, 2007; 112: 157–165.
17. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*, 2008; 358: 615–624.
18. Rowell LB, Detry JM, Blackmon JR et al. Importance of the splanchnic vascular bed in human blood pressure regulation. *J Appl Physiol*, 1972; 32: 213–220.
19. Wilkins RW, Culbertson JW, Inglefinger FJ. The effect of splanchnic sympathectomy in hypertensive patients upon estimated hepatic blood flow in the upright as contrasted with the horizontal position. *J Clin Invest*, 1951; 30: 312.
20. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci*, 1999; 22: 123–144.
21. Orimo S, Ozawa E, Oka T et al. Different histopathology accounting for a decrease in myocardial MIBG uptake in PD and MSA. *Neurology*, 2001; 57: 1140–1141.
22. Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y et al. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*, 2003; 60: 1327–1332.
23. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO et al. Sympathetic cardiomyopathy in dysautonomias. *N Engl J Med*, 1997; 336: 696–702.
24. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol*, 2006; 13: 930–936.
25. Brignole M, Alboni P, Benditt D et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2001; 22: 1256–1306.
26. Gehrking JA, Hines SM, Benrud-Larson LM et al. What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? *Clin Auton Res*, 2005; 15: 71–75.
27. Svanborg E, Carlsson-Nordlander B, Larsson H et al. Autonomic nervous system function in patients with primary obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Auton Res*, 1991; 1: 125–130.
28. Biaggioni I, Robertson RM. Hypertension in orthostatic hypotension and autonomic dysfunction. *Cardiol Clin*, 2002; 20: 291–301.
29. Mansoor GA. Orthostatic hypotension due to autonomic disorders in the hypertension clinic. *Am J Hypertens*, 2006; 19: 319–326.
30. Davies IB, Bannister RG, Sever PS et al. Fludrocortisone in the treatment of postural hypotension: altered sensitivity to pressor agents. *Br J Clin Pharmacol*, 1978; 6: P444–P445.
31. Hickler RB, Thompson GR, Fox LM et al. Successful treatment of orthostatic hypotension with 9-alpha-fluorohydrocortisone. *N Engl J Med*, 1959; 261: 788–791.
32. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res*, 2000; 10: 35–42.
33. Matsubara S, Sawa Y, Yokoji H. Shy-Drager syndrome. Effect of fludrocortisone and L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on the blood pressure and regional cerebral blood flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990; 53: 994–997.
34. Costa D, McIntosh S, Kenny RA. Copyright notice benefits of fludrocortisone in the treatment of symptomatic vasodepressor carotid sinus syndrome. *Br Heart J*, 1993; 69: 308–310.
35. Hussain RM, McIntosh SJ, Lawson J. Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart*, 1997; 77: 294.
36. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*, 1993; 95: 38–48.
37. Fouad-Tarazi FM, Okabe M, Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med*, 1995; 99: 604–610.
38. Alam M, Smith GPD, Bleasdale-Barr K et al. Effects of peptide release inhibitor, octreotide, on daytime hypotension and on

- nocturnal hypertension in primary autonomic failure. *J Hypertens*, 1995; 13: 1664–1669.
39. Hoeldtke RD, Horvath GC, Bryner KD et al. Treatment of orthostatic hypotension with midodrine and octreotide. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 339–343.
 40. Winkler AS, Marsden J, Parton M et al. Erythropoietin deficiency and anaemia in multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2001; 16: 233–239.
 41. Mathias CJ, Fosbraey P, da Costa DF et al. The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. *Br Med J*, 1986; 293: 353–354.
 42. Beitzke M, Pfister P, Fortin J et al. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Auton Neurosci*, 2002; 97: 45–54.
 43. Ryan JA, Watts M, Pillay I et al. Orthostatic tolerance in older patients with vitamin B12 deficiency before and after vitamin B12 replacement. *Moore Clin Auton Res*, 2004; 14: 67–71.
 44. Grubb BP, Samoel D, Kosinski D et al. Fluoxetine hydrochloride for the treatment of severe refractory orthostatic hypotension. *Am J Med*, 1994; 97: 366–368.
 45. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 1995; 56: 574–579.
 46. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol*, 2006; 63: 513–518.
 47. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A et al. Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension. *Circulation*, 2003; 108: 724–728.
 48. Mathias CJ, Senard J-M, Braune S et al. L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multicentre, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Aut Res*, 2001; 11: 235–242.
 49. Mathias CJ, Senard JM, Cortelli P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of droxidopa in the treatment of orthostatic hypotension associated with multiple system atrophy or Parkinson's disease. *Clin Aut Res*, 2007; 17: 272 (abstract).
 50. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A et al. Management of hypertension in the setting of autonomic failure: a pathophysiological approach. *Hypertension*, 2005; 45: 469–476.
 51. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S et al. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet*, 2000; 355: 725–726.
 52. Shannon JR, Jordan J, Diedrich A et al. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation*, 2000; 101: 2710–2715.
 53. 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.
 54. Jordan J, Shannon JR, Pohar B et al. Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10: 35–42.
 55. Shannon J, Jordan J, Costa F et al. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension*, 1997; 30: 1062–1067.
 56. Young TM, Mathias CJ. Treatment of supine hypertension in autonomic failure with gastrostomy feeding at night. *Auton Neurosci*, 2008; 143: 77–78.
 57. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*, 2010; 31: 85–91.