

MESTO CENTRALNIH ANTIHIPERTENZIVA U LEČENJU RAZLIČITIH KATEGORIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

THE ROLE OF CENTRAL ANTIHYPERTENSIVES IN THE TREATMENT OF VARIOUS CATEGORIES OF ARTERIAL HYPERTENSION

Milena Pandrc^{1,2}

Vanja Kostovski³

¹ Medicinski fakultet Univerziteta odbrane, Beograd, Srbija

² Klinika za urgentnu internu medicinu, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

³ Klinika za grudnu i kardijalnu hirurgiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Asist. dr sci. med. Milena Pandrc

Klinika za urgentnu internu medicinu, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, Beograd, Srbija

pandrcmilena@yahoo.com

Sažetak

Primarna (esencijalna) hipertenzija obuhvata oko 90% svih slučajeva hipertenzije, a lečenje je simptomatsko. Kao odgovor na potrebu za supresijom simpatičke aktivnosti u regulaciji hipertenzije, razvijeni su centralni antihipertenzivi koji centralnim i perifernim adrenergičkim i neadrenergičkim mehanizmima utiču na redukciju simpatičke nervne aktivnosti, inhibiciju oslobađanja norepinefrina, smanjivanje sistemskog vaskularnog otpora, perifernu vazodilataciju, smanjivanje srčane frekvencije i snižavanje krvnog pritiska. Moksonidin je dokazano efikasan i bezbedan, bilo da se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji u lečenju hipertenzije kod koje dominira simpatička hiperaktivnost, naročito kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, gojaznih, pacijenata sa prehipertenzijom i stresom izazvanom hipertenzijom gde postoji kateholaminska hiperaktivnost.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, centralni antihipertenzivi, moksonidin

Uvod

Uredna vrednost izmerenog krvnog pritiska (*Blood Pressure*, BP) za većinu pacijenata iznosi manje od 120 mmHg za sistolni i manje od 80 mmHg, za dijastolni pritisak. U ambulantnim ili bolničkim uslovima, kada se meri BP, sistolno mernje od 120 do 139 mmHg i dijastolno od 80 do 89 mmHg smatraju se prehipertenzijom u najvećem broju slučajeva. U kućnim uslovima kada su pacijenti obično opušteniji, očitavanje vrednosti iznad 135/85 mmHg smatra se povišenim arterijskim pritiskom¹.

Dijagnoza povišenog arterijskog BP kod odraslih osoba (≥ 18 godina) se postavlja kada je vrednost sistolnog BP u ordinaciji ≥ 140 mmHg i/ili dijastolnog BP ≥ 90 mmHg u ponovljenim merenjima. Na svakoj viziti treba da budu zabeležena tri merenja BP, a dodatno merenje treba da se izvede, ako se prva dva očitavanja razlikuju za više od 10 mmHg. Krvni pritisak pacijenta je prosek poslednja dva merenja. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze hipertenzije su bazirani na merenjima BP u ordinaciji, ambulantnim monitorinzima i kućnim samokontrolama (tabela 1)¹. Gradiranje vrednosti krvnog pritiska služi definisanju modaliteta lečenja (tabela 2)¹.

Tabela 1. Definicije hipertenzije prema vrednostima BP u ordinaciji, ambulatno i kod kuće

Kategorija	Sistolni BP (mmHg)	Dijastolni BP (mmHg)
BP u ordinaciji	≥ 140	i/ili ≥ 90
Ambulatorni BP		i/ili
Tokom dana BP (period budnosti) srednja vrednost	≥ 135	i/ili ≥ 85
Tokom noći (sna) srednja vrednost BP	≥ 120	i/ili ≥ 70
24 h - srednja vrednost	≥ 130	i/ili ≥ 80
BP kod kuće srednja vrednost	≥ 135	i/ili ≥ 85

Tabela 2. Kategorizacija hipertenzije

Kategorija	Sistolni BP (mmHg)	Dijastolni BP (mmHg)
Normalni BP	< 130	i/ili < 85
Visoko-normalan BP	130-139	i/ili 85-89
Hipertenzija I stepena	140-159	i/ili 90-99
Hipertenzija II stepena	≥ 160	i/ili ≥ 100

Ako se ne leči, povišeni BP može dovesti do disekcije aorte, ishemijske bolesti srca i srčane slabosti, moždanog udara komplikovanog ishemijskom bolešću mozga i vaskularnom demencijom, gubitka vida, ishemijske nefropatije i nefroangioskleroze, erektilne disfunkcije, bolesti perifernih arterija. Kod pacijenata sa potvrđenom dijagnozom hipertenzije I i II stepena treba otpočeti farmakološko lečenje kao dodatak merama za modifikaciju životnih navika¹⁻³. Dalje formulisanje algoritma za lečenje uzima u obzir da li je u pitanju primarna (nedefinisan osnovni uzrok) ili sekundarna hipertenzija (prepoznat osnovni uzrok hipertenzije). Primarna (esencijalna) hipertenzija obuhvata oko 90% svih slučajeva hipertenzije, a lečenje je simptomatsko. Sekundarna hipertenzija čini 10% svih slučajeva hipertenzije i leči se kauzalno (otklanja se uzrok)³. Pet glavnih klasa lekova se preporučuju u rutinskom lečenju hipertenzije na osnovu njihove dokazane efikasnosti u pogledu redukcije krvnog pritiska, kardiovaskularnog i sveukupnog mortaliteta. To su: inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (*Angiotensin Converting Enzyme*, ACE), blokatori angiotenzinskih receptora, beta blokatori, kalcijumski antagonisti i diuretici (tiazidi i tiazidima slični diuretici kao što su hlortalidon i indapamid)¹. Iako je odgovor na antihipertenzivnu terapiju individualan, skoro svi antihipertenzivi redukuju visinu arterijskog pritiska za 10 do 15% (osim kod stanovnika afroameričkog porekla) (tabela 3)^{1,2}.

Tabela 3. Individualni odgovor na određene antihipertenzive

Grupa lekova	Odgovor na terapiju (%)
Tiazidni diuretici	50-55
Beta blokatori	45-50
Blokatori Ca kanala	40-60
ACE inhibitori	50-60
Alfa blokatori	35-40
Centralni agonisti	30-35

Kao odgovor na potrebu za supresijom simpatičke aktivnosti u regulaciji hipertenzije, razvijeni su centralni antihipertenzivi koji centralnim i perifernim adrenergičkim i neadrenergičkim mehanizmima utiču na redukciju simpatičke nervne aktivnosti, inhibiciju oslobađanja norepinefrina, smanjivanje sistemskog vaskularnog otpora, perifernu vazodilataciju, smanjivanje srčane frekvencije i snižavanje krvnog pritiska⁹.

U ovom revijalnom članku je prikazan algoritam lečenja hipertenzije sa pregledom farmakološkog modaliteta tretmana iste i osvrtnom na mesto centralnih antihipertenziva u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Algoritmi lečenja različitih kategorija arterijske hipertenzije

Visok krvni pritisak izmeren u jednom aktu ne bi trebalo da bude alarmantan, osim veoma visokih vrednosti koje opstaju i posle dovoljnog perioda odmora ili su praćeni

značajnim simptomima (npr. kratak dah, vrtoglavice, zujanje u ušima, bol u grudima, slabost ruku ili nogu, teškoće u govoru). S druge strane, BP može biti nizak u ordinaciji, dok je samoizmereni BP kod kuće visok i ta pojava se naziva „maskirana hipertenzija“. U nekim slučajevima, samoizmereni BP kod kuće može biti znatno niži od merenja u ordinaciji. Ova pojava je vrlo česta i poznata pod nazivom „hipertenzija belog mantila“. U ambulantni se registruju visoke vrednosti BP, ali i visoke vrednosti pulsa, što može biti znak da dominira simpatička stimulacija¹.

Visokonormalne vrednosti BP pomažu identifikaciji pacijenata koji bi imali potencijalni benefit od intervencije promenom životnog stila, sa napomenom da se kod ovih bolesnika ne odlaže medikamentozno lečenje ukoliko je povišen kardiovaskularni rizik, prisutan dijabetes, hronična bubrežna slabost ili hipertenzivno oštećenje drugih organa¹.

Kod tzv. prividno zdravih osoba ciljana vrednost BP je ispod 135/85 mmHg merena u kućnim uslovima. Kod posebnih kategorija sa kardiovaskularnim komorbiditetima ili povišenim kardiovaskularnim rizikom preporučene vrednosti sistolnog BP treba da budu ispod 130 mmHg, pa čak i 120 mmHg, ukoliko ih bolesnik toleriše. Kada su u pitanju stariji pacijenti, kod njih se usled aterosklerotskih promena na zidovima krvnih sudova, vrlo često javlja izolovana sistolna hipertenzija, gde su sistolne vrednosti BP više od 140 mmHg, a diastolne niže od 90 mmHg. Kod njih je preporučena vrednost BP do 140/80 mmHg, uz postepeno snižavanje¹.

Mesto centralnih antihipertenziva u lečenju esencijalne hipertenzije

Postoje tri osnovna, dobro definisana činioca koji doprinose esencijalnoj hipertenziji: simpatički nervni sistem, retencija vode i soli (Na⁺), renin-angiotenzin-aldosteron sistem^{4,5}. Preko 40% hipertenzija u osnovi ima povišen tonus simpatikusa koji značajno doprinosi hipertenzijom posredovanom oštećenju ciljnih organa: diastolnoj disfunkciji, hipertrofiji leve komore, arterijskom remodelovanju i hipertrofiji^{4,5}. Aktivnost simpatikusa je povišena ne samo kod pacijenata sa hipertenzijom, već i kod gojaznih, bolesnika sa metaboličkim sindromom i oštećenjem bubrega⁶. Prekomerna aktivnost simpatikusa dovodi do povećane frekvencije srčanog rada i do potenciranja efekta gotovo svih faktora rizika koji se nalaze u osnovi kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta^{7,8}.

Centralni antihipertenzivi kao alfa adrenergički (alfa 1 - periferni i alfa 2 - centralni mehanizmi) i imidazolinški agonisti (neselektivni alfa 2 i I1 i selektivni I1 agonisti) utiču na redukciju simpatičke nervne aktivnosti, inhibiciju oslobađanja norepinefrina, smanjivanje sistemskog vaskularnog otpora, perifernu vazodilataciju, smanjivanje srčane frekvencije i snižavanje krvnog pritiska^{9,10}.

Od alfa adrenergičkih agonista najvažniji iz grupe su dokazosin koji se vezuje za alfa 1 receptore i deluje perifernim

mehanizmima na redukciju pritiska i alfa-metil-DOPA kao alfa 2 adrenergički agonist koji ostvaruje centralne efekte, sa značajnim brojem α_2 -adrenergičkih receptora (α_2 -AR) u pljuvačnim žlezdama, *nucleus coeruleus* i *nucleus tractus solitarius*. Ovakva distribucija alfa 2 receptora nalazi se u osnovi nastanka neželjenih efekata terapije u smislu bradikardije, sušenja usta i sedacije, zbog čega se ovi lekovi teže tolerišu uprkos njihovoj neospornoj efikasnosti.

Sledeća faza u poboljšanju podnošljivosti centralnih antihipertenziva je razvoj agonista koji svoj efekat ostvaruju centralno, neselektivno i selektivno se vezujući za imidazolinске receptore. Hipotenzivni efekat centralnih neselektivnih imidazolinских agonista nastaje kao rezultat aktivacije i neadrenergičkih I1-imidazolinских receptora i α_2 -adrenergičkih receptora (α_2 -AR) u primarnom regulatoru simpatikusa (*Rostral Ventrolateral Medulla*, RVLM), dok sedativno sporedno dejstvo ovih antihipertenziva nastaje usled aktivacije samo α_2 -AR u *locus coeruleus*. RVLM neuroni primaju ekscitatorni signal iz gornjih delova mozga - *nucleus tractus solitarius* i *area postrema*. U ovoj grupi centralnih antihipertenziva se izdvajaju klonidin i moksonidin. Klonidin je mešoviti agonist imidazolinских receptora i α_2 -AR u RVLM (oblasti kritičnoj za centralnu kontrolu perifernog simpatičkog nervnog sistema) i α_2 -AR u *locus coeruleus*^{9, 10}. Moksonidin je visokoselektivan agonista I1 receptora, koji upravo zbog svoje imidazolinске selektivnosti ima najbolju podnošljivost uz komparabilnu efikasnost u poređenju sa drugim centralnim antihipertenzivima, koja se objektivizuje dobrom kontrolom krvnog pritiska uz dodatno povoljan efekat na metaboličke parametre⁹⁻¹¹.

Kada govorimo o multiplim sinergističkim mehanizmima kojima moksonidin utiče na regulaciju krvnog pritiska, polazimo od premise da je povišena simpatička aktivnost, pre uzrok nego posledica povišenog krvnog pritiska¹². Povećana simpatička aktivacija se vidi u ranoj fazi hipertenzije i kod mladih osoba sa graničnom hipertenzijom¹²⁻¹⁵. Sa druge strane, nivo norepinefrina u plazmi kod osoba sa hipertenzijom je značajno viši u odnosu na normotenzivne osobe kao i povećano ukupno, kardijalno i renalno neuralno pražnjenje norepinefrina, uz smanjeno preuzimanje u sinapsama^{13, 14}. Takođe, moksonidin snižava BP smanjujući sistemski vaskularni otpor, bez značajnijeg smanjenja pulsa i minutnog volumena, te za razliku od beta blokatora ne stvara zamor¹²⁻¹⁶.

Sem što smanjuje simpatičku nervnu aktivnost, moksonidin poboljšava insulinsku rezistenciju i smanjuje nivo leptina u plazmi¹⁷. Simpatička aktivacija je glavna komponenta insulinske rezistencije u kliničkim eksperimentima i kod osoba sa dijabetesom tip 2¹⁸. Srčana autonomna disfunkcija je prisutna kod 30-50% pacijenata sa dijabetesom i 40% gojaznih pacijenata bez dijabetesa¹⁸⁻²⁰. Moksonidin dokazano smanjuje nivo glukoze u plazmi i povećava indeks osetljivosti na insulin za 21%, u poređenju sa placebom kod gojaznih i pacijenata sa insulinskom rezistencijom sa umerenom hipertenzijom^{20, 21}. Dokazano je efikasan, bilo da se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji u lečenju hipertenzije kod koje dominira simpatička hiperaktivnost, naročito kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, gojaznih, pacijenata sa prehipertenzijom i stresom izazvanom hipertenzijom gde postoji kateholaminska hiperaktivnost¹¹⁻²². Tako je u studiji Waters-a i saradnika koja je obuhvatila 566 ispitanika, pokazano da je 52% pacijenata nakon 8 nedelja postiglo dobru regulaciju krvnog pritiska isključivo monoterapijom moksonidinom u dozi 0,4 mg/dan, dok je čak 93,01% pacijenata iz preostale grupe koja je intervenciono, dodatno kombinovano, tretirana drugim antihipertenzivom uz moksonidin ostvarilo zadovoljavajuću kontrolu²². Konzistentni sa prethodno citiranim rezultatima su i rezultati multicentrične prospektivne studije kojom su obuhvaćeni pacijenti sa rezistentnom hipertenzijom i komorbiditetima praćenim povišenim tonusom simpatikusa, kakvi su gojaznost, dijabetes, hronična bubrežna slabost, *sleep apnea*. Kod ovih bolesnika se zamena ili dodavanje moksonidina konvencionalnoj terapiji pokazalo kao odlična alternativa, u slučajevima nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora²³. Na fiziološkom mehanizmu dejstva centralnih antihipertenziva, pre svega mogućnosti prolaska hematoencefalne barijere se zasnivaju i studije koje ispituju efekat tzv. target terapije nanomolekulima na neurogenu hipertenziju²⁴.

Zaključak

Centralni antihipertenzivi su dokazano efikasni i bezbedni, bilo da se koriste kao monoterapija ili u kombinaciji u lečenju hipertenzije kod koje dominira simpatička hiperaktivnost, naročito kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, gojaznih, pacijenata sa prehipertenzijom i stresom izazvanom hipertenzijom gde postoji kateholaminski eksces. Ova sveobuhvatna efikasnost je praćena poželjnim metaboličkim efektima uz optimalan profil neželjenih dejstava.

Abstract

Primary (essential) hypertension includes about 90% of all cases of hypertension, and the treatment is symptomatic. As the response to the need for suppression of sympathetic activity in the regulation of hypertension, central antihypertensives have been developed, through central and peripheral adrenergic and non-adrenergic mechanisms, to affect the reduction of sympathetic nerve activity, inhibition of norepinephrine release, reduction of systemic vascular resistance, peripheral vasodilatation, reduction of heart rate and lowering of blood pressure. Moxonidine has been proven to be effective and safe, whether used as monotherapy or in combination in the treatment of hypertension in which sympathetic hyperactivity predominates, especially in patients with metabolic syndrome, obese patients, patients with prehypertension and stress-induced hypertension with catecholamine hyperactivity.

Keywords: treatment of hypertension, central antihypertensives, moxonidine

Literatura

1. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 18;73(23):3018-26.
2. Pandrc M, Kostovski V. Metabolic neutral nephroprotective antihypertensive drugs: Beta blockers and calcium channel blockers. *Galenika Medical Journal* 2023; 2(6): 34-38.
3. Marieb E, Hoehn K. *Human Anatomy and Physiology*. 9th ed. San Francisco, CA: Pearson; 2011; p:692-751.
4. Kotchen TA. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. 2012; p:2042-59.
5. Elliot WJ. Et al. *Hurst's The Heart*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004; 1531-73.
6. Kishi T. Clarification of hypertension mechanisms provided by the research of central circulatory regulation. *Hypertens Res*. 2023 ;46(8):1908-16.
7. Ikeda S, Shinohara K, Enzan N, Matsushima S, Tohyama T, Funakoshi K, et al. A higher resting heart rate is associated with cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes mellitus without known cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2023 May;46(5):1090-9.
8. Lindgren M, Robertson J, Adiels M, Schaufelberger M, Åberg M, Torén K, et al. Elevated resting heart rate in adolescent men and risk of heart failure and cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2020 Jun;7(3):1178-85.
9. Zicha J, Řezáčová L, Behuliak M, Vaněčková I. Blood pressure reduction induced by chronic intracerebroventricular or peroral clonidine administration in rats with salt-dependent or angiotensin II-dependent hypertension. *Physiol Res*. 2022 ;71(6):763-70.
10. Karlafti EF, Hatzitolios AI, Karlaftis AF, Baltatzis MS, Koliakos GG, Savopoulos CG. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013;5(4):253-6.
11. Palatini Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013; 2013:541689.
12. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G, Grassi G. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11 Suppl 1: S3-8.
13. Hendry E, McCallister B, Elman DJ, Freeman R, Borsook D, Elman I. Validity of mental and physical stress models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024; 158:105566.
14. Casanova-Lizón A, Manresa-Rocamora A, Flatt AA, Sarabia JM, Moya-Ramón M. Does Exercise Training Improve Cardiac-Parasympathetic Nervous System Activity in Sedentary People? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):13899.
15. Zeltner N, Wu HF, Saito-Diaz K, Sun X, Song M, Saini T, et al. A modular platform to generate functional sympathetic neuron-innervated heart assembloids. *Res Sq [Preprint]*. 2024: rs.3.rs-3894397.
16. Wang Y, Nguyen DT, Anesi J, Alramahi A, Witting PK, Chai Z, et al. Moxonidine Increases Uptake of Oxidised Low-Density Lipoprotein in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells and Inhibits Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3857.
17. Sanjuliani AF, Francischetti EA, Genelhu de Abreu V, Uelers Braga J. Effects of Moxonidine on the Sympathetic Nervous System, Blood Pressure, Plasma Renin Activity, Plasma Aldosterone, Leptin, and Metabolic Profile in Obese Hypertensive Patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2004; 7 (1-4), 19-25.
18. Cincotta AH. Brain Dopamine-Clock Interactions Regulate Cardiometabolic Physiology: Mechanisms of the Observed Cardioprotective Effects of Circadian-Timed Bromocriptine-QR Therapy in Type 2 Diabetes Subjects. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13255.
19. Mannozi J, Massoud L, Stavres J, Al-Hassan MH, O'Leary DS. Altered Autonomic Function in Metabolic Syndrome: Interactive Effects of Multiple Components. *J Clin Med*. 2024;13(3):895.
20. Stefan N, Schulze MB. Metabolic health and cardiometabolic risk clusters: implications for prediction, prevention, and treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(6):426-40.
21. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):170.
22. Waters J, Ashford J, Jäger B, Verboom CN, Wonnacott S. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension - results of the TOPIC (Trial of Physiotens in Combination) Study. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 1999; 2 (2): 219-24.
23. Darabont RO, Gheorghe-Fronea OF, Bumbacea R, Vornicu R, Andrei CL. An Actual Perspective on I1-Imidazoline Agonists in Blood Pressure Control. Results of a Multicentric Observational Prospective Study. *Maedica (Bucur)*. 2023;18(4):547-54.
24. Lamprey RNL, Sun C, Layek B, Singh J. Neurogenic Hypertension, the Blood-Brain Barrier, and the Potential Role of Targeted Nanotherapeutics. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2213.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 25. 07. 2024.

Prihvaćeno: 29. 08. 2024.

Onlajn: 01. 09. 2024.