Новые аспекты использования моксонидина у пациенток с артериальной гипертензией в постменопаузе

Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

Представлен обзор современной литературы, касающейся новых аспектов применения моксонидина у больных артериальной гипертензией. Особое внимание уделяется проблеме сосудистого старения, биологии теломер, инсулинорезистентности и кальций-фосфорному гомеостазу. Рассматриваются возможные пути воздействия на эти процессы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная жесткость, длина теломер, инсулинорезистентность, моксонидин, костный метаболизм, остеопения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 73–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-73-77>

Поступила 23/10-2014

Принята к публикации 28/10-2014

New aspects of moxonidine usage in female patients with arterial hypertension and postmenopause

Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N., Strajesko I. D.

FSBI “State Scientific-Research Centre for Preventive Medicine” of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The review of a new data is provided related to novel aspects of moxonidine use in the patients with arterial hypertension. The main attention is paid to the problem of vascular ageing, telomere biology, insulin resistance and calcium-phosphorus homeostasis. The possible ways to influence this processes are discussed.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, telomere length, insulin resistance, bone metabolism, osteopenia.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13(6): 73–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-73-77>

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, ГМК — гладкомышечные клетки, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — инсулинорезистентность, МПК — минеральная плотность кости, САС — симпатно-адреналовая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, TERC — теломеразная РНК, TERT — теломеразная обратная транскриптаза.

Артериальная гипертензия — важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным фактором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что доказано многочисленными исследованиями [1]. АГ повышает риск развития инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), недостаточности кровообращения. По данным ВОЗ, 7,5 млн. случаев смерти в год (~12,8%) обусловлены АГ. В 2008г распространенность АГ среди взрослого населения в возрасте >25 лет составила ~40% [1]. В Российской Федерации вклад ССЗ в общую смертность составляет 57%, и в 35,5% случаев главным фактором риска преждевременной смертности служит АГ [2].

Распространенность АГ у женщин >50 лет превосходит таковую у мужчин. Подобная тенденция

отмечается как в России, так и в других странах. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в г. Москве [3], были выявлены существенные, связанные с полом различия в возрастной динамике распространенности АГ — прогрессирующий рост частоты АГ у женщин >50 лет. В возрасте 20–69 лет АГ выявляют у каждого 5 мужчины и каждой 5 женщины — 22,3% и 21,8%, соответственно, но в 40–49 лет у мужчин этот показатель изменяется мало (32,8%–41,1%), а у женщин он продолжает увеличиваться — вдвое в возрасте 40–49 лет (34,7%) и втрое в 50–59 лет (57,6%).

Назначение антигипертензивной терапии (АГТ) и достижение целевых уровней артериального давления (АД) является стратегической задачей у пациентов с АГ. Целью АГТ является не только нормализация уровней АД, но и снижение заболеваемости и смертности от ССЗ, что, в свою очередь,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (903) 191-46-90

e-mail: katharina.gin@gmail.com

[Дудинская Е. Н.* — к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, Стражеско И. Д. — к.м.н., в.н.с. отдела].

уменьшает риск развития осложнений, и улучшает прогноз. При этом, выбирая антигипертензивный препарат, следует учитывать весь комплекс факторов риска, имеющихся у пациента.

Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки

Одним из других важнейших факторов риска является возраст. Возраст-ассоциированные изменения артерий создают благоприятную метаболически и ферментативно активную среду, которая способствует началу и прогрессированию заболевания сосудов. Основными изменениями являются: утолщение стенки артерий, развитие субклинического атеросклероза, кальцификация сосудов, повышение жесткости артерий. Известно, что повышение артериальной жесткости связано с утолщением комплекса интима-медиа, увеличением диаметра центральных артерий, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток (ГМК), увеличением содержания коллагена, деградацией эластина [4]. Чем сильнее выражены возрастные изменения в стенке сосуда, тем легче и быстрее развивается атеросклероз, АГ и другие патологические процессы, которые в свою очередь ускоряют возрастные изменения.

Эти изменения связаны как с генетическими особенностями, важнейшими из которых является длина теломер и активность фермента теломеразы, так и с показателями метаболического статуса, в первую очередь — инсулинорезистентностью (ИР), и с состоянием кальция-фосфорного обмена.

Показатели биологии теломер — маркеры биологического возраста сосудистой стенки

Изучение длины теломер и активности теломеразы в настоящее время считается важнейшими направлениями научного поиска в определении маркеров биологического возраста сосудов [5]. Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящие из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей TTAGGG. Теломеры, защищая линейные концы хромосом от деградации и слияния, поддерживают стабильность генома. Каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. После того, как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, т.е. ее неспособность к дальнейшему делению и репарации повреждений при сохранении метаболической активности. По мере увеличения в тканях с возрастом популяции старых (сенесцентных) клеток, функциональная способность этих тканей снижается, и начинает формироваться фенотип старения. Существующие данные позволяют судить о связи укорочения теломер с процессами сосудистого старения и развития ССЗ [6]. Короткие теломеры связаны с повышенной жесткостью артерий, ускоренным сосудистым старением,

риском развития ИБС. Поддерживает длину теломер фермент теломераза, которая достраивает теломерные повторы ДНК. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс, и относится к классу рибонуклеиновая кислота (РНК)-зависимых ДНК-полимераз или обратных транскриптаз. Она включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы [7, 8]. Высокая теломеразная активность наблюдается в эмбриональных, стволовых и раковых клетках, половых клетках человека в течение всей его жизни. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломеразы снижается, а теломеры начинают укорачиваться, т.е. с каждым делением такие клетки приближаются к состоянию старения. Эта картина характерна для большинства клеток эукариот. Однако и здесь есть редкие, но важные исключения. Теломеразная активность обнаруживается в таких “смертных” клетках, как макрофаги и лейкоциты [9].

Возможности влияния на процессы старения сосудистой стенки

Одной из насущных проблем представляется изучение возможностей влияния на процессы клеточного старения, перспектив использования регуляции клеточного старения в терапии возраст-ассоциированных заболеваний. Наибольший интерес в этой связи представляет регуляция активности теломеразы, которая обладает способностью не только поддерживать длину теломер, но и оказывать благотворное антиокислительное и антиапоптотическое действия, не связанные с регуляцией длины теломер. Результаты последних исследований показали, что теломеразу обнаруживают не только в ядре клеток, но и в митохондриях. Эта локализация может оказывать протективное действие, как на митохондрии, так и на клетку в целом в условиях стресса. TERT, находящаяся на митохондриях, в своей последовательности имеет N-концевой домен [10]. Благодаря этой последовательности, TERT способна перемещаться из ядра клеток в митохондрии при окислительном стрессе и связываться с митохондриальной ДНК. Наблюдения в некоторых лабораториях показывают, что митохондриальная теломераза уменьшает выработку активных форм кислорода, и защищает митохондриальную ДНК от повреждения [11, 12].

Нельзя исключить, что повышение активности теломеразы может быть перспективным направлением предупреждения возраст-ассоциированных изменений сосудов. Подтверждением возможности модулировать активность теломеразы могут служить работы, в которых показано положительное влияние физической активности и диеты с низким содержанием жира на активность теломеразы, вероятнее всего за счет снижения ИР [13]. Укорочение

теломер ускоряется под влиянием хронического воспаления и окислительного стресса [7]. В связи с этим становится понятно, почему по результатам некоторых работ у лиц с ИР теломеры короче [14].

Роль ИР в повышении артериальной жесткости

ИР может способствовать укорочению теломер в стволовых клетках и последующему снижению их функциональной способности за счет хронического воспаления. Об этом свидетельствуют некоторые клинические работы, демонстрирующие высокую корреляцию скорости укорочения теломер и ИР [9]. При этом сама ИР может быть результатом нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной невысокой длине теломер в стволовых клетках.

Возможно, именно ускоренное укорочение теломер в стволовых и прогениторных клетках объясняет, что хроническое воспаление и окислительный стресс являются общей патологической платформой большинства ССЗ и возрастных изменений сосудов. Но разрушительное воздействие ИР простирается шире, и затрагивает различные звенья сердечно-сосудистого континуума. Установлено, что ИР затрагивает ряд механизмов регуляции АД [15].

ИР может приводить к повышению жесткости артерий еще до развития нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета, что было показано в группе пожилых пациентов с АГ [16]. Это свидетельствует о существовании других, не связанных с накоплением конечных продуктов гликирования механизмов повышения артериальной жесткости на фоне ИР. ИР может вносить свой вклад в течение АГ и на более поздних этапах ее развития, в виде нарушений суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, т.е. к развитию ночной АГ [15].

Роль кальций-фосфорного гомеостаза в развитии возраст-ассоциированных изменений артерий

Патогенез кардиоваскулярной патологии, согласно некоторым исследованиям, в определенной мере связан с дефицитом витамина D [17, 18]. Прежде всего, это касается АГ, связь которой с низкой инсоляцией и пониженным уровнем витамина D в сыворотке крови была отмечена еще в 90-е годы XX века. В 1980г было установлено, что нарушения кальциевого гомеостаза могут быть вовлечены в механизм развития АГ и доказали существенное снижение экскреции кальция у пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой [19]. В 1990г было показано снижение уровня АД на фоне длительного приема солей кальция [20]. Колебания кальций-фосфорного гомеостаза играют важную роль в развитии возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки, в частности, ее кальцинировании. В ходе ряда исследова-

ний было установлено, что существует четкая обратная зависимость между степенью кальцинирования сосудов и уровнем минерализации костей. Это явление получило название “кальцификационного парадокса”. С выявлением ключевых белков, стимулирующих или ингибирующих внескелетную кальцификацию, стало понятно, что сосудистая кальцификация является не только пассивным процессом, обусловленным отложением кальция и фосфора, но и активным — протекающим с “оссификацией” сосудистых структур. Многочисленными авторами подтверждена ассоциация между остеопорозом, снижением минеральной плотности кости (МПК) и сосудистой кальцификацией в общей популяции [21].

Принимая во внимание результаты клинических и экспериментальных исследований в области клеточного и сосудистого старения и роли АГ в их усилении, хотелось бы использовать препараты для АГТ, которые не только снижали АД, но и благоприятно влияли бы на метаболический статус и кальций-фосфорный обмен. Особенно актуален такой подход у женщин после наступления менопаузы с наличием метаболических нарушений, риском остеопороза.

Потенциально таким препаратом мог бы стать моксонидин, агонист имидазолиновых рецепторов I₁ типа.

Плейотропные эффекты моксонидина, замедляющие процессы старения артериальной стенки

Моксонидин (Физиотенз, Эбботт) — антигипертензивный препарат, стимулирующий имидазолиновые рецепторы, расположенные в ростравентролатеральном отделе продолговатого мозга. Указанные рецепторы играют важную роль в центральной регуляции АД, модулируя активность симпато-адреналовой системы (САС) [22]. В настоящее время установлено, что патогенез атеросклероза, АГ, сердечной недостаточности, ИБС связаны с симпатической гиперактивностью. Она приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка, аритмиям, прогрессирующему поражению почек, развитию ИР [23].

Моксонидин в настоящее время является самым часто используемым симпатолитиком [24]. Это обусловлено не только его выраженным влиянием на АД, но дополнительными метаболическими свойствами. Несмотря на то, что он не входит в 1-ю линию АГТ, существует определенная категория пациентов, для которых моксонидин является препаратом выбора. По результатам клинических исследований, была показана бесспорная эффективность моксонидина в плане снижения АД и хорошая его переносимость, в частности у пожилых пациентов, а также практически полное отсутствие синдрома отмены. Моксонидин не влиял на ЧСС в покое, но предотвращал избыточную тахикардию при нагрузке.

В ряде клинических исследований была продемонстрирована высокая эффективность моксонидина не только в снижении АД, но и предотвращении развития ИР и нормализации метаболических нарушений, связанных с ней [25-30]. С уменьшением ИР, повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением активности САС связывают органопротективные эффекты моксонидина, в частности, кардио-, нефро- и вазопротективные [26, 27]. В настоящее время моксонидин все чаще применяется при сочетании АГ и метаболического синдрома. На фоне приема моксонидина показано повышение чувствительности тканей к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам [28]. В другом клиническом исследовании [29] у пациентов с мягкой АГ и ожирением, лечение хорошо переносилось, отказов от приема препарата не отмечено. Помимо достоверного антигипертензивного эффекта, моксонидин повышал индекс инсулиновой чувствительности в среднем на 11%.

В экспериментальном исследовании под влиянием моксонидина было показано снижение активности Na^+ -независимого Cl^- /бикарбонатного обменного протеина (АЕ-протеин), который имеет существенное значение в процессах жизнедеятельности остеокласта, основного участника процессов костной резорбции. Подавление активности АЕ-протеинов ингибирует остеокласт, и снижает процессы костной резорбции, а молекула моксонидина способствует снижению активности АЕ-протеина [31]. Таким образом, результаты экспериментальных работ показали возможности моксонидина ингибировать процессы костной резорбции путем влияния на активность остеокластов. В экспериментальных исследованиях также показана способность моксонидина замедлять потерю костной массы у лабораторных животных, что служит предпосылкой для клинического изучения влияния моксонидина на МПК [31]. Результаты проведенного недавно пилотного исследования подтвердили ранее полученные экспериментальные данные. Было показано достоверное снижение активности процессов костной резорбции в виде уменьшения концентрации маркера костной резорбции — С-концевого телопептида коллагена 1 типа Сtx, а также выявлена тенденция к увеличению МПК на фоне применения моксонидина [32]. Однако на сегодняшний день данных по влиянию моксонидина на параметры костного обмена и МПК недостаточно.

Несмотря на то, что многочисленные, экспериментальные, эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали эффективность

моксонидина в лечении АГ, возможность его влияния на ИР, костный метаболизм, ряд вопросов остается малоизученным: неизвестна связь с биологией теломер, не исследованы эффекты на костный метаболизм, мало изученно влияние моксонидина на возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки и опосредовано ли оно через снижение ИР и увеличение активности фермента теломеразы.

Не вызывает сомнений, что чрезвычайно перспективной областью для исследования является поиск эффективной терапии основных хронических неинфекционных заболеваний, нацеленной не только на лечение непосредственно заболевания, но и на замедление процессов старения. Возможный плеiotропный эффект моксонидина позволит снизить риск развития или прогрессирования остеопении, увеличения жесткости артериальной стенки и может стать дополнительным аргументом в пользу назначения данного препарата пациенткам с АГ.

На базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации открывается рандомизированное, открытое, одноцентровое клиническое исследование COMPASS (COMparative effects of Moxonidine and bisoprolol on bone metabolism, vascular and cellular markers of Ageing, blood pressure in hypertensive postmenopausal women).

Первичной целью исследования является изучить влияние моксонидина в сравнении с бисопрололом на уровень С-концевого телопептида коллагена 1 типа у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы. Вторичные цели исследования включают:

- изучить влияние моксонидина в сравнении с бисопрололом на процессы сосудистого и клеточного старения путем оценки динамики средних значений скорости распространения пульсовой волны и толщины комплекса интима-медиа;

- изучить влияние моксонидина в сравнении с бисопрололом на процессы клеточного старения по динамике изменения активности фермента теломеразы;

- изучить влияние моксонидина в сравнении с бисопрололом на уровень АД.

В исследование планируется включить >100 пациенток с остеопенией и эссенциальной АГ в период постменопаузы.

Результаты исследования помогут оптимизировать подходы к лечению пациенток с АГ и сопутствующей остеопенией в период постменопаузы, а также получить дополнительные данные о наличии связи между прогрессированием костной резорбции и увеличением жесткости артериальной стенки.

Литература

1. The world Atlas of prevention of cardiovascular diseases and controlling them. Edited by: Mendis S, Puska P, Norrving B. world health organization. Geneva 2013; 155 p. Russian (Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. Под ред.: Mendis S, Puska P, Norrving B. Всемирная организация здравоохранения. Женева 2013; 155 с).
2. Cardiovascular prevention. National recommendations. Developed by the Committee of experts of the all-Russian scientific society of cardiologists. Cardiovascular Therapy and Prevention 2011; 10(6), Supl. 2: 64 p. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6), Прил. 2: 64 с).
3. Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, taking antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation. Russ J Cardiol 2006; 4: 45-51. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения российской федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45-51).
4. Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11(4): 93-100. Russian (Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(4): 93-100).
5. Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2013; 10:274-83.
6. Rotar OP, Moguchaya YeV, Kostareva AA, et al. Telomeres: real association with cardio-vascular diseases or inflated expectations? Russian Medical J 2012; 34: 4-12. Russian (Ротарь О.П., Могучая Е.В., Костарева А.А. и др. Теломеры: реальная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями или чрезмерные надежды? РМЖ 2012; 34: 4-12).
7. Houben JM. Chronic oxidative stress and telomere shortening. Maastricht. 2010.
8. Rosenberger S, Ermler S, Greulich-Bode KM, et al. The role of telomeres and telomerase in cancer and aging. B.I.F. FUTURA 2005; 2: 5-10.
9. Epel E. How "Reversible" Is Telomeric Aging? Cancer Prev Res 2012; 5: 1163-8.
10. Santos JH, Meyer JN, Skorvaga M, et al. Mitochondrial hTERT exacerbates free-radical-mediated mtDNA damage. Aging Cell 2004; 3: 399-411.
11. Ahmed S, Passos JF, Birket MJ, et al. Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress. J Cell Sci 2008; 121: 1046-53.
12. Haendeler J, Drose S, Buchner N, et al. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 929-35.
13. Ornish D, Lin J, Daubenmier J, et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. Lancet Oncol 2008; 9(11):1048-57.
14. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. Circulation 2005; 111: 2171-7.
15. Vasan RS, Demissie S, Kimura M, et al. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117:1138-44.
16. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial Stiffness Is Related to Insulin Resistance in Nondiabetic Hypertensive Older Adults. J Clinical Endocrinol & Metabol 2005; 90(5): 2823-7.
17. Kosaku Nitta. Impact of Vitamin D Metabolism on Cardiovascular Disease. Int J Clinical Medicine 2011; 2: 531-7.
18. Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vitamin D role in arterial hypertension development. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; 11(3): 77-81. Russian (Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(3): 77-81).
19. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA. Does Vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. Int J Endocrinol 2010; 2010:1-11.
20. Zemel MB, Zemel PC, Bryg RJ, et al. Dietary calcium induces regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive non-insulin-dependent diabetic blacks. Am J Hypertens 1990; 3(6): 458-63.
21. Abedin M, Tintut Y, Demer L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. Atheroscler, Thromb, and Vasc Biol 2004; 24: 1164-70.
22. Edwards LP, Brown-Bryan TA, McLean L, Ernsberger P. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. Cardiovasc Ther 2012; 30(4):199-208.
23. The guidelines of the experts of the all-Russian scientific society of cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. The second revision. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 6 (Suppl. 2): 1-29. Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6 (Приложение 2): 1-29).
24. Alexanian LA, Policians OB. The Moxonidine in the modern treatment of cardiovascular diseases. Russian Medical Journal 2006; 4. Russian (Алексанян Л.А., Полосьянц О.Б. Моксонидин в современном лечении кардиоваскулярных заболеваний. Российский медицинский журнал 2006; 4).
25. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by sympatocoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 602-5.
26. Palkovits M, Šebeková K, Klenovics KS, et al. Neuronal activation in the central nervous system of rats in the initial stage of chronic kidney disease-modulatory effects of losartan and moxonidine. PLoS One 2013; 8(6): e66543.
27. Waters J, Ashford J, Jager BA, et al. Use of moxonidine as unital 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; 2: 219-24.
28. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. Hum Hypertens 2004; 18: 669-75.
29. Rapelli A. Hypertension and obesity in menopause. J Hypertens 2002; 20: S26-8.
30. Podzolkov VI, Bragina AE, Gladysheva EA. The role of moxonidine in combination antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome. Systemic hypertension 2008; 4: 37-9. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Гладышева Е.А. Роль моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом. Системные гипертензии 2008; 4: 37-9).
31. Rupp H, Eisele B, Ziegler D, et al. United States Patent. Method for the treatment of diseases requiring inhibition or reduction in the activity of pH value-regulating bicarbonate transporter proteins. US 7.309.706.B2. Dec 18, 2007.
32. Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Additional benefits of antihypertensive treatment with moxonidine in women with arterial hypertension in the postmenopausal period. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13(1): 8-15. Russian (Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Дополнительные преимущества антигипертензивной терапии моксонидином у женщин с артериальной гипертензией в период постменопаузы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(1): 8-15).