

s nárůstem nadváhy a obezity a dosahuje až epidemických rozměrů. Existují četné důkazy, že metabolický syndrom je spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality. Lze předpokládat, že zvýšené kardiovaskulární riziko spojené s metabolickým rizikem u hypertenzních pacientů může být do značné míry zprostředkováno zvýšenou prevalencí preklinických kardiovaskulárních a renálních změn, jako je hypertrofie levé komory, ateroskleróza magistrálních tepen zásobujících mozek, snížení elasticity aorty, hypertenzní retinopatie a mikroalbuminurie. Hypertenzní s metabolickým syndromem vykazují častěji než pacienti bez metabolického syndromu tyto časné známky orgánového poškození, z nichž většina je považována za významný nezávislý prediktor kardiovaskulárních příhod (5).

Sympatický nervový systém představuje jednu ze dvou komponent autonomního nervového systému. Obě tyto komponenty se účastní regulace krevního tlaku. Zvýšení aktivity sympatiku může být způsobeno např. stresem, nikotinismem, sedavým způsobem života, obezitou a také řadou dalších onemocnění (např. renální selhání). Vystupňovaná aktivita sympatiku pak ovlivňuje klíčové regulační osy (hypotalamo-hypofyzární, noradrenalinové a renin-angiotenzinové), které se podílejí na patofyziologii arteriální hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění. Zvýšená aktivita sympatiku vede ke konstrikci cév, zvyšuje periferní vaskulární rezistenci a v důsledku toho krevní tlak. Vedle toho způsobuje tachykardii a zvyšuje srdeční kontraktilitu. Dochází též ke vzniku hypertrofie levé komory, cévní stěny i hypertrofií glomerulů. Zvýšená aktivita sympatiku bývá doprovázena aktivitou renin-angiotenzinového systému a zvýšením sekrece kortizolu. Společným důsledkem aktivace sympatiku a renin-angiotenzinového systému je retence sodíku, hypervolemie, vazokonstrikce, remodelace tepen, endotelová dysfunkce, rozvoj rezistence vůči inzulinu a prokoagulační stav (zvýšení agregace trombocytů, snížení fibrinolytické aktivity). Výsledkem je akcelerace aterosklerózy, vysoké riziko kardiovaskulárních komplikací včetně náhlé srdeční smrti. Snadno detekovatelným projevem zvýšené aktivity sympatického nervového systému je tachykardie, která je spojena se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Známa skutečnost, že v ranních hodinách často dochází ke vzniku infarktu myokardu a cévních mozkových příhod, je rovněž dávána do souvislosti s hyperaktivitou sympatického nervového systému a zvýšenou sekrecí katecholaminů v ranních hodinách (6, 7, 8).

Snížení aktivity sympatického nervového systému tedy představuje možnost léčby arteriální hypertenze a snížení rizika výše popsanych změn. Sympatolytika (antisympatotonika) jsou terapeuticky užívána od 50. let 20. století. Sympatolytický efekt dvou prvních zástupců byl zjištěn víceméně náhodně – reserpin byl využíván jako neuroleptikum, clonidin byl zkoumán jako potenciální nazální dekongescens (9).

Podávání sympatolytik I. generace (reserpin, alfa methyldopa, clonidin, guanfacin) je spojeno s vysokým výskytem nepříjemných nežádoucích účinků. V terapii arteriální hypertenze již nehrají prakticky žádnou roli, výjimkou je použití alfa methyldopy v terapii hypertenze v těhotenství. Clonidin se v České republice běžně k terapii arteriální hypertenze neuvžívá, využíván je jen v podmínkách jednotek intenzivní péče jako sympatolytikum – například při terapii hypertenzní krize, jako adjuvans k analgosedaci pacientů v intenzivní péči nebo k terapii

odvykacích stavů. K dispozici je jen v rámci specifického léčebného programu.

K terapii arteriální hypertenze se ze sympatolytik užívají prakticky jen zástupci 2. generace (moxonidin, rilmenidin). Aktuálně je užíván nejvíce moxonidin, jehož význam v současnosti narůstá – především jako součásti kombinační léčby arteriální hypertenze (15).

Moxonidin je centrálně působící antihypertenzivum ze skupiny selektivních agonistů imidazolových (I1) receptorů, při jehož podávání dochází k snížení aktivity sympatiku. Imidazolové receptory se nacházejí např. v mozkovém kmeni (retikulární formaci) a jiných částech mozku, v ledvinách a na trombocytech. Stimulace imidazolových receptorů typu 1 (I1) snižuje centrálním mechanismem aktivitu sympatiku a snižuje reabsorpci sodíku v ledvinách (natriuretický účinek). Selektivní agonisté imidazolinových receptorů (jako např. moxonidin) jsou lépe tolerováni než ti, kteří působí prostřednictvím alfa-2 receptorů (alfa-methyldopa, clonidin) – aniž by však byl antihypertenzní účinek slabší (10).

Farmakodynamické vlastnosti moxonidinu

Dochází k vazodilataci a snížení periferní vaskulární rezistence, snížení enddiastolického a endsystolického objemu levé komory, po několikaměsíční terapii i k remodelaci hypertrofie levé komory (v důsledku snížení stimulace srdce sympatikem). Na rozdíl od clonidinu neovlivňuje moxonidin minutový objem srdeční. Vzhledem k minimální afinitě k centrálním alfa 2 receptorům bývá sedativní vliv pozorován jen velmi vzácně, stejně jako xerostomie. Bylo pozorováno zlepšení rezistence vůči inzulinu.

Dále dochází ke snížení sympatické stimulace sekrece reninu a katecholaminů, stejně jako sympatikem stimulované reabsorpce vody a sodíku v ledvinách. Klesá sekrece vazopresinu, snižuje se riziko mikroalbuminurie. Dochází ke zlepšení metabolických parametrů (glykemie, lipidogram).

V placebem kontrolované studii moxonidin snížil TK efektivněji než placebo a jeho účinek na krevní tlak byl podobný enalaprilu. Jiné studie neprokázaly žádný statistický rozdíl mezi moxonidinem a hydrochlorothiazidem, atenololem a nifedipinem (11).

Farmakokinetické vlastnosti moxonidinu

Po perorálním podání se moxonidin rychle vstřebává. U člověka se absorbuje přibližně 90% perorálně podané dávky. Příjem potravy neovlivňuje farmakokinetiku moxonidinu. Nedochozí k first-pass efektu a biologická dostupnost je 88%. Průměrný plazmatický poločas eliminace je 2,2 až 2,3 hodiny a renální poločas je 2,6 až 2,8 hodiny. Diskrepanci mezi krátkým eliminačním poločasem a spolehlivým 24hodinovým efektem lze vysvětlit silnou vazbou na receptory (tzv. deep compartment). Při renální insuficienci se eliminační poločas prodlužuje (12).

Dávkování a praktické zkušenosti s terapií moxonidinem

Léčba má být zahájena nejnižší dávkou moxonidinu (0,2 mg ráno), v případě nedostatečného efektu lze dávkování dále zvýšit na 0,6 mg denně (rozděleně – ráno a večer). Neměla by být překročena jednotlivá