

Quando l'ipertensione in clinostatismo e l'ipotensione in ortostatismo convivono: cosa fare?

R. Furlan, F. Barbic, F. Perego, G. Costantino, A. Galli, M. Borrella, M. Gianni, S. Biagiotti, A. Diana, F. Dipaola, I. Cucchi, N. Filardo.

Unità Sincopi e Disturbi della Postura, Medicina 2, Ospedale L. Sacco, Università di Milano, Milano

L'ipotensione ortostatica, definita come una diminuzione della pressione arteriosa sistolica di più di 20 mmHg rispetto alla posizione sdraiata dopo aver assunto la postura eretta per almeno 3 minuti<sup>1</sup>, è la principale causa di compromissione della vita di relazione dei pazienti con disfunzioni a carico del sistema nervoso autonomo. Infatti, quando tali soggetti si alzano dalla posizione sdraiata o seduta, sono costantemente affetti da sintomi riferibili ad insufficiente flusso sanguigno cerebrale come vertigini, difficoltà a concentrarsi, instabilità posturale e motoria. Quest'ultima può rapidamente peggiorare ed esitare in episodi di perdita di coscienza con caduta a terra e possibili gravi fratture. Nella malattia di Parkinson è stata documentata la presenza di ipotensione ortostatica in quasi il 58% dei pazienti, e di questi il 62% presentava segni e sintomi franchi da intolleranza ortostatica la cui entità correlava con la durata e gravità della malattia e con la concomitante presenza in terapia di L-Dopa e Bromocriptina<sup>2</sup>.

Si ritiene che più del 50% dei pazienti affetti da disfunzione a carico del sistema nervoso autonomo con *ipotensione ortostatica* organica siano anche affetti da ipertensione arteriosa quando assumono la posizione sdraiata. In tali soggetti, la presenza di *ipertensione clinostatica* complica l'approccio terapeutico all'ipotensione ortostatica perchè limita l'utilizzo dei farmaci pressori e ne condiziona l'impiego a momenti della giornata distanti temporalmente dal momento in cui il paziente si corica. Inoltre è stato documentato come l'incremento della pressione di filtrazione glomerulare prodotta dall'ipertensione clinostatica favorisca un incremento della diuresi notturna (diuresi pressoria)<sup>3</sup>. Quest'ultima concorre a mantenere l'ipovolemia dei soggetti con disautonomia, esacerbando con un meccanismo vizioso il calo pressorio al cambio di posizione. Infine è stato recentemente documentato<sup>4</sup> che l'esposizione dei differenti organi e tessuti corporei ad elevati valori pressori, pur limitatamente al periodo notturno, è in grado di indurre la comparsa di danni d'organo a carico del sistema cardiovascolare simili a quelli prodotti dall'ipertensione arteriosa essenziale.

La tabella riassume le principali forme di disfunzione autonoma nelle quali è relativamente frequente il riscontro di ipotensione ortostatica e ipertensione clinostatica. Tali forme morbose sono raggruppate per presenza o meno di segni neurologici concomitanti e sede del danno neurologico. Le forme caratterizzate anche da segni di interessamento del sistema nervoso centrale e periferico, in particolare quelle associate al morbo di Parkinson, diabete e alcolismo, sono di gran lunga le più frequenti nella popolazione generale.

#### Sindromi da Disfunzione Autonoma (DA)

##### *DA con segni di interessamento del sistema nervoso centrale*

- Morbo di Parkinson
- Multiple System Atrophy (MSA, Atrofia Multisistemica)
- Tumori cerebrali (tronco encefalo, cervelletto, diencefalo)

##### *DA con segni di interessamento del sistema nervoso periferico*

- Diabete Mellito
- Alcolismo con neuropatia
- Sindrome uremica
- Neuropatia paraneoplastica

##### *DA senza segni neurologici concomitanti (i.e. con segni disautonomici puri)*

- Invecchiamento
- Farmaci (antidepressivi triciclici, venaflaxina)
- Ipotensione Ortostatica Idiopatica (Pure Autonomic failure)
- Simpaticectomia chirurgica

### Aspetti fisiopatologici dell'ipertensione clinostatica nel paziente con disautonomia

I meccanismi fisiopatologici che sono alla base dell'ipertensione clinostatica nei pazienti con disautonomia non sono completamente chiariti. Si ritiene tuttavia che un ruolo importante sia svolto dalla possibile presenza in questi soggetti di una residua attività nervosa simpatica diretta all'apparato vascolare arterioso<sup>5</sup>.

Nelle disautonomie i processi degenerativi che coinvolgono il sistema nervoso autonomo ed in particolare la sua branca simpatica avvengono lentamente, con una progressione nell'ordine di anni. L'instaurarsi di una "denervazione cronica" comporta l'insorgenza di una concomitante ipersensibilità dei recettori alfa-adrenergici post-sinaptici vascolari. Tale "ipersensibilità da denervazione", associata alla perdita della modulazione inibitoria barocettiva già descritta in queste sindromi<sup>6</sup>, potrebbe indurre un incremento delle resistenze vascolari periferiche e conseguente ipertensione arteriosa, in presenza di una residua funzionalità nervosa simpatica. Tale ipotesi è stata testata in uno studio condotto da Shannon e collaboratori<sup>5</sup> i quali hanno valutato in un gruppo di soggetti affetti da differenti forme di disautonomia la risposta pressoria, di frequenza cardiaca e dei valori di noradrenalina plasmatica successivi alla somministrazione di trimetafano, un farmaco bloccante ganglionare, di yohimbina, un alfa2-agonista centrale che agisce incrementando l'attività nervosa simpatica centrale ed il rilascio di noradrenalina periferica e della fentolamina, un bloccante alfa-adrenergico. Nei pazienti affetti da atrofia multisistemica il blocco ganglionare ed alfa-recettoriale ha prodotto una diminuzione dei valori pressori e dei livelli di noradrenalina plasmatici a suggerire l'esistenza di una residua attività nervosa simpatica in tali soggetti. Inoltre, la somministrazione di yohimbina ha prodotto un aumento pressorio più marcato nei soggetti nei quali il blocco alfa-adrenergico aveva indotto maggiore ipotensione ad indicare l'esistenza di una residua capacità modulatoria vascolare simpatica. E' opportuno ricordare tuttavia che in alcuni dei pazienti affetti da ipotensione ortostatica idiopatica l'esposizione sia a farmaci bloccanti che stimolanti l'attività nervosa simpatica non produceva significative modificazioni né nei valori pressori né nei livelli plasmatici di noradrenalina<sup>5</sup>. Pertanto, mentre il contributo di una attività nervosa simpatica residua nel produrre l'ipertensione arteriosa clinostatica è verosimile nella gran parte dei pazienti con disautonomia, analogamente a quanto già ipotizzato per l'ipertensione arteriosa essenziale<sup>7</sup>, negli individui nei quali la compromissione simpatica di regolazione vascolare è massiva, altri meccanismi indipendenti dal sistema nervoso autonomo sembrano svolgere un ruolo etiopatogenetico. La natura di tali meccanismi è a tutt'oggi oscura.

### Terapia dell'ipertensione clinostatica notturna nel paziente con ipotensione ortostatica

Il paziente con ipotensione ortostatica tende inevitabilmente a scivolare in un circolo vizioso creato dalla incapacità di muoversi efficacemente e caratterizzato da diminuzione progressiva di attività fisica, stanchezza, tendenza a rimanere seduto, peggioramento dell'ipotensione ortostatica, ulteriore diminuzione della capacità prestativa motoria. Particolarmente nelle prime ore del mattino, in concomitanza e subito dopo il pasto di mezzogiorno, il paziente con ipotensione ortostatica segnala un peggioramento della sintomatologia ed un incremento nel numero delle cadute poichè in tali periodi risulta maggiore il calo pressorio non solo durante l'assunzione della posizione eretta ma anche da seduto. Il mantenimento di una regolare attività fisica con cicli riabilitativi motori seguiti da un fisioterapista sono pertanto essenziali per opporsi a tale circolo vizioso. Da ciò deriva la necessità clinica di "privilegiare" l'aspetto dell'ipotensione ortostatica anche al prezzo di uno scarso controllo pressorio clinostatico particolarmente di notte.

Nelle forme lievi di ipertensione clinostatica l'atteggiamento clinico più seguito è quello di astenersi dal prescrivere farmaci per ridurre al minimo il rischio di sommare effetti ipotensivi ad un già precario controllo pressorio diurno. Il posizionamento sotto le gambe del letto, dalla parte della testiera, di spessori di circa 20 cm di altezza, garantisce un moderato ma persistente stimolo gravitazionale durante le ore notturne in grado di trattare non farmacologicamente i valori pressori elevati.

Qualora tale approccio si riveli insufficiente o quando i valori di ipertensione arteriosa siano superiori a 160/100 mmHg è indicato l'uso di farmaci antiipertensivi privi di effetto ipotensivo in ortostatismo, come ad esempio composti ace-inibitori o inibitori dell'angiotensina a breve emivita, da utilizzare a dosaggi inizialmente bassi da ottimizzare nel tempo e da somministrare preferibilmente alla sera.

Alcuni Autori suggeriscono l'impiego durante le ore notturne della nitroglicerina transdermica<sup>8</sup>, facilmente rimuovibile il mattino prima che il soggetto si alzi dal letto. E' importante ricordare tuttavia che i frequenti risvegli notturni dovuti a disturbi a carico delle differenti fasi del sonno associate alla necessità

di svuotare frequentemente la vescica, portano questi soggetti ad alzarsi frequentemente dal letto, ponendoli quindi ad altissimo rischio di sincope particolarmente se esposti a farmaci che interferiscano con il ritorno venoso in posizione ortostatica.

#### Bibliografia

- (1) Consensus committee. The definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1996;58:123-4.
- (2) Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 November;63(5):584-9.
- (3) Davidson C, Smith D, Morgan DB. Diurnal pattern of water and electrolyte excretion and body weight in idiopathic orthostatic hypotension: the effect of three treatments. *Am J Med* 1976;61:709-15.
- (4) Vagaonescu T, Saadia D, Turkka J, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet* 2000;355:725-6.
- (5) Shannon JR, Jordan J, Diedrich A et al. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. *Circulation* 2000 June 13;101(23):2710-5.
- (6) Furlan R, Piazza S, Bevilacqua M et al. Pure autonomic failure: complex abnormalities in the neural mechanisms regulating the cardiovascular system. *J Auton Nerv Syst* 1995;51:223-35.
- (7) Diedrich A, Jordan J, Tank J et al. The sympathetic nervous system in hypertension: assessment by blood pressure variability and ganglionic blockade. *J Hypertens* 2003 September;21(9):1677-86.
- (8) Shannon JR, Jordan J, Costa F, Robertson RM, Biaggioni I. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension* 1997;30:1062-7.