

# Antihypertenziva centrální a ovlivňující alfa-receptory (antihypertenziva 5. volby) – 1. část

**PharmDr. Iva Prokopová, Ph.D.**

Oddělení klinické farmacie, Ústavní lékárna IKEM, Praha

Centrální antihypertenziva a antihypertenziva ovlivňující alfa-receptory jsou v praxi využívána mnohdy častěji, než by odpovídalo doporučeným postupům. V našich podmínkách lze mezi ně zařadit rilmenidin, moxonidin, urapidil, metyldopa, doxazosin a klonidin. Následující přehled shrnuje, proč jsou tyto látky řazeny mezi antihypertenziva 5. volby, jaké jsou jejich výhody, ale i limity. Zabývá se také specifickými typy hypertenze, kdy má užití centrálních antihypertenziv a antihypertenziv ovlivňující alfa-receptory klinické opodstatnění.

**Klíčová slova:** rezistentní hypertenze, centrální antihypertenziva, antihypertenziva 5. volby, rilmenidin, moxonidin, metyldopa, urapidil, doxazosin.

## Central-acting and alpha-1 adrenoreceptor blocking antihypertensives (fifth-line antihypertensive agents)

Central-acting and alpha-1 adrenoreceptor blocking antihypertensive agents are used in praxis more frequently than cardiologic guidelines recommend. In our conditions, rilmenidine, moxonidine, urapidil, methyldopa, doxazosin, and clonidine can be included into this group of drugs. This review summarizes why these agents are ranked among fifth-line antihypertensive agents, what are their benefits, but also limits. We concern with specific types of hypertension where the usage of central-acting and alpha-1 adrenoreceptor blocking antihypertensive agents has clinical justification.

**Key words:** resistant hypertension, central antihypertensives, fifth-line antihypertensives, rilmenidine, moxonidine, methyldopa, urapidil, doxazosine.

Prevalence arteriální hypertenze v České republice u dospělých ve věku mezi 25–64 let se odhaduje až na 40 %, se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Podle evropské i české společnosti pro hypertenzi je definována jako opakované zvýšení krevního tlaku  $\geq 140/90$  mm Hg naměřené minimálně při 2 různých návštěvách lékaře. Cílový krevní tlak je stanoven individuálně na základě komorbidit a klinického stavu pacienta, jeho dosažení se však daří pouze u 30 % hyperteniků (1). Přitom včasná a racionální léčba (nejen farmakologická) je prevencí rozvoje arteriální hypertenze a následného orgánového poškození.

Pojem racionální léčba arteriální hypertenze se v praxi promítá do různých kombinací antihypertenziv (AH) ruku v ruce s nabídkou léčeb-

ných možností, která je v danou chvíli lékařům k dispozici. Zatímco v roce 1960 si praktikující kardiolog vybíral zhruba z deseti léčiv, v roce 1987 již bylo v praxi užíváno přibližně 150 zástupců (2). Množství AH, které je v současné době k dispozici, si vyžaduje komplexní přístup v rozhodovacím algoritmu. Kromě vlastní empirie je třeba také reflektovat výsledky randomizovaných klinických studií, jsou-li k dispozici, a aktuální doporučení odborných společností.

Mezi antihypertenziva první volby (AH1) patří u většiny pacientů inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo sartany, v dalším kroku volíme blokátory kalciových kanálů nebo thiazidová/thiazidům podobná diuretika. U rezistentní hypertenze nebo v některých specifických případech se nasazují

také betablokátory (zejména bisoprolol), další diuretika (spironolakton, furosemid, amilorid, eplerenon), případně doxazosin. Kromě léčby hypertenze 1. stupně či křehkých pacientů lze začít dvojkombinací, ideálně ve formě jedné tablety s více účinnými látkami (1, 3).

## Antihypertenziva 5. volby

Centrální antihypertenziva (CA) a antihypertenziva ovlivňující alfa-receptory (doxazosin) se v rutinní léčbě arteriální hypertenze nedoporučují (1, 3, 4). Výjimkou může být podávání doxazosinu u starších mužů se současně přítomnou hypertrofií prostaty. V minulosti byly hojně rozšířeny právě z důvodu nedostatečného výběru mezi AH. Odklon od jejich užití je zejména z důvodu jejich horší tole-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Iva Prokopová, prokopova.iva@gmail.com  
Oddělení klinické farmacie, Ústavní lékárna IKEM, Praha  
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Interní Med. 2019; 21(3): 154–157  
Článek přijat redakcí: 13. 2. 2019  
Článek přijat k publikaci: 3. 6. 2019

rance a nedostatečně prokázaného benefitu, chybění velkých randomizovaných klinických studií ovlivňujících kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Jsou vyhrazeny pro raritní případy rezistentní hypertenze, kde selhaly všechny ostatní léčebné možnosti. Proto je řadíme mezi antihypertenziva 5. volby (AH5).

Incidence rezistentní hypertenze se udává mezi 3–30 % hypertenzních pacientů. Tento vysoký rozptyl odpovídá častému chybnému zařazení i pseudorezistentních pacientů, skutečný výskyt rezistentní hypertenze pak může být mnohem nižší. Nutno však podotknout, že rezistentní hypertenze zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod a měla by být adekvátně léčena (5). Je doporučováno nejdříve vyloučit jiné příčiny selhání antihypertenzní léčby (sekundární hypertenze, non-adherence, nedodržování režimových opatření, špatná technika měření krevního tlaku, syndrom bílého pláště, neoptimální preskripce aj.) a využití AH1 v maximálních tolerovaných dávkách. Většina pacientů neodpovídajících na dvojkombinaci AH jsou volum- či natrium-retenční a zásadní je použití dostatečné dávky či kombinace diuretik, nejvyšší efekt pozorujeme u seniorů a u pacientů s renální nedostatečností. Přes tato doporučení Petrál et al. (2013) pozorovali chybějící diuretikum až v 48 % trojkombinační terapie, mnohdy bylo podávané v nedostatečných dávkách či nevhodně indikováno. Ve 13 % případů byla použita kombinace 2 a více léků se stejným mechanismem účinku, například 2 CA. Doxazosin, který je preferovaným AH5 dle doporučených postupů, byl užíván nedostatečně (19 % kombinací léčbě hypertenze, oproti 67 % pro CA).

V současné době neexistují jednoznačná doporučení na volbu mezi jednotlivými zástupci CA či antihypertenzivy ovlivňujícími alfa-receptory. Evropská doporučení pouze zmiňují urapidil jako alternativní léčbu emergentních hypertenzních stavů a metyldopu jako lék volby u těhotných hyperteniků. Doxazosin může být využit při současné léčbě symptomatické hypertrofie prostaty (3). Agonisté imidazolinových receptorů v doporučených postupech uváděny nejsou. Otázkou tedy zůstává, zda užití AH5 v praxi skutečně odpovídá výše popsaným vyhrazeným situacím a kteří pacienti mohou z jejich užití profitovat.

**Tab. 1.** Antihypertenziva 5. volby dle mechanismu účinku. U látek uvedených v závorce je působení na daný typ receptoru vedlejším mechanismem účinku. Klonidin není v ČR registrován

| Centrální                           | Periferní                                    |
|-------------------------------------|--|
| <b>alfa<sub>1</sub>-antagonisté</b> | <b>alfa<sub>1</sub>-antagonisté</b>          |
| urapidil                            | doxazosin, urapidil, (rilmenidin, moxonidin) |
| <b>alfa<sub>2</sub>-agonisté</b>    | <b>alfa<sub>2</sub>-agonisté</b>             |
| metyldopa, (urapidil), klonidin     | metyldopa                                    |
| <b>I<sub>1</sub>-agonisté</b>       |  |
| rilmenidin, moxonidin, klonidin     |  |
| <b>5HT<sub>1A</sub>-agonisté</b>    |  |
| urapidil                            |  |

## Mechanismus účinku

Jak je patrné z tabulky 1, CA působí na různých typech centrálních i periferních receptorů, s doxazosinem mají společný antagonismus na  $\alpha_1$  periferních receptorech. K pochopení mechanismu jejich účinků je nutná znalost fyziologické funkce těchto receptorů. Aktivaci presynaptických  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2C}$ , I<sub>1</sub>-imidazolinových receptorů v mozgovém kmeni (kardiovaskulární řídicí centra prodloužené míchy) dojde ke snížení výdeje noradrenalinu v srdci a periférii. Můžeme pozorovat snížení tepové frekvence, srdečního výdeje, celkové periferní rezistence, periferního výdeje noradrenalinu ( $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2C}$  receptory), snížené uvolňování reninu, a tedy žádoucí redukcí krevního tlaku. Při příliš rychlém podávání agonistů  $\alpha$ -receptorů však hrozí vzestup krevního tlaku. Antagonismus postsynaptických  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{2B}$  receptorů v hladké svalovině vede k vazodilataci a snížení krevního tlaku. Blokáda  $\alpha_1$  receptorů (doxazosin) může být někdy po snížení krevního tlaku provázena reflexní tachykardií (7).

Urapidil kombinuje hned několik mechanismů účinku, z nichž za dominantní se považuje periferní vazodilatace a snížení periferního odporu vlivem antagonismu na postsynaptických  $\alpha_1$ -receptorech. Tato aktivita je přibližně 4x méně selektivní než u prazosinu (2). Urapidil dále aktivuje 5HT<sub>1A</sub>-receptory v zadním mozku, čímž snižuje tonus sympatiku, snižuje aktivaci pregangliových excitačních neuronů a brání tachykardii. Stimulace presynaptických  $\alpha_2$ -receptorů má menší význam. Slabý antagonismus vykazuje na srdečních  $\beta_1$ -receptorech, což pravděpodobně nevede ke snížení krevního tlaku, ale může být dalším důvodem, proč u urapidilu nepozorujeme reflexní tachykardii, a naopak udržuje konstantní srdeční frekvenci (2, 8, 9).

## Výhody a rizika

Z hlediska farmakokinetiky (tabulka 2) jsou AH5 různorodou skupinou. Rozpětí denních

dávek mají široké, vyjma urapidilu je však lze běžně podávat i v jedné denní dávce. Liší se zejména podílem renální eliminace (nejnižší má doxazosin), tedy i doporučením úprav dávkování při chorobě ledvin. Nástup plného účinku můžeme očekávat nejrychleji u metyldopy, titrace dávky je možná každé 2 dny. U ostatních AH5 bychom měli k titraci přistupovat po 7–14 dnech (doxazosin), 14–21 dnech (moxonidin, urapidil) a 28 dnech (retardovaný doxazosin, rilmenidin), což je srovnatelné s ostatními AH.

Mezi společné výhody patří aditivní antihypertenzní účinek s diuretiky, ACEi a blokátory kalciových kanálů. U mnohých pacientů hraje roli jejich metabolicky neutrální až příznivý účinek. Lze je tedy užít při komorbiditách, jako jsou diabetes mellitus, dyslipidemie, metabolický syndrom. Z hlediska mechanismu účinku – snížení nadměrné sympatikotonie – z jejich užití profitují pacienti úzkostní, neurotičtí, nebo také například s hyperthyreózou (zde lze použít dočasně i v kombinaci s betablokátory). Neměly by být užívány v monoterapii, snad kromě metyldopy u gravidních žen.

Jedním z důvodů, proč podáváme AH5 až ve páté linii, je relativně vyšší výskyt nežádoucích účinků oproti AH1, a to zejména na počátku léčby. Na úrovni centrálních nežádoucích účinků (CA jsou lipofilní látky) dochází často k únavě, závratím, ale také snížení pozornosti, ospalosti, bolesti hlavy, děsivým snům. Z dalších společných nežádoucích účinků je třeba zmínit sucho v ústech, nevolnosti, palpitace a tachykardie. U metyldopy a doxazosinu byly pozorovány edémy a ortostatická hypotenze. Opatrnost je nutná u pacientů se srdečním selháním s mechanickým funkčním poškozením, např. stenózou chlopně, viz dále.

U jednoho z prvních zástupců AH5 klonidinu existuje riziko rebound fenoménu, tedy výrazného až nebezpečného vzestupu krevního tlaku při náhlém vysazení AH. Projevuje

**Tab. 2.** Srovnání farmakokinetiky antihypertenziv 5. volby

| Antihypertenzivum                    | Celková denní dávka (mg/den) | Počet dávek/den | Titrace dávky (dny) | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) | Renální eliminace (%) | Úpravy při renální nedostatečnosti  | Úpravy při jaterní nedostatečnosti            |
|--------------------------------------|------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---|---|
| Urapidil                             | 60–180<br>S jídlem           | 2               | 14–21               | 4–6                  | 3–8                  | 50–70                 | Přiměřeně snížit  | Může být nezbytné snížení dávky               |
| Methyldopa                           | 250–2000<br>Na lačno         | 1–3             | 2                   | 2–3                  | 2<br>(účinek 6–8)    | 70                    | Úpravy intervalu podání<br>10–50 ml/min:<br>8–12 h<br>< 10 ml/min:<br>12–24 h<br>HD: podat po HD<br>PD: 12–24 h | Relativní KI jaterní nemoci v anamnéze        |
| Moxonidin                            | 0,2–0,6                      | 1–2             | 21                  | 1–1,5                | 2–3                  | 50–75                 | Zahájit: 0,2 mg<br>30–60 ml/min:<br>0,4 mg<br>< 30 ml/min:<br>0,3 mg  | Bez úprav                                     |
| Rilmenidin                           | 1–2                          | 1–2             | 28                  | 1,5–2                | 8                    | 52–93                 | KI: <15 ml/min  | Bez úprav                                     |
| Doxazosin                            | 1–16                         | 1               | 7–14                | 1,5–3                | 16–22                | < 10                  | Bez úprav   | S opatrností                                  |
| Doxazosin s prodlouženým uvolňováním | 4–8                          | 1               | 28                  | 8–9                  | 22                   | < 5                   | Bez úprav   | S opatrností, nepodávat u těžké poruchy jater |

HD – hemodialýza, PD – peritoneální dialýza

se úzkostí, tremorem, bolestí hlavy, palpitací a hypertenzí během 36–72 hodin po vysazení. Přestože výrobci moderních AH5 poukazují na snížení výskytu rebound fenoménu, je vhodné přistupovat s opatrností zejména k užití látek s krátkým poločasem, jako je například moxonidin (viz tabulka 2). Podle některých autorů nejsou tyto látky vhodné pro příležitostné užití, pacienti s nízkou compliance a jejich případné vysazování by mělo probíhat obezřetně a postupně (2–3 týdny).

## Lékové interakce

AH5 se běžně kombinují s ostatními AH, v klinické praxi vídáme všechny možné kombinace, často s efektem, přesto je vhodné myslet na možná rizika některých z nich. Výrobce nedoporučuje podání urapidilu s ACEi pro nedostatek studií. Doporučována není ani kombinace betablokátoru s imidazolinovými agonisty (IA) (kontraindikace u srdečního selhání) či metyldopou pro snížený poměr prospěchu ku nežádoucím účinkům (sedace, bradykardie až AV blok). V případě ukončování léčby je nutné nejdříve vysadit betablokátor a až s odstupem několika dní CA. V opačném případě hrozí výskyt rebound fenoménu při nadbytku katecholaminů. Kombinace urologických  $\alpha$ -blokátorů s rilmenidinem, ale i dalšími CA, potencuje riziko ortostatické hypotenze. Kombinace doxazosinu s carvedilem vede k duplicitě  $\alpha_1$ -antagonismu.

Kombinace AH5 vzájemně není obecně doporučována. Jejich efekt se zvyšuje pouze mírně, narůstají nežádoucí účinky léčby. V případě nutnosti je vhodné volit látky s různým mechanismem účinku a respektovat jejich kontraindikace. Kombinace CA s doxazosinem duplikuje mechanismus účinku (periferní  $\alpha_1$  blok), přesto přináší aditivní snížení krevního tlaku (centrální účinek), stejně tak však hrozí riziko těžké ortostatické hypotenze. Kombinace urapidilu s IA se zdá být neopodstatněná pro stejný mechanismus účinku (redukce výdeje katecholaminů), ten je však zprostředkovaný různými typy receptorů.

Obecně může být problematická kombinace více centrálně působících látek u senzitivních pacientů, jako jsou například polymorbidní pacienti či senioři. Antidepresiva (tricyklická, inhibující reuptake noradrenalinu) mohou zvyšovat vylučování noradrenalinu, a snižovat tak účinek CA. Z hlediska nežádoucích účinků se objevuje sedace (tricyklická antidepresiva), ale také hypotenze (imipramin + rilmenidin) a riziko rebound fenoménu. Urapidil lze kombinovat s tricyklickými antidepresivy. Kontraindikovaná je kombinace metyldopy s inhibitory monoaminoxidázy (např. moklobemid, selegilin), která může vést k hypertenzní krizi. Na ní se může podílet tzv. reserpinový efekt metyldopy, uvolnění noradrenalinu ze zásobních vezikul, kdy je dále odbouráván právě monoaminoxidázou. Tato interakce však byla popsána pouze teoreticky (10).

Mezi další centrálně působící látky patří trankvilizéry, hypnotika, opiáty, alkohol, sedativa aj. Jejich kombinace s CA může vést k sedaci, zhoršení kognice, hypotenzi (neuroleptika + IA). Specifikum pro metyldopu je snížení účinku levodopy, zvýšení toxicity lithia (a to i bez změny jeho koncentrace), bradykardie v kombinaci s digoxinem a snížená absorpce železa, kdy u některých pacientů nepomohl ani 2 hodinový rozestup v podání.

Doxazosin interaguje s vazodilatancii, včetně inhibitorů fosfodiesterázy 5, kdy je nutné zachovat odstup v podání daných léčiv 4–6 hodin jako prevenci hypotenze a malátnosti. Byly popsány kazuistiky s vyššími dávkami doxazosinu v kombinaci se sildenafilem či tadalafillem, kdy byl pozorován pokles systolického krevního tlaku pod 85 mm Hg či o 30 mm Hg, pravděpodobně v důsledku nepřiměřené vazodilatace. Geriatřičtí pacienti jsou obzvláště náchylní k výskytu ortostatické hypotenze, a to již při běžném dávkování doxazosinu, také z tohoto důvodu je doxazosin podáván preferenčně večer před spaním.

### Seznam zkratk:

ACEi – inhibitory angiotenzin

konvertujícího enzymu

AH – antihypertenziva

AH1 – antihypertenziva 1. volby

AH5 – antihypertenziva 5. volby

CA – centrální antihypertenziva

IA – agonisté imidazolinových receptorů

## LITERATURA

1. Widimský J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Česká společnost pro hypertenzi, 2018, 7, Suppl., ISSN 1805–4129.
2. Schneeweiss A, Schettler G. Cardiovascular drug therapy in the elderly. Springer Science & Business Media, 2013, dostupné online: [https://books.google.cz/books?isbn=1461320631]
3. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, 2018, 39, 3021–3104.
4. James PA, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults, JAMA, 2014, Vol 311, No. 5.
5. Daugherty SL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 2012, 125, 1635–1642.
6. Petrák O, et al. Chyby a omyly v léčbě rezistentní hypertenze, XXI. Výroční sjezd České kardiologické společnosti, ústní sdělení - Lékařské, 2013, číslo v programu: 661.
7. Vongpatanasin W, et al., Central Sympatholytic Drugs, J Clin Hyp, 2011, 13 (9), 658–661.
8. Saito H, et al. Antihypertensive drugs today. Progress in hypertension, 1992, Utrecht u.a., VSP, 2.
9. Luft FC, et al. Effect of urapidil, clonidine, and prazosin on sympathetic tone in conscious rat. Hypertension, 1986, 8 (4), 30–311.
10. Sjöqvist F. Psychotropic drugs (2). Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other substances. Proc R Soc Med, 1965, 58 (11 Part 2), 967–978.