

Dr. Szalmás Zoltán

A CYNT helye az esszenciális hypertonia korszerű kezelésében

A szerző cikkében a második generációs centrálisan ható moxonidinről nyújt áttekintést. Az imidazolin 1 receptorokon kifejtett szelektív hatásmechanizmus, a többi jól ismert elsővonal-beli antihipertenzív gyógyszerekkel azonos mértékű vérnyomáscsökkentő hatás mellett kiemeli, hogy a moxonidin a coronaria vascularis megbetegedés rizikóját kumulatíván képes csökkenteni.

A vérnyomás csökkentésének igénye több századdal ezelőtti időszakra nyúlik vissza. A vérnyomás-mérés gold standardját jelentő vérnyomás-mérés technikájának kidolgozása mellett azonban csak e században vált lehetővé a hatékony vérnyomáscsökkentés. Érdekes módon az első próbálkozások is a szimpatikus tónus direkt csökkentésére irányultak, kémiai ill. sebészi sympathectomia végzésével. 1960-ben jelennek meg az elsőgenerációs központi idegrendszeri támadáspontú hatékony vérnyomáscsökkentők, majd csak ezt követően terjednek el és válnak uralkodóvá az antihipertenzív terápiában a későbbiekben elsővonalbeliként összefoglalt gyógyszerek. Az elv tehát, hogy a vérnyomást a központi idegrendszer modulatórájával befolyásoljuk régi, és összefügg azzal a felismeréssel, hogy a hipertónia kialakulásában az egyik legfontosabb tényező a fokozott szimpatikus aktivitás. Az elsőgenerációs centrális hatású gyógyszerek kudarcának az oka a sok, többnyire az életminőséget kedvezőtlenül befolyásoló mellékhatás volt. A moxonidin karrierje az imidazolin receptorok felfedezésével kezdődött. Az imidazolin 1 receptorok az agytörzs rostralis ventrolateralis medullájának C1 areájában, a hypothalamusban, a striatumban, a hippocampusban talál-

hatóak. A periférián eddig a proximális vesetubulusban, pancreasban, a mellékvesekéreg chromaffin sejtjeiben, thrombocytákban igazolták jelenlétüket. A vérnyomás szabályozásban a rostralis ventrolateralis medullának van elsődleges szerepe. A moxonidin, mint szelektív imidazolin 1 agonista, direkt modulálja a bulbáris presszor központot. Ennek az eredménye a csökkenő centrális és perifériás szimpatikus aktivitás. Másodlagosan csökken a renin-angiotensin-aldosteron rendszer aktivitása. Direkt, de minor hatás még a vese proximális tubulusában kifejtett enyhe diuretikus és nátrium ürítést fokozó hatása. A fő hatás tehát a szimpatikus aktivitás csökkentése. Ennek megfelelően csökken a szisztémás vascularis resistentia, nem változik a perctérfogat, statisztikailag szignifikáns, de klinikailag nem releváns mértékben csökken a szívfrekvencia. A moxonidin 10%-ban affinis az alfa 2 adrenerg receptorokhoz, az itt kifejtett agonista hatás felelős a mellékhatásokért. A mellékhatások közül több placebo kontrollált tanulmány adatai szerint egyedül a szájszárazság tekinthető igazoltan specifikus mellékhatásnak. A szájszárazság a kezelés bevezetésekor 3,5%, majd hat hét után 2% gyakoriság alá csökkent. Egyéb mellékhatások, mint a fejfájás, szédülés, alvászavar ritkán és többnyire csak a terápia kezdetekor fordulnak elő. Természetesen a moxonidin sikeréhez a szelektív hatásmechanizmus még kevés lett volna, szükség volt a konkurens antihipertenzívumokkal történt megméréstetésre. Több nagy beteganyagban végzett összehasonlító tanulmány igazolta, hogy a moxonidin enyhe és közepes súlyos esszenciális hypertoniás betegeknek az elsővonalbeli gyógyszerekkel azonos mértékben csökkentette és/vagy normalizálta a vérnyomást. Mellékhatás profilban azonban kedvezőbb is volt, mint pl. a Ca antagonisták. Ahhoz azonban, hogy a Cynt elsővonalbeli gyógy-

szer legyen, a vérnyomás csökkentésén túl a célszerv károsodásra, mortalitásra gyakorolt kedvező hatást is igazolni kellett. Valóban, a moxonidin csökkenti a bal kamra hipertrófia mértékét és ezen belül kedvező arányban változtatja a myocytá / kötőszövet arányt. Igazolt renoprotektív hatása is, amennyiben csökkenti a renalis vasculáris resistentiát, növeli a renalis vérátáramlást, csökkenti a filtrációs frakciót, melynek fontos szerepe van a glomerulosclerosis progressziójában. Hasonló protektív hatások a perifériás erekben is igazolhatóak. A szöveti protektív hatást egyébként előre jelezték azok a megfigyelések is, amennyiben a moxonidin kezelés mellett csökkent a vérnyomás variabilitás, nő a baroreflex érzékenység. Nem specifikus antiarrhythmias hatása révén a mortalitást is kedvezően befolyásolja. Amiben ma úgy gondoljuk, hogy a moxonidin felülmúlja élvonalbeli társait, a moxonidinnak a metabolikus szindrómára gyakorolt kedvező hatásából adódik. A metabolikus szindróma kiindulási pontja még vita tárgyát képezi, nevezetesen az insulinresistentia vagy a megnövekedett szimpatikus tónus az elsődleges. Bizonyos esetekben, amikor például genetikai eltérés van a háttérben az insulin-resistentia lehet az elsődleges, azonban a vizsgálatok inkább a szimpatikus tónus elsődleges szerepét hangsúlyozzák, melyhez domináns receptor, poszt-receptor szintű insulin-resistentia társul. Fontos tudnunk, hogy insulin-resistentia esetén megnövekedett insulin szint igazoltan, az insulin szint nagyságával arányosan fokozza a szimpatikus tónust. Ez lehet alapja az időnkénti kiindulási problémának. Mindenesre fő vonás a megnövekedett szimpatikus tónus, mely a perctérfogat növekedését eredményezi a vértérfogat redistribúciójával. A centrális vérvo-lumen nő, ugyanakkor a keringő vérmennyiség változatlan vagy

Dr. Szalmás Zoltán

Bugát Pál Kórház - Rendelőintézet Gyöngyös
I. sz. Belgyógyászati Osztály
Kardiológiai Szakrendelés

csökken. Növekszik a haematokrit, nő az interstitialis és intracelluláris folyadék mennyisége. A vese filtrációja és a nátrium reabszorpciója növekszik, aktiválódik a RAS, fokozódik a thrombocytá aggregációs készség, mely a megnövekedett haematokrittal együtt fokozza a thrombosis hajlamot, perifériás vasoconstrictio jelentkezik. Metabolikus oldalon fokozódik a lipolysis, nő a szabad zsírsav mennyisége, fokozódik a gluconeogenesis, a máj glukóz produkciója, csökken a vázizomzat glukóz felvétele és csökken a glukóz stimulálta inzulin szekréció. A megnövekedett insulin, glukóz szintek miatt nő a plasminogen aktivátor inhibitor szint, nő a glikált fibrinogén, plasminogén szint. Mindezen tényezők mélyítik az insulin-resistentiát, atherogen dyslipidaemia alakul ki. A fokozatosan progrediáló atherosclerosis, bal kamra hipertrófia, arrhythmia hajlam, a fokozott trombólízis készség, a cardiovascularis megbetegedés, hirtelen halál, AMI incidenciáját fokozzák. A moxonidin mindezen folyamatot a szimpatikus tónus csökkentésével képes befolyásolni, illetve az újabb kutatási eredmények még más lehetőségeket is felvetnek a kedvező hatásban. Ilyen lehetőség az insulin béta receptor és insulin szubsztrát 1 expresszióra gyakorolt hatások. Mindezek eredményeképpen a vérnyomáscsökkentő hatás mellett metabolikus szintű javulás, az insulin-resistentia csökkenése következik be. Ennek a ténynek igen kiemelkedő szerepe van a hosszú távú prognózisban, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy a korábban favorizált /lépcső terápia/ diuretikumok, béta blokkolók, bár effektíven csökkentik a vérnyomást, de a metabolikus oldalon kedvezőtlenül hatnak. Ez lehet a magyarázata annak, hogy coronaria morbiditást és mortalitást nem befolyásolják kedvezően, bár a hipertóniás szívelégtelenség, veseelégtelenség bekövetkeztét hatékonyan gátolják. A szimpatikus túlsúly jelentőségét tehát az adja, hogy a cardiovascularis betegség hipertóniától független önálló rizikófaktora. Mindebből következik, hogy az az antihipertenzív gyógyszer, mely a vérnyomáscsökkentést a szimpatikus tónus befolyásolásá-

val éri el, a cardiovascularis betegség, ezen belül is a koszorúér szűkület kialakulásának a rizikóját (a moxonidinhez hasonlóan), kumulatív módon képes csökkenteni. Az esszenciális hipertónia lefolyását végigkíséri a fokozott szimpatikus tónus (közben a perctérfogat normalizálódik, majd csökken, a perifériás vascularis resistentia egyre fokozódik). Kimutatták, hogy a korábban ártalmatlan jelenségnek, feltételes reflex mediált reakciónak tartott fehérképeny hipertóniás betegeknek a metabolikus szindrómához hasonló anyagcsere eltérések, bal kamrai izomtömeg növekedés figyelhető meg. A hipertóniás szülők gyerekeinél is észlelhető fokozott szimpatikus aktivitás. Magyarország lakosságának 30%-a túlsúlyos és sympathicotóniás. Obes betegeknek a leptin, neuropeptid Y folyamaton keresztül nő a központi idegrendszer szimpatikus aktivitása. Mai tudásunk szerint a moxonidin kedvező anyagcsere hatásai a kifejezett insulin-resistentiát mutató betegeknek kifejezettebbek, így előnyös választás azon túlsúlyos, hipertóniás betegek számára, akiknél glukóz intolerancia és vagy diszlipidémia is fennáll.

Mindezek ismeretében érthető, hogy a Magyar Hypertonia Társaság 1998-as ajánlása szerint a Cynt elsővonalbeli vérnyomáscsökkentő 65 év alatt, ha a hipertóniának szövődménye, társbetegsége nincs és speciális állapot nem áll fenn és béta blokkoló kontraindikált (itt megjegyezném, hogy a metabolikus oldalon kifejtett kedvező hatása miatt későbbiekben még ebben a csoportban a béta blokkolót megelőzheti).

Szövődmény vagy társbetegség esetén, ha a hipertonia az alábbi kór-állapotokkal jár együtt: diabetes mellitus, obesitas, metabolikus szindróma, dyslipidaemia, szorongás, balkamra hypertrophia, hyperthyreosis, artériás aneurysma esetén. Kombinációban bármelyik elsővonalbeli antihipertenzívummal kombinálható. Csökkenti a Ca antagonisták ill. diureticumok okozta szimpatikus drive-ot. Metabolikus X szindrómában különösen értékes lehet az ACE gátlókkal történt kombináció, hiszen így az antihipertenzív hatás és a metabolikus

szindrómára gyakorolt hatás is additív lesz. A Cynt-kezelésre reagálók aránya átlagosan 70-80 % körül van, elhagyáskor nincs rebound hatás. Rövid plazmafelezési idő ellenére a klinikai hatás 24 órás, maradékhatal/cúcshatal arány 70 % körüli. Idősek is jól tolerálják, egyéb cardiovascularis gyógyszerekkel kóros interakció veszélye nélkül kombinálható.

A szerző utóirata: Hogy mi lesz a XXI. század antihipertenzív terápia trendje, még nem tudjuk, az eddigi ismereteink alapján úgy a gondolom, a Cynt helye az első vonalbeli vérnyomáscsökkentők között egyre stabilabb lesz.

Irodalomjegyzék:

- 1:Dekov E.: Moxonidin(Cynt,Lilly):új lehetőség a hipertonia kezelésében. CARDIOSCAN 96/3
- 2:Kékes E.: Az II-imidazolin-agonista moxonidin (Cynt)alkalmazása kombinált kezelés formájában essentialis hipertónia betegségben. Hypertonia és Nephrológia, 1997,1:189-194
- 3:Farsang Cs.: A moxonidin helye a hipertonia kombinációs kezelésében. Hypertonia és Nephrológia, 1997,1:106-107
- 4:Csanádi M.,Édes I.,Matos L.,Nemes J.,Préda L.,Tarján J.: Moxonidinnel (Cynt) szerzett hazai tapasztalatok multicentrikus vizsgálat kapcsán. Praxis, 1996, 5.évf.10.sz.:33-36
- 5:Barna I.: A moxonidin vérnyomáscsökkentő hatása és befolyása az életminőségre. Hypertonia és Nephrológia, 1998,2:19-23
- 6:Nyirati G.,Maros Z.: Moxonidin monoterápia enyhe és közép súlyos essentialis hipertóniában. Praxis, 1998,7.évf.4.sz.:69-73
- 7:Krentz A.J.,Evans A.J.: Selective imidazoline receptor agonists for metabolic syndrome. The Lancet,1998,351:152-153
- 8:Julius S.: Sympathetic overactivity and pathophysiology of the coronary risk in hypertension.Cardiovasc. Risk Factors, 1995,5.:S2-S10.
- 9:Löw-Kröger A., Rosenthal J.: Antihypertensive therapy with moxonidine:high acceptance of the imidazoline receptor agonist in a large scale trial.[original study]
- 11:Mancia G.,Di Rienzo M.,Parati G.,Grassi G.: Sympathetic activity,blood pressure variability and end organ damage in hypertension. Journal of Hypertension, 1997,11:S3-S8.
- 12:Ernsberger P., Koletsky R.J., Friedman J.E.: Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease. Reviews in Contemporary Pharmacotherapy,1998,9:411-428
- 13:Rösen P.,RösenR.: The rationale for sympathetic modulation in NIDDM and the insulin resistance syndrome. Reviews in Contemporary Pharmacotherapy . 1998,9:429-439
- 14:Ernsberger P.: The II-imidazoline receptor agonist moxonidine: molecular , cellular and organismic actions. Reviews in Contemporary Pharmacotherapy , 1998,9:441-462
- 15:Halmos T.: Metabolikus X szindróma.Springer Budapest 1995.