

Новые возможности в лечении больных артериальной гипертензией и неосложненными гипертоническими кризами

Н.И. Гапонова¹, В.Р. Абдрахманов¹, В.Л. Бараташвили², С.Н. Терещенко³

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия

² Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова, Москва, Россия

³ ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия

Гапонова Н.И. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета, главный внештатный терапевт Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы; Абдрахманов В.Р. — доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, профессор кафедры скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета; Бараташвили В.Л. — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы; Терещенко С.Н. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития РФ, ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, Россия, 127473. Тел.: 8 (910) 433-04-83. E-mail: nade-gaponova@yandex.ru (Гапонова Надежда Ильинична).

Резюме

В обзоре представлен подробный анализ антигипертензивного действия симпатолитика II поколения моксонидина (физиотенз). Избирательно взаимодействуя с имидазолиновыми I₁-рецепторами, расположенными в стволе мозга, моксонидин уменьшает симпатическую активность, вызывая снижение периферического сосудистого сопротивления, что приводит к достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления. Показана эффективность и безопасность препарата как для купирования неосложненных гипертонических кризов, так и для длительного лечения артериальной гипертензии. Подтверждена целесообразность применения моксонидина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, хронической обструктивной болезнью легких. Моксонидин хорошо переносится, биодоступность при приеме внутрь достигает 90 %, при этом у препарата отсутствуют гипотензивные эффекты «первой дозы» и синдром рикошета.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, моксонидин.

Novel possibilities in the treatment of hypertensive patients with uncomplicated hypertensive crises

N.I. Gaponova¹, V.P. Abdrakhmanov¹, V.L. Baratashvili², S.N. Tereshchenko³

¹ Moscow State Medical Dental University, Moscow, Russia

² Moscow Emergency Medical Care Station named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

³ Russian Cardiological Research and Production Complex, Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Moscow State Medical Dental University of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Delegatskaya st., 20/1, Moscow, Russia, 127473. Phone: 8 (910) 433-04-83. E-mail: nade-gaponova@yandex.ru (Nadezhda I. Gaponova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Emergency Care at Moscow State Medical Dental University, Main Physician at Moscow Emergency Medical Care Station named after A.S. Puchkov).

Abstract

The review presents detailed analysis of antihypertensive effect of moxonidine — II generation sympatholytic. Due to selective interaction with imidazoline I₁-receptors moxonidine diminishes sympathetic activity causing decrease of peripheral vascular resistance. This leads to significant systolic and diastolic blood pressure reduction. The drug was shown to be effective and safe in both management of uncomplicated hypertensive crises and long-term treatment of arterial hypertension. Moxonidine benefits in treatment of hypertensive patients with diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic obstructive pulmonary disease have been also proven. Moxonidine is well tolerated; its bioavailability after oral intake reaches 90 %. It produces neither hypotensive «first dose» nor rebound effects.

Key words: hypertension, hypertensive emergencies, moxonidine.

Статья поступила в редакцию: 07.06.11. и принята к печати: 17.06.11.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах мира. Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ, является артериальная гипертензия (АГ), которая существенно ухудшает прогноз жизни пациентов. АГ — одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем не только в России, но и в мире. Продолжающееся увеличение распространенности АГ и отсутствие адекватного лечения приводят к повышению частоты гипертонических кризов, являющихся опасными осложнениями АГ. При этом в нашей стране сохраняется устойчивая тенденция неуклонного роста числа вызовов бригад скорой медицинской помощи по поводу гипертонических кризов [1–4]. Так, в целом по Российской Федерации за последние годы число вызовов бригад скорой медицинской помощи по поводу гипертонических кризов (ГК) увеличилось в среднем в 1,5 раза, составляя до 20 % всех причин вызовов (4,5 %), а общее число вызовов за год доходит до 50 млн [5–7].

Оказание эффективной и безопасной неотложной терапии пациентам с гипертоническими кризами остается актуальной проблемой, требующей постоянного анализа и усовершенствования. В связи с появлением новых антигипертензивных препаратов и результатов рандомизированных многоцентровых исследований внедрение их в практику, несомненно, будет способствовать улучшению прогноза и качества жизни пациентов с АГ.

Рациональная лечебно-диагностическая тактика при гипертонических кризах должна учитывать особенности клинической картины, характер возможных осложнений со стороны органов-мишеней, а также весьма важный аспект оказания неотложной помощи — наличие сопутствующих заболеваний [8]. Так, в Докладе Объединенного национального комитета по диагностике, обследованию и лечению повышенного артериального давления (АД) подчеркнута целесообразность выделения особых групп пациентов с такими сопутствующими состояниями, как сахарный диабет, метаболический синдром, к которым требуется специальный подход [9]. При этом необходимо учитывать, что за последние десятилетия практически во всех странах, в том числе и в России, растет число пациентов, у которых АГ протекает на фоне неблагоприятных метаболических изменений, в частности нарушений углеводного и липидного обмена.

Сочетание АГ и сопутствующих заболеваний значительно повышает требования к медикаментозной терапии, которая в этих условиях, устраняя один из

компонентов сложного патологического процесса, не должна усиливать действие другого.

К сожалению, ряд антигипертензивных препаратов, эффективно снижая АД, может оказывать неблагоприятное метаболическое действие, тем самым нивелируя их положительные качества.

В связи с ведущей ролью симпатической гиперактивности в развитии гипертонических кризов в последнее время в клиническую практику активно внедряются препараты центрального действия или симпатолитики нового поколения, такие как моксонидин и рилменидин. Эти препараты, являющиеся избирательными агонистами I₁-имидазолиновых рецепторов, были включены в список препаратов первой линии для лечения АГ [10].

Антигипертензивные препараты центрального действия

Препараты центрального действия снижают АД, оказывая избирательное действие на вазомоторные центры продолговатого мозга, обеспечивающие регуляцию симпатического тонуса [11–13]. Свое начало эта фармакологическая группа берет с метилдопы и клонидина, позднее были синтезированы моксонидин (физиотенз) и рилменидин. В связи с различиями точек приложения и фармакологических эффектов симпатомиметики принято разделять на препараты I поколения, или «старые», и препараты II поколения, или «новые».

Как видно из таблицы 1 и рисунка 1, метилдопа оказывает влияние исключительно на альфа₂-адренергические рецепторы, расположенные на нейронах ядер одиночного тракта продолговатого мозга. Клонидин является смешанным агонистом, так как, наряду со свойством активации альфа₂-адренорецепторов, обладает также способностью к стимуляции I₁-имидазолиновых рецепторов, расположенных в вентролатеральных отделах продолговатого мозга [14].

Препараты II поколения являются селективными агонистами I₁-имидазолиновых рецепторов. В отличие от «старых» симпатомиметиков новые препараты, в особенности моксонидин, обладают низкой аффинностью к альфа₂-адренорецепторам в стволе мозга [15, 16]. Вследствие этого значительно снижается риск развития побочных эффектов, таких как седативное действие и сухость во рту.

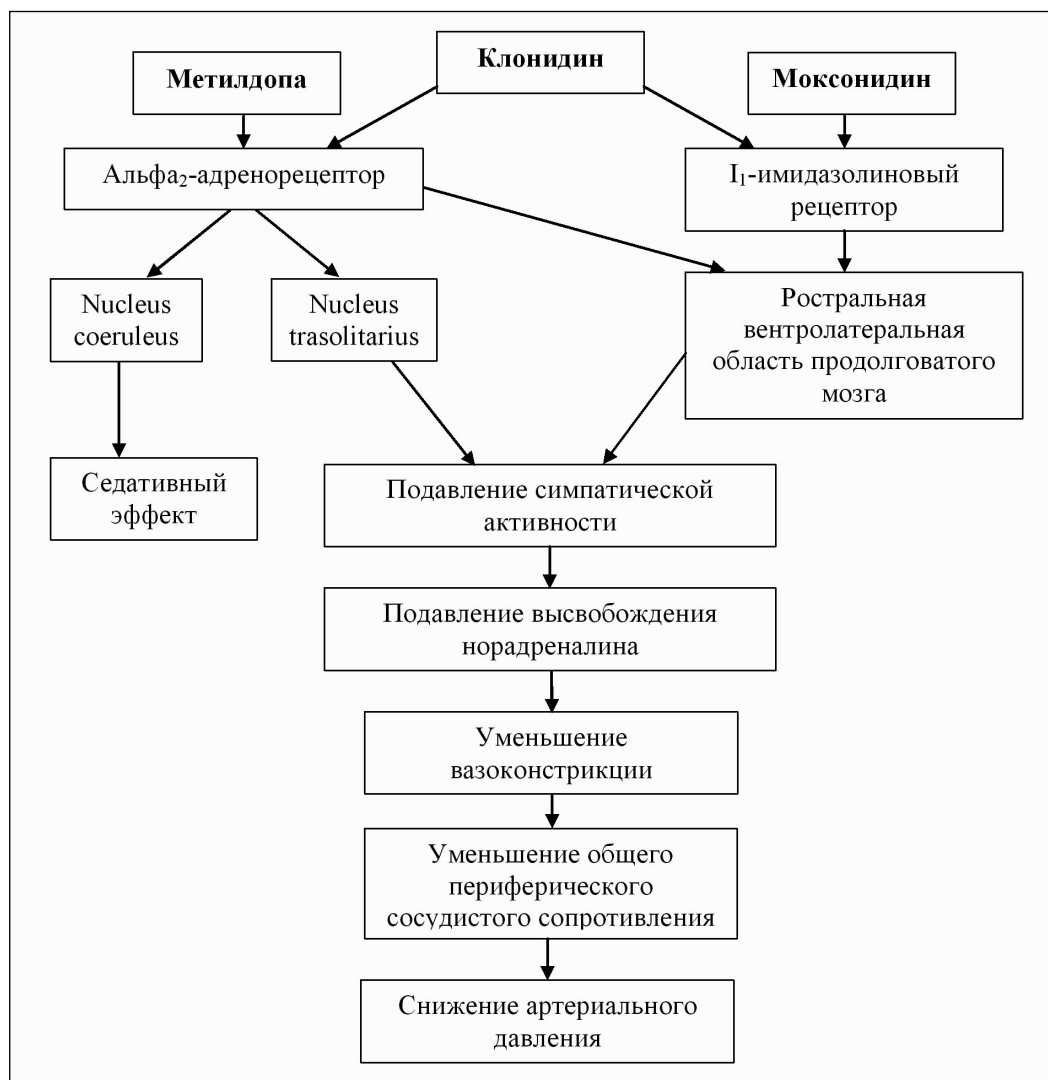
Избирательность моксонидина к I₁-имидазолиновым рецепторам примерно в 70 раз превосходит его избирательность по отношению к альфа₂-адренорецепторам, в то время как рилменидин менее избирателен, а по-

Таблица 1

ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ЭФФЕКТОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Лекарственный препарат	Рецепторы в продолговатом мозге
Метилдопа	Альфа ₂ -адренорецепторы
Клонидин	Альфа ₂ -адренорецепторы + I ₁ -имидазолиновые рецепторы
Моксонидин	I ₁ -имидазолиновые рецепторы >> альфа ₂ -адренорецепторы
Рилменидин	I ₁ -имидазолиновые рецепторы > альфа ₂ -адренорецепторы

Рисунок 1. Точки приложения и антигипертензивное действие препаратов центрального действия



тому и менее эффективен [17]. Известно также, что взаимодействие препаратов центрального действия с альфа₂-адренорецепторами в зонах мозга ответственно за проблемы, связанные с развитием побочных эффектов (седация, депрессия, сухость во рту и другие), и характерно для «старых» симпатомиметиков [18–20]. В терапевтических дозах моксонидин лишен побочных эффектов и вызывает дозозависимое снижение АД без развития синдрома отмены и с незначительным изменением частоты сердечных сокращений [21]. Выявлено также снижение уровня ренина в плазме крови и усиление натрийуреза, что, вероятно, опосредовано стимуляцией имидазолиновых рецепторов почек [22].

Моксонидин снижает уровень ренина, ангиотензина II и альдостерона в плазме крови [22]. Данные эффекты имеют особое значение, так как уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) предупреждает развитие и прогрессирование ремоделирования сердца и сосудов. При приеме разовых (однократных) пероральных доз моксонидина были получены результаты, свидетельствующие об улучшении диастолической функции левого желудочка, обуслов-

ленные уменьшением конечно-диастолического объема, а при длительной терапии достигалось уменьшение гипертрофии левого желудочка [23–26].

Снижение гиперактивности симпатической нервной системы на фоне лечения моксонидином сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, улучшением углеводного и липидного обмена, в частности, снижением уровня глюкозы плазмы крови и лептина сыворотки крови [27, 28]. Положительное влияние моксонидина на углеводный и липидный обмены делает его препаратом выбора для лечения АГ у пациентов, страдающих сахарным диабетом и метаболическим синдромом.

По данным многочисленных двойных слепых рандомизированных исследований, моксонидин по антигипертензивной эффективности не уступал диуретикам, бета-адреноблокаторам, антагонистам кальция и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а по переносимости достоверно превосходит прежние препараты центрального действия [21, 29–34].

Важно отметить стабильность антигипертензивного действия моксонидина — отношение остаточного

снижения АД к максимальному снижению АД; этот показатель должен быть не менее 50 %. У моксонидина он составляет 70 %.

При применении моксонидина у пациентов с АГ наблюдается двойной механизм действия: препарат обеспечивает как краткосрочный (в основном за счет воздействия на симпатические центры головного мозга), так и долгосрочный контроль АД (за счет подавления выброса ренина и улучшения экскреторной функции почек). Так, разовая пероральная доза моксонидина (0,4 мг) вызвала статистически достоверное снижение АД в среднем с 176/105 до 158/95 мм рт. ст. [35]. При этом антигипертензивное действие препарата сопровождалось снижением исходно повышенного общего сосудистого сопротивления с 1695 до 1427 дин. сек/см⁵, в то время как сердечный выброс достоверно не изменялся (рис. 2).

Выявлена также интересная особенность моксонидина: у пациентов с АГ более высокий исходный уровень АД ассоциируется с более сильным его снижением. В связи с этим перспективным направлением применения в клинической практике рассматривается возможность купирования моксонидином гипертонических кризов. Кроме того, отмечается эффективность и безопасность применения моксонидина при АГ и ряде сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет, метаболический синдром и другие.

Фармакокинетика моксонидина

При приеме внутрь абсорбция моксонидина из желудочно-кишечного тракта составляет 90 % [36]. Максимальная концентрация в плазме крови после однократного приема 0,2 мг препарата достигается через 60 мин. [35, 36]. Биодоступность препарата составляет 88 %. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику

моксонидина. Период полувыведения моксонидина и метаболитов составляет 2,5 и 5 часов соответственно. В течение 24 часов более 90 % препарата выводится почками [36]. Антигипертензивный эффект моксонидина не зависит от пола и возраста, вместе с тем у пациентов пожилого возраста наблюдаются изменения фармакокинетики, которые, вероятно, обусловлены сниженной метаболической активностью. Однако эти различия не являются клинически значимыми [37].

При длительном применении моксонидин не кумулируется, в том числе и у больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести [38]. На поздних стадиях у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мг/мин), находящихся на гемодиализе, концентрация в плазме крови и конечный период полувыведения в плазме крови (T_{1/2}) соответственно в 6 и 4 раза оказываются выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. У таких пациентов дозу препарата следует подбирать индивидуально. Обнадешивающие результаты, подтверждающие нефропротективные свойства моксонидина, были получены J. Radermacher и соавторами (2003). У 601 пациента, перенесшего аллотрансплантацию почки, терапия моксонидином приводила к снижению риска недостаточного аллотрансплантата на 70 %.

Начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг, максимальная разовая доза — 0,4 мг, максимальная суточная доза — 0,6 мг (разделенная на 2 приема). Для пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин и больных, находящихся на гемодиализе, начальная разовая доза не должна превышать 0,2 мг, а максимальная суточная доза — 0,4 мг [40].

Побочное действие и противопоказания

Побочные эффекты моксонидина включают следующие: 1) со стороны ЦНС — головокружение, головная

Рисунок 2. Влияние моксонидина на сердечный выброс и общее сосудистое сопротивление (по V. Mitrovic et al., 1991)

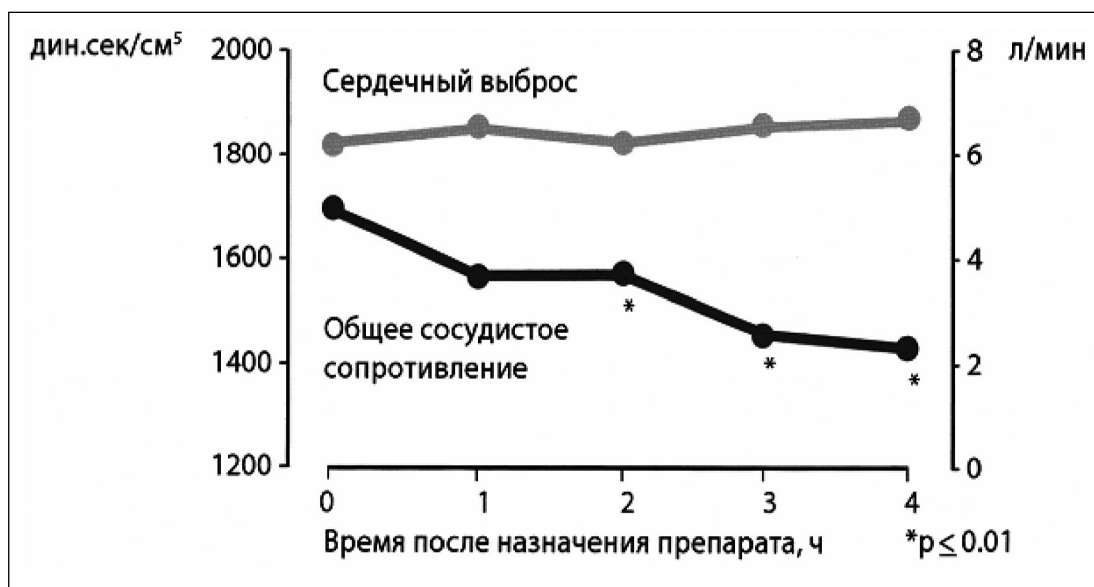
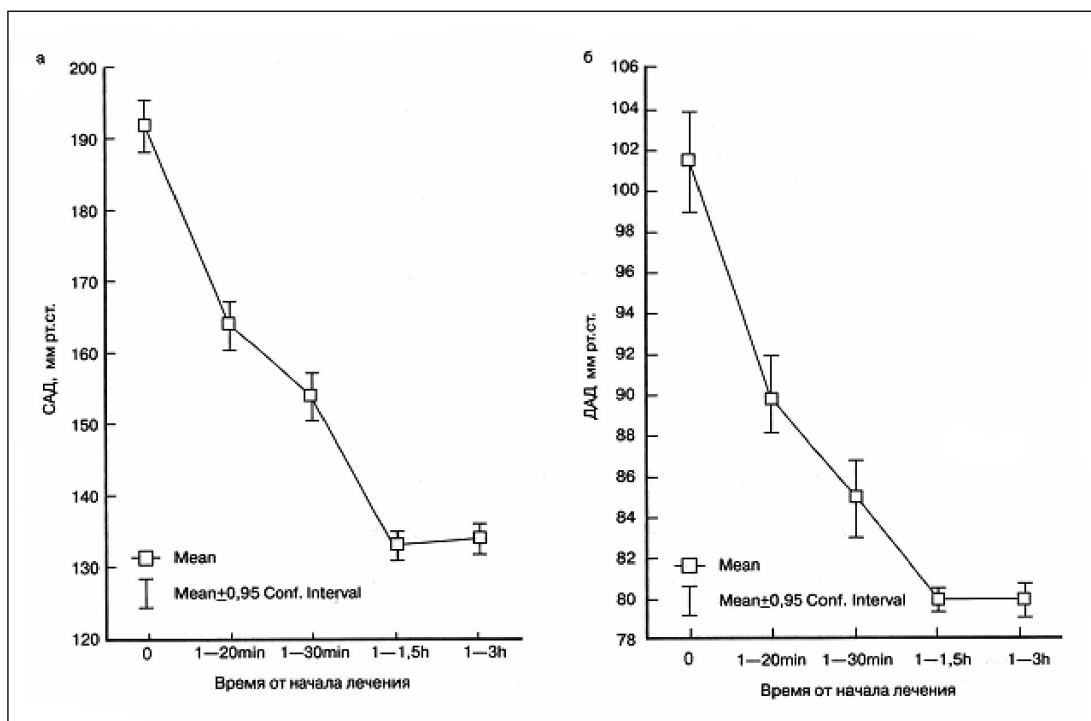


Рисунок 3. Изменения артериального давления при сублингвальном применении 0,4 мг моксонидина: до лечения (0); через 20 и 30 минут; через 1,5 и 3 часа после приема (по В.В. Руксину и О.В. Гришину, 2011)



Примечание: САД — систолическое артериальное давление (а); ДАД — диастолическое артериальное давление (б).

боль, сонливость, нарушение сна (в единичных случаях); 2) со стороны сердечно-сосудистой системы — чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия (в единичных случаях); 3) со стороны пищеварительной системы — сухость во рту, тошнота; 4) аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек); 5) прочие (астения, периферические отеки).

Побочные эффекты отмечаются редко, как правило, слабо выражены и имеют транзиторный характер.

Противопоказания к назначению моксонидина включают синдром слабости синусового узла; выраженную брадикардию, возраст до 18 лет (так как эффективность и безопасность не установлены в этой возрастной группе), повышенную чувствительность к препарату и его компонентам. Клинические данные о негативном влиянии моксонидина на течение беременности отсутствуют.

Следует учитывать возможность развития сонливости и головокружения при назначении моксонидина пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (водители, летчики, операторы и другие).

При передозировке могут наблюдаться следующие симптомы: головная боль, головокружение, седативный эффект, сонливость, артериальная гипотензия, общая слабость, брадикардия, сухость во рту, рвота, боль в желудке. Специфических антидотов моксонидина не существует. В случае артериальной гипотензии рекомендуется восстановление объема циркулирующей крови за счет инфузионной терапии и допамина. Брадикардия может быть купирована атропином.

Лекарственное взаимодействие

Снижение эффективности моксонидина может наблюдаться при одновременном приеме с трициклическими антидепрессантами. Назначение моксонидина совместно с бензодиазепинами может сопровождаться усилением седативного эффекта последних. Гипотензивный эффект усиливают вазодилататоры, диуретики и антигистаминные средства. Во время лечения моксонидином не рекомендуется употреблять алкоголь.

Применение моксонидина в клинической практике

В исследовании TOPIC (Trial of Physiotens in Combination), проведенное в Великобритании на 138 клинических базах [41], было включено 566 пациентов с АГ в возрасте 18–80 лет. При назначении моксонидина в дозе 0,2 или 0,4 мг в день надежный контроль при монотерапии был достигнут у 294 пациентов (52%), у остальных пациентов — при комбинированной терапии (в сочетании с амлодипином или эналаприлом). В ходе исследования препарат зарекомендовал себя эффективным и хорошо переносимым как при монотерапии, так и при комбинированной терапии.

Высокая антигипертензивная эффективность моксонидина подтверждена при лечении пациентов с неосложненным гипертоническим кризом. Так, при сублингвальном назначении моксонидина в дозе 0,4 мг эффективное снижение АД при хорошей переносимости препарата было достигнуто у 90% пациентов [5]. На рисунке 3 показано, что существенное снижение систолического и диастолического АД после однократного приема препарата отмечается уже через 20 минут и достигает максимума через 1,5 часа.

Важно отметить, что у обследованных пациентов отсутствовал синдром «рикошета» и динамический контроль уровня АД подтвердил устойчивый и длительный характер антигипертензивного действия моксонидина [5].

Выявлено положительное влияние моксонидина на течение АГ при лечении весьма трудной для антигипертензивной терапии группы пациентов, а именно больных ХОБЛ [42]. Таким пациентам противопоказаны бета-адреноблокаторы, а также ингибиторы АПФ, способные провоцировать кашель и усиление бронхиальной обструкции. При исследовании 40 пациентов с АГ на фоне ХОБЛ лечение моксонидином сопровождалось улучшением гемодинамики в большом и малом кругах кровообращения. Так, снижение систолического и диастолического АД составило 15,4 и 17,4 % соответственно, приведя к достижению целевого уровня АД. Частота пульса в процессе лечения оставалась в пределах нормы и существенно не изменялась.

Терапия моксонидином способствовала достоверному снижению исходно повышенного среднего давления в легочной артерии на 32 %, что является весьма важным результатом, учитывая клинические особенности исследуемого контингента. У пациентов выявлено также улучшение диастолической функции левого желудочка, снижение индекса массы миокарда левого желудочка. Таким образом, моксонидин оказывал корригирующее воздействие на процессы ремоделирования сердца у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ [42]. Такое воздействие терапии моксонидином можно объяснить уменьшением активности симпатoadренальной системы и снижением пост- и преднагрузки [24, 25].

У исследуемых пациентов в результате терапии моксонидином наблюдалась достоверная положительная динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и оксигенации крови. Так, парциальное напряжение кислорода достоверно возросло на 7,5 %, а парциальное напряжение углекислого газа снизилось на 7,2 %. По мнению авторов [42], моксонидин, обладая антигипертензивным действием, не оказывает прямого влияния на ФВД и газообмен. Положительные эффекты препарата опосредованы его воздействием на гемодинамику, а именно снижением легочной артериальной гипертензии.

В процессе лечения моксонидином установлены дезагрегационные свойства препарата, проявляющиеся уменьшением спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Наблюдалось также корригирующее влияние моксонидина на показатели микроциркуляции, способствующее переходу патологических типов в нормальный [42].

Заключение

Таким образом, селективный ингибитор I_1 -имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз) может применяться в качестве универсального антигипертензивного препарата, эффективного как для купирования гипертонических кризов, так и для длительного лечения АГ. В отличие от «старых» пре-

паратов центрального действия, таких как клонидин, метилдопа, моксонидин не вызывает серьезных нежелательных явлений; отсутствуют также гипотензивные эффекты «первой дозы» и синдром рикошета. Моксонидин может рассматриваться как препарат выбора для лечения АГ и неосложненных гипертонических кризов у пациентов с сахарным диабетом, метаболическим синдромом и хроническими обструктивными заболеваниями легких.

С 2010 года под эгидой секции ВНОК «Неотложная кардиология» проводится независимое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом. Исследование проводится в 14 клинических центрах в разных регионах Российской Федерации, и планируется участие 280 пациентов с неосложненным гипертоническим кризом, находящихся в момент включения в исследование в стационаре. Пациенты рандомизированы на две группы: 1-я группа (n = 140) получает однократно внутрь моксонидин в дозе 0,4 мг, 2-я (контрольная) группа (n = 140) — каптоприл в дозе 25 мг. Длительность наблюдения действия моксонидина и каптоприла составляет 24 часа. Результаты данного исследования будут опубликованы в 2011 году.

Литература

1. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: диагностика и лечение // Рук. по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. — М.: Медиа-Медика, 2005. — С. 677–689.
2. Руксин В.В. Экстренная помощь при артериальной гипертензии: краткое руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 48 с.
3. 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. // Кардиология. — 2011. — № 2. — С. 40–44.
4. Голиков А.П. Кризы при гипертонической болезни: вчера и сегодня // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 10, № 3. — С. 23–27.
5. Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни // Кардиология. — 2011. — № 2. — С. 45–51.
6. Здравоохранение в России 2005. Стат. сборник. — М.: Росстат, 2006. — 312 с.
7. Слепушенко И.А. Совершенствование организации скорой медицинской помощи в Российской Федерации // Скорая помощь. — 2007. — № 3. — С. 3–6.
8. Диагностика и лечение в кардиологии / Под ред. М.Х. Кроуфорда. Пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 800 с.
9. JNC VII — The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program — NIH Publication № 03–5233, 2003.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2001. — № 7 (Прил.). — С. 1–16.
11. Wyss J.M. The role of the sympathetic nervous system in hypertension // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1993. — Vol. 2, № 2. — P. 265–273.
12. Hamilton C.A. Chemistry, mode of action and experimental pharmacology of moxonidine // In: The I1 – Imidazole Receptor Agonist Moxonidine / Ed. by van Zwieten P.A. et al. — 2nd ed. — London: Roy Soc. Med., 1996. — P. 7–30.
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. — М., 2001. — 208 с.
14. van Zwieten P.A., Thoolen M.J., Timmermans P.B. The hypoten-

- sive activity and side effects of methyldopa, clonidine and guanfacine // *Hypertension*. — 1984. — Vol. 6, № 2. — P. 28–33.
15. Ziegler D., Haxhiu M.A., Kaan E.C. et al. Pharmacology of moxonidine, an 11-imidazoline receptor agonist // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 27, Suppl. 3. — P. S26–S37.
16. Ernberger P.R., Westbrook K.L., Christen M.O. et al. A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative 11-imidazoline receptors // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20, Suppl. 4. — P. S1–S10.
17. Schachter M., Mitchell G., Nizol C. et al. Antihypertensive efficacy of moxonidine in primary care: a «REAL-LIFE» study // *Int. J. Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 57, № 6. — P. 479–482.
18. Plänitz V. Crossover comparison of moxonidine and clonidine HCL in mild to moderate hypertension // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 27, № 2. — P. 147–152.
19. Plänitz V. Comparison of moxonidine and clonidine in treating patients with hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 27, № 1. — P. 46–51.
20. Schwarz W., Kandziora J. Long-term experiences with moxonidine, a new antihypertensive // *Fortsch. Med.* — 1990. — Vol. 108, № 32. — P. 616–620.
21. Prichard B.N.C., Küster L.J., Hughes P.R. et al. Dose relation of blood pressure reduction with moxonidine findings from three placebo- and active-controlled randomized studies // *J. Clin. Basic Cardiol.* — 2003. — Vol. 6. — P. 49–51.
22. Sanjuliani A.E., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., Francischetti E.A. 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. — Vol. 7. — P. 19–25.
23. Eichstädt H., Gatz G., Schröder R. et al. Left ventricular hypertrophy regression with moxonidine therapy // *J. Pharmacol. Ther.* — 1991. — Vol. 1. — P. 12–17.
24. Hüting J., Mitrovic V., Bahavar H. Comparison of the effects of moxonidine and nifedipine on left ventricular function during monotherapy of essential hypertension // *Herz-Kreislauf*. — 1992. — Vol. 24. — P. 132–136.
25. Haczynski J., Spring A., Przewlocka-Kosmala M. et al. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // *J. Clin. Basic Cardiol.* — 2001. — Vol. 4. — P. 61–65.
26. Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin // *Diabetes Obes. Metab.* — 2006. — Vol. 8, № 4. — P. 456–465.
27. Julius S., Valentini M. Consequences of the increased autonomic nervous drive in hypertension, heart failure and diabetes // *Blood Press*. — 1998. — Vol. 7, № 3. — P. 5–13.
28. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 25. — P. 3097–3101.
29. Frei M., Küster L., Gardosch von Krosigk P.-P. et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 25–28.
30. Prichard B.N.C., Simmons R., Rooks M.J. et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20, Suppl. 4. — P. 45–49.
31. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20, Suppl. 4. — P. 42–44.
32. Lotti G., Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in mild-to-moderate hypertension (German) // *Fortschr. Med.* — 1993. — Vol. 111, № 27. — P. 429–432.
33. Kraft K., Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension; moxonidine versus captopril // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 24, suppl. 1. — P. S29–S33.
34. Küppers H.E., Jäger B.A., Luszick J.H., Gräve M.A., Hughes P.R., Kaan E.C. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension // *J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 15, № 1. — P. 93–97.
35. Mitrovic V., Patyna W., Hüting J. et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1991. — Vol. 5, № 6. — P. 967–972.
36. Theodor R., Weimann H.J., Weber W. et al. Absolute bioavailability of moxonidine // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1991. — Vol. 16, № 2. — P. 153–159.
37. Weimann H.J., Rudolph M. Clinical pharmacokinetics of moxonidine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 20, suppl. 4. — P. S537–S541.
38. Kirch W., Hutt H.J., Plänitz V. The influence of renal function on clinical pharmacokinetics of moxonidine // *Clin. Pharmacokinet.* — 1988. — Vol. 15, № 4. — P. 245–253.
39. Radermacher J., Mengel M., Ellis S. et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 2. — P. 115–124.
40. Vonend O., Marsalex P., Russ H. et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 9. — P. 1709–1707.
41. Waters J., Ashford J., Jager B.A. et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial of Physiotens in Combination) study // *J. Clin. Basic Cardiol.* — 1999. — Vol. 2. — P. 219–224.
42. Адашева Т.В., Задонченко В.С., Мациевич М.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ — рациональный выбор терапии // *Рус. мед. журн.* — 2006. — № 10. — С. 795–800.