НЯКОИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД СЪВРЕМЕННАТА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ

Е. Манов

Кардиологична клиника на КПВБ, УМБАЛ Александровска – София

Резюме. *Въпреки тенденцията към унифицирано поведение основно правило на антихипертензивната терапия е индивидуалният подход, съобразяващ най-вече коморбидността, както и поносимостта към различните групи антихипертензивни агенти при всеки конкретен пациент. Често пъти в ежедневната си практика се сблъскваме с проблемни за лечение пациенти, каквито са: младите мъже с повишен body-mass индекс, жените в пременопауза или в ранна менопауза с прехипертония или артериална хипертония I степен; пациентите с ХОББ и бронхиална астма. Именно при тези групи Moxonidine, предвид уникалната си фармакокинетика и фармакодинамика, се оказва изключително подходящ за лечение на прехипертония и АХ I ст. За придобиване на собствен клиничен опит с Moxonidine (Moxogamma®) бяха наблюдавани 30 души с прехипертония и артериална хипертония I ст. – 12 мъже с BMI над 30, 8 жени в ранна менопауза и 10 души с клинично изявена хронична обструктивна белодробна болест. При всички проследени пациенти беше наблюдавано сигнификантно понижаване на изходните стойности на АН и СЧ на фона на приложение на Moxogamma® 0,2-0,6 mg на ден. Не са докладвани проблеми със съня, нарушения в дишането или задълбочаване на съществуващия задух, пресъхване на устата и световъртежи. Приблизително 60% от мъжете съобщават за непроменено, а 40% за повишено либидо след началото на лечението с Moxogamma®. Около половината от пациентите отчитат редукция на усещането за напрегнатост през деня. На 30-ия ден изследваните метаболитни показатели също показват благоприятна динамика. Moxonidine може да бъде препоръчван като монотерапия на прехипертония и АХ I ст. при: жени в менопауза, пациенти със завишен BMI, хипертоници с ХОББ, мъже с неусложнена хипертония, хипертоници с метаболитен синдром и наследствена обремененост по отношение ЗД II тип и дислипидемии, хипертоници с хроничен физически и/или ментален стрес.*

Ключови думи: *артериална хипертония, моксонидин, метаболитен синдром, менопауза*

E. Manov. *CHALLENGES FACING MODERN ANTIHYPERTENSIVE THERAPY*

Summary. *Despite the tendency to standardized management, a basic rule of the antihypertensive therapy is the individual approach, taking into consideration mainly co-morbidity and tolerability to different groups of antihypertensive agents in each patient. In our daily practice, we often confront problematic patients, such as young men with high body-mass index (BMI), women in pre menopause or early menopause with prehypertension or arterial hypertension I degree, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma. It is in these cases that Moxonidine, due to its unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, appears to be very suitable for the treatment of prehypertension and arterial hypertension I degree. For acquisition of own clinical experience with Moxonidine (Moxogamma®), we examined 30 individuals with arterial hypertension I degree and prehypertension - 12 men with BMI above 30, 8 early postmenopausal women and 10 men with clinically manifested chronic obstructive pulmonary disease. In all patients, a significant decrease in baseline BP and HR was observed during the administration of Moxogamma® 0,2-0,6 mg per day. There were no reported sleep problems, impaired breathing or exacerbation of the existing dyspnea, dry mouth and dizziness. Unchanged and increased libido was reported by 60% and 40% of the men, respectively, after the initiation of Moxogamma® treatment. A reduction of the feeling of tenseness during the day was reported by about half of the patients. On the 30th day, the studied metabolic parameters showed a favorable dynamics. Moxonidine can be recommended as monotherapy for prehypertension and hypertension I degree in pre- and menopausal women, hypertensive patients with increased BMI, hypertensive patients with COPD, men with uncomplicated hypertension, hypertensive patients with metabolic syndrome and heredity for type 2 diabetes mellitus, hypertensive patients with dyslipidemia and hypertensive patients with chronic physical or mental stress.*

Key words: *arterial hypertension, Moxonidine, metabolic syndrome, menopause*

Принципите на съвременната антихипертензивна терапия са много ясно дефинирани. Препоръките на Американската и Европейската кардиологична асоциация се актуализират периодично и задават основните терапевтични модели при неусложнена и усложнена артериална

хипертония. Въпреки тенденцията към унифицирано поведение, основно правило на антихипертензивната терапия е индивидуалният подход, съобразяващ най-вече коморбидността, както и поносимостта към различните групи антихипертензивни агенти при всеки конкретен пациент. Често пъти в ежедневната си практика се сблъскваме с проблемни за лечение пациенти. Такива са например:

- **младите мъже с повишен body mass индекс**, при които честа находка е метаболитният синдром, проявен в различна степен; обикновено става въпрос за пациенти, работещи и живеещи в **стресови условия**; при тях приложението на бета-блокери и диуретици е относително противопоказано предвид често срещаните нарушения в мастната и въглехидратната обмяна; допълнителен фактор за нисък къмплайънс към бета-блокери са потенциалните нарушения в либидото, наблюдавани макар и в нисък процент и при най-селективните представители;
- **жените в пременопауза или в ранна менопауза** с прехипертония или артериална хипертония I степен; при тях АН е горногранично или леко завишено и често пъти се забелязват начални неблагоприятни промени в липидната и въглехидратната обмяна; обикновено АН не е трайно повишено, но макар и минималното му покачване е свързано с тежки субективни усещания, поради факта, че повечето жени преди менопаузата са хипотоници;
- **пациентите с ХОББ и бронхиална астма**, където бета-блокерите повишават риска от задълбочаване на бронхообструкцията, а АСЕ инхибиторите водят до задълбочаване на кашлицата или до поява на такава.

Именно при тези особени категории пациенти е уместно прилагането на имидазолинови агонисти. Един от най-често използваните представители, с който е натрупан голям клиничен опит, е Moxonidine. Предвид уникалната си фармакокинетика и фармакодинамика той се оказва изключително подходящ за лечение на прехипертония и артериална хипертония I ст. Moxonidine е антиадренергично средство с централно действие, свързващо селективно I1 имидазолиновите рецептори в мозъчния ствол [14]. Въздействайки селективно върху I1 имидазолиновите рецептори, **Moxonidine притежава** централнодействащ **симпатиколитичен ефект**, като сигнификантно потиска симпатикусовата стимулация на сърцето, бъбреците, съдовете и вътрешните органи [4]. I1 имидазолинови рецептори са открити и в предсърдната, и в камерната мускулатура, което дава основание да се предполага, че **благоприятните клинични ефекти на Moxonidine се дължат и на директния му кардиопротективен симпатико-екраниращ ефект** [4, 14]. Той проявява селективен афинитет към I1 имидазолиновите рецептори и много слаб към централните алфа-2-адренорецептори. От този факт произтича и липсата на типичните при другите централнодействащи антихипертензивни медикаменти странични и нежелани реакции като седиране, унесеност, сухота в устата, брадикардия, ортостаза и прояви на остра хипотония.

Moxonidine притежава бърза, над 90% резорбция след р.о. прием, с достигане на максимално плазмено ниво за 30-180 min. Фармакокинетиката му не се повлиява от храненето. Няма first-pass ефект през черния дроб (ЧД) и може да се използва **без корекция на дозата при пациенти с ЧД дисфункция**. Биоеквивалентността му е 88%. Излъчва се напълно (в по-голяма степен непроменен – до 75% и в по-малка степен като метаболити) чрез бъбреците през първите 24 h. Само 1% се отделя чрез фекалиите. Поради това **при бъбречна недостатъчност (БН) се препоръчва дневната доза да не надвишава 0,4 mg**.

Дозите 0,2 и 0,4 mg могат да бъдат прилагани еднократно дневно, докато максималната дневна доза от 0,6 mg трябва да бъде разпределена в два приема [10].

Проведени са многобройни клинични наблюдения с Moxonidine, доказващи антихипертензивния му ефект при пълен метаболитен неутралитет, както и при изключително благоприятен профил на безопасност.

Ето и някои съществени резултати:

- **С дози от 0,2 до 0,6 mg Moxonidine се постига идентичен контрол на АН, както и с 50-150 mg Metoprolol** при 12-седмично лечение на пациенти с АХ и ЗД тип II; Moxonidine за разлика от Metoprolol не повлиява глюкозния и липидния метаболизъм при хипертоници със ЗД тип II; Moxonidine не променя и гликирания Hb17.
- **За разлика от Clonidine, Moxonidine не води до рязко понижаване на АН**, а сънливостта и сухотата в устата са сигнификантно по-редки [4, 14].
- **Moxonidine (0,6 mg/дн.) и Enalapril (20 mg/дн.) имат сходен антихипертензивен ефект** [9].
- Moxonidine подобрява субективно и обективно еректилната функция и има по-добър ефект върху гениталната циркулация в сравнение с периферно-действащия симпатиколитичен агент Metoprolol [15]. **Moxonidine е уместна алтернатива на бета-блокерите при лечение на неусложнена АХ при мъже.**
- **Moxonidine понижава тоталния симпа-**

тикусов тонус в покой и по време на физическо натоварване, без да ограничава физическия капацитет [14]. Това го прави подходящ за лечение на пациенти с хиперсимпатикотония и АХ, индуцирана от физически или ментален стрес. Поради тази причина Moxonidine е алтернатива на бета-блокерите при тези пациенти.

- Moxonidine е ефикасен и сигурен за контрол на АХ **при пациенти с обезитет**. При изследваната група АН от 158,5 ± 10,6 на 95,1 ± 9 mm Hg е понижено до 135,5 ± 11,6 на 82,2 ± 5,8 mm Hg [1, 2 ,12].
- Moxonidine 0,2-0,4 mg дневно самостоятелно приложен, както и в комбинация с Ramipril 2,5-5 mg/дн. при пациенти с АХ и ЗД тип II: и двата медикамента имат съизмерим антихипертензивен ефект, като съвместното им приложение повлиява изключително благоприятно метаболитния профил [3, 5, 6, 8, 11, 13, 17].

За придобиване на собствен клиничен опит с Moxonidine проведохме наблюдение, като използвахме препарата **Moxogamma®**.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проследени са 30 души с прехипертония и артериална хипертония I степен. От тях 12 мъже на възраст 28-45 г. и BMI над 30; 8 жени в ранна менопауза на възраст от 48 до 55 г. и 10 души (6-ма мъже и 4 жени на възраст от 61 до 75 години) с клинично изявена бронхообструкция на базата на хронична обструктивна белодробна болест. Всички пациенти от последната група са на поддържащо лечение с метилксантини и/или бета-миметици.

Критериите за включване са възраст над 18 години, запазена бъбречна функция, систолно АН 120-159 и диастолно – 80-99 mm Hg, без предшестващо лечение. Не са включени пациенти с клинични прояви на сърдечна недостатъчност и преживени съдови инциденти (миокарден инфаркт, мозъчен инсулт). Установените отклонения в артериалното налягане са с давност от 1 до 3 месеца.

Пациентите са проследявани в продължение на 30 дни, като контролни прегледи са осъществявани на 7-ия, 14-ия и 30-ия ден. В деня на инициране на лечението с **Moxogamma®** са регистрирани **сърдечната честота и АН**.

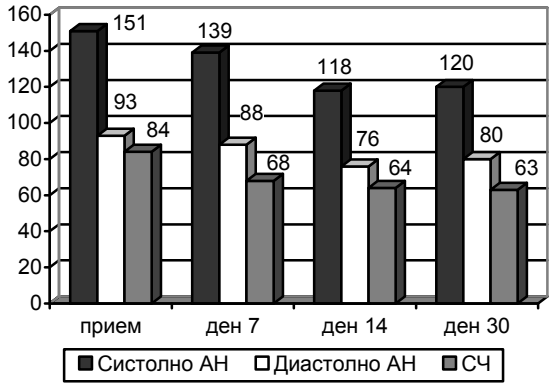
АН е измервано в седнало положение, след 10 минути почивка, с живачен манометър на ръката, с по-високо налягане съответно на 0-вата, 10-ата и 15-ата минута. Регистрирана е средната стойност от трите измервания. Отчетени са също така и следните лабораторни показатели: **общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди, кръвна захар**. При пациентите с изявена бронхообструкция са включени и актуални данни от **функционално изследване на дишането**. При 8 от пациентите (5-ма от мъжете с наднормено тегло и 3 от жените в ранна менопауза) при първото посещение е проведен и **холтер-АН**.

При АН до 145/85 mm Hg е започнато лечение с **Moxogamma®** 0,2 mg еднократно дневно – сутрешен прием, без значение преди или след нахранване. При останалите пациенти (с АН над 145/85 mm Hg) избраната начална доза е 0,3 mg дневно. На 7-ия и 14-ия ден от началото на лечението са провеждани контролни прегледи, целящи да обективизират ефекта от лечението, както и поносимостта спрямо изследвания медикамент. Регистрирани са СЧ и АН по описаната методика. При необходимост е променяна дозата на **Moxogamma®**. С насочени въпроси са търсени евентуални странични ефекти от лечението. На 7-ия ден при пациентите с бронхообструкция е извършено контролно функционално изследване на дишането. На 30-ия ден са оценявани същите показатели, като са правени и лабораторни контроли на вече цитираните показатели. На пациентите с изходен холтер-АН е проведено контролно изслеване.

РЕЗУЛТАТИ

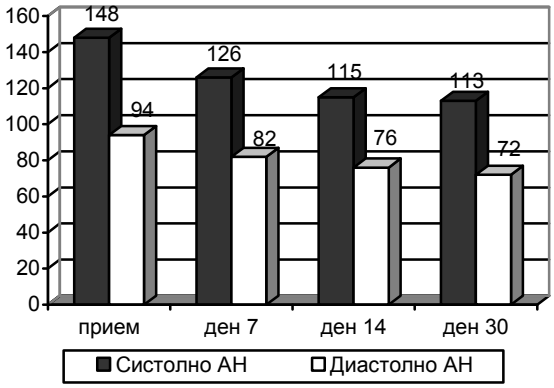
✓ В групата на **мъжете с повишен BMI (фиг. 1)** средното изходно АН от 151/ 93 mm Hg на 7-ия ден се понижи до 139/88 mm Hg, на 14-ия ден – 118/76 mm Hg, на 30-ия ден средното АН за групата остава под 120/80 mm Hg (116/72 mm Hg). Изходната средна стойност на СЧ от 84 уд./min, се променя както следва: на 7-ия ден – 68, на 14-ия ден – 64 уд./min, на 30-ия ден – 63 уд./min. При трима от пациентите при проследяващите визити поради незадоволително повлияване на АН се е наложила корекция на дозата от 0,2 на 0,3 mg/дн., а при двама – от 0,3 на 0,6 mg, разделена на 2 приема: сутрин – 0,4 mg, и вечер – 0,2 mg. Нито един от пациентите не е съобщил по време на контролните визити за проблеми със съня, за нарушения в дишането, пресъхване на устата и световъртежи. **Осем от болните съобщават за непроменено, а 4-ма – за повишено либидо след началото на лечението с Moxogamma®.** Седем от пациентите отчитат редукция на усещането за напрегнатост през деня, а останалите 5 не отчитат промяна в психичното си състояние. При лабораторен контрол на 30-ия ден изследваните метаболитни показатели също показват благоприятна тенденция: **общият холестерол, LDL, триглицеридите и кръвната**

захар остават непроменени спрямо изходните стойности, докато **HDL се повишава на 30-ия ден: средно от 0,98 на 1,19 mmol/l**.



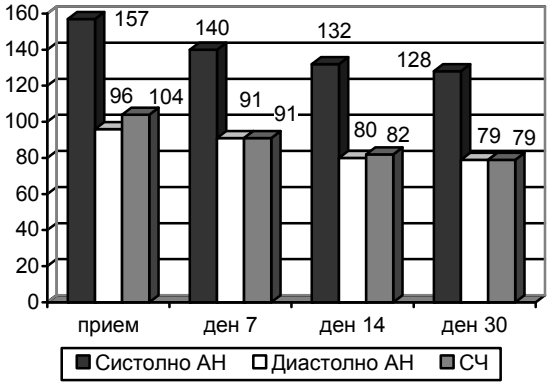
Фиг. 1. Мъже с повишен BMI

✓ При наблюдаваните 8 **жени в ранна менопауза (фиг. 2)** средната стойност на изходното АН от 148/94 mm Hg се променя както следва: на 7-ия ден – 126/82, на 14-ия ден – 115/76, на 30-ия ден – 113/72 mm Hg Средната СЧ, измерена на контролните визити, се понижава средно с около 10% спрямо изходната и остава в референтни граници. Две от наблюдаваните пациентки съобщават за епизодично пресъхване на устната лигавица. Четири отчитат понижаване на усещането за вътрешно напрежение през деня. При другите четири психичното състояние остава непроменено. И при тази група изследваните метаболитни показатели на 30-ия ден остават непроменени спрямо изходните нива (включително и HDL). При три от пациентките използваната доза до края на наблюдението е 0,2 mg/дн., при 3 – дозата, стабилизирала АН в референтни граници, е 0,3 mg/дн., а при останалите две – 0,4 mg.



Фиг. 2. Жени в менопауза

✓ При **пациентите с ХОББ (фиг. 3)** осреднената стойност на изходно АН от 157/96 mm Hg се понижава на 7-ия ден на 140/91 mm Hg, на 14-ия ден – на 132/80 mm Hg, а на 30-ия ден – на 128/79 mm Hg. СЧ също показва тенденция към нормализиране: средно от 104 уд./min при започване на лечението, на 91 – на 7-ия ден, 82 – на 14-ия ден; и 79 – на 30-ия ден. Един от пациентите съобщава за интермитентно пресъхване на устата. Други странични и нежелани реакции не са наблюдавани. При контролно функционално изследване на дишането в края на наблюдението на 30-ия ден не се отчита промяна в изходните параметри – витален капацитет, форсиран експираторен обем за 1 s, както и средни и периферни експираторни дебити.



Фиг. 3. Пациенти с АХ и ХОББ

При пациентите, на които беше проведено холтерово изследване за АН, на 30-ия ден след започване на лечението се наблюдава понижение на средното дневно АН от 151/94 на 129/79 mm Hg. Освен това при контролния холтер се регистрира и физиологичен нощен спад на АН, което липсва в изходното изследване на всичките 8 пациенти.

Изводи

Въпреки липсата на официално отредено място в комплексната антихипертензивна терапия, дефинирана от JNC-VII, на база на проведените многобройни експерименти и клинични наблюдения, както и въз основа на личния опит, може да се обобщи, че **Moxonidine** е високоефективен антихирертензивен медикамент с изключително благоприятен профил на безопасност. **Може да бъде препоръчван като монотерапия на прехипертония и АХ I ст. при**:

- хипертония на менопаузата;
- хипертоници със завишен BMI;
- хипертоници с ХОББ;

- мъже с неусложнена хипертония;
- хипертоници с метаболитен синдром и наследствена обремененост по отношение ЗД тип II и дислипидемии;
- хипертоници с хроничен физически и/или ментален стрес.

При прехипертония таргетното налягане може да бъде постигнато с 0,2-0,3 mg дневно, докато при АХ I степен контрол се постига с 0,4-0,6 mg дневно. От съществено значение за добрия къмплайънс от страна на пациентите е лесното титриране на медикамента. Предвид метаболитната си индиферентност, добрия профил на безопасност и ефективния контрол върху АН **Moxogamma®** е изключително подходящ медикамент за лечение на АХ при тези контингенти.

Библиография

1. Bakhshaliev, A. B. et G. M. Sabzalieva.The use of Moxonidine in women with arterial hypertension in postmenopausal period. – Kardiologiia, **46**, 2006, № 5, 63-64.
2. Bing, C. et al. The effect of Moxonidine on feeding and body fat in obese Zucker rats: role of hypothalamic NPY neurones. – Br. J. Pharmacol., **127**, 1999, 35-42.
3. Chazova, I., V. A. Almazov et E. Shlyakhto. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. – Diabetes Obes. Metab., **84**, 2006, № 4, 456-465.
4. Fenton, C., G. M. Keating et K. A. Lyseng-Williamson. Moxonidine: a review of its use in essential hypertension. – Drugs, **66**, 2006, № 4, 477-496.
5. Feuring, M. Moxonidine and Ramipril in Patients With Hypertension and Obstructive Pulmonary Disease Clinical Drug Investigation, **20**, 2000, № 1, 19-24.
6. Fogt, D. L. et al. Antihypertensive agent Moxonidine enhances glucose transport in insulin-resistant muscle. – Diabetologia, **39**, 1996, A162.
7. Jacob, S. et al. Effects of Moxonidine vs. Metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. – Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes., **112**, 2004, № 6, 315-22.
8. Kaaja, R. et al. Effects of sympatholytic therapy on insulin sensitivity indices in hypertensive postmenopausal women. – Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **45**, 2007, № 7, 394-401.
9. Mananko, E. I. et al.The efficiency of combinations of Enalapril and long-acting Nifedipin and Moxonidine in patients with arterial hypertension and a metabolic syndrome. – Klin. Med. (Mosk), **86**, 2008, № 7, 56-61.
10. Middeke, M. Arterial hypertension – dosing recommendations at beginning and end of treatment. – Ther Umsch., **65**, 2008 № 10, 577-584.
11. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight type 2 diabetic patients. – Cardiovasc. J. Afr., **18**, 2007, № 4, 271.
12. Moxonidine well tolerated and effective in the treatment of viscerally obese, non-controlled hypertensive patients. – Cardiovasc. J. Afr., **17**, 2006, № 4, 209.
13. Pater, C. et al. A novel approach to treatment of hypertension in diabetic patients – a multicenter, double-blind, randomized study comparing the efficacy of combination therapy of Eprosartan versus Ramipril with low-dose Hydrochlorothiazide and Moxonidine on blood pressure levels in patients with hypertension and associated diabetes mellitus type 2 – rationale and design [ISRCTN55725285]. – Curr. Control Trials Cardiovasc Med., **5**, 2004, № 1, 9.
14. Peng, J. et al. Sympathoinhibitory mechanism of Moxonidine: role of the inducible nitric oxide synthase in the rostral ventrolateral medulla. – Cardiovasc. Res., **84**, 2009 № 2, 283-291.
15. Piha, J. et R. Kaaja. Effects of Moxonidine and Metoprolol in penile circulation in hypertensive men with erectile dysfunction: results of a pilot study. – Int. J. Import. Res., **15**, 2003, № 4, 287-289.
16. Sanjuliani, A. F., V. G. de Abreu et E. A. Francischetti.Selective imidazoline agonist Moxonidine in obese hypertensive patients. – Int. J. Clin. Pract., **60**, 2006, № 5, 621-629.
17. Topal, E. et al. The effect of moxonidine on endothelial dysfunction in metabolic syndrome. – Am. J. Cardiovasc. Drugs, **6**, 2006, № 5, 343-348.
18. Velliquette, R. A. et al. Lipid-lowering actions of imidazoline antihypertensive agents in metabolic syndrome X. – Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., **372**, 2006, № 4, 300-312.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Емил Манов
Кардиологична клиника на КПВБ
УМБАЛ „Александровска”
ул. „Св. Г. Софийски” № 1
1431 София

Постъпила – 01.10.2009 г.