

A moxonidin-kezelés hatása a fehérköpeny-jelenségre és a plasma noradrenalin-tartalmára essentialis hypertóniában

*The effect of moxonidin treatment on the white-coat effect
and plasma noradrenalin levels of patients with essential
hypertension*

Barna István

I. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Levelezési cím:

Barna István

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a

ÖSSZEFOGLALÁS Az imidazol I1- receptor-agonista moxonidin diureticus, antianginás hatású antihypertensív szer, centralisan csökkenti a sympathicus aktivitást. A szer antihypertensív hatásának értékelése mellett vizsgáltuk a plasma noradrenalin-tartalmát, illetve a fehérköpeny-jelenség gyakoriságának és mértékének változását essentialis hypertóniában szenvedő betegekben.

A nappali vérnyomásértékeket, illetve a fehérköpeny-jelenség vizsgálatát validált automata vérnyomásmérő monitorral (Meditech ABPM-04) határoztuk meg. A plasmanoradrenalin-tartalom mérése RIA módszerrel történt. A vizsgálatba 40 olyan essentialis hypertóniában szenvedő beteget választottunk be, akik napi vérnyomás-átlaga meghaladta a 135/85 Hgmm-t és a monitorozás során az első mérés legalább 20/10 Hgmm-rel magasabb volt, mint az átlagos nappali vérnyomásérték.

Nyolc hétig tartó 0,4 mg moxonidin-kezelési periódust követően monoterápiában, illetve kombinációban alkalmazva második szerként egyaránt, mindkét nemben szignifikánsan csökkentette a vérnyomást és 38%-ra csökkentette a fehérköpeny-jelenség gyakoriságát. A kezelés hatására a nappali átlagértékek, illetve a maximális systolés és diastolés vérnyomásértékek egyaránt csökkentek. A sympathicus aktivitás mértékének csökkenését jelezte a plasmanoradrenalin-tartalom szignifikáns változása is.

Essentialis hypertóniában szenvedő betegekben a moxonidin-kezelést követően a mind a vérnyomásérték, mind a fehérköpeny-jelenség gyakorisága, valamint a plasma noradrenalin-tartalma szignifikánsan csökkent. A hatás független volt a kezelés módjától, illetve a betegek nemétől.

SUMMARY Moxonidin, an Imidazol I1 receptor agonist, is a diuretic, antianginal antihypertensive agent that centrally reduces sympathetic activity. In addition to evaluating the antihypertensive effect of the drug, the noradrenalin levels of the plasma and the variations in the frequency and degree of the white-coat effect were studied in patients with essential hypertension.

A validated automatic blood pressure monitor (Meditech ABPM-04) was used to determine the daytime blood pressure values and the white-coat effect. Plasma noradrenalin levels were measured by RIA method. Forty patients with essential hypertension the daytime average blood pressure of whom exceeded 135/85 mmHg and the initially measured blood pressure value of whom exceeded the daytime average blood pressure by at least 20/10 mmHg were included in the study.

The eight-week treatment with 0.4 mg moxonidin, whether used alone (n=20) or in combination (n=20) as a secondary drug, reduced the blood pressure of both sexes significantly (systolic: $p < 0.001$; diastolic: $p < 0.01$) and decreased the frequency of the white-coat effect to 38%. The treatment reduced the mean daytime blood pressure and the maximum systolic and diastolic values as well. There was a decline in sympathetic activity as reflected by significant changes (0.97 vs. 0.64 ng/ml, $p < 0.001$) in the plasma noradrenalin level.

We found significant reduction in blood pressure, in the frequency of the white-coat effect and in plasma noradrenalin levels in patients with essential hypertension after moxonidin treatment. The effect was independent of the mode of treatment or the sex of the patients.

Vizsgálataink alapján essentialis hypertoniában szenvedő betegek körében fehérvérnyomás-hypertonia esetén ajánlható a moxonidin alkalmazása, amennyiben gyógyszeres antihypertensív kezelés szükséges.

Kulcsszavak: fehérvérnyomás-jelenség, moxonidin, ambuláns vérnyomás-monitorozás, plasmanoradrenalin-szint

Our study suggests that moxonidin can be recommended for the treatment patients with white-coat hypertension, if antihypertensive of drug treatment is necessary.

Key-words: white coat effect, moxonidin, sympathetic nervous system, serum noradrenalin

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2000; 4 (3):156–162.

BEVEZETÉS Az antihypertensív kezelés legfontosabb célja a magas vérnyomás okozta szövdmények megelőzése, az élettartam meghosszabbítása a beteg életminőségének megőrzése mellett. A mai napig vitatott kérdés azonban, hogyan kezeljük, egyáltalán kell-e kezelni a „fehérvérnyomás-hypertoniát”.

Fehérvérnyomás-hypertoniáról beszélünk, ha a rendelésben eseti méréssel mért vérnyomásértékek magasak, azonban az otthoni, illetve az ambuláns vérnyomásmonitorral mért nappali átlagértékek normálisak (1). Gyakorisága 20–25%, izolált systolés hypertoniában 30%, a hypertonia I. stádiumában-19%, II. stádiumában 10%, III. stádiumában 4%.

Magasvérnyomás-betegségben észlelhető „fehérvérnyomás-jelenségről” akkor beszélünk, ha az ambuláns vérnyomás-monitorozás során a nappali átlagvérnyomás 20/10 Hgmm-rel alacsonyabb, mint a monitorozás első órájában mért átlagérték (2-5).

A centrális hatású vérnyomáscsökkentő szerek közül az imidazolreceptorokon ható szerek sympatholyticus hatása a centralis alfa-receptoroktól független. Az ún. második generációs centralis hatású szerek közül az imidazol receptor II-agonisták (moxonidin, rilmenidin) a sejt felszínén lévő membránhoz kapcsolódnak. A rostralis ventrolateralis medullában (RVLM) ingerléskor csökken a peripheriás erekhez futó sympathicus efferentatio, és ezzel a teljes peripheriás ellenállás is. Alkalmazásuk során a hypertonia kezelése mellett a nem kívánt kompenzáló reflexes mechanizmusok (szívfrekvenciát, a pulzustérfogatot, az ejectiósi frakciót és a tüdő arteriás nyomását kedvezően befolyásolják) nem érvényesülnek (6). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre kifejtett hatásával a plasmarenin aktivitását 23%-kal, az angiotenzin-II-szintet 18%-kal, és a plasmaaldoszteron-szintet 28%-kal csökkenti (7). A proximalis vesetubulusokban leírt imidazolin II-receptorokon agonista adáskor jelentkező nátrium- és vízkiválasztást fokozó hatás valószínűleg osmoticus clearance fokozással alakul ki (8). Moxonidin alkalmazásakor csökken az adrenalin, nordarenalin és renin (9), az aldoszteron képződése (10), emellett a gyomorsav elválasztása és a pepszin képződése (11).

Annak ismeretében, hogy a Magyarországon több éve forgalomban lévő moxonidin adása szelektíven gátolja a sympathicus idegrendszeri aktivitást (12), hogy csökkenti a plasma noradrenalin-szintjét (13), valamint a nappali frekvenciát és a vérnyomás variabilitását (14), érdemesnek látszott megvizsgálni a szer antihypertensív hatásának értékelése mellett, hogyan változik a plasma noradrenalin-tartalma és a fehérvérnyomás-jelenség gyakorisága és mértéke essentialis hypertoniában szenvedő betegekben.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK, A VIZSGÁLAT MENETE A vizsgálatba a Semmelweis OTE I. Belklinikájának hypertonia ambulanciáján jelentkező, illetve a klinikán bentfekvő 40 enyhe és középsúlyos essentialis hypertoniás beteget vontunk be. Az eseti vérnyomásérték 140/90 Hgmm felett volt, és ambuláns vérnyomás-monitorozással a nappali vérnyomásátlaguk a 135/85 Hgmm-t meghaladta, és az első órai mérések átlaga legalább 20/10 Hgmm-rel magasabb volt a nappali vérnyomásérték átlagánál.

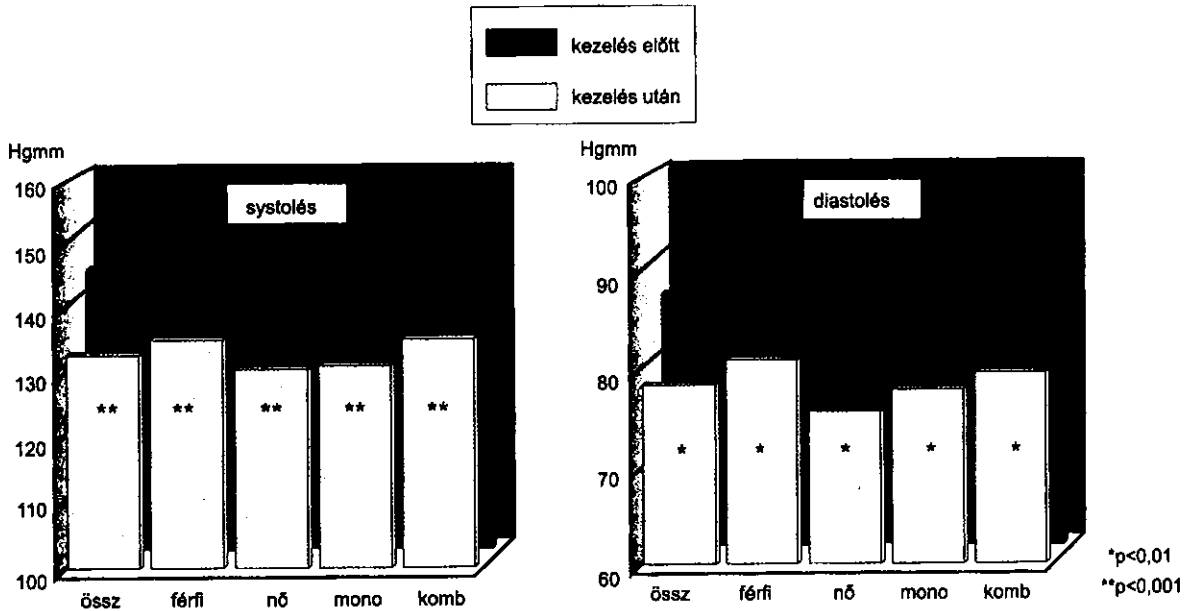
Monoterápiás kezelés (n=20) részben frissen felfedezett hypertoniás betegek, részben egyéb szerről – mellékhatás miatt – átállított betegek esetén történt. A kombinációs kezelés (n=20) során második szerként kiegészítésképp adtunk 8 hétig reggelente 0,4 mg moxonidint (Cynt-Lilly). A vizsgálat 0., 4. és 8. hetében eseti vérnyomásmérés történt. A vizsgálat kezdetekor és a 8. hét végén ismételt vérnyomás-monitorozás, valamint vérértel történt plasmanoradrenalin-szint meghatározásához. Nem vettek részt a vizsgálatban olyan betegek, akiknél az elmúlt egy évben cerebralis történet, acut myocardialis infarctus vagy instabil angina lépett fel. Ugyancsak kizártuk a szívelégtelenségben (NYHA III–IV.) szenvedőket és az 55/min alatti szívfrekvenciájú, valamint a pitvarfibrilláló betegeket. Nem vontuk be a vizsgálatba azokat a betegeket sem, akik serumkreatinin-értéke meghaladta a 180 mikromol/l-t, illetve a normálérték háromszorosát meghaladó májenziméértéket (GOT, GPT, gGT). Nem vettek részt a vizsgálatban malignus, illetve hematológiai betegségben szenvedők, terhesek, illetve várhatóan rossz compliance-ű betegek sem. Valamennyi beteg írásos beleegyezését adta a vizsgálat elvégzéséhez.

A vizsgálat napján a validált (15) ambuláns vérnyomás-mérő monitort (Meditech-04 ABPM) reggel 8 és 10 óra között helyeztük fel a betegekre. A készülék az előzetesen betáplált program szerint nappal 20, éjszaka 30 percenként mérte a vérnyomást és a pulzust. Nappali időszakra a 6–22, éjszakaiakra a 22–6 óráig terjedő periódust tekintettük, így átlagosan 60–70 mérési eredményt kaptunk egy-egy mérési sorozat folyamán. Amennyiben a technikai hibák az összes mérés 10%-át meghaladták, az aznapi mérési eredményeket nem fogadtuk el. A betegek által kitöltött napló segítségével tájékozódunk a nap folyamán lezajlott eseményekről, a gyógyszer bevitelének időpontjáról. A plasma noradrenalin-tartalmának meghatározása radioimmunoassay módszerrel (¹²⁵I-noradrenalin RIA, DRG International, Inc USA) történt az I. számú Belgyógyászati Klinika Izotóplaboratóriumában. A meghatározáshoz ¹²⁵I-noradrenalin izotópot, és anti-N-acetylnoradrenalin antiserumot alkalmaztunk. Az intraassay

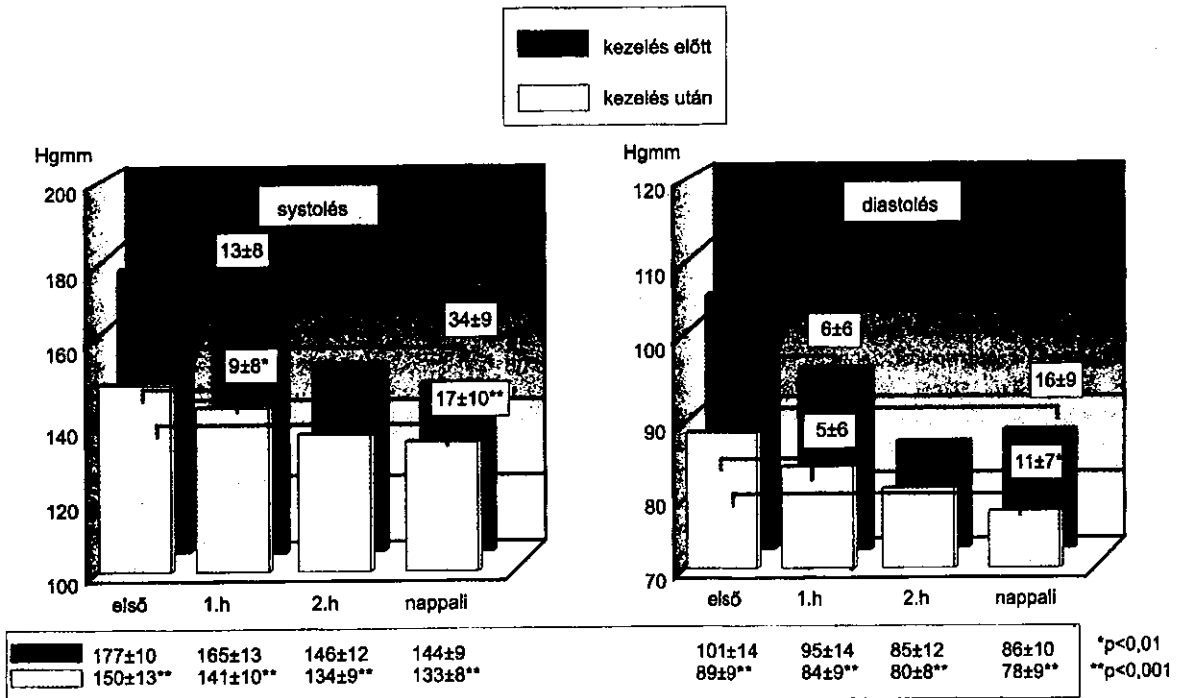
variációs koefficiens serumból történő meghatározás esetén 4,7-7,7%, az interassay variációs koefficiens 6,8-12,8%.

Az eredmények értékelésénél a készülék felhelyezése után, a személyzet által kezdeményezett első mérés értékeit, az első órai, a második órai és a nappali mérések átlagát értékeltük. A statisztikai analízist egy- és kétmintás t-próbával végeztük.

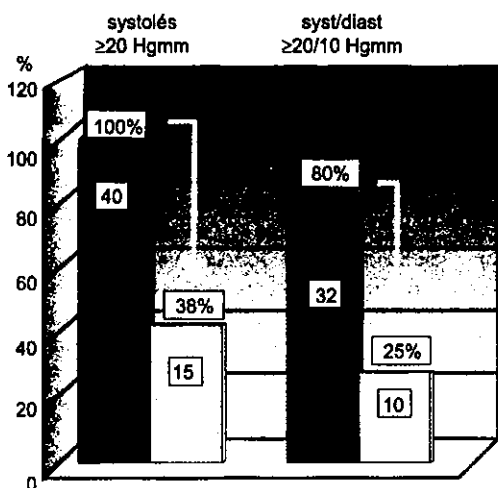
EREDMÉNYEK A 8 hetes moxonidin-kezelési periódust követően a vérnyomásértékek szignifikáns csökkenését (systolés: 143,5 vs. 133,1 Hgmm; $p < 0,01$; diastolés 85,5 vs. 77,9 Hgmm; $p < 0,01$) nem befolyásolta a betegek neme, illetve hogy a kezelés mono- vagy kombinált terápiával történt (1. ábra). A vérnyomásértékek mellett nem szignifikáns mértékben csökkent a pulzusszám is (77,2 vs. 71,9/min). A



1. ábra. A nappali átlagos vérnyomásértékek csökkenése 8 hetes moxonidin-kezelést követően



2. ábra. Vérnyomásátlagok csökkenése kezelés előtt és után



3. ábra. Fehérköpeny-jelenség előfordulása kezelés előtt és után

kezelés 8. hetében a betegek 57,5%-ában a vérnyomásértékek elérték a normális (135/85 Hgmm) tartományt. (Külön értékelve a systolés és diastolés vérnyomást, a normális értéket elérők aránya 75, illetve 65%).

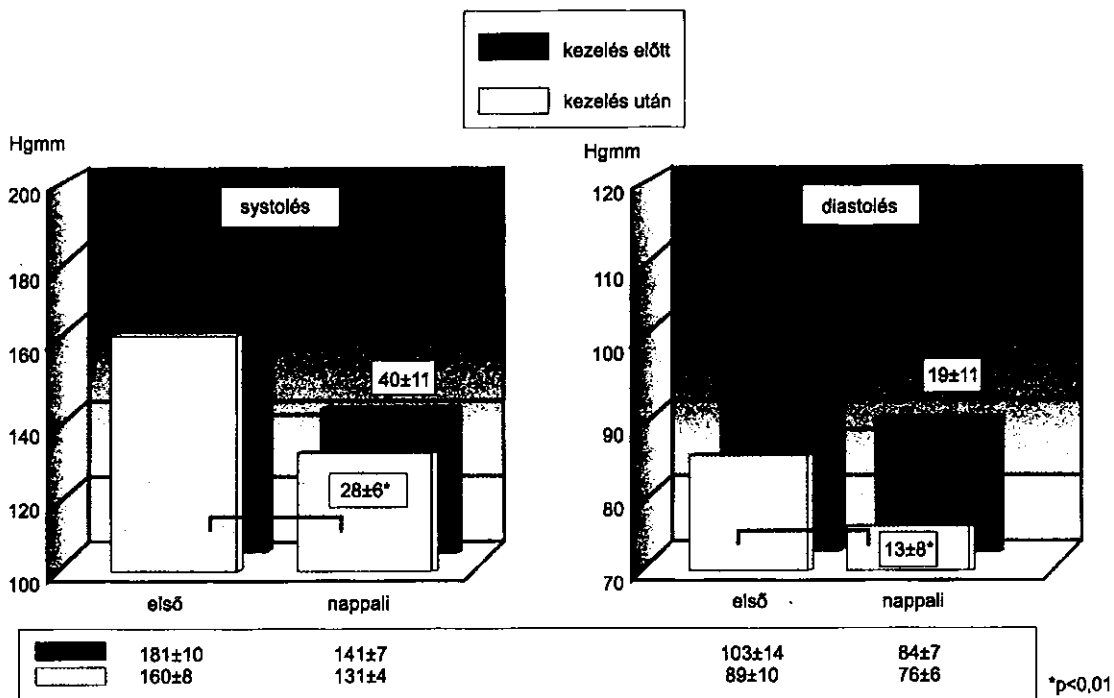
A fehérköpeny jelenség változásait az 2. ábrán mutatjuk be. A kezelés előtti ABPM-eredményeket értékelve megfigyelhető a vérnyomásértékek csökkenése a monitorozás első két órájában. Systolés vérnyomás esetén a nappali átlaghoz viszonyítva az első mérések átlaga (177 Hgmm vs. 144

Hgmm) 122%, az első órai mérések átlaga (165 Hgmm vs. 144 Hgmm) 115%. A monitorozás második órájában az értékek elérik a nappali átlagértéket. Moxonidin-kezelést követően ezek az arányok (150 vs. 133 Hgmm) 115%, illetve (141 vs. 133 Hgmm) 108%. A diastolés vérnyomást elemezve az értékek alakulása kezelés előtt az első mérések és az első órai átlagok tekintetében (101 vs. 86 Hgmm) 117% – (95 vs. 86 Hgmm) 110%, kezelés után (89 vs. 78 Hgmm) 114% – (84 vs. 78 Hgmm) 107%. A moxonidin-kezelés tehát nemcsak a vérnyomást csökkentette, de hatására csökkent az első mérések átlagának a nappali átlaghoz viszonyított emelkedettsége, vagyis a fehérköpeny-jelenség gyakorisága.

Systolés vérnyomás tekintetében minden betegre (n=40) jellemző volt a fehérköpeny-jelenség a moxonidin-kezelés előtt, a kezelés után a betegek 62%-ában (n=25) a jelenség megszűnt. A systolés és diastolés vérnyomásra vonatkoztatott fehérköpeny-jelenség a betegek 80%-ában (n=32) igazolható volt a kezelés előtt, a kezelés után ez az arány (n=10) csökkent (3. ábra).

Azon 15 beteg esetében (38%), kiknél megmaradt a systolés vérnyomásra jellemző fehérköpeny-jelenség, vizsgáltuk annak mértékét kezelés előtt és kezelés után (4. ábra). A kezelés előtti monitorozás eredményei szerint az első mérés átlagosan 40/19 Hgmm-rel volt magasabb (181/103 vs. 141/84 Hgmm), mint a nappali átlagérték. Moxonidin-kezelés után e jelenség mértéke átlagosan 28/13 Hgmm (160/89 vs. 131/76 Hgmm), a csökkenés mértéke a systolés vérnyomás esetén kifejezettebb, de mindkét vérnyomás esetén szignifikáns (p<0,001).

Felmerült a kérdés, befolyásolja-e a moxonidin fehérköpeny-jelenségre gyakorolt hatását a betegek neme, a kezelés módja, a nappali átlagos vérnyomás, illetve a maximális



4. ábra. A vérnyomásátlagok csökkenése kezelés előtt és után egyaránt észlelt fehérköpeny-jelenség esetén (n=15)

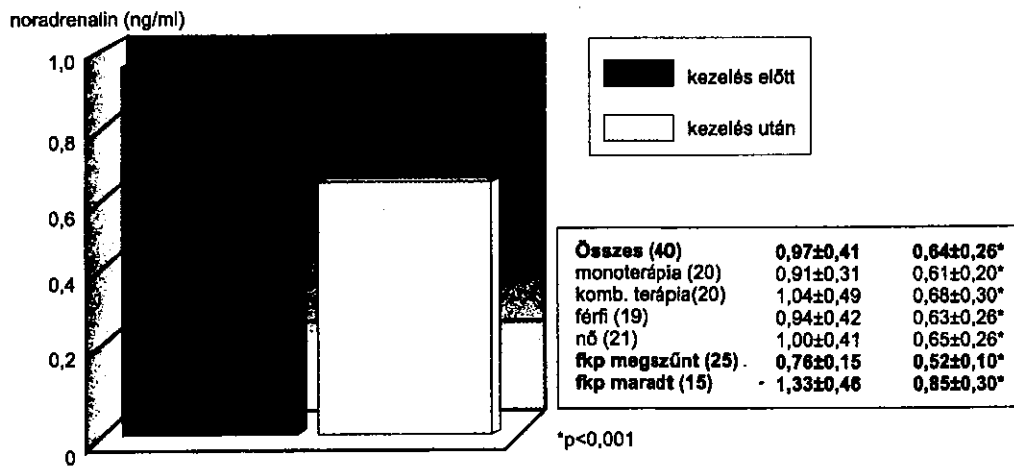


vérnyomásérték. Az 1. táblázat alapján biztonsággal állítható, hogy nem. A kezelés után systolés fehérvérnyomás-jelenséget nem mutató, illetve mutató csoportban közel azonos számban szerepel nő illetve férfi, kombinált, illetve monoterápiában kezelt beteg, a két csoport között nincs különbség a maximális és minimális vérnyomásértékek tekintetében sem, illetve a nappali átlag-vérnyomásértékek is közel azonosak.

A moxonidin-kezelés megkezdése előtt az átlagos noradrenalin-szint 0,97 ng/ml, a betegek 85%-ában meghaladta a normális (0,6 ng/ml) tartományt. A kezelés 8. hetében vett vérminta analízisekor azt tapasztaltuk, hogy a betegek 63%-a elérte a normális noradrenalin-szintet, s csak 37%-ban

maradt felette. A kezelés utáni átlagos noradrenalin-szint 0,64 ng/ml, a csökkenés mértéke szignifikáns ($p < 0,001$). Mint ahogy a fehérvérnyomás-jelenség csökkenését, úgy a serum-noradrenalin-szint csökkenését sem befolyásolta a betegek neme és a kezelés formája. Vizsgáltuk a noradrenalin-szint változását a fehérvérnyomás-jelenség változásának tükrében. Az eredményeket ismét azon a csoporton mutatjuk be, ahol a systolés vérnyomásra jellemző fehérvérnyomás-jelenség megszűnt, illetve megmaradt (5. ábra). Mindkét esetben a serum-noradrenalin-szint a kezelés végére szignifikánsan csökkent. A fehérvérnyomás-jelenséget nem mutató csoportban 35 ng/ml; a jelenséget továbbra is mutató csoportban 45. Szembetűnő, hogy a jelenséget továbbra is mutató csoportban mind a kezelés előtt, mind a kezelés után elemzett noradrenalin-szint szignifikánsan magasabb, mint a jelenséget nem mutató csoportban. Ezek a megfigyelések hasonlóan mutatkoznak abban a csoportban is, ahol a systolés és diastolés vérnyomásra egyaránt jellemző a fehérvérnyomás-jelenség megszűnése.

MEGBESZÉLÉS A „fehérvérnyomás-hypertonia” jellemzően reprodukálható jelenség, amit 24 centrum 7069 „fehérvérnyomás-hypertoniás” betegének metaanalízise alapján nőkben, idősekben, nem dohányzóknak, soványakban és ritkább beteg-orvos találkozó esetén gyakrabban észleltek (16). A jelenség negatív stresszben élők közt gyakoribb (17), jellemzően magas a nappali vérnyomásértékek standard deviációja (18), és az emelkedett plasmanoradrenalin-szint (19). A „fehérvérnyomás-hypertonia” és a szervkárosodások kapcsolatát illetően egymástól nagyon különböző eredmények ismertek. A balkamra-izomtömeg mennyiségét egyes szerzők nagyobbak (20), mások (21–23) ugyanannyinak mérték, mint normotoniában. A diastolés funkciót jelző E/A hányados sem különbözik a „fehérvérnyomás-hypertoniás” betegcsoport és a normotoniás, de a jelenséget nem mutató csoportok közt (24). Többen emelkedett (25), míg mások 411 beteg adatát elemezve normális mikroalbuminúritést észleltek (26). Az anyagcsere és a fehérvérnyomás-hypertonia viszonya is ellentmondásos, így emelkedett lipidszintet és



5. ábra. A serum noradrenalin-tartalma kezelés előtt és után

fokozott inzulinrezisztenciát találtak (27), mások normális lipid-, glükózsintet és normális inzulinrezisztenciát mértek (28, 29). A „fehéreköpeny-hypertonia” prognózisát több, mint 7 éves utánkövetéses vizsgálatban elemezve nem találtak a cardiovascularis mortalitásban szignifikáns különbséget normotonia és fehéreköpeny-hypertonia esetén (30). A fehéreköpeny-hypertoniát a sympathicus idegrendszer fokozott érintettsége, egy stressz indukálta hypertoniás reakciónak, praehypertoniás állapotnak definiálhatjuk (31).

Essentialis hypertoniában gyakran fokozott a sympathicus idegrendszer aktivitása (32), ami elősegíti a szívizom-hypertrophia kialakulását (33), illetve hozzájárulhat az atherosclerosis progressziójához és egyben a vesék csökkent perfúziójához (34). A sympathicus idegrendszer fokozott aktivitása és a felnőttkorban jelentkező magasabb vérnyomásérték, nagyobb születési súly, valamint az inzulinrezisztencia kialakulása között szignifikáns összefüggést találtak, amely összefüggés az aktuális testtömegindextel, dohányzástól, alkoholfogyasztástól és szociális helyzettől független volt (35). A fokozott sympathicus tónus a hypertoniabetegség kialakulásának korai szakaszában játszik fő szerepet, majd az állapot okozta szövődmények kialakulásában meghatározó jelentőségű. A frekvencia emelkedése mellett az enyhe vérnyomás-emelkedéshez magasabb plasmainzulin-(36), koleszterin, trigliceridszintek társulnak. Ehhez gyakran társul az alfa adrenerg stimuláció következtében az emelkedett haematocritérték (37), amit önálló cardiovascularis rizikótényezőnek tekintünk (38, 39).

A Magyarországon immár több éve bevezetett moxonidin monoterápiában és kombinációs kezelésben is bevonult az antihypertensív terápia egyre szélesedő tárházába (40, 41-47). Hat hónapig tartó moxonidin-kezelést követően 20-30/10-20 Hgmm átlagos vérnyomáscsökkenést észleltek nemtől, életkortól, testtömegindextel függetlenül. A vizsgálat során a plasma noradrenalin-, adrenalin- és reninszintje folyamatosan és tartósan csökkent, emellett csökkent a bal kamrai hypertrophia és a bal kamrai végsystolés és végdiastolés térfogat (48). A moxonidin-kezelések során észlelt mellékhatások metaanalízisek 8425 beteg adatát értékelve súlyos mellékhatást nem találtak. A leggyakrabban (3,5%) leírt szájszárazság a 6. hét után 2%-ra csökkent, emellett 1,9%-ban fejfájás, 1,7%-ban fáradékonyságot neveztek meg. A betegek 94,5%-a jól vagy nagyon jól tűrte a kezelést (49). Az egyéb mellékhatások 10% alatt voltak a pulzusszám változatlansága mellett, és a systolés vérnyomásérték 9-12%-kal, a diastolés vérnyomás átlagosan 12-16%-kal csökkent. Kedvezően befolyásolja a szénhidrát- és lipidanyagcserét, nem okoz nátrium- és vízretentiót (50), nincs sedatív hatása és változatlan koncentrációképeség mellett a tanulást sem befolyásolja (51-53). Mások a szénhidrát-anyagcserére, zsírpofilra gyakorolt neutralis hatásról számoltak be, emellett a kamrai arrhythmia előfordulásának csökkenését és szembélyomás-csökkenést is észleltek (54). A moxonidin antihypertensív hatását elemezték és hasonló vérnyomáscsökkenést és mellékhatás-gyakoriságot észleltek, mint ACE-blokkoló adásokor (55). Huszonhat hétig tartó moxonidin és nifedipin retard összehasonlító antihypertensív kezelés során közepesúlyos hypertoniában hasonló vérnyomáscsökkenést észleltek a két szer adását követően, ugyanakkor szignifikánsan ritkább és kevesebb mellékhatást regisztráltak a moxonidin-kezelés során (56). Kettősvak placebokontrol-

lált 24 hetes béta-blokkolóval (atenolol) történő kezelést követően hasonló vérnyomáscsökkenést észleltek a második terápiás héttől mindkét szer adása során, és a mellékhatások gyakoriságában nem észleltek különbséget (57). Nyolchetes placebokontrollált, diureticummal történő (hydrochlorothi-azid) összehasonlító vizsgálat során a vérnyomáscsökkenés mértéke és a mellékhatás gyakorisága a két szer adása során nem különbözött (58). Sem isradipinnel (60), sem nifedipin retarddal (61), sem lisinopril/isradipin kombinációval (62) nem sikerült az essentialis eredetű hypertoniás betegekben a fehéreköpeny-jelenséget befolyásolni.

Vizsgálataink alapján a nyolc hétig tartó moxonidin-kezelés során mind a systolés, mind a diastolés vérnyomásérték szignifikáns csökkenése mellett a hypertoniás betegek 62%-ában megszűnt a systolés vérnyomásban észlelt fehéreköpeny-jelenség. A systolés és diastolés vérnyomásban egyaránt észlelt fehéreköpeny-jelenség a betegek 25%-ában szűnt meg. Ez a hatás független volt a kezelés módjától, illetve a betegek nemétől egyaránt, amit a szer sympathicus aktivitást csökkentő hatásával magyarázunk, és ezt a csökkenő plasmanoradrenalin szintje is megerősít.

A plasma noradrenalin-tartalmának csökkenése mind monoterápiában, mind kombinált kezelés esetén megfigyelhető, ez igazolja, hogy a fehéreköpeny-jelenségre jellemző hyperadrenalinaemiás állapotot a moxonidin képes mérsékelni. A noradrenalin-szint csökkenése azokban az esetekben is megfigyelhető, amikor a fehéreköpeny-jelenség megmarad ugyan, de mértéke csökken.

A moxonidin-kezelés a vérnyomáscsökkentés mellett eredményesen alkalmazható valamennyi sympathicotoniás állapotban, így különösen ajánlható a fehéreköpeny-hypertonia kezelésére, amennyiben gyógyszeres antihypertensív kezelés szükséges.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Szerző ezúton mond köszönetet *Sándor Edit* asszisztensnek az ABPM-vizsgálatot elvégzésében, valamint az adatok összeállításában nyújtott segítségért. Köszönet *dr. Lakatos Péter* egyetemi docensnek és az Izotóplaboratórium asszisztensnek a plasma noradrenalin-tartalmának meghatározásáért.

IRODALOM

1. Alföldi S. A fehéreköpeny hypertoniáról - ma. *Hypertonia és Nephrologia*, 1997; 1:177-180.
2. Alföldi S, Járai Z. A fehéreköpeny-jelenség vizsgálata hypertoniás betegekben. *Orvosi Hetilap*, 1991; 27:1469-1472.
3. Barna I. Valóban ártalmatlan jelenség a fehéreköpeny-hypertonia? *Magyar Belorvosi Archivum*, 1996; 5:309-310.
4. Pickering TG. Ambuláns vérnyomás-monitorozás alkalmazása és előnye. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 2:109-116.
5. Inden Y, Tsuda M, Hayasi H, et al. Relationship between Joint National Committee VI., Classification of hypertension and ambulatory blood pressure in patients with hypertension diagnosed by casual blood pressure. *Clin Cardiol*, 1998; 21:801-806.
6. Emsberger P, Damon TH, Graff LM, et al. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for II. Imidazole sites. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993; 264:172-182.
7. Mitrovich U, Patyna WD, Hüting J, Schlepper W. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs and Therapy*, 1991; 5:967-972.

8. Farsang Cs, Kapocsi J. Imidazoline receptors. From discovery to anti-hypertensive therapy. *Brain Res Bull*, 1999; 49:317-331.
9. Kirch W, Hutt HJ, Planitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration to hypertensive patients. *J Clin Pharmacol*, 1990; 30:1088-1095.
10. Smyth DD, Penner SB: Renal 11-imidazoline receptorselective compounds mediate natriuresis in the rat. *J Cardiovasc Pharm*, 1995; 26:S63-67.
11. Glavin GB, Smyth DD. Effects of the selective I1 imidazoline receptor agonist, moxonidine on gastric secretion and gastric mucosal injury in rats. *Brit J Pharm*, 1995; 114:751-754.
12. Prichard BNC, Graham BR: The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens*, 1997; 15:47-55.
13. Julius S, Mejia A, Krause L. et al. „White coat” versus „sustained” borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990; 16:617-623
14. Kékes E. Az I1-imidazolin agonista moxonidin (Cynt) alkalmazása kombinált kezelés formájában essentialis hypertonia betegségben. *Hypertonia és Nephrologia*, 1997; 1:189-194.
15. Barna I, Keszei A, Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 Ambulatory Blood pressure measuring device according to the British hypertension Society Protocol. *Blood Pressure Monitoring*, 1998; 3:363-368.
16. Fotherby MD, Potter JF. Variation of within blood pressure reading at a single visit in the elderly and their relationship to ambulatory measurements. *J Human Hypertens*, 1994; 8:107-111
17. Kulkarni S, O'Farrel I, Erasi M, Kochar MS. Stress and hypertension. *WJM* 1998; 97:34-38
18. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White coat hypertension. *Lancet* 1996; 348:1443-1445.
19. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*, 1991; 9:77-84.
20. Palatini P, Penzo M, Canali C, Dorigatti F, Pessina AC. Interactive action of the white coat effect and the blood pressure levels on cardiovascular complications in hypertension. *Amer J Med*, 1997; 103:208-216.
21. White WB, Schulman P. Average daily blood pressure, not office blood pressure determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA*, 1989; 261:873-877.
22. Gosse P, Promax H: White coat hypertension. No harm for the heart. *Hypertens*, 1993; 22:766-770.
23. Verdecchia P, Schillaci G. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens*, 1995; 8:790-798.
24. Borbás S, Lengyel M, Arnold Cs, Rózsa I, Zorándi Á. A balkamra-hypertrophia és a diastolés funkció alakulása „fehérköpeny-hypertoniában”. *Hypertonia és Nephrologia*, 1997; 1:39-42.
25. Burnier M, Biollaz J, Magnin JL, Bidlingmeyer M, Brunner HR: Renal sodium handling in patients with untreated hypertension and white coat hypertension. *Hypertens*, 1994; 23:496-502
26. Hoegholm A, Bang LE, Kristensen AL. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension and normotension. *Hypertens*, 1994; 24:101-105.
27. Julius S, Mejia A. „White coat” versus „sustained” borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertens*, 1990; 16:617-623.
28. Marchesi E, Perani G, Falaschi F. Metabolic risk factors in white coat hypertensives. *J Hum Hypertens*, 1994; 8:475-479.
29. Pierdomenico SD, Lapeuna D: Target organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. *Hypertens*, 1995; 26:801-807.
30. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G. et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertens* 1994; 24:793-801.
31. Owens PE, Lyons SP, Rodriguez SA, O'Brien ET: Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ambulatory blood pressure associated with target organ changes? *J Human Hypertens*, 1998; 12:743-748.
32. Ernsberger P, Koletsy RJ, Friedman JE. Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease. *Rev Cont Pharmacother*, 1998; 9:411-428.
33. Long CS, Kariya K, Kams L, et al. Sympathetic activity: Modulator of myocardial hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991; 17:S20-24.
34. DiBona GF. Sympathetic neural control of the kidney in hypertension. *Hypertens.*, 1992; 19:128-135.
35. Phillips DIW, Barker DJP. Association between low birthweight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? *Diabetic Medicine* 1997; 14:673-677.
36. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrin-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980; 65:717-721.
37. Tibblin G, Bergenz S, Bjure J, Wilhelmsen L. Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in early hypertensive disease. *Am Heart J*, 1966; 72:165-167.
38. Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M, Stamler J. Hematocrit, blood pressure and hypertension. The Gubbio Population Study. *Hypertens* 1992; 20:319-326.
39. Smith SD, Julius S, Jamerson K, Amerana J, Schork N: Hematocrit levels and physiologic factors in relationship to cardiovascular risk in Tecumseh, Michigan. *Hypertens* 1994; 12:455-462.
40. Farsang Cs. A moxonidin helye a hypertonia kombinációs kezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 1997; 1:106-108.
41. Csanádi M, Édes I, Matos L, Nemes J, Préda I, Tarján J. Moxonidinnel (Cynt) szerzett hazai tapasztalatok multicentrikus vizsgálat kapcsán. *Praxis* 1996; 5:33-36.
42. Farsang Cs. A moxonidin helye a hypertonia kombinációs kezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 1997; 1:106-107.
43. Kékes E. Az I1-imidazolin agonista moxonidin (Cynt) alkalmazása kombinált kezelés formájában essentialis hypertonia betegségben. *Hypertonia és Nephrologia* 1997; 1:189-194.
44. Barna I. A moxonidin vérnyomáscsökkentő hatása és befolyása az életminőségre. *Hypertonia és Nephrologia* 1998; 2:19-23.
45. Bed Z, Jodál J. Moxonidin kezelés hatása az életminőségre, a szorongásra és a depresszióra. *Hypertonia és Nephrologia*, 1999; 3:50-57.
46. Pálkuti Á, Nyirati G, Maros Z. Moxonidin terápia alkalmazása multi-metabolikus X szindrómában. *Praxis*, 1999; 8:45-49.
47. Barna I. Direkt értágító hatású centrális támadáspontú antihypertensív szerek helye a magasvérnyomás kezelésében. *Medicus Anonymus, Tensio melléklete* 1999; 10:33-34.
48. Prichard BN, Graham BR. Effective antihypertensive therapy: Blood pressure control with moxonidine. *J Cardiovasc Pharm* 1996; 27:38-48.
49. Ongyert D, Dotzer F. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Moxonidin. *Zeitschrift Allgemein Med.*, 1993; 69:S56-60.
50. Prichard BNC: Clinical experience with moxonidine in: The imidazolin receptor agonist moxonidine. Royal Soc of Medicine, London, 1996; p. 49-77.
51. Prichard BN, Graham BR. Effective antihypertensive therapy: blood pressure control with moxonidine. *J Cardiovasc Pharm.*, 1996; 27: (Suppl.3.) 38-48.
52. Schrader J. Klinische Wirksamkeit des Antihypertensivums Moxonidin. *Therapiewoche*, 1992; 42:17-22.
53. Chriss P, Faulds D: Moxonidine. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs*, 1992; 44:993-1012.
54. Ziegler D, Haxhiu MA, Kaan EC, et al. Pharmacology of moxonidine, an 11-imidazoline receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 1996; 27:(Suppl 3) S26-37.
55. Schäffers RF, Löw-Kröger A, Philipp T. Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen zentralwirksamen Antihypertensivums Moxonidin im Vergleich zu Enalapril. *Nieren und Hochdruckkrankheit* 1994; 23:221-224.
56. Mangiamelli S, Privitera A, Jonte G. Behandlung der leichten bis mittelschweren Hypertonie. Moxonidin versus Nifedipin Retard. *Zeitschrift für Allgemein Medizin* 1991; 68:862-866.
57. Prichard BNC, Simons R, Rooks J. A double blind comparison of moxonidin and atenolol in the management of patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 1992; 20:S45-49.
58. Frei M, Küstler L, Gardosch P. Moxonidine and hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24:S25-30.
59. Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P. Differential effects of doxazosin on clinic and ambulatory pressure according to age, gender and presence of white coat hypertension. Result of the HALT study. *Am J Hypertens* 1994; 7:848-852.
60. Fitscha P, Meisner W. Indication for antihypertensive treatment: superiority of ambulatory vs. casual blood pressure measurement. *Blood pressure*, 1994; 3:36-39.
61. Middlemost SJ, Sack M, Davis J et al. Effects of long-acting nifedipine on casual office blood pressure measurements, 24-hour ambulatory blood pressure profiles, excersises parameters and left ventricular mass and function in black patients with mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70:474-478.
62. Fagard R, Bielen E, Staessen J, Thijs L, Amary A. Response of ambulatory blood pressure to antihypertensive therapy guided by clinic pressure. *Am J Hypertens* 1993; 6:648-653.