

# Centrálne pôsobiace antihypertenzíva, metabolický syndróm a inzulínová rezistencia

J. Hromec

## Súhrn

Arteriálna hypertenzia pri metabolickom syndróme predstavuje závažný klinický i farmakoterapeutický problém. Do popredia záujmu sa dostávajú liečivá, ktoré okrem účinku hypotenzívneho majú aj pozitívny efekt na viaceré metabolické odchýlky. Inzulínová rezistencia je esenciálnym problémom týchto pacientov a jej ovplyvnenie by malo byť základom každej efektívnej liečby. Pozitívne pôsobia najmä liečivá ovplyvňujúce systém RAA, ako aj centrálne pôsobiace antihypertenzíva. V práci uvádzame ich výhody i indikácie pri liečbe arteriálnej hypertenzie jednak všeobecne, jednak špeciálne pri metabolickom syndróme.

## Kľúčové slová

arteriálna hypertenzia – centrálne pôsobiace antihypertenzíva (CPAH) – metabolický syndróm – inzulínová rezistencia – indikácie pre liečbu CPAH

## Summary

**Centrally acting antihypertensives, metabolic syndrome and insulin resistance.** Arterial hypertension in patients with metabolic syndrome is a very serious clinical and pharmacotherapeutic problem. The medicines that, in addition to their antihypertensive effect, positively affect a range of metabolic abnormalities are at the forefront of interest. Insulin resistance is an essential problem in these patients and management of insulin resistance should be the basis of any effective treatment. Positively contributing are the drugs affecting the R-A-A system as well as the centrally acting antihypertensives. In this paper, we discuss the advantages of these medicinal products as well as their indications in the treatment of arterial hypertension in general, and in patients with metabolic syndrome in particular.

## Keywords

arterial hypertension – centrally acting antihypertensives (CAAH) – insulin resistance – indications for treatment with CAAH

Už viac rokov sa v odbornej literatúre a na viacerých vedeckých diskuzných fórach vedú intenzívne diskuzie o mieste centrálne pôsobiacich antihypertenzív (CPAH) v liečbe arteriálnej hypertenzie. Najčastejšie oscilujú dve otázky:

Sú CPAH alternatívou a/alebo doplnkovou liečbou?

Kde je vlastne ich miesto v rámci „Guidelines ESC/ESM pre liečbu arteriálnej hypertenzie“?

Po období nadšenia a eufórie najmä v rokoch 1999 – 2002 [1] nastalo akési „vytriezvenie“, resp. útlm v rokoch nasledujúcich a až v súčasnosti sme znovu svedkami akejsi vlny „renesancie“ používania týchto užitočných a sofistikovane pôsobiacich liečiv. Ich história sa datuje do 6. dekády minulého storočia (rezerpín – 1954, metyldo-

pa – 1960, klonidín – 1966, quanfacín – 1975) a napriek tomu, že mali viaceré závažné a neprijemné vedľajšie účinky, bolo napr. v období 1960 – 1980 odličených metyldopou približne 55 miliónov pacientov. Uvedenú 1. generáciu CPAH predstavujú najmä agonisti centrálnych alfa-2 receptorov, zatiaľ čo 2. generácia – moxonidín a rilmenidín – sú prevažne agonisti centrálnych imidazolínových I1 receptorov. Urapidil so svojim kombinovaným účinkom (centrálny agonista 5-HT1A a periférny blokátor alfa-1 receptorov) má svojim spôsobom osobitné postavenie.

Viacere práce Ernsbergera et al [2–4], Briccu et al [5], ale už aj napr. Plänitzta [6] z roku 1984, postupne objasňujú mechanizmus účinku CPAH najmä na centrálnu reguláciu tlaku krvi. V ďalších rokoch sa ukázalo, že pôsobe-

nie na imidazolínové receptory prebieha aj v obličkách a pristupuje k tomu zrejme aj renálna vazodilatácia. Experimentálne sa zistila prítomnosť imidazolínových I1 receptorov aj v srdci (najmä v predsieňach) a moxonidín na ne pôsobí priamo. Z uvedených faktov je zrejme, že účinok CPAH je „viacetážový“ a komplexnejší, než sa pôvodne predpokladalo. Taktiež sa postupne manifestovali také údaje a informácie, že by táto skupina látok mohla spĺňať viaceré požiadavky, ktoré sú kladené na tzv. ideálne antihypertenzívum (viď ďalej).

Nateraz sú k dispozícii viaceré dôkazy o tom, že nadmerná aktivita sympatika je spojovacím článkom medzi vysokým krvným tlakom a rôznymi poruchami, vyskytujúcimi sa súčasne u pacientov s arteriálnou hypertenziou [7,8]. Hypertenziu treba hodnotiť jed-

noznačne ako komplexný syndróm, ktorý v sebe združuje celý rad abnormalít od zvýšenej srdcovej frekvencie cez vysoký hematokrit, nadhmotnosť až obezitu a rôzne metabolické poruchy.

Zvýšená aktivita sympatika sa vyskytuje u viac ako jednej tretiny pacientov a okrem iných faktorov je konštantne spojená aj so zníženou aktivitou parasympatika. Často je sprevádzaná aktiváciou renín-angiotenzínového systému, prokoagulačným stavom a stimuláciou kardiálnej a vaskulárnej hypertrofie. Osobitnou témou by mohla byť inzulinová rezistencia (IR) a metabolický syndróm (MS) [9]. Vysoké hladiny plazmatického inzulínu sú u hypertonikov častým nálezom [10]. U osôb s IR sú potrebné na udržanie normálnej glykémie vyššie hladiny inzulínu. IR je úzko spojená s dyslipidémiou a je významným koronárnym rizikovým faktorom. Predpokladá sa, že alfa-adrenergná vazokonstrikcia môže zapríčiniť inzulinovú rezistenciu, a to najmä zníženým krvným prietokom kostrovým svalstvom. Veľmi dôležitá (z hľadiska rezistencie, ale najmä efektívnej liečby hypertenzie) je interakcia sympatiko-veho a renín-angiotenzínového systému, ktoré sa vzájomne ovplyvňujú a zosilňujú svoje účinky. Tieto interakcie prebiehajú na viacerých úrovniach a sú do nich zapojené viaceré mechanizmy. Vôbec preto neprekvapuje fakt, že pacienti so zvýšenou plazmatickou renínovou aktivitou (PRA) majú súčasne zvýšené hodnoty noradrenalinu [11].

Krátko sa zmienime ešte o syndróme inzulinovej rezistencie (SIR), ktorý je zrejme základnou príčinou MS. Javy, ktoré sú v SIR združené sú veľmi početné a rozmanité. Uvedieme len niektoré z nich:

- glykoregulačné poruchy
- esenciálna hypertenzia (retencia  $\text{Na}^+$ , zvýšený centrálny tonus sympatika...)
- antropometrické zmeny
- hyper LPP-TGL  $\uparrow$ , HDL  $\downarrow$ , VLDL  $\uparrow$  ...
- rôzne koagulačné odchýlky – zmeny PAI1, Fbg, AT III...
- hormonálne odchýlky

- psychické zmeny (stres, depresie, závislosť na jedle ...) + mnoho ďalších.

V našich podmienkach môže MS postihovať až 60 % staršej populácie, takže až 2/3 z nás majú „šancu“, že sa tohto stavu dožijú. Jedná sa v podstate o určitý typ epidémie tohto ochorenia, resp. komplexu určitých patologických zmien, ktoré postihujú podstatnú časť našej populácie.

Už vyššie sme sa zmienili o „ideálnom“ antihypertenzíve, ktoré by malo spĺňať určité parametre. Malo by byť:

- účinné (najmä po dobu celých 24 hod)
- dobre kombinovateľné s inými liečivami
- malo by mať pozitívny (alebo aspoň neutrálny) účinok na metabolizmus – cukry, tuky, kys. močová, kálium...
- malo by mať čo možno najviac ďalších benefitov pre pacienta, ako sú: pozitívny účinok na endotel, nefroprotektia,  $\downarrow$  hypertrofia LK, ovplyvnenie prokoagulačného stavu...
- malo by podporovať adhérenciu pacienta k liečbe, zlepšovať compliance
- a nemalo by byť drahé (farmakoekonomický aspekt liečby, často zložité, musíme tiež brať na zreteľ)...

Je samozrejme, že takéto „kompletne ideálne“ antihypertenzívum zrejme ešte neexistuje, sú však k dispozícii niektoré preparáty, ktoré sa vo viacerých parametroch môžu k nemu aspoň priblížiť.

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva – moxonidín a rilmenidín – sú veľmi vhodné do kombinačnej liečby a ich hlavnými indikáciami sú pacienti s metabolickým syndrómom, diabetom mellitom, ako aj pacienti, ktorí sú v chronickej renálnej insuficiencii (často zaradení do chron. dialyzačného programu) a majú ťažko zvládnuteľné a rezistentné hypertenzie. Z praxe vieme, že sú často neúspešne nastavení na štyri a viac kombinácií vysokodávkovaných antihypertenzív. Taktiež sme sa v klinickej praxi opakovane stretli s tým, že niekedy stačí k takejto liečbe pridať 0,3 – 0,4 mg moxonidínu a zvýšené hodnoty TK sa podarí oveľa lepšie kon-

trolovať, a niekedy dokonca aj normalizovať.

CPAH znižujú nadmernú aktivitu sympatika, periférnu cievnú rezistenciu a redukujú hypertrofiu ľavej srdcovej komory. Zo žiaducich ďalších benefitov je to priaznivé ovplyvnenie viacerých rizikových faktorov, ako sú:

- poruchy metabolizmu glukózy a DM
- poruchy lipidového metabolizmu
- mikroalbuminúria
- dysfunkcia cievného endotelu.

Výrazný je tiež vplyv moxonidínu na zníženie telesnej hmotnosti u pacientov s obezitou (štúdia CAMUS) [12], ako aj vplyv na zvýšenie metabolicky aktívneho hormónu tukového tkaniva – adiponektínu [13].

Moxonidín a rilmenidín sa od seba čiastočne líšia [14,16], pričom moxonidín pôsobí predovšetkým na CNS a viaže sa selektívne na I1 receptory v mozgovom kmeni. K centrálnym alfa-2 adrenoreceptorom má oveľa nižšiu afinitu, z čoho vyplýva aj výrazne menší výskyt nežiaducich účinkov (sucho v ústach, únava...). Výhodou moxonidínu je i možnosť dávkovania rôznych síl so „schodovitým“ zvyšovaním dávky a dávkovaním 1× denne 0,3 alebo 0,4 mg. V prípade potreby vyššej dávky sa odporúča dávkovanie 2 × 0,3 mg moxonidínu denne. V našej praxi sa osvedčili dávky od 0,3 – 0,6 mg/denne.

Ak sa ešte raz vrátíme k veľmi podstatnému vplyvu antihypertenzív na inzulinovú senzitivitu (tab. 1), tak vidíme, že iba zásah do systému renín-angiotenzín-aldosterón a preparáty zo skupiny CPAH predstavujú z dlhodobého hľadiska liečby priaznivý vplyv na pacientov s prítomnou inzulinovou rezistenciou [16–18].

## HYPERTENZIA PRI METABOLICKOM SYNDRÓME

Liečba hypertenzie pri metabolickom syndróme (a teda i SIR) sa líši od liečby „klasickej“ hypertenzie vo viacerých aspektoch:

1. Liečba art. hypertenzie pri MS musí byť jednoznačne „agresívnejšia“;

**Tab. 1. Vplyv antihypertenzív na inzulínovú senzitivitu [15].****Výrazne negatívny účinok**

-10 → -30 % propranolol, metoprolol, atenolol, pindolol, HCTH

**Mierne negatívny účinok**

0 → -10 % isradipin, verapamil, furosemid

**Mierne pozitívny účinok**

0 → +10 % diltiazem, AT1 blokátory

**Pozitívny účinok**

+10 → +15 % ACE inhibitory, karvedilol

**Výrazne pozitívny účinok**

+20 → +25 % prazosin, doxazosin, moxonidín, celiprolol, telmisartan

cieľové hodnoty TK pri diabete by mali byť nižšie než 130/80 mmHg a u proteinúrie dokonca menej než 120/75 mmHg. Skutočnosť je taká, že sa nám to podarí určite u menej než 10 % pacientov.

2. Využívať v zvýšenej miere fixné kombinácie antihypertenzív, resp. také liečivá, ktoré majú komplexnejšie účinky na MS.
3. Každý pacient s MS má vysoké riziko vzniku DM II. typu. V liečbe treba forsírovať také liečivá, ktoré môžu riziko vzniku DM výrazne znižovať.
4. Nepodávať liečivá, ktoré ďalej zhoršujú ďalšie zložky MS, ale naopak podávať také preparáty, ktoré kompenzáciu týchto parametrov zlepšujú.
5. Ďalej treba zohľadniť aj fakt, že niektoré novozavádzané antidiabetiká (DPP-4 inhibitory a inkretínové analógy) výrazne znižujú TK, čo sa môže prejavovať v nižšej potrebe podávania „klasických“ antihypertenzív.

V zmysle uvedeného môžeme určiť indikácie pre centrálné pôsobiace látky (v tomto prípade s fokusáciou na moxonidín) nasledovne:

- kombinovaná liečba arteriálnej hypertenzie
- hypertenzia u metabolického syndrómu (najmä s ohľadom na priaznivé ovplyvnenie IR)
- hypertenzia u renálnej insuficiencie

- hypertenzia u diabetu mellitu, hypertrofiie ľKS
- hypertenzia u stavov spojených so zvýšenou psychickou tenziou, úzkosťou a výraznou neurovegetatívnou labilitou
- monoterapia – použitie alfametyldopy v gravidite.

Čo možno povedať na záver? V úvode som uviedol dve otázky, o ktorých sa v posledných rokoch v odbornej literatúre i na významných vedeckých fórach často diskutovalo. V skutočnosti tých otázok je oveľa viac, ale pokúsime sa na ne aspoň čiastočne odpovedať.

Ad 1. V zmysle nových vedeckých poznatkov sa jednoznačne ukazuje, že CPAH môžu byť ako alternatívou, tak aj doplnkom liečby najmä u pacientov s výraznými metabolickými abnormalitami. Sú ideálne do kombináčnej terapie, zvyšujú senzitivitu na inzulín a majú málo vedľajších účinkov.

Ad 2. Kde je ich miesto v „Medzinárodných odporúčaníach pre liečbu arteriálnej hypertenzie...“, sa neodvážim na tomto mieste určiť. Osobne som presvedčený (a už dlho), že prínos CPAH v liečbe arteriálnej hypertenzie u pacientov s vysokým kardiometabolickým rizikom je stále ešte nedocenený. Zaslúžili by si určite väčšiu pozornosť pri úvahách o možnom rozšírení známeho (zatiaľ) 6-uholníka na 7- či 8-uholník. Poznámam k tomuto len krátky postreh z hypertenziologického kongresu v Miláne z roku 2003 (!), kde sa už o tejto možnosti opakovanne a dlho diskutovalo. Odvtedy ubehlo už 6,5 roka, a zatiaľ sme stále pri úvahách.

**Literatúra**

1. van Zwieten PA. The renaissance of centrally acting antihypertensive drugs. *J Hypertens Suppl* 1999; 17(3): S15-S21.
2. Ernsberger P, Giuliano R, Willette RN et al. Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253(1): 408-418.
3. Ernsberger P, Friedman JE, Koletsky RJ. The I1 – imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl* 1997; 15(1): S9-S23.

tic target in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl* 1997; 15(1): S9-S23.

4. Ernsberger P, Koletsky RJ, Friedman JE. Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9(7): 411-428.

5. Bricca G, Greney H, Zhang J et al. Human brain imidazoline receptors: further characterization with (3H) clonidine. *Eur J Pharmacol* 1994; 266(1): 25-33.

6. Plänitz V. Crossover comparison of moxonidine and clonidine in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27(2): 147-152.

7. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ et al. Elevated sympathetic nerve in borderline hypertensive humans: Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989; 14(2): 177-183.

8. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson KA et al. Hypothesis. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1993; 9: 983-986.

9. van Zwieten PA, Mancia G. The metabolic syndrome – a therapeutic challenge. The Netherlands: Van Zuiden Communications BV 2005.

10. Modan M, Halkin H, Alomg S et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75(3): 809-817.

11. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T et al. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 1993; 21(5): 618-623.

12. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004; 18(9): 669-675.

13. 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.

14. Svačina Š. Metabolické účinky blokátorů imidazolínových receptorů. *Farmakoterapie* 2006; 6: 665-668.

15. Svačina Š. Hypertenzia pri metabolickom syndróme. *Kompendium medicíny* 2009; 7: 2-3.

16. Dukát A, Wawruch M, Gašpar L et al. Postavenie moxonidínu v liečbe pacientov s kardiometabolickým rizikom. *Súč Klin Pr* 2009; 2: 4-7.

17. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25(5): 909-920.

18. Dukát A, Minárik P, Čaprnda M et al. Kombinovaná antihypertenzívna liečba. Majú v nej miesto aj centrálné účinkujúce antihypertenzíva? *Súč Klin Pr* 2008; 2: 4-7.

doc. MUDr. Juraj Hromec,  
mim. prof. FZaSP TU v Trnave

Interná klinika FZaSP TU a FN Trnava  
juraj.hromec@fntt.sk