

CZU: 616.12-008.331.1-092

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.24>

MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ORTOSTATICE

Stela DODU, studentă-doctorand anul IV, cercetător științific
IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni Arteriale"
Tel: +37368425314
e-mail: steladodu@gmail.com

Rezumat.

Definiția, rolul prognostic și importanța clinică a hipertensiunii arteriale ortostatice (HTAo), mult timp au rămas neclare, în contextul în care această patologie este puțin studiată. Date recente, au relatat dovezi conform cărora HTAo corelează cu hipertensiunea arterială mascată, leziuni de organ țintă, apărute în urma elevării valorilor tensionale, apariția diverselor maladii cardiovasculare, precum și un risc sporit de mortalitate. Majoritatea dovezilor provin din studii în care HTAo, a fost definită utilizând, ca reper, majorarea tensiunii arteriale sistolice, în timp ce relevanța clinică a creșterii valorilor tensionale diastolice, actualmente, este încă neclară. Cel mai recent consens în ceea ce privește termenul de hipertensiune arterială ortostatică, este oferit de Societatea Japoneză de Hipertensiune, care o definește ca creștere a TA sistolice cu ≥ 20 mmHg, asociate unei valori tensionale sistolice de cel puțin 140 mmHg, la trecerea din clino- în ortostatism. Mecanismele fiziopatologice care stau la baza acestui fenotip de hipertensiune sunt încă controversate, variind în dependență de vârstă. La tineri, activitatea excesivă a sistemului neuroumoral pare să fie cauza determinantă, în timp ce odată cu înaintarea în vârstă, rigiditatea vasculară, joacă un rol semnificativ în apariția hipertensiunii arteriale ortostatice. Analizând ultimele date din literatura de specialitate, observăm că patologii precum diabetul zaharat, tulburările de activitate ale sistemului baroreflex, hipertensiunea arterială esențială, la fel pot induce apariția HTAo. Persoanele cu tendință de creștere ale valorilor tensiunii arteriale, necesită a fi supuse, măsurărilor periodice ale valorilor tensiunii arteriale, inclusiv în clino- și otostatism.

Cuvinte cheie: hipertensiune, risc cardiovascular, ortostatism.

Summary. Physiopathological mechanisms of orthostatic arterial hypertension.

The definition, prognostic role and clinical importance of orthostatic arterial hypertension (OHTA) have long remained unclear, in the context in which this pathology is little studied. Recent data have reported evidence that OHT correlates with masked arterial hypertension and target organ damage resulting from elevated blood pressure, the occurrence of various cardiovascular diseases, as well as an increased risk of mortality. Most of the evidence comes from studies in which OHT was defined using, as a benchmark, the increase in systolic blood pressure, while the clinical relevance of the increase in diastolic blood pressure values, currently, still remains unclear. The most recent consensus regarding the term orthostatic hypertension is provided by the Japanese Society of Hypertension, which defines it as an increase in systolic BP of ≥ 20 mmHg, associated with a systolic blood pressure value of at least 140 mmHg, when passing from the clino- in orthostatism. The pathophysiological mechanisms underlying this phenotype of hypertension are still controversial, varying with age. In young people, excessive activity of the neurohumoral system seems to be the determining cause, while with age, vascular stiffness plays a significant role in the occurrence of orthostatic arterial hypertension. Analyzing the latest data from the specialized literature, we observe that pathologies such as diabetes, activity disorders of the baroreflex system, essential arterial hypertension, can also induce the appearance of OHT. People with a tendency to increase blood pressure values, need to be subjects to periodic measurements of blood pressure values, including clino- and otostatism.

Key words: hypertension, cardiovascular risk, orthostatism.

Резюме: Физиопатологические механизмы ортостатической артериальной гипертензии.

Диагноз, прогностическая роль и клиническое значение ортостатической артериальной гипертензии (ОАГ) долгое время оставались неясными, в условиях, когда эта патология малоизучена. Последние данные свидетельствуют о том, что ОАГ коррелирует с маскированной артериальной гипертензией и поражением органов-мишеней в результате повышенного артериального давления, возникновением различных сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенным риском смертности. Большая часть доказательств получена из исследований, в которых ОАГ определялась с использованием в качестве ориентира повышения систолического артериального давления, тогда как клиническая значимость повышения значений диастолического артериального давления в настоящее время все еще остается неясной. Самый последний консенсус в отношении термина «ортостатическая гипертензия» предоставлен Японским обществом гипертонии, которое определяет ее как повышение систолического АД на минимум 20 мм рт. ст., связанное со значением систолического артериального

давления не менее 140 мм рт. ст., при выходе из клино, – в ортостатизме. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого фенотипа гипертензии, до сих пор остаются спорными, и меняются с возрастом. У молодых людей определяющей причиной, по-видимому, является чрезмерная активность нейрогуморальной системы, тогда как с возрастом значительную роль в возникновении ортостатической артериальной гипертензии играет жесткость сосудов. Анализируя последние данные литературы, можно сделать заключения, что такие патологии, как сахарный диабет, нарушения активности барорефлекторной системы, эссенциальная артериальная гипертензия, также могут индуцировать возникновение ОАГ. Людям со склонностью к повышению показателей артериального давления необходимо периодически проводить измерения показателей артериального давления, в том числе в клино- и ортостатизме.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, ортостатизм.

Modificarea poziției corpului, impune asupra hemodinamicii sistemului cardiovascular o sarcină majoră. La persoanele sănătoase, mecanismele reflexe neuromorale, în special cel baroreflex, mențin tensiunea arterială la trecerea din clino- în ortostatism. Însă, acest răspuns poate fi exagerat, astfel încât poate induce o creștere a HTA odată cu statul în picioare. Acest răspuns presor ortostatic poate duce la niveluri de hipertensiune arterială nu doar la trecerea în picioare, dar poate exacerba și mai mult hipertensiunea arterială preexistentă. Aceste perturbări au fost denumite ca hipertensiune arterială ortostatică și par a fi asociate cu risc cardiovascular crescut [1, 2]. Cu toate acestea, o definiție unanimă și valori limită de diagnostic ale hipertensiunii ortostatice, nu au fost stipulate nici în cele mai recente ghiduri de hipertensiune arterială. Mai mult, criteriile de diagnostic ale hipertensiunii ortostatice variază de la studiu la studiu. Prin urmare, datele privind prevalența, riscul cardiovascular și managementul hipertensiunii ortostatice sunt dificil de interpretat.

Societatea Japoneză de Cardiologie în comun cu cea Americană, au propus o nouă clasificare care să facă distincția între un răspuns presor ortostatic exagerat și hipertensiunea ortostatică. Aceste date se bazează, pe studiul de prevenție Malmö Preven, unde tensiunea arterială a fost măsurată, după 10 minute de aflare în decubit dorsal și după 1 minut de la trecerea în picioare la 33.346 de persoane cu vârsta de $45,7 \pm 7,4$ ani [9]. În medie, tensiunea arterială sistolică a scăzut cu 1,2 mmHg, cu o abatere standard de 8,8 mmHg. În studiul de urmărire a aceleiași proiect de prevenție, Malmö Offspring Study [10], printre 4019 participanți cu vârsta de $41,9 \pm 14,5$ ani, tensiunea arterială sistolică a crescut cu $1,4 \pm 8,6$ mmHg după 3 minute de stat în picioare, diminuând observațiile proiectului Malmö Preven. Astfel, valoarea limită a tensiunii arteriale sistolice de 20 mmHg pentru un răspuns presor ortostatic exagerat corespunde cu aproximativ două abateri standard peste media populației.

La participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani din studiul HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study), prevalența

răspunsului presor a fost ≥ 20 mmHg variind între 0,6% și 1,2% pe parcursul a 3 evaluări independente [12]. În studiul Malmö Offspring, prevalența aceleiași răspuns a fost de 0,8% la persoanele cu vârsta sub 44 de ani și de 2,6% la participanții mai în vârstă [13]. Alți autori au folosit limite mai mici ale tensiunii arteriale sistolice, valorile acesteia variind de la 5 la 15 mmHg [14,15]. Deși o creștere a tensiunii arteriale sistolice mai mare de 20 mmHg a fost demonstrat că are o valoare prognostică importantă în mai multe studii, trebuie evidențiat că, de asemenea, un răspuns tensional sistolic care nu atinge acest nivel, de asemenea poate fi relevant din punct de vedere clinic în special la tineri. Într-o analiză longitudinală a studiului HARVEST (vârsta medie, 33 de ani), un răspuns tensional sistolic $\geq 6,5$ mmHg) a fost predictiv pentru evenimentele cardiovasculare care au apărut pe parcursul unei urmăriri ulterioare de 17 ani [16]. În studiul CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults; vârsta medie, 27 de ani), o creștere a tensiunii arteriale sistolice >5 mmHg a identificat un grup de adulți tineri cu risc crescut de a dezvolta hipertensiune arterială în decurs de 8 ani [18]. Cu toate acestea, este îndoielnic faptul că o mică creștere a tensiunii arteriale sistolice la trecerea din clino- în ortostatism, chiar dacă este semnificativă statistic, poate fi considerată valoroasă din punct de vedere prognostic. Corelația dintre riscul cardiovascular și HTAo sunt revizuite în articole ample de specialitate, Jordan et al și Kario K [1,2]. Mai multe dovezi sunt necesare, înainte de a putea fi stabilite concluzii definitive.

Menținerea tensiunii arteriale implică mecanisme compensatorii care acționează asupra sistemului cardiovascular, nervos, renal și endocrin. Sistemul nervos autonom (simpatic și parasimpatic) joacă un rol important în ajustarea tensiunii arteriale. Sistemul nervos simpatic are un rol determinant pentru nivelul tensiunii arteriale și distribuția debitului cardiac, iar sistemul nervos parasimpatic intervine în reglarea tensiunii arteriale mai ales prin efectele cronotrope și inotrope negative. Trecerea din clinostatism în ortostatism coduce la reducerea rapidă a întoarcerii

venoase la nivelul cordului, din cauza stagnării a aproximativ 500-1000 ml de sânge în membrele inferioare și circulația splanhnică, ceea ce are drept consecință scăderea umplerii ventriculare, cu scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale. Această scădere a tensiunii arteriale induce un răspuns compensator din partea sistemului nervos simpatic și parasimpatic (reflexul baroreceptor), cu creșterea rezistenței vasculare periferice, a întoarcerii venoase și a debitului cardiac, limitând astfel scăderea tensiunii arteriale. Aceste mecanisme compensatorii sunt responsabile de menținerea valorii tensiunii arteriale la ridicarea în ortostatism, în mod normal apărând doar o mică scădere a tensiunii arteriale sistolice (cu 5-10 mm Hg), o creștere a tensiunii arteriale diastolice (cu 5-10 mm Hg) precum și a alurii ventriculare. Bolnavii cu hipertensiune arterială ortostatică prezintă afectarea unuia sau mai multor mecanisme compensatorii, cu creșterea exagerată a valorilor tensiunii arteriale la ridicarea în ortostatism. În dereglarea activității autonome există o alterare a neurotransmiterii noradrenergice în care neuronii simpatici eliberează noradrenalină în cantitate mai sporită. Eliberarea exagerată de noradrenalină conduce la afectarea vasoconstricției și creșterea volumului intravascular intratoracic, ambele contribuind la apariția hipertensiunii arteriale ortostatice.

Activarea neuromorală excesivă, disfuncția baroreflexă, care induce creșterea activității simpatică, vasoconstricția arteriolară exagerată și rigiditatea vasculară sunt considerați cei mai importanți determinanți ai HTAo. Conform mai multor studii, mecanismele care conduc la apariția HTAo, sunt în strânsă corelație cu vârsta, la tineri manifestându-se printr-un răspuns reactiv cardiac, care deseori este însoțit și de tahicardie ortostatică, iar o dată cu înaintarea în vârstă, ca mecanism de bază, servește rigiditatea vasculară [1-4]. Un studiu recent, efectuat în Coreea de Sud, a analizat, un lot de 2065 de participanți cu vârsta medie de $73,2 \pm 5,6$ ani, iar 52,0% dintre subiecți, erau femei. Tensiunea arterială medie a fost de $137,1 \pm 14,9/75,1 \pm 9,7$ mm Hg. Dintre participanți, 1886 (91,3%) au prezentat un răspuns normal după ce s-au ridicat în picioare, dar 94 (4,6%) au prezentat hipertensiune ortostatică iar 85 (4,1%) au avut hipotensiune ortostatică. Astfel, hipertensiunea arterială ortostatică a fost asociată cu sexul feminin, obezitate, funcția cognitivă, fragilitate fizică și o calitate mai scăzută a vieții. La o analiză multivariabilă, indicele de masă corporală și starea de fragilitate au fost asociate în mod independent cu hipertensiunea arterială ortostatică [11].

Este important de subliniat faptul că persoanele care manifestă o hiperreactivitate ortostatică pot avea o activitate simpatică normală în repaus, dar o reacție simpatică crescută la factorii de stres. Observațiile conform cărora concentrațiile de norepinefrina plasmatică cresc mai mult la schimbarea poziției corpului (trecerea din clino- în ortostatism) în cazul pacienților cu hipertensiune arterială ortostatică sugerează că răspunsul este mediat prin activarea simpatică excesivă [5, 6]. Într-adevăr, blocarea receptorilor α -adrenergici atenuează inducerea hipertensiunii ortostatice [7]. Pacienții cu hipertensiune arterială ortostatică prezintă, la evaluarea prin moitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale, adesea un model de extrem dipper [8] și o creștere exagerată a tensiunii arteriale în orele dimineții devreme [6].

De asemenea, factorii legați de evaluarea TA pot influența răspunsul la trecerea din clino-în ortostatism. Într-o analiză recentă a HARVEST, s-a observat că nivelul tensiunii arteriale sistolice în decubit dorsal, a scăzut în timpul măsurătorilor pe durata a 5 minute de aflare în clinostatism, explicație fiind fenomenul de „halat alb” [12]. Valori tensionale crescute de birou și o scădere mai mare a tensiunii arteriale în timpul măsurătorilor ambulatorii, în decubit dorsal sunt predictorii ai unui răspuns ortostatic mai scăzut.

Disfuncții asociate cu o activitate mai intensă a sistemului nervos simpatic și dereglarea baroreflexului, cum ar fi obezitatea, diabetul, hipertensiunea esențială și îmbătrânirea s-au dovedit a fi adesea asociate cu un răspuns hipertensiv exagerat sau hipertensiune arterială ortostatică. Mecanismele precise ale dezvoltării hipertensiunii arteriale ortostatice rămân neclare, însă ca mecanism fiziopatologic predominant, pare să fie activitatea alfa-adrenergică, în deosebi la cei vârstnici.

Concluzii.

Deși mecanismele de reglare neuromorale par a fi cruciale în medierea hipertensiunii arteriale ortostatice, există dovezi conform cărora și creșterea rezistenței vasculare induce apariția acesteia, iar interacțiunea complexă a mecanismelor diferă în funcție de vârstă. Astfel că, hipertensiunea arterială ortostatică, a devenit o tulburare cardiovasculară tot mai frecvent diagnosticată, dar care, comparativ cu hipotensiunea ortostatică este investigată în mai puține studii, în condițiile când ambele au la origini un mecanism fiziopatologic comun și dominant – disfuncția sistemului nervos autonom.

Bibliografie.

1. Jordan J, Ricci F, Hoffmann F, Hamrefors V, Fedorowski A. Orthostatic hypertension: critical appraisal of an overlooked condition. *Hypertension*. 2020; 75:1151–1158. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.1434
2. Kario K. Orthostatic hypertension—a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9:726–738. doi: 10.1038/nrneph.2013.224
3. J. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, Dilaveris P, Georgiopoulos G, Doulas M, Papadopoulos D, Tousoulis D. Orthostatic hypertension: from pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens*. 2019; 21:426–433. doi: 10.1111/jch.13491
4. Jordan J, Biaggioni I, Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Fedorowski A, Kario K. Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension. *Clin Auton Res*. 2023; 46:291–294. doi: 10.1038/s41440-022-01074-0
5. Streeten DH, Auchincloss-JH J, Anderson-GH J, Richardson RL, Thomas FD, Miller JW. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension*. 1985;7:196–203. doi: 10.1161/01.HYP.7.2.196.
6. Kario K, Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, Shimada K. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:133–141. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01923-X.
7. Hoshide S, Parati G, Matsui Y, Shibazaki S, Eguchi K, Kario K. Orthostatic hypertension: home blood pressure monitoring for detection and assessment of treatment with doxazosin. *Hypertens Res*. 2012;35:100–106. doi: 10.1038/hr.2011.156.
8. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension*. 1998;31:77–82. doi: 10.1161/01.HYP.31.1.77.
9. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshide S, Ikeda S, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamide K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M, Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takahashi S, Tamura K, Tomiyama H, Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N (2019) The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 42:1235–1481
10. Brunkwall L, Jönsson D, Ericson U, Hellstrand S, Kennbäck C, Östling G, Jujic A, Melander O, Engström G, Nilsson J, Ohlsson B, Klinge B, Orho-Melander M, Persson M, Nilsson PM (2021) The Malmö Offspring Study (MOS): design, methods and first results. *Eur J Epidemiol* 36:103–116.
11. Choi JY, Ryu DR, Lee HY, Lee JH, Hong Y, Park SK, Lee JH, Hwang SJ, Kim KH, Hwa Lee S, Kim SY, Park JH, Kim SH, Kim HL, Choi JH, Kim CH, Cho MC, Kim KI. Association Between Orthostatic Hypertension and Frailty Among Older Patients With Hypertension. *Hypertension*. 2024 Mar 21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22382.
12. Palatini P, Mos L, Rattazzi M, Ermolao A, Battista F, Vriz O, Canevari M, Saladini F. Exaggerated blood pressure response to standing in young-to-middle-age subjects: prevalence and factors involved. *Clin Auton Res*. 2023; doi: 10.1007/s10286-023-00942-0.
13. Johansson M, Fedorowski A, Jordan J, Engström G, Nilsson PM, Hamrefors V. Orthostatic blood pressure adaptations, aortic stiffness, and central hemodynamics in the general population: insights from the Malmö Offspring Study (MOS). *Clin Auton Res*. 2023; 33:29–40. doi: 10.1007/s10286-022-00911-z.
14. Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Ishikawa J, Morinari M, Shimada K. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens Res*. 2004; 27:235–241. doi: 10.1291/hypres.27.235.
15. Mesquita P, Queiroz D, Lamartine de Lima Silva V, Texeira VC, Vilaça de Lima YR, Júnior ER, Garcia J, Bandeira F. Prevalence of orthostatic hypertension in elderly patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:463487. doi: 10.1155/2015/463487.
16. Palatini P, Mos L, Saladini F, Rattazzi M. Blood pressure hyperreactivity to standing: a predictor of adverse outcome in young hypertensive patients. *Hypertension*. 2022; 79:984–992. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.1857.
17. Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR, Bild DE, Kiefe CI, Hulley SB. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:951–958. doi: 10.4065/78.8.951.