

# Эффективность каптоприла, моксонидина и комбинаций этих препаратов с нифедипином при повышении артериального давления, не угрожающем жизни

**В.В. Руксин<sup>1</sup>, О.В. Гришин<sup>1</sup>, М.М. Чирицо<sup>2</sup>, А.Н. Малахов<sup>2</sup>, М.В. Онучин<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Отделение скорой медицинской помощи поликлиники № 17, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Отделение скорой медицинской помощи поликлиники № 8, Санкт-Петербург, Россия

Руксин В.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры скорой помощи ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Гришин О.В. — аспирант кафедры скорой помощи ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Чирицо М.М. — врач отделения скорой помощи поликлиники № 17; Малахов А.Н. — врач отделения скорой помощи поликлиники № 17; Онучин М.В. — врач отделения скорой помощи поликлиники № 8.

**Контактная информация:** ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Россия, 191015. E-mail: ruksin@mail.ru (Руксин Виктор Викторович).

## Резюме

**Цель исследования.** При повышении артериального давления (АД), не угрожающем жизни, изучали эффективность каптоприла, моксонидина, комбинаций каптоприла с нифедипином и моксонидина с нифедипином. **Материалы и методы.** В исследование включены 326 пациентов (253 женщины) в возрасте от 45 до 89 лет с неотложными состояниями, не угрожающими жизни, обратившихся за скорой медицинской помощью по поводу повышения АД. Длительность артериальной гипертензии составила  $20,6 \pm 0,6$  года. На всех пациентов заполняли специально разработанную анкету, определяли частоту сердечных сокращений, регистрировали электрокардиограмму, АД измеряли методом Короткова дважды, учитывали минимальные значения. **Результаты.** Моксонидин оказался эффективным у больных с симпатикотонией, каптоприл — у больных без повышения симпатической активности. При комбинации каптоприла с нифедипином антигипертензивная активность снижалась, а частота нежелательных явлений увеличивалась. При комбинации моксонидина с нифедипином частота нежелательных явлений уменьшалась, а антигипертензивная эффективность увеличивалась.

**Ключевые слова:** повышение артериального давления, не угрожающее жизни; каптоприл, моксонидин, нифедипин, комбинация препаратов.

## Efficacy of captopril, moxonidine and their combinations with nifedipine in the non-threatening hypertension

**V.V. Ruksin<sup>1</sup>, O.V. Grishin<sup>1</sup>, M.M. Chiritso<sup>2</sup>, A.N. Malakhov<sup>2</sup>, M.V. Onuchin<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Division of Ambulance Aid out-patient Clinic № 17, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Division of Ambulance Aid out-patient Clinic № 8, St Petersburg, Russia

**Abstract**

**Objective.** To study several medications and their combinations in non-threatened hypertension worsening: captopril, and moxonidine, captopril + nifedipine, captopril + moxonidine. **Design and methods.** We included 326 patients (253 females) aged 45–89 years who referred for the urgent health care due to the non-threatened hypertension worsening. Mean duration of hypertension was  $20,6 \pm 0,6$  years. Special questionnaires were filled in, heart rate, blood pressure by Korotkoff method, and electrocardiogram were registered. **Results.** Moxonidine was shown to be more effective in patients with the sympathetic hyperactivity, captopril — in patients without increased sympathetic activity. The combination of captopril and nifedipine was associated with the reduction of therapy efficiency, and the combination of moxonidine and nifedipine — with its increase. Moreover, the administration of captopril and nifedipine led to the higher rate of side effects, compared to the combination of moxonidine and nifedipin.

**Key words:** non-threatened hypertension, captopril, moxonidine, nifedipine, drug combinations.

*Статья поступила в редакцию: 28.01.13. и принята к печати: 31.01.13.*

**Введение**

Неотложные состояния, связанные с повышением артериального давления (АД), являются одной из самых частых причин обращения за скорой медицинской помощью (СМП), и их распространенность имеет тенденцию к увеличению. Так, число вызовов бригад СМП в связи с гипертоническими кризами в Москве с 2005 по 2009 год увеличилось на 14 % [1].

По нашим данным, в 93,6 % случаев повышение АД не создает непосредственной угрозы для жизни [2]. В этих случаях для оказания СМП принято использовать такие антигипертензивные препараты, как нифедипин, каптоприл и клонидин, назначая их внутрь или сублингвально [3, 4].

Эффективный и безопасный препарат клонидин [5, 6] в нашей стране отнесен к группе контролируемых (учетных) лекарственных средств, что существенно ограничивает возможность его применения для оказания неотложного медицинского пособия. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что для оказания СМП клонидин может быть успешно заменен селективным агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином [7].

В последние годы появилось немало публикаций о том, что применение нифедипина у больных с гипертоническим кризом следует ограничить [8–10]. В то же время нифедипин продемонстрировал высокую антигипертензивную активность при оказании СМП, а сочетания дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов с  $\beta$ -адреноблокаторами и, особенно, с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) относятся к числу рациональных при лечении артериальной гипертензии (АГ).

В единичных публикациях высказывается мнение, что для улучшения результатов оказания СМП тоже целесообразно применять комбинации

таблетированных антигипертензивных средств, при этом упоминаются только сочетания пропранолола или метопролола с нифедипином [11, 12].

Почти полное отсутствие информации по сочетанному применению антигипертензивных таблетированных средств при оказании СМП вынуждает подбирать эти комбинации непосредственно в процессе проведения неотложного медицинского пособия.

Поэтому изучение эффективности и безопасности таких современных антигипертензивных средств, как каптоприл и моксонидин и комбинаций этих препаратов с нифедипином для оказания СМП при повышении АД представляется актуальным.

**Материалы и методы**

В исследование включены 326 пациентов в возрасте от 45 до 89 лет с неотложными состояниями, не угрожающими жизни, обратившихся за СМП по поводу повышения АД и подписавших добровольное информированное согласие, одобренное этическим комитетом ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (на момент одобрения информированного согласия Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования) от 2 сентября 2009 г. № 8.

подавляющее большинство (253 из 326) пациентов были женщины. Длительность АГ составила  $20,6 \pm 0,6$  года.

В исследование не включали пациентов с неотложными состояниями, угрожающими жизни, и пациентов, принявших любые лекарственные препараты перед прибытием бригады СМП.

На всех пациентов заполняли специально разработанную анкету, позволяющую учитывать длительность и тяжесть АГ, которую диагностировали

в соответствии с рекомендациями ВНОК 2010 года [13].

Всем больным до оказания СМП и в процессе лечения проводили традиционное клиническое обследование. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали электрокардиограмму. АД измеряли методом Короткова дважды, учитывали минимальные значения.

Регистрацию показателей гемодинамики проводили до назначения лекарственных средств и после приема препаратов каждые 10 минут на протяжении первых 30 минут, а затем с интервалом 30 минут до 180 минут, так как максимальное снижение АД развивалось не позднее 180-й минуты.

Антигипертензивные препараты назначали методом случайной выборки (конвертов). Все препараты назначали однократно сублингвально. Применяли каптоприл (капотен, Акрихин, Россия) в дозе 25 мг, моксонидин (физиотенз, Эбботт Лабораториз) в дозе 0,4 мг, комбинацию 25 мг каптоприла с 5–10 мг нифедипина (кордафлекс, Эгис, Венгрия) и комбинацию 0,4 мг моксонидина с 5–10 мг нифедипина.

В зависимости от назначенных антигипертензивных средств пациенты были разделены на 4 группы. Каждая группа была разделена на подгруппы пациентов с повышением и без повышения симпатической активности.

Эффективным и безопасным считали снижение АД не менее чем на 15 %, но не более чем на 25 % от исходной величины [13, 14], при условии полного исчезновения или значительного уменьшения жалоб.

В ходе исследования применяли следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, Lillifors,

Таблица 1

ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ (%) ЧЕРЕЗ 30 МИНУТ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ И ИХ СОЧЕТАНИЙ

Показатель	Антигипертензивный препарат								p < 0,05	
	Каптоприл		Каптоприл с нифедипином		Моксонидин		Моксонидин с нифедипином			
	симп+ (n = 40)	симп- (n = 31)	симп+ (n = 20)	симп- (n = 34)	симп+ (n = 79)	симп- (n = 58)	симп+ (n = 21)	симп- (n = 43)		
	1	2	3	4	5	6	7	8		
АД сист., %	-16,5 ± 1,1 (-18,8...-14,2)	-17,7 ± 1,6 (-20,9...-14,5)	-12,3 ± 1,1 (-14,6...-9,9)	-11,8 ± 1,1 (-13,9...-9,7)	-21 ± 0,9 (-22,9...-19,1)	-16,4 ± 1,4 (-19,4...-13,5)	-20,2 ± 1,2 (-22,7...-17,7)	-22,9 ± 0,9 (-24,8...-21,1)		1-4; 1-5; 1-7; 1-8; 2-3; 2-4; 2-5; 2-8; 3-5; 3-6; 3-7; 3-8; 4-5; 4-6; 4-7; 4-8; 5-6; 6-7
АД диаст., %	-12,3 ± 1,4 (-15,3...-9,4)	-14,9 ± 1,2 (-17,6...-12,3)	-15,3 ± 1,8 (-18,9...-11,6)	-13,2 ± 1,1 (-15,6...-10,9)	-17,7 ± 0,8 (-19,5...-15,9)	-15,6 ± 1,6 (-18,7...-12,4)	-16,2 ± 1,8 (-20...-12,4)	-18,6 ± 0,6 (-19,9...-17,4)		1-2; 1-3; 1-5; 1-7; 1-8; 2-8; 4-5; 4-8; 5-6; 6-7; 6-8
ЧСС, %	-7,2 ± 0,9 (-9...-5,3)	-2,3 ± 0,6 (-3,4...-1,1)	-6,2 ± 1,4 (-9,2...-3,1)	-0,1 ± 1,1 (-2,1... 2,3)	-11,1 ± 0,5 (-12,1...-10,2)	-5,7 ± 0,5 (-6,8...-4,8)	-16,4 ± 1,9 (-20,5...-12,3)	-4,6 ± 0,9 (-6,4...-2,8)		1-2; 1-4; 1-5; 1-7; 1-8; 2-3; 2-4; 2-5; 2-6; 2-7; 3-4; 3-5; 3-7; 4-5; 4-6; 4-7; 4-8; 5-6; 5-7; 5-8; 6-7; 7-8

Примечание: АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Shapiro-Wilk's W; оценка связи между качественным группировочным признаком и количественными переменными с помощью однофакторного дисперсионного анализа; попарная оценка значимости различия между средними значениями в подгруппах выполнена с использованием LSD теста; проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку из одной и той же популяции, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот; применялся критерий хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-square), при его неустойчивости использовали двусторонний точный тест Фишера (Fisher exact test).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0.550. Проверка эмпирического закона распределения переменных показала согласие с теоретическим законом нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, Lillifors, Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ), поэтому для описания числовых характеристик и количественных признаков использовали среднее арифметическое и среднюю квадратическую ошибку. В качестве порогового уровня статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Изменения основных показателей гемодинамики представлены в таблице 1. Согласно нашим данным, применение исследуемых антигипертензивных средств и их комбинаций достаточно эффективно и, что не менее важно, не приводит к чрезмерному снижению АД. Особенно эффективно сочетание моксонидина с нифедипином, снижающее и систолическое, и диастолическое АД практически у всех пациентов.

Эффективность изучаемых антигипертензивных средств и их комбинаций представлена в таблице 2. При повышении АД у пациентов с высокой симпатической активностью наиболее эффективен моксонидин, без повышения симпатической активности — каптоприл. При применении комбинации каптоприла с нифедипином отмечается тенденция к снижению эффективности неотложной терапии. При назначении комбинации моксонидина с нифедипином антигипертензивная эффективность (у больных с повышенной симпатической активностью и, особенно, у больных без повышения симпатической активности) значительно возрастает.

Очевидно, что для оказания СМП комбинацию каптоприла с нифедипином нельзя признать рациональной. При использовании комбинации моксонидина с нифедипином отчетливо проявляется аддитивное действие препаратов.

Таким образом, добавление нифедипина к основному антигипертензивному препарату приводило к результатам противоположным желаемому, что показано на рисунке 1.

Сочетание моксонидина с нифедипином в определенной степени приобретает черты универсальной комбинации антигипертензивных средств для оказания СМП при повышении АД, не угрожающем жизни.

Показано, что комбинация каптоприла с нифедипином (3, 4) систолическое АД (а) снижает в меньшей степени, чем только каптоприл (1, 2), а комбинация моксонидина с нифедипином (7, 8) в значительно большей степени снижает и систолическое (а), и диастолическое (б) АД, чем только моксонидин (5, 6). Из четырех представленных на рисунке 1 вариантов неотложной антигипертензивной терапии самым эффективным и универсальным является комбинация моксонидина с нифедипином (7, 8).

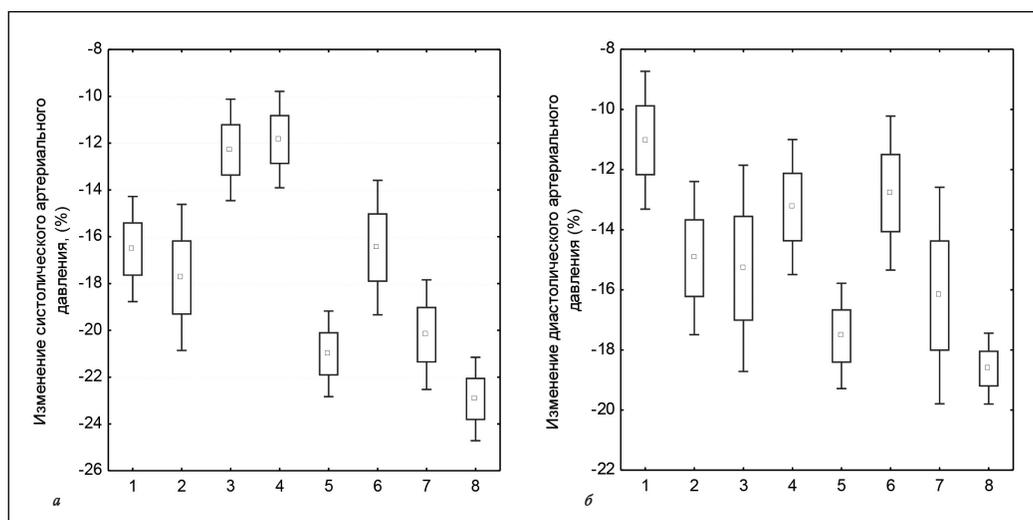
Таблица 2

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ

Антигипертензивные препараты	Эффективность, %		p < 0,05
	симп+ (n = 160)	симп- (n = 166)	
	1	2	
Каптоприл (n = 71)	52,5	80	1–2
Каптоприл с нифедипином (n = 54)	40	55,9	
Моксонидин (n = 137)	90 *	56,9	1–2
Моксонидин с нифедипином (n = 64)	95,2 *	98,1 **	

**Примечание:** симп+ — пациенты с повышенной симпатической активностью; симп- — пациенты без признаков повышения симпатической активности; \* — эффективность моксонидина и комбинации моксонидина с нифедипином значимо отличается от эффективности каптоприла и комбинации каптоприла с нифедипином; \*\* — эффективность комбинации моксонидина с нифедипином значимо отличается от эффективности каптоприла, моксонидина и комбинации каптоприла с нифедипином.

**Рисунок 1. Изменение систолического (а) и диастолического (б) артериального давления после однократного применения антигипертензивных средств (%)**

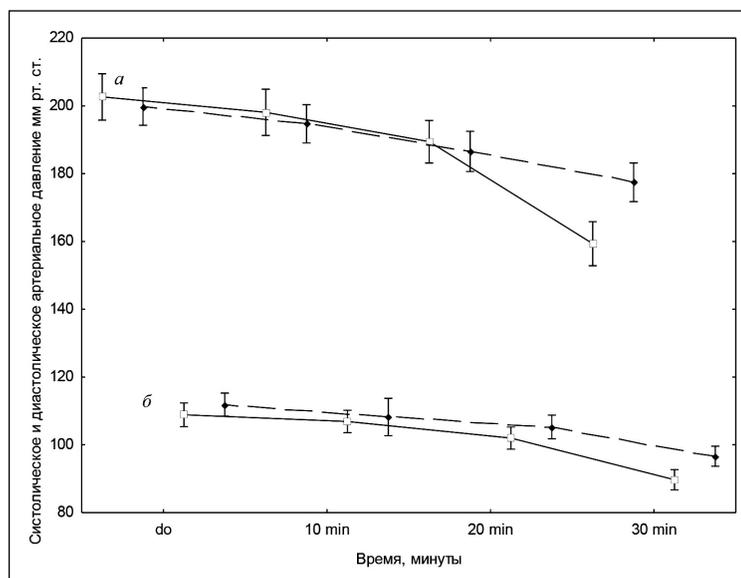


**Примечание:** 1 — каптоприл у пациентов с высокой симпатической активностью; 2 — каптоприл у пациентов без высокой симпатической активности; 3 — каптоприл с нифедипином у пациентов с высокой симпатической активностью; 4 — каптоприл с нифедипином у пациентов без высокой симпатической активности; 5 — моксонидин у пациентов с высокой симпатической активностью; 6 — моксонидин у пациентов без высокой симпатической активности; 7 — моксонидин с нифедипином у пациентов с высокой симпатической активностью; 8 — моксонидин с нифедипином у пациентов без высокой симпатической активности.

Известно, что нифедипин не всасывается из-под языка, а попадает в желудочно-кишечный тракт вместе со слюняваемой слюной. При сублингвальном применении комбинаций нифедипина с каптоприлом и нифедипина с моксонидином снижение АД развивалось быстро и ни в одном случае не было

чрезмерным (рис. 2). Важно подчеркнуть, что нифедипин в данном исследовании рассматривался как второй вспомогательный препарат. Значимых различий эффективности и безопасности указанных комбинаций в зависимости от применения нифедипина в дозе 5 или 10 мг не обнаружено.

**Рисунок 2. Изменение систолического (а) и диастолического (б) артериального давления после однократного сублингвального применения моксонидина с нифедипином и каптоприла с нифедипином**



**Примечание:** do — до лечения; 10 min (20 min или 30 min) — время после сублингвального назначения комбинаций препаратов; — — изменение систолического и диастолического артериального давления при применении комбинации моксонидина с нифедипином; --- — изменение систолического и диастолического артериального давления при применении комбинации каптоприла с нифедипином.

Таблица 3

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Нежелательные явления, n	Каптоприл (n = 71)	Каптоприл с нифедипином (n = 54)	Моксонидин (n = 137)	Моксонидин с нифедипином (n = 64)	p < 0,05
	1	2	3	4	
Чрезмерное снижение АД*	1 (1,4 %)	0	0	0	
Головокружение	11 (15,5 %)	4 (7,4 %)	13 (9,5 %)	0	1-4; 2-4; 3-4
Усиление головной боли	1	16 (29,6 %)	5 (3,6 %)	1 (1,6 %)	1-2; 2-3; 2-4
Ощущение жара	0	0	8 (5,8 %)	1 (1,6 %)	1-3
Сонливость	0	0	16 (11,7 %)	2 (3,28 %)	1-3; 2-3
Слабость	18 (25,4 %)	0	0	0	1-2; 1-3; 1-4
Сухость во рту	0	0	12 (8,7 %)	6 (9,4 %)	1-3; 1-4; 2-3; 2-4
Гиперемия кожного покрова	0	18 (33,3 %)	0	1 (1,6 %)	1-2; 2-3; 2-4
Всего	30 (42,3 %)	38 (70,4 %)	54 (39,4 %)	11 (17,2 %)	1-2; 1-4; 2-3; 2-4; 3-4

Примечание: \* — скорректировано инфузионной терапией (200 мл реополиглокина).

Согласно полученным нами данным, наиболее эффективной и безопасной можно считать комбинацию моксонидина в дозе 0,4 мг и нифедипина в дозе 5 мг.

На рисунке 2 представлено время наступления эффекта препаратов и их комбинаций: значимое снижение систолического и диастолического АД после однократного сублингвального применения каптоприла с нифедипином и моксонидина с нифедипином начинается через 20 минут, при этом комбинация моксонидина с нифедипином приводит к снижению АД в большей степени, чем комбинация каптоприла с нифедипином.

По данным настоящего исследования, максимум антигипертензивного действия комбинации каптоприла с нифедипином и моксонидина с нифедипином развивается через 90 минут и сохраняется на протяжении не менее 180 минут.

В таблице 3 представлены наблюдавшиеся нежелательные явления изучаемых антигипертензивных средств и их комбинаций. Применение изучаемых препаратов и их сочетаний безопасно. Чрезмерное снижение АД наблюдалось у одного пациента из 326 при назначении каптоприла («эффект первой дозы»). Через 35 минут после однократного применения 25 мг каптоприла сублингвально АД у больного 45 лет снизилось со 180/100 до 80/50–60 мм рт. ст. После введения

200 мл реополиглокина давление стабилизировано на уровне 100–110/60–70 мм рт. ст., пациент был госпитализирован.

Использование комбинации каптоприла с нифедипином увеличивало частоту нежелательных явлений по сравнению с применением каптоприла, при этом чрезмерного снижения АД отмечено не было.

При применении комбинации моксонидина с нифедипином частота нежелательных явлений снижалась и была минимальной.

Таким образом, для оказания СМП при повышении АД у больных с высокой симпатической активностью может быть достаточно назначения моксонидина, а пациентам без повышения симпатической активности — комбинации моксонидина с нифедипином.

**Выводы**

1. При повышении АД у пациентов с высокой симпатической активностью наиболее эффективен моксонидин, а у больных без повышения симпатической активности — каптоприл.

2. При применении комбинации каптоприла с нифедипином по сравнению с использованием каптоприла антигипертензивная эффективность имеет тенденцию к снижению, а частота нежелательных явлений возрастает.

3. При назначении комбинации моксонидина с нифедипином по сравнению с применением моксонидина антигипертензивная эффективность повышается, а частота нежелательных явлений снижается.

4. В большинстве случаев для оказания СМП при повышении АД, не угрожающем жизни, комбинация моксонидина в дозе 0,4 мг и нифедипина в дозе 5 мг эффективна и безопасна.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература

- Гапонова Н.И., Плавунов Н.Ф., Терещенко С.Н. и др. Клинико-статистический анализ артериальной гипертензии, осложненной гипертоническим кризом, в Москве за 2005–2009 гг. — [Электронный ресурс]. — <http://lehenie-gipertonii/info>.
- Руксин В.В., Гришин О.В., Яценкова С.В. и др. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления // Системные гипертензии. — 2011. — Т. 8, № 1. — С. 21–26. / Ruksin V.V., Grishin O.V., Yaschenkova S.V. et al. Urgent health care in blood pressure elevation // Systemic Hypertension [Sistemnye Gipertenzii]. — 2011. — Vol. 8, № 1. — P. 21–26 [Russian].
- Оганов Р.Г. Руководство по скорой медицинской помощи / под ред. С. Ф. Багненко и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 816 с. / Oganov R.G. Guidelines for ambulance / Ed. by Bagnenko S.F. et al. — Moscow: GEOTAR Media, 2007. — P. 816 [Russian].
- Руксин В.В. Краткое руководство по неотложной кардиологии. — СПб.: ИнформМед, 2009. — 415 с. / Ruksin V.V. Quick guide to emergency cardiology. — St Petersburg: InformMed, 2009. — P. 415 [Russian].
- Frye C., Vance M. Hypertensive crisis and myocardial infarction following massive clonidine overdose // Ann. Pharmacother. — 2000. — Vol. 34, № 5. — P. 611–615.
- Varon J., Marik P. Clinical review: The management of hypertensive crises // Crit. Care. — 2003. — Vol. 7, № 5. — P. 374–384.
- Руксин В.В., Гришин О.В., Кузнецов А.В. и др. Сравнение эффективности и безопасности клонидина и моксонидина для оказания неотложной помощи // Скорая медицинская помощь. — 2009. — Т. 10, № 4. — С. 13–20. / Ruksin V.V., Grishin O.V., Kuznetsov A.V. et al. Comparison of the efficacy and safety of clonidine and moxonidine for emergency care // Ambulance [Skoraya Pomoshch]. — 2009. — Vol. 10, № 4. — P. 13–20 [Russian].
- Seyhan B., Karaaslan Y., Caymaz O. Comparison of sublingual captopril and sublingual nifedipine in hypertensive emergencies // Jap. J. Pharmacol. — 1990. — № 52. — P. 189–193.
- Angeli P., Chiesa M., Caregato L. et al. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies // Arch. Intern. Med. — 1991. — № 151. — P. 678–682.
- Komsuoglu S., Komsuoglu B., Ozmenoglu M. et al. Oral nifedipine in the treatment of hypertensive crises in patients with hypertensive encephalopathy // Int. J. Cardiol. — 1992. — № 34. — P. 277–282.
- Mansur A.P., Ramires J.A., Avakian S.D. et al. Comparison of the effects of diazepam, nifedipine, propranolol and a combination of nifedipine and propranolol, by sublingual administration, in patients with hypertensive crisis // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. — 1991. — Vol. 57, № 4. — P. 120–128.
- Kastrati A., Ibrahim E. Nifedipine, captopril, metoprolol and nifedipine with metoprolol in hypertensive crisis in non-intensive care setting // J. Assoc. Physicians of India. — 1996. — Vol. 22, № 2. — P. 230–238.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5–27. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A. et al. Diagnosis and treatment of hypertension (Guidelines on diagnostics and management of arterial hypertension of Russian Medical Society of Arterial Hypertension and All-Russian Society of Cardiology) // System Hypertensions [Sistemnye Gipertenzii]. — 2010. — № 3. — P. 5–27 [Russian].
- Battagay E., Lip G., Bakris G. Hypertensive emergencies and urgencies: Uncontrolled severe hypertension // Hypertension — principles and practice. — 2005. — P. 651–669.