

Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы

В.В. Трусов, К.В. Аксенов, Т.Е. Чернышова

ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск

В последние годы все большую актуальность приобретают медико-социальные проблемы постменопаузального периода в связи с увеличением продолжительности жизни женщины. И это неслучайно, так как на сегодняшний день более 90% женщин в мире переступают рубеж менопаузы (по данным ВОЗ в мире свыше 500 млн. женщин старше 50 лет) и около трети своей жизни проводят в состоянии постменопаузы. Менопауза, не являясь собственно заболеванием, нарушает эндокринное равновесие в организме женщины. Наступление менопаузы ассоциируется с целым комплексом гормональных, метаболических и гемодинамических нарушений. С наступлением менопаузы увеличение массы тела наблюдается более чем у 50% женщин. Следует отметить, что увеличение массы тела часто сопровождается появлением синдрома инсулинорезистентности, повышением артериального давления, дисфункцией эндотелия и дислипидемией [3,6, 8, 9,12].

На основании анализа работ посвященных влиянию менопаузы на чувствительность тканей к инсулину, показателей липидного и углеводного обменов, распределению жировой ткани и систему гемостаза в 1997 году С. Spenser и соавторы впервые выдвинули концепцию «менопаузального метаболического синдрома», как комплекса факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [11]. По данным ряда исследований распространенность метаболического синдрома составляет 22–49% у женщин в постменопаузе (NHANES III, DECODE), и частота встречаемости менопаузального метаболического синдрома неуклонно увеличивается [5].

С современных позиций компоненты метаболического синдрома связаны друг с другом активацией симпатической нервной системы, именно которой многими авторами придается ведущее значение в развитии целого комплекса патологических процессов, обусловленных инсулинорезистентностью [2,4,7].

С учетом существующих современных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии и ведущих патогенетических механизмах развития менопаузального метаболического синдрома наиболее обоснованным представляется назначение гипотензивных препаратов обладающих определенными свойствами. Такие препараты должны эффективно контролировать артериальное давление на протяжении суток, снижать повышен-

ную активность симпатической нервной системы, оказывать положительное влияние на углеводный и липидный обмены. Учитывая, что ведущим патогенетическим механизмом формирования менопаузального метаболического синдрома является гиперактивность симпатической нервной системы, а также наличие выраженных метаболических нарушений, одним из возможных классов антигипертензивных препаратов при данном синдроме могут быть рекомендованы представители нового класса антигипертензивных препаратов — агонисты имидазолиновых рецепторов, а именно моксонидин (Физиотенз).

Благоприятное воздействия моксонидина на инсулинорезистентность и метаболизм глюкозы были отмечены академиком В.А. Алмазовым с соавт. [1], которые описали уменьшение площади под кривой инсулина в ответ на нагрузку глюкозой у больных с артериальной гипертензией. Новые результаты, подтверждающие эффективность моксонидина у больных с нарушением толерантности к глюкозе были продемонстрированы в рандомизированном контролируемом исследовании ALMAZ, ставшим продолжением исследований В.А. Алмазова. Сравнение метаболических эффектов моксонидина (Физиотенза) и атенолола у женщин в постменопаузе представил Кааја R. в 2004 году. В данном исследовании принимали участие женщины с диастолическим давлением более 95 мм рт. ст. и индексом массы тела более 25 кг/м², которые не применяли заместительной гормональной терапии. Было установлено, что применение моксонидина (Физиотенза) способствует снижению уровня гликемии как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Кроме этого, на фоне приема моксонидина концентрация инсулина плазмы достоверно уменьшалась после нагрузки глюкозой, в то время как применение атенолола, наоборот, способствовало увеличению концентрации инсулина, усугубляя тем самым инсулинорезистентность у данной категории женщин.

Таким образом, экспериментальные и немногочисленные клинические исследования позволяют предполагать высокую эффективность моксонидина в терапии артериальной гипертензии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. Однако, данные исследований о влиянии агонистов имидазолиновых рецепторов на другие составляющие метаболического синдро-

ма: тонус симпатической нервной системы, инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмены, параметры центральной и микроциркуляторной гемодинамики, функцию почек у данной категории пациенток крайне немногочисленны.

Цель. Изучение клинической эффективности агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина (физиотенз «Solvay Pharma») в терапии артериальной гипертензии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 38 женщин (средний возраст $51,4 \pm 0,3$ года) с верифицированным диагнозом менопаузальный метаболический синдром (согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) 2002 г.). Средняя продолжительность сахарного диабета составила $6,5 \pm 0,4$ года, а артериальной гипертензии — $2,4 \pm 0,2$ года. Ожирение по «андроидному» типу отмечалось у 31 женщины (81,6%). Средний показатель индекса массы тела Кетле (ИМТ) составил $33,1 \pm 1,1$ кг/м². Хроническая сердечная недостаточность I–II классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) отмечалась у 30 (78,9%) больных (I класс — у 12 пациентов, II класс у 18 пациенток). Пациентки находились в компенсированном и субкомпенсированном состоянии по показателям углеводного обмена ($HbA1c = 7,6 \pm 0,3\%$) на фоне приема сахароснижающих препаратов (Манинил 1,75 и 3,5; Ново-Норм).

До включения в программу исследования пациенты либо не лечились, либо получали гипотензивную терапию препаратами следующих групп: в-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, петлевые диуретики, а также трирезид, адельфан, которые они принимали нерегулярно или без достаточного гипотензивного эффекта.

Все больные обследовались смежными специалистами эндокринологического центра г. Ижевска (кардиологом, окулистом, невропатологом, нефрологом, гинекологом). Прошли курс занятий в «Школе больного сахарным диабетом» по модифицированной программе адаптированной к больным артериальной гипертензией. Перед началом исследования у всех пациентов было получено согласие на его проведение, помимо этого с каждым пациентом проводилась беседа о возможных негативных последствиях не леченой гипертензии и (или) нерегулярного приема гипотензивных лекарств. Все больные имели возможность самостоятельно контролировать АД, обеспечивались дневниками самоконтроля и были мотивированны на прием препарата и соблюдение режима питания и физической активности. При включении пациента в исследование отменялись все принимаемые ранее гипотензивные препараты.

После двухнедельного «отмывочного» периода все больные в качестве монотерапии получали моксонидин («Физиотенз») в первоначальной дозе 0,2 мг/сутки с поэтапным титрованием до 0,6 мг/сутки каждые 2 недели исходя из уровня АД.

Для оценки гипотензивного эффекта проводимого лечения использовались следующие критерии: «отлично» — в случае нормализации АД (достижение уровня 130/85 мм рт. ст.); «хорошо» — снижение уровня диастолического (ДАД) и/или систолического (САД) АД более чем на

10% при условии отсутствия достижения оптимального уровня АД; «удовлетворительно» — при снижении ДАД и/или САД менее чем на 10%; «неудовлетворительно» — при отсутствии эффекта или гипертензивной реакции.

При недостаточном эффекте монотерапии дополнительно назначали диуретики (гипотиазид в дозе 12,5–25 мг/сутки). Общий курс терапии продолжался 24 недели. Пациентки не принимали заместительной гормональной терапии.

До начала лечения и после 6 месяцев терапии проводилось детальное клиническое и лабораторное обследование по специальной программе. С целью оценки гипотензивного эффекта препарата на протяжении суток и исследования вариабельности ритма сердца проводилось суточное мониторирование на аппаратно-компьютерном комплексе КТ4000АД (фирма «ИНКАРТ», С.-Петербург). Анализировались следующие показатели суточного мониторирования АД (СМАД): средние значения АД (систолического, диастолического) в дневное и ночное время суток; нагрузка давлением (индексы времени гипертензии); суточный индекс (снижение АД (%) в ночное время); вариабельность АД; величина подъема АД в утренние часы (которая оценивалась как разница между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 часов утра). Осуществляется подсчет частоты сердечных сокращений.

Изучение вариабельности сердечного ритма включало: определение вариационного размаха RR интервалов (BP) — маркер снижения тонуса парасимпатической нервной системы; определение амплитуда моды (Амо) — частота наиболее часто встречающегося интервала RR — маркер повышения тонуса симпатической нервной системы; расчет индекса напряжения регуляторных систем $ИНРС = Амо / 2BP * Мо$.

Состояние микроциркуляции нами оценивалось при помощи оригинальной установки компьютерной цифровой обработки микроциркуляторных изображений (С.Б. Жуплатов, 1994 г.), в основу которой положена методика бульбарной биомикроскопии по Knizelly (1968 г.). Определяли состояние периваскулярного пространства, сосудов и интраваскулярного кровотока с последующим расчетом конъюнктивных индексов: ПКИ 1 — «периваскулярный» конъюнктивный индекс; СКИ 2 — «сосудистый»; ИКИ 3 — «интраваскулярный»; ОКИ — общий конъюнктивный индекс — интегративный показатель нарушения микроциркуляции.

Определялась эндотелий-зависимая вазодилатация при помощи ультразвуковой системы с линейным датчиком 7 МГц. Изменение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в пробе с реактивной гиперемией рассчитывали в процентах к исходной величине.

Определение уровней простациклина, тромбксана, инсулина, С-пептида, альдостерона в плазме крови, активность ренина плазмы крови, концентрация В2-микроглобулина определялись радиоиммунологическими методами.

Анализировались показатели углеводного обмена: гликированный гемоглобин (система «Гликомат DS5»), показатель инсулинорезистентности рассчитывался по методу HOMA IR [10].

Изучение экскреции альбумина с мочой проводилось методом «Orion Diagnostica Micro albuminuria Assay», а

Таблица 1

Показатели суточного мониторирования артериального давления у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом на фоне терапии моксонидином

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Среднесуточные:		
САД, мм рт.ст.	155,9±3,0	132,1±2,8*
ДАД мм рт.ст.	94,1±2,4	82,3±2,5*
ИБ САД, %	84,2±2,4	41,4±2,1*
ИБ ДАД, %	89,3±2,6	40,1±1,7*
УП САД, мм рт. ст.	23,8±1,2	12,±0,3*
УП ДАД, мм рт. ст.	13,7±1,2	11,2±0,4*
ЧСС, ударов/мин.	88,8±3,0	74,8±3,3
Дневные:		
САД, мм рт.ст.	161,9±2,4	139,2±2,3*
ДАД, мм рт.ст.	99,4±2,6	87,3±2,1*
Ночные:		
САД, мм рт.ст.	143,6±2,4	126,3±2,5*
ДАД мм рт.ст.	90,9±2,3	77,1±2,2*

Примечание: САД - систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; УП - утренний подъем АД; ИБ – индекс времени гипертензии; *p<0,01

эффективного почечного плазмотока (ЭПП) радионуклидным методом на гамма-камере МВ 9100.

Исследовался липидный спектр сыворотки крови (FP-901M «LAB Systems»).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0». Для оценки межгрупповых различий непрерывных величин применяли *t* – критерий Стьюдента. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

У 26 пациенток (68,4%) на фоне монотерапии моксонидином получен «отличный» и «хороший» эффект. Остальным 12 пациенткам потребовалось дополнительное назначение диуретиков (гипотиазид 12,5–25 мг/сутки).

Следует отметить, что гипотензивный эффект препарата был достаточно выраженным. В среднем уровень систолического АД (САД), через 6 месяцев терапии, снизился с $159,1\pm1,8$ до $134,8\pm1,5$ мм рт. ст. ($p<0,01$). Диастолическое АД (ДАД) снизилось с $98,1\pm1,5$ до $84,9\pm1,4$ мм рт. ст. ($p<0,05$).

С целью детальной оценки динамики АД у части пациенток ($n=18$) было проведено СМАД. Динамика показателей СМАД на фоне терапии моксонидином представлена в таблице 1. Нами отмечено достоверное уменьшение показателей стандартного отклонения и амплитуды колебаний САД и ДАД, что говорит о нормализации вариабельности АД. Следует отметить, что у больных с исходно нормальной вариабельностью АД она существенно не изменялась. В то же время у больных с исходно высокой вариабельностью АД отмечалось достоверное ее уменьшение. В данной группе пациентов среднесуточная вариабельность САД снизилась на 26,2% ($p<0,05$), а среднесуточная вариабельность ДАД на 18,1 % ($p<0,05$). На фоне 6 месяцев приема моксонидина отмечалась нормализация суточных профилей артериального давления. Так, число

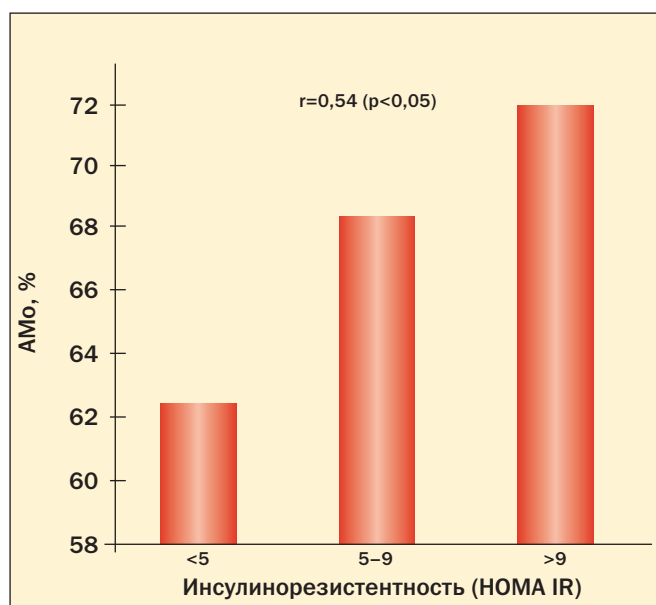
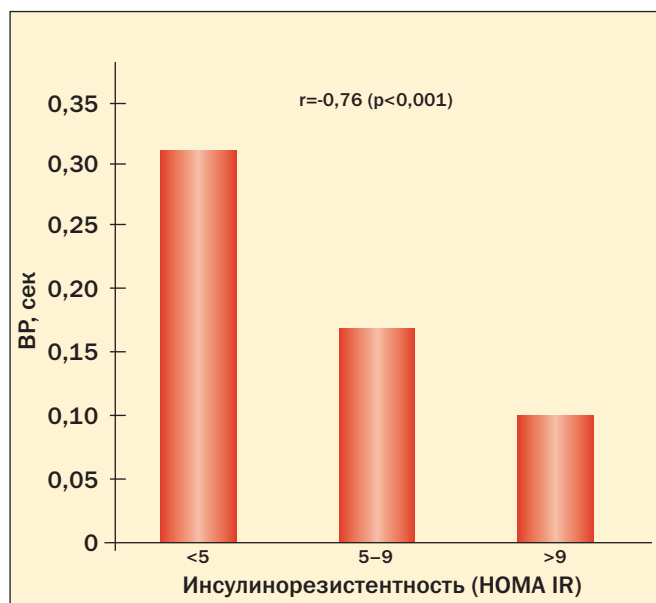


Рисунок 1. Взаимосвязь инсулинорезистентности и характеристиками вегетативной регуляции у женщин в менопаузе

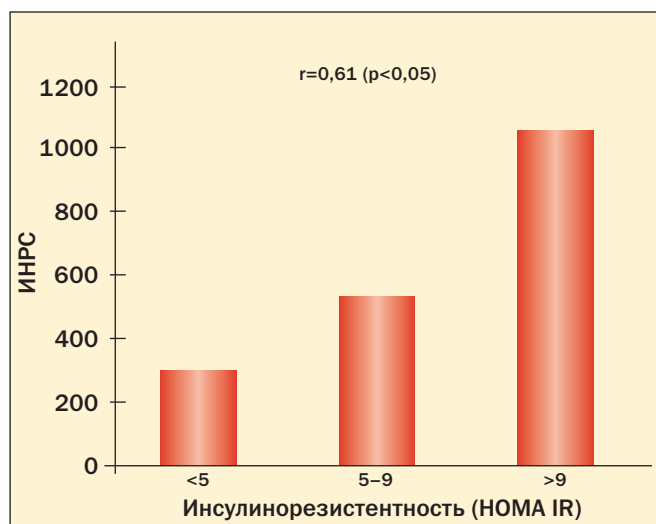


Рисунок 2. Взаимосвязь инсулинорезистентностью и индекса напряжения регуляторных систем у женщин в менопаузе.

больных с нормальным суточным профилем АД («dipper») составляло до лечения 5 человек (27,8%), в то время как профиль «non-dipper» был выявлен у 11 женщин (61,1%), а профиль «over-dipper» у 2 женщины (11,1%). После проведенного курса терапии, число пациенток с профилем «dippers» возросло до 11 человек (61,2%), а с профилем «non-dippers» напротив, уменьшилось, и составило к окончанию лечения — 7 человек (38,8%). Следует особо отметить, что к завершению курса терапии моксонидином нами не был зафиксирован суточный профиль АД характеризующийся, как «over-dipper».

Таким образом, приведенные данные СМАД свидетельствуют о высокой гипотензивной эффективности препарата моксонидин у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом. Особо следует отметить нормализацию двухфазного профиля АД, снижение величины утреннего подъема АД, а также уменьшение вариабельности АД на протяжении суток. В ходе проведения исследования мы не отмечали кризоподобных гипертонических реакций на эмоциональные и физические нагрузки. За все время наблюдения не зафиксировано развитие у пациентов гипертонических кризов. Следует отметить, что гипотензивный эффект моксонидина не сопровождался достоверным изменением частоты сердечных сокращений.

При анализе вариабельности сердечного ритма у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом было показано, что с увеличением степени инсулинорезистентности отмечено снижение вариационного размаха RR интервалов — маркера снижения тонуса парасимпатической нервной системы и возрастание амплитуды моды (частота наиболее часто встречающегося интервала RR) — маркера повышения тонуса симпатической нервной системы. Индекс напряжения регуляторных систем (отражает взаимосвязь симпатической и парасимпатической нервной системы) также соответственно увеличивался при возрастании инсулинорезистентности (рис. 1,2). На фоне 6 месяцев приема моксонидина достоверно снизилась амплитуда моды ($p < 0,05$) и индекс напряжения регуляторных систем ($p < 0,05$) (рис. 3).

При изучении состояния микроциркуляции в исходном состоянии (38 пациенток) отмечалось значительное увеличение «периваскулярного», «сосудистого» и «интраваскулярного» индексов по сравнению с нормальными значениями.

После 6 месяцев приема моксонидина наблюдалось существенное улучшение микроциркуляции по всем параметрам: отмечалось уменьшение периваскулярного отека, сокращалась площадь ишемического «запустения» перилимба, возрастала скорость микроциркуляторного кровотока, разрешался «сладж-синдром», уменьшалось число интраваскулярных агрегатов ПКИ1 уменьшился с $2,01 \pm 0,14$ до $1,48 \pm 0,09$ ($p < 0,01$); СКИ2 — с $14,1 \pm 0,20$ до $9,45 \pm 0,21$ ($p < 0,01$); ИКИ3 — с $4,1 \pm 0,1$ до $3,1 \pm 0,13$ ($p < 0,01$).

Изучение состояния тромбоксан-простациклиновой системы показало, что у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом уровень тромбоксана в крови составил $175,3 \pm 4,2$ пг/мл, что достоверно выше контрольных значений — $91,4 \pm 2,1$ пг/мл ($p < 0,01$), а содержание простациклина (бкетоПГЕ1А) — $35,9 \pm 1,03$ пг/мл, что ниже нормы — $59,3 \pm 1,2$ пг/мл ($p < 0,01$). Длительный при-

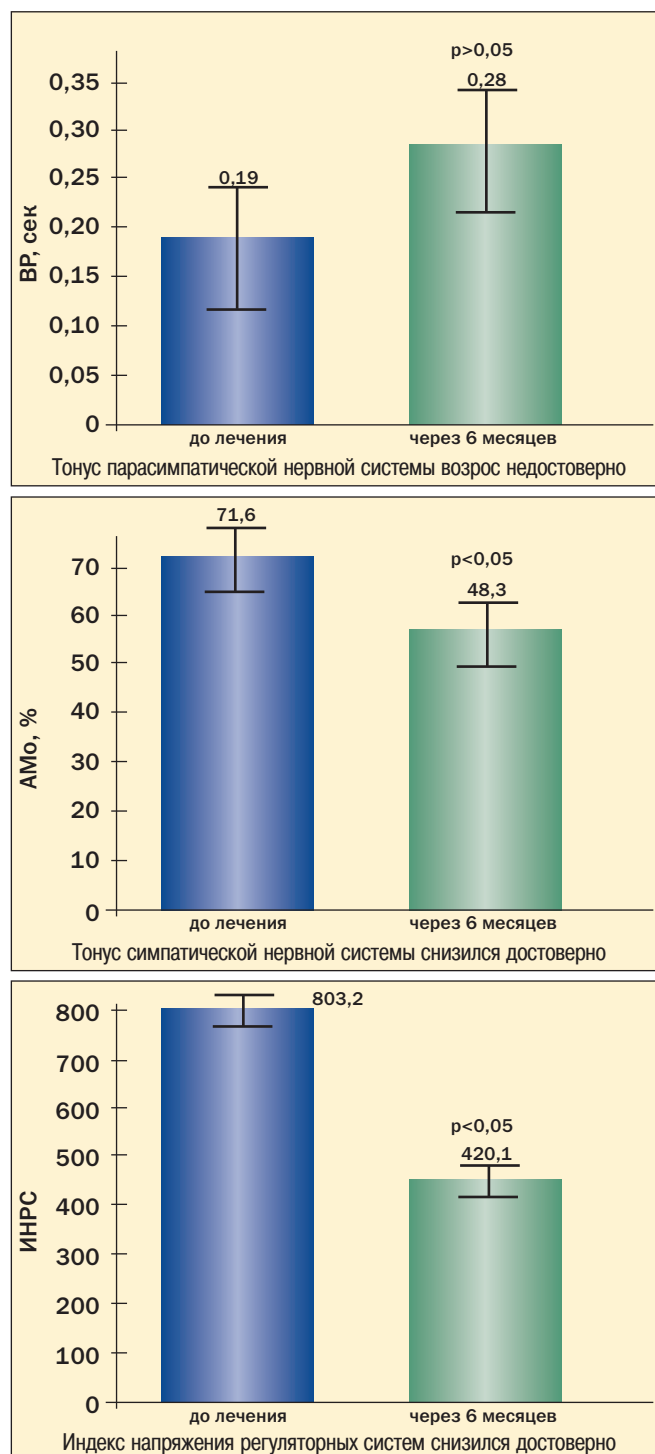


Рисунок 3. Динамика вариабельности сердечного ритма на фоне лечения моксонидином ($n=15$).

ем моксонидина сопровождался снижением уровня тромбоксана в крови ($137,2 \pm 4,11$ пг/мл; $p < 0,05$) и повышением содержания простациклина ($48,9 \pm 4,0$ пг/мл; $p < 0,05$). Нами рассматривалось влияние моксонидина на нейрогуморальные факторы: при однократном приеме 0,4 мг моксонидина (в положении лежа, $n=10$) отмечено снижение уровня норадреналина с $650,6 \pm 12,1$ до $506,9 \pm 11,8$ пг/мл ($p < 0,05$), уровень адреналина ($n=10$) уменьшался с максимумом снижения концентрации через 4 часа после приема препарата (21,8%; $p < 0,05$). Отмечено и уменьшение активности ренина плазмы крови в покое на 20,9% ($p < 0,01$), а при физической активности на 11,7% ($p < 0,05$), с максимумом между 4 и 5 часами после приема 0,4 мг

моксонидина ($n=10$). Уровень альдостерона достоверно снижался с $468,3 \pm 34,4$ до $302,4 \pm 42,5$ ($n=20$; $p<0,05$).

При оценке эндотелий-зависимой вазодилатации на фоне приема моксонидина выявлено, что произошло достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии, которое в среднем составило $3,3\%$ ($4,2 \pm 0,4\%$ — $7,5 \pm 0,9\%$; $p<0,05$).

Следует отметить и уменьшение выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности, отмечаемое на фоне приема моксонидина. В ходе 6 месяцев терапии произошел переход 9 пациентов (50%) из II в I функциональный класс по классификации NYHA.

При определении дистанции шестиминутной ходьбы исходные значения до начала лечения составили в среднем $351,1 \pm 11,8$ метров, тогда как после 6 месяцев приема моксонидина этот показатель вырос до $411,9 \pm 8,2$ метров ($p<0,01$).

Проведенный анализ показателей углеводного обмена через 6 месяцев приема моксонидина позволил выявить улучшение компенсации сахарного диабета в исследуемой группе. В ходе шестимесячного приема моксонидина нами зафиксирована некоторая положительная динамика в показателях гликированного гемоглобина: $7,6 \pm 0,3\%$ — $7,1 \pm 0,4\%$, однако она не была статистически достоверной ($p>0,05$).

Расчетный индекс инсулинорезистентности (НОМА IR) также достоверно изменялся в положительную сторону. Так, при проведении расчета НОМА IR до назначения терапии моксонидином нами выявлено значительное его повышение (НОМА IR $7,68 \pm 0,9$) у изучаемой категории пациентов. Тогда как на фоне шестимесячного приема моксонидина индекс НОМА IR достоверно снижался и к окончанию курса лечения составил $5,53 \pm 0,5$ ($p<0,05$).

Под влиянием шестимесячного приема моксонидина констатируется улучшение функционального состояния почек (у всех пациенток включенных в исследование исходно определялась микроальбуминурия). Через 6 месяцев терапии микроальбуминурия снизилась с $190,9 \pm 19,1$ до $95,5 \pm 11,1$ мг/сутки ($p<0,01$). Через 6 месяцев приема моксонидина эффективный почечный плазмоток составил $522,4 \pm 24,4$ мл/мин, что достоверно выше исходных значений — $409,2 \pm 26,8$ мл/мин ($p<0,05$). Прежде повышенный уровень В2-микроглобулина (отражающий функциональное состояние канальцевого аппарата почек) в плазме крови и моче статистически значимо снизился после шести месяцев терапии. Так, показатель В2-микроглобулина в крови снизился с

$6,2 \pm 0,55$ до $3,5 \pm 0,23$ мг/л ($p<0,05$), а в моче с $202,9 \pm 23,8$ до $111,9 \pm 19,9$ мкг/л ($p<0,01$).

Анализ биохимических параметров крови показал в целом метаболическую нейтральность препарата. Однако следует особо отметить достоверное снижение уровня триглицеридов ($p<0,05$) и тенденцию к снижению уровня общего холестерина крови на фоне приема препарата. Следует также отметить и достоверное снижение массы тела на фоне приема моксонидина ($33,1 \pm 1,1$ — $28,4 \pm 0,9$ кг/м²; $p<0,05$). Данное обстоятельство можно объяснить тем, что пациентки включенные в исследование достаточно четко соблюдали рекомендации по режиму питания, однако, на наш взгляд, стоит продолжить исследования в данном направлении, так как в современной литературе появились сообщения о снижении уровня лептина на фоне приема моксонидина, который непосредственно может влиять на пищевое поведение и массу тела [13].

Выводы

1. Моксонидин способствует снижению гиперактивности симпатической нервной системы и инсулинорезистентности у больных с менопаузальным метаболическим синдромом, благоприятно влияет на углеводный обмен и липидный спектр крови.

2. Пролонгированная терапия моксонидином пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом способствует улучшению показателей суточного мониторинга АД: среднесуточных значений систолического АД, среднесуточных значений диастолического АД, величины утреннего подъема АД, вариабельности АД, индекса времени гипертензии. Отмечается нормализация суточных профилей АД.

3. Моксонидин улучшает состояние системной и микроциркуляторной гемодинамики у больных менопаузальным метаболическим синдромом. На фоне пролонгированного приема моксонидина происходит уменьшение периваскулярного отека, сокращается площадь ишемического «запустения» перилимба, возрастает скорость микроциркуляторного кровотока, разрешается «сладж-синдром», уменьшается число интраваскулярных агрегатов.

4. Терапия моксонидином уменьшает микроальбуминурию, тем самым оказывает нефропротективный эффект.

Таким образом, препарат моксонидин («Физиотенз», фирма «Solvay Pharma») может быть рекомендован в качестве базового терапевтического средства коррекции артериального давления у больных с менопаузальным метаболическим синдромом.

Литература

- Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. - СПб, 1999. - 208 с.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению// РМЖ. - 2001. - № 2. - Р. 56–61
- Григорян О.Р. Коррекция инсулинорезистентности в гинекологической практике. - Москва. 2001. - 76 с.
- Подзолков В.И., Хомицкая Ю.В., Можарова Л.Г. Менопаузальный метаболический синдром как один из аспектов сердечно-сосудистых заболеваний// Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2004. - № 3 (6). - Р. 290–294
- Answell D.F., Oparil S. The metabolic syndrome in postmenopausal women// <http://www.con-temporaryobgyn.net/>. - 2003.
- Caihou D.F., Oparil S. The sexual dimorphism of High blood pressure// *Cardiol Rev.* - 1998. - Vol. 6/ - № 6 - Р. 356–363
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause// *J Clin Endocrinol Metab.* - 2003. - Vol 88 - Р. 2404–241
- Edmunds E, Lip GY. Cardiovascular risk in women: the cardiologist perspective// *QJM.* - 2000. - Vol. 93(3) - Р. 135–145
- Kaplan NM. Lifestyle modifications for prevention and treatment of hypertension// *J. Clin Hypertens.* - 2004. - № 6 (12). - Р. 716–719
- Steven M. Et al. Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study // *Diabetes Care.* - 1997. - Vol. 20. - № 7. - Р. 1087–1099
- Spenser CP, Grodskland IF et al. Is there a menopausal metabolic syndrome?// *Gynecol. Endocrinol.* - 1997. - №. 11. - Р. 341–355
- Wilson PW, Kannell WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease// *Arch Intern Med.* - 1999. - Vol. 159. - Р. 1104–1109.
- A.F. Sanjullani, V. Genelhu de Abreu, J.Uelers Braga, E.A. Francischetti. Влияние моксонидина на симпатическую нервную систему, артериальное давление, активность ренина плазмы, альдостерон, лептин и метаболический профиль препарата у больных артериальной гипертензией с ожирением// *Обзоры клинической кардиологии. Международный медицинский бюллетень*. - 2006. - № 5. - С. 11–22