

CONSIDERAȚII PRIVIND TRATAMENTUL CU PHYSIOTENS® (MOXONIDINA) ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

Maria Dorobanțu*, Elisabeta Bădilă*, Cristina Deatcu*, Florentina Mehic*, Elena Pripoaie*

REZUMAT

Moxonidina este un medicament antihipertensiv cu acțiune centrală cu un mod distinct de acțiune care poate să ofere avantaje asupra terapiei existente. Aceasta acționează prin scăderea tonusului nervos simpatic pe calea receptorilor imidazolinici I1. Prin profilul metabolic neutru, moxonidina este utilă în hipertensiunea arterială esențială forma ușoară sau medie asociată cu tulburări metabolice (obezitate/diabet), fiind eficientă și bine tolerată.

Cuvinte cheie: moxonidina, eficiența, tolerabilitate, complianța.

ABSTRACT

The Physiotens® (Moxonidine) treatment in essential arterial hypertension

Moxonidine has been developed as a centrally active antihypertensive drug with a distinctive mode of action that may offer advantages over existing therapies. The effect results from reduction in sympathetic nervous tone via actions at the I1 imidazoline receptors. Through its metabolic neutral profile, moxonidine is useful in mild-to-moderate essential hypertension associated with metabolic disorders (obesity/diabetes mellitus), because it is effective and well tolerated.

Key words: moxonidine, efficiency, tolerability, compliance.

INTRODUCERE

Medicamentele antihipertensive clasice cu acțiune centrală - clonidina, guanfacina, α -metildopa - au fost primele care s-au dovedit eficiente în scăderea tensiunii arteriale pe calea acțiunii la nivelul sistemului nervos central (în 1960). Cercetările ulterioare au identificat locul de acțiune al acestor medicamente - receptorii α 2-adrenergici de la nivelul regiunii pontomedulare, activarea lor ducând la scăderea tonusului vascular și, în consecință, a tensiunii arteriale. Pe lângă efectele antihipertensive, agoniștii α 2-adrenergici sunt asociați cu sedare și uscăciunea gurii, reacții nedorite, dar mediate prin aceleași mecanisme, astfel încât beneficiile par imposibil de separat de reacțiile adverse.

Acest punct de vedere a fost schimbat prin introducerea în terapia antihipertensivă a două medicamente cu acțiune centrală: moxonidina și rilmenidina.

Moxonidina este un nou medicament antihipertensiv, ale cărui efecte sunt mediate pe calea receptorilor imidazolinici. Receptorii de tip I1, ca și α 2-adrenoreceptorii, sunt implicați în reglarea centrală a tensiunii arteriale, dar nu determină sedare sau uscăciunea gurii. Moxonidina are o înaltă afinitate pentru receptorii I1 comparativ cu α 2, explicând astfel și reacțiile adverse mai reduse.

Moxonidina poate să activeze și receptorii renali de tip I1, putând fi implicată în reglarea natriurezei; crește rata fluxului urinar și excreția de sodiu, independent de vasopresina sau de stimularea α -adrenoreceptorilor.

Moxonidina este astfel cel mai specific ligand cunoscut al receptorilor I1; ea apare ca un medicament antihipertensiv promițător atât ca eficientă cât și ca tolerabilitate.

MATERIAL ȘI METODĂ

În acest context am inițiat un studiu clinic cu Physiotens® - Moxonidina produsă de Solvay-Pharma - în HTA esențială. Protocolul clinic și-a propus să evalueze eficacitatea, tolerabilitatea tratamentului și complianța bolnavilor.

În studiu au fost incluși 20 pacienți care au primit 0,2 mg Physiotens® ca doză inițială. Fiecare pacient a fost urmărit pe o durată de 2 luni de zile.

Criteriile de includere au constat în: pacienți cu hipertensiune arterială esențială gradul I și II (după clasificarea JNC VI) având asociat sindrom metabolic/obezitate sau diabet zaharat.

Criteriile de excludere din studiu au fost următoarele: hipertensiune arterială secundară; toxicomania, inclusiv alcoolismul; sarcina sau alăptare; folosirea de medicație antihipertensivă curentă care nu poate fi întreruptă înainte de înrolarea în protocolul clinic; expunerea pacientului la alte medicamente folosite în mod experimental, cu cel puțin 4 săptămâni înainte de înrolarea în actualul protocol clinic; orice obstacol care ar putea, în opinia investigatorului, să fie un impediment în derularea sau terminarea protocolului.

După includerea în studiu, pacienții au primit zilnic, în doză unică inițială 0,2 mg Physiotens®. Ulterior - la vizita a doua sau a treia, a existat posibilitatea creșterii dozei de Physiotens® la 0,4 - 0,6 mg/zi. Au fost notate tratamentele concomitente. Parametrii clinici (tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, complianța bolnavului, calitatea vieții, efectele secundare) au fost evaluați inițial la includerea în studiu (T0), la 4 săptămâni (T1) și la 8 săptămâni (T2).

Monitorizarea tensiunii arteriale s-a efectuat cu sfingomanometru cu capsula aneroidă, cu respectarea condițiilor impuse de Ghidul Societății Internaționale de Hipertensiune Arterială.

Datele sunt prezentate ca media \pm deviația standard.

* Prof. dr. Maria Dorobanțu, Dr. Elisabeta Bădilă, Dr. Cristina Deatcu, Dr. Florentina Mehic, Dr. Elena Pripoaie - Spitalul Clinic de Urgență „Floreasca” București

ANALIZA REZULTATELOR

Lotul de studiu a cuprins 20 pacienți dintre care 11 bărbați (55%) și 9 femei (45%). Vârsta a variat între 26 și 63 ani, cu o medie de 45 ± 12 ani. Având în vedere ca au fost incluși bolnavi obezi, un parametru notat a fost greutatea corporală care a variat între 78 și 117 kg, cu o medie de 94 ± 8 kg.

În lotul de studiu majoritatea pacienților (60%) au avut hipertensiune arterială nou diagnosticată (**tabelul I**) - stadiul I (TAS 140 – 159 mmHg, TAD 90 – 99 mmHg) sau II (TAS 160 – 179 mmHg, TAD 100 – 109 mmHg) după criteriile JNC VI. Restul de 8 pacienți (40%) erau cunoscuți hipertensivi, cu o durată variabilă a bolii între 1 an și 15 ani, în medie 7,3 ani. Dintre bolnavii cunoscuți hipertensivi, 3 (15%) nu urmau nici un tratament la domiciliu, iar 5 (25%) dintre ei erau tratați, dar doar unul bine controlat. Tratamentul urmat anterior a constat în: Nifedipină 30 mg pentru 2 (10%) bolnavi, Captopril 50 mg – 1 (5%) bolnav, Enalapril 10 mg – 1 (5%) bolnav, Propranolol 30 mg – 1 bolnav (5%).

Tabelul I:

Hipertensiune	Nou descoperită	Cunoscută
Nr. pacienți	12	8
%	60%	40%

Principalii factori de risc cardiovasculari asociați au fost (**tabelul II**):

Tabelul II :

	Nr.	Procent
Diabet zaharat	4	20%
Hipercolesterolemie	3	15%
Fumat	12	60%
Obezitate	18	90%

Valorile tensiunii arteriale sistolice au variat la includerea în studiu între 155 și 179 mmHg, cu o medie de $165,5 \pm 7,5$ mmHg.

Valorile tensiunii arteriale diastolice au fost între 90 și 109 mmHg, cu o medie de 97 ± 6 mmHg. (**tabelul III**).

Tabelul III :

	TAS	TAD
Max	179 mmHg	109 mmHg
Min	155 mmHg	90 mmHg
Medie	$165,5 \pm 7,5$ mmHg	97 ± 6 mmHg

Doza inițială de Physiotens® a fost de 0,2 mg pentru toți pacienții. Doi dintre ei au avut asociat de la început încă un antihipertensiv – un diuretic (1 pacient – Hidroclorotiazidă 25 mg, 1 pacient – Furosemid 40 mg).

Șapte pacienți (35%) au avut medicație asociată pentru alte afecțiuni: 4 pacienți aveau diabet zaharat noninsulinonecesar pentru care urmau tratament cu biguanide sau sulfamide (Glipizide – 1 pacient); 1 pacient – Maycor 40 mg/zi pentru angina pectorală, 1 pacient Metoprolol 100 mg/zi pentru angina pectorală; Aspirină 125 mg/zi la 2 pacienți; 3 pacienți (doi dintre pacienții diabetici și un pacient coronarian) primeau Simvastatina 10 mg/zi pentru dislipidemie.

La **vizita a doua**, la 4 săptămâni de la inițierea terapiei cu Physiotens® (T1), valorile tensiunii arteriale sistolice au variat între 135 și 160 mmHg, cu o medie de 149 ± 8 mmHg,

înregistrându-se deci o scădere a mediei TAS cu 16,5 mmHg (**tabelul IV**).

Tabelul IV :

TAS	T O	T1
Max	179 mmHg	160 mmHg
Min	155 mmHg	135 mmHg
Medie	$165,5 \pm 7,5$ mmHg	149 ± 8 mmHg

Valorile tensiunii arteriale diastolice au scăzut, de asemenea, variind între 80 și 110 mmHg, cu o medie de $90,5 \pm 6,5$ mmHg; scăderea înregistrată a fost deci de 6,5 mmHg (**tabelul V**).

Tabelul V :

TAD	T O	T1
Max	109 mmHg	110 mmHg
Min	90 mmHg	80 mmHg
Medie	97 ± 6 mmHg	$90,5 \pm 6,5$ mmHg

În urma acestei vizite, deoarece valorile TA nu au fost suficient de bine controlate, la 10 pacienți (50%) s-a crescut doza de Physiotens® – la 3 dintre aceștia la 0,3 mg/zi iar la restul de 7 pacienți la 0,4 mg/zi în priza unică (**tabelul VI**).

Tabelul VI:

Doza	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg
Nr. pacienți	10	3	7
%	50%	15%	35%

Un pacient (5%) a fost exclus din studiu datorită efectelor adverse (somnia permanentă care interferă cu calitatea vieții).

La **vizita a treia**, la 8 săptămâni din momentul intrării în studiu (T2), tensiunea arterială sistolică s-a menținut între 130 și 160 mmHg, cu o medie de $142 \pm 8,5$ mmHg (**tabelul VII**). Scăderea mediei TAS față de momentul inițial a fost deci de 23,5 mmHg.

Tabelul VII :

TAS	T O	T2
Max	179 mmHg	160 mmHg
Min	155 mmHg	130 mmHg
Medie	$165,5 \pm 7,5$ mmHg	$142 \pm 8,5$ mmHg

Tensiunea arterială diastolică a variat între 75 și 95 mmHg, cu o valoare medie de 87 ± 5 mmHg (**tabelul VIII**). Media valorii TA diastolice a scăzut cu 10 mmHg.

Tabelul VIII:

TAD	T O	T2
Max	109 mmHg	95 mmHg
Min	90 mmHg	75 mmHg
Medie	97 ± 6 mmHg	87 ± 5 mmHg

Scăderea valorilor tensionale (**figura 1**) a fost semnificativă la sfârșitul perioadei de studiu.

La un singur pacient s-a crescut doza de Physiotens® la 0,6 mg/zi în doua prize. La încă 5 (25%) pacienți a fost necesară suplimentarea terapiei antihipertensive (**tabelul IX**). Astfel, Physiotens®-ul s-a asociat cu inhibitor de enzimă de conversie (Enalapril cp 5 mg/zi la 3 pacienți) sau cu un diuretic (Indapamida cp 1,5 mg/zi – 1 pacient, Furosemid cp

40 mg/zi – 1 pacient); asocierile respective au dus la controlul valorilor tensionale.

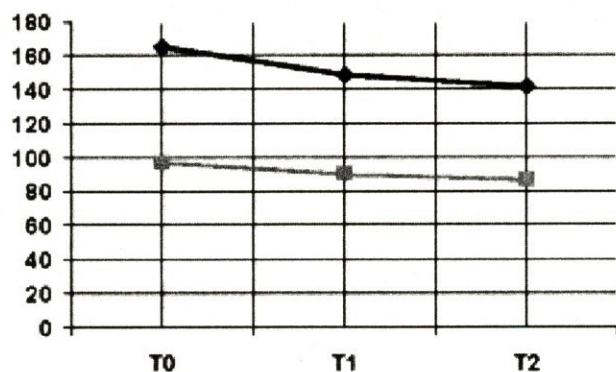


Figura 1 : Reprezentarea grafică a mediei valorilor tensionale la cele 3 vizite

Tabelul IX :

Tratament	Monoterapie Physiotens®	Politerapie
Nr. Pacienți	14	5
%	70%	25%

În ceea ce privește complianța pacienților, aceasta a fost foarte bună, Physiotens®-ul fiind ușor de administrat, într-o priză unică la majoritatea, chiar și la cei la care s-a crescut doza.

Reacțiile adverse care au fost notate la 5 pacienți (25%) au constat în: la 2 pacienți – uscăciunea gurii, ușoară și tranzitorie; la 1 pacient – amețeli – de asemenea ușoare și tranzitorii; la 1 pacient – astenie fizică – moderată, tranzitorie. Cel mai sever efect advers care s-a înregistrat a fost somnolență, severă ca și intensitate, dar numai la un pacient, impunând excluderea bolnavului din studiu (după vizita a doua din săptămâna 4), ceea ce constituie un mare avantaj față de Clonidina.

Tabelul X:

Reacții adverse	Prezente	Absente
Nr. Pacienți	5	15
%	25%	75%

Eficacitatea tratamentului cu Physiotens® a fost apreciată ca fiind foarte bună dacă valorile tensionale s-au normalizat, bună – dacă s-a obținut o scădere cu mai mult de 20 mmHg pentru TAS și cu mai mult de 10 mmHg pentru TAD; au fost încadrați ca non-responsivi pacienții la care nu s-au obținut scăderile tensionale menționate anterior. În acest context, la 11 pacienți (55%) eficacitatea a fost foarte bună, la 6 pacienți (30%) a fost bună, iar 3 pacienți (15%) au fost non-responsivi (dintre care unul a și fost exclus din studiu datorită apariției somnolenței severe, care afecta calitatea vieții).

Tabelul XI:

Eficacitate	Foarte bună	Bună	Non-responsivi
Nr. pacienți	11	6	3
%	55%	30%	15%

CONCLUZII

La sfârșitul studiului am putut concluziona următoarele:

1. Pe lotul studiat, tratamentul cu Physiotens® a fost

eficace (răspuns foarte bun și bun) la 85% din pacienți.

2. Obiectiv răspunsul favorabil a constat în scăderea mediei valorii TAS cu 23,5 mmHg, iar pentru valoarea TAD o scădere de 10 mmHg.
3. Doar la 5 bolnavi a fost necesară politerapia, la restul hipertensiunea fiind controlată cu Physiotens® în doze de 0,2 – 0,4 mg/zi; un singur pacient a primit 0,6 mg/zi.
4. Complianța pacienților a fost foarte bună, medicamentul fiind ușor de administrat în priză unică.
5. Physiotens®-ul a fost bine suportat, calitatea vieții nu a fost modificată semnificativ decât la 1 pacient (somnolență severă); în rest reacțiile adverse (uscăciunea gurii, amețeli, astenie) au fost prezente la un număr mic de bolnavi, au fost ușoare și tranzitorii.

Limitele studiului se datorează numărului mic de pacienți care nu a permis totuși rezultate foarte concludente privind beneficiul terapiei.

Moxonidina își găsește astfel un loc important în tratamentul pacienților hipertensivi – forme ușoare și medii care asociază tulburări metabolice (obezitate și/sau diabet zaharat), urmând ca studii ulterioare, de mai mare amploare să demonstreze beneficiul și la alte grupe de pacienți (cu HVS, coronarieni).

BIBLIOGRAFIE

1. Bousquet P, Feldman J, Bloch R, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines, *J Pharmacol Exp Ther* 1984, 230, 232-236
2. Byland DB: Subtypes of alpha2 - adrenoreceptors: pharmacological and molecular biological evidence converghe, *Trends Pharmacol Sci* 1988, 25: 1389-1400
3. Dominiak R.: Historic aspects in the identification of the I1 receptors and the pharmacology of imidazolines. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8: 21-26
4. Messerli FH: Antihypertensive therapy: past, present and future, *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, 8: 7-9
5. Planitz V: Crossver comparison of moxonidine and clonidine in mild to moderate hypertension, *Eur J Pharmacol* 1984, 27: 147-152
6. Planitz V: Intraindividual comparison of moxonidine and prazosin hypertensive patients, *Eur J Pharmacol* 1986, 29: 645-650
7. Trieb G, Jager B, Hughes PR et al: Long-term evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of the orally acting imidazoline I1 receptor agonist moxonidine in patients with mild-to-moderate essential hypertension, *Eur J Clin Research* 1995,7: 227-240
8. Van Zwieten PA: The I1- imidazoline receptor agonist moxonidine – a new antihypertensive, Royal Society of Medicine Services Limited, London – New York, 1994, 1-20
9. Wenzel RR, Spieker L, Qui S et al: I1-imidazoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives, *Hypertension* 1998, 32:1022-1027
10. Zanchetti A. Overview and perspectives of antihypertensive treatment, *Drugs*, 1990, 40 (supl 4):85-91