



موکسونیداین برای درمان افزایش فشار خون

ترجمه و تلخیص : دکتر سید محمد صدر

که موکسونیداین دقیقاً گیرنده‌های ایمیدازولین را در مرکز کنترل قلبی - عروقی در ساقه مغز هدفگیری می‌کند و به اندازه داروهای خط اول درمان افزایش فشارخون اساسی مؤثر می‌باشد. عده‌ای دیگر پیشنهاد می‌کنند که آثار ناخواسته

موکسونیداین (Moxonidine) در سال گذشته به عنوان اولین داروی گروه جدید عوامل ضدافزایش فشارخون عمل کننده مرکزی معرفی شد. این دارو آگونیست انتخابی گیرنده ایمیدازولین می‌باشد. تولیدکنندگان ادعا می‌کنند

ایجاد شده توسط این دارو کمتر از داروهای قدیمی عمل کننده مرکزی مثل کلونیدین و متیل دوپا است. آیا موکسونیدین یک داروی مفید ضدافزایش فشار خون می باشد؟

تاریخچه

حفظ انقباض ماهیچه های صاف شریانی و در نتیجه مقاومت محیطی تاحدی وابسته به تخلیه نرونهاى سمپاتیک می باشد که تنه سلولهای آنها در هسته ای در قسمت جانبی پشتی - شکمی مدولا قرار دارد. اعتقاد بر این است که داروهای ضد فشارخون مثل کلونیدین و متیل دوپا انقباض سمپاتیک مرکزی واسطه ای را از طریق تحریک گیرنده های α_2 آدرنرژیک در مغز کاهش می دهند. هر دو دارو می توانند عوارض ناخواسته مانند خواب آلودگی و خشکی دهان ایجاد کنند که احتمالاً به دلیل تحریک گیرنده های α_2 آدرنرژیک می باشد. در حال حاضر کلونیدین بندرت برای درمان افزایش فشارخون مصرف می شود، در حالی که متیل دوپا در درمان افزایش فشارخون در دوران حاملگی مصرف می گردد.

گروه دومی از محل های اتصال، گیرنده های I_1 و I_2 نامگذاری شده اند. این تقسیم بندی براساس چگونگی اتصال اختصاصی ایمیدازولها و ایمیدازولین صورت گرفته است. در آزمایشگاه نشان داده اند که این گیرنده ها بر فعالیت اعصاب سمپاتیک مرکزی مؤثرند. گیرنده های ایمیدازولین I_1 در بخش جانبی پشتی - شکمی مدولا، کلیه و غده آدرنال یافت می شود. تحریک گیرنده های I_1 در بصل النخاع باعث کاهش فعالیت سمپاتیک مرکزی و محیطی

می شود و مقاومت محیطی فشارخون شریانی را کم می کند. معلوم نیست که گیرنده های I_1 دارای عملکرد فیزیولوژیک و یا لیگاند درون زای طبیعی

در حال حاضر کلونیدین بندرت برای درمان افزایش فشار خون مصرف می شود، در حالی که متیل دوپا در درمان افزایش فشار خون در دوران حاملگی مصرف می گردد. ۶۶

باشند. تاکنون اطلاعات کمی در مورد نقش گیرنده های I_2 بدست آمده است.

فارماکولوژی

موکسونیدین گیرنده های I_1 و نه I_2 را تحریک می کند. بطور تجربی، اثر کاهش دهنده فشارخون موکسونیدین با بستن گیرنده های I_1 در ساقه مغز زایل می گردد ولی مهار گیرنده های آدرنو α_2 فقط تا حدی اثر آن را کم می کند. تمایل موکسونیدین به گیرنده های I_1 ، ۲۰ تا ۴۰ برابر بیش از گرایش به گیرنده های آدرنو α_2 می باشد. کلونیدین دارای میل ترکیبی مشابه نسبت به گیرنده های α_2 و I_1 می باشد.

مطالعات انجام شده بر روی حیوانات پیشنهاد می کنند که هم چنین امکان تحریک گیرنده های I_1 در کلیه توسط موکسونیدین یعنی جایی که ترشح سدیم و آب را افزایش می دهد وجود دارد. موکسونیدین هم چنین از طریق کاهش فعالیت سمپاتیک باعث کاهش سطوح کاتکول آمین های در گردش و کم شدن فعالیت رنین پلاسما در بیماران فشارخونی می شود. اینکه این آثار چقدر در ایجاد اثر ضدافزایش

فشارخونی موکسونیداین نقش دارند مشخص نیست.

۶۰ ml / min است باید کاهش یابد. تنظیم دوز در بیماران مسن‌تری که عملکرد کلیوی آنها عادی است، ضروری نمی‌باشد.

فارماکوکینتیک

موکسونیداین بعد از مصرف خوراکی به سرعت و تقریباً بطور کامل از دستگاه گوارش جذب می‌شود. جذب آن تحت تأثیر غذا قرار نمی‌گیرد. غلظت پلاسمایی آن طی ۱ ساعت به حداکثر می‌رسد و نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۲ ساعت است. دوز مرتب موکسونیداین (۴۰۰ میکروگرم یک بار در روز) طی ۲۴ ساعت بطور مؤثر فشارخون را کاهش می‌دهد و گفته می‌شود که دارو در سیستم مرکزی عصبی باقی‌مانده و به عمل خود ادامه می‌دهد. دوز مرتب روزانه این دارو خواص فارماکوکینتیک و میزان ذخیره آن را تغییر نمی‌دهد. کمتر از ۱۰ درصد دوز خوراکی موکسونیداین به متابولیت‌ها تجزیه شده که این متابولیت‌ها

۹۹ مطالعات انجام شده بر روی حیوانات پیشنهاد می‌کنند که هم چنین امکان تحریک گیرنده‌های α_1 در کلیه توسط موکسونیداین، یعنی جایی که ترشح سدیم و آب را افزایش می‌دهد وجود دارد.

مطالعات بالینی

موکسونیداین برای درمان افزایش فشارخون خفیف و متوسط به کار می‌رود. اعمال همودینامیک و اثربخشی بالینی موکسونیداین در مطالعات تحت کنترل و مطالعات کنترلی با دارونما بررسی شده و با داروهای ضدافزایش فشارخون دیگر مقایسه گردیده است.

مطالعات همودینامیک

در بیماران فشارخونی، موکسونیداین فشار شریانی را در حال استراحت و در طول فعالیت با کم کردن مقاومت سیستمیک عروقی کاهش می‌دهد بدون اینکه هیچ تغییر مشخصی بر روی برون‌ده قلب ایجاد کند. یک مطالعه کوچک بر روی بیست بیمار پیشنهاد می‌کند که موکسونیداین مثل سایر داروهای ضدافزایش فشارخون، ممکن است هیپرتروفی بطن چپ را در بیماران مبتلا به افزایش فشارخون تثبیت شده کاهش دهد.

آثار ناخواسته

در مقایسه مستقیم با کلونیدین، موکسونیداین در ۲۰ درصد بیماران خشکی دهان، (کلونیدین ۴۷ درصد) و در ۱ درصد ادم (کلونیدین ۱۷ درصد) ایجاد می‌کند در حالی که بروز خواب‌آلودگی (۱۲ درصد با موکسونیداین، ۱۷ درصد کلونیدین) مشابه

دارای اثر ضدافزایش فشارخون نیستند و یا اینکه دارای اثر کمی می‌باشند. حدود ۹۰ درصد دارو از طریق ادرار و بدون تغییر دفع می‌شود. کلیرانس دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، کاهش می‌یابد. مقدار مصرف دارو در افرادی که میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) آنها کمتر از

است. در یک مطالعه کوچکتر متقاطع ۳ نفر از ۲۰ نفر درمان شده با موکسونیداین دچار خستگی شدند در حالی که این نسبت برای کلونیدین ۱۲ نفر از ۲۰ نفر بود. در این مطالعات، موکسونیداین باعث ایجاد کاهش فشارخون وضعیتی نگردید ولی بعضی بیماران دچار تیرگی شعور شدند. خلاصه ویژگیهای محصول موکسونیداین بیان می‌دارد که بیماران مصرف کننده این دارو در صورت ابتلا به خواب آلودگی یا تیرگی شعور می‌بایست احتیاط لازم را در موقع رانندگی و یا کار با ماشین به کار ببرند. تهوع، سردرد و اختلال در خواب از عوارضی است که گاهی ایجاد می‌شود. موکسونیداین بر روی گلوکز و لیپیدهای پلاسما بی‌اثر و یا کم‌اثر است و به نظر نمی‌رسد که باعث افزایش وزن شود. در مطالعات بالینی کنترل شده، از میان حدود ۱۰۰۰ بیمار دریافت‌کننده موکسونیداین، سه عارضه جدی (نارسایی قلبی یک مورد، آنژین ناپایدار یک مورد، سنکوپ یک مورد) ایجاد شد که احتمالاً مربوط به درمان با این دارو بوده است.

99 در بیماران فشارخونی، موکسونیداین فشار شریانی را در حال استراحت و در طول فعالیت با کم کردن مقاومت سیستمیک عروقی کاهش می‌دهد، بدون اینکه هیچ تغییر مشخصی بر روی برون ده قلب ایجاد کند. 66

بازگشت افزایش فشارخون، یک عارضه جانبی جدی بالقوه در اثر قطع مصرف کلونیدین است. در اثر قطع مصرف موکسونیداین به نظر

می‌رسد که بازگشت به فشار اولیه تدریجی باشد. در اغلب مطالعات گزارش شده که شامل دارونما نیز می‌باشد نشانه‌ای از بازگشت افزایش فشارخون همراه با قطع مصرف موکسونیداین وجود ندارد. سازندگان دارو توصیه می‌کنند که احتیاطاً قطع مصرف دارو تدریجی باشد. در بیمارانی که ترکیب چند دارو را مصرف می‌کنند قطع کلونیدین یا بتابلاکرها باید چند روز قبل از قطع مصرف موکسونیداین باشد.

مقدار مصرف و احتیاط

توصیه تولیدکنندگان دارو این است که شروع مصرف با ۲۰۰ میکروگرم در روز باشد و بر مبنای پاسخ دریافتی تا ۴۰۰ میکروگرم افزایش یابد و به صورت یک بار در روز و یا در دو دوز منقسم مصرف شود. تولیدکننده دارو حداکثر مصرف آن را ۶۰۰ میکروگرم در روز و به صورت دو دوز منقسم توصیه می‌کند. حداکثر دوز توصیه شده در بیماران مبتلا به نارسایی متوسط کلیه (GFR 30 - 60ml / min) ۴۰۰ میکروگرم و به صورت دو دوز منقسم می‌باشد. از مصرف موکسونیداین در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه (GFR < 30ml / min) باید اجتناب نمود.

موکسونیداین نباید در بیماران مبتلا به اختلالات هدایتی قلبی، نارسایی شدید قلبی، آنژین ناپایدار و نارسایی شدید کبد مصرف شود. خلاصه ویژگیهای دارو (SPC) هم چنین توصیه به عدم مصرف آن در بیماران مبتلا به بیماری شریانی محیطی یا سندرم Raynaud's، بیماری پارکینسون، صرع، افسردگی، گلوکوم، یا

سابقه آنژیوادم دارد. مبانی تعدادی از این توصیه‌ها مبنی به عدم مصرف، نامعلوم است.

● در مطالعات کوتاه مدت و کوچک نشان داده شد که موکسونیداین به اندازه داروهای ضدافزایش فشارخون دیگر، که در بازار وجود دارد، مؤثر است و اثری بیش از آنها ندارد. ۶۶

تجربه‌ای در مورد مصرف موکسونیداین در دوران حاملگی وجود ندارد. این دارو نباید به زنان باردار و یا زنانی که ممکن است حامله شوند استفاده گردد. مصرف موکسونیداین همراه با یک بنزودیازپین ممکن است باعث تشدید اثر خواب آلودگی شود ولی به نظر می‌رسد که موکسونیداین با داروهای دیگر تداخل مشخصی نداشته باشد.

نتیجه

موکسونیداین یک گروه جدید از داروهای ضدافزایش فشارخون است که در ابتدا باعث تحریک گیرنده‌های ایمیدزولین 1_A در سیستم اعصاب مرکزی می‌شود. این دارو بهتر از داروهای قبلی ضدافزایش فشارخون عمل‌کننده مرکزی تحمل می‌شود (کلونیدین در حال حاضر بندرت برای درمان افزایش فشارخون بکار می‌رود) و بنظر می‌رسد که در موقع قطع مصرف آن بیماری عود نمی‌کند.

در مطالعات کوتاه مدت و کوچک نشان داده شده که موکسونیداین به اندازه داروهای ضدافزایش فشارخون دیگر، که در بازار وجود دارد، مؤثر است و اثری بیش از آنها ندارد.

اطلاعات محدودی در مورد تحمل‌پذیری دارو و اثرات ناخواسته آن وجود دارد که امتیازی را برای این دارو نسبت به داروهای خط اول درمان قائل نیست. تاکنون موکسونیداین بر روی بیمارانی که نسبت به سایر داروهای ضدافزایش فشارخون مقاومت و منع مصرف دارند مطالعه نشده است. هم‌چنین در زمینه‌های علمی و در نارسایی مختلف قلبی - عروقی و عصبی مطالعه‌ای صورت نگرفته است. اطلاعات کمی در مورد اثربخشی دارو به عنوان داروی اضافی در خط دوم یا سوم درمان وجود دارد. تا زمان بدست آوردن امتیازات مشخص کوتاه مدت یا بلندمدت نسبت به داروهای فعلی (مثل آنتنولول یا بندروفلوآزید، اگر اینها رد شدند، انالاپریل) دلیلی وجود ندارد که موکسونیداین به داروهای بیمارستانی و مصرف عمومی اضافه شود.

دارو	دوز	قیمت (پوند)
موکسونیداین	روزانه ۲۰۰µg	۱۰/۴۵
	روزانه ۴۰۰µg	۱۴/۳۰
بندروفلوآزید	روزانه ۵mg	۰/۱۵
آنتنولول	روزانه ۵۰mg	۱/۱۰
انالاپریل	روزانه ۱۰mg	۱۱/۰۰
نیفدیپین LA	یک بار در روز ۳۰mg	۱۰/۴۰

قیمت تقریبی درمان ۲۸ روزه با دوز نشان داده شده

منبع:

Moxonidine for hypertension. DTB. 1997; 35(5): 33 - 35.

