

## Η θέση των κεντρικώς δρώντων συμπαθοφυτικών στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης

**Ε. Καρλάφτη**  
**Χ. Σαββόπουλος**  
**Μ. Μπαλατζή**  
**Α. Χατζητόλιος**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από τότε που έγινε γνωστός ο ρόλος του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος στον έλεγχο της Αρτηριακής Πίεσης, άρχισαν να χρησιμοποιούνται τα κεντρικώς δρώντα συμπαθοφυτικά στη θεραπεία της υπέρτασης. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής που πρωτοχρησιμοποιήθηκαν και μάλιστα ευρέως είναι η α-μεθυλντόπα και η κλονιδίνη, ενώ η γουανφασίνη και η γουαναβενζίνη, λιγότερο γνωστές και χρησιμοποιούμενες ουσίες, δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα. Ωστόσο, η χρήση των παραπάνω φαρμάκων περιορίσθηκε, λόγω των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Τα δεύτερης γενιάς κεντρικώς δρώντα συμπαθοφυτικά, η μοξονιδίνη και η λιγότερο χρησιμοποιούμενη ριλεμιντίνη (δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα), παρουσιάζουν μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους ΙΙ μιδαζολικούς υποδοχείς και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, γεγονός που καθιστά συχνότερη τη χρησιμοποίησή τους στην κλινική πράξη. Επιπλέον, η μεθυλντόπα αποτελεί φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της ήπιας καθώς και της επείγουσας υπέρτασης της κύησης. Εξάλλου, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι στις μέρες μας η λογική του συνδυασμού των αντιυπερτασικών φαρμάκων για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος κερδίζει ολοένα έδαφος, κατανοούμε πως η κατηγορία των κεντρικώς δρώντων συμπαθοφυτικών κατέχει σημαντική θέση στη συνδυαστική θεραπεία της ΑΥ σήμερα. Τέλος, στο πεδίο της έρευνας βρίσκονται το τελευταίο διάστημα οι πλειότροπες δράσεις των κεντρικώς δρώντων συμπαθοφυτικών φαρμάκων και ιδιαίτερα της μοξονιδίνης, όπως για παράδειγμα η επίδρασή της στα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα με μείωση αυτών και στην παχυσαρκία, με μείωση του σωματικού βάρους, πιθανότατα λόγω της δράσης της στο ΣΝΣ.

### ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα χωρίζονται σύμφωνα με τους μηχανισμούς δράσης τους στις εξής κατηγορίες: 1) Διουρητικά με υποκατηγορίες: α) θειαζίδες και συναφείς παράγοντες, β) διουρητικά της αγκύλης, γ) καλιοσυντηρητικά διουρητικά. 2) Συμπαθοφυτικά τα οποία διακρίνονται σε: α) κεντρικώς δρώντα β) γαγγλιοπληγικά, γ) αδρενεργικοί νευρωνικοί αποκλειστές, δ) β-αδρενεργικοί αποκλειστές, ε) α-αδρενεργικοί αποκλειστές, στ) α-αδρενεργικών υποδοχέων. 3) Αγγειοδιασταλτικά που διαχωρίζονται σε: α) αρτηριακά, β) αρτηριακά και φλεβικά. 4) Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, που διακρίνονται σε διϋδροπυριδίνες και μη διϋδροπυριδίνες και τέλος 5) Φάρμα-

**Α' Προπαιδευτική Παθολογική**  
**Κλινική ΑΠΘ,**  
**Ιατρείο Υπέρτασης,**  
**Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ**

κα που δρουν στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), τα οποία είναι: α) οι Αναστολείς μεταρρεπτικού ενζύμου Αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ), β) οι Ανταγωνιστές υποδοχέων Αγγειοτενσίνης II (ΑΤ1 αποκλειστές) και γ) ο αναστολέας ρενίνης, αλισκιρένη.<sup>1,2</sup>

## ΚΕΝΤΡΙΚΩΣ ΔΡΩΝΤΑ ΣΥΜΠΑΘΟΛΥΤΙΚΑ

### Ιστορική αναδρομή

Κατά καιρούς διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων βρέθηκαν στο επίκεντρο ερευνών και αποτέλεσαν τη συχνότερη συνταγογραφούμενη κατηγορία στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Συγκεκριμένα, το 1940 χρησιμοποιήθηκαν τα περιφερικά συμπαθολυτικά, κυρίως η ρεσερπίνη και τα γαγγλιοπληγικά, όπως η χεξαμεθειονίνη και πεντακουϊνή, το 1950 τα άμεσα αγγειοδιασταλτικά, με κύριο εκπρόσωπο την υδραλαζίνη, το 1957 τα θειαζιδικά διουρητικά, το 1960 οι κεντρικώς δρώντες α<sub>2</sub> αγωνιστές – μεθυλντόπα και κλονιδίνη –, οι μη διϋδροπυριδινικοί ανταγωνιστές ασβεστίου, δηλαδή η βεραπαμίλη και η διλτιαζεμίμη, καθώς και οι β-αποκλειστές με κύριο εκπρόσωπο την προπρανολόλη. Το 1970 εισήχθησαν στην κλινική πράξη οι α αποκλειστές, με κύριο εκπρόσωπο την πραζοσίνη, λίγο αργότερα οι διϋδροπυριδινικοί ανταγωνιστές ασβεστίου, το 1980 οι αναστολείς ΜΕΑ με την καπτοπρίλη, το 1990 οι ΑΤ1-αποκλειστές με τη λοσαρτάνη και το 2002 οι αναστολείς ρενίνης (αλισκερένη). Σ' αυτή τη διαδρομή τα κριτήρια επιλογής της εκάστοτε χρησιμοποιούμενης κατηγορίας ήταν η αυξημένη αποτελεσματικότητα, σε συνδυασμό με την καλύτερη ανεκτικότητα των φαρμάκων.

Μετά την ανακάλυψη της δράσης του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ) στον έλεγχο της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ), το 1940, τα πρώτης γενεάς κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά άρχισαν να χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία

της Υπέρτασης. Χρησιμοποιήθηκαν όπως αναφέρθηκε η α-μεθυλντόπα, η γουαναβενζίνη, η κλονιδίνη και η γουανφασίνη, τα οποία δρουν στους α<sub>2</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς, διεγείροντάς τους και τροποποιώντας τη δράση του ΣΝΣ.<sup>3,4</sup> Μάλιστα η α μεθυλντόπα από τις αρχές της δεκαετίας του '60, έως τα τέλη της δεκαετίας του '70, χρησιμοποιήθηκε ευρέως ως αντιυπερτασικό, στη θεραπεία της υπέρτασης όλων των σταδίων.<sup>5</sup> Όμως, οι ανεπιθύμητες δράσεις των πρώτης γενεάς κεντρικώς δρώντων περιόρισαν την ευρεία χρήση τους.

Τα δεύτερης γενεάς κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα, δηλαδή η μοξονιδίνη και η ριλεμιντίνη, δεν διαθέτουν ίδιο τρόπο δράσης με τα πρώτης γενεάς φάρμακα. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζουν μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους I<sub>1</sub> ιμιδαζολικούς υποδοχείς απ' ότι για τους α<sub>2</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς συγκριτικά με τα φάρμακα της πρώτης γενεάς, διεγείροντάς τους, με αποτέλεσμα την ρύθμιση της ΑΠ, χωρίς όμως την ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>6</sup>

**Φαρμακοκινητική:** Τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα, εκτός από τη μεθυλντόπα, δεν προϋποθέτουν μεταβολική μετατροπή και είναι ενεργά ως αρχικά μόρια. Το κοινό τους χαρακτηριστικό είναι ότι διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.<sup>7</sup> Η φαρμακοκινητική των συχνότερα χρησιμοποιούμενων κεντρικώς δρώντων αντιυπερτασικών κατα-

**Πίνακας 2.** Τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα – νεφρική λειτουργία

Φάρμακο	Νεφρική απέκκριση %	Προσαρμογή δοσολογίας σε νεφρική ανεπάρκεια
α-Μεθυλντόπα	70	Ναι
Κλονιδίνη	8	Όχι
Μοξονιδίνη	50-75	Ναι

τροποποιημένο από Domenic A. Sica. Centrally Acting Antihypertensive Agents: An Update. *J Clin Hypertens.* 2007; 9: 399-405

**Πίνακας 1.** Φαρμακοκινητική των κεντρικώς δρώντων φαρμάκων

Φάρμακο	Όγκος Κατανομής L /Kg	Απορρόφηση %	T <sub>max</sub> , ώρες	Ημίσεια ζωής, ώρες	Σύνδεση με πρωτεΐνη %
α-Μεθυλντόπα	0.6	25	2.0	1.7	<15
Κλονιδίνη	2.0	75-100	1.5-2	6-15	20-40
Μοξονιδίνη	3.0	80-90	0.5-3.0	2-3	5.8-7.9

τροποποιημένο από Domenic A. Sica. Centrally Acting Antihypertensive Agents: An Update. *J Clin Hypertens.* 2007; 9: 399-405

γράφεται στους δύο πίνακες (Πίν. 1 και 2).

**Φαρμακοδυναμική:** Τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα διεγείρουν αγγειοκινητικούς αδρενεργικούς υποδοχείς στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των κατεχολαμινών στο πλάσμα. Η κλονιδίνη διεγείρει, δρώντας σε κεντρικό επίπεδο, τόσο τους  $\alpha_2$ , όσο και τους  $I_1$  ιμιδαζολικούς υποδοχείς.<sup>8</sup>

Θα πρέπει να επισημανθεί, ότι η μείωση των περιφερικών αντιστάσεων που επιφέρει θεραπεία με κεντρικώς δρώντα φάρμακα, παρατηρείται μετά από μακρόχρονη διάρκεια της θεραπείας. Μάλιστα, παρόλη την αγγειοδιασταλτική δράση των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας, παρατηρείται μείωση του καρδιακού ρυθμού, ενώ η καρδιακή παροχή και η νεφρική αιματική ροή δεν επηρεάζονται.<sup>9</sup> Επιπρόσθετα, οι ανωτέρω δράσεις των φαρμάκων αυτών διατηρούνται και κατά τη διάρκεια της άσκησης, λόγω αναστολής του ΣΝΣ και των επιδράσεων αυτού στην καρδιά.<sup>10</sup>

Τέλος, τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής ελαττώνουν την δραστικότητα της ρενίνης του πλάσματος και μετά από μακρόχρονη θεραπεία υποστρέφουν την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, λόγω πιθανώς της αλληλεπίδρασης του ΣΝΣ με το ΣΡΑΑ.<sup>11</sup>

### **Ενδείξεις χορήγησης**

Τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα συγκρινόμενα με τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων μειονεκτούν ως φάρμακα πρώτης γραμμής και δεν συμπεριλαμβάνονται στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology),<sup>12</sup> ανάμεσα στις κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων για θεραπεία πρώτης εκλογής. Χρησιμοποιούνται ως συνδυασμός με άλλα αντιυπερτασικά, ειδικά με τους διϋδροπυριδινικούς ανταγωνιστές ασβεστίου, για τον έλεγχο της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας μέσω ευρείας αγγειοδιαστολής,<sup>7</sup> αλλά και παλαιότερα με τα χρησιμοποιούμενα αγγειοδιασταλτικά, υδραλαζίνη και μινοξιδίνη. Επίσης με φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ, δεδομένου ότι υπάρχει αλληλεπίδραση του ΣΝΣ και του ΣΡΑ σε κεντρικό και περιφερικό επίπεδο μέσω της δράσης της αγγειοτενσίνης, η οποία αυξάνει τη δραστηριότητα του Σ.Ν.Σ. κεντρικά στον εγκέφαλο, καθώς και τη νευρομεταβίβαση στα συμπαθητικά γάγγλια. Επιπλέον, η αγγειοτενσίνη αυξάνει τη σύνθεση νοραδρεναλίνης και τη

διέγερση της έκκρισής της από τον μυελό των επινεφριδίων, καθώς και την απελευθέρωση και τον αποκλεισμό επαναπρόσληψής της στις συμπαθητικές απολήξεις, ενώ ευαισθητοποιεί τη δράση της ΝΑ μετασυναπτικά, με αύξηση της ευαισθησίας των  $\alpha$ -αδρενεργικών υποδοχέων.<sup>13</sup>

Τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα είναι καλώς ανεκτά σε ασθενείς με χρόνιες πνευμονικές παθήσεις (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια - ΧΑΠ) και βρογχικό άσθμα.<sup>14</sup> Η κατηγορία αυτή των φαρμάκων φαίνεται εξάλλου να πλεονεκτεί στη θεραπεία των υπερτασικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, δεδομένου ότι δε μεταβάλλει τα επίπεδα της αντιπνεκτίνης (ιδιαίτερα προστατευτικής ορμόνης), ενώ συγχρόνως μειώνει τον παράγοντα φλεγμονής Tumor Necrosis Factor (alpha-TNFalpha).<sup>15</sup> Τέλος, ιδιαίτερα χρήσιμη κρίνεται η προσθήκη τους στη θεραπεία της ασταθούς υπέρτασης με έντονο ψυχοσωματικό και νευροφυτικό υπόστρωμα.<sup>1</sup>

### **Πρώτης γενεάς κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα**

#### *α-Μεθυλντόπα*

Παρότι η  $\alpha$ -μεθυλντόπα χρησιμοποιήθηκε ευρέως ως αντιυπερτασικό φάρμακο παλαιότερα, σήμερα η χρήση της έχει περιορισθεί λόγω της ύπαρξης αντιυπερτασικών φαρμάκων με λιγότερες παρενέργειες. Ωστόσο, χρησιμοποιείται ακόμη σε αναπτυσσόμενες χώρες εξαιτίας του χαμηλού κόστους της.<sup>16</sup>

Η  $\alpha$ -μεθυλντόπα ( $\alpha$ -μεθυλ-1,3,4-διυδροξυ-L-φαινυλαλανίνη) δρα ως αντιυπερτασικό μέσω του ενεργού της μεταβολίτη  $\alpha$ -μεθυλ-νορεπινεφρίνη, συντίθεται ως ανάλογο της 3,4-διυδροξυφαινυλαλανίνης (DOPA), που είναι ανταγωνιστικός αναστολέας της L-αρωματικο-αμινο-οξύ δεκαρβοξυλάσης, ένζυμο που συμμετέχει στη βιοσυνθετική οδό των κατεχολαμινών. Μεταβολίζεται από την L-αρωματικο-αμινο-οξύ δεκαρβοξυλάση στους αδρενεργικούς νευρώνες σε  $\alpha$ -μεθυλ-ντοπαμίνη, μετατρέπεται αργότερα σε  $\alpha$ -μεθυλ-νορεπινεφρίνη και αποθηκεύεται με τη μορφή αυτή σε νευροεκκριτικά κυστίδια των αδρενεργικών νευρώνων αντικαθιστώντας την ίδια τη νορεπινεφρίνη. Έτσι, όταν ο αδρενεργικός νευρώνας εκφορτίζεται, απελευθερώνεται  $\alpha$ -μεθυλ-νορεπινεφρίνη αντί νορεπινεφρίνης.<sup>17</sup> Επειδή η ισχύς της  $\alpha$ -μεθυλ-νορεπινεφρίνης ως αγγειοσυσπαστικής ουσίας είναι παρόμοια αυτής της νορεπινεφρίνης, η αντικατάστα-

ση της τελευταίας από την πρώτη στα περιφερικά αδρενεργικά νευροεκκριτικά κυστίδια, δε μεταβάλλει την αγγειοσπαστική απάντηση στα ερεθίσματα μέσω του περιφερικού αδρενεργικού νευρώνα.<sup>18</sup> Πιθανότατα, η α-μεθυλνορεπινεφρίνη δρα ως α<sub>2</sub> αγωνιστής στο στέλεχος του εγκεφάλου, μειώνοντας την παραγωγή αδρενεργικών σημάτων στο περιφερικό ΣΝΣ.<sup>19,20</sup>

Όταν η α-μεθυλντόπα λαμβάνεται από του στόματος, η απορρόφησή της γίνεται από ένα ενεργό μεταφορέα αμινοξέων.<sup>21</sup>

Η α-μεθυλντόπα εκκρίνεται στα ούρα, πρώτα ως θειϊκή ένωση (50% - 70%) αλλά και αυτούσια (25%). Το εναπομένον κλάσμα εκκρίνεται σε μορφή άλλων μεταβολιτών, όπως μεθυλντοπαμίνη, μεθυλνορεπινεφρίνη αλλά και ως Ο-μεθυλικά παράγωγα αυτών των κατεχολαμινών.<sup>22</sup>

Δρώντας στο στέλεχος του εγκεφάλου επηρεάζει τα κέντρα που ρυθμίζουν την εγρήγορση του οργανισμού, μειώνει την ψυχοκινητική λειτουργία και προκαλεί σε ορισμένες περιπτώσεις κατάθλιψη και υπνηλία.<sup>23,24</sup> Ακόμη, κατά τη χρήση της είναι δυνατό να εμφανισθεί ξηροστομία. Η ξηροστομία που προκαλείται από τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα, σχετίζεται με μείωση της έκκρισης των σιελογόνων αδένων, μέσω ελάττωσης της α<sub>2</sub> αδρενεργικής λειτουργίας. Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια μπορεί να γίνει πολύ ενοχλητική, αφού αυξάνει την πιθανότητα δημιουργίας τερηδόνας, περιοδοντικών παθήσεων και στοματικής καντιντίασης.<sup>25</sup>

Η α-μεθυλντόπα προκαλεί μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας (libido), παρκινσονισμό και υπερχοληστελαιμία (όπου δευτεροπαθώς εμφανίζεται γυναικομαστία και γαλακτορροία). Σε περιπτώσεις νόσου του φλεβόκομβου, η α-μεθυλντόπα μπορεί να προκαλέσει έντονη βραδυκαρδία. Επιπλέον, εμφανίζει κάποιες παρενέργειες που δεν σχετίζονται με την φαρμακολογική της δράση, όπως ηπατοτοξικότητα ( κάποιες φορές και με πυρετό, ηπατική δυσλειτουργία, ηπατική νέκρωση και ηπατίτιδα). Η α-μεθυλντόπα μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, απλασία ερυθροκυττάρων, σύνδρομο παρόμοιο με ερυθροματώδη λύκο, εμφάνιση λειχηνοειδούς και κοκκιοματώδους δερματικού εξανθήματος, μυοκαρδίτιδα, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, παγκρεατίτιδα, διάρροια και σύνδρομο δυσαπορρόφησης.<sup>1</sup>

Θετική αντίδραση Coombs με ηπατίτιδα και αιμολυτική αναιμία μετά τη λήψη α-μεθυλντόπα εμφανίζεται στο 10% έως 20% των ασθενών έως

και αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της αγωγής.<sup>26</sup>

Η α-μεθυλντόπα είναι αποτελεσματικός αντιυπερτασικός παράγοντας όταν συνδυάζεται με διουρητικό. Αυτό συμβαίνει, διότι μειώνοντας το Na και τον ενδαγγειακό όγκο, τα διουρητικά ενεργοποιούν το ΣΡΑΑ και το ΣΝΣ, παρέχοντας περισσότερο υπόστρωμα για να δράσει το κεντρικώς δρών συμπαθολυτικό, ενισχύοντας έτσι το υποτασικό του αποτέλεσμα.<sup>27,28</sup>

Επιπρόσθετα, η α-μεθυλντόπα χρησιμοποιείται στην υπέρταση της κύησης, διότι δεν έχουν διαπιστωθεί τερατογενέσεις.<sup>29,30</sup>

Η α-μεθυλντόπα, μαζί με την κλονιδίνη, είναι τα μοναδικά της κατηγορίας αυτής που υπάρχουν και σε ενδοφλέβια μορφή, για αντιμετώπιση επεισοδίων επείγουσας ΑΥ.<sup>8</sup>

Συμπερασματικά, η α-μεθυλντόπα είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, με διαστολική δυσλειτουργία και με μειωμένη αριστερή κοιλιακή λειτουργία.<sup>31</sup> Από την άλλη πλευρά, εξαιτίας όμως συχνών παρενεργειών, η α-μεθυλντόπα δε χρησιμοποιείται γενικότερα ως μονοθεραπεία πρώτης εκλογής, αλλά σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες ομάδες υπερτασικών, συμβάλλοντας στην καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ.<sup>23,24</sup>

### Κλονιδίνη

Η κλονιδίνη χορηγείται από του στόματος, ενδοφλέβια και διαδερμικά.<sup>32</sup> Έχει την ταχύτερη έναρξη δράσης, σε σύγκριση με τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας της, με τη μικρότερη όμως διάρκεια δράσης.<sup>8</sup> Σε από του στόματος χορήγηση, η δράση της εμφανίζεται σε 30 έως 60 λεπτά και γι' αυτό χρησιμοποιείται σε επείγουσες καταστάσεις, ενώ απαιτούνται συχνές δόσεις.<sup>33</sup> Σε διαδερμική χορήγηση, η κλονιδίνη φτάνει στη μέγιστη συγκέντρωσή της σε 2 ημέρες, ενώ μετά την αποκόλληση του διαδερμικού εμπλάστρου (patch), διατηρείται η δράση της για 8 έως 24 ώρες.<sup>34</sup> Ο τρόπος χορήγησης του φαρμάκου με patch προτιμάται σε ασθενείς με ασταθή υπέρταση που λαμβάνουν πολλά φάρμακα και σε ασθενείς που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο και δεν μπορούν να λάβουν αγωγή από του στόματος.<sup>32</sup>

Αλλά επίσης και όταν δεν καθίσταται καλώς ανεκτό σε από του στόματος χορήγηση, οπότε προτιμάται η διαδερμική οδός χορήγησης, διότι με την οδό αυτή η υπνηλία, το αίσθημα κόπωσης και η ξηροστομία είναι λιγότερο συχνές. Επιπλέον, η χορήγηση της κλονιδίνης διαδερμικά μειώνει τον κίν-



δυνο πρόκλησης αντιδραστικού συνδρόμου (rebound) κατά την απότομη διακοπή της.

Σε διαδερμική χορήγηση μπορεί να εμφανισθεί ερύθημα, υπερεμελάγχρωση, απολέπιση, φυσαλλίδες, εκδορές ή σκλήρυνση στο σημείο του διαδερμικού εμπλάστρου, σε ποσοστό 15% έως 20% των ασθενών. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα παραπάνω φαινόμενα οφείλονται στη δραστική ουσία και όχι στο έμπλαστρο.<sup>32</sup>

Για να περιοριστούν οι δερματικές αντιδράσεις από αυτή την οδό χορήγησης κλονιδίνης, χρησιμοποιείται υδροκορτιζόνη σε μορφή κρέμας.<sup>35,36</sup>

Η κλονιδίνη σε δόσεις υψηλότερες από αυτές που απαιτούνται ώστε να διεγερθούν οι κεντρικοί  $\alpha_2$  αδρενεργικοί υποδοχείς, δρα περιφερικά στους  $\alpha_2$  υποδοχείς των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Στο γεγονός αυτό οφείλεται η αρχική αγγειοσύσπαση που παρατηρείται σε υπερδοσολογία του φαρμάκου και γι' αυτό χάνεται η θεραπευτική αξία της κλονιδίνης σε υπέρβαση των θεραπευτικών δόσεων.<sup>37</sup>

Η κλονιδίνη μειώνει την ΑΠ, επηρεάζοντας τόσο την καρδιακή, παροχή όσο και τις περιφερικές αντιστάσεις. Σε ύπτια θέση, όταν ο τόνος του ΣΝΣ στα αγγεία είναι μειωμένος, ελαττώνει την καρδιακή συχνότητα και τον όγκο παλμού. Σε όρθια θέση, όταν φυσιολογικά ο τόνος του συμπαθητικού στα αγγεία αυξάνεται, η κλονιδίνη μειώνει τις αγγειακές αντιστάσεις. Κάποιου βαθμού ορθοστατική υπόταση εμφανίζεται, συνήθως ως αποτέλεσμα μείωσης της φλεβικής επαναφοράς, δευτεροπαθώς εξαιτίας της συστηματικής αγγειοδιαστολής.<sup>38</sup> Η μείωση του καρδιακού συμπαθητικού τόνου επιφέρει μείωση στην καρδιακή συσταλτικότητα και στον καρδιακό ρυθμό. Η νεφρική αιμάτωση και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης δεν μεταβάλλονται, ενώ συχνά μειώνεται η έκκριση της ρενίνης. Η κλονιδίνη, όπως και όλοι οι  $\alpha_2$  αδρενεργικοί αγωνιστές που δρουν κεντρικά, δεν επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος, ούτε της ολικής και LDL χοληστερόλης, αλλά ούτε και των τριγλυκεριδίων.<sup>39</sup>

Υπνηλία και ξηροστομία εμφανίζεται στους μισούς περίπου ασθενείς που λαμβάνουν κλονιδίνη,<sup>40</sup> συχνά δε, η ξηροστομία συνοδεύεται από ξηρότητα και του ρινικού βλεννογόνου και ξηροφθαλμία. Επιπλέον, παρατηρούνται ανικανότητα, ναυτία ή ζάλη, ενώ λιγότερο συχνές είναι οι παρενέργειες από το ΚΝΣ, όπως διαταραχές ύπνου με εφιάλτες, αίσθημα κόπωσης κατά την αφύπνιση και κατάθλιψη. Σε ασθενείς με φλεβοκομβική δυσ-

λειτουργία, είναι δυνατό να εμφανισθεί βραδυκαρδία και παύση του καρδιακού ρυθμού, οφειλόμενες στη συμπαθητικολυτική δράση του φαρμάκου. Σε νόσο του κολποκοιλιακού κόμβου ή με τη σύγχρονη λήψη φαρμάκων που καταστέλλουν τον κολποκοιλιακό κόμβο, κάποιες φορές εμφανίζεται και κολποκοιλιακός αποκλεισμός.<sup>1</sup>

Επιπλέον, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή της σε χρόνιες νεφρικές νόσους, επειδή παρουσιάζεται βραδυκαρδία, με επακόλουθη μείωση της αιμάτωσης των νεφρών.<sup>41</sup>

Η απότομη διακοπή της κλονιδίνης ενδέχεται να προκαλέσει αντιδραστικό σύνδρομο (φαινόμενο rebound)<sup>42</sup>, που περιλαμβάνει πονοκέφαλο, ανησυχία, μυϊκό τρέμο, κοιλιακά άλγη, εφίδρωση και ταχυκαρδία. Η ΑΠ ενδέχεται να αυξηθεί σε επίπεδα ίδια με αυτά πριν από τη θεραπεία, αλλά το προαναφερόμενο φαινόμενο μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και όταν οι τιμές πίεσης δεν είναι υψηλές. Τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται μέσα σε 18 έως 36 ώρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου και σχετίζονται με μειωμένη συμπαθητική εκφόρτιση, όπως άλλωστε αποδεικνύεται από τα υψηλά επίπεδα των κατεχολαμινών στο πλάσμα και στα ούρα. Η ακριβής έκταση του προαναφερόμενου συνδρόμου δεν είναι γνωστή, αλλά φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη.<sup>1</sup> Το εν λόγω φαινόμενο είναι πιο έντονο όταν κατά τη διακοπή της κλονιδίνης, ο ασθενής λαμβάνει αγωγή με β-αποκλειστή.<sup>7</sup> Παρόμοιο φαινόμενο δυνατόν να παρατηρηθεί και μετά από απότομη διακοπή της χορηγούμενης κλονιδίνης διαδερμικά.<sup>43</sup>

Συμπερασματικά, η κλονιδίνη χωρίς να αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής στην αντιμετώπιση της ΑΥ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία, όπως όμως όλοι οι  $\alpha_2$  αδρενεργικοί αγωνιστές, χρησιμοποιείται συχνότερα σε συνδυασμό με διουρητικά.<sup>44</sup> Επειδή είναι αποτελεσματική στην άμβλυση της αντίδρασης –μέσω μείωσης της συμπαθητικής δραστηριότητας– που οφείλεται σε αγγειοδιασταλτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί των β-αδρενεργικών αποκλειστών για το σκοπό αυτό.<sup>7</sup>

### **Πρώτης γενεάς κεντρικός δρώντα συμπαθητικά που δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα**

#### *A) Γουανφασίνη*

Η γουανφασίνη έχει παρόμοιο τρόπο δράσης με αυτόν της κλονιδίνης, διαφέρει δε από τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής στο ότι έχει 24ωρη διάρκεια δράσης και μπορεί να χορηγηθεί άπαξ

ημερησίως,<sup>45</sup> συνήθως τις απογευματινές ώρες, έτσι ώστε η μέγιστη συγκέντρωσή της να συμπίπτει με τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών και ΑΠ κατά τις κρίσιμες πρώτες πρωινές ώρες, για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όπως και με τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας αυτής, η αποτελεσματικότητά της αυξάνεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με κάποιο διουρητικό. Μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά, αντί της κλονιδίνης, όταν αυτή δεν είναι καλώς ανεκτή λόγω της έντονης υπνηλίας που προκαλεί.<sup>46</sup>

Η γουαναφασίνη έχει συσχετισθεί, έστω και χωρίς επαρκή βιβλιογραφική τεκμηρίωση, με το σύνδρομο Fragile X -την πιο κοινή αιτία κληρονομικής νοητικής υστέρησης- και με την επιθετικότητα που εμφανίζεται στο σύνδρομο αυτό. Η αντιυπερτασική δράση της γουαναφασίνης ελαττώνεται όταν συγχωρηγείται με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.<sup>7</sup>

#### *B) Γουαναβενζίνη*

Η γουαναβενζίνη έχει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με αυτόν της κλονιδίνης, με επίσης μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, ανάλογη της γουαναφασίνης. Προκαλεί με μικρότερη συχνότητα αντιδραστικά φαινόμενα (rebound) κατά την απότομη διακοπή της (όπως ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία ή κατακράτηση υγρών).<sup>47</sup>

Σημαντικό πλεονέκτημα είναι το γεγονός, ότι όταν συγχωρηγείται με κάποιο διουρητικό, η αποτελεσματικότητά της αυξάνεται.<sup>48</sup>

Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι κατά τη χρήση της παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, από 10% έως και 20%, που αποδίδεται στη μείωση της ηπατικής παραγωγής της χοληστερόλης και της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων.<sup>49</sup>

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες, η γουαναβενζίνη σε ποσοστό 20% έως 50% επιφέρει υπνηλία δόσοεξαρτώμενη.<sup>7</sup>

### **Δεύτερης γενεάς κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα**

#### *Μοξονιδίνη*

Η μοξονιδίνη δρα ως αγωνιστής μέσω των  $I_1$  ιμιδαζολικών υποδοχέων που εδράζονται στο άνω προσθιοπλάγιο προμήκη μυελό, μειώνοντας την ΑΠ μέσω ελάττωσης των περιφερικών αντιστάσεων.<sup>50</sup> Παρουσιάζει 33 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους  $I_1$  ιμιδαζολικούς υποδοχείς, σε σχέση με τους  $\alpha_2$  αδρενεργικούς υποδοχείς.<sup>51</sup>

Η βιοδιαθεσιμότητα της μοξονιδίνης προσεγγίζει το 90% και η απορρόφησή της είναι υψηλή. Η μέγιστη συγκέντρωσή της επιτυγχάνεται σε 1 ώρα από τη χορήγησή της,<sup>52</sup> ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις, το μέγιστο της αντιυπερτασικής δράσης της μοξονιδίνης επέρχεται μετά από 2 έως 4 ώρες από τη στιγμή της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα.<sup>53</sup>

Η ημίσεια ζωή του φαρμάκου είναι 2 ώρες, αλλά η διάρκεια της αντιυπερτασικής του δράσης είναι πολύ μεγαλύτερη από την ημίσεια ζωή του. Η αποβολή της μοξονιδίνης γίνεται από τους νεφρούς.<sup>52</sup>

Μετά τη λήψη δεν επηρεάζεται σημαντικά ο καρδιακός ρυθμός, ο όγκος παλμού, η καρδιακή παροχή και η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας,<sup>51</sup> αντίθετα παρατηρείται σημαντική μείωση των περιφερικών αντιστάσεων, όπως άλλωστε αναμενόταν λόγω κεντρικής αναστολής του ΣΝΣ (μείωση αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης) και αναστολής του ΣΡΑ (μείωση ρενίνης). Ακόμη, μετά αγωγή με μοξονιδίνη επί εξάμηνο, παρατηρείται υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας,<sup>50</sup> πιθανώς λόγω αγγειακής αναδιαμόρφωσης (remodeling).<sup>54</sup>

Η μοξονιδίνη σύμφωνα με μελέτες, βρέθηκε να έχει αγχολυτικές ιδιότητες. Ειδικότερα σε έρευνα που έγινε σε νορμοτασικούς και υπερτασικούς ποντικούς, εμφάνισε εκτός από τη μείωση της ΑΠ κατά τη διάρκεια stress –αλλά και μετά από αυτή την περίοδο– και αποκατάσταση της ισορροπίας των κατεχολαμινών στο μυοκάρδιο και στα επινεφρίδια.<sup>55</sup>

Η δόση της μοξονιδίνης πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τον ρυθμό σπειροματικής διήθησης (GFR)<sup>56</sup> και δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με GFR <30 ml/min. Επιπλέον, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή της σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III και IV κατά NYHA, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα μετά τη χορήγησή της στους ασθενείς αυτούς.<sup>57</sup>

Η μοξονιδίνη μειώνει τα επίπεδα της λεπτίνης<sup>58</sup> και των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, ενώ μειώνει επίσης και την πρόσληψη θερμίδων και την περιμέτρο της μέσης.<sup>59</sup> Επιπρόσθετα, ελαττώνοντας τον τόνο του ΣΝΣ, μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη,<sup>60</sup> με επακόλουθο τη μείωση του βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς.<sup>61</sup>

Μελέτη των επιπέδων της μοξονιδίνης έχει αναφερθεί και στο μητρικό γάλα, όπου βρέθηκαν να είναι μεταξύ 50% έως 100% των επιπέδων του

φαρμάκου στο πλάσμα,<sup>62</sup> συνεπώς, θα πρέπει να χορηγείται προσεκτικά κατά την περίοδο του θηλασμού. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι η μοξονιδίνη δεν αλληλεπιδρά με φάρμακα που συνήθως λαμβάνουν ασθενείς με συνυπάρχουσες καρδιακές παθήσεις, όπως διγοξίνη και υδροχλωροδιαζίδη.<sup>63</sup> Η συγχορήγησή της με αναστολείς μονοαμινοοξειδάσης αντενδείκνυται.<sup>64</sup>

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η μοξονιδίνη δεν προκαλεί παρόξυνση του βρογχικού άσθματος,<sup>50</sup> συνεπώς μπορεί να χορηγηθεί με σχετική ασφάλεια σε ασθενείς με χρόνιες αποφρακτικές παθήσεις του αναπνευστικού.

Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της μοξονιδίνης είναι η ξηροστομία,<sup>24</sup> ενώ άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, όπως υπνηλία, κεφαλαλγία και ζάλη<sup>50</sup> δεν είναι τόσο συχνές.<sup>24</sup>

Αξιοσημείωτο είναι, όπως προκύπτει και από σχετική μελέτη, το γεγονός ότι η ικανότητα οδήγησης μετά τη χρήση του φαρμάκου δεν επηρεάζεται.<sup>65</sup>

Σημαντικό επίσης είναι το γεγονός ότι η μοξονιδίνη δεν προκαλεί αντιδραστικά φαινόμενα μετά απότομη διακοπή της.<sup>66</sup>

### **Δεύτερης γενεάς κεντρικώς δρώντα συμπαθολυτικά που δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα**

#### *Ριλμενιντίνη*

Η ριλμενιντίνη έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της μέτριας υπέρτασης, σύμφωνα με μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς, όπου συμπεριλήφθηκαν και ασθενείς διαβητικοί, ηλικιωμένοι και δυσλιπιδαιμικοί.<sup>67</sup> Δεν επηρεάζει σημαντικά τον καρδιακό ρυθμό,<sup>68</sup> ενώ μη σταδιακή διακοπή της δεν προκαλεί αντιδραστικά φαινόμενα.<sup>64</sup> Περιορισμένες έρευνες αναφέρουν ως ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κεφαλαλγία και αίσθημα ζάλης.<sup>69</sup>

Η συγχορήγησή της με αναστολείς μονοαμινοοξειδάσης αντενδείκνυται.<sup>64,65</sup>

### **Τα κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά και το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης**

Αναφέρθηκε ήδη η αλληλεπίδραση του ΣΡΑΑ και του ΣΝΣ και η αύξηση της έκκρισης κατεχολαμινών προσυναπτικά με την επίδραση της Α II στους I<sub>1</sub> ιμιδαζολικούς υποδοχείς.

Από την άλλη, η απελευθέρωση της ρενίνης από τους νεφρούς ρυθμίζεται από τέσσερις κύριους παράγοντες, τους νεφρικούς τασεοϋποδοχείς,

την πυκνή κηλίδα, το ΣΝΣ και άλλες χημικές και ιοντικές επιδράσεις. Τα αυξημένα επίπεδα ρενίνης πλάσματος στους υπερτασικούς ασθενείς, είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων.

Τα συμπαθητικά αδρενεργικά νεύρα δρουν σε συγκεκριμένους β-υποδοχείς και μειώνουν τα επίπεδα της ρενίνης στο πλάσμα.

Η σχέση του ΣΝΣ και του ΣΡΑ είναι σημαντική, αφού φαίνεται το ΣΝΣ να παίζει ρόλο στην απελευθέρωση ρενίνης. Οι κατεχολαμίνες βρέθηκαν να αυξάνουν τόσο την έκκριση ρενίνης *in vivo*, όσο και *in vitro*, μέσω των α και β αδρενεργικών υποδοχέων που βρίσκονται στους νεφρούς. Τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα, όπως και οι β-αποκλειστές, μειώνουν τα επίπεδα ρενίνης πλάσματος, ενώ μετά τη διακοπή της χορήγησής τους τα επίπεδα ρενίνης στο πλάσμα επανέρχονται στις τιμές προ της θεραπείας.<sup>70</sup>

### **Πλειότροπες – και άλλες πλην της αντιυπερτασικής – δράσεις των κεντρικώς δρώντων συμπαθολυτικών φαρμάκων**

Τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα, και κυρίως η κλονιδίνη, βρίσκουν χρήση και εκτός αντιυπερτασικής αγωγής.

Η κλονιδίνη ανεξάρτητα από την αντιυπερτασική της δράση, χρησιμοποιήθηκε «άτυπα» για τις αναισθητικές και τις αγχολυτικές της επιδράσεις. Συγκεκριμένα, η επικουρική ή σε συνδυασμό με οπιοειδή, χρήση της κλονιδίνης περιεγχειρητικά<sup>71</sup> σχετίζεται με ενισχυμένη αναισθητική δράση.<sup>72</sup> Φάρμακα που καταστέλλουν το νευρικό σύστημα, όπως τα ηρεμιστικά-υπνωτικά, οι βενζοδιαζεπίνες, τα αντισταμινικά και η αιθανόλη μπορούν να ενισχύσουν την καταστολή, όταν συνδυάζονται με τα κεντρικώς δρώντα συμπαθολυτικά.<sup>7</sup>

Η κλονιδίνη εξάλλου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως χρόνια προφυλακτική αγωγή στο σύνδρομο μετατραυματικού stress, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εμφανίζουν ερυθρότητα του προσώπου (flashing), για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του στερεοτικού συνδρόμου μετά τη διακοπή αλκοόλ<sup>7</sup> ή οπιοειδών,<sup>73</sup> αλλά και ως συμπληρωματική αγωγή σε γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.<sup>7</sup> Επίσης, χρησιμοποιείται σε διαρροϊκά σύνδρομα, ακόμη και όταν αυτά σχετίζονται με το σύνδρομο βραχέος εντέρου.<sup>74</sup> Επιπλέον, χρησιμοποιείται σε υπερτασικούς ασθενείς με σύνδρομο «ανήσυχων ποδιών».<sup>75</sup>

Η κλονιδίνη ενισχύει την ανταπόκριση στη δι-



ούρηση σε κιρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη και ελαττώνει την συμπαθητική υπερδραστηριότητα, που παρατηρείται σε ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>76,77</sup> Ακόμη, η από του στόματος χορηγούμενη κλονιδίνη χρησιμοποιείται σε πρωτοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή, με συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με άλλα παραδοσιακά χρησιμοποιούμενα φάρμακα.<sup>78</sup>

Επιπρόσθετα, η κλονιδίνη χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος σε υπερτασικούς ασθενείς. Η απουσία καταστολής της συγκέντρωσης της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα, σε λιγότερο από 500 pg/ml 3 ώρες μετά τη λήψη 0.3 mg κλονιδίνης από του στόματος, θέτει το ενδεχόμενο ύπαρξης του όγκου. Μία παραλλαγή της παραπάνω δοκιμασίας, η νυχτερινή καταμέτρηση της νορεπινεφρίνης και της επινεφρίνης στα ούρα, μετά από χορήγηση 0.3 mg κλονιδίνης πριν την κατάκλιση, μπορεί να φανεί χρήσιμη στη διάγνωση, όταν τα αποτελέσματα που βασίζονται στη συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα είναι μη διαγνωστικά.<sup>79</sup>

Η μοξονιδίνη βρέθηκε να μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση, πιθανολογώντας έτσι κάποιο ευεργετικό αποτέλεσμα στη θεραπεία του γλαυκώματος.<sup>80</sup>

Τέλος, όπως ήδη αναφέρθηκε, βρέθηκε ότι η μοξονιδίνη μειώνει τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα<sup>81</sup> και μειώνει το βάρος σε παχύσαρκους ασθενείς,<sup>61</sup> πιθανότατα μέσω της δράσης της στο ΣΝΣ.<sup>82</sup> Τα παραπάνω δεδομένα ανοίγουν προοπτικές για μελλοντικές μελέτες σχετικές με τη χορήγηση του φαρμάκου σε παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς.

### **Ο ρόλος των κεντρικώς δρώντων συμπαθολυτικών στην αντιυπερτασική θεραπεία σήμερα**

Σύμφωνα με τις οδηγίες ESH/ESC 2007, οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της Αρτηριακής Υπέρτασης είναι οι εξής πέντε: 1) Διουρητικά(θειαζίδες), 2) Αναστολείς ΜΕΑ, 3) Ανταγωνιστές των υποδοχέων I της Αγγειοτενσίνης II, 4) β-αποκλειστές και 5) Ανταγωνιστές ασβεστίου.<sup>12</sup> Όπως διαπιστώνουμε, τα κεντρικώς δρώντα συμπαθολυτικά δεν συμπεριλαμβάνονται ως μία από τις κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων σήμερα, πιθανώς, αφενός λόγω έλλειψης μέσα από καλά σχεδιασμένες μακρόχρονες προοπτικές μελέτες επαρκών στοιχείων για οργανοπροστασία και αφετέρου για

τη συχνή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως υπνηλίας και ξηροστομίας, που αποτελούν και την κύρια αιτία διακοπής της αντιυπερτασικής αγωγής με τα συγκεκριμένα φάρμακα.<sup>23,24</sup>

Ωστόσο, ουσίες που παρουσιάζουν μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους I<sub>1</sub> ιμιδαζολικούς υποδοχείς, όπως η μοξονιδίνη, είναι καλύτερα ανεκτές και προκαλούν σε μικρότερη συχνότητα υπνηλία και ξηροστομία.<sup>64,66</sup>

Σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση των κεντρικώς δρώντων πρέπει να διακόπτεται η χορήγησή τους. Υπάρχουν όμως ασθενείς των οποίων η ρύθμιση της ΑΠ εξαρτάται άμεσα από τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα, κάτι που κάνει τη διαδικασία διακοπής της θεραπείας πολύπλοκη. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές. Το φάρμακο μπορεί να συνεχισθεί, οι δόσεις πρέπει να γίνουν περισσότερες μέσα στην ημέρα, με διατήρηση όμως της ημερήσιας δοσολογίας. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση δεν έχει ελεγχθεί ερευνητικά, αλλά στην κλινική πράξη παρατηρείται μείωση των κατασταλτικών ιδιοτήτων των κεντρικώς δρώντων φαρμάκων. Επιπρόσθετα, η λήψη του φαρμάκου πριν την κατάκλιση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά, με αποτέλεσμα η υπναγωγός δράση να διευκολύνει τη διαδικασία του ύπνου. Άλλη εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση είναι να μειωθεί η ημερήσια δοσολογία του κεντρικώς δρώντος φαρμάκου και να ενισχύσουμε την αγωγή, εισάγοντας κάποια άλλη κατηγορία αντιυπερτασικού φαρμάκου, που είναι λιγότερο πιθανό να επιφέρει τις συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τέλος, μπορούμε να το αντικαταστήσουμε με κάποιο άλλο κεντρικώς δρών, που επιφέρει σε μικρότερο βαθμό ενοχλητικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παρά ταύτα, τα κεντρικώς δρώντα συμπαθολυτικά αποτελούν φάρμακα εκλογής σε ειδικές καταστάσεις. Έτσι, η μεθυλντόπα αποτελεί φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της ήπιας καθώς και της επείγουσας υπέρτασης της κύησης.<sup>12</sup>

Η θεραπεία της ΑΥ αποτελεί ένα πολύπλοκο ζήτημα. Αυτό συμβαίνει γιατί η επιλογή ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν ποικίλους παράγοντες. Τέτοιοι είναι, η τυχόν παρατηρηθείσα έλλειψη αποτελεσματικότητας ή ανεπιθύμητης ενέργειας μιας συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων (φαινότυπος ΑΥ, γονότυπος/φαρμακογενετική), η επίδραση του φαρμάκου σε συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες,



η συνύπαρξη υποκλινικής βλάβης σε όργανα στόχους, η συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου. Ακόμη, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η συνύπαρξη καταστάσεων για τις οποίες ορισμένα φάρμακα αντενδείκνυνται, η πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που χορηγούνται για συνυπάρχουσες παθήσεις, καθώς και το κόστος των φαρμάκων (χωρίς όμως σε καμία περίπτωση να τίθεται υπεράνω της υγείας του συγκεκριμένου ασθενή), τα οποία δυσχεραίνουν ακόμη περισσότερο τη θεραπεία της ΑΥ.<sup>82</sup> Σήμερα εξάλλου, κρίνεται δυσχερέστερη η θεραπεία της ΑΥ, δεδομένου ότι οι θεραπευτικοί στόχοι γίνονται ολοένα και πιο αυστηροί. Έτσι, σε ανεπίπλεκτη υπέρταση ο θεραπευτικός στόχος είναι για τη Συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) <140 mm Hg και για τη Διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) <90 mm Hg. Το ίδιο ισχύει και για τους ηλικιωμένους. Σε περιπτώσεις νεφρικής βλάβης αλλά και Σακχαρώδη Διαβήτη ο θεραπευτικός στόχος είναι ακόμη πιο αυστηρός, δηλαδή < 130 mm Hg για τη ΣΑΠ και <90 mm Hg για τη ΔΑΠ, ενώ σε περιπτώσεις πρωτεϊνουρίας (>1 g/24 ) η ΣΑΠ πρέπει να είναι <125 mm Hg και η ΔΑΠ <75 mm Hg.<sup>12,83,84</sup> Η διαφανιζόμενη δυσχέρεια ρύθμισης της ΑΥ, καταδεικνύεται από το γεγονός ότι από το σύνολο των υπερτασικών ασθενών, διεγνωσμένοι είναι μόλις οι μισοί, σε θεραπεία βρίσκεται το 25% αυτών, ρυθμισμένοι είναι το 12,5% του συνόλου, ενώ το 87,5% των υπερτασικών δεν έχει καταφέρει να επιτύχει τους θεραπευτικούς στόχους του.<sup>85</sup>

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω και γνωρίζοντας ότι στις μέρες μας η λογική του συνδυασμού των αντιυπερτασικών φαρμάκων για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος κερδίζει ολοένα έδαφος, κατανοούμε πως η κατηγορία των κεντρικώς δρώντων συμπαθολυτικών έχει σημαντική θέση στη θεραπεία της ΑΥ σήμερα.

Ειδικότερα, για το συνδυασμό με διουρητικό, η λογική του συνδυασμού έγκειται στο γεγονός ότι τα διουρητικά μειώνοντας το Ναι και τον ενδαγγειακό όγκο, ενεργοποιούν το ΣΡΑΑ και παρέχουν περισσότερο υπόστρωμα για να δράσουν τα κεντρικώς δρώντα συμπαθολυτικά, ενισχύοντας έτσι το υποτασικό τους αποτέλεσμα.<sup>27,28</sup>

Ο ελεύθερος συνδυασμός των κεντρικώς δρώντων συμπαθολυτικών με φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑΑ πλεονεκτεί, διότι τα φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑΑ και το ΣΝΣ έχουν δείξει σε μεγάλες κλινικές μελέτες, όφελος στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και στην οργανοπροστασία από ΑΥ.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός με φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ, βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία & προστατεύει τη μικροκυκλοφορία από δομικές αλλοιώσεις μειώνοντας συνεργικά την αγγειακή αναδιαμόρφωση.<sup>86</sup>

## SUMMARY

**Karlafti E, Savopoulos C, Baltatzi M, Hatzitolios A. The role of Centrally acting sympatholytic agents in the treatment of arterial hypertension. Arterial Hypertension 2010; 19: 32-43.**

Since Sympathetic Nervous System contributes in blood pressure control, the use of Centrally acting sympatholytic agent become more often in the treatment of hypertension. The first sympatholytic widely used were a-methyldopa and clonidine, but also guanabenz and guanfacine, not available in Greece. The use of these agents was reduced because of a fairly oppressive side effect profile. The second generation Centrally acting sympatholytic agents, moxonidine and the less noted, rilmenidine, bind more selectively to I1 imidazoline receptors rather than to α2-adrenoreceptors, where the first-generation drugs act. This fact, accommodates the frequent use of the second generation centrally acting sympatholytic drugs in clinical practice. However, methyldopa is used in cases of non-severe hypertension and emergency hypertension in pregnancy. Also, receiving they fell aspect the rational of combination of antihypertensive drugs nowadays, it can be told that Centrally acting sympatholytic drugs takes place in the treatment of hypertension today. Finally, the pleiotropic effects of Centrally acting sympatholytic drugs are under research, especially the blood pressure-independent uses of moxonidine.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goodman, G. The pharmacological basis of therapeutics. Ninth edition. chapter 2000; 33: 780-808.
2. Sealey JE, Larag JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. Am J Hypertens. 2007 May; 20(5): 587-97.
3. Julius S, Weber AB. Brain and the regulation of blood pressure: A hemodynamic perspective. Clin Exp Hypertens 1989; 11(Suppl. 1): 1-19.
4. Reis DJ, Morrison SM, Ruggiero D. The C1 area of the brainstem in tonic and reflex control of blood pressure. Hypertension. 1988; 11(2 Pt 2): I8-I13.
5. Frohlich ED. Methyldopa. Mechanisms and treatment 25 years later. Arch Intern Med. 1980; 140: 954-9.
6. Schafer SG, Kaan EC, Christen MO, Low-Kroger A, Mest

- HJ, Molderings GJ.* Why imidazoline receptor modulator in the treatment of hypertension?. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 12; 763: 659-72.
7. *Sica DA.* Centrally Acting Antihypertensive Agents: An Update. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 399-405.
  8. *van Zwieten PA.* The renaissance of centrally acting antihypertensive drugs. *J Hypertens Suppl.* 1999; 17: S15-S21.
  9. *Goldenberg M, Gehr M.* Effects of alpha-2 agonists on renal function in hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(suppl 8): S34-S37.
  10. *Dollery CT.* Advantages and disadvantages of alpha 2-adrenergic receptor agonists for systemic hypertension. *Am. J Cardiol* 1988; 61: 1D-5D.
  11. *Mohammed S, Fasola AF, Privitera PJ, et al.* Effects of methyldopa on plasma rennin activity in man. *Circ Res* 1969; 25: 543-8.
  12. *Mancia G, De Backer G, De Dominiczak A, et al.* ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension", 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007; 25(9): 1751-62.
  13. *Rayner B, Jaeger B, Verboom CN, Pascoe M.* Potential renoprotective effects of the angiotensin receptor blocker eprosartan: a review of preliminary renal studies. *Cardiovasc J S Afr* 2004; 15: 32-7.
  14. *Foxworth JW, Reisz GR, Pyszczynski DR, et al.* Oral clonidine in patients with asthma: no significant effect on airway reactivity. *Eur J Pharmacol* 1995; 48: 19-22.
  15. *Poyhonen-Alho MK, Manhem K, Katzman P, et al.* Central sympatholytic therapy has anti-inflammatory properties in hypertensive postmenopausal women. *J Hypertens* 2008; 26(12): 2445-9.
  16. *Mah GT, Tejani AM, Musini VM.* Methyldopa for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD003893.
  17. *Bobik A, Oddie C, Scott P, Mill G, Korner P.* Relationships between the cardiovascular effects of a-methyldopa and its metabolism in pontomedullary noradrenergic neurons of the rabbit. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 529-37.
  18. *Reid JL.* Alpha-adrenergic receptors and blood pressure control. *Am J Cardiol* 1986; 57: 6E-12E.
  19. *Tung CS, Goldberg MR, Hollister AS, Sweetman BJ, Robertson D.* Depletion of brainstem epinephrine stores by a-methyldopa: possible relation to attenuated sympathetic outflow. *Life Sci.*, 1988; 42: 2365-71.
  20. *Granata A, Numao T, Kumada M, Reis DJ.* A1 noradrenergic neurons tonically inhibit sympathoexcitatory neurons of C1 area in rat brainstem. *Brain Res* 1986; 377: 127-46.
  21. *Bobik A, Jennings G, Oddie C, Korner P.* Evidence for a predominantly central hypotensive effect of a-methyldopa in humans. *Hypertension*, 1986, 8: 16-23.
  22. *Cambell NRC, Sundaram RS, Werness PG, Van Loon J, Weinschilboum RM.* Sulfate and methyldopa metabolism: metabolite patterns and platelet phenol sulfotransferase activity. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 308-15.
  23. *van Zwieten PA, Thoolen MJ, Timmermans PB.* The hypotensive activity and side effects of methyldopa, clonidine, and guanfacine. *Hypertension* 1984; 6: II28-II33.
  24. *Webster J, Koch HF.* Aspects of tolerability of centrally acting antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: S49-S54.
  25. *Watson GE, Pearson SK, Bowen WH.* The effect of chronic clonidine administration on salivary glands and caries in the rat. *Caries Res* 2000; 34: 194-200.
  26. *Carstairs KC, Breckenridge A, Dollery CT, et al.* Incidence of a positive direct coombs test in patients on alpha-methyldopa. *Lancet* 1966; 2: 133-5.
  27. *Dollery CT.* Pharmacological basis for combination therapy of hypertension. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1977; 17: 311-23.
  28. *Sica DA.* Fixed-dose combination antihypertensive drugs. Do they have a role in therapy? *Drugs* 1994; 48: 16-24.
  29. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
  30. *Cífková R.* Hypertension in pregnancy. *Cas Lek Cesk.* 2009; 148(2): 65-71. (Khalil A, Jauniaux E, Harrington K. Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 646-54.
  31. *Fouad FM, Nakashima Y, Tarazi RC, Sacedo EE.* Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyldopa; lack of association with blood pressure control. *Am. J Cardiol* 1982; 49: 795-801.
  32. *Sica DA, Grubbs R.* Transdermal clonidine: therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005; 7: 558-62.
  33. *Houston MC.* Treatment of hypertensive emergencies and urgencies with oral clonidine loading and titration. *Arch Intern Med* 1986; 146: 586-9.
  34. *MacGregor TR, Matzek KM, Keirns JJ, et al.* Pharmacokinetics of transdermally delivered clonidine. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 278-84.
  35. *Ito MK, O'Connor DT.* Skin pretreatment and the use of transdermal clonidine. *Am J Med* 1991; 91: 42S-49S.
  36. *Tom GR, Premer R.* Hydrocortisone cream in clonidine patch dermatitis. *Ann Pharmacother.* 1994; 28: 889-90.
  37. *Frisk-Holmberg M, Paalzow L, Wibell L.* Relationship between the cardiovascular effects and steady-state kinetics of clonidine in hypertension. Demonstration of a therapeutic window in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 309-13.
  38. *Goldstein DS, Levinson PD, Zimlichman R, Pitterman A, Stull R, Keiser HR.* Clonidine suppression testing in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 102: 42-9.
  39. *Lardinois CK, Neuman SL.* The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1280-8.
  40. *Wilson MF, Haring O, Lewin A, Bedsole G, et al.* Comparison of guanfacine versus clonidine for efficacy,

- safety and occurrence of withdrawal syndrome in step-2 treatment of mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43E-49E.
41. *Byrd BF III, Collins HW, Primm RK*. Risk factors for severe bradycardia during oral clonidine therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 1988; 148: 729-33.
  42. *Hansson L, Hunyor SN, Julius S, et al*. Blood pressure crisis following withdrawal of clonidine (Catapres, Catapresan), with special reference to arterial and urinary catecholamine levels, and suggestions for acute management. *Am Heart J* 1973; 85: 605-10.
  43. *Metz S, Klein C, Morton N*. Rebound hypertension after discontinuation of transdermal clonidine therapy. *Am J Med* 1987; 82: 17-9.
  44. *Holmes B, Brogden RN, Heei RC, Speight TM, Avery GS*. Guanabenz. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 26: 212-29.
  45. *Oster JR, Epstein M*. Use of centrally acting sympatholytic agents in the management of hypertension. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1638-44.
  46. *Cornish LA*. Guanfacine hydrochloride: a centrally acting antihypertensive agent. *Clin Pharm* 1988; 7: 187-97.
  47. *Meacham RH, Emmett M, Kyriakopoulos AA, et al*. Disposition of <sup>14</sup>C-guanabenz in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 44-52.
  48. *Gehr M, MacCarthy EP, Goldenberg M*. Guanabenz: a centrally acting, natriuretic antihypertensive drug. *Kidney Int* 1986; 29: 1203-8.
  49. *Capuzzi DM, Cevallos WH*. Inhibition of hepatic cholesterol and triglyceride synthesis by guanabenz acetate. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(suppl 5): S847-S852.
  50. Pharmacology and clinical use of moxonidine, a new centrally acting sympatholytic antihypertensive agent. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (suppl 1): S29-45.
  51. *Prichard BN, Graham BR, Owens CW*. Moxonidine: a new antiadrenergic agent. *J Hypertens Suppl* 1999; 17(3): S41-54.
  52. *Theodor RA, Welmann HJ, Weber W, Michaelis K*. Absolute bioavailability of moxonidine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 16: 153-9.
  53. *Kirch H, Hutt H-J, Planitz V*. Pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 1088-95.
  54. *Motz W, Vogt M, Scheler S, Strauer BE*. Hypertensive coronary microcirculation effects of the imidazoline-receptor-agonist moxonidine. *Cardiovasc Risk Factors* 1995; 5 (Suppl 1): 28-32.
  55. *Bakuridze KA, Gongade NV*. The modulatory influence of moxonidine on the different link of sympatho-adrenal system and hemodynamic reactions in normo and hypertensive rats during emotional stress. *Georgian Med News* 2006; (133): 120-4.
  56. *Kirch W, Hutt HJ, Planitz V*. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 245-3.
  57. *Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al*. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 659-67.
  58. *Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA*. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Pract* 2006; 60(5): 621-9.
  59. *Sanjuliani AF, Barroso SG, Fagundes VGA, et al*. Moxonidine and amlodipine effects on lipid profile, urinary sodium excretion and caloric intake in obese hypertensive. *AJH* 2000; 13(4): 2.
  60. *Sanjuliani AF, Genelhu de Abreu V, Ueleres Braga J, Francischetti*. Effects of moxonidine on the Sympathetic Nervous System, Blood Pressure, Plasma Renin Activity, Plasma Aldosterone, Leptin, and Metabolic Profile in Obese Hypertensive Patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19.
  61. *Sharma AM, Wagner T, Marsalek P*. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *Journal of human hypertension* 2004; 18: 669-75.
  62. *Klink F*. Clinical investigation of the passage of moxonidine from the maternal blood stream to the breast milk in patients with hypertension. *Beiersdorf AG Study No 200 029-5895-2228-52*, 1990.
  63. *Theodor RA, et al*. Age-related effects on the pharmacokinetics of moxonidine. *Eur J Clin Res* 1996; 8: 63-74.
  64. *Fenton C, Keating G, Lyseng-Williamson, et al*. Moxonidine: a review of its use in essential hypertension. *Drugs* 2006; 66: 477-96.
  65. *Schmidt U, et al*. Hypertension: A possible risk in road traffic. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 4): S50-S56.
  66. *Frohlich ED*. Methyldopa. Mechanisms and treatment 25 years later. *Arch Intern Med* 1980; 140: 954-59.
  67. *Reid JL*. Rilmenidine: a clinical overview. *Am J Hypertens* 2000; 13: 106S-11S.
  68. *Zannad F, Aliot E, Florentin J, et al*. Hemodynamic and electrophysiologic effects of a new alpha 2-adrenoceptor agonist, rilmenidine, for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 67D-71D.
  69. *Groenewoud G, Potgieter L, Meyer B*. Bioequivalence evaluation of rilmenidine in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 2009; 59(5): 233-7.
  70. *Johnston CI*. Effect of antihypertensive drugs on the rennin-angiotensin system. *Drugs* 1976; 12(4): 274-91.
  71. *Gregoretto C, Moglia B, Pelosi P, Navalesi P*. Clonidine in perioperative medicine and intensive care unit: more than an anti-hypertensive drug. *Curr Drug Targets* 2009; 10(8): 799-814.
  72. *Dorman T, Clarkson K, Rosenfeld BA, et al*. Effects of clonidine on prolonged postoperative sympathetic response. *Crit Care Med* 1997; 25: 1147-52.
  73. *Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM*. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD002024.
  74. *Buchman AL, Fryer J, Wallin A, et al*. Clonidine reduces diarrhea and sodium loss in patients with proximal jejunostomy: a controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 487-91.

75. Kaplan N, Victor R. Kaplan's Clinical Hypertension. Tenth edition. Treatment of Hypertension: Drug therapy. Philadelphia: 2010. Lippincott Williams & Wilkins: 209.
76. Lenaerts A, Codden T, Meunier JC, et al. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology* 2006; 44: 844-9.
77. Azevedo ER, Newton GE, Parker JD. Cardiac and systemic sympathetic activity in response to clonidine in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 186-191.
78. Simpson CS, Ghali WA, Sanfilippo AJ, et al. Clinical assessment of clonidine in the treatment of new-onset rapid atrial fibrillation: a prospective, randomized clinical trial. *Am Heart J* 2001; 142: E3.
79. Macdougall IC, Isles CG, Stewart H, et al. Overnight clonidine suppression test in the diagnosis and exclusion of pheochromocytoma. *Am J Med* 1988; 84: 993-1000.
80. Ziegler D, Haxhiu MA, Kaan EC, Papp JG, Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine, an I1-imidazoline receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 Suppl 3: S26-37.
81. Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Pract* 2006; 60(5): 621-9.
82. Baltatzi M, Hatzitolios A, Tziomalos K, Iliadis F, Zamboulis Ch. Neuropeptide Y and alpha-melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension. *Int J Clin Pract* 2008; 62(9): 1432-40.
83. Mancía G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-87.
84. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-52.
85. George P, Tobin K, Corpus R, Devlin W, O'Neill W. Treatment of Cardiac risk factors in diabetic patients: How well do we follow the guidelines? *Am Heart J* 2001; 142(5): 857-63.
86. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000 1; 86(11): 1182-7.