

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A rilmenidinterápia hatása a szívfrekvencia- és a vérnyomás-variabilitásra, a baroreflex-szenzitivitásra

FINTA Ervin

Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A szimpatikus idegrendszer fontos és széles körben tanulmányozott szerepet játszik a hypertóniában és a társuló kórfolyamatokban. A különböző típusú antihypertenzív szerek között, amelyekkel lehetséges a túlzott szimpatikus aktivitás mérséklése, a centrális hatású szerek kiemelt szerepet játszanak. Az imidazolin I_1 -receptor-agonista rilmenidin néhány speciális tulajdonsága kerül áttekintésre az összefoglalóban.

Kulcsszavak: hypertonia, rilmenidin, szívfrekvencia-variabilitás, vérnyomás-variabilitás, baroreflex-szenzitivitás

Effect of rilmenidine therapy on heart rate- and blood pressure variability as well as baroreceptor sensitivity

Finta E.

Summary – The sympathetic nervous system plays an important and widely investigated role in the pathogenesis of the hypertension and its concomitant diseases. Between the several types of antihypertensive drugs which can influence the sympathetic overactivity, centrally acting agents, play an important role. Here some special aspects of the imidazoline I_1 receptor agonist rilmenidine are reviewed.

Keywords: hypertension, rilmenidine, heart rate variability, blood pressure variability, baroreflex sensitivity

Levelezési cím:

Dr. Finta Ervin,
Dél-budai Centrumkórház, Szent Imre
Egyetemi Oktatókórház;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: ervin.finta@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.006>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(2):93-95.

A fokozott szimpatikus aktivitás jelentősége és következményei

A szimpatikus idegrendszer túlzott aktivitása a cardiovascularis morbiditás és mortalitás meghatározó tényezője. Egyrészt emeli a vérnyomás-variabilitást, amely az átlagvérnyomástól független cardiovascularis rizikófaktor, másrészt önmagában is a cardiovascularis mortalitás független prognosztikus faktora (1). A fokozott szimpatikus tónus alapvető szerepet játszik a hypertonia és a szívelégtelenség kialakulásában. Több szervrendszert is károsít. Metabolikus hatásai közé tartozik az inzulinrezisztencia és a dyslipidaemia, strukturális és trophicus hatása révén endotheldiszfunkciót, valamint érfali simaizomsejt- és balkamra-hypertrophiát okoz. Hemodinamikai következményei közé tartozik a tachycardia, az emelkedett verőtérfogat, a koszorúér-kontrakció, csökkent myocardialis oxigénrezerv, a renalis vasoconstrictio, valamint a proaritmiás hatások. Csökkenti a szívfrekvencia-variabilitást (HRV) és a baroreflex-szenzitivitást (BRS), növeli a rövid távú vérnyomás-variabilitást (BPV). Thromboticus és humorális hatásai között megemlítendő a trombocytaaggregáció fokozása, a hematokrit emelkedése, a renin-angiotenzin rendszer aktiválása és a nátriumretenció (2).

A fokozott szimpatikus aktivitás szerepe a hypertóniában

A fokozott szimpatikus tónus káros szerepe a magasvérnyomás-betegségben széles körben bizonyított. Hypertóniás szülők normotenzív gyermekeiben emelkedett keringő adrenalin- és noradrenalin-szintet mértek (3). A szimpatikus idegrostok fokozott aktivitását dokumentálták életkortól függetlenül primer hypertóniában. Speciális csoportokban is, mint például terhesség indukálta hypertonia vagy izolált szisztolés hypertonia, ugyanez igazolódott. Ugyanakkor a magasvérnyomás-betegséghez társuló metabolikus rizikófaktorok és társbetegségek is fokozott szimpatikus aktivitással járnak (1).

Többek között ezek a megfigyelések vezettek arra a következtetésre, hogy hypertóniában a szimpatikusaktivitás-fokozódás generalizált jelenség, amelynek csökkentése a terápia része kell, hogy legyen.

A szimpatikus idegrendszer túlzott aktivitáscsökkentésének egyik eszköze, a rilmenidin

A rilmenidin centrális hatású, imidazolin I_1 -receptor-agonista, amely dóziszfüggő módon, hatékonyan csökkenti a szimpatikus

idegrendszeri aktivitást az agytörzsi, a perifériás és a renalis I_1 -imidazolin-receptorokon kifejtett agonista hatás miatt, ezáltal tartósan csökkenti mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást. A rilmenidin úgy tartja fenn antihipertenzív hatását, hogy csökkenti a teljes perifériás ellenállást, és eközben nem változik a perctérfogat. Nem okoz szívizomkontraktilitásváltozást, továbbá nem befolyásolja a szívfrekvencia terhelésfüggő változását (4).

Rilmenidin hatása a vérnyomás- és szívfrekvencia-variabilitásra, valamint a baroreflex-érzékenységre

Hypertóniában a szimpatikus hiperaktivitás (5–7) mellett csökkent baroreflex-szenzitivitás (8, 9) és károsodott autonóm idegrendszeri szabályozás is megfigyelhető (10). Ez utóbbinak széles körben elfogadott és használt markere a szívfrekvencia-variabilitás (HRV) (11, 12).

A centrális hatású vérnyomáscsökkentők, köztük az imidazolinreceptor-agonisták, például a rilmenidin (13), a vagustónus növelése és a szimpatikus tónus csökkentése révén is mérséklék a cardialis szimpatikus aktivitást. Mindkét

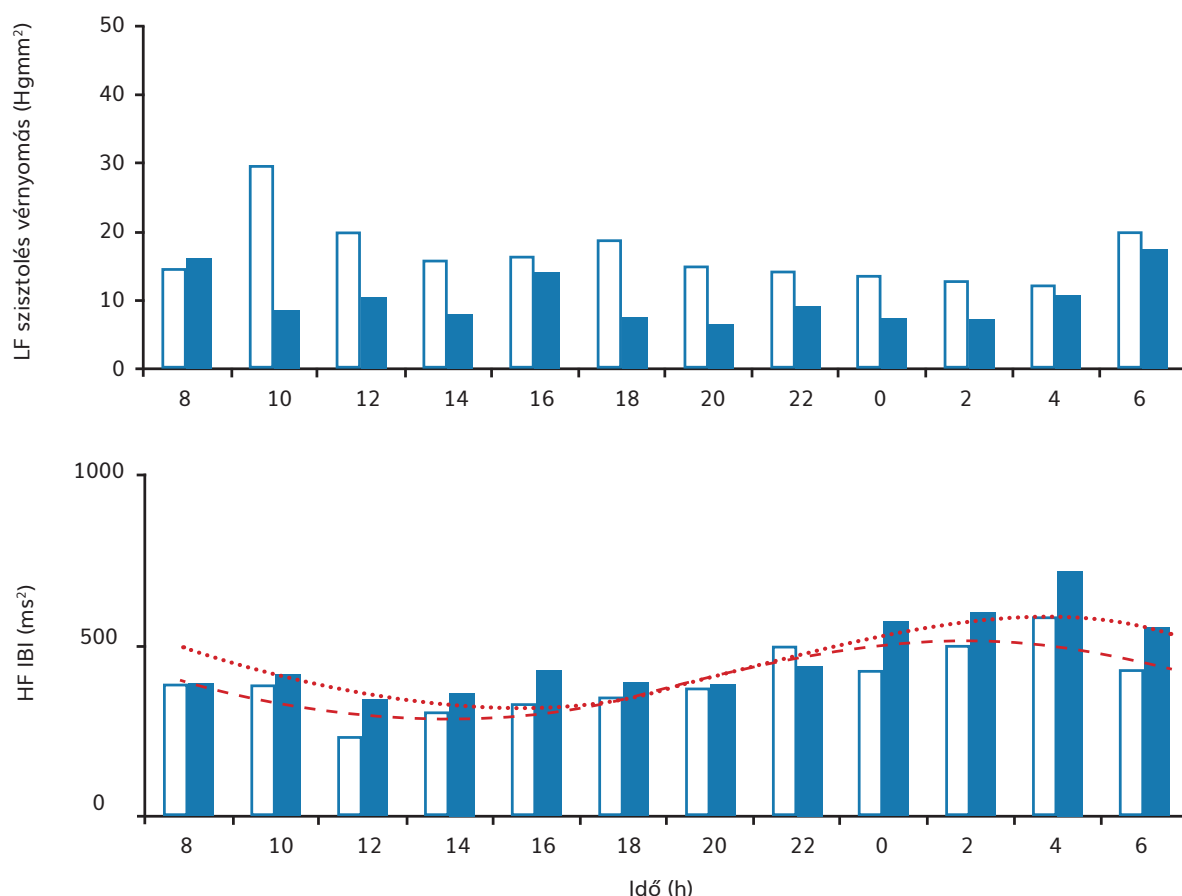
hatás előnyös lehet hypertóniában, ahol a szív szimpatikus afferenciája fokozott, a vagustónus pedig csökkent.

Girard és munkatársai rilmenidin akut hatását vizsgálva a vérnyomás- és szívfrekvencia-variabilitás csökkenését igazolták (14). Rónaszéki és munkatársai szívfrekvencia-variabilitás analízisével bizonyították, hogy a rilmenidin a hypertóniások vegetatív tónusának szimpatikus túlsúlyát csökkenti (15).

Finta és munkatársai Portapres monitorral (16) végzett folyamatos (beat-to-beat) noninvazív vérnyomás-monitorozás során vizsgálták hypertóniás betegek vérnyomásának, rövid távú vérnyomás-variabilitásának és baroreflex-érzékenységeinek változását tartós rilmenidinkezelés hatására (17, 18).

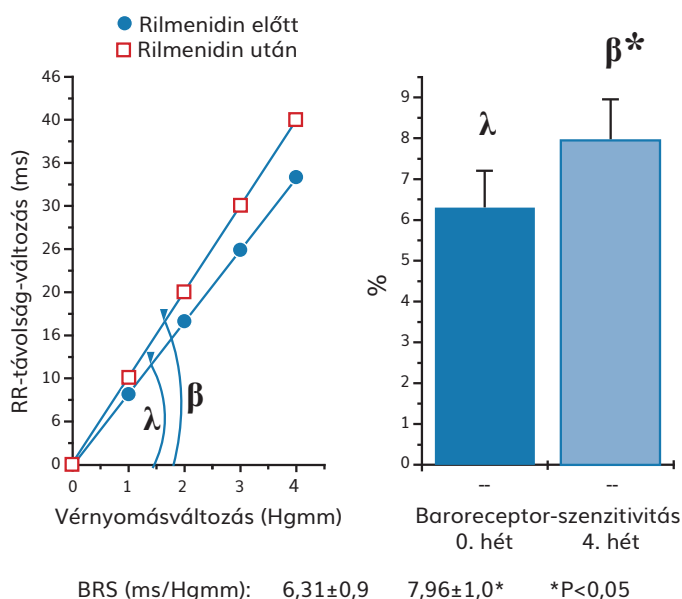
Vizsgálatukban a rilmenidin szignifikánsan csökkentette a 24 órás szisztolés és diasztolés vérnyomást, valamint a pulzusszámot. A vérnyomáscsökkentő hatás különösen a nappali időszakban volt kifejezett, amely tény összefüggésben állhat a centrális szimpatikus tónust gátló hatásával. Ezt bizonyítja a rövid távú szisztolésvérnyomás-variabilitás LF komponensének (a szimpatikus aktivitás markere) csökkenése (1. ábra). Mivel a szimpatikus tónus nappal kifejezettebb, a gátlásából adódó vérnyomáscsökkenés is ekkor a markánsabb.

1. ábra. A szisztolés vérnyomás (BP) alacsony frekvenciájú komponensének (LF = szimpatikus tónus markere) és a szívverések közötti intervallumok (IBI) magas frekvenciájú (HF) komponensének (paraszimpatikus tónus markere) átlaga rilmenidinkezelés előtt (üres oszlopok) és négy hét rilmenidinkezelés után (kék oszlopok). Az illetékt koszinuszgörbék közül a szaggatott vonallal jelölt a kezelés előtti, míg a pontozott vonal a terápia utáni értéket mutatja (18)



Éjjel, a paraszimpatikus tónus dominanciája idején kevésbé érvényesül a szimpatikus idegrendszeri gátlásból adódó vérnyomáscsökkentő hatás. A fentiektől eltérően a baroreflex-érzékenységet (2. ábra) nappal és éjjel egyformán növelte a rilmenidinkezelés, és ehhez hasonlóan egyenletes, 24 órás volt a pulzusszámcsoökkentő hatás is.

2. ábra. A baroreflex-szenzitivitás változása rilmenidinkezelés hatására (17)



Ez a különbség felhívja a figyelmet arra a tényre, hogy a rilmenidin eltérően hat a szimpatikus idegrendszer alaptónusára (tónusos szabályozás) és a reflexek által meghatározott (fázisos szabályozás) aktivitására.

Ennek megfelelően, a rilmenidin vérnyomáscsökkentő hatását a baroreflextől független szimpatikus tónus gátlása adhatja, míg a kezelés során megfigyelt baroreflexérzékenység-növekedés, pulzusszámcsokkenés és a rövid távú szisztolés vérnyomás-variabilitás LF komponensének csökkenése a rilmenidin baroreflexfüggő hatásának következménye lehet. Ez utóbbiak érzékenyebben reagálnak rilmenidinre, mint a tónusos szabályozás alatt lévő vérnyomás (18).

Összefoglalás

A szimpatikus idegrendszer túlzott aktivitása a cardiovascularis morbiditás és mortalitás meghatározó tényezője. A szimpatikus aktivitás egyik mérhető markere a rövid távú vérnyomás-variabilitás, amely önmagában is független cardiovascularis rizikófaktor. Az imidazolin I₁-receptor-agonista rilmenidin centrális és perifériás mechanizmusokon keresztül egyaránt gátolja a túlzott szimpatikus idegrendszeri aktivitást és mérsékli annak káros hatásait. Csökkenti a rövid távú vérnyomás-variabilitást, emeli a szívfrekvencia-variabilitást. Vitathatatlan helye van a szimpatikus túl működéssel járó hypertoniatípusokban, így többek között a túlsúlyos, az elhízott, a cukorbeteg, a perimenopauzális, a stresszes, a vesebeteg, a balkamra-hypertophiás páciensekben, és mivel nagyon jól kombinálható, minden olyan betegben, aki nem érte el a célértéket első vonalbeli szerekekkel.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményt a szerkesztőség a szakfolyóirat szerkesztési elveinek megfelelően lektoráltatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet a szerkesztőség és az Egis Gyógyszergyár Zrt. álláspontjától. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Irodalom

- Mancia G, Grassi G. The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circ Res* 2014;114:1804-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302524>
- Simonyi G. Chronic stress in the development of essential hypertension: role of rilmenidine in the treatment of stress induced hypertension. *Amer J Int Med* 2014;2(1):1-5. <https://doi.org/10.11648/j.ajim.20140201.11>
- Ferrara LA, Moscato TS, Pisanti N, et al. Is the sympathetic nervous system altered in children with familial history of arterial hypertension? *Cardiology* 1988;75:200-5. <https://doi.org/10.1159/000174371>
- Reid JL. Update on rilmenidine: clinical benefits. *Amer J Hypertens* 2001;14:322S-324S. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02239-7](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02239-7)
- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, et al. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988;6:711-7. <https://doi.org/10.1097/00004872-198809000-00004>
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Furlan R, Guzzetti S, Cerutti S. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. *Hypertension* 1991;17:III-36-42. https://doi.org/10.1161/01.HYP.17.4_Suppl.III36
- Greenwood JP, Stocker JB, Mary D. Single-unit sympathetic discharge quantitative assessment in human hypertensive disease. *Circulation* 1999;100:130-10. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.12.1305>
- Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 1969;39:48-54. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.39.1.48>
- Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflex in humans. In: Sheperd JT, Abboud FM (editors): *The cardiovascular system*. Baltimore: Williams and Wilkins Co.; 1983. p. 756-93. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp020320>
- Pagani M, Somers VK, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988;12:600-10. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.12.6.600>
- 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. *Eur Heart J* 1996;17, 354-81.
- Parati G, Di Rienzo M, Groppelli A, Pedotti A, Mancia G. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension. In: Malik M, Camm AJ (editors): *Heart rate variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1995. p. 467-78.
- Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. *Pharmacol Ther*. 2002;93(1):1-35. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(01\)00170-X](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(01)00170-X)
- Girard A, Fevrier B, Elghozi JL. Cardiovascular variability after rilmenidine challenge: assessment of acute dosing effects by means of spectral analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:366-71. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1995.tb00511.x>
- Rónaszéki A. Monoterápiás rilmenidin (Tenaxum) antihypertensív hatása a szimpatikus tónusra gyakorolt befolyás tükrében mérsékelt hypertoniás betegekben. Hazai multicentrikus vizsgálat. *Hypertonia és Nephrologia* 2003;7(3-4):184-8.
- Alföldi S, Finta E. Folyamatos (beat to beat) ambuláns vérnyomás-monitorozás hypertoniában: az első ambuláns ujjpletysmographiás vérnyomásmonitor, a Portapres. In: Farsang Cs. (szerk.): *A hypertonia kézikönyve* (II. kiadás) 205-10. Budapest: Medintel; 2002.
- Finta E, Alföldi S, László F, et al. Rilmenidine hatása hypertoniások szívfrekvencia-variabilitására és spontán baroreflex-érzékenységére. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8(2):96-100.
- Finta E, Laude D, Alföldi S, et al. Effects of rilmenidine on 24-h rhythmicity of blood pressure and spontaneous baroreflex sensitivity in essential hypertensive subjects. *J Hypertens* 2006;24:1619-25. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000239298.63377.db>