

Niko Kavčič<sup>1</sup>, Amer Beharić<sup>2</sup>

# Vpliv anksiolitika na kvaliteto življenja in na kardiovaskularno avtonomno funkcijo pri bolniku s posturalno ortostatsko tahikardijo<sup>3</sup>

*The Influence of Anxiolytic Therapy on Quality of Life and Cardiovascular Autonomic Function in Patients with Postural Orthostatic Tachycardia*

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** tahikardija – diagnostika – zdravljenje z zdravili, drža, anksiolitiki, nagibna miza test

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije je motnja v delovanju avtonomnega živčnega sistema. Najverjetnejša patofiziološka osnova je prizadetost adrenergičnih in kardiovagalnih živčnih vlaken ter določene motnje centralnega živčnega sistema. Pri vstajanju ali testu z nagibno mizo pri teh bolnikih prekomerno poraste srčni ritem, vendar običajno ne pride do padca krvnega tlaka. Od simptomov se pojavijo omotica, palpitanje, sinkopa, anksioznost. Bolniki imajo slabšo kakovost življenja z omejitvami na večih področjih življenja. Zdravljenje posturalne ortostatske tahikardije je nedorečeno. Pogosto predpisano zdravilo je anksiolitik. Namen najine naloge je bil ugotoviti smotrnost uporabe anksiolitika pri bolnikih s posturalno ortostatsko tahikardijo. Iz arhiva nevrokardiološkega laboratorija sva izbrala bolnike, ki so pri testu z nagibno mizo imeli prekomeren porast srčnega utripa in ob tem simptome ortostatske intolerance. Bolniki so izpolnili vprašalnik SF-36, ki ocenjuje kakovost življenja in vprašalnik ASP, ki ocenjuje težavnost in pogostnost avtonomnih simptomov. Nato smo merili krvni tlak in srčni ritem med mirovanjem, globokim dihanjem, Valsalvinim manevrom, omočitvijo obraza in testom z nagibno mizo ter izračunali parametre za oceno delovanja avtonomnega živčevja. Po štirih do petih tednih jemanja alprazolama smo na enajstih bolnikih ponovili celotno testiranje, vključno z izpolnjevanjem vprašalnika. Rezultati kažejo, da jemanje anksiolitika pri bolnikih s posturalno ortostatsko tahikardijo ne izboljša kakovosti življenja, ne omili simptomov ortostatske intolerance in ne zmanjša motnje v delovanju avtonomnega živčevja. Izhajajoč iz rezultatov najine raziskave zaključujemo, da anksioznost sama po sebi ne predstavlja pomembnejšega dejavnika v etiopatogenezi posturalne ortostatske tahikardije.

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** tachycardia – diagnosis – drug therapy, posture, anti – anxiety agents, tilt – table test

Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) is a disorder of the autonomic nervous system. The pathology is characterised by adrenergic and cardiovagal nerve fibre dysfunction,

<sup>1</sup> Niko Kavčič, štud. med., Klinični oddelek za nevrologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Amer Beharić, štud. med., Klinični oddelek za nevrologijo, SPS Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>3</sup> Delo je bilo nagrajeno s Prešernovim priznanjem za študente.

combined with central abnormality of autonomic regulation. When assuming the upright posture or performing the tilt table testing, patients develop excessive tachycardia and symptoms such as dizziness, syncope, palpitations, anxiety. These are often present even in the absence of any decrease in arterial pressure. Patients with POTS experience limitations in multiple domains of quality of life. A variety of approaches have been used to alleviate symptoms of POTS, including anxiolytic therapy. The aim of the present work was to investigate the efficacy of anxiolytic therapy in patients with POTS. The patients were selected from the neurocardiologic laboratory archives on the basis of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance development upon tilt testing. They completed a set of questionnaires that included measures of quality of life (SF-36) and autonomic symptom severity (ASP). In order to evaluate autonomic nervous system function, blood pressure and ECG during rest, deep breathing, Valsalva maneuver, cold face test and tilt table testing were monitored. After alprazolam therapy for a period of four to five weeks, eleven patients were surveyed and retested. The results show that anxiolytic therapy in patients with POTS does not improve quality of life, nor does it decrease symptoms of orthostatic intolerance or normalise autonomic abnormalities. The results also indicate that anxiety does not play a major role in the pathophysiology of this disease.

## UVOD

### Ortostatska intoleranca (OI) in sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS)

Sila težnosti predstavlja precejšen izziv za naše telo, saj so možgani iz stališča prekrvavitve na neugodnem položaju. Ko vstanemo, se okoli 500 ml krvi nenadoma prerazporedi v spodnje okončine ter splahnlične vene v trebušni votlini, venski priliv v srce upade in utripni volumen lahko upade za 40% (1, 2). Glavni nadomestni mehanizem je delovanje avtonomnega živčevja, ki razmeroma hitro odgovori s povišano srčno frekvenco, povečanim utripnim volumnom srca in zvišanim žilnim tonusom. Ob motnjah tega odgovora se razvije ortostatska intoleranca (OI). Ti ljudje imajo ob vstajanju težave zaradi manjšega pretoka krvi skozi možgane, kar se lahko kaže z vrtoglavico, motnjami vida, slabostjo ali celo izgubo zavesti. Ko takšne bolnike poležemo, ti simptomi hitro izzvenijo (3, 4). Pri zdravem preiskovancu pri vstajanju srčna frekvenca poraste za 10–15 utripov/min, diastolični tlak poraste za 10 mmHg, medtem ko kaže sistolični tlak le manjše spremembe. Do vzpostavitve novega ravnovesja v prekrvavitvi pride v roku ene minute (1).

Kdaj govorimo o bolezenski OI? Bolniki morajo biti simptomatski. Na bolezensko dogajanje kaže tudi padec sistoličnega krvnega

tlaka za najmanj 20 mmHg in diastoličnega krvnega tlak za najmanj 10 mmHg pri vstajanju (5). Prav tako je bolezenski porast srčne frekvence za 30/min in več pri vstajanju (6, 7).

#### Razedelitev OI

- V prvi skupini je dejavnost simpatičnega živčnega sistema zmanjšana in pri spremembi telesnega položaja iz ležečega v stoječi se razvije hipotenzija s tahikardijo ali bradikardijo. Pri nevrodegenerativnih boleznih ČŽS in PŽS je takšno stanje kronično, pri vazovagalni sinkopi pa gre za akutno dogajanje (8, 9).
- V drugi skupini so bolniki, pri katerih je dejavnost simpatičnega živčnega sistema povečana, pri vstajanju je prisotna izrazita tahikardija, hipotenzija pa se večinoma ne razvije (8, 9). Ta druga skupina OI se imenuje posturalna ortostatska tahikardija (POTS). Sopotenke so še hiperadrenergična ortostatska tahikardija ali idiopatična hipovolemija ali delna disavtonomija ali kronična OI (10, 11).

#### Klinični in laboratorijski kazalci specifični za POTS (6, 12, 13, 14, 15, 16, 17):

- Pri testu z nagibno mizo se mora v roku 10 minut srčna frekvenca zvišati za 30 utripov/min, in/ali presežati frekvenco 120 utripov/min.

- Adrenergične vrednosti so patološke – pri vstajanju pretirano poraste vrednost nora-drenalina.
- Pri vstajanju so trajno prisotne težave z omoticiami, palpitacijami, motnjami vida in dispneo.
- Izguba nevrološko povzročenih nihanj v R-R intervalu (oziroma v srčnem ritmu).

### Epidemiologija

POTS je najpogostejši vzrok kronične OI, za katero je po različnih ocenah prizadetih več kot 500.000 Američanov (18, 19). Bolniki so v glavnem stari od 12 do 50 let ter kar v 80 % ženskega spola. (19, 20).

### Etiopatogeneza

Etiologija je za zdaj še nejasna. Po nekaterih podatkih naj bi kar 50 % bolnikov pred razvojem periferne denervacije in simptomov prebolelo virusno okužbo. V 25 % so bolniki podali pozitivno družinsko anamnezo (3, 21). Pri POTS naj bi šlo predvsem za nevropatijo avtonomnega živčevja s prizadetostjo adrenergičnih in kardiovagalnih živčnih vlaken (6). Raziskovalci navajajo naslednje patofiziološke mehanizme za najbolj verjetne:

- Z zmanjšanjem odvodnega vagalnega delovanja je okvarjeno uravnavanje srčne frekvence s strani avtonomnega živčevja. Kaže se npr. z zmanjšanjem nihanj R-R intervalov pri globokem dihanju ter z višjo srčno frekvenco v stoječem položaju (6, 19).
- Zaradi periferne avtonomne denervacije je vazokonstrikcija v okončinah oslABLJENA, zato v stojećem položaju upornost v arteriolah okončin ne poraste in tako se zviša tlak v kapilarah, ki postanejo prepustnejše in se pri daljšem stanju razvije blaga hipovolemija in edemi okončin (3, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26). Razen simpatične denervacije je možen razlog za opisano patofiziologijo tudi  $\alpha$ -adrenergična okvara (27).
- Zaradi simpatične denervacije je oslABLJEN venski tonus, zato sta pri ortostazi pretirano zmanjšana končni diastolični volumen in utripni volumen (12, 27).
- Povečana  $\beta$ -adrenergična občutljivost vodi v hiperadrenergično stanje, ki prav tako doprinese k tahikardiji in nekaterim drugim simptomom, npr. tremor (6, 10, 28).

Pomembno vprašanje je, zakaj se pri mnogih bolnikih s POTS razvijejo simptomi OI, čeprav arterijski tlak ne pade. Verjetno je, da do zmanjšane prekrvavitve možganov pride zaradi vazokonstrikcije možganskih arterij, kar je vsaj delno posledica hipokapnije zaradi hiperventilacije (19, 29, 30).

### Klinična slika

Bolniki v glavnem tožijo zaradi palpitacij, omotic in pre- oz. sinkope. Simptomi OI so še šibkost spodnjih okončin ali celega telesa, motnje ravnotežja, tresenje, motnje vida – tunnelski vid, bledica, lepljiva koža. Neortostat-ski simptomi vključujejo bolečine v prsnem košu, suhe oči in usta, prebavne težave z nape-njanjem, zgodnjo sitost, slabost, trebušne krče ter izmenično zaprtost in drisko. Nekateri raziskovalci povezujejo POTS tudi s sindromom kronične utrujenosti, saj je slednja pogosto zelo izražena (2, 3, 9, 10, 15, 19, 31). Poleg dolgotrajne stoje lahko do poslabšanja privedejo tudi gibanje, zaužitje hrane ali vroče oko-lje (21). Do izboljšanja simptomov POTS naj bi spontano prišlo v roku 18 mesecev kar pri 80 % bolnikov, pri čemer naj bi jih 60 % bilo popolnoma brez težav. Do takšnega izboljšanja je prišlo predvsem pri tistih, ki so navajali predhodno virusno obolenje (21).

### Zdravljenje

Splošni ukrepi za izboljšanje simptomov so izogibanje sprožilnim dejavnikom, povečan vnos soli in tekočin, spanje z dvignjenim zgornjim delom telesa, lahka telesna vadba s posebnim poudarkom na mišicah spodnjih okončin (9). Uporabljajo se lahko še elastične nogavice ali razni ukrepi, kot je npr. prekrizanje nog ali sklanjanje naprej, kjer srednji arterijski tlak poraste za 10–15 mmHg in s tem izboljša možgansko prekrvavitev (32). Od medikamentoznega zdravljenja so lahko učinkovita naslednja zdravila: mineralokortikoidi (fludrokortizon),  $\alpha$  agonisti (midodrin),  $\beta$  zaviralci (propranolol, bizoprolol), centralno delujoči simpatikolitiki (klonidin, metildopa), selektivni zaviralci serotoninskega privzema – SSRI (fluoksetin), redkeje tudi piridostigmin, fenobarbital, rekombinantni eritropoetin, ovarijski hormoni (3, 9, 16, 33, 34, 35, 36, 37). Podatkov glede učinkovitosti oziroma neučinkovitosti

anksiolitikov pri POTS nismo našli. Opažena je bila učinkovitost benzodiazepinov (BDZ) pri akutni odpovedi baroreceptorskega refleksa (angl. *acute baroreflex failure*), ki je v mnogočem podobna hiperadrenergični obliki POTSa (38).

### **Kakovost življenja pri bolnikih s POTS**

Zmanjšana kakovost življenja pri bolnikih s POTS je primerljiva z bolniki, ki imajo kronične bolezni kot sta KOPB in srčno popuščanje. Pri tem se je potrebno zavedati, da slednji prizadeneta starejše prebivalstvo, POTS pa predvsem mlade, izobražene, pred tem zdrave ženske. 25 % bolnikov je dela nezmožnih (21, 39).

### **Ugotavljanje motenj v delovanju avtonomnega živčevja**

Še največ količinskih podatkov o delovanju avtonomnega živčevja dobimo s proučevanjem kardiocirkulatornih refleksov. V ta namen spremljamo spremembe frekvence srca in krvnega tlaka med različnimi preskusi: Valsalvin maneuver, preskus z globokim dihanjem, stiskanje pesti, omočitev obraza, ortostatski preskus (40, 41, 42, 43).

## **METODE**

### **Preiskovanci**

Preiskovance sva izbrala iz arhiva nevrokardiološkega laboratorija, kjer so bili testirani zaradi subjektivnih težav (omotica, utrujenost, palpitacije, omedlevica, prekomerno znojenje, motnje vida, zaspanost, depresija) (4,20,45) in so med ortostatskim testom imeli tipičen porast utripa (vsaj 30 udarcev na minuto) in ob tem simptome OI. V celoti je bilo obdelanih enajst bolnikov.

### **Postopek testiranja**

Vsak preiskovanec je izpolnil prevod vprašalnika o kakovosti življenja (angl. *Short Form Health Survey*, SF-36) in vprašalnik o ortostatskih simptomih (angl. *Autonomic Symptom Profile*, ASP). Z vsakim preiskovancem sva opravila še pogovor, v katerem sva vprašala po simptomih, časovnem poteku bolezni in zdravlilih. Testiranje avtonomnega živčevja se je začelo s sočasnim snemanjem elektrokar-

diograma (EKG) in arterijskega krvnega tlaka najprej leže v mirovanju, nato pri Valsalvinem manevru, globokem dihanju, omočitvi obraza in testu z nagibno mizo. Na koncu testiranja sva se s preiskovancem dogovorila glede ponovnega testiranje in dala navodila glede predpisanega zdravila, alprazolama (Hexel<sup>®</sup>, Xanax<sup>®</sup>) v najnižji terapevtski dozi, 3-krat 0,25 mg dnevno. Vsa testiranja sva opravila v dopoldanskem času med 8. in 12. uro, ko so ortostatski simptomi običajno najbolj izraženi.

### **Vprašalnik kakovosti življenja (SF-36)**

Vprašalnik SF-36 se uporablja za oceno kakovosti življenja v različnih medicinskih populacijah. Vsebuje 36 vprašanj, razdeljenih na 9 podskupin: telesna zmogljivost, vloga omejitve v življenju zaradi telesnih težav, telesna bolečina, splošno zdravstveno stanje, vitalnost, socialno življenje, vloga omejitve zaradi čustvenih težav, duševno zdravje in dojemanje spremembe zdravstvenega stanja. Lestvica točkovanja je od 0 do 100, kjer večje število točk pomeni boljše zdravstveno stanje. Dobljene vrednosti smo pretvorili v točke in jih sešteli po 9 skupinah. Posamične točke teh devetih kategorij smo sešteli in dobili skupno vrednost, ki jo predstavlja kategorija 10 (3, 39, 46, 47, 48).

### **Vprašalnik o ortostatskih simptomih (ASP)**

Vprašalnik ASP je uporabno orodje, ki je oblikovano za oceno težavnosti in pogostnosti avtonomnih simptomov. V raziskavi smo uporabljali le 16 vprašanj s področja ocenjevanja ortostatskih simptomov. V izvirnem vprašalniku jih je 9, dodali pa smo jih še 7. Namen tega razširjenja vprašalnika je bil dobiti podatke, ki so se nanašali na zadnje 4 tedne in ne na celo leto. Pri točkovanju smo upoštevali vprašanja, ki so se nanašala na zadnje 4 tedne. Dobljene točke smo za vsako vprašanje posebej pretvorili po lestvici, ki jo priporočajo in nato te pretvorjene točke sešteli. Na ta način smo pri vsakem posamezniku dobili eno vrednost (21,47).

### **Testiranje avtonomnega živčevja**

Pri testiranju smo merili drugi ekstremitetni odvod EKG, ki smo ga snemali sočasno z arterijskim krvnim tlakom, merjenim na

sredincu leve roke s pomočjo metode finapres. Finapres je z metodo merjenja tlaka od udarca do udarca srca (angl. *beat-to-beat*) zelo primeren za merjenje hitrih prehodnih sprememb tlaka (5, 40).

Spektralno analizo spreminjanja srčnega ritma smo snemali 6 minut leže v mirovanju. Količinsko smo merili jakostne spektre z izračunom površin spektra v frekvenčnih območjih od 0,05 do 0,15 Hz (SFV) in od 0,15 do 0,50 Hz (VfV) (41).

Pri Valsalvinem manevru je preiskovanec po srednje globokem vdihu hitro zvišal tlak v prsnem košu, tako da je poskušal izdihniti v cevko manometra in vzdrževati 40 mm 10 sekund Hg nadtlaka. Snemali smo 15 sekund pred, med in 40 sekund po manevru. Odziv na preskus sva vrednotila z Valsalvinim količnikom, ki je količnik med najdaljšim in najkrajšim intervalom med dvema zobcema R (interval R-R) v EKG (41). Poleg tega smo merili razliko med največjim sistoličnim tlakom v četrti fazi in povprečnim sistoličnim tlakom na začetku poskusa. Enako smo merili razliko diastoličnega tlaka. S tem smo dobili vrednosti porasta tlaka v četrti fazi Valsalvinega manevra, ki je dober pokazalec dejavnosti simpatičnega živčevja.

Pri preskusu z globokim dihanjem je preiskovanec 90 sekund globoko dihal s frekvenco 6 vdihov na minuto. Snemali smo 15 sekund prej in 90 sekund med preskusom. Odziv na preskus sva vrednotila z respiratornim količnikom med najdaljšim in najkrajšim intervalom R-R (41).

Pri omočitvi obraza smo brisačo namočili v vodo s topečim se ledom in temperaturo okoli 0° Celzija in jo nato položila na preiskovančev obraz. Po srednjeglobokem vdihu preiskovanec prvih 15 sekund ni dihal. Ostalih 15 sekund je spet normalno dihal. Pazila sva, da je bil z brisačo zlasti dobro pokrit del obraza, ki ga oživčuje prva veja trovejnega živca. Snemali smo 15 sekund pred, med in 15 sekund po preskusu. Odziv na preskus sva vrednotila s količnikom med največjim možnim intervalom R-R med preskusom in povprečnim intervalom R-R 15-sekundnega posnetka pred preskusom (41).

Pri ortostatskem preskusu z nagibno mizo smo preiskovanca v 3 do 5 sekundah dvignili iz ležečega položaja za 75° in ga nato v ome-

njenem položaju pustili 5 minut, nakar smo ga spustili v ležeči položaj. Merili smo 15 sekund pred, med in 45 sekund po vrnitvi v začetno lego. Odziv na preskus sva vrednotila s količnikom med najdaljšim in najkrajšim intervalom R-R takoj po nagibu (41). Ob tem sva izračunala razliko med povprečjem srčne frekvence, sistoličnega in diastoličnega tlaka pred testom in enake povprečne vrednosti med nagibom mize.

### Statistične metode

Rezultate meritev smo analizirali s pomočjo programa Statistica for Windows. Statistično primerjavo smo opravili z neparametričnim Wilcoxonovim parnim testom. Uporablja se za primerjanje razlik med dvema parnima vrednostima ne glede na porazdelitev. Razliko med skupinama smo imeli za statistično značilno, če je bila stopnja tveganja za veljavnost ničelne predpostavke manjša od 5% ( $p < 0,05$ ).

## STATISTIČNA PRIMERJAVA MED PRVIM IN DRUGIM TESTIRANJEM

Za statistično primerjavo smo uporabili neparametrični Wilcoxonov test. Statistično značilno razliko smo računali med posameznimi vprašanji in testi prvega in drugega testiranja.

Razen pri ASP vprašalniku, kjer se je statistična razlika približevala pomembni vrednosti ( $p < 0,05$ ) in pri srčni frekvenci merjeni pri poskusu z nagibno mizo ( $p = 0,05$ ), se rezultati niso bistveno razlikovali oziroma statistične povezave med vrednostima pri prvem in pri kontrolnem testiranju po terapiji ni bilo.

## RAZPRAVLJANJE

### Razpravljanje o namenu dela

OI je pojav, s katerim se srečujemo vsakodnevno. Večinoma gre za nepomembne motnje ravnotežja, vida, ki se pojavijo ob vstajanju. Bolezenske oblike OI je seveda bistveno manj, a kljub temu naj bi zaradi nje bilo bolezensko prizadetih kar 2% prebivalcev Evrope (20). Zdravljenje POTS je še nedorečeno. Redke študije vključujejo majhno število preiskovancev (37, 42). Tako se zdravila predpisujejo izkustveno. Omenjajo se številna morebitno

Tabela 1. Opisna statistika primerjanih parametrov SF-36 vprašalnika pri prvem in kontrolnem testiranju po posameznih kategorijah ( $N = 11$ ). SF1 do SF10 – posamezne skupine vprašalnika SF-36, po – kontrolno testiranje.

	p-vrednost	Povprečje	Najmanjša vrednost	Največja vrednost	St. odklon
starost		28,7	20	50	9,1
SF1	0,6566	69,6	35	95	17,5
SF1po		70,9	30	95	21,1
SF2	0,8339	44,7	0	100	39,5
SF2po		43,2	0	100	35,5
SF3	0,4017	51,5	0	100	40,4
SF3po		60,6	0	100	41,7
SF4	0,6744	45,5	5	80	22,0
SF4po		43,6	5	85	19,9
SF5	0,6248	61,1	28	80	17,6
SF5po		62,9	32	88	21,2
SF6	0,6121	52,3	0	87,5	27,3
SF6po		55,7	12,5	87,5	26,4
SF7	0,9442	52,7	10	100	26,2
SF7po		53,9	10	90	26,7
SF8	0,5049	52,5	15	90	24,6
SF8po		55,5	10	85	22,0
SF9A	0,7150	45,5	0	100	29,1
SF9Apo		47,7	0	100	26,1
SF9B	0,5930	61,4	50	100	17,2
SF9Bpo		59,1	25	100	20,2
SF10	0,5937	54,6	22	92	20,0
SF10po		56,2	19	87	20,5

učinkovita zdravila, ki povečujejo znotrajžilno prostornino in število eritrocitov, zvišujejo tonus perifernega žilja, znižujejo adrenergični odgovor, uravnavajo menstrualni cikel ali delujejo na osrednji živčni sistem. Od centralno delujočih zdravil se omenjata simpatikolitika klonidin in metildopa ter psihofarmaki, kot so SSRI in fenobarbital (2, 3, 9, 16, 33, 34, 35, 36, 37). Zdravniki se pogosto odločajo za uvedbo anksiolitikov pri bolnikih s POTS. Izbira anksiolitikov temelji na naslednjih predpostavkah:

- Tahikardija ni toliko posledica znižanja vagalnega tonusa, ampak je pomemben zvišan tonus simpatičnega živčevja in slednji lahko povzroča večino simptomatike pri

POTS (28). Možno prijemališče anksiolitikov bi lahko bil povišan tonus simpatičnega živčevja, ki ima izvor v osrednjem živčevju.

- Drugo prijemališče anksiolitikov bi lahko bil stres, ki je tudi eden izmed sprožilnih dejavnikov, saj stres lahko povzroča hiperadrenergično stanje in posledično zvišano srčno frekvenco v mirovanju ter palpatacije (6, 10, 28).
- Eden izmed simptomov OI je tudi anksioznost. Pri vstajanju naj bi se prehodno pojavila kar pri polovici bolnikov (2, 21). Z jemanjem BDZ bi lahko ublažili ta simptom in posledično morda tudi druge, ki so posledica anksioznosti.

Tabela 2. Opisna statistika primerjanih parametrov ASP vprašalnika pri prvem in kontrolnem testiranju ( $N = 11$ ). ASP – seštevek točk pri vprašalniku ASP, ASPpo – seštevek točk pri vprašalniku ASP pri kontrolnem testiranju.

	p-vrednost	Povprečje	Najmanjša vrednost	Največja vrednost	St. odklon
ASP	0,0747	9,9	4	15	2,8
ASPpo		9,1	5	15	3,0



Tabela 3. Opisna statistika primerjanih parametrov testiranja avtonomnega živčevja pri prvem in kontrolnem testiranju ( $N = 11$ ). Krepko tiskana vrednost je najbližja statistično pomembni vrednosti. po – enak testu kot brez kratice opravljen pri kontrolnem testiranju, VK – Valsalvin količnik VSI – razlika sistoličnega tlaka pri Valsalvinem manevru VDI – razlika diastoličnega tlaka pri Valsalvinem manevru RK – respiratorni količnik OK – omočivni količnik TK – količnik pri preskusu z nagibno mizo, TSI – razlika sistoličnega tlaka pri preskusu z nagibno mizo, TDI – razlika diastoličnega tlaka pri preskusu z nagibno mizo, TFR – razlika srčne frekvence pri preskusu z nagibno mizo, MSI – sistolični tlak v mirovanju, MDI – diastolični tlak v mirovanju, SA SF – spektralna analiza pri frekvenci med 0,05 Hz in 0,15 Hz, SA VF – spektralna analiza pri frekvenci med 0,15 Hz in 0,50 Hz, SA SF/SF – količnik spektralnih analiz med frekvenca 0,05–0,15 Hz in 0,15–0,50 Hz.

	p-vrednost	Povprečje	Najmanjša vrednost	Največja vrednost	St. odklon
VK	0,9292	1,5	1,22	1,91	0,20
VKpo		1,5	1,29	1,88	0,17
VS	0,2860	16,0	-1	46	15
VSpO		13,7	-2	33	12
VD	0,9292	9,4	-11	35	11
VDpo		9,9	2	21	7
RK	0,7221	1,8	1,34	3,79	0,71
RKpo		1,5	1,11	1,98	0,24
OK	0,8589	1,5	1,11	1,74	0,20
OKpo		1,5	1,17	2,51	0,36
TK	0,3281	1,3	1,15	1,49	0,11
TKpo		1,4	1,08	1,86	0,25
TSI	0,7221	-9,0	-17	14	9
TSIpo		-7,2	-30	20	13
TDI	0,1688	-4,3	-13	11	9
TDIpo		0,3	-12	10	7
TFR	0,0505	16,2	5,8	42	10
TFRpo		22,1	6,6	53	13
MSI	0,2132	132	104	157	17
MSIpo		125	105	163	17
MDI	0,8589	85	65	117	15
MDIpo		84	65	122	17
SASF	0,7221	0,0106	0,0015	0,0763	0,0219
SASFpo		0,0047	0,0012	0,0093	0,0024
SAVF	0,4769	0,0047	0,0005	0,0269	0,0076
SAVFpo		0,0024	0,001	0,0067	0,0017
SF/VF	0,7221	2,7815	0,5172	8,5978	2,4298
SF/VFpo		2,7725	0,6652	6,2426	2,0494

- Pri akutni odpovedi baroreceptorskega refleksa (angl. *acute baroreflex failure*) so opažali učinkovitost BDZ (38). Bolezen je v mnogočem podobna hiperadrenergični obliki POTS (38), torej bi lahko bilo tudi podobno zdravljenje učinkovito.
- Fenobarbital naj bi bil v posameznih primerih hiperadrenergične oblike POTS učinkovit (2). Kot barbiturat ima v bistvu podoben mehanizem učinkovanja kot anksiolitiki, le da manj specifično zvišuje dejavnost GABA receptorjev.
- Zaradi anksioznosti se lahko ob spremembi položaja razvije centralno pogojena

hiperventilacija in posledično hipokapnija, ki ji sledi pomembna možganska vazokonstrikcija ter simptomi OI (29, 30).

- Pri POTS neredko ugotavljajo sočasno pojavljanje anksioznosti (39). Slednja lahko bolezenske znake in simptome osnovne bolezni stopnjuje.

## Razpravljanje o rezultatih

Testi avtonomnega živčevja ne kažejo statistično značilne razlike pred in po jemanju BDZ, razen pri porastu srčne frekvence pri testu z nagibno mizo (tabela 3). To lahko razložimo

z manjšo tremo pred samim poskusom zaradi delovanja BDZ. Na tak način bi bila srčna frekvenca ob začetku poskusa nižja, ker pa BDZ ne delujejo na samo patologijo POTS, bi frekvenca po nagibu porasla na običajen nivo in razlika bi bila drugič višja.

Naša raziskava pri nobeni skupini vprašalnika SF-36 ni zaznala učinka BDZ (tabela 1). Verjetno torej težave ne izvirajo iz psihičnih težav. Po drugi strani se zaradi telesnih težav pri naših bolnikih niso razvile psihične motnje, ki bi odgovorile na zdravljenje z BDZ. Presenetljivo tudi Larson in drugi ugotavljajo (39), da imajo bolniki s POTS sorazmerno malo psihičnih motenj. Presenetljivo zato, ker klinična opažanja namigujejo na pogosto izraženo anksioznost, frustracije in depresijo pri bolnikih s POTS (39).

Ortostatska simptomatika, ki naj bi jo meril ASP vprašalnik, se delno odraža tudi pri SF-36 vprašalniku, in sicer v skupinah, ki merijo telesno dobrobit. To povezano med ASP in SF-36 je potrdilo več raziskovalcev (11) in nam lahko služi kot kontrola. Glede na to, da pri SF-36 ni izboljšanja in da p-vrednost pri ASP ni pomembno znižana, zaključujeva, da vpliv BDZ na ortostatske simptome pri bolnikih s POTS ni statistično značilen.

### **Zakaj so benzodiazepini neučinkoviti pri POTS?**

V nasprotju s splošnim prepričanjem, da so simptomi POTS posledica primarne anksioznosti, stresa, najini rezultati posredno kažejo, da gre v etiopatogenezi POTS za primarno okvaro avtonomnega živčevja. Anksioznost je le eden od simptomov POTS, ne pa vzrok.

Anksioznost se pri vstajanju prehodno pojavi kar pri polovici bolnikov (2). Vprašanje je, ali so BDZ omilili to simptomatiko. Na vprašanje težko odgovorimo, saj vprašalnika SF-36 in ASP nista zadosti specifična za odkrivanje tovrstne motnje, ki traja le nekaj minut. Anksioznost bi lahko zaznali z avtonomnimi testi le, če bi se kazala s statistično značilnim porastom tlaka ali srčne frekven-

ce že po tem, ko je prišlo do porasta tlaka in srčne frekvenca zaradi testa z nagibno mizo. Slednje se ni zgodilo.

Tudi hiperventilacija ob vstajanju ni nujno posledica anksioznosti, ampak je lahko tudi način prilagajanja bolnikov s POTS, saj na tak način povečujejo polnitev srca in arterijski tlak (29). Takšno zvišanje arterijskega tlaka je lahko ravno zadostno za ublažitev simptomov OI. V tem primeru OI ne bi bila posledica anksioznosti, ampak naučenega manevra, ki ob kratkotrajni rabi pomaga, pri dlje časa trajajoči hiperventilaciji pa pride do možganske vazokonstrikcije. Možgansko vazokonstrikcijo lahko verjetno delno povzroči tudi hiperadrenergično stanje ali zvišan tonus simpatičnega živčevja (29, 30).

### **Uporabnost in pomen študije**

Zaradi slabo dorečenih smernic zdravljenja se veliko zdravnikov pri bolnikih s POTS odloča za zdravljenje z anksiolitiki. Predpisovanje je osnovano le na izkustvenih opažanjih posameznih zdravnikov in na subjektivnih izjavah bolnikov. Zavedati se moramo, da s predpisovanjem BDZ lahko delamo več škode kot koristi. Omenimo le dve možnosti: razvoj odvisnosti pri daljši uporabi in možen pomirjevalen učinek, ki je še posebej nezaželen pri bolnikih s POTS, saj imajo mnogi že tako ali tako močno izražene tovrstne težave (3, 50, 52).

Velik pomen ima tudi posredna podkrepitev teze, da pri bolnikih s POTS anksioznost ne predstavlja pomembnejšega patofiziološkega mehanizma.

### **ZAHVALA**

Asist. mag. Bernardu Megliču, dr. med. in prof. dr. Antonu Gradu, dr. med. se zahvaljujeva za dragocene nasvete in pomoč. Iskreno se zahvaljujeva tudi višjemu medicinskemu tehniku Franciju Benku. Posebna zahvala gre preiskovancem, ki so omogočili raziskovalno delo.

### **LITERATURA**

1. Grubb BP, Klinghenben T. Syndrome der autonomen Dysfunktion mit orthostatischer Intoleranz: Klassifikation, Diagnostik und Therapie. *Z Kardiol* 1999; 88: 541-9.
2. Jacob G, Biaggioni I. Idiopathic Orthostatic Intolerance and Postural Tachycardia Syndromes. *Medical Sciences* 1999; 317 (2): 88-101.



3. Low PA, Sandroni P, Singer W, Bernud-Larson L, Novak V, Schondorf R. Postural tachycardia syndrome – an update. 4th European Federation of Autonomic Societies (EFAS) Meeting. *Autonomic Research* 2002; 12 (2): 107–9.
4. Owens PE, O'Brien ET. Hypotension: A forgotten illness. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 2: 3–14.
5. Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In: Mathias CJ, Bannister R. *Autonomic failure: A Textbook of Clinical Disorders of Autonomic Nervous System*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 169–78.
6. Novak V, Novak P, Opfer-Gehrking TL, O'Brien PC, Low PA. Clinical and Laboratory Indices That Enhance the Diagnosis of postural Tachycardia Syndrome. *Mayo Clinical Proc.* 1998; 73: 1141–50.
7. Narkiewicz K, Somers VK. Chronic Orthostatic Intolerance: Part of a Spectrum of Dysfunction in Orthostatic Cardiovascular Homeostasis? *Circulation* 1998; 98: 2105–7.
8. Kaufmann H. Orthostatic intolerance and syncope. *Rev Neurol.* 2003; 36: 75–9.
9. Grubb BP, Klingenheben T. Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS): Aetiologie, Diagnose und Therapie. *Med Klin* 2000; 95: 442–6.
10. Farquhar WB, Taylor JA, Darling SE, Chase KP, Freeman R. Abnormal baroreflex responses in patients with idiopathic orthostatic intolerance. *Circulation* 2000; 102 (25): 3086–91.
11. Streeten DHP. Orthostatic Intolerance. A historical Introduction to the Pathophysiological Mechanisms. *Medical Sciences* 1999; 317 (2): 78–87.
12. Low PA, Opfer-Gherking TL, Textor SC, Schondorf R, Suarez GA, Fealey RD, Camilleri M. Comparison of the postural tachycardia syndrome (POTS) with orthostatic hypotension due to autonomic failure. *Auton Nerv Syst* 1994; 50 (2): 181–8.
13. Stewart JM, Weldon A. Contrasting neurovascular findings in chronic orthostatic intolerance and neurocardiogenic syncope. *Clin Sci* 2003; 104 (4): 329–40.
14. Halliwill JR, Dietz NM, Joyner MJ. Active vasodilation during fainting: a hypothesis revisited. *Clinical Autonomic Research* 1996; 6: 233–6.
15. Karas B, Grubb BP, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (3): 244–351.
16. Stewart JM, Munoz J, Weldon A. Clinical and physiological effects of an acute alpha-1 adrenergic antagonist and a beta-1 adrenergic antagonist in chronic orthostatic intolerance. *Circulation* 2002; 106 (23): 2946–54.
17. Stewart JM, Weldon A. Reflex vascular defects in the orthostatic tachycardia syndrome of adolescents. *J Appl Physiol* 2001; 90 (6): 2025–32.
18. Carson RP, Appalsamy M, Diedrich A, Davis TL, Robertson D. Animal Model of Neuropathic Tachycardia Syndrome. *Hypertension* 2001; 37: 1357.
19. Stewart JM, Weldon A. Vascular perturbations in the chronic orthostatic intolerance of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Appl Physiol* 2000; 89 (4): 1505–12.
20. De Buyzere M, Clement DL, Duprez D. Chronic low blood pressure: A review. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 29–35.
21. Sandroni P, Opfer-Gherking TL, McPhee BR, Low PA. Postural Tachycardia Syndrome: Clinical Features and Follow-up Study. *Mayo Clinical Proc* 1999; 74: 1106–10.
22. Stewart JM. Microvascular filtration is increased in postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2003; 107 (22): 2816–22.
23. Bush VE, Wight VL, Brown CM, Hainsworth R. Vascular responses to orthostatic stress in patients with postural tachycardia syndrome (POTS), in patients with low orthostatic tolerance, and in asymptomatic controls. *Clinical Autonomic Research* 2000; 10: 279–84.
24. Stewart JM, Weldon A. The relation between lower limb pooling and blood flow during orthostasis in the postural orthostatic tachycardia syndrome of adolescents. *J Pediatr* 2001; 138 (4): 512–9.
25. Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, Biaggioni I, Ertl A, Black B, Robertson D. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343 (14): 1008–14.
26. Stewart JM, Weldon A. Inappropriate Early Hypotension in Adolescents: A Form of Chronic Orthostatic Intolerance with Defective Dependent Vasoconstriction. *Pediatric Research* 2001; 50: 97–103.
27. Sandroni P, Opfer-Gherking TL, Benarroch EE, Shen WK, Low PA. Certain cardiovascular indices predict syncope in the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research* 1996; 6 (4): 225–31.
28. Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, Black BK, Robertson D. Increased sympathetic activation in idiopathic orthostatic intolerance: role of systemic adrenoceptor sensitivity. *Hypertension* 2002; 39 (1): 173–8.
29. Low PA, Novak V, Spies JM, Novak P, Petty GW. Cerebrovascular regulation in the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Am J Med Sci* 1999; 317 (2): 124–33.
30. Jordan J, Shanon JR, Black BK, Paranjape SY, Barwise J, Robertson D. Raised Cerebrovascular Resistance in Idiopathic Orthostatic Intolerance: Evidence for Sympathetic Vasoconstriction. *Hypertension* 1998; 32 (4): 699–704.
31. Schondorf R, Freeman R. The Importance of Orthostatic Intolerance in the Chronic Fatigue Syndrome. *Medical Sciences* 1999; 317 (2): 117–23.

32. Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. *Clin Auton Res* 1993; 3 (1): 57–65.
33. Freitas J, Santos R, Azevedo E, Costa O, Carvalho M, de Freitas AF. Reversible sympathetic vasomotor dysfunction in POTS patients. *Rev Port Cardiol* 2000; 19 (11): 1163–70.
34. Gordon VM, Opfer-Gherking TL, Novak V, Low PA. Hemodynamic and symptomatic effects of acute interventions on tilt in patients with postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research* 2000; 10 (1): 29–33.
35. Jacob G, Shannon JR, Black B, Biaggioni I, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM, Robertson D. Effects of Volume Loading and Pressor Agents in Idiopathic Orthostatic Tachycardia. *Circulation* 1997; 96: 575–80.
36. Freitas J, Santos R, Azevedo E, Costa O, Carvalho M, de Freitas AF. Clinical improvement in patients with orthostatic intolerance after treatment with bisoprolol and fludrocortisone. *Clinical Autonomic Research* 2000; 10: 293–9.
37. Robertson RM, Medina E, Shah N, Furlan R, Mosqueda-Garcia R. Neurally Mediated Syncope: Pathophysiology and Implications for Treatment. *Medical Sciences* 1999; 317 (2): 102–9.
38. Robertson D. The Epidemic of Orthostatic Tachycardia and Orthostatic Intolerance. *Medical Sciences* 1999; 317 (2): 75–7.
39. Bernud-Larson LM, Dewar MS, Sandroni P, Rummans TA, Haythornthwaite JA, Low PA. Quality of Life in Patients With Postural Tachycardia Syndrome. *Mayo Clinical Proc.* 2002; 77: 531–7.
40. Weiling Karemaker JM. Measurement of heart rate and blood pressure to evaluate disturbances in neurocardiovascular control. In: Mathias CJ, Bannister R. *Autonomic failure: A Textbook of Clinical Disorders of Autonomic Nervous System.* Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 200–4.
41. Šega S. Standardizacija nekaterih kardiocirkulatornih testov pri zdravih preiskovancih [magistrsko delo]. Ljubljana: Klinični oddelek za nevrologijo; 1990.
42. Kapoor WN. Using a Tilt Table to Evaluate Syncope. *Medical Sciences* 1999; 317 (2): 110–6.
43. Anon. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043–65.
44. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. In: *Pharmacology.* 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 528–38.
45. Owens PE, Lyons SP, O'Brien. Arterial hypotension: Prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypotension* 2000; 14: 243–7.
46. RAND 36-Item Health Survey 1.0 [online/cited 2003 Jul 27]. Dosegljivo na: <http://www.rand.org/health/surveys/sf36item/>.
47. RAND 36-Item Health Survey 1.0 Scoring Rules [online/cited 2003 Jul 27]. Dosegljivo na: <http://www.rand.org/health/suveys/sf36item/scoring.html>.
48. RAND 36-Item Health Survey 1.0 Scoring Rules [online/cited 2003 Jul 27]. Dosegljivo na: <http://www.rand.org/health/suveys/sf36item/permission.html>.
49. Sandroni P, Novak V, Opfer-Gherking TL, Huck CA, Low PA. Mechanisms of blood pressure alterations in response to the Valsalva maneuver in postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research* 2000; 10 (1): 1–5.
50. Stewart JM. Autonomic Nervous System Dysfunction in Adolescents with Postural Tachycardia Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome Is Characterized by Attenuated Vagal Baroreflex and Potentiated Sympathetic Vasomotion. *Pediatric Research* 2000; 48: 218–26.
51. Suarez GA, Opfer-Gherking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile. A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999; 52 (1): 523–5.
52. De Lorezo F, Hargreaves J, Kakkar VV. Possible relationship between chronic fatigue and postural tachycardia syndromes. *Clinical Autonomic Research* 1996; 6 (5): 263–4.