

## Postüral ortostatik taşikardi sendromunda piridostigmin tedavisi

### Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome

Dr. İlknur Can, Dr. Venkatakrishna Tholakanahalli\*

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya;

\*Minnesota Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Minnesota, United States

**Özet**– Otuz dört yaşında kadın hasta yaklaşık bir yıldır ayakta duramama, ayakta iken çarpıntı, baş dönmesi, halsizlik ve yorgunluk şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın rutin incelemeleri normaldi. Hastanın ayakta şikayeti olmadan 1 dakikadan daha az süre durabildiği tespit edildi. Yapılan eğik-masa testinde kan basıncında düşüş olmadan 5. dakikada kalp hızında başlangıç değerine göre 55 atım/dakika artış olurken hastada çarpıntı, halsizlik ve terleme şikayetleri ortaya çıktı. Hastada postüral ortostatik taşikardi sendromu tanısı düşünülerek piridostigmin tedavisi başlandı. Tedavinin dördüncü ayında hastanın semptomları hemşirelik mesleğini yürütebilecek kadar azalmıştı.

**Summary**– A 34-year-old female patient was admitted with the complaints of inability to stand upright, palpitations, dizziness, and fatigue in the upright posture for the last one year. She was found to stand upright for less than one minute without symptoms. Tilt table testing showed that, compared to baseline her heart rate increased 55 beats/min in the fifth minute of the test with the symptoms of palpitations, fatigue and sweating without any significant change in her blood pressure. Postural orthostatic tachycardia syndrome was diagnosed, and pyridostigmine treatment was started. Four months after treatment her symptoms were relieved so that she was able to function as a nurse.

Postüral ortostatik taşikardi sendromu

**Kısaltma:**

POTS Postüral ortostatik taşikardi sendromu

#### OLGU SUNUMU

(POTS) genellikle doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen, ayakta iken oluşan çarpıntı, göğüste sıkıntı, nefes darlığı, baş dönmesi ve göz kararması ile karakterize bir sendromdur. Bu şikayetler tipik olarak oturmakla veya yatmakla düzelir.<sup>[1]</sup> Bu sendromun en tipik özelliği hasta ayağa kalktığı zaman kan basıncında düşüş olmadan gelişen aşırı kalp hızı artışıdır.<sup>[2]</sup> Bu hastaların farmakolojik tedavisinde damar içi hacmini artıran fludrikortizon, periferik vazokonstriksiyonu artıran midodrin veya kalp hızı artışını baskılayıcı beta bloker tedavileri denenmiştir. Miyasteni gravis tedavisinde kullanılan asetilkolin esteraz inhibitörü olan piridostigmin'in POTS'lu hastalarda etkinliğini gösteren birkaç çalışma da mevcuttur.<sup>[3,4]</sup> Biz de hastamıza piridostigmin tedavisi başladık ve takip eden dört ayda çok iyi yanıt aldık. Çalışamaz hale gelen hemşire hastamız mesleğine geri döndü.

Otuz dört yaşında kadın hasta bir yıldır devam eden ve ayakta iken olan çarpıntı, halsizlik, baş dönmesi ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Hastanın alt ekstremitelerinde olan iki pozitif ödem dışında fizik muayenesi normal idi. Depresyon tanısı ile hasta serotonin geri alım inhibitörü (sitolapram) tedavisi altında idi. Başvuruda kaydedilen EKG ve ekokardiyografi normal idi. Laboratuvar incelemelerinde tiroit hormon seviyeleri ve 24 saatlik idrarda mentanefrin ve normetanefrin seviyeleri normal bulundu. Ortostatik entolerans nedeni ile yapılan eğik-masa testinde hastanın başlangıça göre ilk beş dakikada kalp hızının 91/dakikadan 146/dakikaya çıktığı gözlemlendi (Tablo 1). Kan basıncında belirgin değişiklik olmayan hastanın giderek artan çarpıntı, halsizlik ve terleme şikayeti nedeni ile test sonlandırıldı. Masa yatay konuma geldikten sonra hastanın şikayetleri hızla düzeldi, kalp hızı başlangıçtaki değere geri geldi. Hastanın şikayetleri ileri evre olduğu

Geliş tarihi: 11.12.2013 Kabul tarihi: 14.03.2014

Yazışma adresi: Dr. Venkatakrishna Tholakanahalli. Department of Cardiovascular Division Minneapolis VA Medical Center, Minneapolis Minnesota USA 55417 Minneapolis, United States.

Tel: 612-467-3662 e-posta: thola001@umn.edu

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği



**Tablo 1. Eğik masa testinde hastada izlenen kalp hızı ve kan basıncı takibi**

|                    | Kan basıncı (mmHg) | Kalp hızı (atım/dak) | Şikayeti                     |
|--------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|
| Başlangıç          | 140/90             | 91                   | –                            |
| 1. dak             | 149/109            | 114                  | –                            |
| 2. dak             | 136/112            | 122                  | Halsizlik, çarpıntı          |
| 3. dak             | 120/100            | 131                  | Çarpıntı, halsizlik          |
| 4. dak             | 130/100            | 145                  | Çarpıntı, halsizlik          |
| 5. dak             | 130/100            | 146                  | Çarpıntı, terleme, halsizlik |
| Test sonlandırıldı |                    |                      |                              |

için hasta yatırıldı ve 2 lt serum fizyolojik tedavisi uygulandı. Tıbbi tedavisine piridostigmin günde iki defa 15 mg olarak başlandı. Sinüs hızını kontrol etmek için ivabradin tedavisi başlandı. Fakat ivabradin'e bağlı olarak hastada göz şikayetleri olması üzerine bu ilaç kesildi ve yalnız piridostigmin tedavisine devam edildi. Hastanın intravenöz sıvı tedavisine takip eden günlerde devam edilmemesine rağmen her gün ayakta kalabilme süreleri giderek arttı ve beşinci günün sonunda yarım saate yaklaştı. Hasta basınçlı çorap giymesi, su ve tuz alımını artırması ve piridostigmin günde üç kez 30 mg alması önerilerek taburcu edildi. Hasta bir ay sonra şikayetlerinde belirgin gerileme ile günlük işlerini yapabilir hale geldi ve ayakta uzun süre kalmayı gerektiren mesleği hemşireliğe geri döndü.

### TARTIŞMA

Normal koşullarda ayağa kalkmak yaklaşık 500 ml kanın göğüs bölgesinden aşağıya (alt karın, bacaklar) doğru göllenmesine neden olur. Kalbin ön yükünde bu azalma kalbin doluş basıncını ve kan basıncını düşürür. Baroreseptörler üzerindeki basıncın azalması parasempatik tonusun azalmasına ve sempatik aktivasyona neden olur. Sistemik vazokonstriksiyon ve kalp hızında artış olur. Sonuç olarak, ayağa kalkmanın net hemodinamik etkisi kalp hızında 10-20 atım/dak artış, sistolik kan basıncında önemsiz değişiklik ve diyastolik kan basıncında yaklaşık 5 mmHg artıştır. Yerçekimine karşı oluşan bu değişiklikler uygun şekilde gelişmediğinde hasta ortostatik hipotansiyon (otonom sinir sistemi yetersizliği gibi) veya ortostatik taşikardi (POTS) ile başvurur. POTS'da hastanın kan basıncı ayağa kalkma ile değişmez, hatta artabilir. Bu sendromun en önemli özelliği ayağa kalkma ile oluşan aşırı kalp hızı artışına çok sayıda semptomun eşlik etmesi ve yatmakla düzelmesidir.<sup>[5]</sup>

POTS tanı kriterleri; en az altı aydır süregelen kronik ortostatik entoleransa ait semptomlar, ayağa kalktıktan sonra ilk 10 dakikada  $\geq 30$  atım/dak kalp hızında artış olması ve bu durumun ortostatik hipotansiyon olmadan gelişmesidir. Ortostatik semptom veya taşikardi yapan diğer nedenler (uzun süreli yatak istirahati, kanama, dehidratasyon, ilaçlar gibi) dışlanmalıdır.<sup>[5]</sup>

Hastaların yaklaşık %80'i 13-50 yaş arası kadınlardır.<sup>[6]</sup> Hastaların öykülerinde şikayetlerin sıklıkla viral bir hastalık, gebelik veya major cerrahi gibi tetikleyicilerden sonra başladığı tespit edilebilir. Şikayetler hem kalple ilişkili (çarpıntı, baş dönmesi, göğüs sıkıntısı, nefes darlığı) hem de kalp dışıdır (baş ağrısı, kusma, bulantı, titreme, göz kararması, uyku bozukluğu, yorgunluk ve egzersiz entoleransı).

Bu hastaların tedavisinde tek başına başarılı bir yöntem yoktur. Düzeltilebilen nedenler araştırılmalıdır (uzun süreli yatak istirahatinden sonra hastanın şikayetleri ayağa kalkma ile bir süre sonra düzelecektir). Hasta eğitilmeli ve şikayetlerini artıracak dehidratasyon ve aşırı sıcaktan kaçınılmalıdır. Hasta sıvı ve tuz alımını artırmalıdır (8-10 bardak su, 8-10 gr/gün sodyum). Basınçlı çoraplar (bel hizasına kadar olan, 30-40 mmHg) periferik venöz göllenmeyi azaltacağından önerilmelidir.<sup>[5]</sup> Farmakolojik tedavide ise ilk yapılması gereken taşikardi yapacak ilaçlardan (diüretik, vazodilatör, trisiklik antidepresanlar gibi norepinefrin transport blokerleri) hastayı arındırmaktır. Hacim genişleticiler (fludrikortizon, desmopressin) hipovolemi düşünülen hastalarda önerilebilir. Midodrin periferik  $\alpha$ -1 reseptör agonist özelliği ile vazokonstriksiyon yaparak ortostatik taşikardiyi azaltabilir. Beta blokerler taşikardiyi hafifletmek için düşük dozlarda kullanılabilir (günde üç kez 10-20 mg propranolol).<sup>[5]</sup>

Piridostigmin nörojenik ortostatik hipotansiyon tedavisinde kullanılmakta olan bir ilaçtır.<sup>[7]</sup> Son yıllarda pridostigmin'in POTS'lu hastalarda da belirgin semptomatik iyileşme sağladığına dair çalışmalar yayınlanmıştır.<sup>[3,4]</sup> Pridostigmin sinaptik seviyede asetil kolin esteraz inhibisyonu ile asetilkolin seviyesini artırır ve preganglionik (sempatik ve parasempatik) ve postganglionik parasempatik reseptörlerin uyarılmasını sağlar. Pridostigmin'in POTS'lu hastalardaki muhtemel en belirgin etkisi de parasempatik tonus artışı ile kalp hızında yavaşlama sağlamasıdır. Sempatik tonus artışı ise  $\alpha$ -1 stimülasyon etkisi ile bu hastalarda özellikle alt ekstremitelerde saptanan azalmış olan periferik vasküler direnci artırır.<sup>[4]</sup> Raj ve ark.<sup>[4]</sup> POTS'lu hastalarda pridostigmin tedavisinden iki saat ve dört saat sonra kalp hızı ve kan basınçlarını ölçmüşler, pridostigmin'in ayakta iken hastalarda plaseboya göre anlamlı biçimde kalp hızı düşüşü sağladığını ve bununla birlikte kan basıncında önemli değişiklik yapmadığını göstermişlerdir.

Pridostigmin, gastrointestinal sistem (bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi) başta olmak üzere nöromusküler (kas krampları) ve genitoüriner (idrar sıklığında artış) sistem üzerinde bilinen yan etkileri olan bir ilaçtır. Bunun için günde 30 mg iki defa şeklinde başlanması, bir hafta sonra yanıt alınmaz ve hasta ilacı tolere eder ise dozun günde üç defa 60 mg'a çıkılması önerilmektedir. Bir-iki haftalık tedavi sonrasında, yanıt alınmaz ve hasta ilacı tolere eder ise dozun günde üç defa 90 mg'a çıkarılması veya 180 mg sürekli salınım formuna geçilmesi önerilir.<sup>[3]</sup> Bizim hastamızda yan etkilerden kaçınmak için pridostigmin daha düşük dozda başlandıktan sonra (günde iki kez 15 mg), yanıt durumuna göre dozu tedrici olarak artırarak günde üç kez 30 mg'a başarılı şekilde çıkılmıştır. Hastamızın önceden kullanmakta olduğu

serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) tedavisine, literatürde uzman görüşü olarak POTS'lu hastaların tedavisinde de önerildiği için devam edilmiştir.<sup>[8]</sup>

***Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

## KAYNAKLAR

1. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, Benarroch EE, Shen WK, Schondorf R, et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 1995;45(4 Suppl 5):19-25.
2. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2005;111:1574-82.
3. Kanjwal K, Karabin B, Sheikh M, Elmer L, Kanjwal Y, Saeed B, et al. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: a single-center experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:750-5.
4. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Harris PA, Robertson D. Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2005;111:2734-40.
5. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation* 2013;127:2336-42.
6. Garland EM, Raj SR, Black BK, Harris PA, Robertson D. The hemodynamic and neurohumoral phenotype of postural tachycardia syndrome. *Neurology* 2007;69:790-8.
7. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006;63:513-8.
8. Carew S, Connor MO, Cooke J, Conway R, Sheehy C, Costelloe A, et al. A review of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2009;11:18-25.

**Anahtar sözcükler:** Hipotansiyon, ortostatik/fizyopatoloji/tedavi; pridostigmin bromür; sendrom; taşikardi/tedavi.

**Key words:** Hypotension, orthostatic/physiopathology/therapy; pyridostigmine bromide; syndrome; tachycardia/therapy.