

Postavenie moxonidínu v liečbe pacientov s kardiometabolickým rizikom

A. Dukát, M. Wawruch, L. Gašpar, M. Čaprnda, P. Minárik, P. Sabaka

Súhrn

Pacient s prítomným metabolickým syndrómom predstavuje v súčasnosti každodennú súčasť klinickej praxe. Hypertenzia je súčasťou metabolického syndrómu a pri výbere antihypertenzíva je potrebné brať do úvahy jednotlivé jej zložky tak, aby bola z hľadiska dlhodobej liečby metabolicky neutrálna. V poslednej dobe dochádza znovu ku renesancii použitia centrálnych antihypertenzív, zvlášť v kombinovanej antihypertenzívnej liečbe. Potreba dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku, zvlášť v skupinách pacientov s vysokým prípočítateľným rizikom, z hľadiska orgánovej ochrany vedie ku potrebe efektívnej kombinovanej antihypertenzívnej liečby. Agonisty I-1 receptorov v tejto liečbe môžu priniesť potrebný aditívny účinok.

Kľúčové slová

hypertenzia – metabolický syndróm – farmakoterapia

Summary

Place of moxonidine in the treatment of patients with cardiometabolic risk. Patient with present metabolic syndrome represents a case of typical daily clinical praxis. Hypertension is a part of metabolic syndrome and in choosing of antihypertensive drugs components of metabolic syndrome have to be considered and from the long-term point of view they should be metabolic neutral. In the last years it comes to the renaissance of use of central acting drugs, preferably in combined antihypertensive therapy. Necessity of reaching the target levels of blood pressure, mainly in the groups of patients with high added cardiovascular risk, from the point of organoprotection, leads to more effective combined antihypertensive treatment. I-1 receptor agonists may bring the necessary additive effect of this therapy.

Keywords

hypertension – metabolic syndrome – pharmacotherapy

Miesto centrálné účinkujúcich antihypertenzív (pôsobiacich na imidazolínové I-1 receptory), menovite moxonidínu a rilmenidínu, v liečbe pacientov s hypertenziou už bolo na tomto mieste rozvedené [1,2]. Okrem týchto skupín pacientov sú však z hľadiska klinického významné aj metabolické účinky tejto skupiny antihypertenzív. Tým, že antihypertenzívna liečba je dlhodobá (vlastne celoživotná), je metabolická neutralnosť antihypertenzív zvlášť dôležitá. Keďže uvedené antihypertenzíva menia inzulínovú citlivosť (významne zvyšujú inzulínovú citlivosť až o 25 %), ich miesto, ako skupiny antihypertenzív, sa posúva ku indikácii pre rizikových pacientov s metabolickým syndrómom [3]. Obe spomenuté antihypertenzíva, moxonidín

a rilmenidín, sa od seba mierne líšia. Rilmenidín je oxazolínový derivát, ktorý pôsobí na vazomotorické centrá ako v predĺženej mieche, tak aj na periférii (napr. i na obličkách). Ovplyvňuje s vyššou selektivitou imidazolínové receptory než mozgové alfa 2 adrenergne receptory. Jeho antihypertenzívny účinok závisí na dávke a prejavuje sa ako v stojí, tak i poležiačky, v pokoji i pri telesnom zaťažení [3]. Dávkovanie je možné jedenkrát až dvakrát denne (1 mg) a nemá vyznačený rebound fenomén. V liečebnej dávke nepôsobí negatívne na metabolizmus tukov a cukrov, srdcový výdaj i renálne funkcie. Moxonidín pôsobí predovšetkým na centrálny nervový systém a selektívne sa viaže na I-1 receptory v moz-

govom kmeni. Znižuje aktivitu sympatika, systémovú cievnu rezistenciu, a tým znižuje krvný tlak. Má nižšiu afinitu ku centrálnym alfa 2 adrenoreceptorom. Vedľajšie nežiaduce účinky centrálné pôsobiacich antihypertenzív, ako napríklad sucho v ústach a únavnosť, sú spôsobené interakciou s alfa 2 adrenoreceptormi. Keďže moxonidín má vyššiu selektivitu pre imidazolínové receptory, vedľajšie nežiaduce účinky sú pri liečbe menej vyznačené. U moxonidínu sa teda uvádza, že chýbajú nežiaduce účinky nemetabolické (sucho v ústach a útlm), a u rilmenidínu chýbanie negatívnych metabolických a kardiovaskulárnych účinkov [3]. Táto skupina antihypertenzív zažíva v klinickej praxi svoju renesanciu [4].

Obe spomenuté látky pôsobiace ako agonisty imidazolínových I-1 receptorov boli porovnané z hľadiska účinnosti a znášateľnosti ako látky novej generácie centrálnych antihypertenzív v monoterapii v bežnej francúzskej klinickej praxi [5]. Do sledovania bolo zahrnutých 200 pacientov s miernou a stredne ťažkou hypertenziou (priemerného veku 54 + 10 rokov, 115 mužov a 65 žien). Počiatočná dávka bola 0,2 mg moxonidínu a 1 mg rilmenidínu 1krát denne, ktorá mohla byť po mesiaci liečby titrovaná na dvojnásobok. Titrácia moxonidínu dávala flexibilitu od 0,2 do 0,4 mg raz denne. Obe sledované látky porovnateľne znížili hodnoty diastolického krvného tlaku, kým moxonidín viedol ku významnejšiemu ovplyvneniu systolického krvného tlaku v porovnaní s rilmenidínom [5]. Prítom viac než polovica sledovaných pacientov musela dávku v monoterapii zvýšiť na dvojnásobok. Zdvojenie dávky nebolo sprevádzané vyšším výskytom vedľajších nežiadúcich účinkov, zmenami v biochemických parametroch či na EKG krivke. Obe látky sú porovnateľné a predstavujú dnes terapeutickú voľbu hypertenzie zvlášť v skupine pacientov s metabolickým syndrómom pre ich výhodné kardiometabolické vlastnosti.

V bežnej nemeckej klinickej praxi bola vykonaná štúdia CAMUS [6]. (Camus prvýkrát popísal syndróm inzulínovej rezistencie ešte v roku 1966) [7]. Syndróm diagnostikovaný podľa kritérií WHO je spojený s 2,5 – 3krát vyšším relatívnym rizikom úmrtí na kardiovaskulárne ochorenie [8]. U týchto pacientov je tiež vyššia pravdepodobnosť rozvoja diabetu 2. typu [9,10]. V tejto skupine pacientov sa z uvedených dôvodov tiež zdôrazňuje potreba tesnejšej kontroly krvného tlaku [11]. V štúdiu CAMUS bola sledovaná veľká vzorka 4 005 pacientov s esenciálnou hypertenziou, nadváhou či obezitou a metabolickým syndrómom. U 98 % z nich boli získané údaje na hodnotenie, pričom doposiaľ chýbali údaje zo vzorky pacientov s hypertenziou spolu s metabolickým syndrómom,

v dvojmesačnej liečbe s moxonidínom. Cieľových hodnôt krvného tlaku (podľa národných odporúčaní) [12] bolo dosiahnutých u 30,5 % nediabetických pacientov a u 3,6 % pacientov s diabetes mellitus. Podiel pacientov liečených kombinovanou antihypertenzívnou liečbou u pacientov s metabolickým syndrómom bol 81,1 % v porovnaní s 63,3 % u ostatných pacientov s hypertenziou. V priemere sa podarilo znížiť hodnoty systolického krvného tlaku o 26 mmHg a diastolického o 13 mmHg. Potvrdila sa známa platnosť zákona východiskovej hodnoty: k najväčšiemu zníženiu krvného tlaku pri liečbe moxonidínom došlo u pacientov s najvyššími východiskovými hodnotami krvného tlaku.

VÝCHODISKOVÉ HODNOTY

K najväčšiemu zníženiu krvného tlaku pri liečbe moxonidínom došlo u pacientov s najvyššími východiskovými hodnotami krvného tlaku. Nežiaduce účinky boli prítomné u 54 z 4 005 pacientov, čo predstavuje iba 1,3 %. Najčastejšie z nich boli suchosť v ústach (0,5 %) a bolesti hlavy (0,2 %). Ospalosť, závrate a nauzea boli u 1 %. Tento profil vedľajších nežiaducich účinkov bol celkom porovnateľný s placebom. Za zmienku ešte stojí pokles telesnej hmotnosti o 1,4 kg, čo je tiež jedna z výhodných vlastností pri liečbe moxonidínom u pacientov s metabolickým syndrómom [3,6]. Aj v tejto klinickej štúdiu sa ukázal známy fakt veľkých rezerv z hľadiska dobrej kontroly krvného tlaku v populácii.

V multicentrickej, randomizovanej, prospektívnej štúdiu sa porovnali moxonidín (0,2 mg) a metformín (500 mg), oba podávané dvakrát denne u pacientov s miernou hypertenziou a obezitou (BMI nad 27 kg/m²). Štúdia prebehla v ruských podmienkach klinickej praxe [13]. Liečba trvala štyri mesiace a sledovali sa parametre O-GTT a plazmatický inzulín a glykémie u 202 randomizovaných pacientov v dvoch porovnateľných ramenách [13]. Obe liečivá viedli ku zníženiu BMI. Moxonidín významne (p = 0,025) zlepšil inzulínovú

senzitivitu, plochu pod krivkou inzulínémie v porovnaní s metformínom. Plazmatické hladiny glykémie sa v jednotlivých skupinách nelíšili. Hladina HBA_{1C} bola nižšia v skupine liečenej metformínom. Potvrdil sa tak priaznivý vplyv liečby u pacientov s hypertenziou a metabolickým syndrómom [13].

Nedávno boli zverejnené výsledky sledovania z talianskej klinickej praxe z hľadiska sledovanej skupiny antihypertenzív (moxonidínu) [14]. Zamerala sa na sledovanie pacientov s diabetom 2. typu a miernou hypertenziou doposiaľ neliečenou. Sledovala 99 pacientov (50 mužov a 49 žien, 55-ročných s BMI 26,8). Prvé tri mesiace bola stabilizačná liečba moxonidínom v dávke 0,2 mg denne. Po nej boli pacienti randomizovaní do dvoch ramien: moxonidín 0,2 mg dvakrát denne a kombinácii moxonidín 0,2 mg s irbesartanom 150 mg raz denne [14] po dobu ďalších troch mesiacov. Pacienti liečení vyššou dávkou moxonidínu (0,4 mg) mali pri liečbe a sledovaní zlepšené ukazovatele glukózového metabolizmu a plazmatického lipidového profilu v porovnaní s pacientmi liečenými nižšou dávkou moxonidínu s nižšou dávkou irbesartanu. Ukazuje sa, že hyperreaktivita sympatiky (definovaná ako katecholamínerná dysproporcionálna odpoveď na fyziologické potreby) je spojivkom medzi obezitou a hypertenziou. Je potom mediovaná cez zvýšenie leptínu, voľných mastných kyselín a inzulínu [15]. Aktivácia sympatikového nervového systému potom zhoršuje glukózovú toleranciu a zhoršuje inzulínovú rezistenciu [16]. Moxonidín v tejto súvislosti znižuje centrálnu aktivitu sympatikového nervového systému a znižuje cirkulujúce koncentrácie katecholamínov [17]. V experimente týmto mechanizmom znižuje nielen krvný tlak, ale aj hladiny lipidov a inzulínu [18]. V klinickej praxi je jeho použitie u pacientov s metabolickým syndrómom a obezitou výhodnejšie ako liečba metformínom [13,19].

Súčasne platné medzinárodné odporúčania pre liečbu hypertenzie

u pacientov s diabetom uvádzajú, že iníciaľna antihypertenzívna liečba by mala byť zahájená s liečivom, ktoré má dokázaný vplyv na pokles kardiovaskulárnych príhod (ACE-inhibítory, ARB, betablokátoary, diuretiká a antagonisty kalcia) [20]. Avšak zároveň tieto odporúčania tiež uvádzajú, že ak sa uvedené liečivá používajú vo vyšších dávkach, niektoré z nich majú nepriaznivé metabolické vplyvy. Vtedy sa ukazuje byť výhodné siahnuť po centrálne účinkujúcich antihypertenzívach, agonistoch I-1 receptorov. Majú totiž vplyv na telesnú hmotnosť, dyslipidémiu a majú aj glykoregulačné účinky [3].

V súčasnosti sa tiež zdôrazňuje, aby sa pri voľbe a dávkovaní antihypertenzív u pacienta s metabolickým syndrómom a obezitou brali do úvahy niektoré dôležité okolnosti [20–22]. Použitie dávky liečiv a ich počet by mal byť vyšší (vyšší BMI), pretože je väčší aj distribučný objem u týchto pacientov. Keďže takmer každý pacient s obezitou má aj inzulínovú rezistenciu, je nutné v liečbe vybrať také antihypertenzívum, ktoré zvyšuje inzulínovú citlivosť. Napokon u každého takéhoto pacienta je vysoké riziko vzniku diabetu 2. typu, preto je potrebné v liečbe vybrať liečivo, ktoré má dokázaný vplyv na oddialenie jeho manifestácie (ACE-inhibítory či ARB). Doposiaľ sme nemali dôkazy o tom, že by antihypertenzíva mohli viesť ku zníženiu telesnej hmotnosti. Opačne, pri dlhodobej liečbe betablokátorom dochádza postupne ku vzostupu telesnej hmotnosti. Ako však ukázala už hore spomenutá štúdia CAMUS, liečba moxonidínom viedla ku poklesu telesnej hmotnosti na vzorke u viac než 4 000 pacientov [6]. Redukcia telesnej hmotnosti bola zaznamenaná už po dvoch mesiacoch liečby a u pacientov s najvyšším stupňom obezity. Málo bola vyjadrená u pacientov s normálnou telesnou hmotnosťou. Moxonidín sa teda viac hodí pre liečbu pacientov s hypertenziou s nadváhou alebo obezitou, ktorí reagujú nielen poklesom krvného tlaku (zvl. systolického), ale aj znížením telesnej hmotnosti. Tieto vplyvy sa

nezistili napríklad pri liečbe rilmenidínom, hoci pri jeho použití dochádza ku zvýšeniu hladín adiponektínu [23]. Pacienti s metabolickým syndrómom a obezitou majú aj vyznačenú tendenciu k dyslipoproteinémii. Vplyv liečby agonistov I-1 receptorov, hoci bol v experimente dokázaný, v klinike však nebol významný [24]. Podobne sú kontroverzné aj vplyvy na reguláciu glycidov, tiež sú rozdiely zistené v experimente a v klinike. Chronický účinok liečby však nemá negatívny vplyv na reguláciu glycidov. Táto skupina liečiv teda má celkovo vplyv na glycidy metabolicky neutrálne [3].

V poslednom období dochádza teda ku renesancii použitia centrálne účinkujúcich antihypertenzív ako liečiv v kombinovanej antihypertenzívnej liečbe [4]. Je to pre narastajúcu proporciu pacientov s metabolickým syndrómom, nadváhou alebo obezitou. Agonisti I-1 receptorov sú lieky metabolicky aktívne, sú účinnými antihypertenzívami ako v monoterapii, tak zvlášť v ich kombinácii.

Významný je vplyv na zníženie telesnej hmotnosti u pacientov s obezitou [6] a vplyv na zvýšenie metabolicky aktívneho hormónu tukového tkaniva adiponektínu [23]. Predstavujú tak dôležité súčasť nášho liečebného armamentária v klinickej farmakoterapii [25].

Literatúra

1. Dukát A. CYNT - nové antihypertenzívum zo skupiny I-1 imidazolínových receptorových agonistov. *Slov Lekár* 1977; 8(12): 48–49.
2. Dukát A, Minárik P, Čaprdá M et al. Kombinovaná antihypertenzívna liečba. Majú v nej miesto aj centrálne účinkujúce antihypertenzíva? *Súč Klin Pr* 2008; 2: 4–7.
3. Svačina Š. Metabolické účinky blokátora imidazolínových receptorů. *Farmakoterapie* 2006; 6: 665–668.
4. van Zwieten PA. The renaissance of centrally acting antihypertensive drugs. *J Hypertens Suppl* 1999; 17(3): S15–S21.
5. Camilleri G, Portal B, Quiniou G et al. Comparison of the antihypertensive efficacy of and tolerance to two imidazoline receptor agonists: moxonidine and rilmenidine in monotherapy. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2001; 50(3): 169–174.
6. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with

the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Human Hypertens* 2004; 18(9): 669–675.

7. Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisynndrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1966; 33(1): 10–14.
8. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539–553.
9. Grossman E, Messeri FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1966; 125(4): 304–310.
10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21): 2709–2716.
11. UKPDS group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703–713.
12. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17(2): 151–183.
13. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 456–465.
14. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A et al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Ther* 2007; 29(4): 602–610.
15. Montani JP, Antic V, Yang Z et al. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (Suppl 2): S28–S38.
16. Emsberger P, Koletsky RJ, Friedman JE. Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 411–428.
17. Schachter M. Metabolic effects of moxonidine and other centrally acting antihypertensives. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1(6): 317–322.
18. Emsberger P, Koletsky RJ, Collins LA et al. Sympathetic nervous system in salt-sensitive and obese hypertension: Amelioration of multiple abnormalities by a central sympatholytic agent. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10 (Suppl 1): 275–282.
19. Almazov VA, Shlyakhto EV, Yv B et al. Insulin resistance and arterial hypertension. The influence of moxonidine and metformin therapy. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl 2): S12. Abstract 28.6.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560–2572.

- 21.** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486–2497.
- 22.** American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S4–S42.
- 23.** Nowak Ł, Adamczak M, Wiecek A. Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine

increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18(11): 1470–1475.

- 24.** Velliquette RA, Kossover R, Previs SF. Lipid lowering actions of imidazoline antihypertensive agents in metabolic syndrome X. *Naunin Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006; 372(4): 300–312.
- 25.** Widimský J, Sirotiaková J. Efficacy and tolerability of rilmenidine compared with isradipine in hypertensive patients with features of metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(7): 1287–1294.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC¹
 doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.²
 doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, PhD.¹
 MUDr. Martin Čaprnda, PhD.¹
 MUDr. Peter Minárik¹
 MUC. Peter Sabaka¹

¹II. Interná klinika LF UK
 a FNSP Bratislava
²Farmakologický ústav LF UK Bratislava
 andrej.dukat@faneba.sk