

# Rola moksonidyny w leczeniu chorych z omdleniami wazowagalnymi i samoistnym nadciśnieniem tętniczym

## The role of moxonidine in the treatment of vasovagal syncope and primary hypertension

### Summary

**Background** In pathophysiology of vasovagal syncope (VVS) participates the autonomic nervous system. VVS frequently coexists with hypertension. Pharmacological proceeding in this group of patients is peculiarly difficult. As well the autonomic nervous system participates in pathophysiology of hypertension. The effect of treatment on components of autonomic nervous system can be measured by heart rate variability (HRV). The aim of the study was the analysis of the effect of treatment with moxonidine in hypertensive patients with vasovagal syncope and analysis of HRV parameters.

**Material and methods** 40 patients (32% male, mean age  $60 \pm 10.8$  years) with history of recurrent syncope and mild or moderate hypertension were involved in research. In control group were 20 patients (30% male, mean age  $59 \pm 11.4$  years) with mild or moderate hypertension without syncope. In all patients were performed: the initial history, HRV analysis, ambulatory blood pressure monitoring and head-up tilt testing (HUTT) before and during the treatment of moxonidine.

**Results** In the patients with VVS and hypertension during the therapy of moxonidine significant reduce of number of syncope ( $p < 0.001$ ), of prodromal symptoms ( $p < 0.01$ ) and substantial reduce of positive outcome of HUTT ( $p < 0.001$ ) were documented. Moreover in this group of patients no statistic differences in LF parameters after tilting in comparison to control group and before therapy were noted.

**Conclusions** Moxonidine beyond the hypotensive effect reduces frequency of syncope and elevated activity of sympathetic component in patients with vasovagal syncope and hypertension.

**key words:** vasovagal syncope, hypertension, therapy, heart rate variability

*Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 4, pages 276–284.*

### Wstęp

Do omdlenia dochodzi w przebiegu przejściowego niedokrwienia mózgu. Częstość występowania w grupie omdleń patologicznego odruchu z mechanoreceptorów lewej komory z udziałem nerwu błędnego szacuje się na około 70% [1]. Omdlenie wazowagalne jest spowodowane nagłym spadkiem ciśnienia tętniczego z towarzyszącą bradykardią lub bez zwolnienia pracy serca, w przebiegu reakcji odruchowej [2]. Test pochyleniowy stanowi podstawowe badanie diagnostyczne w tej grupie chorych.

Dla prawidłowej regulacji ciśnienia tętniczego decydujące znaczenie ma odruch z baroreceptorów. Baroreceptory zlokalizowane w obrębie zatok szyjnych i łuku aorty są zakończeniami nerwów znajdujących się w ścianie tętnicy, wrażliwymi na rozciąganie. Bodziec, jakim są zmiany ciśnienia w ścianie naczyń, zwykle spowodowane wzrostem ciśnienia tętniczego, pobudza reakcję odruchową i prowadzi do normalizacji ciśnienia tętniczego drogą sercową i naczyniową. W skład drogi sercowej wchodzi odruch pobudzenia gałązek nerwu błędnego i zaha-

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Lelonek  
Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii UM  
ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź  
e-mail: mlelonek@poczta.fm

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

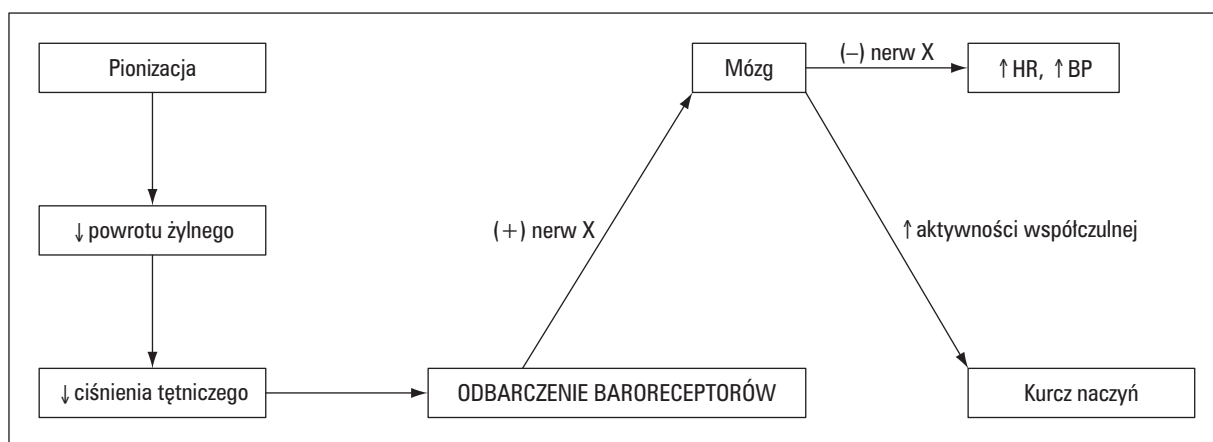
mowania aktywności sercowych nerwów współczulnych. Pobudzenie nerwu błędnego, zaopatrującego przede wszystkim węzeł zatokowy, prowadzi do zwolnienia akcji serca i spadku objętości minutowej. Droga naczyniowa polega na zahamowaniu aktywności naczyniowych włókien współczulnych, co przejawia się rozszerzeniem łożyska naczyniowego i spadkiem oporu obwodowego. Reakcja odwrotna — odbarczenie baroreceptorów tętnicznych, na przykład po zmianie pozycji ciała z leżącej na stojącą — powoduje odruchowe zwiększenie aktywności współczulnej poprzez zniesienie hamującego wpływu układu przywspółczulnego (ryc. 1). Wywołuje to obkurczenie łożyska naczyniowego i przyspieszenie akcji serca, co prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego.

W regulacji odruchowej ciśnienia biorą również udział liczne receptory zlokalizowane w obszarze sercowo-płucnym. W ścianie przedsionków i lewej komory serca znajdują się mechanoreceptory, do których dochodzą aferentne włókna nerwu błędnego. Pobudzenie mechanoreceptorów, reagujących na pionizację podobnie jak baroreceptory tętnicze, powoduje zniesienie wpływu nerwu błędnego oraz zwiększenie aktywności eferentnych włókien współczulnych sercowych i naczyniowych. W efekcie prowadzi to do obkurczenia naczyń krwionośnych, przyspieszenia akcji serca i wyrównania ciśnienia (ryc. 2). Mechanoreceptory są pobudzone głównie przez zmianę ciśnienia w ścianie lewej komory na skutek jej rozciągania. W warunkach fizjologicznych jest to zjawisko korzystne, zmniejszające pracę serca przy jego przeciążeniu. Jednak w sytuacji zbyt małego wypełnienia krwią lewej komory, przy gwałtownym kurczeniu się ścian, co może mieć miejsce na przykład przy masywnym krwotoku, dochodzi do

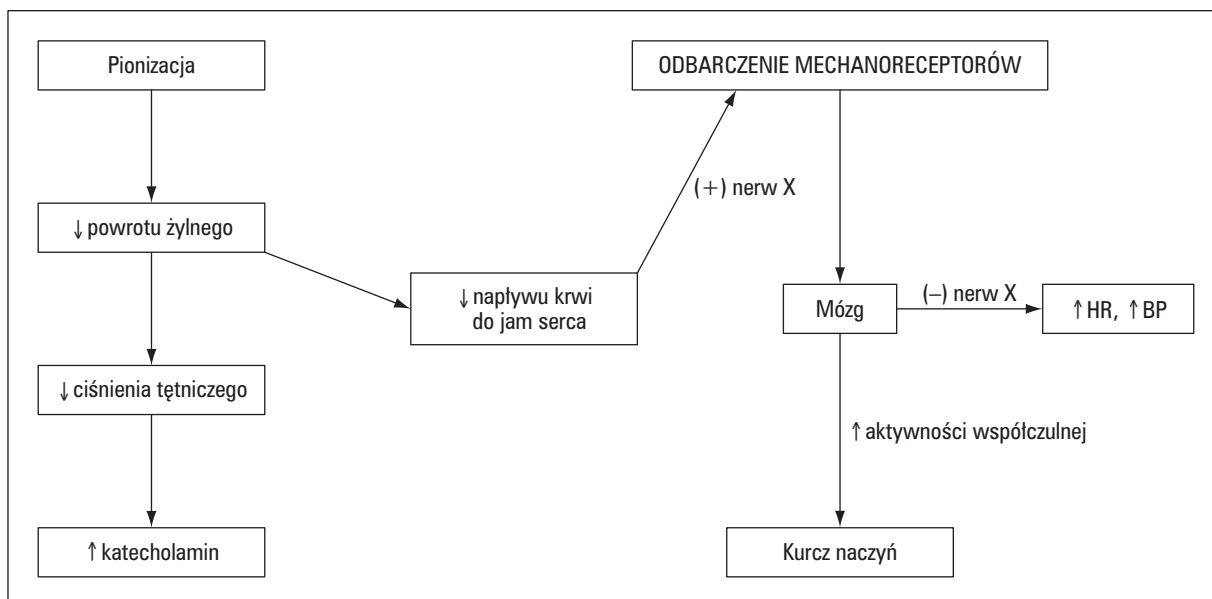
paradoksalnego pobudzenia mechanoreceptorów. Wyzwała to reakcję odruchową z pobudzeniem nerwu błędnego, która prowadzi do omdlenia w przebiegu hipotonii i/lub bradykardii (ryc. 3) [3].

W warunkach fizjologicznych pionizacja powoduje spadek powrotu żylnego i odbarczenie mechanoreceptorów, co w efekcie prowadzi do zmniejszenia napięcia nerwu błędnego i wyrównawczego wzrostu częstości rytmu serca oraz kurczu naczyń obwodowych (ryc. 2). U chorych z omdleniami wazowagalnymi pionizacja z następczym spadkiem powrotu żylnego i niewspółmiernie nadmierną stymulacją adrenergiczną [4], przy niedostatecznie wypełnionych komorach serca, prowadzi do paradoksalnego pobudzenia mechanoreceptorów sercowych, do których dochodzą włókna nerwu błędnego. Droga aferentną do ośrodków naczynioruchowych w pniu mózgu jest przekazywana fałszywa informacja. Odpowiedź stanowi nadmiernie wzmożona aktywność eferentnych gałązek nerwu błędnego, prowadząca do hipotonii w przebiegu znacznego rozszerzenia łożyska naczyniowego i/lub bradykardii.

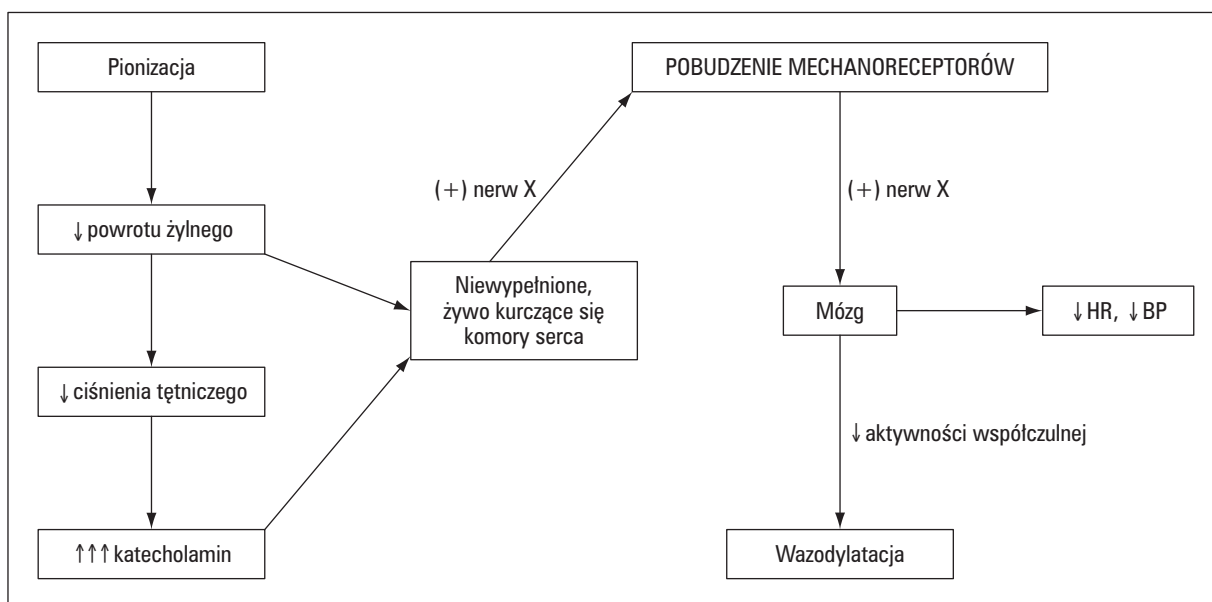
W patogenezie omdleń wazowagalnych bierze udział autonomiczny układ nerwowy [2]. Podstawą rozwoju patologicznej reakcji wazowagalnej prowadzącej do omdlenia jest nadmierny wzrost aktywacji składowej współczulnej [5, 6]. Zmienność rytmu serca jest powtarzalną metodą umożliwiającą ocenę wpływu tonicznego napięcia układu współczulnego i przywspółczulnego na węzeł zatokowy w trakcie testu pochyleniowego [7–11]. W warunkach fizjologicznych z chwilą pionizacji wzrasta moc widma niskich częstotliwości, a maleje moc widma wysokich częstotliwości. Odpowiada to pobudzeniu składowej współczulnej i zmniejszeniu napięcia składowej przywspółczulnej [7, 9, 12]. Podstawowe różnice pomiędzy oso-



**Rycina 1.** Schemat odruchu z baroreceptorów tętnicznych [3]. HR, *heart rate*, częstość rytmu serca; BP, *blood pressure*, ciśnienie tętnicze  
**Figure 1.** Scheme of baroreflex activity [3]



**Rycina 2.** Schemat odruchu z mechanoreceptorów sercowych [3]. HR, *heart rate*, częstość rytmu serca; BP, *blood pressure*, ciśnienie tętnicze  
**Figure 2.** Scheme of mechanoreceptor reflex activity [3]



**Rycina 3.** Schemat nieprawidłowego odruchu z mechanoreceptorów sercowych [3]. HR, *heart rate*, częstość rytmu serca; BP, *blood pressure*, ciśnienie tętnicze  
**Figure 3.** Scheme of incorrect mechanoreceptor reflex activity [3]

bami zdrowymi a chorymi z omdleniami wazowagalnymi stwierdza się w momencie adaptacji układu autonomicznego do zmiany pozycji ciała, czyli w pierwszych minutach pionizacji.

Zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej obserwuje się również w nadciśnieniu tętniczym [13–15]. Wzrost aktywności współczulnej z upośledzeniem regulacyjnych mechanizmów ob-

wodowych może przy zmianie pozycji ciała (zwłaszcza u chorych przyjmujących leki hipotensyjne) utrudniać adaptację układu krążenia i wywoływać omdlenie. Współistnienie omdleń wazowagalnych z nadciśnieniem tętniczym nie jest rzadkością. Postępowanie terapeutyczne w tej grupie chorych jest wyjątkowo trudne. Praktycznie nie znajduje się publikacji w piśmiennictwie na ten temat. Grupą le-

ków powszechnie stosowanych w nadciśnieniu tętniczym oraz dobrze poznanych w omdleniach wazowagalnych są  $\beta$ -adrenolityki [5, 16]. Zmniejszając wpływ endogennych katecholamin na układ sercowo-naczyniowy, hamują one aktywację mechanoreceptorów lewej komory i zapobiegają rozwojowi reakcji wazowagalnej. Niemniej u niektórych osób z zespołem wazowagalnym opisywano nasilenie omdleń w trakcie terapii  $\beta$ -adrenolitykami i przedłużoną asystolię w czasie testu pochyleniowego [17–19]. Natomiast większość leków hipotensyjnych, poprzez bezpośrednie działanie wazodylatacyjne lub zmniejszenie powrotu żylnego do jam serca czy zmniejszenie objętości krwi krążącej, może prowokować omdlenia. Pojawia się zatem problem, jak zabezpieczyć pacjenta przed podwyższonym ciśnieniem tętniczym, by nie inicjować reakcji wazowagalnej. Klinicyści duże nadzieje wiążą z II generacją leków hipotensyjnych działających ośrodkowo poprzez pobudzenie receptorów imidazolowych typu 1 ( $I_1$ ), której przedstawicielem jest moksonidyna. Pobudzenie receptorów  $I_1$  zlokalizowanych w dogłowej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego prowadzi do ośrodkowego zahamowania aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenia uwalniania katecholamin z zakończeń nerwowych [20]. W ten sposób dochodzi do normalizacji ciśnienia tętniczego. Mechanizm ten mógłby potencjalnie zapobiegać rozwojowi reakcji wazowagalnej.

Celem pracy była ocena leczenia moksonidyną chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i omdleniami wazowagalnymi, z uwzględnieniem parametrów zmienności rytmu serca.

## Material i metody

Badaniem objęto 40 chorych (32% mężczyzn) w wieku 33–79 lat (średni wiek  $60 \pm 10,8$  roku) z nawracającymi od średnio  $8 \pm 13$  lat omdleniami, po wykluczeniu przyczyn neurologicznych i przeprowadzeniu oceny ultrasonograficznej z doplerem tętnic szyjnych. U wszystkich rozpoznawano samoistne nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane. Zgodnie ze standardami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, chorych poddano ocenie wstępnej [21, 22], następnie 24-godzinnemu monitorowaniu EKG metodą Holtera, całodobowej automatycznej rejestracji ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), ocenie przerostu mięśnia lewej komory w badaniu echokardiograficznym oraz pionizacji w teście pochyleniowym po odstawieniu dotychczas przyjmowanych leków na czas 3 okresów półtrwania i podaniu krótkodziałają-

cego inhibitora konwertazy angiotensyny. Grupę kontrolną stanowiło 20 osób (30% mężczyzn) bez omdleń w wywiadzie, w wieku 39–77 lat (średnia wieku  $59 \pm 11,4$  roku), z samoistnym nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym i ujemnym wynikiem testu pochyleniowego.

W celu oceny układu autonomicznego przeprowadzono analizę zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) przy użyciu 24-godzinnego zapisu EKG metodą Holtera, z wykorzystaniem algorytmu szybkiej transformacji Fouriera opartej na analizie odstępów R-R (system *Oxford Medilog Suprima*). W dniu testu pochyleniowego podłączano chorym 3-kanalowe rejestratory Medilog MR 4500-3 z zapisem na taśmie magnetycznej. W ocenie widma zmienności R-R analizowano: całkowitą moc widma (TP, *total power*), bardzo niskie częstotliwości (VLF, *very low frequency*) — od 0,0033 do 0,04 Hz, niskie częstotliwości (LF, *low frequency*) — od 0,04 do 0,15 Hz — zmienność modulowana przez układ współczulny, powiązana również z aktywacją baroreceptorów tętniczych, wysokie częstotliwości (HF, *high frequency*) — od 0,15 do 0,4 Hz — składowa modulowana przez układ przywspółczulny — i wskaźnik LF/HF — wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej [23]. Całkowita moc widma i bardzo niskie częstotliwości były wykorzystywane do normalizacji pozostałych składowych widma. Normalizacja jest niezbędna w przypadku gwałtownych zmian mocy widma (np. po pionizacji) i polega na odniesieniu mocy poszczególnych składowych widma HRV do jego mocy całkowitej pomniejszonej o wartość pasma VLF  $\times 100$ . Znormalizowane wartości mocy LF, HF oraz wskaźnik LF/HF obliczono dla fazy horyzontalnej, pionizacji oraz pierwszych 5 minut pionizacji (moment adaptacji układu krążenia do zmiany pozycji ciała, ujawniający zaburzenia w równowadze współczulno-przywspółczulnej). Z ABPM wykonywanego przy użyciu systemu Mobil-O-Graph Margot Medical uzyskano średnie dobowe wartości ciśnienia tętniczego (MBP, *mean blood pressure*). W badaniu echokardiograficznym na podstawie wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) oceniono przerost mięśnia lewej komory. Przyjęto następujące kryteria przerostu: LVMI  $> 125 \text{ g/m}^2$  dla mężczyzn oraz  $> 110 \text{ g/m}^2$  dla kobiet.

Test pochyleniowy wykonywano według protokołu włoskiego przy użyciu stołu uchylnego SP-1 o napędzie elektrycznym z podpórką pod stopy i pasami mocującymi. Badanie rozpoczynano 10-minutową fazą horyzontalną, po której chorego pionizowano pod kątem  $60^\circ$ . Jeśli po 20 minutach pionizacji nie wystąpiło omdlenie lub stan bliski omdleniu, nie przerywając pionizacji podawano podjęzykowo nitroglicerynę w dawce 0,4 mg. W ocenie dodatkich wyników posługiwano się zmodyfikowaną klasyfikacją VASIS (*Vaso-*

*vagal Syncope International Study*) [24]. Za zadowalający wynik kontrolnego testu pochyleniowego w trakcie leczenia moksonidyną uznano wydłużenie czasu do wystąpienia objawów zapowiadających omdlenie.

Moksonidynę (Physiotens, Solvay Pharmaceuticals) stosowano 1 raz na dobę w godzinach porannych w dawce 0,2–0,4 mg przez okres 1,5–12 miesięcy (średnio 6,1 miesiąca). Przed leczeniem moksonidyną oraz w czasie terapii oceniono w całej badanej grupie, jak również w zależności od płci: liczbę omdleń, objawy prodromalne (kołatanie serca, osłabienie, uczucie ciepła, potliwość, nudności), MBP oraz zachowanie się parametrów analizy częstotliwościowej HRV w trakcie testu pochyleniowego.

Analiza statystyczna obejmowała wartości średnie i odchylenia standardowe badanych parametrów, test Cochran-Coxa i *t*-Studenta. Za znamienne statystycznie uznawano  $p < 0,05$ .

Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 45/01.

## Wyniki

W badanej grupie chorych przed włączeniem leczenia moksonidyną występowało 2–25 (średnio 9) incydentów omdleń. U 90% chorych były poprzedzone objawami zapowiadającymi, u 91% wiązały się z przedłużoną pozycją stojącą. Na podstawie zmian ciśnienia tętniczego oraz częstości rytmu serca w trakcie testu pochyleniowego rozpoznano:

— u 61% chorych typ mieszany reakcji wazowagalnej (VASIS 1);

— u 19% typ kardiodepresyjny (VASIS 2);

— u 20% typ naczyniodepresyjny (VASIS 3).

Dodatni wynik testu po podaniu nitrogliceryny uzyskano u 80% chorych. W teście biernym omdlenia występowały średnio w  $26,1 \pm 7,9$  minucie pionizacji, po nitroglicerynie w  $2,4 \pm 1,5$  minucie.

W ocenie echokardiograficznej grubość mięśnia lewej komory wyniosła odpowiednio w grupie chorych  $89 \pm 8,6$  g/m<sup>2</sup>, w grupie kontrolnej  $85 \pm 6,2$  g/m<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ).

Średnio po 6,1 miesiącach od włączenia leku chorych poddano ponownej ocenie. W trakcie leczenia 10 chorych (25%) przeżyło omdlenia, 23 (58%) stany przedomdleniowe, 4 pacjentów (10%) zgłaszało suchość w jamie ustnej, u 3 z nich konieczne było odstawienie leku. Kontrolny test pochyleniowy był ujemny u 22 chorych (55%). Zadowalający wynik testu zanotowano u 10 pacjentów (25%), u 8 (20%) był ponownie dodatni. Wybrane elementy charakterystyki klinicznej chorych z uwzględnieniem płci przed leczeniem, w trakcie terapii oraz grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli I.

Zachowanie się składowych mocy widma HRV oraz wskaźnika LF/HF pod wpływem pionizacji w poszczególnych grupach chorych i fazach testu pochyleniowego z uwzględnieniem płci przedstawiono w tabeli II.

Przed leczeniem moksonidyną w grupie chorych zanotowano najwyższe średnie wartości LF w trakcie pierwszych 5 minut pionizacji. W porównaniu z grupą kontrolną, zarówno w fazie horyzontalnej ( $p < 0,05$ ), w pierwszych 5 minutach pionizacji ( $p < 0,01$ ), jak i w całej fazie pionizacji ( $p < 0,01$ ),

**Tabela I.** Wybrane elementy charakterystyki klinicznej chorych leczonych moksonidyną i grupy kontrolnej

**Table I.** The select characteristics of clinical data of the patients under treatment of moxonidine and control group

	Objawy prodromalne (f)	Średnia liczba omdleń ± SD	Dodatni wynik testu pochyleniowego (f)	MBPs ± SD [mm Hg]	MBPd ± SD [mm Hg]
Przed leczeniem	0,9**	9 ± 8***	1,0***	144 ± 9***	89 ± 7**
K/M	0,93/0,85	10 ± 6/8 ± 5###		145 ± 8##/141 ± 9	90 ± 4###/88 ± 10
Terapia moksonidyną	0,58**	0,59 ± 1,18***	0,20***	137 ± 7***	84 ± 9**
K/M	0,59/0,54	0,69 ± 1,03/0,49 ± 0,97###	0,19/0,23	139 ± 5##/135 ± 8	86 ± 3###/83 ± 5
Grupa kontrolna	—	—	—	143 ± 8*	93 ± 6**
K/M				142 ± 9/145 ± 5	94 ± 7#/91 ± 5
Grupa kontrolna, terapia moksonidyną	—	—	—	138 ± 4*	88 ± 5**
K/M				137 ± 6/139 ± 7	88 ± 4#/87 ± 9

\*\*, \* $p < 0,05$ , \*\*\*, \*\* $p < 0,01$ , ###, \*\*\*\* $p < 0,001$

MBPs, mean blood pressure systolic, średnia wartość dobowego ciśnienia tętniczego skurczowego; MBPd, mean blood pressure diastolic, średnia wartość dobowego ciśnienia tętniczego rozkurczowego; f, frakcja; SD, standard deviation, odchylenie standardowe; K, kobiety, M, mężczyźni

**Tabela II.** Średnie wartości znormalizowane (n.u.) mocy widma niskich (LF, *low frequency*) i wysokich (HF, *high frequency*) częstotliwości oraz wskaźnika równowagi współczulno-przywspółczulnej (LF/HF) w trakcie fazy horyzontalnej, pierwszych 5 minut pionizacji i w całej fazie pionizacji testu pochyleniowego w grupie chorych leczonych moksonidyną oraz w grupie kontrolnej

**Table II.** Mean value of low frequency (LF), high frequency (HF) parameters in normalized units (n.u.) and LF/HF index during horizontal phase, the first 5 minutes of tilting and during the total phase of tilting in the patients under treatment of moxonidine and in control group

	Faza horyzontalna				5' pionizacji				Pionizacja			
	LF n.u.	HF n.u.	LF/HF	LF n.u.	HF n.u.	LF/HF	LF n.u.	HF n.u.	LF/HF	LF n.u.	HF n.u.	LF/HF
Przed leczeniem	52,4* ± 19,1	23,4*** ± 13,6	3,6** ± 3,5	59,6** ± 23,9	16,1* ± 15,6	6,6** ± 5,3	58,5*** ± 21,3	17,9* ± 15,6	5,1 ± 3,2			
K/M	54 ± 17,3/ /51,4 ± 16	22,7 ± 11**/ /24,3 ± 15,1	3,8 ± 3,7#/ /3,1 ± 2,9	61,1 ± 12**/ /58,9 ± 20	16 ± 15,9/ /16,9 ± 18,1	6,9 ± 6,4#/ /6,1 ± 4,9	59 ± 19,3#/ /57,1 ± 22,7	17,2 ± 14,2/ /18,3 ± 15,9	5,5 ± 4/ /5 ± 3,3			
Terapia moksonidyną	45,3 ± 23,9	14,9*** ± 7,9	3,4* ± 2,3	42,6** ± 30,6	10,4* ± 9,9	5,5* ± 5,2	45,5* ± 24,9	10,8* ± 6,5	4,6* ± 2,9			
K/M	45,5 ± 21/ /44,8 ± 19	14,7 ± 9,4#/ /15,1 ± 6,3	3,5 ± 2/ /3,3 ± 2,9	43,9 ± 21**/ /41,8 ± 25	10,9 ± 8,6/ /11 ± 7,9	5,7 ± 3,1/ /5,4 ± 4,7	46,1 ± 23,1#/ /45,7 ± 21,5	10,8 ± 7,9/ /11,2 ± 8,3	4,7 ± 3/ /4,5 ± 2,9			
Grupa kontrolna	41,1* ± 14,6	16,4* ± 9,5	5,1* ± 3,7	42,9** ± 17,5	14,9 ± 11,3	7,7* ± 3,1	38,5** ± 19,4	13,4 ± 11,6	6,4 ± 3,5			
K/M	41,8 ± 13/ /40,8 ± 13,9	16,7 ± 8,3/ /16 ± 8,7	5,2 ± 2,1#/ /5 ± 3,1	43 ± 18,1/ /42,6 ± 17	14,7 ± 10/ /15 ± 12,1	7,8 ± 2,9#/ /7,6 ± 3	39 ± 19,8/ /38,4 ± 18	13,3 ± 12/ /13,5 ± 11,9	6,5 ± 3/ /6,2 ± 3,7			
Grupa kontrolna, terapia moksonidyną	37,6 ± 17,2	12,1 ± 8,2	5,2 ± 4,5	40,1 ± 19,8	10,0 ± 9,2	6,4 ± 4,2	37,1 ± 20,7	11,1 ± 11,6	6,0 ± 3,2			
K/M	37,8 ± 16/ /37,3 ± 16,9	12 ± 8,9/ /12,4 ± 7,3	5,3 ± 4/ /5,1 ± 3,2	40,9 ± 17/ /39,9 ± 18	10 ± 8,9/ /10,9 ± 9,1	6,5 ± 3,8/ /6,3 ± 2,1	37,9 ± 19,1/ /37 ± 21,5	11 ± 10,9/ /11,8 ± 9,1	6,1 ± 2,8/ /5,9 ± 1,8			

\*p < 0,05; HF przed leczeniem — horyzont vs. 5' pionizacji

HF terapia — horyzont vs. 5' pionizacji

LF/HF terapia — horyzont vs. pionizacja

LF/HF terapia — horyzont vs. 5' pionizacji

LF/HF grupa kontrolna — horyzont vs. 5' pionizacji

LF horyzont — przed leczeniem vs. grupa kontrolna

HF horyzont — przed leczeniem vs. grupa kontrolna

LF pionizacja — przed leczeniem vs. terapia

HF pionizacja — przed leczeniem vs. terapia

\*p < 0,05; LF/HF przed leczeniem — horyzont vs. 5' pionizacji w grupie chorych K

LF pionizacja — przed leczeniem vs. leczenie w grupie chorych K

LF/HF przed leczeniem — horyzont vs. 5' pionizacji w grupie kontrolnej K

\*\*p < 0,01; LF 5' pionizacji — przed leczeniem vs. grupa kontrolna

LF 5' pionizacji — przed leczeniem vs. terapia

HF horyzont — przed leczeniem vs. terapia

LF/HF przed leczeniem — horyzont vs. 5' pionizacji

LF pionizacja — przed leczeniem vs. grupa kontrolna

\*\*p < 0,01; HF horyzont — przed leczeniem vs. terapia w grupie chorych K

LF 5' pionizacji — przed leczeniem vs. terapia w grupie chorych K

K, kobiety; M, mężczyźni

wartości LF przed leczeniem moksonidyną były znamienne wyższe. Natomiast w kontrolnym teście pochyleniowym wykonanym w trakcie leczenia moksonidyną po pionizacji nie stwierdzono wśród chorych istotnych różnic w napięciu komponentu współczulnego w porównaniu z grupą kontrolną.

W grupie kobiet, w porównaniu z mężczyznami, pod wpływem leczenia moksonidyną udokumentowano istotne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego ( $p < 0,01$ ) oraz wartości LF w pierwszych 5 minutach pionizacji ( $p < 0,01$ ) i w całej fazie pionizacji ( $p < 0,05$ ).

W grupie chorych w fazie horyzontalnej ( $p < 0,05$ ) i fazie pionizacji ( $p < 0,01$ ) zanotowano znamienne różnicę w wartościach średnich HF przed leczeniem i w trakcie leczenia, charakteryzującą się zmniejszeniem napięcia składowej przywspółczulnej.

## Dyskusja

Niniejsza praca jest praktycznie jedynym oryginalnym opracowaniem dotyczącym problematyki omdleń wazowagalnych ze współistniejącym naciśnieniem tętniczym. Sprawiają one wiele trudności, głównie terapeutycznych. W przebiegu naciśnienia dochodzi do usztywnienia i pogrubienia ścian tętnic i spadku ich podatności oraz przestawienia mechanizmów autoregulacyjnych, przede wszystkim baroreceptorów, na wyższy poziom ciśnienia. Zwykle na naciśnienie chorują osoby w starszym wieku, u których rezerwa mózgowa jest mniejsza niż u osób młodych. W związku z tym, ta sama zmiana przepływu mózgowego jest gorzej tolerowana przez osobę starszą niż młodą. Średnia wieku badanej grupy wyniosła 60 lat. Giese i wsp. [25] stwierdzili, że u starszych zdrowych osób wyższe wyjściowo poziomy ciśnienia tętniczego są korzystniejsze dla utrzymania „rezerwy ciśnieniowej” przed wystąpieniem omdlenia wazowagalnego w porównaniu z osobami młodymi. Ponadto w takiej grupie chorych konieczne jest dokładne zebranie wywiadu dotyczącego leków hipotensyjnych stosowanych w okresie występowania omdleń. Temat ten wybiega jednak poza ramy niniejszej pracy, jest niezwykle obszerny i wymaga oddzielnej analizy.

Wobec zjawiska zmienności reakcji odruchowych nie opracowano jak dotąd szczegółowych doniesień na temat występowania typów VASIS w czasie testu pochyleniowego. W związku z tym, praca ta obejmuje analizę dodatnich i ujemnych wyników tego testu.

W niniejszej pracy przedstawiono efekt leczenia moksonidyną pacjentów z nawracającymi omdleniami na podłożu patologicznego odruchu wazowagalnego

ze współistniejącym naciśnieniem tętniczym. Z uwagi na unikalny mechanizm działania, z tą grupą leków agonistami receptorów inidazdowych typu 1 wiąże się duże nadzieje kliniczne. U chorych z omdleniami wazowagalnymi udowodniono zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej w trakcie testu pochyleniowego [5, 6, 26]. Zastosowanie analizy zmienności rytmu serca w czasie próby pionizacji pozwoliło ocenić wpływ moksonidyny na składowe układu autonomicznego. W przedstawionej pracy, podobnie jak w literaturze [5, 6], u chorych przed leczeniem moksonidyną stwierdzono w porównaniu z grupą kontrolną istotnie wyższą aktywność układu współczulnego, zarówno w pierwszych 5 minutach pionizacji, jak i w całej fazie pionizacji, wyrażoną mocą LF. Moksonidyna zredukowała nadmierne pobudzenie składowej współczulnej. Pozwoliło to uzyskać u 80% chorych korzystny wynik kontrolnej próby pionizacji w teście pochyleniowym oraz kontrolować naciśnienie tętnicze. W piśmiennictwie istnieją doniesienia dotyczące zmniejszenia reaktywności nerwu błędnego oraz postępującej regresji aktywności przywspółczulnej w spoczynku u chorych z naciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia lewej komory serca [27]. Badana grupa chorych charakteryzuje się naciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym bez przerostu lewej komory.

Stwierdzane w grupie kobiet leczonych moksonidyną znamienne niższe wartości ciśnienia tętniczego oraz parametrów HRV, bez istotnych różnic w obrazie klinicznym w porównaniu z grupą mężczyzn (np. liczby omdleń czy objawów prodromalnych), są trudne do interpretacji i wymagają dalszych badań w większej liczbie pacjentów.

W piśmiennictwie nie znajduje się opracowań analizujących zmienność rytmu serca pod wpływem leczenia hipotensyjnego chorych z naciśnieniem tętniczym i omdleniami wazowagalnymi. Również standardy Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie uwzględniają problematyki diagnostyki i leczenia pacjentów z omdleniami wazowagalnymi i naciśnieniem tętniczym. Wydaje się, że po przeprowadzeniu badań w większej populacji z uwzględnieniem wpływu różnic płci moksonidyna może się stać lekiem pierwszego rzutu w tej grupie chorych.

## Wnioski

Moksonidyna, poza działaniem hipotensyjnym, zmniejsza częstość omdleń i podwyższoną aktywność komponentu współczulnego stwierdzoną u chorych z samoistnym naciśnieniem tętniczym i omdleniami wazowagalnymi.

## Streszczenie

**Wstęp** W patogenezie omdleń wazowagalnych bierze udział autonomiczny układ nerwowy. Przypadki współistnienia omdleń wazowagalnych i nadciśnienia tętniczego są częste. Postępowanie terapeutyczne w tej grupie chorych jest wyjątkowo trudne. Autonomiczny układ nerwowy odgrywa również rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Wpływ stosowanych leków na składowe układu autonomicznego można oceniać na podstawie zmienności rytmu serca (HRV). Celem pracy była ocena leczenia moksonidyną chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i omdleniami wazowagalnymi, z uwzględnieniem parametrów HRV.

**Materiał i metody** Badaniem objęto 40 chorych (32% mężczyzn, śr. wiek  $60 \pm 10,8$  roku) z samoistnym nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym i nawracającymi omdleniami. Grupę kontrolną stanowiło 20 chorych bez omdleń w wywiadzie (30% mężczyzn, śr. wiek  $59 \pm 11,4$  roku) z samoistnym nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym i ujemnym wynikiem testu pochyleniowego. Chorych poddano ocenie wstępnej, analizie HRV z wykorzystaniem monitorowania EKG metodą Holtera, całodobowej automatycznej rejestracji ciśnienia tętniczego, ocenie przerostu mięśnia lewej komory w badaniu echokardiograficznym oraz pionizacji w teście pochyleniowym przed leczeniem oraz w trakcie terapii moksonidyną.

**Wyniki** Podczas leczenia moksonidyną stwierdzono istotne zmniejszenie liczby omdleń ( $p < 0,001$ ), objawów prodromalnych ( $p < 0,01$ ) oraz istotną redukcję dodatnich wyników testu pochyleniowego ( $p < 0,001$ ). W porównaniu z grupą kontrolną wśród chorych leczonych moksonidyną nie stwierdzono istotnych różnic w napięciu składowej współczulnej LF po pionizacji, w przeciwieństwie do okresu przed leczeniem.

**Wnioski** Moksonidyna poza działaniem hipotensyjnym zmniejsza częstość omdleń i podwyższoną aktywność komponentu współczulnego stwierdzoną u chorych z omdleniami wazowagalnymi i samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

**słowa kluczowe:** omdlenia wazowagalne, nadciśnienie tętnicze, leczenie, zmienność rytmu serca

*Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 4, strony 276–284.*

## Piśmiennictwo

1. Raviele A., Gasparini G., DiPede F., Delise P., Bonso A., Piccolo E. Usefulness of head-up tilt-test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 1322–1327.

2. Fitzpatrick A., Theodorakis G.N., Vardas P. i wsp. The incidence of malignant vasovagal syndrome in patients with recurrent syncope. *Eur. Heart J.* 1991; 12: 389–394.
3. Trzebski A. Fizjologia krążenia krwi. W: Traczyk W.Z., Trzebski A. (red.). *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. T. II. Warszawa 1990; 149–167.
4. Sra J., Jazayeri M., Murthy V. i wsp. Sequential catecholamine changes during upright tilt: possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 216 (streszcz.).
5. Theodorakis G.N., Kremastinos D.T., Stefanakis G.S. i wsp. The effectiveness of  $\beta$ -blockade and its influence on heart rate variability in vasovagal patients. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 1499–1507.
6. Lipsitz L.A., Mietus J., Moody G., Goldberger A.L. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relation to aging and risk syncope. *Circulation* 1990; 81: 1803–1810.
7. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S., Rinnoldi O., Furlan R., Pizzinelli P., Sandrone G., Malfatto G., Dell'Orto S., Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in men and conscious dog. *Circ. Res.* 1986; 59: 178–193.
8. Sutton R., Petersen M., Brignole M., Raviele A., Menozzi C., Giani F. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur. J. C. P. E.* 1992; 3: 180–182.
9. Vybiral T., Bryg R.J., Maddens M.E., Boden W.E. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 1117–1120.
10. Lelonek M. Zastosowanie analizy zmienności rytmu serca w ocenie chorych z omdleniami wazowagalnymi. *Forum Kardiol.* 2004; 9: 89–92.
11. Lelonek M. Head-up tilt testing and heart rate variability analysis in evaluating patients with neurocardiogenic syncope. *Case Rep. Clin. Pract. Rev.* 2004; 5: 353–357.
12. Pomeranz B., Macaulay R.J.B., Candill M.A. i wsp. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: H151–H153.
13. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. i wsp. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J. Hypertens.* 1988; 6: 711–717.
14. Landewitz W., Rüdell H., Schächinger H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest under mental stress. *Am. Heart J.* 1994; 127: 122–128.
15. Huikuri H.V., Ylitalo A., Pikkujämsä S.M. i wsp. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1073–1077.
16. Grubb B.P., Temesy-Armos P., Hahn H., Elliot L. Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am. J. Med.* 1991; 90: 6–10.
17. Wang C.C., Yeh S.J., Wen M.S., Lin F.C., Wu D. Worsening of vasovagal syncope after  $\beta$ -blocker therapy. *Chest* 1994; 106: 963–967.
18. Dangiyan I., Jarandilla R., Frumin H. Prolonged asystole during head-up tilt-table testing after  $\beta$ -blockade. *PACE* 1992; 15: 14–19.
19. Nair N., Padder F.A., Kantharia B.K. Pathophysiology and management of neurocardiogenic syncope. *Am. J. Manag. Care* 2003; 9: 327–334.
20. Ernsberger P., Damon T.H., Graff L.M., Schafer S.G., Christen M.O. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective for II-imidazoline sites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 264: 172–182.



21. Guidelines and management (diagnosis and treatment) of syncope. Task Force on syncope, European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1256–1306.
22. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Executive summary. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 2054–2072.
23. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1991; 93: 1043–1065.
24. Brignole M., Menozzi C., Del Rosso A. i wsp. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace* 2000; 2: 66–76.
25. Giese A.E., Li V., McKnite S. i wsp. Impact of age and blood pressure on the lower arterial pressure limit for maintenance of consciousness during passive upright posture in healthy vasovagal fainters: preliminary observations. *Europace* 2004; 6: 457–462.
26. Lelonek M. Wartość wywiadu, testu pochyleniowego i analizy zmienności rytmu serca w diagnostyce omdleń o niewyjaśnionej etiologii. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2004; 1: 69–75.
27. Makowski K., Gielerak G., Kramarz E. i wsp. Autonomiczny układ nerwowy a przerost lewej komory serca w samoistnym nadciśnieniu tętniczym. *Kardiol. Pol.* 2002; 57: 526–531.