# INTOLERANȚA ORTOSTATICĂ: VARIANTE CLINICE, ASPECTE PATOGENETICE ŞI PERSPECTIVE TERAPEUTICE

**Alexandru Bulat**
(Coorodonator: Ion Moldovanu, dr. hab., prof. univ.)
Catedra Neurologie USMF „Nicolae Testemițanu”

**Summary**

***Orthostatic Intolerance: clinical variants, pathogenetic aspects and therapeutical perspectives***

Orthostatic intolerance is an abnormal condition of the blood pressure upon standing up. The decrease of the blood pressure more than 20/10 mm Hg in 3-5 min in the presence of the clinic symptoms, is called orthostatic intolerance. The causes that can lead to orthostatic intolerance can be cardiovascular, neurological, and other. The symptoms of the disease are dizziness; fatigue, especially in legs; confusion; blurred vision; palpitations; anxiety; thoracic discomfort; problems with the gastrointestinal tract; variations of the mood; in severe cases it can lead to faint. The most frequent mechanisms of orthostatic intolerance is that in the orthostatic position gravity displaces approximately 500-800ml of blood to the abdomen and lower limbs, reducing venous return and ventricular filling, which can reduce the cardiac output by 40%; in that case the blood flow to the brain decreases, resulting with the effects described previously. It is a review of the literature on this topic.

**Rezumat**

Intoleranța ortostatică este o condiție anormală a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare. Scăderea tensiunii arteriale mai mult de 20/10 mm Hg în intervalul de la 3-5 min în prezența simptomelor clinice, se numeşte intoleranță ortostatică. Cauzele ce pot duce la intoleranță ortostatică sunt de ordin cardiovascular, de ordin neurologic, şi de altă origine. Boala se manifestă prin amețeli; slăbiciuni, mai ales în picioare; confuzie; ceață în fața ochilor; anxietate/palpitații; probleme ale tractului gastrointestinal; discomfort în torace; schimbări frecvente ale dispoziției; în cazurile mai grave poate duce la sincopă. Cel mai frecvent mecanism al intoleranței ortostatice este că în poziție ortostatită, din cauza gravitației aproximativ 500-800 ml de sînge este dislocat în patul circulator abdominal sau în membrele inferioare, astfel scade returul venos şi umplerea ventriculară, ceea ce poate duce la reducerea debitului cardiac pînă aproximativ cu 40%; în aşa mod scade aportul de sînge spre creier, cu efectele descrise anterior. Este efectuat un reviu al literaturii la tema dată.

**Actualitatea temei**

Intoleranța ortostatică, sau cum a mai fost descrisă în literatură ca inima iritabilă, astenie neurocirculatorie, hipotensiune ortostatică hiperadrenergică, astenie vasoreglatorie, hipovolemie idiopatică, sindromul tahicardiei posturale ortostatice, inima de soldat, disautonomie parțială, disautonomie de prolaps de valvă mitrală; este o condiție anormală a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare. Tensiunea arterială scade dramatic, mai mult de 20/10 mm Hg, la ridicarea din poziție şezîndă sau culcat. Scăderea tensiunii arteriale mai mult de 20/10 mm Hg în intervalul de la 3-5 min, se numeşte hipotensiune ortostatică; scăderea mai jos de acest nivel, în prezența simptomelor clinice, se numeşte intoleranță ortostatică. Problema intoleranței ortostatice este foarte actuală, deoarece aceasta este o boală tînără, sunt afectate cu preponderență femeile (4:1), vîrsta fiind pînă la 35 ani. Cauzele acestei maladii sunt multe şi încă incomplet elucidate: [3]

- Hipovolemia este una din cele mai importante cauze. Ea poate fi cauzată de:
    - Folosirea excesivă de diuretice(furosemid, acid etacrinic)
    - Medicamente vasodilatatoare(blocatori ai canalelor de Ca)
    - Boala Adisson
    - Dehidratarea

- Odihnirea îndelungată în pat (poziție culcată)

- Dereglări ale sistemului nervos, datorate unor maladii cum ar fi:
  - Diabetul
  - Anemia pernicioasă
  - Amiloidoza
  - Sindromul Guillain-Barre (Inflamatie acuta si demielinizare a nervilor periferici, responsabile de paralizii )
  - Sindromul Shy-Drager (Atrofia sistemică multiplă)
- Scăderea contractilității cordului (dereglări şi anomalii cardiovasculare)
- Anumite droguri, medicamente:
  - Inhibitorii Monoaminoxidazei (izocarboxazid, phenelzină, tranylcypromină)
  - Antidepresante triciclice (amitriptilină, nortriptilină, imipramină)
  - Antidepresante tetraciclice

Factorii de risc, sunt factorii care cresc rata de a ne îmbolnăvi, sau căpăta vreun sindrom. În cazul intoleranței ortostatice factorii de risc pot fi:[1]

- Vîrsta înaintată
- Folosirea unor anumite medicamente (diuretice de ansă, vasodilatatoare, inhibitorii enzimei de conversie, antidepresante tri/tetraciclice, quinidină, levodopa, alcoolul)
- Ingerarea inadecvată de lichid
- Odihna îndelungată la pat
- Anumite maladii sau sindroame (ateroscleroya, insuficiență cardiacă în stadiu avansat, boala Adisson, diabetul zaharat, anemia pernicioasă, amiloidoza, sindromul Guilain-Barre, sindromul Riley-Day, sindromul Shy-Drager)

**Obiectivele lucrării**

Scopul lucrării este de a căuta informație, de a o sistematiza şi de a elucida aspectele clinice, patogenetice şi perspectivele terapeutice ale intoleranței ortostatice.

**Rezultate şi discuții**

*Variantele clinice:*

Simptomele intoleranței ortostatice sunt în legătură directă cu cantitatea de singe ce ajunge către creier, şi pot fi:

- Reducerea moderată a fluxului sangvin spre creier – amețeli, slăbiciuni, mai ales în picioare, confuzie, ceață în fața ochilor, anxietate/palpitații, probleme ale tractului gastrointestinal, discomfot în torace, schimbări frecvente ale dispoziției
- Reducerea severă a fluxului sangvin spre creier va duce la pierderea cunoştinței, leşin, sincopă
- Exercițiile, emoțiile, sau o masă copioasă (sîngele este îndreptat spre intestine în timpul digestiei), pot să înrăutățească simptomele.
- Dacă cineva acuză una din aceste simptome, nu este numaidecît ca persoana dată sa sufere de intoleranță ortostatică, alte maladii au aceleaşi simptome.

Mai multe dereglări ale controlului autonom au fost asociate cu intoleranța ortostatică:[5]

- Sincopele reflexe (vasovagale sau neurocardiogene)
- Sindromul tahicardiei posturale ortostatice (POTS)
- Hipotensiune mediată neuronal (NMH)
- Incapacitate autonomică pură (acută şi cronică, primară şi secundară)
- Atrofia sistemică multiplă (Sindromul Shy-Drager)

Intoleranța ortostatică are 2 variante generale, acută şi cronică:

- Intoleranța ortostatică acută de obicei se manifestă ca presincopa sau sincopa. Sincopa este o pierdere temporară a cunoştinței şi tonusului postural cu recuperarea rapidă. Pacienții cu presincopă rămîn în conştiință cînd îşi pierd tonusul postural. Aceste condiții

sunt cauzate de hipoperfuzia cerebral, cauzată de obicei de o scădere abrupt şi mare a tensiunii arteriale. Nu toate sincopele sunt ortostatice. Pacienţii cu sincope pot avea anomalii cardiac, în particular persoanele boli cardiac în antecedente, a căror pierdere bruscă a cunoştinţei este deseori cauzată de aritmii. Bazele structural ale acestor sincope deseori, dar nu tot timpul, include maladii musculare, maladii ale arterelor coronariene şi stenoza aortic. Sincopa cardiacă uneori poate fi uşăr asociată cu ortostatismul, astfel, deosebirea dintre sincopa cardiacă şi non-cardiacă este foarte dificilă.[8]

- Intoleranţa ortostatică cronică poate fi confundată cu sincopa, fiindcă o boală cronică este uneori manifestată de episoade sincopale acute. Medicul trebuie să se bazeze pe anamneua pacientului pentru a determina dacă este sau nu prezentă o maladie cronică. Simptomele de bază ale intoleranţei ortostatice cornice sunt ameţelile zilnice; dereglări vizuale manifestate prin ceaţă în faţa ochilor, pete albe sau negre; slăbiciuni; intoleranţă la exerciţii; greaţă; dereglări ale somnului; căldură; palpitaţii; deficite neurocognitive; dureri de cap; transpiraţii; paloare; dificultăţi de respiraţie sau deglutiţie; alte simptome vasomotoare.[7]

*Aspecte patogenetice:*

Patogeneza intoleranţei ortostacice constă în faptul că în poziţie ortostatită, din cauza gravitaţiei aproximativ 500-800 ml de sînge este dislocat în patul circulator abdominal sau în membrele inferioare, astfel scade returul venos şi umplerea ventriculară, ceea ce poate duce la reducerea debitului cardiac pînă aproximativ cu 40%. La persoanele sănătoase balanţa presiunii sangvine se readuce în mai puţin de 1 minut. Această scădere iniţială a presiunii activează receptorii tensiunii înalte din sinusul aortic şi carotid, şi receptorii tensiunii joase din pulmoni şi cord. Astfel, aceşti receptori primesc mai puţini stimuli şi mai puţine semnale aferente sunt trimise către maduva spinării, de unde informaţia este de asemenea trimisă către nucleul nervului vag(tractul solitar) şi nucleii simpatici(mediali şi laterali din maduva spinării). În consecinţă, creşte tonusul simpatic, tensiunea arterială, frecvenţa cardiacă. Inima ia parte în acest arc reflex din cauza prezenţei mecanoreceptorilor, fibrelor nemielinizate C, găsite preponderent în atriu, în regiunea inferior-posterioară a ventricolului stîng şi în artera pulmonară, şi prin nucleul nervului vag. Ortostatismul reduce stimulii ce vin către aceşti receptori, ceea ce la început activează un răspuns simpatic, şi eventual duce la creşterea frecvenţei cardiace, pulsul, tesiunea diastolică, şi o uşoară descreştere sau menţinerea tensiunii sistolice. Aceste reflexe sunt de asemenea activate de către sistemul neuroumoral, ca acela din sistemul renin-angeotensin-aldosteron, serotonia (recunoscut ca un neurotransmiţător ce ia parte în reglarea tensiunii arteriale), opioidele endogene şi adenozina.[2]

La pacienţii cu predispoziţie la sincopă vasovagală, suprastimularea adrenergică activează mecanoreceptorii cardiaci, rezultînd într-o contracţie viguroasă şi rapidă a ventricolului, cu volum intern redus. Aceasta eventual declanşează un răspuns reflex cu hiperactivare parasimpatică şi stoparea acţiunii simpaticului, rezultînd într-o scădere bruscă a tensiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace. Se ştie că activarea sistemului limbic, declanşat de către emoţii sau stimuli puternici, cum ar fi vederea sîngelui, de asemenea poate declanşa răspunsuri vasovagale, ce ne sugerează că există alte mecanisme centrale implicate în acest reflex. Aceasta deja a fost demonstrat prin folosirea ultrasunetului Dopplerului transcranial, ce ne arată reducerea fluxului sangvin către creier, ca un efect primar al acestui reflex, cu o vasoconstricţie cerebrală paradoxală. Mulţi pacienţi cu disautonomie parţială sau sincopă vasovagală, prezintă un tonus scăzut al vaselor membrelor inferioare, o mică denervare a membelor inferioare şi o hipersensibilitate la receptorii alfa si beta 1 adrenergici, în asociere cu o activitate redusă a reninei în plasmă.

Toate aceste manifestări apar în caz ca sunt dereglate mecanismele compensatorii, din care fac parte:

- Volumul sangvin: însuşi volumul sangvin este rîndul ‘0’ de apărare contra intoleranţei ortostatice. Un diferit grad de hipovolemie este prezent în orice caz de intoleranţă ortostatică

- Un factor important în prevenirea apariţiei intoleranţei ortostatice este ‘pompa musculaturii scheletice’. Datorită contracţiilor musculaturii scheletice, sîngele din regiunile inferioare ale corpului este pompap ‘în sus’, către cord
- Controlul neurovascular:
  - Autonom: al doilea rînd de apărare contra intoleranţei ortostatice este cel neurovascular compensator care induce schimbări rapide, cu vasoconstricţia arterială, astfel limitîndu-se aportul de sînge către extremităţile corpului şi organe. Nişte defecte în compensarea neurovasculară la stresul ortostatic, sunt o cauză majoră a intoleranţei ortostatice prin faptul ca se afectează funcţia simpatică adrenergică. A fost demostrat rolul secreţiei de norepinefrină şi vasoconstricţia periferică în preîntîmpinarea intoleranţei ortostatice.
  - Humoral: efectul este produs de către sistemul renin-angeotensin-aldosteron, de eliberarea de epinefrină şi vasopresină, însă efectul apare în cîteva zile, astfel nu au un rol major în accesul de intoleranţă ortostatică[4]

*Perspective terapeutice:*

Pentru a pune diagnoza de intoleranţă ortostatică, sunt nevoie de nişte examene clinice efectuate sun supravegherea medicului. Una din metodele de investigaţii este metoda înclinării corpului, în timp ce însuşi corpul este fixat pe o masă HUT (head upright tilt table testing). Ea ne oferă posibilitatea de a afla cauzele sincopelor sau lipotemiilor relatate către disfuncţii ale sistemului nervos autonom. Sensibilitatea acestui test este 53%-70%, cu o creştere de pînă la 85% în caz de utilizare a izoproterenolului(măreşte frecvenţa cardiacă cu 30%). Testul se efectuează în prezenţa medicului şi surprei medicale, se foloseşte o masă ce permite rotirea şi ridicarea la 70*. Testul constă în odihnirea timp de 20 min în poziţie culcată, apoi ridicarea corpului şi menţinerea lui astfel timp de 45 min.[9][10]

Dopplerografia transcranială (TCD) se foloseşte pentru a determina viteza fluxului sagvin în creier în ortostatism. Se foloseşte frecvenţa de 2 MHz, care este îndreptată spre regiunea temporală anterioară stîngă, pentru a observa circulaţia în artera cerebrală medie dreaptă şi stîngă. O altă metodă constă în odihnirea timp de 30 min în poziţie culcată, apoi ridicarea lentă în picioare, şi menţinerea ortostatismului timp de 60 min sau pînă apar simptome severe. Înte timp tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă este măsurată la fiecare 5 min.[6]

În urma anamnezei, simptomelor şi examenului clinic, intoleranţa ortostatică prezintă 4 grade de severitate:

| Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 | Grad 4 |
|---|---|---|---|
| 1. Simptomele ortostatice nu sunt frecvente, inconstante, sau apar doar în condiţiile de stres ortostatic crescut<br>2. Timpul de şedere în picioare >=15 min<br>3. Nu sunt restricţii în activităţile cotidiene<br>4. Indicii tensiunii arteriale pot să fie în normă | 1. Simptomele ortostatice sunt frecvente, cel puţin 1 dată în săptămînă.Apar de obicei în legătură cu stresul ortostatic<br>2. Timpul de şedere în picioare >= 5 min de cele mai multe ori<br>3. Unele restricţii în activităţile cotidiene<br>4. Unele schimbări în indicii cardiovasculari. Poate să fie hipovolemia ortostatică, oscilaţii excesive în tensiunea arterială | 1. Simptomele ortostatice apar în majoritatea ocaziilor, şi nu sunt de regulă mascate de către stresul ortostatic<br>2. Timpul de şedere în picioare >= 1 min de cele mai multe ori<br>3. Restricţii marcate în activităţile cotidiene<br>4. Hipotensiunea ortostatică este prezentăîn >=50% din cazuri, înscrise în diferite zile | 1. Simptomele ortostatice sunt prezente în permanenţă<br>2. Timpul de şedere în picioare < 1 min de cele mai multe ori<br>3. Pacientul este serios limitat în activităţi, fiind culcat la pat, sau în scaun cu rotile din cauza intoleranţei ortostatice. Sincopa/presincopa apare în caz că pacientul doreşte să se scoale în picioare<br>4. Hipotensiunea ortostatică este prezentă în permanenţă |

Intoleranţa ortostatică nu poate fi prevenită în caz că e o cauză a unei alte maladii sau sindrom. Dar dacă ea se supune bine tratamentului medicamentos, el trebuie să fie discutat cu medical curant. Prima linie de tratament trebuie să fie prin intervenţii non-medicale, precum:

- Ingestia sporită de săruri şi lichide
- Ingerarea a 200 ml de lichide înainte de ridicare în picioare
- Ridicarea pernei sau patului cu 30*-40*
- Încălțarea şosetelor compresive
- Exerciții aerobice uşoare
- Evitarea condițiilor ce pot provoca intoleranța ortostatică, cum ar fi şederea îndelungata în picioare, în rînd, pe timp căduros[11][12]

Tratamentul medicamentos s-a încununat cu succes la administrarea următoarelor preparate:

- Fludrocortison(pentru tratarea volumului scăzut de sînge) 0.1-0.2 mg/corp
- Midodrin(pentru tratarea dislocației sîngelui) 5-10mg
- Eritropoietină 4000UI de 2 ori în săptămînă
- Teofilină, 100-200 mg de 2 ori pe zi

**Concluzie**

În concluzie pot să zic că intoleranțaortostatică este ceva obişnuit şi înîlnit, dar deseori neînțeles. Investigațiile acestei maladii este o ramură în dezvoltare a unui studiu fiziologic integru. Intoleranța ortostatică acută este caracterizată prin sincopă. În pofida faptului că este foarte frecventă, oamenii de ştiință nu înțeleg de ce unii oameni în particular au sincope. Intoleranța ortostatică cronică, caracterizată de către sindromul tahicardiei postural, i-a fost demonstrată prezența şi ladolescenți. Pînănu se obțin mai multe date care să elucideze această maladie, tratamentul rămîne mai mult lucru incert decît ştiință.

**Bibliografie**


1. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007;120:841-847. Review. Gac Med Mex. 2008 Nov-Dec;144(6):503-7
2. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med.* 2007;120:975-980.
3. Furlan R, Jacob G, Snell M, Robertson D, Harris P, Mosqueda-Garcia R. Chronic orthostatic intolerance. A disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control. Circulation. 98:2154-2159, 1998.
4. Robertson D, Robertson RM. Causes of chronic orthostatic hypotension. Arch Intern Med. 1994;154:1620-1624
5. Kapoor WN, Peterson J, Wieand HS, Karpft M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. Am J Med 1987; 83: 700-8
6. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. Medicine 1990; 69: 160-75
7. Samoil D, Grubb BP. Neurally mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors. Clin Auton Res 1995; 5: 251-5
8. Hammill SC, Holmes DR, Wood DL, et al. Electrophysiological testing in the upright position: Improved evaluation of patients with rhythm disturbances using a Tilt Table. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 65-71
9. Benditt, DG, Fergunson DW, Grubb AP, et al. Tilt Table Testing for Assessing Syncope. JACC 1996; 28: 263-75
10. Jordan J, Shannon JR, Black BK, et al. The pressor resonse to water drinking in human: a sympathetic reflex? Circulation 2000; 101: 504-9
11. Maclean AR, Allen EY. Orthostatic hypotension and orthostatic tachycardia: Treatment with "head up" bed. JAMA 1940; 115: 2162