

# Ortostatska hipotenzija

---

Vrsaljko, Nina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:842477>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nina Vrsaljko**

**Ortostatska hipotenzija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nina Vrsaljko**

**Ortostatska hipotenzija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neuroimunologiju središnjeg živčanog sustava, Klinike za neurologiju KBC-a Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc.dr.sc Maria Habeka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## POPIS KRATICA

AŽS – autonomni živčani sustav

DBH – dopaminska  $\beta$ -hidroksilaza

DLB – Lewy body demencija

EKG - elektrokardiogram

EMNG – elektromioneurografija

KKS – kompletna krvna slika

MS – multipla skleroza

MSA – multipla sistemska atrofija

MU – moždani udar

OGTT – od engl. *oral glucose tolerance test*

OH – ortostatska hipotenzija

PB – Parkinsonova bolest

PET – pozitronska emisijska tomografija

RPR - od engl. *Rapid Plasma Reagin*

SPECT – od engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*

SŽS – središnji živčani sustav

UZV – ultrazvuk

VDRL - od engl. *Venereal Disease Research Laboratory*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Ortostatska hipotenzija .....	1
1.2 Živčana regulacija cirkulacije i brza kontrola krvnog tlaka .....	1
1.3 Patofiziologija ortostatskog stresa .....	2
2. EPIDEMIOLOGIJA OH .....	4
3. KLASIFIKACIJA I ETIOLOGIJA ORTOSTATSKE HIPOTENZIJE .....	5
3.1 Neurogeni uzroci ortostatske hipotenzije.....	8
3.1.1 Multipla sistemska atrofija.....	8
3.1.2 Parkinsonova bolest .....	9
3.1.3 Familijarna disautonomija .....	10
3.1.4 Lewy body demencija.....	11
3.1.5 Manjak dopaminske $\beta$ -hidroksilaze .....	11
3.1.6 Sekundarne periferne neuropatije .....	12
3.1.7 Oštećenje središnjeg živčanog sustava .....	13
3.1.7.1 Multipla skleroza .....	14
4. KLINIČKA SLIKA OH.....	16
5. DIJAGNOSTIKA OH.....	18
5.1. Anamneza i status .....	19
5.2 Laboratorijski testovi .....	22
5.3 Valsalva manevar.....	22
5.4 Test dubokog disanja i <i>cold pressor test</i> .....	23
5.5 Tilt table test .....	24
6. LIJEČENJE ORTOSTATSKE HIPOTENZIJE .....	26
6.1 NE-FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE.....	26
6.2 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	28
6.2.1 Plazma ekspanderi .....	28
6.2.2 Agonisti alfa receptora.....	28
6.2.3 Piridostigmin.....	29
6.2.4 Dezmopresin .....	30
6.2.5 Eritropoetin.....	30
6.2.6 Oktreotid.....	30
7. ZAHVALE.....	31
8. LITERATURA.....	32
9. ŽIVOTOPIS .....	35

## SAŽETAK

### Ortostatska hipotenzija

Nina Vrsaljko

Ortostatska hipotenzija se definira kao trajni pad sistoličkog tlaka za više od 20 mmHg i dijastoličkog za više od 10 mmHg unutar 3 minute od promjene položaja tijela iz ležećeg ili sjedećeg u uspravni. Posljedica je neadekvatnog fiziološkog odgovora krvnog tlaka na promjenu položaja tijela, a može asimptomatska i simptomatska. Pojavljuje se u svakoj dobnoj skupini, ali prevalencija raste s dobi. U općoj populaciji prevalencija ortostatske hipotenzije je oko 0.5%, dok je kod osoba starijih od 65 godina je između 5 – 30%. Česti simptomi su vrtoglavica, zamagljen vid, slabost, iscrpljenost, mučnina, palpitacije i glavobolja. Ortostatska hipotenzija može biti prvi znak zatajivanja autonomnog živčanog sustava, pa je čest simptom u primarnim i sekundarnim bolestima autonomnog živčanog sustava (multisitemnoj atrofiji, Pariknsonovoj bolesti, dijabetičkoj autonomnoj neuropatiji), ali češće je nuspojava lijekova poput diuretika i antidepresiva, te posljedica hipovolemije. U obradi bolesnika s ortostatskom hipotenzijom bitno je tražiti potencijalno reverzibilan uzrok ili bolest u podlozi i ciljano ih liječiti. Iako je ortostatsku hipotenziju teško liječiti, cilj je smanjiti simptome i poboljšati kvalitetu života. Liječenje može biti farmakološko i nefarmakološko. Nefarmakološko podrazumijeva promjene životnog stila i preporuča se svim bolesnicima. Onima koji ne reagiraju daju se lijekovi poput fludrokortizona, midodrina i piridostigmina.

**Ključne riječi:** ortostatska hipotenzija, autonomni živčani sustav, krvni tlak

## **SUMMARY**

### **Orthostatic hypotension**

Nina Vrsaljko

Orthostatic hypotension is defined as a sustained decrease in systolic blood pressure of 20 mm Hg or a decrease in diastolic blood pressure of 10 mm Hg within three minutes of standing when compared with blood pressure from the sitting or supine position. It results from an inadequate physiologic response to postural changes in blood pressure. Orthostatic hypotension may be symptomatic or asymptomatic. It occurs in all age groups, but the prevalence increases with age. In the general population the prevalence of orthostatic hypotension is 0.5%, whereas in patients older than 65 years is between 5-30%. It may be the first sign of dysfunction of the autonomic nervous system and is a common symptom in primary and secondary diseases of autonomic nervous system (multiple system atrophy, *Parkinson's disease*, diabetic autonomic neuropathy), but more often is a side effect of medications such as diuretics and antidepressants, as well as a consequence of hypovolemia. Common symptoms include dizziness, lightheadedness, blurred vision, weakness, fatigue, nausea, palpitations, and headache. Evaluation of suspected orthostatic hypotension begins by identifying reversible causes and underlying associated medical conditions. Although it is difficult to treat orthostatic hypotension, the goal is to reduce symptoms and improve quality of life. Treatment can be pharmacological and non-pharmacological. Non-pharmacological involves lifestyle changes and is recommended for all patients. For patients who do not respond adequately to nonpharmacologic treatment, fludrocortisone, midodrine, and pyridostigmine are pharmacologic therapies proven to be beneficial.

**Key words:** orthostatic hypotension, autonomic nervous system, blood pressure



## **1. UVOD**

### **1.1 Ortostatska hipotenzija**

Ortostatska hipotenzija (OH) se definira kao trajni pad sistoličkog tlaka za više od 20 mmHg i dijastoličkog za više od 10 mmHg unutar 3 minute od promjene položaja tijela iz ležećeg ili sjedećeg u uspravni. (Freeman et al. 2011) Može se pojaviti u svakoj dobi i u oba spola, ali prevalencija raste s dobi, tako da se kod ljudi starijih od 65 godina procjenjuje na 5 do 30 % (Low 2007).

Ortostatska hipotenzija nije bolest, već je posljedica disautonomije koja mijenja refleksni odgovor tijela na posturalni stres. Čest je poremećaj koji u podlozi može imati niz uzroka, a može biti asimptomatska ili praćena nizom simptoma od kojih su najčešći vrtoglavica, smušenost i slabost.

### **1.2 Živčana regulacija cirkulacije i brza kontrola krvnog tlaka**

Vrijednost arterijskog krvnog tlaka se u normalnim uvjetima kreće unutar uskog raspona, s vrijednošću srednjeg arterijskog tlaka između 85 – 100 mmHg kod zdrave odrasle osobe. Takva vrijednost tlaka omogućuje adekvatnu perfuziju cijeloga tijela. Održavanje tog raspona omogućeno je mehanizmom negativne povratne sprege putem baroreceptora, vrste mehanoreceptora koja je osjetljiva na rastezanje arterijske stijenke i nalazi se karotidnom sinusom na bifurkaciji aorte i na luku aorte. Ukoliko dođe do naglog porasta tlaka, stijenke krvnih žila se pasivno rastežu i raste frekvencija odašiljanja akcijskih potencijala iz baroreceptora. S druge strane, ako tlak naglo padne, smanjeno rastezanje stijenke krvne žile dovest će do smanjenja te frekvencije.

Signali iz baroreceptora karotidnog sinusa Heringovim živcima dolaze do IX kranijalnog živca (n. glossopharyngeus), a zatim u jezgri solitarnog trakta smještene u području produljene moždine. S obzirom da im je najveća osjetljivost negdje oko vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka, već i najmanja

promjena u tlaku aktivira navedene receptore. Zbog visoke osjetljivosti su puno bitniji za brzu regulaciju krvnog tlaka u odnosu na one smještene u luku aorte. Baroreceptori unutar luka aorte inervirani su aferentnim granama n. vagusa koji se naziva Ludwigovim živcem koji preko n. vagusa također signale odnose u jezgre solitarnog trakta koje moduliraju aktivnost simpatikusa i parasimpatikusa. Kada krvni tlak naglo poraste, baroreceptorski signali iz solitarnog trakta koče vazokonstriksijski centar u produljenoj moždini i potiču parasimpatički centar što dovodi do vazodilatacije, te smanjenja srčane frekvencije i inotropnosti. Time se smanjuje periferni otpor i srčani minutni volumen, što za krajnju posljedicu ima snižavanje krvnog tlaka. Ukoliko vrijednost tlaka naglo padne, smanjuje se odašiljanje impulsa iz baroreceptora, dolazi do prevage vazomotoričkog centra i vazokonstrikcije, srčana frekvencija i inotropnost, te vrijednost tlaka rastu. Iako mogu reagirati i na povišene i smanjene vrijednosti tlaka, puno značajnija je uloga pri naglom padu krvnog tlaka, što se najčešće događa kao posljedica hipovolemije ili naglog ustajanja.

### **1.3 Patofiziologija ortostatskog stresa**

U ležećem položaju krv je ravnomjerno raspoređena u tijelu. Pri iznenadnoj promjeni položaja tijela iz ležećeg u stojeći položaj u prvih par minuta dolazi do naglog spuštanja od oko 500 do 1000 mL krvi u krvne žile zdjelice i donjih ekstremiteta što dovodi do smanjenja venskog priljeva i srčanog minutnog volumena, što za posljedicu ima hipoperfuziju i pad krvnog tlaka. Ukoliko osoba ostane u stojećem položaju, dolazi do ekstravazacije plazme u subdijafragmatični prostor što smanjuje iznos cirkulirajućeg volumena za oko 15%, a srčanog minutnog volumena za preko 20% i smanjuje vrijednost krvnog tlaka. (Fedorowski & Melander 2013) Takve hemodinamske promjene kod zdravih ljudi će dovesti do aktivacije baroreceptorskog sustava u luku aorte i karotidnom sinusu, te receptora za zone niskog tlaka u srcu i plućima. Zbog adekvatnog kompenzatornog odgovora autonomnog živčanog sustava, dolazi do prevage simpatikusa, vazokonstrikcije (posebno u splahničkom i renalnom krvotoku, te u krvnim žilama

kože i mišića) i porasta perifernog otpora, dok frekvencija i inotropnost srca rastu, pa srednji arterijski tlak ostaje nepromijenjen. (Naschitz & Rosner 2007)

Ukoliko ovi kompenzacijski mehanizmi izostanu ili su previše spori, dolazi do hipoperfuzije mozga i pojave OH koja za posljedicu ima niz simptoma, a pored toga što ga mogu ugroziti, bitno smanjuju kvalitetu života.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA OH

Istraživanja su pokazala da je čimbenik koji najviše utječe na prevalenciju OH dob, ali je povezana s brojnim komorbiditetima poput neurodegenerativnih, kardiovaskularnih, metaboličkih i bubrežnih poremećaja. (Fedorowski & Melander 2013)

U općoj populaciji prevalencija OH je oko 0.5% , dok je kod osoba starijih od 65 godina je između 5 – 30%. Podaci o prevalenciji variraju jer kriterijima za postavljanje dijagnoze OH, dobnoj skupini populacije, njenom sastavu (zdravi ljudi/ljudi s komorbiditetima) i upotrebi lijekova. (Low 2007)

Ljudi starije životne dobi podložniji su posturalnim promjenama tlaka jer starenjem organizma slabi osjetljivost baroreceptorskog sustava, te je češća upotreba vazoaktivnih lijekova. Iz tih razloga, kod čak 20% starijih ljudi pad sistolčkog tlaka pri ustajanju bit će veći od 30 mmHg. (Naschitz & Rosner 2007) Zbog visoke prevalencije, OH znatno pridonosi porastu morbiditeta u starijoj životnoj dobi, a posebice jer za posljedicu ima padove i lomove. Čak 4-15% svi sinkopa u podlozi ima OH, dok kod starijih ljudi taj broj raste na 30%. (Fedorowski & Melander 2013)

Na pojavu ortostatske hipotenzije utječu sva stanja koja mijenjaju otpuštanje noradrenalina. Tako 10% oboljelih od šećerne bolesti i čak 47% oboljelih od Parkinsonove bolesti ima simptome povezane s OH. (Fedorowski & Melander 2013)

### 3. KLASIFIKACIJA I ETIOLOGIJA ORTOSTATSKE HIPOTENZIJE

OH se etiološki može podijeliti na neurogenu i ne neurogenu (tablica 1-3), a ovisno o vremenu pojave simptoma na inicijalnu, klasičnu i odgođenu (tablica 4). Ne neurogeni uzroci su puno češći i to su najčešće hipovolemija i uporaba lijekova, dok ne neurogeni imaju težu kliničku sliku i lošiju prognozu. Ipak, čak preko 40% OH je idiopatsko. (Fedorowski & Melander 2012)

Neurogena ortostatska hipotenzija glavni je znak kroničnog zatajenja autonomnog živčanog sustava u primarnim neurodegenerativnim bolestima: Parkinsonovoj bolesti (PB), multiploj sistemskoj atrofiji (MSA) i idiopatskoj OH, ali isto tako se može pojaviti kao sekundarna manifestacija bolesti koje dovode do sekundarnog zatajenja autonomnog živčanog sustava (AŽS) poput polineuropatija u sklopu šećerne bolesti, amiloidoze i autoimunih bolesti.

Uzroci povezani s ne neurogenom ortostatskom hipotenzijom su terapija lijekovima i to poglavito vazodilatatorima, diureticima, tricikličkim antidepresivima i kemoterapeutcima, zatim apsolutna ili relativna hipovolemija (povraćanje, proljev, krvarenje), zatajenje srca i starenje, a iako je mehanizam još uvijek nepoznat, češća je i kod osoba ženskog spola, niskog indeksa tjelesne mase i pušača. (Fedorowski & Melander 2012)

Genetska predispozicija je još nedovoljno istražena, iako je provedeno niz manjih istraživanja koja pokazuju da polimorfizmi gena GNAS1 i GNB3 koji utječu na tonus i reaktivnost kardiovaskularnog sustava, gena PDX1 (Insulin Promotor Factor 1) na kromosomu 13 koji je povezan s funkcijom beta stanica gušterače, te gena NEDD4L na kromosomu 18 koji ima ulogu u regulaciji zadržavanja natrija u distalnom nefornu, mogu utjecati na promijenjeni odgovor organizma na ortostatski stres. (Fedorowski & Melander 2012)

**Tablica 1.** Primarno neurogeni uzroci OH

Multipla sistemska atrofija (MSA)
Parkinsonova bolest (PB)
Familijarna disautonomija
Lewy body demencija (DLB)
Manjak dopaminske $\beta$ -hidroksilaze
Autoimune bolesti

**Tablica 2.** Sekundarno neurogeni uzroci OH (modificirano prema Goldstein & Sharabi 2009)

Periferne neuropatije	šećerna bolest amiloidoza alkoholna polineuropatija Guillain-Barréov sindrom manjak B12/folata paraneoplastički sindrom virus humane imunodeficijencije (HIV)
Oštećenje središnjeg živčanog sustava	trauma siringomijelija transverzalni mijelitis tumori tabes dorsalis moždani udar (MU) multipla skleroza (MS)

**Tablica 3.** Ne neurogeni uzroci OH (modificirano prema Goldstein & Sharabi 2009)

Hipovolemja	Dehidracija Kronično krvarenje Proljev Kronično povraćanje Zatajenje nadbubrežne žljezde Diabetes insipidus
Zatajenje srca	Srčani blok Bradikardija Artmija Mio/endokarditis
Prekomjerno nakupljanje krvi u venama	Dugotrajno stajanje Teški stupanj varikoznih vena Vrućica Visoka temperatura okoliša

Lijekovi	Vazodilatatori (nitrati, blokatori adrenoreceptora, sildenafil, dopaminski agonisti, simpatolitici) Diuretici Triciklički antidepresivi Inhibitori monoaminooksidaze Narkotici Sedativi Kemoterapeutici (vinkristin)
Ostalo	Anemija Dijeta bez soli Prolongirani boravak u krevetu

**Tablica 4.** Klasifikacija ortostatske hipotenzije (modificirano prema Fedorowski & Melander 2012)

Tip ortostatske hipotenzije (OH)	Vrijeme od ustajanja do pojave simptoma/hemodinamskih promjena	Dijagnostički Kriteriji	Tipični simptomi	Etiologija
<b>inicijalna OH</b>	0 -30 s	pad krvnog tlaka za $\geq 40/20$ mmHg	vrtoglavica, slabost, poremećaj osjeta, moguća sinkopa	mлади astenični ljudi, starija životna dob, jatrogeno djelovanje (beta blokatori), sindrom karotidnog sinusa
<b>klasična OH</b>	30 s – 3 min	pad krvnog tlaka za $\geq 20/10$ mmHg ili $\geq 30/15$ mmHg kod hipertoničara	vrtoglavica, slabost, poremećaj osjeta, moguća sinkopa	starost, zatajenje autonomnog živčanog sustava, jatrogeno djelovanje (diuretici, vazodilatatori)
<b>odgođena OH</b>	3 – 45 min	pad krvnog tlaka za $\geq 20/10$ mmHg ili $\geq 30/15$ mmHg kod hipertoničara	duga prisutnost prodromalnih simptoma (vrtoglavica, slabost, mučnina, hiperhidroza, poremećaj osjeta, bol u gornjem dijelu tijela), česte sinkope	starost, zatajenje autonomnog živčanog sustava, jatrogeno djelovanje (diuretici, vazodilatatori), komorbiditeti (šećerna bolest, zatajenje srca ...)

### 3.1 Neurogeni uzroci ortostatske hipotenzije

#### 3.1.1 Multipla sistemska atrofija

Multipla sistemska atrofija je rijetka, progresivna, neurološka bolest nepoznate etiologije, izazvana gubitkom neurona u određenim regijama mozga i najčešće se prezentira parkinsonizmom, disfunkcijom autonomnog živčanog sustava i cerebelarnim simptomima. Jedna četvrtina oboljelih ima simptome iz sve tri grupe. Ovisno o dominantno zahvaćenoj regiji, MSA se prije dijelila na sporadičnu olivopontocerebelarnu atrofiju koju karakterizira poremećaj ravnoteže, koordinacije i govora, strijonigralnu degeneraciju kod koje bolesnik inicijalno pokazuje znakove parkinsonizma kao što su bradikinezija, rigor i tremor (drhtanje) i Shy-Dragerov sindrom koji se očituje prisustvom izraženih poremećaja regulacije krvnog tlaka, smetnji mokrenja i seksualnom disfunkcijom na početku bolesti. Ipak, danas je prihvaćena podjela na **MSA-P** ukoliko dominiraju znakovi parkinsonizma i **MSA-C** ako su izraženiji cerebelarni znakovi, a preporučeno je da se termin Shy-Dragerov sindrom više ne koristi s obzirom da gotovo svaki bolesnik ima autonomnu disfunkciju. Autonomni poremećaji najčešće prisutni u MSA su disfunkcija mokraćnog sustava (npr inkontinencija, retencija urina, nikturija) i OH, najraniji znak MSA. (Sakakibara et al. 2000) Ranija pojava autonomnih poremećaja još nepoznatim patofiziološkim mehanizom je povezana s lošijom prognozom. (Tada et al. 2007) Od pojave autonomnih poremećaja, poremećaji motorike se u oko 85% bolesnika pojave za 4 godine (Watanabe et al 2002) , dok je pojava u periodu kraćem od 3 godine znak agresivnog oblika bolesti. (Tada et al. 2007)

Pri postavljanju dijagnoze najteže ju je razlučiti od PB. Pored toga što kod MSA postoje rani i naglašeni simptomi od strane autonomnog i cerebelarnog sustava, ekstrapiramidni simptomi



su prisutni u oko samo 60% bolesnika. Tremor je najčešće simetričan, dok je kod PB asimetričan, a OH se pojavljuje već u samom početku bolesti. Isto tako bolesnici slabo reagiraju na terapiju levodopom, a bolest puno brže progredira. 80% oboljelih ima simptome OH (Fereshtehnejad & Lökk 2014)

Liječenje je simptomatsko. Bolest najčešće počinje oko šezdesete godine života, podjednako zahvaća oba spola, a prognoza je loša jer je prosječno preživljavanje od postavljanje dijagnoze 9 godina.

### **3.1.2 Parkinsonova bolest**

Parkinsonova bolest jest progresivan neurodegenerativan neurološki poremećaj uzrokovan propadanjem dopaminergičkih neurona supstancije nigre, a zbog patološkog citoplazmatskog nakupljanja proteina alfa sinukelina u obliku Lewyevih tjelešaca, zajedno s MSA i DLB spada u alfa sinukleopatije.

Jedna je od najčešćih neurodegenerativnih bolesti, podjednako zahvaća oba spola, a prevalencija joj raste s dobi, tako da u populaciji starijoj od 65 godina iznosi 1%. Etiologija je i dalje nepoznata, ali se smatra da interakcijom genskih i okolišnih čimbenika dolazi do poremećaja u mitohondrijima, što za posljedicu ima stvaranje slobodnih radikala i povećanu razinu oksidativnog stresa. S obzirom da je supstancija nigra bogata željezom, izarazito je podložna stvaranju slobodnih radikala i neurodegeneraciji. Dijeli se na idiopatski i puno rjeđi familijarni oblik bolesti.

Klinička slika postaje izražena kad propadne oko 60 – 80% neurona supstancije nigre, a 4 glavna simptoma su akinetički tremor, bradikineza, rigor i posturalna nestabilnost. Čak 60% oboljelih od PB zadovoljava kriterije za OH, a oko 30% ima simptome. (Walter 2008)

OH je najčešći znak disfunkcije AŽS kod bolesnika s PB, prevalencija raste s trajanjem bolesti, a isto tako se povezuje i s terapijom PB, te može biti prvi znak bolesti, puno godina prije razvoja motoričkih simptoma (Fereshtehnejad & Lökk 2014)

Dijagnoza PB se postavlja na temelju kliničke slike i dodatnim pretragama poput PET-a fluorodopom i SPECT-a joflupanom-23, koim mogu pokazati smanjenu dopaminergičku aktivnost bazalnih ganglija.

Liječenje, uz primjenu lijekova, uključuje i nefarmakološke mjere (tjelovježba, prehrana, suportivne grupe), a cilj liječenja je postići kontinuiranu stimulaciju dopaminergičkih neurona primjenom antiparkinsonika .

### **3.1.3 Familijarna disautonomija**

Familijarna disautonomija prije poznata kao Riley-Day sindrom posljedica je poremećaja razvoja autonomnog i osjetnog živčanog sustava za vrijeme fetalnog razdoblja. Za bolest je karakterističan smanjen broj nemijeliziranih i tankih mijeliniziranih neurona, kao i neurona kraljezničke moždine, te osjetnih i autonomnih ganglija. Prisutan je poremećen metabolizam kateholamina. Autosomno recesivna je bolest, spada u skupinu hereditarnih autonomnih i senzornih neuropatija i prisutna je gotovo isključivo kod Židova Aškenaza. Nastaje zbog mutacije DYS gena na kromosomu 9. (Medow et al. 2008)

Prvi uočljivi simptom pojavljuje se već u dojenačkoj dobi, a to je nemogućnost proizvodnje suza koje kasnije može dovesti do kronične iritacije oka, a česti su neosjetljivost na bol i ortostatsku hipotenzija, te vrućice nepoznatog porijekla. S obzirom na nemogućnost AŽS da kontrolira krvni tlak i srčanu frekvenciju, bolesnici najčešće umiru od srčanog zastoja za vrijeme fizičkog napora ili pri aktivaciji parasimpatičkih refleksa (npr. mokrenja). Poremećen

je motilitet gastrointestinalnog sustava, pa bolesnici imaju problema s hranjenjem i gutanjem, često povraćaju i aspiriraju želučani sadržaj.

Prognoza je veoma loša, jer s obzirom da je bolest još uvijek neizlječiva, većina bolesnika umire prije tridesete godine. (Medow et al. 2008)

### **3.1.4 Lewy body demencija**

Lewy body demencija je jedan od najčešćih uzroka demencije u starijih ljudi, a posljedica je propadanja neurona u gotovo svim regijama živčanog sustava. S obzirom da zahvaća različite regije živčanog sustava, manifestira se raznovrsnom simptomatologijom: smanjenjem kognitivnih funkcija, neuropsihijatrijskim poremećajima, poremećajima motoričkog sustava i spavanja, te disfunkcijom AŽS-a. Kod AŽS su prvenstveno zahvaćeni simpatički živci oko srca i u abdomenu, te interemdiolateralna kolumna kralježničke moždine, stoga su česti simptomi OH, impotencija, inkontinencija i konstipacija. (Boeve 2005)

Osim starosti nisu poznati nikakvi drugi rizični faktori. Oboljenje počinje u pravilu s višom starosnom dobi, prosječni početak oboljenja leži otprilike kod 75 godina uz raspon od 50-83 godine. S obzirom da klinička slika nalikuje Parkinsonovoj i Alzheimerovoj bolesti, često se krivo dijagnosticira. Liječenje je simptomatsko.

### **3.1.5 Manjak dopaminske $\beta$ -hidroksilaze**

Manjak dopaminske  $\beta$ -hidroksilaze (DBH) je veoma rijedak poremećaj u kojem postoji mutacija gena koji kodira enzim zaslužan za konverziju dopamina u noradrenalin. Neuron koji bi trebali otpuštati noradrenalin umjesto njega otpuštaju dopamin ili njegove prekursore. (Freeman 2008)

Bolest se često očituje već u novorođenačkoj dobi i nerijetko se krivo dijagnosticira kao sindrom iznenadne dojenačke smrti, hipoglikemija, hipotermija ili konvulzije. (Medow et al. 2008) Simptomi uključuju tešku OH, intoleranciju fizičke aktivnosti i ptozu, kod muškaraca se javlja retrogradna ejakulacija, a s dobi se klinička slika pogoršava. (Robertson 2008) Tlak pri uspravnom položaju pada na vrijednosti ispod 80 mmHg, dok se srčana frekvencija ne mijenja, a OH je toliko teška da se bolesnici u uspravnom položaju mogu održati oko 30 sekundi. Za bolest je patognomoničan nalaz gotovo nepostojećih vrijednosti adrenalina i noradrenalina u plazmi, urinu i likvoru, uz izrazito povišene vrijednosti dopamina. (Medow et al. 2008)

Za razliku od ostalih primarnih disautonomija, manjak DBH ima dobru prognozu jer se uspješno liječi primjenom L-dihidroksifenilserina (L-DOPS), sintetičkog prekursora noradrenalina, 150 mg peroralno dva do tri puta na dan. (Senard & Rouet 2006)

### **3.1.6 Sekundarne periferne neuropatije**

Oštećenje AŽS-a i OH česta su manifestacija brojnih poremećaja praćenih perifernim neuropatijama, iako uglavnom nisu prva manifestacije bolesti. Klinička slika nije toliko teška kao u slučaju primarnih poremećaja AŽS-a. Najčešći uzrok sekundarne disfunkcije AŽS-a je šećerna bolest, a čak 10% svih oboljelih ima OH. S obzirom da inzulin djeluje kao vazodilatator, a uzimanje hrane potiče pad krvnog tlaka, kod osoba kod kojih postoji određena disfunkcija AŽS-a dolazi do teške OH. Pored toga, dijabetičari imaju sniženu razinu noradrenalina i usporen reninski odgovor na promjenu tlaka, što ih dodatno čini podložnim simptomima. Isto tako velik broj dijabetičara u terapiji prima ACE inhibitor koji također usporava refleksni odgovor na ortostatski stres. (Medow et al. 2008)

Rijede se može pojaviti u sklopu amiloidoze, alkoholne polineuropatije, manjka vitamina B12 i paraneoplastičnog sindroma.

### **3.1.7 Oštećenje središnjeg živčanog sustava**

Najčešće bolesti središnjeg živčanog sustava povezane s OH su tumori, moždani udar (MU) i multipla skleroza (MS). Za održavanje tlaka potreban je adekvatan barorefleksni odgovor koji kreće iz karotidnog sinusa i n. vagusom i n. glossopharyngeusom dolazi do jezgara solitarnog trakta smještenih u moždanom deblu. Stoga će svaka lezija barorefleksnog luka za posljedicu može imati OH. (Meadow et al. 2008) S obzirom da jezgre solitarnog trakta sudjeluju u regulaciji gutanja i disanja, a n. vagus i n. glossopharyngeus provode osjetna vlakna iz ždjela i grkljana, pored OH bolesnici se mogu prezentirati s disfagijom, odsutstvom refleksa povraćanja, atrofijom jezika i respiratornim zatajenjem. (Yamashita et al. 1996)

Opisani su slučajevi OH kod osoba s pilocitičnim astroцитomom u lateralnom dijelu i malignim limfomom u dorzalnom dijelu produljene moždine, limfomatozom mozga, te kavernoznim hemangiomom u dorzalnom dijelu produžene moždine nakon čijeg uklanjanja su simptomi OH nestali. (Yamashita et al. 1996, Gómez-Esteban et al. 2011, Idiaquez et al. 2011, Keswani et al. 2012)

MU se javlja pretežno u starijih osoba koji su skloniji OH zbog učinaka starenja i komorbiditeta koji utječu na regulaciju krvnog tlaka. OH u ovoj dobnoj skupini smanjuje protok krvi kroz mozak i povećava rizik od padova i lomova. U akutnom moždanom udaru, perfuzija mozga ovisi isključivo o sistemskom arterijskom tlaku s obzirom da je cerebrovaskularna autoregulacija poremećena. Iz tog razloga, OH kod bolesnika s akutnim MU može dodatno narušiti moždani protok krvi, povećati veličinu moždanog udara i ometati

oporavak. Tjedan dana nakon MU, kod bolesnika pri ustajanju dolazi do porasta krvnog tlaka zbog pojačane aktivacije simpatikusa, a u tom vremenskom periodu prisutna je povišena razina serumskih katekolamina. Razlog tome je stresna reakcija organizma na bolest, oštećenje cerebralnog tkiva i ishemija centara za regulaciju AŽS-a. (Panayiotou et al. 2014)

### **3.1.7.1 Multipla skleroza**

Multipla skleroza (MS) je autoimuna demijelinizacijska bolest srednjeg živčanog sustava i najčešći je uzrok neurološkog oštećenja kod mladih odraslih osoba. (Adamec & Habek 2013) Karakterizirana je upalnom reakcijom i demijelinizacijskim oštećenjima koji dovode do stvaranja tzv. demijelinizacijskih plakova. Kod većine bolesti se javlja između 20. i 45. godine života, a žene oboljevaju dva puta češće od muškaraca. Pravi uzrok do danas nije poznat, a bolest je najvjerojatnije multifaktorska tj. izazivana kombiniranim djelovanjem različitih čimbenika, kao što su genska predispozicija (HLA lokus na kromosomu 6p21), okoliš (manjak vitamina D, pušenje) i izloženost virusima (Epstein-Barrov virus, herpes virus 6).

S obzirom da je MS prostorno (bolest se pojavljuje u različitim dijelovima SŽS) i vremenski (bolest se pojavljuje u različitim vremenskim periodima) diseminirana bolest, AŽS je često oštećen, a prevalencija raste s duljinom trajanja bolesti. Autonomna disfunkcija u MS najvjerojatnije nastaje zbog nastanka lezija u dijelovima regijama bitnim za regulaciju AŽS-a poput periventrikularnih jezgara u četvrtoj moždanoj komori i produljenoj moždini. Procjenjuje se da je učestalost autonomne disfunkcije u bolesnika oboljelih od multiple skleroze između 15-80% (Kale et al. 2011), često se ne može predvidjeti, ali sigurno uvelike smanjuje kvalitetu života. S obzirom na diseminiranost bolesti, može biti zahvaćen bilo koji dio AŽS-a, a s obzirom da su lezije multiple, često je prisutan čitav niz simptoma posebice od strane urogenitalnog (98%), gastrointestinalnog (68%) i kardiovaskularnog sustava. (Lensch

& Jost 2011) Poremećaj kardiovaskularnog sustava javlja se u oko 2/3 bolesnika, a čak 50% ima poremećen odgovor na ortostatski stres u obliku ortostatske hipotenzije ili sindroma ortostatske posturalne tahikardije. (Adamec & Habek 2013)

Najčešći je relapsno remitirajući oblik bolesti, a vrlo rijetko je bolest primarno progresivnog karaktera. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike, magnetske rezonance mozga i kralježničke moždine koja pokazuje regije demijelinizacije (tipične su demijelinizacije okomite na korpus kalozum tzv. Dawsonovi prsti), mjerenja vidnih evociranih potencijala koji pokazuju latenciju P-vala, te oligoklonalnih traka u likvoru.

S obzrom da je uzrok MS i dalje nepoznat liječenje je simptomatsko. U aktivnoj relapsnoj fazi bolesti daju se kortikosteroidi, dok se u fazi remisije primjenjuje imunomodulacijsko liječenje (interferon  $\beta$ , natalizumab) i autologna transplatacija matčnih stanica.

#### 4. KLINIČKA SLIKA OH

Ortostatska hipotenzija može biti asimptomatska i simptomatska.

Simptomi proizlaze iz naglog pada tlaka što posljedično dovodi do hipoperfuzije mozga, tako da su simptomi koji se najčešće pojavljuju upravo od strane središnjeg živčanog sustava. Cerebrovaskularna regulacija štiti mozak od velikih oscilacija u krvnom tlaku. Kod prosječnih pojedinaca, promjene srednjeg arterijskog tlaka između 60-160 mmHg nikako ili minimalno utječu na moždani krvotok i takve osobe će biti asimptomatske ili će imati vrlo oskudnu kliničku sliku, dok će kod osjetljivijih pojedinaca i manji pad tlaka izazvati tegobe. Ipak izraženost simptoma je individualna i direktno ne ovisi niti o vrijednosti tlaka, niti o iznosu za koji je tlak pao. (Naschitz & Rosner 2007)

Simptomi na koje se bolesnici najčešće žale jesu vrtoglavica i osjećaj slabosti pri zauzimanju uspravnog stava iz ležećeg ili sjedećeg položaja tijela. Ipak, simptomi često mogu biti nespecifični poput generalizirane slabosti, iscrpljenosti, mučnine i glavobolje. Kao posljedica ishemije retine i okcipitalnog režnja, može se javiti zamućen vid, a posljedica ishemije trapezijusa i vratnih mišića je *coat-hanger* znak tj. bol u području vrata, subokcipitalno i u području ramena koja se javlja nakon dužeg stajanja. Rjeđe se pojavljuju poremećaji sluha i ponašanja, napadaji, te osjetne senzacije poput trnjenja i mravinjanja. Kod starijih ljudi mogu se javljati poremećaji vida, govora, konfuzija i osobito su skloni padovima. Ipak takva klinička slika nema osobitu prediktivnu vrijednost jer stariji bolesnici uzimaju brojne lijekove koji uzrokuju slične nuspojave, a isto tako, u starijoj populaciji prisutni su komorbiditeti čiji se simptomi preklapaju sa simptomima ortostatske hipotenzije. Svi simptomi se pojavljuju pri ustajanju, a mogu ih pogoršati dugotrajno stajanje, iscrpljenost i povišena temperatura okoliša. (Freeman 2008)

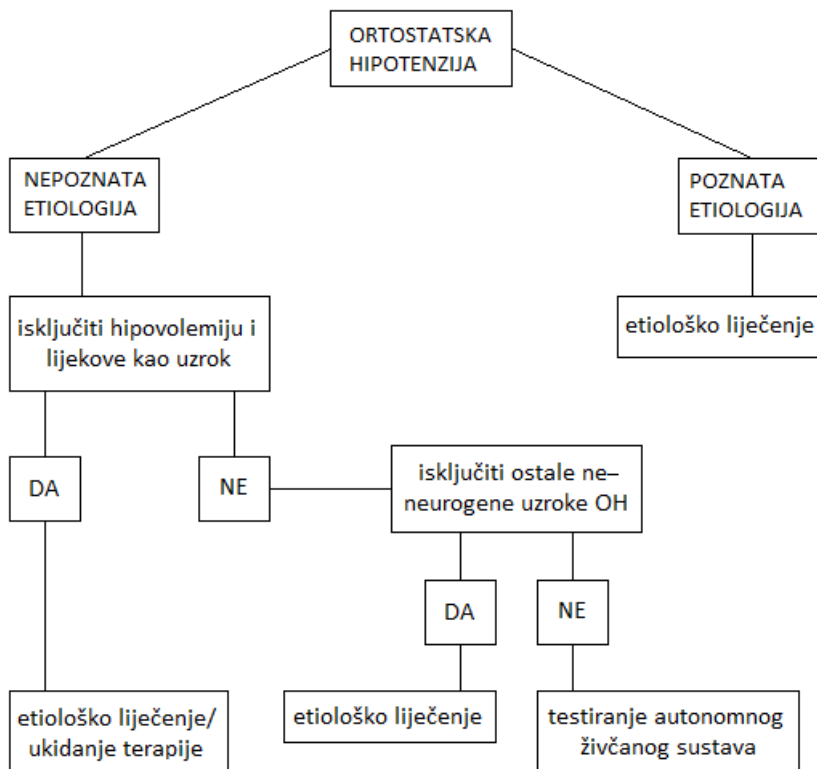


Ipak i kod asimptomatskih bolesnika postoji povećani rizik od padova i sinkopa u budućnosti, te se iz tog razloga i kod takvih bolesnika OH treba shvatiti ozbiljno i adekvatno liječiti.

Tegobe se javljaju kratko nakon ustajanja, najčešće traju 30 do 60 sekundi i najčešće prolaze bez težih posljedica. Potencijalno opasna je pojava sinkope koja se javlja kod oko 4-15% mlađih ljudi, a kod starijih taj broj raste na 30% (Fedorowski & Melander 2013), jer može dovesti do pada i ozljeđivanja. S obzirom da padovi spadaju u najčešće nesreće u starijoj populaciji, te dovode do teških ozljeda i invaliditeta, iznimno je bitno adekvatno monitorirati krvni tlak čak i kod osoba s atipičnim simptomima i na vrijeme ih liječiti.

## 5. DIJAGNOSTIKA OH

Bolesnici s OH najčešće se javljaju sa simptomima presinkope, sinkope ili vrtoglavice, koja je kod ljudi starijih od 25 godina s udjelom oko 5% jedan od najčešćeg razloga posjeta liječniku obiteljske medicine. Upravo zbog velike učestalosti OH, kao i niza stanja koja ju mogu uzrokovati, veoma su bitni pravovremeni i ispravni dijagnostički postupci.



**Slika 1.** Dijagnostički algoritam za obradu ortostatske hipotenzije

Kod evaluacije vrtoglavice najvažnije je prije svega uzeti detaljnu anamnezu koja može usmjeriti prema nekoj od diferencijalnih dijagnoza poput vertiga, anksioznosti ili OH.

Presinkopa i sinkopa, osim OH, često mogu biti uzrokovane kardijalnom patologijom, te se kod bolesnika koji se javljaju s takvim simptomima svakako treba isključiti bolesti srca poput srčanih blokova, supraventrikularnih ili ventrikularnih aritmija ili smanjenog srčanog minutnog volumena.

Kako OH nije definitivna dijagnoza, već posljedica određene patologije, cilj obrade je pronaći uzrok koji dovodi do simptoma ili ih potencira. Osnovna obrada uključuje: detaljnu anamnezu, fizikalni i neurološki pregled, monitoriranje krvnog tlaka u ležećem i uspravnom položaju, krvne pretrage (hipo/hiperglikemija, anemija) i EKG, dok se u dodatnoj obradi rade UZV srca, test dubokog disanja, *cold pressor test*, tilt table test i Valsalva manevar. Trebaju se razmotriti i ne-neurogeni uzroci koji mogu uzrokovati OH, ali i potencirati neurogeni OH. (Lahrman et al. 2011)

### **5.1 Anamneza i status**

Kod bolesnika koji se prezentira simptomima OH, prije detaljne obrade prvo treba isključiti potencijalno reverzibilne uzroke takvog stanja, poput hipovolemije i upotrebe pojedinih lijekova. (Medow et al. 2008) S obzirom da su ne neurogeni uzroci OH puno češći od neurogenih, u dijagnostičkom algoritmu prvo se pokušavaju isključiti ovi prvi.

U anamnezi je bitno uzeti detaljne informacije o simptomima, o funkcijama i navikama, te o komorbiditetima koji bi potencijalno mogli biti povezani s ovakvim simptomima, poput bolesti srca i šećerne bolesti. Inicijalna klinička obrada uključuje pregled, kompletnu krvnu sliku, mjerenje elektrolita i glukoze, EKG i mjerenje krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. (Lahrman et al. 2011)

Detaljan klinički pregledom se utvrđuje postojanje raznih znakova koji bi mogli ukazivati na neku bolest. (tablica 5)

**Tablica 5.** Klinički znakovi i dijagnoza na koju upućuju (modificirano prema Gupta et al. 2007)

Klinički znakovi i simptomi	Moguća etiologija	Potrebne pretrage
ekhimoze, purpura, makroglosija, utrnulost, parestezije, pseudohipertrofja mišića	amiloidoza	rektalna biopsija
proljev, povraćanje, opekline, vrućica	hipovolemija	elektroliti, urea, kreatinin, acidobazni status
gume, anizokorija (Argyll Robertsonova zjenica), gubitak propriocepcije i osjeta vibracije, rizično seksualno ponašanje	tabes dorsalis	testovi za sifilis (RPR, VDRL)
gubitak osjeta (dodira, boli, temperature, vibracije, položaja), trnjenje i utrnulost, neuropatska bol, alodinija i hiperestezija, inkontencija, opstipacija, poliurja, polidipsija, polifagija	dijabetička polineuropatija	OGTT, EMNG
bol u prsima, palpitacije, zaduha, edemi nogu	kardiogeni uzrok	EKG, UZV srca
reducirano znojenje, inkontencija, opstipacija, tremor, rigidnost	multipla sistemska atrofija	-
konfuznost, cerebelarni simptomi, nistagmus, amnezija, konfabulacije, dugotrajna konzumacija alkohola	alkoholna neuropatija	toksikološka analiza
gladak, velik, crveni jezik, žučkasta koža, parestezije, ataksija, mentalne promjene	perniciозна anemija	KKS, razina folata i kobalamina
konfuzija, demencija, amnezija, depresija, halucnacje, insomnija, dezorijentacija	Lewy body demencija	ispitivanje mentalnog statusa
tremor, rigor, bradkinezija, posturalna nestabilnost, smetnje kretanja	Parkinsonova bolest	testiranje motorike

Na hipovolemiju ukazuju anamnesitički podaci o povraćanju, proljevu, krvarenju ili upotrebi diuretika, te ukoliko u statusu postoje klinički znakovi hipovolemije poput tahikardije, sniženog krvnog tlaka, produljenog kapilarnog punjenja, oslabljenih perifernih pulzacija, smanjenog turgora i blijede/marmorzirane kože.

Navođenje boli u prsima, palpitacija, zaduhe i oticanja ekstremiteta govori u prilog patologije na srcu, poput zatajenja srca, infarkta miokarda, miokarditisa ili perikarditisa, te aritmija. Kod takvih bolesnika obavezno je detaljno poslušati srce i pluća, utvrditi postojanje šuma, te snimiti RTG srca i pluća i napraviti EKG.

Također je bitno utvrditi postojanje simptoma povezanih s patologijom autonomnog živčanog sustava poput:

- 1) Urinarnih problema, uključujući poteškoće s početkom mokrenja i inkontinenciju ili nemogućnosti pražnjenja mjehura u potpunosti, što može dovesti do čestih infekcija mokraćnog sustava.
- 2) Seksualnih problema, uključujući probleme s erekcijom ili ejakulacijom kod muškaraca i vaginalnu suhoću i poteškoće s postizanjem orgazma kod žena.
- 3) Problema s probavljanjem hrane zbog abnormalne funkcije probavnog sustava i sporog pražnjenja želuca, što može uzrokovati osjećaj sitosti brzo nakon početka jela, gubitak apetita, proljev, zatvor, nadutost, mučninu, povraćanje i žgaravicu.
- 4) Abnormalnosti kod znojenja, kao što je prekomjerno znojenje, odnosno smanjeno znojenje, što utječe na sposobnost regulacije tjelesne temperature.
- 5) Spora reakcija zjenica što otežava prilagodbu sa svijetla na tamu i uzrokuje probleme s vožnjom po noći.

U statusu treba tražiti znakove bolesti autonomnog živčanog sustava poput mioze, anhidroze/hiperhidroze i smanjenog tonusa sfinktera. Isto tako potrebno je mjeriti tlak u ležećem i sjedećem položaju i pritom monitorirati puls, što pomaže od diferencijalne dijagnoze. Kod zdravih ljudi pri ustajanju će puls porasti za otprilike 5-12 otkucaja u minuti, dok je izostanak porasta pulsa znak insuficijencije autonomnog živčanog sustava. Iznimka od ovog pravila su stariji ljudi, jer starenjem dolazi do smanjene osjetljivosti baroreceptorskog sustava i bolesnici koji su na terapiji koja usporava rad srca. (Naschitz & Rosner 2007)

Kod hipovolemčnih bolesnika, pri uspravljanju doći će do pada u krvnom tlaku, tahikardije i periferne vazokonstrikcije koja će se očitovati akrocijanozom i perifernom hladnoćom. S druge strane, od bolesnika kod kojih postoji patologija AŽS-a, pri uspravljanju će doći do pada tlaka, ali bez tahikardije i znakova periferne vazokonstrikcije. (Medow et al. 2008)

## 5.2 LABORATORIJSKI TESTOVI

Inicijalni laboratorijski testovi uključuju mjerenje glukoze i KKS s ciljem isključivanja šećerne bolesti i anemije. (Lahrmann et al. 2011) Dodatna testiranja uključuju mjerenje razine vitamina B12, jutarnje razine kortizola (Freeman 2008), te mjerenje noradrenalina u plazmi i urinu pri ležećem i stojećem položaju.

Kod zdravih ljudi se plazmatska razina noradrenalina unutar 5 minuta od ustajanja udvostruči, dok kod oboljelih od neurogene OH podigne za <60%. (Goldstein & Sharabi 2009) Kod ne neurogenih uzroka i bolesti središnjeg živčanog sustava, razine noradrenalina bit će normalne (Gupta & Lipstz 2007)

## 5.3 VALSALVA MANEVAR

Valsalva manevar je jedan od najvažniji kliničkih testova za procjenu AŽS-a i ima četiri faze. Sastoji se od forsiranog ekspirija protiv zatvorenog glotisa, čime se povećava intratorakalni tlak i time povećava vensko vraćanje krvi, te srčani minutni volumen, arterijski tlak i frekvencija srca. U fazi I, čim bolesnik krene puhati, nagli porast intratorakalnog tlaka komprimira krvne žile i srčane komore smanjujući transmuralni tlak na njihove zidove. Venska kompresija i prateće veliko povećanje tlaka u desnom atriju smanjuje venski priljev u toraks. Smanjeni venski priljev, skupa sa kompresijom srčanih komora smanjuje srčano punjenje i preload unatoč velikom povećanju tlaka u komorama. Smanjeno punjenje i preload vodi do pada u minutnom volumenu. Istovremeno, kompresija torakalne aorte prolazno povećava aortalni tlak. Ubrzo nakon toga, u fazi II, sa smanjenjem srčanog minutnog volumena dolazi do naglog pada tlaka što aktivira baroreceptorski mehanizam i simpatički

žučani sustav, što dovodi do vazokonstrikcije. U fazi III, kada osoba opet počne disati normalno, aortalni tlak se nakratko smanji kako se vanjska kompresija aorte miče, i frekvencija srca se kratko refleksno poveća. Nakon toga slijedi faza IV u kojoj dolazi do povećanja aortalnog tlaka iznad normalne razine (i refleksnog smanjenje frekvencije srca) zbog povećanja minutnog volumena u odgovoru na brzo povećanje punjenja srca i još uvijek prisutne vazokonstrikcije. (<http://cvphysiology.com/Hemodynamics/H014.htm>)

Kod bolesnika s neurogenom ortostatskom hipotenzijom, zbog zatajenja barorefleksnog mehanizma, tijekom izvođenja manevra, u fazi III dolazi do polaganog pada tlaka, a u fazi IV sistolički tlak se polagano vraća prema osnovnoj vrijednosti i nikad ju ne prelazi. (Goldstein & Sharabi 2009)

#### **5.4 TEST DUBOKOG DISANJA I *COLD PRESSOR TEST***

Testom dubokog disanja i *cold pressor* testom testira se AŽS i njma se prati promjena srčanog ritma kao odgovor na duboko disanje i promjena tlaka pri umakanju ruke u hladnu vodu. (Gupta & Lipsitz 2007)

Za vrijeme dubokog disanja podražajem n. vagusa mijenja se srčani ritam, što se naziva respiratornom sinusnom aritmijom. Mjerenje se provodi u ležećem položaju, a bolesnik prključen na EKG 1 minutu duboko sporo diše, pri čemu udisaj traje 5 sekundi, a izdisaj 7 sekundi. Na EKG-u se pritom prate otkucaji srca i traži se omjer najdužeg ekspiratornog RR intervala i najkraćeg inspratornog RR intervala, koji kod zdravih odraslih ljudi znosi >1.15. Na rezultate ovog testa može utjecati upotreba lijekova (beta blokator, blokatori kalcijских kanala, antikolinergici) i uznapredovala dob. (Gupta & Lipstz 2007)

Cold pressor testom se procjenjuje simpatička inervacija krvožilnog sustava. Jedna ruka se na 1 minutu uranja u vodu ohlađenu na 4°C i kod zdravih ljudi sistolički tlak će porasti za  $\geq 15$  mmHg, a dijastolički za  $\geq 10$  mmHg. (Gupta & Lipstz 2007)

## **5.5 TILT TABLE TEST**

Tilt table test je jednostavna i neinvazivna pretraga kojom istražujemo sinkopu nepoznatog podrijetla.

Sinkopa može biti posljedica brojnih stanja i tek nakon uzimanja detaljne anamneze i kliničkog pregleda, te ostalih prethodno nabrojanih pretraga kojima prvenstveno želimo isključiti kardiogene, metaboličke i psihijatrijsko/neurološke uzroke sinkope, provodi se ovakvo testiranje. Cilj ovog testa je isprovocirati nastanak sinkope promjenom položaja iz ležećeg u uspravni.

Ortostatsko testiranje treba se provoditi u mirnoj prostoriji pri temperaturi između 20 – 24 °C, dok bolesnik leži na stolu pričvršćen sigurnosnim remenjem i priključen je na EKG i tlakomjer. Prije početka testiranja bolesnik bi trebao provesti oko 5 minuta odmarajući u ležećem položaju. Nakon 5 minuta odmaranja u ležećem položaju, stol s bolesnikom se podiže pod kut od 60 do 80 stupnjeva i tom položaju ostaje 3 minute. Test se smatra pozitivnim ukoliko u tom vremenu sistolički tlak padne za više od 20 mmHg, a dijastolički za više od 10 mmHg. Ukoliko za vrijeme testiranja dođe do pojave simptoma, pretraga se prekida i bolesnika se vraća natrag u ležeći položaj.

Za vrijeme testiranja može se mjeriti koncentracija noradrenalina u plazmi za vrijeme ležanja i pri promjeni položaja. Sublingvalna primjena nitroglicerina s ciljem provokacije OH se ne



preporuča u sklopu neurološke obrade, jer nitroglicerina smanjuje osjetljivost i može dati lažno pozitivne rezultate.

Ova pretraga je relativno jednostavna i sigurna za provođenje, međutim opisani su slučajevi pojave sinkope i aritmija, i zato osoblje koje provodi testiranje mora biti educirano da takva stanja prepozna i adekvatno liječi.

## **6. LIJEČENJE ORTOSTATSKE HIPOTENZIJE**

Do sada su istraživani brojni lijekovi i metode fizikalne terapije za adekvatno liječenje OH, međutim glavni nedostatak takvih studija je mali broj bolesnika, različita stanja u podlozi OH, te neujednačeni dijagnostički kriteriji.

OH možemo liječiti farmakološki i ne farmakološki, što prvenstveno uključuje promjenu životnih navika i često je dovoljno za regulaciju simptoma.

### **6.1 NE-FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE**

Za uspješno liječenje OH trebaju se uzeti u obzir svi okolišni faktori koji mogu utjecati na vrijednost krvnoga tlaka i potencirati simptome, a to su pored promjene položaja tijela, temperatura okoliša, prehrana, hidracija, tjelesna aktivnost i brojni lijekovi koji mogu potencirati simptome. Modifikacija stila života, posebice u blažim oblicima ortostatske hipotenzije, često je prva linija liječenja i ukoliko se osobe pridržavaju zadanih smjernica, farmakološko terapija često nije niti potrebna. (Lahrman H et al. 2011) Iz tog razloga je osobito važno bolesnika upoznati sa mehanizmom nastanka OH i mjerama koje mogu poduzeti, a koje uvelike mogu spriječiti ili olakšati simptome.

Svaki lijek koji može pridonijeti nastanku OH, poput duretika, vazodilatatora, alfa blokatora u terapiji hiperplazije prostate i tricikličkih antidepresiva, treba se, ukoliko je to moguće, ukinuti, a ako nije, zamijeniti drugim lijekom s manje nuspojava. (Shibao et al. 2012)

Pri ustajanju iz kreveta, bolesnici bi trebali prvo par minuta sjediti na krevetu uz kontrakciju mišića potkoljenice, a tek zatim zauzeti uspravan položaj. Ukoliko osjete presinkopalne simptome preporučuje se spuštanje u čučanj ili saginjanje prema naprijed, jer dolazi do

kompresije venskog bazena u abdomenu i poticanja venske crpke u nogama, a ujedno se i smanjuje razlika tlakova između srca i mozga. (Wieling et al. 1993)

Problem je što nisu svi bolesnici sposobni izvesti takve manevre, te se njima preporuča zauzeti ležeći ili sjedeći položaj, a dokazana je uspješnost kržanja nogu uz kontrakciju glutealnih mišića i mišća nogu. (ten Harkel et al. 1994) Neke studije su pokazale korisnost nošenja elastičnih čarapa i abdominalnih kompresa jer se povećanjem venskog priljeva u srce smanjuju simptomi OH. (Podoleanu et al. 2006)

Korisnim se također pokazalo spavanje s uzglavljem povišenim za oko 20-30 cm, a osobito u kombinaciji s mineralokortikoidima poput fludrokortizona. (van Lieshout et al. 2000)

Za održavanje cirkulirajućeg volumena posebno je bitna adekvatna hidracija, pa bi osobe koje boluju od OH trebale piti minimalno 2,5 L vode dnevno, dok je dokazano da naglo uzimanje 0,5 L vode može odmah podići krvni tlak i time smanjiti simptome. (Mathias & Young 2004) Zadržavanje unesene tekućine pospješuje sol, pa bi se dnevni unos trebao povećati na 10 do 20 grama. Oprezni trebaju biti bolesnici s hipertenzijom, te oni sa zatajenjem srca ili jetre koje prate intersticijski edemi. Prehrana bogata soli, a posebno u kombinaciji s fludrikortizonom, može za posljedicu imati tešku hipokalemiju i stoga bi se u prehranu trebale uvrstiti namirnice bogte kalijem.

Istraživanja su pokazala da blaga do umjerena fizička aktivnost dovodi do pojačanog venskog priljeva u srce, te povećava volumen plazme, međutim preporučaju se aktivnosti poput plivanja gdje tijelo nije u uspravnom položaju i nema rizika od ortostatskog pada tlaka. (Figuerola et al. 2010)

## **6.2 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE**

Iako su nefarmakološke mjere često uspješne i dovoljne za kontrolu simptoma, bolesnike u podlozi čije OH leži zatajenje autonomnog živčanog sustava treba liječiti farmakološki. Farmakološko liječenje OH obuhvaća plazma ekspandere poput fludrikortizona koji je najčešće upotrebljavan lijek u terapiji OH, a rijetko je potrebno uključiti druge lijekove poput agonista alfa receptora, piridostigmina, dezmopresina, eritropoetina i oktreotida. Mali broj OH ostaje refrakterni na svaki oblik terapije.

### **6.2.1 Plazma ekspanderi**

Prvi lijek izbora u monoterapiji OH je fludrokortizon acetat, sintetski mineralokortikoid s minimalnim glukokortikoidnim učinkom koji povećavajući apsorpciju natrija u bubregu djeluje kao plazma ekspander, te povećava osjetljivost alfa adrenergičkih receptora. (Fouad-Tarazi et al. 1995, Maule et al. 2007) Uzima se peroralno, jedanput dnevno u dozi od 0.1 – 0.2 mg. Uz uzimanje fludrikortizon acetata potrebno je osigurati dovoljan unos soli (minimalno 8 g) i vode (oko 2 – 2,5 litre), te je korisno spavati na uzglavlju povšenom na oko 20 – 30 cm. Nuspojava ovakvog liječenja mogu biti edemi, pa treba biti oprezan kod bolesnika sa sniženim vrijednostima albumina. Visoke vrijednosti fludrikortizona mogu dovesti do preopterećenja tekućinom i kongestivnog zatajenja srca, posturalne hipertenzije i hipokalijemije. Najbolja prevencija hipokalijemije je prehrana bogata kalijem poput voća, povrća, ribe i mesa. (Lahrman et al. 2011, Shibao et al. 2012)

### **6.2.2 Agonisti alfa receptora**

Agonisti alfa receptora djeluju kao vazopresori i uspješni su u terapiji neurogene OH, ali se preferiraju oni kratkog djelovanja tj. oni koji podižu tlak na oko 2 do 3 sata. Ti lijekovi

se ne primjenjuju kontinuirano zbog rizika od pojave hipertenzije u ležećem položaju, već se uzimaju prije tjelesne aktivnosti.

Lijek izbora je midodrin jer se pokazalo da adrenalin i noradrenalin ne daju nikakav efekt ako se primjenjuju oralno, te infuzija vrlo brzo prestane djelovati, stoga se vrlo rijetko koriste u terapiji OH, a simpatomimetici centralnog djelovanja poput efedrina imaju niz nuspojava poput tahikardije, insomnije, tremora i anksioznost. Midodrin je lijek čiji aktivni metabolit djeluje kao periferni agonist alfa 1 adrenoreceptora, što dovodi do vazokonstrikcije i porasta krvnog tlaka. (Fouad-Tarazi et al. 1995) Prednosti lijeka su to što ukoliko se uzima peroralno, ne prolazi krvno moždanu barijeru i ne dovodi do porasta srčane frekvencije. Uzima se sam u dozi od 2,5 mg dva do tri puta dnevno, amože se kombinirati s fludrikortizonom. Najčešća nuspojava je posturalna hipertenzija, ali može doći i do piloerekcije, pruritusa, parestezija, zimice i retencije urina. (Lahrmann et al. 2011)

### **6.2.3 Piridostigmin**

Piridostigmin je inhibitor kolinesteraze koji pospješuje neurotransmisiju u ganglijima, a time i baroreflekse.

S obzirom da se barorefleksni luk aktivira pri uspravnom položaju, prednost piridostigmina je što povoljno utječe na simptome OH, a da pritom ne dovodi do hipertenzije u ležećem položaju, što je česta nuspojava terapije OH.

Daje se u dozi od 30 do 60 mg dva ili tri puta dnevno, a sinergistički djeluje s malim dozama midodrina bez da dovede do hipertenzije. Glavne nuspojave pridostigmina poput abdominalnih kolika i proljeva, vezane su uz pojačanu kolinergičku aktivnost. (Figuroa et al. 2010)

#### **6.2.4 Dezmpresin**

Dezmopresin je analog vazopresina koji je uspješan u redukciji nikturije i jutarnjeg pogoršanja OH. (Mathias et al. 1986) Daje se u dozi od 2–4 µg dnevno prije spavanja. Najopasnija nuspojava je hiponatrijemija koja se očituje mučninom, jakim glavoboljama, slabošću i grčevima u mišićima, umorom, promjenom raspoloženja i raznim simptomima od strane središnjeg živčanog sustava. Hiponatrijemiju može potencirati povećan unos tekućine i iz tog razloga bolesnici koji uzimaju te lijekove moraju ograničiti dnevni unos vode. (Shibao et al. 2012)

#### **6.2.5 Eritropoetin**

Bolesnici sa zatajenjem autonomnog živčanog sustava često pate od anemije kao posljedice smanjene sinteze ertropoetina. Iako je anemija najčešće blaga i rijetko se dovodi u vezu sa OH, takv bolesnici su veoma osjetljivi na promjenu volumena i zato je liječenje takve anemije opravdano. Kao terapija se daje rekombinantni eritropoetin u dozi od 25 – 50 IU/kg supkutano tri puta tjedno jer je pokazano da se i pri takvim malim dozama može korigirati anemija, a time tlak i simptomi OH. (Biaggioni et al.1994)

Ipak zbog visoke cijene ertropoetina, kao i zbog kompliciranog načina primjene, njegova upotreba se izbjegava.

#### **6.2.6 Oktreotid**

Oktreotid je analog somatostatina koji inhibira otpuštanje gastrointestinalnih peptida s vazodilacijskim učinkom, što dovodi do vazokonstrikcije u splahničkom krvotoku i redukcije OH i postprandijalne hipotenzije. Primjenjuje se supkutano u dozi od 25 – 50 mikrograma dnevno.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svom mentoru doc.dr.sc Mariu Habeku što je svojim savjetima i vodstvom pomogao pisanje ovog diplomskog rada, kao i svojoj obitelji koja mi je bila velika podrška tijekom cijelog studija.

## 8. LITERATURA

Adamec I, Habek M (2013) Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115 (S1). pp. S73-8.

Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, Jones M, Haile V (1994) The anemia of autonomic failure: evidence for sympathetic modulation of erythropoiesis in humans and reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med.* 121:181–186

Boeve BF (2005) Clinical, diagnostic, genetic and management issues in dementia with Lewy bodies. *Clin Sci (Lond)*. 109(4):343-54

Fedorowski A, Melander O (2013) Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med* 273:322–335

Fereshtehnejad SM, Lökk J (2014) Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Parkinsons Dis.* 2014:475854

Figuroa J J, MD, Basford J R, MD, PhD, Low P A, MD (2010) Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med.* 77(5):298–306

Fouad-Tarazi FM, Okabe M, Goren H (1995) Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med.* 99(6):604-10

Freeman R (2008) Neurogenic Orthostatic Hypotension. *N Engl J Med* 358:615-624

Goldstein DS, Sharabi Y (2009) Neurogenic Orthostatic Hypotension: A Pathophysiological Approach. *Circulation* 119:139-146

Gómez-Esteban JC, Berganzo K, Tijero B, Barcena J, Zarranz JJ (2009) Orthostatic hypotension associated with an epidermoid tumor of the IV ventricle. *J Neurol.* 256(8):1357-9

Gupta V, MD, PhD, Lipsitz LA, MD (2007) Orthostatic Hypotension in the Elderly: Diagnosis and Treatment. *Am J Med* 120: 841-847

<http://cvphysiology.com/Hemodynamics/H014.htm> Accessed 5 April 2014



Idiaquez J, Araya P, Benarroch E (2009) Orthostatic hypotension associated with dorsal medullary cavernous angioma. *Acta Neurol Scand* 119(1):45-8

Kale N, Magana S, Agaoglu J, Tanik O (2009) Assessment of autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis and association with clinical disability. *Neurol Int.* 1(1):e5

Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M (2011) edited by N. E. Gilhus, M. P. Barnes and M. Brainin, *European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition*, Blackwell Publishing Ltd.

Lensch E, Jost WH (2011) Autonomic Disorders in Multiple Sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2011:803841

Low P (2008) Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 18[Suppl 1]:8–13

Mathias CJ, Young TM (2004) Water drinking in the management of orthostatic intolerance due to orthostatic hypotension, vasovagal syncope and postural tachycardia syndrom. *Eur J Neurol* 11: 613 – 9

Mathias CJ, Fosbraey P, daCosta DF, Thornely A, Bannister R. (1986) Desmopressin reduces nocturnal polyuria, reverses overnight weight loss and improves morning postural hypotension in autonomic failure. *Br Med J.* 293:353–354

Maule S, Papotti G, Naso D, Magnino C, Testa E, Veglio F (2007) Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 7:63–70

Medow MS, PhD,\* Stewart JM, MD, PhD,\* Sanyal S, MD,† Mumtaz A, MD,† (2008) Hypotension and Vasovagal Syncope. *Cardiology in Review* 16:4–20

Naschitz JE, Rosner I (2007) Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 83:568-574

Panayiotou B, Reid J, Fotherby M, Crome P (1999) Orthostatic haemodynamic responses in acute stroke. *Postgrad Med J* 75:213–218

Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al. (2006) Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 48:1425-32

Robertson D (2008) The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 18[Suppl 1]:2–7

Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Kita K, Asahina M, Suzuki A et al. (2000)

Senard JM, Rouet P (2006) Dopamine beta-hydroxylase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 1:7

Shibao C, Okamoto L, and Biaggioni\* I (2012) Pharmacotherapy in autonomic failure. *Pharmacol Ther.* 134(3):279–286

Sica D et al. (2008) Sica D et al. (2008) Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Orthostatic Hypotension and Vasovagal Syncope. *Cardiology in Review* 16:4–20

Tada M, Onodera O, Tada M, Ozawa T, Piao S, Kakita A et al. (2007) Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch Neurol.* 64(2):256-260

ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Wieling W (1994) Effects of leg muscle pumping and tensing on orthostatic arterial pressure: a study in normal subjects and patients with autonomic failure. *Clin Sci (Lond)* 87:553–8

Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68(1):65-9

van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W (2000) Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 10:35–42

Walter BL (2008) Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with movement disorders. *Cleve Clin J Med.* 75 Suppl 2:S54-8.

Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E et al. (2002) Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125(Pt 5):1070-83

Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM (1993) Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. *Clin Auton Res* 3:57–65

Yamashita A, Hirayama M, Koike Y et al. (1996) Orthostatic hypotension caused by a localised dorsal medullary tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:118-119

## 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Ime i prezime: Nina Vrsaljko  
Datum rođenja: 14.06.1989.  
Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

### Obrazovanje:

**1996-2004.** OŠ Ivan Cankar, Zagreb, Hrvatska  
**2004-2008.** II Gimnazija, Zagreb, Hrvatska  
**2008/09.** upis na prvu godinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

### Aktivnosti:

Student demonstrator : Biologija (2009 – 2011.)  
Patologija (2011 - 2013.)  
Pedijatrija (2013 - danas)

**2009/10.** – sudjelovanje u znanstvenom radu „*Osnovne stereološke varijable posteljice štakora u zadnjem trimestru gestacije*“ na Katedri za medicinsku biologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, mentor prof.dr.sc Ljiljana Šerman

**2011. - 2013.** – sudjelovanje u znanstvenom radu „*Nop2 je novi biljeg stanica s regenerativnim potencijalom u mozgu odraslog miša*“ na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga, mentor doc.dr.sc Dinko Mitrečić

**08/2012.** - EMSA Škola hitne medicine, Dubrovnik, Hrvatska

**2012. do danas** – rad na projektu na Zavodu za dječju neurologiju, Klinike za pedijatriju, KBC Zagreb, mentor prof.dr.sc Nina Barišić

**08/2013.** - studentska razmijena u Beču

**2013. – danas** - suvoditeljica Pedijatrijske sekcije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

### Nagrade:

**2009/10** - dobitnica Dekanove nagrade za najbolji znanstveni rad

**2013.** - dobitnica Dekanove nagrade za uspjeh tijekom pete godine studija u akademskoj godini 2012/13.

### Kongresi:

**2012.** - CROSS 8 (Croatian Student Summit) - oralna prezentacija

**2013.** – CROSS 9 – poster prezentacija

**2014.** - CROSS 10 – poster prezentacija

**2014.** – NeuRi (Studentski kongres neuroznanosti u Rijeci) – poster prezentacija