

Efectos de la rilmenidina en la función del sistema nervioso autónomo cardíaco de voluntarios sanos

Ersel Onrat^a, Dayimi Kaya^a, Kadir Kerpeten^b, Celal Kilit^a y Atac Celik^a

^aDepartment of Cardiology. School of Medicine. Afyon Kocatepe University. Afyon. Turquía.

^bDepartment of Cardiology. Kutahya State Hospital. Kutahya. Turquía.

Introducción y objetivos. La rilmenidina es un medicamento antihipertensivo cuyo mecanismo de acción es su efecto simpaticolítico en el sistema nervioso central. No obstante, los efectos de la rilmenidina en las funciones del sistema nervioso autónomo cardiovascular todavía no han sido definidos. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto agudo de la rilmenidina en las funciones del sistema nervioso autónomo cardíaco mediante el uso de la variabilidad en la frecuencia cardíaca (VFC).

Sujetos y método. Se incluyó en el estudio a un total de 20 varones sanos (edad media, 26 ± 3 años). El estudio tuvo un diseño de grupos cruzados con asignación aleatoria y control doble ciego, y durante su curso se administró 1 mg de rilmenidina o placebo a los participantes en días diferentes. Se determinaron los parámetros de tiempo y frecuencia de la VFC antes y 2 h después de la administración del fármaco o placebo, mientras los sujetos permanecían en decúbito supino o realizaban ejercicio con *handgrip*, con registros electrocardiográficos de 5 min.

Resultados. La rilmenidina produjo un incremento de los intervalos R-R medios durante la fase posterior a la administración del fármaco (en comparación con la fase previa a su administración), mientras los participantes permanecían en decúbito supino (929 frente a 860 ms; $p < 0,05$), pero este efecto no fue observado en el grupo placebo. Sin embargo, no hubo diferencias en otros parámetros de tiempo y en ninguno de los parámetros de frecuencia (unidad de frecuencia baja [FB] normalizada, unidad de frecuencia alta [FA] normalizada y cociente FB/FA) entre ambos grupos. Además, ni la rilmenidina ni el placebo modificaron los parámetros de la VFC durante el ejercicio tipo *handgrip*.

Conclusión. La administración de una dosis única de rilmenidina incrementó el tono vagal sin modificar la modulación vagal en decúbito supino. La ausencia de incremento del tono vagal durante el ejercicio de *handgrip* indica que este efecto de la rilmenidina es mínimo.

Palabras clave: *Rilmenidina. Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Equilibrio simpático vagal.*

Correspondencia: Dr. E. Onrat.
Assistant Professor of Cardiology. Afyon Kocatepe Universitesi.
Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Arastirma Hastanesi.
Kardiyoloji Anabilim Dalı. 03200 Afyon. Turquía.
Correo electrónico: eronrat@aku.edu.tr; drerselonrat@yahoo.com

Recibido el 3 de octubre de 2003.

Aceptado para su publicación el 21 de mayo de 2004.

The Effects of Rilmenidine on Cardiac Autonomic Function in Healthy Volunteers

Introduction and objectives. Rilmenidine is an antihypertensive drug whose antihypertensive effect occurs via a sympatholytic action on the central nervous system. However, the effects of rilmenidine on autonomic cardiovascular function are not clear. The aim of this study was to evaluate the acute effect of rilmenidine on autonomic cardiac function by measuring heart rate variability.

Subjects and method. A total of 20 healthy men (mean age, 26 ± 3 years) were included in the study; 1 mg of rilmenidine or placebo was given to participants on different days in a double-blind crossover randomized study protocol. After drug administration, time domain and frequency domain parameters of heart rate variability were determined before and after 2 h with the patient in supine decubitus and during the handgrip exercise with 5-min electrocardiographic recordings.

Results. Rilmenidine caused an increase in mean RR values after administration when compared to pre-drug administration recordings with the patient in supine decubitus (929 ms vs 860 ms, $P < 0.05$), but this effect was not found in the placebo group. However, there were no differences in other time domain parameters or in any of the frequency domain parameters (normalized low frequency unit, normalized high frequency unit and low frequency/high frequency ratio) with the participant in supine position in either group. In addition, neither rilmenidine nor placebo modified heart rate variability parameters during the handgrip exercise.

Conclusion. Administration of a single dose of rilmenidine increased vagal tone without affecting vagal modulation in the supine position. The absence of vagal tone increase during the handgrip exercise suggests that this effect of rilmenidine is minimal.

Key words: *Rilmenidine. Heart rate variability. Sympathovagal balance.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

DERR: desviación estándar del intervalo R-R.

FA: frecuencia alta.

FB: frecuencia baja.

FMB: frecuencia muy baja.

RCRR: raíz cuadrada de la media de las diferencias sucesivas en el intervalo R-R.

VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca.

INTRODUCCIÓN

La rilmenidina es un nuevo medicamento antihipertensivo que ejerce su acción a través de un efecto simpaticolítico en el centro vasomotor localizado en el bulbo raquídeo^{1,2}. En estudios experimentales se ha demostrado que la administración de rilmenidina por vía oral o intravenosa a ratones hipertensos reduce el tono simpático, la frecuencia cardíaca y la presión arterial^{3,4}. El efecto simpaticolítico de la rilmenidina se induce por la activación de los receptores de la imidazolina⁵.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es un método diagnóstico no invasivo que ha sido utilizado para efectuar una estratificación del riesgo en pacientes con enfermedades cardíacas y extracardíacas. Se han estudiado los efectos del sistema nervioso autónomo cardíaco en la VFC en pacientes con disfunción ventricular, diabetes mellitus y antecedentes de infarto de miocardio⁶⁻⁹. El riesgo se estimó mediante el análisis de los parámetros de dominio de frecuencia y tiempo de la VFC en registros a corto plazo (5 min). Hay diferentes situaciones, como la postura en bipedestación, el ejercicio físico y el estrés mental, que inducen una estimulación simpática y, en consecuencia, modifican los parámetros de la frecuencia cardíaca y de la VFC. Los efectos crónicos de la rilmenidina en la VFC se han estudiado previamente en pacientes con hipertensión¹⁰, pero hasta el momento el efecto agudo de la rilmenidina en la VFC es desconocido. Por ello, el objetivo de este estudio es analizar los efectos de la rilmenidina en las funciones del sistema autónomo cardíaco en reposo y durante la realización de un ejercicio leve en voluntarios sanos.

SUJETOS Y MÉTODO

Sujetos

Se incluyó en el estudio a 20 voluntarios sanos (edad media, 26 ± 3 años). Se excluyó del estudio a los posibles participantes en los que se demostró enfermedad coronaria, enfermedades respiratorias, trastornos neurológicos o enfermedades sistémicas, así como cualquier otro trastorno que pudiera influir en la

función del sistema nervioso autónomo. Todas las personas que participaron finalmente en el estudio tenían una exploración física, un electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo y una prueba de esfuerzo normales. También fueron normales los resultados obtenidos en las pruebas bioquímicas y hematológicas, incluidos la glucemia, el nitrógeno ureico plasmático, los electrolitos séricos y los valores de hemoglobina. Todos los participantes dieron su consentimiento informado para el estudio, cuyo protocolo fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital (Facultad de Medicina, Afyon Kocatepe University, Afyon, Turquía).

Diseño del estudio

Los pacientes fueron evaluados mediante un diseño de grupos cruzados con asignación aleatoria, doble ciego y control con placebo, con 2 sesiones experimentales idénticas separadas por un intervalo de al menos 5 días. La vida media de eliminación de la rilmenidina es de aproximadamente 8 h en las personas sanas¹¹, de manera que 5 períodos de vida media de este fármaco representan aproximadamente 40 h. Los participantes tomaron los fármacos en 2 partes con un intervalo de 5 días entre ellas, equivalente a 15 períodos de vida media en el metabolismo de la rilmenidina. Posteriormente, fueron evaluados por la mañana, después de dormir al menos 8 h y haber tomado un desayuno con bebidas sin cafeína. Todos los parámetros de la VFC se registraron en una habitación en penumbra y con una temperatura agradable (22-24 °C). Los análisis de los parámetros de frecuencia y tiempo de la VFC se calcularon a partir de registros obtenidos a corto plazo (5 min). Tras un período de adaptación de al menos 15 min en reposo y decúbito supino, se registró el electrocardiograma tanto en decúbito supino como durante la realización de ejercicio de *handgrip* en sedestación durante 5 min. Los participantes realizaron un ejercicio isométrico de *handgrip* a un 25% de su capacidad voluntaria máxima predeterminada, en un ciclo de contracción de 45 s y reposo de 15 s/min, mediante el uso del dinamómetro hidráulico de mano Jamar (Sammons Preston, Canadá). Los datos basales se obtuvieron antes de la administración de los fármacos (fase prefármaco) y después los participantes recibieron una dosis oral única de 1 mg de rilmenidina o bien placebo con 200 ml de agua. La administración de los fármacos de prueba se realizó de manera aleatoria y con control ciego por parte de los participantes. Dos horas después de la administración del fármaco (fase posfármaco), los sujetos volvieron a realizar los mismos ejercicios ya mencionados. Se obtuvieron determinaciones de la presión arterial en el brazo izquierdo, apoyado a nivel del corazón, por parte de un médico con experiencia en el uso del esfigmomanómetro.

Análisis de la VFC

Los datos del electrocardiograma fueron digitalizados mediante un sistema de conversión analógico-digital (PC-ECG 1200, Norav Medical Ltd, Israel) e introducidos en un ordenador personal. Todos los registros se evaluaron visualmente y se comprobaron manualmente para verificar la clasificación de los latidos. Los latidos anómalos y las áreas de artefacto fueron identificados automáticamente y también manualmente, y luego excluidos. El análisis de los parámetros de tiempo y frecuencia de la VFC se realizó con el programa informático Heart Rate Variability Software (versión 4.2.0, Norav Medical Ltd, Israel). En la evaluación de los parámetros de tiempo, se determinaron el intervalo R-R medio, la desviación estándar del intervalo R-R (DERR) y la media de la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas en el intervalo R-R (RCRR). Con respecto a los parámetros de frecuencia, se realizó un análisis de potencia espectral basado en el algoritmo de la transformación rápida de Fourier. Se calcularon 3 componentes de la potencia espectral atendiendo a diferentes amplitudes de banda: frecuencia alta (FA) (0,15-0,4 Hz), frecuencia baja (FB) (0,04-0,15 Hz) y frecuencia muy baja (FMB) (0,03-0,04 Hz). También se calcularon la unidad FB normalizada, la unidad FA normalizada y el cociente FB/FA.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar. Se analizaron las variables dependientes al inicio del estudio y tras la administración de placebo o rilmenidina mediante la prueba Wilcoxon Signed Rank, y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Todos los participantes toleraron bien el estudio y no se observaron efectos adversos, como molestias torácicas, palpitaciones, temblor, cefalea o alteraciones del ritmo cardíaco.

La administración de rilmenidina produjo una disminución de las presiones sistólica y diastólica, en comparación con las observadas durante la fase prefármaco tanto en reposo (fase prefármaco, $104 \pm 10/67 \pm 7$ mmHg; fase posfármaco, $98 \pm 9/64 \pm 8$ mmHg; $p < 0,05$) como durante el ejercicio de *handgrip* (fase prefármaco, $120 \pm 16/83 \pm 13$ mmHg; fase posfármaco, $113 \pm 13/77 \pm 9$ mmHg; $p < 0,05$). La administración de placebo no modificó las presiones sistólica o diastólica.

Los valores prefármaco de los parámetros de tiempo y frecuencia en cada grupo no fueron significativamente diferentes en los períodos de reposo y de ejercicio de *handgrip*. La rilmenidina ocasionó un incremento en los valores del intervalo R-R medios en decúbito supino durante la fase posfármaco, en comparación con la fase prefármaco (fase posfármaco: 929 ms frente a fase prefármaco, 860 ms; $p < 0,05$). Sin embargo, no hubo diferencias en otros parámetros de tiempo o frecuencia respecto a todas las maniobras que se efectuaron en el grupo de rilmenidina ($p > 0,05$; tabla 1). La administración de placebo no provocó ninguna modificación en los parámetros de la VFC durante el decúbito supino ni durante el ejercicio de *handgrip* ($p > 0,05$; tabla 2).

DISCUSIÓN

La rilmenidina disminuye la presión arterial al activar los receptores adrenérgicos α -2 y los receptores de la imidazolina localizados en el sistema nervioso central¹². El efecto antihipertensivo de la rilmenidina sucede cuando se une a los receptores de la imidazolina en la región C1¹³. Además del efecto antihipertensivo de los agonistas del receptor imidazolina (rilmenidina y moxonidina), también se han observado efectos beneficiosos adicionales, como una acción antiarrítmica¹⁴. Aunque la rilmenidina ha demostrado producir efectos antiarrítmicos en estudios experimentales, no es un medicamento antiarrítmico aceptado. Los efectos antiarrítmicos de los agonistas del receptor de la imidazolina parecen deberse a la disminución de la ac-

TABLA 1. Efecto de la rilmenidina en los parámetros de la VFC durante el reposo y durante el ejercicio de *handgrip*

	Reposo			Ejercicio de <i>handgrip</i>		
	Prefármaco	Posfármaco	p	Prefármaco	Posfármaco	p
Intervalo R-R medio (ms)	884 \pm 183	924 \pm 175	< 0,05	747 \pm 93	763 \pm 109	0,14
DERR (ms)	53 \pm 20	55 \pm 17	0,54	73 \pm 42	68 \pm 40	0,42
RCRR (ms)	46 \pm 20	45 \pm 22	0,60	39 \pm 22	36 \pm 20	0,49
UFBN	0,49 \pm 0,16	0,52 \pm 0,14	0,35	0,76 \pm 0,10	0,79 \pm 0,08	0,11
UFAN	0,51 \pm 0,17	0,48 \pm 0,16	0,48	0,25 \pm 0,11	0,21 \pm 0,08	0,27
Cociente FB/FA	1,25 \pm 1,2	1,4 \pm 0,59	0,23	3,17 \pm 2,07	3,46 \pm 2,31	0,18

DERR: desviación estándar del intervalo R-R; FA: frecuencia alta; FB: frecuencia baja; RCRR: raíz cuadrada de la media de las diferencias sucesivas en el intervalo R-R; UFAN: unidad FA normalizada; UFBN: unidad FB normalizada; VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca.

TABLA 2. Efecto del placebo en los parámetros de la VFC durante el reposo y durante el ejercicio de *handgrip*

	Reposo			Ejercicio de <i>handgrip</i>		
	Prefármaco	Postfármaco	p	Prefármaco	Postfármaco	p
Intervalo R-R medio (ms)	889 ± 135	895 ± 146	0,25	762 ± 104	759 ± 110	0,31
DERR (ms)	57 ± 19	58 ± 18	0,48	75 ± 32	71 ± 31	0,33
RCRR (ms)	46 ± 20	49 ± 21	0,65	47 ± 33	41 ± 24	0,71
UFBN	0,52 ± 0,13	0,51 ± 0,15	0,54	0,70 ± 0,13	0,74 ± 0,10	0,41
UFAN	0,47 ± 0,14	0,49 ± 0,14	0,48	0,29 ± 0,12	0,26 ± 0,10	0,35
Cociente FB/FA	1,10 ± 0,63	1,23 ± 1,14	0,35	3,05 ± 2,55	3,50 ± 2,48	0,14

DERR: desviación estándar del intervalo R-R; FA: frecuencia alta; FB: frecuencia baja; RCRR: raíz cuadrada de la media de las diferencias sucesivas en el intervalo R-R; UFAN: unidad FA normalizada; UFBN: unidad FB normalizada; VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca.

tividad simpática o, como consecuencia de la activación del receptor en la región C1, al incremento de la estimulación vagal en esta misma región¹⁵.

En estudios con animales de experimentación se ha demostrado que la rilmenidina reduce la presión arterial, la frecuencia cardíaca y los valores de norepinefrina debido a su efecto simpaticolítico. Sin embargo, todavía no se han determinado sus efectos en el sistema nervioso autónomo. La rilmenidina induce efectos simpaticolíticos centrales. Sin embargo, en algunos estudios realizados en ratas modificadas mediante descerebración, se ha demostrado que la rilmenidina también induce un efecto simpaticolítico periférico^{16,17}. Además, algunos autores han señalado que el efecto simpaticolítico de la rilmenidina sucede a través de la activación de los receptores α ^{16,18}, mientras que otros sostienen que este efecto se produce por la activación de los receptores de la imidazolina¹⁹⁻²¹. Incluso en algunos estudios se ha aceptado que el efecto simpaticolítico de la rilmenidina se debe a la activación de ambos tipos de receptor^{22,23}. Otro aspecto controvertido es la localización de los receptores que se unen a la rilmenidina. Sabemos que en el ser humano los receptores de la imidazolina se localizan en la parte anterior y ventrolateral del bulbo raquídeo, mientras que en las ratas espontáneamente hipertensas, la rilmenidina ejerce su efecto mediante su unión a los receptores de la imidazolina localizados en la médula espinal toracolumbar²¹. Aunque se han realizado varios estudios acerca de los efectos nerviosos autónomos de la rilmenidina en animales de experimentación, todavía no se conocen sus efectos en el sistema nervioso autónomo del ser humano.

Los principales hallazgos de nuestro estudio son que la administración de 1 mg de rilmenidina por vía oral no modificó los parámetros de la VFC, excepto el intervalo R-R medio, durante el reposo ni durante la realización de maniobras relacionadas con el sistema nervioso autónomo (ejercicio de *handgrip*) en personas sanas. La administración de rilmenidina sólo incrementó el intervalo R-R medio cuando los participantes permanecían en decúbito supino. Este efecto

indica que la rilmenidina sólo aumenta el tono vagal, sin modificar la modulación vagal ni el equilibrio simpático vagal durante el reposo. Sin embargo, la rilmenidina no produjo ningún efecto en el tono vagal durante la realización de ejercicio de *handgrip*. La razón que puede explicar este hallazgo fue propuesta por Hedman et al²⁴, que señalaron que la disminución de la frecuencia cardíaca (aumento del intervalo R-R medio) no asociada a modificaciones en los indicadores de modulación parasimpática de la VFC (FA y RCRR) puede ser atribuida a un incremento del tono parasimpático. Aunque Goldberger et al²⁵ han señalado que este efecto se observa con niveles saturados y elevados de estimulación aferente parasimpática, nuestros resultados indican que la administración de 1 mg de rilmenidina por vía oral puede ocasionar este efecto con niveles bajos y saturados de estimulación parasimpática.

La ausencia de efectos en los parámetros de tiempo y frecuencia de la VFC tras la administración de una dosis única de rilmenidina durante un ejercicio leve demuestra que este fármaco no influye en el tono ni la modulación simpáticos, ni tampoco en el equilibrio simpático vagal de las personas sanas durante el incremento de la actividad simpática. A pesar de los efectos simpaticolíticos de la rilmenidina ya de mostrados previamente³⁻⁵, en nuestro estudio no se pudo demostrar ninguna modificación del equilibrio simpático vagal durante el ejercicio en voluntarios sanos. Estos efectos se pueden explicar por el hecho de que todos los participantes eran sujetos sanos y no mostraban hiperactividad simpática ni hipertensión. Además, la actividad simpaticolítica de la rilmenidina depende de la dosis⁴, por lo que quizá 1 mg de rilmenidina no fuera una cantidad suficiente para modificar el equilibrio simpático vagal. Así, se podría especular que la administración de dosis mayores de rilmenidina podría modificar el equilibrio simpático vagal en pacientes con aumento de la actividad simpática debido a enfermedades como hipertiroidismo, infarto de miocardio e hipertensión.

Eryonucu et al¹⁰ demostraron que los efectos de la administración crónica de rilmenidina no influyen en

los parámetros de la VFC en los pacientes con hipertensión. Aunque nuestros participantes presentaban características diferentes, el efecto de la administración de una dosis única de rilmenidina en los parámetros de la VFC fue similar al observado por Eryonucu et al. Los resultados de nuestro estudio confirman los previamente sugeridos por estos autores.

Varios estudios experimentales han señalado los efectos simpaticolíticos de la rilmenidina. En nuestro estudio no se pudo determinar estos efectos. Hay varias posibles razones que podrían explicar la falta de concordancia entre los hallazgos experimentales y clínicos. Es bien sabido que el uso de agentes anestésicos en los estudios experimentales produce un incremento en la actividad simpática basal²⁶. En una situación de aumento de la actividad simpática, los efectos simpaticolíticos de la rilmenidina se hacen más aparentes. Debido a que en los estudios clínicos no se utilizan agentes anestésicos, la actividad simpática sigue siendo normal y la administración de rilmenidina puede no producir efectos simpaticolíticos evidentes en el ser humano. Mientras que en los estudios experimentales el efecto simpaticolítico se ha determinado mediante la reducción de los valores de noradrenalina^{16,19}, en nuestro estudio este efecto se analizó por medio de los parámetros de la VFC. En consecuencia, hay diferencias metodológicas importantes entre los estudios experimentales y las series clínicas. Otra razón podría estar relacionada con las vías de administración del fármaco. En estudios experimentales se ha observado que el efecto obtenido con el uso de la vía intracisternal es superior al conseguido con la vía intravenosa. Mientras que en los estudios experimentales la rilmenidina se ha administrado por vía parenteral, en las series clínicas se ha utilizado la vía oral²⁷. Además, la dosis de rilmenidina utilizada en los estudios experimentales ha sido superior a la de los estudios clínicos.

CONCLUSIONES

La administración de una dosis única de 1 mg de rilmenidina a voluntarios sanos no modifica el equilibrio simpático vagal ni la modulación vagal o simpática durante el ejercicio. Durante el reposo, incrementa el tono vagal sin modificar la modulación vagal. Son necesarios nuevos estudios de investigación para determinar los efectos de diferentes dosis de rilmenidina en las funciones nerviosas autónomas cardíacas en pacientes que sufren enfermedades que cursan con un incremento de la actividad simpática.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al especialista en lengua española Oyku Caymaz su ayuda en la traducción al español.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bricca G, Döntenwill M, Molines A, Feldman J, Tibrica E, Belcourt A, et al. Rilmenidine selectivity for imidazoline receptors in human brain. *Eur J Pharmacol* 1989;163:373-7.
2. Van Zwieten PA. Pharmacology of the alpha 2 adrenoceptor agonist rilmenidine. *Am J Cardiol* 1988;61:6D-14D.
3. Jarrott B, Lewis SJ, Doyle AE, Louis WJ. Effect of continuous infusions (10 days) and cessation of infusions of clonidine and rilmenidine (S 3341) on cardiovascular and behavioral parameters of spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol* 1988;61:39D-44D.
4. Koenig-Berard E, Tierney C, Beau B, Delbarre G, Lhoste F, Labrid C. Cardiovascular and central nervous system effects of rilmenidine (S 3341) in rats. *Am J Cardiol* 1988;61:22D-31D.
5. Ernsberger P, Giuliano R, Willette RN, Reis DJ. Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:408-18.
6. Malik M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17: 354-81.
7. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:2073-9.
8. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:1162-7.
9. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, et al. Spectral analysis of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv System* 1988;23:143-53.
10. Eryonucu B, Ülgen MS, Bilge M, Güler N, Günes A. The chronic effect of rilmenidine on heart rate variability in patients with mild hypertension. *Angiology* 2002;53:199-204.
11. Genissel P, Bromet N. Pharmacokinetics of rilmenidine. *Am J Med* 1989;87:18S-23S.
12. Bousquet P, Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors: a review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection. *Drugs* 1999;58: 799-812.
13. Gomez RE, Ernsberger P, Feinland G, Reis DJ. Rilmenidine lowers arterial pressure via imidazole receptors in brainstem C1 area. *Eur J Pharmacol* 1991;195:181-91.
14. Bousquet P. II receptors, cardiovascular function, and metabolism. *Am J Hypertens* 2001;14:317S-21S.
15. Mammoto T, Kamibayashi T, Hayashi Y, Yamatodani A, Takada K, Yoshiya I. Antiarrhythmic action of rilmenidine on adrenaline-induced arrhythmia via central imidazoline receptors in halothane-anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996;117:1744-8.
16. Szabo B, Fritz T, Wedzony K. Effects of imidazoline antihypertensive drugs on sympathetic tone and noradrenaline release in the prefrontal cortex. *Br J Pharmacol* 2001;134:295-304.
17. Urban R, Szabo B, Starke K. Involvement of peripheral presynaptic inhibition in the reduction of sympathetic tone by moxonidine, rilmenidine and UK 14304. *Eur J Pharmacol* 1995;282:29-37.
18. Bock C, Niederhoffer N, Szabo B. Analysis of the receptor involved in the central hypotensive effect of rilmenidine and moxonidine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;359: 262-71.
19. Szabo B, Urban R. Role of II imidazoline receptors in the sympathoinhibition produced by intracisternally administered rilmenidine and moxonidine. *Arzneimittelforschung* 1997;47:1009-15.
20. Chan CK, Sannajust F, Head GA. Role of imidazoline receptors in the cardiovascular actions of moxonidine, rilmenidine and clonidine in conscious rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276:411-20.
21. Sannajust F, Head GA. Involvement of imidazoline-preferring receptors in regulation of sympathetic tone. *Am J Cardiol* 1994;74: 7A-19A.

22. Head GA, Burke SL, Sannajust FJ. Involvement of imidazoline receptors in the baroreflex effects of rilmenidine in conscious rabbits. *J Hypertens* 2001;19:1615-24.
23. Godwin SJ, Tortelli CF, Parkin ML, Head GA. Comparison of the baroreceptor-heart rate reflex effects of moxonidine, rilmenidine and clonidine in conscious rabbits. *J Auton Nerv Syst* 1998;72:195-204.
24. Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Hakumaki MO. The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic tone. *Acta Physiol Scand* 1995;155:267-73.
25. Goldberger JJ, Ahmed MW, Parker MA, Kadish AH. Dissociation of heart rate variability from parasympathetic tone. *Am J Physiol* 1994;266:H2152-7.
26. Sannajust F, Cerutti C, Koenig-Berard E, Sassard J. Influence of anaesthesia on the cardiovascular effects of rilmenidine and clonidine in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 1992;105:542-8.
27. Mayorov D, Chernobelski M, Medvedev O. Sympathoinhibitory action of rilmenidine in conscious sinoaortically denervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:314-20.