

Артериальная гипертензия на фоне избыточного веса: особенности терапевтического подхода

Мычка В.Б., Масенко В.П., Чазова И.Е.

Институт Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский Кардиологический Научно-производственный комплекс МЗ РФ (генеральный директор – академик РАН Чазов Е.И.)

Ключевым механизмом в патогенезе метаболического синдрома (МС) является инсулинорезистентность (ИР), которая запускает развитие, как метаболических нарушений, так и сердечно-сосудистых. Между ИР и артериальной гипертензией существует тесная патогенетическая взаимосвязь. ИР и компенсаторная гиперинсулиемия (ГИ) вызывают дисфункцию эндотелия сосудов, повышение активности симпатической нервной системы (СНС), нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах, что приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и таким образом к развитию АГ [1]. С другой стороны АГ может быть причиной развития МС или его прогрессирования. На ранних стадиях развития АГ повышенная активность СНС вторично может индуцировать ИР [2]. При длительном течении АГ приводит к хроническому снижению периферического кровотока, вследствие повышенного общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Это также может снижать утилизацию глюкозы тканями, что повлечет за собой компенсаторную ГИ, а затем и ИР.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. Одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД – менее 140/90 мм. рт. ст. (и для больных СД – менее 130/80 мм. рт. ст.), так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена.

Единственным антигипертензивным препаратом, в инструкции по применению которого указано о его способности повышать чувствительность к инсулину,

является агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (Физиотенз).

Имидазолиновые рецепторы первого типа были идентифицированы в вентролатеральной зоне продолговатого мозга, которая является ключевым центром регуляции потока симпатических импульсов из ЦНС, и, тем самым, центром поддержания артериального давления [3]. Избирательность моксонидина по отношению к имидазолиновым рецепторам примерно в 70 раз превосходит его избирательность по отношению к $\alpha 2$ – адренорецепторам, в то время как релменидин менее избирателен [4]. Точно установлено, что именно взаимодействие с $\alpha 2$ - адренорецепторами в зонах ствола мозга, расположенных вне вентролатеральной зоны продолговатого мозга, а также в слюнных железах, обуславливает такие побочные эффекты как сухость во рту, седативные реакции, характерные для симпатолитиков 1-го и 2-го поколения (резерпин, метилдопа, клонидин). Поэтому у агонистов имидазолиновых рецепторов, особенно у моксонидина, они выражены минимально [5].

Кроме того, как было сказано выше, в патогенезе АГ у больных с МС важную роль играет повышение активности СНС. А моксонидин, стимулируя имидазолиновые рецепторы, способствует снижению повышенной активации СНС, что в свою очередь приводит к уменьшению секреции норадреналина и, таким образом, к вазодилатации [6].

Это с одной стороны может вызывать снижение АД, а с другой стороны повышение утилизации глюкозы и ТГ периферическими тканями. Кроме того, уменьшение активации СНС может способствовать восстановлению секреции инсулина [7]. Сведения о таких сосудистых и метаболических эффектах моксонидина послужили основанием для проведения исследования, цель которого заключалась в оценке влияния терапии моксонидином на суточный профиль АД, чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе, показатели углеводного, липидного обмена и функцию эндотелия сосудов у больных с МС и АГ I степени.

Материалы и методы

Обязательным условием включения пациентов в исследование по изучению эффективности моксонидина являлось наличие нарушенной толерантности к глюкозе, ожирения, признаков нарушения липидного обмена и АГ I

степени. В исследовании принимали участие 20 пациентов (8 мужчин и 12 женщин) в возрасте $44,85 \pm 5,87$ лет, длительностью АГ — $2,8 \pm 3,3$ лет. Клиническое САД и ДАД исходно составляло — $158,3 \pm 1,2$ мм.рт.ст. и $96,3 \pm 1,7$ мм.рт.ст. соответственно. Уровень глюкозы натощак и гликированного гемоглобина составлял в среднем — $6,41 \pm 0,98$ ммоль/л и $6,29 \pm 0,59\%$. Все пациенты имели признаки абдоминального ожирения: вес — $102, \pm 98$ кг, ИМТ $37,13 \pm 3,83$ кг/м², ОТ — $114,7 \pm 2,1$ см, ОТ/ОБ — $0,98 \pm 0,03$. Все больные принимали моксонидин в дозе 0,4 мг в сутки.

До начала исследования и через 12 недель у пациентов собирали полный анамнез, проводили физикальный осмотр и антропометрическое обследование: измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер. Характер распределения жировой ткани оценивали по отношению ОТ/ОБ. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле. Значение ИМТ менее 25 кг/м² считалось показателем нормальной массы тела, а ИМТ более 30 кг/м² — критерием диагностики ожирения, промежуточные значения рассматривались как показатель избыточной массы тела. Проводили биохимическое исследование крови (общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, глюкоза, мочевиная кислота, АСТ, АЛТ, общий билирубин, креатинин, общий белок) и пероральный тест толерантности к глюкозе с определением уровней глюкозы, эндогенного инсулина и С-пептида, а также измеряли АД клиническим методом Короткова и проводили СМАД. Определение показателей суточного профиля АД методом СМАД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора «АВРМ» (Meditech, Венгрия), который автоматически измерял и сохранял в памяти величины АД на протяжении 24–26 часов с интервалами 15 минут днем (с 7 до 23 часов) и 30 минут ночью (с 23 до 7 часов).

Содержание общего ХС и ТГ (в сыворотке крови) и ХС ЛПВП определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы «DIASYS» (Германия). Результаты выражали в ммоль/л. Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда и соавт.: ХС ЛПНП = общий ХС - (ТГ/2,2 + ХС ЛПВП), где ТГ/2,2 = ХС ЛПОНП.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли с использованием наборов «Glycated Hemoglobin» фирмы «Abbot» (США). Результаты выражали в %.

Уровни инсулина и С-пептида определяли иммунорадиоиметрическим методом с использованием наборов INSU-LIN IRMA и С-PEPTIDE RIA фирмы «LABODIA» (Швейцария). Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора «Glucose GOD-PAР» (фирма «Roche»).

Для оценки действия инсулина рассчитывался гликемический индекс по отношению концентрации глюкозы в крови натощак (в ммоль/л) к уровню ИРИ натощак (в мкМЕ/мл). Значение индекса менее 0,33 рассматривалось как косвенный признак наличия ИР.

Определение уровня эндотелина — 1 (ЭТ-1) проводилось радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирмы Amersham (Англия).

Определение ТхВ₂ проводилось радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирмы Amersham (Англия).

Определение нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃) как продуктов метаболизма оксида азота (NO) проводилось

Показатель	До	После	Δ	P
САД макс	185,8±25,6	163±14,0	-22,3±12,1	Нд
САД средн	148,6±12,1	140,2±9,8	-8,4±2,8	Нд
САД миним	124,6±11,5	115,2±5,8	-9,3±6,2	Нд
ИБ САД	61,3±28,4	46±28,9	-15,3±0,5	Нд
ИП САД	294,4±188,9	148,6±158,4	-146,3±30,5	Нд
ДАД макс	107,7±18,8	98,6±11,2	-9,2±7,4	Нд
ДАД средн	83,9±9,2	83,8±5,8	-0,1±3,3	Нд
ДАД миним	64,8±10,4	60,8±7,0	-1,3±2,8	Нд
ИБ ДАД	30,7±28,8	24±21,3	-6,4±7,3	0,05
ИП ДАД	79,1±100,9	50,4±1,5	-29,8±95,2	0,05
СрАД макс	131,6±20,3	116,4±10,6	-15,2±10,2	Нд
СрАД средн	107±7,7	102,6±6,4	-5,4±1,3	0,05
СрАД миним	86,7±9,9	80±6,4	-6,9±3,2	Нд
ИБ срАД	41,4±28,3	30,6±29,6	-11,4±1,3	Нд
ИП срАД	121,8±133,2	68±93,5	-53±30,4	Нд
STD САД	15,3±4,1	13,4±4,3	-2,1±0,3	Нд
STD ДАД	10,9±3,6	10,2±4,3	-0,7±1,3	Нд
STD срАД	11,3±3,9	10,2±4,1	-1,2±0,2	Нд

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Shimadzu (Япония).

Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistica 5». Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий оценивали по критерию Wilcoxon. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

По данным офисного измерения АД целевого уровня менее 140/80 мм. рт. ст. удалось достичь у 90% больных.

Результаты СМАД показали достоверное снижение средних и максимальных показателей САД и ДАД в дневное время (Таблица 1). В ночное время суток не получено достоверной динамики показателей СМАД. Однако выявлено повышение суточного индекса САД, что говорит об улучшении суточного профиля САД на фоне приема моксонидина (Таблица 2). Частота сердечных сокращений до начала терапии и после достоверно не менялась.

Через 12 недель от начала лечения отмечалось достоверное снижение массы тела и соответственно ИМТ (Рисунок 1). Вес снизился с $102,98 \pm 18,98$ кг до $99,1 \pm 14,68$ кг ($p < 0,05$), ИМТ с $37,13 \pm 3,84$ кг до $35,83 \pm 3,24$ кг ($p < 0,05$).

Уровень глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой существенно не изменился, составляя $6,41 \pm 0,98$ ммоль/л и $6,58 \pm 1,33$ ммоль/л, и $10,65 \pm 2,07$ ммоль/л и $10,3 \pm 4,1$ ммоль/л соответственно. Не изменился и уровень инсулина как натощак, так и постпрандиальный ($21,72 \pm 16,71$ мкМЕ/мл, $22,89 \pm 21,53$ мкМЕ/мл и $87,86 \pm 56,68$ мкМЕ/мл, $63,89 \pm 32,03$ мкМЕ/мл соответственно). На фоне терапии моксонидином уровень гликированного гемоглобина также значимо не изменился, составляя $6,29 \pm 0,59\%$ и $6,23 \pm 0,36\%$ соответственно. Однако, повысился гликемический индекс (Рисунок 2), харак-

Таблица 2

Динамика показателей СМАД на фоне терапии моксонидином (ночные часы)

Показатель	До	После	Δ	P
САД макс	154,3±18,3	154,8±22,6	-0,5±5,3	Нд
САД средн	130,2±11,1	131,3±17,9	-1,1±6,7	Нд
САД миним	112±10,4	110±15,5	2,1±4,7	Нд
ИБ САД	70,2±26,8	71,5±33,3	-1,5±7,3	Нд
ИП САД	293,4±209,7	354,8±329	-61±120,4	Нд
ДАД макс	99,8±10,3	90,8±18	-8,9±7,8	Нд
ДАД средн	73±7,3	73±11,9	-0,1±4,6	Нд
ДАД миним	56±8,7	57,5±10,9	-1,5±2,7	Нд
ИБ ДАД	24,4±21,9	24,5±32,5	-1,2±11,4	Нд
ИП ДАД	50±46,1	76,7±108,1	-26,3±62,2	Нд
СрАД макс	116,4±12,5	111,4±19,5	-5,1±2,8	Нд
СрАД средн	92±8,6	92,4±13,5	-0,6±5,3	Нд
СрАДминим	76±10,6	76±11,9	-0,1±1,2	Нд
ИБ срАД	47,4±33,8	57,3±43,1	-10,3±10,4	Нд
ИП срАД	98,2±92,1	142,3±184,8	-44,1±92,3	Нд
STD САД	14±3,2	11,9±2,7	3,1±1,5	Нд
STD ДАД	11,4±1,3	10,1±2,3	1,3±1,3	Нд
STD СрАД	10,6±3,1	10,2±2,9	0,4±0,2	Нд
СИ САД	8,2±5,5	11,7±7,7	-3,7±2,3	Нд
СИ ДАД	12,4±7,5	13,1±8,5	-1,1±1	Нд
СИ СрАД	10,2±7,1	12,4±8,1	-2,1±1,8	Нд

теризующий косвенно чувствительность тканей к инсулину с $0,32 \pm 0,02$ до $0,44 \pm 0,08$ ($p < 0,05$).

Наряду с повышением показателя чувствительности к инсулину было выявлено достоверное улучшение показателей липидного обмена. Уровень общего ХС достоверно снизился с $6,27 \pm 1,24$ ммоль/л ($p < 0,05$) до $5,8 \pm 1,18$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛПНП с $5,56 \pm 1,08$ ммоль/л до $5,03 \pm 1,44$ ммоль/л ТГ с $2,5 \pm 1,58$ ммоль/л до $1,92 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень ХС ЛПВП на фоне терапии моксонидином не претерпел изменений ($1,29 \pm 0,33$ ммоль/л и $1,27 \pm 0,32$ ммоль/л) (рисунок 3).

До лечения у всех больных уровни эндотелиальных вазоконстрикторов – эндотелина (ЭТ-1) и тромбосана (ТхВ2) были повышены по сравнению с контрольной группой, а уровень вазодилатора оксида азота (NO₃) снижен.

16-недельная монотерапия моксонидином привела к достоверному снижению уровня эндотелина с $13,1 \pm 1,7$ до $9,9 \pm 1,6$ фмоль/мл ($p < 0,05$) (Рисунок 3), тромбосана с $356,7 \pm 12,9$ до $157,3 \pm 13,2$ пг/мл ($p < 0,05$) (Рисунок 4) и повышению оксида азота с $21,6 \pm 1,7$ до $32,0 \pm 2,0$ мкМ/л ($p < 0,05$) (Рисунок 5).

Исходно у 11 человек зафиксировано повышение уровня лептина по сравнению с контрольной группой. 16-недельная терапия моксонидином привела к снижению уровня лептина у 9 человек, составлявшему до лечения $25,9 \pm 1,7$ нг/мл, а после лечения – $21,9 \pm 1,5$ нг/мл ($p < 0,05$) (рисунок 6).

На протяжении всего исследования ни у одного пациента не отмечалось побочных реакций и нежелательных явлений. Переносимость моксонидина в дозе 0,4 мг в сутки была хорошей.

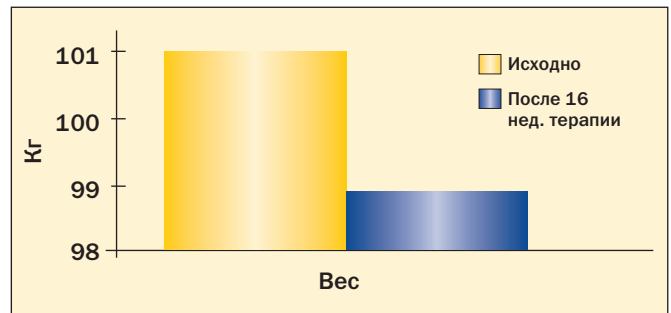


Рисунок 1. Динамика веса на фоне терапии моксонидином.

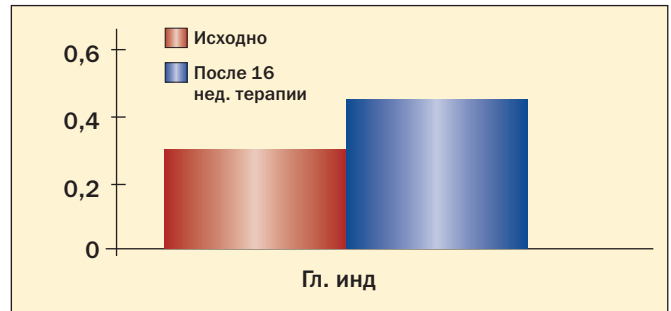


Рисунок 2. Динамика гликемического индекса на фоне терапии моксонидином.

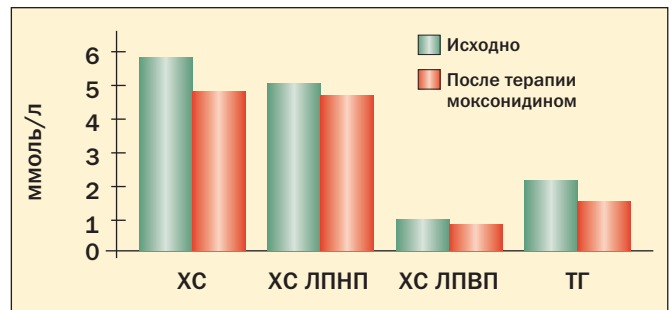


Рисунок 3. Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии моксонидином.

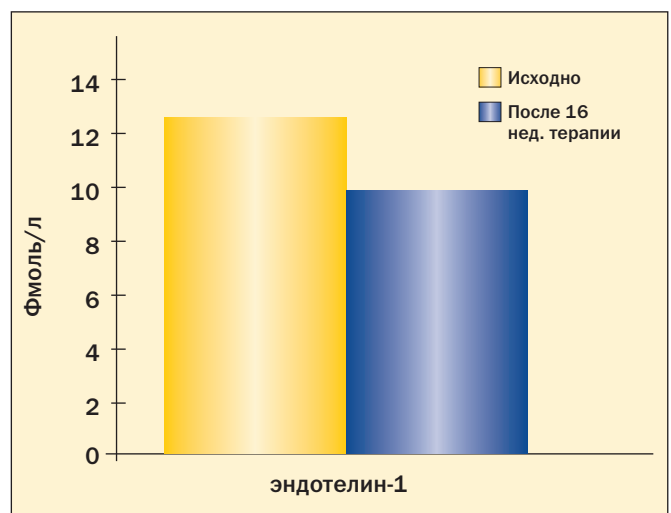


Рисунок 4. Динамика метаболита эндотелина-1 на фоне терапии моксонидином.

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали достаточный гипотензивный эффект моксонидина и улучшение суточного профиля АД у больных с мягкой АГ, ожирением и нарушенной толерантностью к углеводам. У 90% пациентов удалось достичь целевого уровня АД.

Клиническая эффективность моксонидина была доказана целым рядом работ. В одной из них сравнивалась эффективность и переносимость его с гидрохлортиазидом, результаты которой показали, что оба препарата были одинаково эффективны в плане снижения АД [8]. Моксонидин сравнивался с β -блокатором атенололом. Оба препарата эффективно снижали АД. Синдрома отмены не наблюдалось [9]. Сравнительное исследование моксонидина и каптоприла показало идентичную антигипертензивную активность исследуемых препаратов [10]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании моксонидин сравнивался с еще одним ингибитором АПФ – эналаприлом. Моксонидин и эналаприл были в равной степени эффективны в плане снижения АД клинического, а также среднесуточной величины АД, определяемой на основании 24-часового мониторинга [11]. Проводилось также сравнение моксонидина и антагониста кальция нифедипина в рандомизированном двойном слепом исследовании. Препараты были схожи по антигипертензивной эффективности и числу «ответчиков» на проводимое лечение [12]. Эффективность моксонидина была подтверждена также в долгосрочных исследованиях. Исследование TOPIC показало высокую клиническую эффективность моксонидина, который вызывал выраженное снижение АД более чем у половины пациентов при назначении в качестве монотерапии [13].

По результатам нашей работы не получено существенно изменения показателей углеводного обмена на фоне применения моксонидина, что вероятно связано с непродолжительным сроком лечения. Однако, значительно повысился индекс, характеризующий чувствительность тканей к инсулину, что вполне согласуется с имеющимися в литературе данными [14, 15]. Кроме того, было выявлено достоверное улучшение показателей липидного обмена – снижение уровня общего ХС на 8%, ХС ЛПНП на 9% и ТГ на 24%, что может свидетельствовать в пользу повышения чувствительности к инсулину. Существуют данные литературы об аналогичном влиянии моксонидина на липидный обмен [16].

Снижение ИР является важной особенностью действия моксонидина помимо его основного – антигипертензивного эффекта. Последнее обусловлено тем, что данный препарат уменьшает симпатическую активность, что ведет к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинрезистентных (тип II В) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы [17]. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля. Отсутствие значимой динамики глюкозы в крови на фоне терапии моксонидином у больных с МС в нашем исследовании при том, что значительно улучшились показатели чувствительности к инсулину и липидного обмена позволяет предположить, что липидный обмен гораздо быстрее реагирует на изменение чувствительности к инсулину, чем углеводный. Эти предположения подтверждаются нашими собственными исследованиями, опубликованными ранее [18].

Способность моксонидина повышать чувствительность к инсулину была показана как в экспериментальных работах [19,20], так и в ряде клинических исследований [21]. Повышение чувствительности к инсулину на фоне лечения моксонидином было также продемонстрировано в ра-

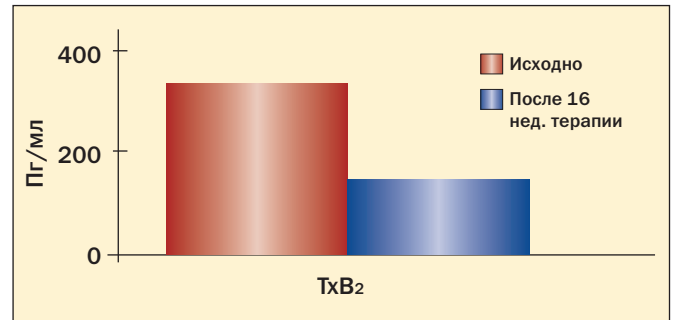


Рисунок 5. Динамика метаболита тромбксана В2 на фоне терапии моксонидино.

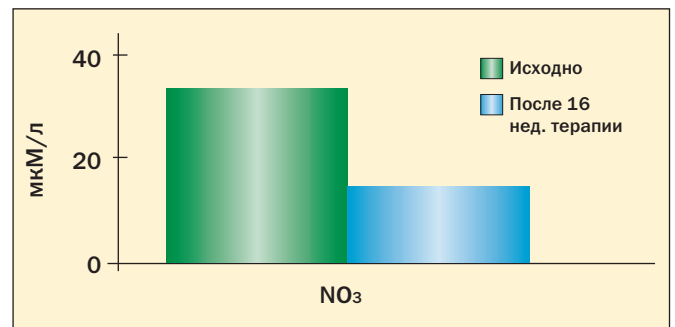


Рисунок 6. Динамика метаболита NO на фоне терапии моксонидином.

боте Алмазова В.А. с соавторами [22,23]. В многоцентровом исследовании АЛМАЗ сравнивали эффективность моксонидина и метформина [24]. Было показано, что антигипертензивный препарат – моксонидин повышал чувствительность к инсулину также эффективно, как сахаропонижающий – метформин, чье действие непосредственно связано с воздействием на этот параметр (Рис. 8).

Улучшение эндотелиальной функции, которое мы отметили у больных с МС, принимавших моксонидин, очевидно обусловлено повышением чувствительности к инсулину. Известно, что эндотелий сосудов является главным органом-мишенью в условиях ИР. При этом уменьшается выработка эндотелием вазодилатора – оксида азота и повышается секреция вазоконстрикторов эндотелина и тромбксана. В нашей работе на фоне применения моксонидина существенно снизился уровень вазоконстрикторов – метаболитов эндотелина и тромбксана и повысился уровень метаболитов мощного вазодилатора – оксида азота.

Повышением чувствительности к инсулину, вероятно, можно также объяснить достоверное снижение массы тела, в среднем на 2 кг, которое было отмечено, как в

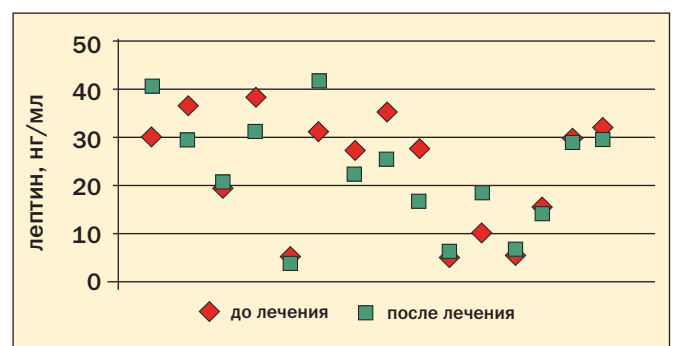


Рисунок 7. Динамика уровня лептина на фоне монотерапии моксонидином у пациентов с МС, P>0,05.

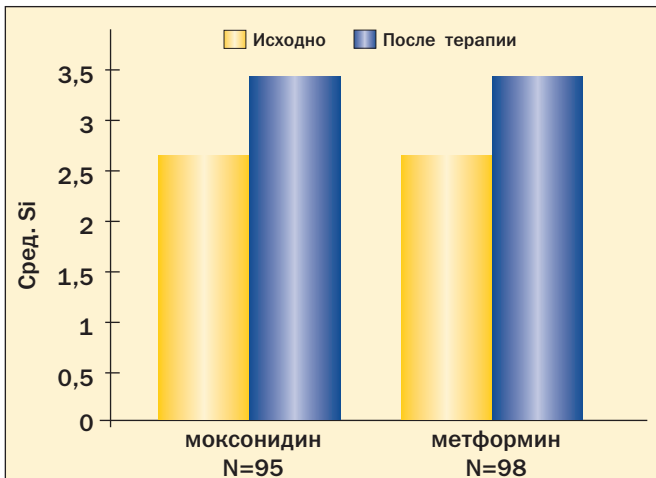


Рисунок 8. Динамика индекса чувствительности к инсулину на фоне терапии моксонидином и метформинном.

нашей работе, так и в исследовании АЛМАЗ. Интересной находкой нашего исследования является то, что на фоне терапии моксонидином снижался уровень лептина, гормона, секретируемого адипоцитами висцеральной жировой ткани. Как известно его уровень обычно повышается у больных с ожирением. Лептин, подобно инсулину влияя на центральные механизмы, приводит к повышению активности СНС. В многоцентровом исследовании SAMUS, которое проводилось в Германии с участием более 4000 пациентов с МС и АГ было также, как и в нашем исследовании, наряду с повышением чувствительности к инсулину, улучшением показателей углеводного и липидного обмена отмечено снижение массы тела и уровня лептина [25,26].

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что терапия моксонидином больных с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, дислипидемией и АГ, то есть с МС, привела к достоверному улучшению чувствительности к инсулину, большинства показателей липидного обмена, функции эндотелия сосудов, снижению массы тела и уровня лептина в крови наряду с хорошим гипотензивным эффектом. Другими словами моксонидин оказал положительное влияние практически на все проявления МС. Не случайно в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии показанием для назначения моксонидина для лечения АГ является наличие у больных МС и СД.

Выводы:

1. Терапия моксонидином больных с МС и АГ 1 степени привела к улучшению суточного профиля и достижению целевого уровня АД (менее 140/90 мм. рт. ст.) у 90% пациентов.
2. На фоне терапии моксонидином значительно снизилась масса тела у больных с МС и АГ, в среднем на 2 кг за 16 недель.
3. Моксонидин вызвал повышение чувствительности периферических тканей к инсулину у больных с МС и АГ.
4. Лечение моксонидином больных с МС и АГ сопровождалось снижением уровня общего ХС на 8%, ХС ЛПНП на 9% и ТГ на 24%.
5. Применение моксонидина у больных с МС и АГ привело к существенному улучшению функции эндотелия сосудов.
6. На фоне лечения моксонидином у больных с МС и АГ значительно снизился уровень лептина в крови.

Литература

1. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Shahab ST, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9:983-6.
2. Reaven GM, Lithel H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374-81
3. Ermsberger P, Damon TH, Graff LM, Shafer SG, Christen MO. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I1- imidazoline sites. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 624: 172-92.
4. Van Zwieten PA. Central imidazoline (I1) receptors as targets of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. *J Hypertens* 1997; 15: 117-25
5. Likungu J, Molderings GL, Gothert M. Presynaptic imidazoline receptors and alpha2-adrenoceptors in the human heart: discrimination by anclonidine and moxonidine. *Nauyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996; 354: 689-92.
5. Wimann H.- J., Rudolph M. Clinical pharmacokinetics of moxonidine. *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1992. – Vol. 20. – p.p. S37 – S 41.
6. Haenni A., Lithel H. Moxonidine improves insulin resistance in obese, insulin-resistant patients with moxonidine. *J Hypertens* 1999; 17 (suppl): S24 – S35.
7. Mitrovic V et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drug Ther* 1991; 5:967-72.
8. Frei M, Kuster L, Gardosh von Krosigh P-P, Koch HF. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, 24 (Suppl 1): S25-S28.
9. Prichard BNC, Simmons R, Rooks M, Haworth DA and al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992, 24 (Suppl 4): S45-S49.
10. Kraft K, Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, 24 (Suppl 1): S29-S33.
11. Kupperts HE et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 93-7.
12. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992, 20 (Suppl 4): S42-S44.
13. Waters J, Ashford J, Jager B et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC Study. *J. Clinical Basic Cardiol.*, 1999, 2:219-224.
14. Rosen P, Ohly P, Gleichman H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose fed rat. *J Hypertens* 1997 ; 15 (Suppl): S31-S38.
15. Lithel H. Selective improvement in insulin sensitivity with moxonidine Report from Satellite Symposium of XIX Congress of Eur. Soc. Cardiology. Stockholm. 1997, 1-8.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
17. Ermsberger P., Ishizuka T., Liu S., et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *J. Pharmac Exp Therap.* – 1999. – Vol. 288. – p.p. 139 – 147.
18. И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
19. Freidman J.E., Ishizuka T., Liu S. Antihyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects of obese spontaneously hypertensive rats. *Blood pressure.* – 1998. – Vol. 7 (suppl 3). – p.p. 32 – 39.
20. Ermsberger P., Ishizuka T., Liu S., et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *J. Pharmac Exp Therap.* – 1999. – Vol. 288. – p.p. 139 – 147.
21. Haenni A., Lithel H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin – resistant hypertensives. *J Hypertension.* – 1999. – Vol. 17 (suppl 3). - p.p. S29 – S39.
22. Алмазов В. А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. с соавт. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности. *Тер. Архив* 1999; 10: 20-24.
23. Соколова Л.А., Русанов О.А., Винник Т.А. с соавт. Влияние моксонидина на показатели геодинамики и уровень инсулина крови у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты 6 - месячной терапии). – Артериальная гипертензия. – 2000. – Том 6 (1). – с.с. 59 – 62.
24. D. John Betteridge Risk Management with Moxonidine: Focus on ALMAZ and Other Trials in Insulin Resistance, ESC 2004
25. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study *J Hum Hypertens.* 2004 Sep; 18 (9):669-75.
26. A. F. Sanjuliani, V. Genelhu de Abreu, J. Ueleres Braga, E. A. Francischetti Effects of Moxonidine on the Sympathetic Nervous System, Blood Pressure, Plasma Renin Activity, Plasma Aldosterone, Leptin, and Metabolic Profile in Obese Hypertensive Patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2004; 7 (Issue 1-4), 19-25