

Postavení moxonidinu v léčbě hypertenze

Jan Vachek

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
Interní oddělení Klatovské nemocnice a. s.

Moxonidin je perorální antihypertenzivum ze skupiny sympatolytik II. generace. U pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí snižuje moxonidin krevní tlak (TK) stejně efektivně jako většina antihypertenziv první volby, pokud je použit v indikovaných případech v monoterapii, a je také účinnou doplňkovou léčbou v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Zlepšuje metabolický profil u pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus nebo zhoršenou glukózovou tolerancí, je velmi dobře snášen, má nízký potenciál pro lékové interakce a je podáván v jedné denní dávce. Moxonidin je dobrou volbou především v léčbě pacientů s těžšími formami hypertenze, zejména jako doplňková léčba u pacientů s metabolickým syndromem a nemocných s výraznější psychickou tenzí.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, sympatický nervový systém, sympatolytika, moxonidin, metabolický syndrom.

The use of moxonidine in the treatment of arterial hypertension

Moxonidine is an oral antihypertensive drug from the group of 2nd generation sympatholytics. In patients with mild to moderate hypertension, moxonidine lowers blood pressure (BP) as effectively as most first-line antihypertensives when used as monotherapy – if appropriate, and is also an effective adjunctive therapy in combination with other antihypertensives. It improves metabolic profile in patients with hypertension and diabetes mellitus or impaired glucose tolerance, is very well tolerated, has a low potential for drug interactions and is administered in a single daily dose. Thus, moxonidine is a good choice especially in the treatment of patients with more severe forms of hypertension, especially as adjunctive therapy in patients with metabolic syndrome or with mental stress.

Key words: arterial hypertension, sympathetic nervous system, sympatholytics, moxonidine, metabolic syndrome.

Úvod

Arteriální hypertenze představuje nejčastější onemocnění kardiovaskulárního ústrojí. Jde o rizikový faktor řady kardiovaskulárních komplikací – ischemické choroby srdeční (ICHS), cévních mozkových příhod (ischemických i hemoragických), fibrilace síní, chronického srdečního selhání a dalších. V České republice je hypertenze přítomna až u 40 % osob ve věku 25–64 let, řada nemocných však není diagnostikována a cílových hodnot krevního tlaku dosahuje jen necelá třetina léčených hypertoniků (1, 2). V celosvětovém měřítku představuje arteriální hypertenze hlavní příčinu úmrtí (10,4 milionu úmrtí ročně). V roce 2010 trpělo hypertenzí odhadem 1,39 miliardy osob (3).

Předpokladem dosažení cílových hodnot TK je efektivní terapie hypertenze. Asi 70 % hypertoniků vyžaduje kombinační léčbu hypertenze, nejpozději jako třetí léčivo by mělo být přidáno diuretikum (2).

V současnosti je patrný příklon k metabolicky výhodným či alespoň neutrálním léčivům, mezi něž řadíme blokátory systému renin-angiotenzin, blokátory vápníkových kanálů, indapamid a také sympatolytika II. generace. Na moderní antihypertenziva jsou kladeny v současnosti i další požadavky – dobrá tolerance, jednoduché dávkování – ideálně 1x denně – a možnost kombinace s ostatními skupinami antihypertenziv.

Arteriální hypertenze a metabolický syndrom

Je dlouho známo, že arteriální hypertenze je často asociována s různými antropometrickými a metabolickými abnormalitami, jako je abdominální obezita, hypertriglyceridemie, snížení HDL cholesterolu, porucha glukózové tolerance, rezistence vůči inzulinu a hyperurikemie. Tato konstelace je dnes chápána jako samostatná entita (metabolický syndrom) (4). Jeho výskyt se v celosvětovém měřítku zvyšuje souběžně

s nárůstem nadváhy a obezity a dosahuje až epidemických rozměrů. Existují četné důkazy, že metabolický syndrom je spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality. Lze předpokládat, že zvýšené kardiovaskulární riziko spojené s metabolickým rizikem u hypertenzních pacientů může být do značné míry zprostředkováno zvýšenou prevalencí preklinických kardiovaskulárních a renálních změn, jako je hypertrofie levé komory, ateroskleróza magistrálních tepen zásobujících mozek, snížení elasticity aorty, hypertenzní retinopatie a mikroalbuminurie. Hypertonici s metabolickým syndromem vykazují častěji než pacienti bez metabolického syndromu tyto časné známky orgánového poškození, z nichž většina je považována za významný nezávislý prediktor kardiovaskulárních příhod (5).

Sympatický nervový systém představuje jednu ze dvou komponent autonomního nervového systému. Obě tyto komponenty se účastní regulace krevního tlaku. Zvýšení aktivity sympatiku může být způsobeno např. stresem, nikotinismem, sedavým způsobem života, obezitou a také řadou dalších onemocnění (např. renální selhání). Vystupňovaná aktivita sympatiku pak ovlivňuje klíčové regulační osy (hypotalamo-hypofyzární, noradrenalinové a renin-angiotenzinové), které se podílejí na patofyziologii arteriální hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění. Zvýšená aktivita sympatiku vede ke konstrikci cév, zvyšuje periferní vaskulární rezistenci a v důsledku toho krevní tlak. Vedle toho způsobuje tachykardii a zvyšuje srdeční kontraktilitu. Dochází též ke vzniku hypertrofie levé komory, cévní stěny i hypertrofií glomerulů. Zvýšená aktivita sympatiku bývá doprovázena aktivitou renin-angiotenzinového systému a zvýšením sekrece kortizolu. Společným důsledkem aktivace sympatiku a renin-angiotenzinového systému je retence sodíku, hypervolemie, vazokonstrikce, remodelace tepen, endotelová dysfunkce, rozvoj rezistence vůči inzulinu a prokoagulační stav (zvýšení agregace trombocytů, snížení fibrinolytické aktivity). Výsledkem je akcelerace aterosklerózy, vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací včetně náhlé srdeční smrti. Snadno detekovatelným projevem zvýšené aktivity sympatického nervového systému je tachykardie, která je spojena se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Známá skutečnost, že v ranních hodinách často dochází ke vzniku infarktu myokardu a cévních mozkových příhod, je rovněž dávana do souvislosti s hyperaktivitou sympatického nervového systému a zvýšenou sekrecí katecholaminů v ranních hodinách (6, 7, 8).

Snížení aktivity sympatického nervového systému tedy představuje možnost léčby arteriální hypertenze a snížení rizika výše popsanych změn. Sympatolytika (antisympatotonika) jsou terapeuticky užívána od 50. let 20. století. Sympatolytický efekt dvou prvních zástupců byl zjištěn víceméně náhodně – reserpin byl využíván jako neuroleptikum, clonidin byl zkoumán jako potenciální nazální dekonstescens (9).

Podávání sympatolytik I. generace (reserpin, alfa methyldopa, klonidin, guanfacin) je spojeno s vysokým výskytem nepříjemných nežádoucích účinků. V terapii arteriální hypertenze již nehrají prakticky žádnou roli, výjimkou je použití alfa methyldopy v terapii hypertenze v těhotenství. Clonidin se v České republice běžně k terapii arteriální hypertenze neužívá, využíván je jen v podmínkách jednotek intenzivní péče jako sympatolytikum – například při terapii hypertenzní krize, jako adjuvans k analgosedaci pacientů v intenzivní péči nebo k terapii

odvykacích stavů. K dispozici je jen v rámci specifického léčebného programu.

K terapii arteriální hypertenze se ze sympatolytik užívají prakticky jen zástupci 2. generace (moxonidin, rilmenidin). Aktuálně je užíván nejvíce moxonidin, jehož význam v současnosti narůstá – především jako součásti kombinační léčby arteriální hypertenze (15).

Moxonidin je centrálně působící antihypertenzivum ze skupiny selektivních agonistů imidazolových (I1) receptorů, při jehož podávání dochází k snížení aktivity sympatiku. Imidazolové receptory se nacházejí např. v mozkovém kmeni (retikulární formaci) a jiných částech mozku, v ledvinách a na trombocytech. Stimulace imidazolových receptorů typu 1 (I1) snižuje centrálním mechanismem aktivitu sympatiku a snižuje reabsorpci sodíku v ledvinách (natriuretický účinek). Selektivní agonisté imidazolinových receptorů (jako např. moxonidin) jsou lépe tolerováni než ti, kteří působí prostřednictvím alfa-2 receptorů (alfa-methyldopa, clonidin) – aniž by však byl antihypertenzní účinek slabší (10).

Farmakodynamické vlastnosti moxonidinu

Dochází k vazodilataci a snížení periferní vaskulární rezistence, snížení enddiastolického a endsystolického objemu levé komory, po několikaměsíční terapii i k remodelaci hypertrofie levé komory (v důsledku snížení stimulace srdce sympatikem). Na rozdíl od clonidinu neovlivňuje moxonidin minutový objem srdeční. Vzhledem k minimální afinitě k centrálním alfa 2 receptorům bývá sedativní vliv pozorován jen velmi vzácně, stejně jako xerostomie. Bylo pozorováno zlepšení rezistence vůči inzulinu.

Dále dochází ke snížení sympatické stimulace sekrece reninu a katecholaminů, stejně jako sympatikem stimulované reabsorpce vody a sodíku v ledvinách. Klesá sekrece vazopresinu, snižuje se riziko mikroalbuminurie. Dochází ke zlepšení metabolických parametrů (glykemie, lipidogram).

V placebem kontrolované studii moxonidin snížil TK efektivněji než placebo a jeho účinek na krevní tlak byl podobný enalaprilu. Jiné studie neprokázaly žádný statistický rozdíl mezi moxonidinem a hydrochlorothiazidem, atenololem a nifedipinem (11).

Farmakokinetické vlastnosti moxonidinu

Po perorálním podání se moxonidin rychle vstřebává. U člověka se absorbuje přibližně 90% perorálně podané dávky. Příjem potravy neovlivňuje farmakokinetiku moxonidinu. Nedochází k first-pass efektu a biologická dostupnost je 88%. Průměrný plazmatický poločas eliminace je 2,2 až 2,3 hodiny a renální poločas je 2,6 až 2,8 hodiny. Diskrepanci mezi krátkým eliminačním poločasem a spolehlivým 24hodinovým efektem lze vysvětlit silnou vazbou na receptory (tzv. deep compartment). Při renální insuficienci se eliminační poločas prodlužuje (12).

Dávkování a praktické zkušenosti s terapií moxonidinem

Léčba má být zahájena nejnižší dávkou moxonidinu (0,2 mg ráno), v případě nedostatečného efektu lze dávkování dále zvýšit na 0,6 mg denně (rozděleně – ráno a večer). Neměla by být překročena jednotlivá

dávka 0,4 mg moxonidinu a denní dávka 0,6 mg moxonidinu. U pacientů s renální insuficiencí (eGFR nad 30 ml/min) je doporučena maximální denní dávka 0,4 mg, při eGFR pod 30 ml/min by moxonidin neměl být podáván.

Dosud nebyl po přerušení léčby moxonidinem pozorován rebound fenomén na krevní tlak. Je-li však moxonidin podáván současně s betablokatory a léčba oběma léky má být ukončena, vysazuje se betablokátory jako první a pak po několika dnech moxonidin.

Opatrnost je nutná, pokud má pacient v anamnéze nestabilní anginu pectoris, závažné onemocnění koronárních tepen nebo angio-neurotický edém.

Protože ve studii MOXCON byla u pacientů se srdečním selháním pozorována zvýšená úmrtnost ve srovnání s léčbou placebem, je moxonidin kontraindikován u pacientů se srdečním selháním, stejně jako u pacientů s bradykardií nebo převodní poruchou (13).

O použití moxonidinu během těhotenství neexistují žádné písemné údaje. Několik dokumentovaných těhotenství sledovaných na berlínském specializovaném pracovišti (Poradenské centrum pro embryonální toxikologii) neprokázalo žádné zvýšené riziko malformací nebo malformačních vzorců. Zodpovědné posouzení rizik není v současné době možné. Během kojení je podávání moxonidinu kontraindikováno, protože moxonidin pravděpodobně přestupuje do mateřského mléka a mohl by vést k sedaci kojence (12, 14).

Kazuistika

Úspěšné použití moxonidinu v kombinaci léčbě i v monoterapii hypertenze dokumentují následující dvě krátké kazuistiky.

V prvním případě šlo o tehdy 48letou pacientku, profesí učitelku na základní škole, nekuřačku, která byla odeslána od praktického lékaře pro obtížně korigovatelnou arteriální hypertenzi a intoleranci řady antihypertenziv (kašel po ACE inhibitech, křeče po diuretikách, periferní otoky po všech blokátorech kalciových kanálů – nejvíce po amlodipinu). Vedle toho netolerovala statiny. Nebyla přítomna porucha renální funkce, z laboratorních parametrů bylo nejnapadnější zvýšení LDL cholesterolu (3,07 mmol/l) a lehce nadhraniční lačná glykemie (5,7 mmol/l). Sonografické vyšetření karotid i ledvin a echokardiografické vyšetření neprokázalo patologii. Při 24hodinovém měření TK byl

přítomen noční pokles TK. Stav byl uzavřen jako esenciální hypertenze s výraznou psychogenní složkou. Pacientce byl nakonec nasazen telmisartan v dávce 80 mg/d a moxonidin (postupně vytitrován na 0,3 mg/d). Nemocná je dosud kontrolována ve tříměsíčních intervalech, metabolické parametry se upravily (i když k úpravě lipidogramu přispěl i námi doporučený extrakt z červené rýže, který pacientka toleruje na rozdíl od všech vyzkoušených statinů bez problémů). TK v ordinaci i při kontrolním ABPM je v doporučených hodnotách a pacientka terapii velmi dobře toleruje, dále spontánně udává zlepšení stavů neklidu, takže nepotřebuje ani dříve příležitostně užívané benzodiazepiny.

V druhém případě šlo o 36letou pacientku referovanou gynekologem pro záchyt arteriální hypertenze I. st. dle WHO. Pacientka tehdy kouřila 6 cigaret denně, neužívala hormonální antikoncepci, byla přítomna obezita II. stupně. V tehdejší době pracovala jako operátorka výroby na směny. Farmakologická/alergická anamnéza: Netolerovala betablokatory (nasazené PL) – pro chladná akra, kombinaci ACE inhibitor/amlodipin vysadila pro pocit otoku a po přečtení nežádoucích účinků. Diuretika nebyla zkoušena pro předpokládané nepříznivé ovlivnění parametrů metabolického syndromu.

Laboratorní a zobrazovací vyšetření neprokázala významnou patologii.

Po složitější dohodě s pacientkou byl nakonec zvolen moxonidin v cílové dávce 0,4 mg/d, který pacientka tolerovala (a dosud toleruje) velmi dobře a neudává žádné nežádoucí účinky. V současnosti užívá pouze moxonidin v monoterapii a TK je v cílovém rozmezí. Po seznámení s novým partnerem přestala kouřit a redukovala bez většího úsilí do pásma obezity I. st.

Závěr

V případě moxonidinu jde o účinné a dobře tolerované antihypertenzivum, využitelné jak v kombinaci, tak (méně často) i v monoterapii. Výhodou moxonidinu je spolehlivý efekt umožňující podávání 1x denně. Terapie moxonidinem je spojena s potenciálním příznivým ovlivněním více komponent metabolického syndromu, což je v souladu s aktuálním trendem preference metabolicky příznivých či alespoň neutrálních antihypertenziv. Zkušenost dále ukazuje, že moxonidin je pro své mírně sedativní účinky vhodný u pacientů s psychickou tenzí.

LITERATURA

- Widimský J, Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Vnitř Lék 2018; 64: 771–796.
- Hradec J. Klinické charakteristiky a farmakoterapie nemocných s chronickou ischemickou chorobou srdeční v České republice v roce 2018 – výsledky průřezového průzkumu. Medicína pro promoci 2019; 20: 225–231.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation. 2016; 134: 441–450.
- Mulé G, Cottone S, Nardi E, Andronico G, Cerasola G. Minerva Cardioangiol. 2006; 54(2): 173–194.
- Mulé G, Cerasola G. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006; 8(3): 195–201.
- Balasubramanian P, Hall D, Subramanian M. Sympathetic nervous system as a target for aging and obesity-related cardiovascular diseases. Geroscience. 2019; 41(1): 13–24. doi:10.1007/s11357-018-0048-5
- AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, Scuteri A, Najjar SS, Ferrucci L, Lakatta EG. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension. 2013; 62(5): 934–941.
- Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol Rev. 1994; 74(2): 323–364.
- Lüllmann, Mohr, Wehling: Pharmakologie und Toxikologie. (15. Auflage, 2006)
- Fenton C, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Moxonidine: A review of its use in essential hypertension. Drugs 2006; 66: 477–496.
- Küppers H, Jäger BA, Luscik J, Gräve M, Hughes P, Kaan EC. Placebo and enalapril-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine in mild to moderate hypertension. Zitiert bei Prichard BNC, Graham BR. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 27(Suppl 3): 38. 10.
- Krentz AJ, Evans AJ. Selective imidazoline receptor agonists for metabolic syndrome. Lancet 1998; 351: 152
- The MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail 2003; 5: 659–667.
- Platná SPC jednotlivých přípravků s moxonidinem (www.sukl.cz)
- Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2021. Thomas Karow (Verlag), 2020 | 29. Auflage.