

Применение моксонидина и сочетания моксонидина с фуросемидом для оказания неотложной медицинской помощи при повышении артериального давления

В.В. Руксин¹, О.В. Гришин², М.М. Чирицо², Т.К. Фирсова², М.В. Онучин³

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Отделение скорой медицинской помощи поликлиники № 17, Санкт-Петербург, Россия

³ Отделение скорой медицинской помощи поликлиники № 8, Санкт-Петербург, Россия

Руксин В.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; Гришин О.В. — заведующий отделением скорой медицинской помощи поликлиники № 17; Чирицо М.М. — врач отделения скорой медицинской помощи поликлиники № 17; Фирсова Т.К. — врач отделения скорой медицинской помощи поликлиники № 17; Онучин М.В. — врач отделения скорой медицинской помощи поликлиники № 8.

Контактная информация: кафедра скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Кировная ул., д. 41, Санкт-Петербург, Россия, 191015. E-mail: ruksin@mail.ru (Руксин Виктор Викторович).

Резюме

У 184 больных с повышением артериального давления, не угрожающим жизни, изучали эффективность и безопасность моксонидина и сочетания моксонидина с фуросемидом. Моксонидин был эффективен у пациентов с симпатикотонией. Сочетание моксонидина с фуросемидом оказалось эффективным как у пациентов с симпатикотонией, так и у пациентов без повышения симпатической активности и вызывало меньше нежелательных явлений.

Ключевые слова: повышение артериального давления, неотложная медицинская помощь, моксонидин, фуросемид, сочетание препаратов.

Moxonidine monotherapy and moxonidine plus furosemide combination therapy in hypertensive emergencies

V. V. Ruksin¹, O. V. Grishin², M. M. Chiritzo², N. K. Firsova², M. V. Onuchin³

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

² Division of Emergency Medical Care, outpatient clinic № 17, St Petersburg, Russia

³ Division of Emergency Medical Care, outpatient clinic № 8, St Petersburg, Russia

Corresponding author: North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, the Department of Emergency Medical Care, 41 Kirochnaya st., St Petersburg, Russia, 191015. E-mail: ruksin@mail.ru (Viktor V. Ruksin, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Emergency Medical Care at North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov).

Abstract

The efficiency and safety of moxonidine and combination of moxonidine with furosemide were assessed on 184 patients with non-threatening hypertension. Moxonidine showed higher efficiency in patients with increased sympathetic tone. Administration of combination was equally effective in patients with and without sympathetic manifestations, and more rarely was associated with adverse effects.

Key words: hypertension, emergency medical care, moxonidine, furosemide, administration of pharmacological combination.

Статья поступила в редакцию: 15.12.13. и принята к печати: 26.12.13.

Введение

Неотложные состояния, связанные с повышением артериального давления (АД), являются одной из самых частых причин обращения за скорой медицинской помощью (СМП) и имеют тенденцию к увеличению [1].

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

В последние годы появилось немало публикаций о том, что применение нифедипина у пациентов с гипертензивными кризами следует ограничить из-за высокой частоты развития осложнений [4–5].

Эффективный и безопасный препарат клонидин [6–7] в нашей стране отнесен к группе контролируемых (учетных) лекарственных средств, что ограничивает возможность его применения. Для оказания неотложной медицинской помощи клонидин удалось полностью заменить селективным агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином, при этом моксонидин, как и клонидин, оказался эффективным преимущественно у пациентов с высокой симпатической активностью [8].

У пациентов без повышения симпатической активности эффективность моксонидина не всегда достаточна, и для ее увеличения представляется актуальным изучение возможности сочетанного применения моксонидина с таблетированной лекарственной формой фуросемида. Актуальность изучения именно этого сочетания обусловлена тем, что при внутривенном введении фуросемид (как дополнительный препарат) доказал свою эффективность в более тяжелых клинических ситуациях (в частности, при гипертензивных кризах, осложненных острой энцефалопатией или отеком легких).

Цель исследования — улучшение результатов оказания СМП при повышении АД, не угрожающем жизни.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность однократного сублингвального применения моксонидина с эффективностью комбинации моксонидина с фуросемидом при оказании неотложной медицинской помощи лицам с повышением АД.

2. Сравнить частоту нежелательных явлений после однократного применения моксонидина и при назначении сочетания моксонидина с фуросемидом.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов, обратившихся за неотложной медицинской помощью в связи с повышением АД.

В исследование не включали пациентов:

- с неотложными состояниями, угрожающими жизни;
- с нарушениями сердечного ритма или проводимости, не позволяющими оценить вариабельность синусового ритма;
- имеющих противопоказания к применяемым лекарственным средствам;
- принявших любые лекарственные препараты перед прибытием бригады скорой медицинской помощи.

Всего в исследование включили 184 больных. Исследование проведено на догоспитальном этапе.

АД измеряли исходно и через каждые 10 минут после сублингвального назначения лекарственных средств. Использовали метод Короткова, измерения проводили дважды, учитывали минимальные значения. Регистрацию показателей гемодинамики осуществляли до назначения лекарственных средств и после приема препаратов каждые 10 минут на протяжении первых 30 минут исследования, а по показаниям — дольше. Эффективным и безопасным считали снижение АД не менее чем на 15 %, но не более чем на 25 % от исходной величины, при условии полного исчезновения или значительного уменьшения выраженности имевшихся жалоб.

Повышение симпатической активности диагностировали по таким клиническим признакам, как возбуждение, гиперемия кожного покрова, сердцебиение, преимущественное повышение систолического АД с большой пульсовой разницей, учащение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Главными (определяющими) признаками были преимущественное повышение систолического АД и увеличение ЧСС. Как мы показали ранее, ЧСС выше 85 ударов в 1 минуту с высокой чувствительностью и высокой специфичностью свидетельствует о повышении симпатической активности [2].

У 76 больных непосредственно в процессе оказания неотложной медицинской помощи исследовали показатели вариабельности синусового ритма, которые регистрировали и оценивали согласно рекомендациям Международного общества по электрофизиологии [9] по 5-минутным записям кардиоинтервалов с помощью комплекса для автоматизированной интегральной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы «Кардиометр-МТ» (сертификат соответствия № РОСС RU. ME 95В 26374 от 22.04.2010 г.). Показатели вариабельности синусового ритма реги-

стрировали до назначения лекарственных средств и через 30 минут после их применения.

Антигипертензивные препараты назначали методом случайной выборки. Применяли 0,4 мг моксонидина (Физиотенз, Эбботт Лабораториз) и комбинацию 0,4 мг моксонидина с 40 мг фуросемида (Лазикс, Авестис Фарма).

В зависимости от назначенных антигипертензивных препаратов пациенты были разделены на две группы — лица, получившие моксонидин, и пациенты, получившие моксонидин с фуросемидом, — а в зависимости от симпатической активности — на подгруппу с исходной симпатикотонией и подгруппу без повышения симпатической активности.

Характеристика больных в группах и подгруппах представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, группы и подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности артериальной гипертензии.

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

Результаты и их обсуждение

Показатели вариабельности синусового ритма и их изменение после однократного применения моксонидина и сочетания моксонидина с фуросемидом представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что пациенты с симпатикотонией, диагностированной по клиническим признакам существенно отличались от пациентов без повышения симпатической активности по всем представленным показателям вариабельности синусового ритма.

Также из таблицы 2 видно, что у пациентов с симпатикотонией моксонидин и сочетание моксонидина с фуросемидом снижают симпатическую активность.

Это подтверждают и кривые изменения ЧСС, представленные на рисунке.

В то же время на рисунке видно, что у пациентов с высокой симпатической активностью ЧСС начинала снижаться сразу после приема моксонидина или моксонидина с фуросемидом.

У пациентов без симпатикотонии на 10-й минуте после приема моксонидина ЧСС значимо не снижалась, а после приема моксонидина с фуросемидом даже повышалась.

Эффективность применения моксонидина и сочетания моксонидина с фуросемидом представлена в таблицах 3 и 4.

Из таблицы 3 следует, что систолическое и диастолическое АД (как у пациентов с симпатикотонией, так и без таковой) наиболее эффективно снижает сочетание моксонидина с фуросемидом. Эта же таблица подтверждает наличие существенных различий ЧСС в зависимости от симпатической активности.

Эффективность моксонидина и сочетания моксонидина с фуросемидом представлена в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, при монотерапии моксонидин был эффективен у пациентов с симпатикотонией.

Сочетание базового антигипертензивного препарата моксонидина со вспомогательным препаратом фуросемидом оказалось эффективным как

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатель	Моксонидин		Моксонидин + фуросемид		Значимость различий
	АГ симп+ (n = 79)	АГ симп- (n = 58)	АГ симп+ (n = 17)	АГ симп- (n = 30)	
	1	2	3	4	
Женщины, абс. (%)	65 (82,3)	46 (79,3)	14 (82,4)	24 (80)	нз
Возраст, годы	67,1 ± 1,3 (64,4–69,8)	64,8 ± 1,6 (61,5–68,1)	69,2 ± 2,2 (63,1–72,4)	68,7 ± 2,4 (63,2–73,2)	нз
Длительность АГ, годы	21,8 ± 0,9 (19,7–23,8)	19,1 ± 1,3 (16,6–21,7)	22,1 ± 2,2 (17,3–27)	18,8 ± 1,8 (16–24,6)	нз

Примечание: АГ симп+ — артериальная гипертензия с симпатикотонией; АГ симп- — артериальная гипертензия без повышения симпатической активности; нз — различия незначимы.

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СИНУСОВОГО РИТМА

Показатель	Моксонидин		Моксонидин + фуросемид		p < 0,05
	АГ симп+ (n = 37)	АГ симп- (n = 24)	АГ симп+ (n = 6)	АГ симп- (n = 9)	
	1	2	3	4	
SDNN, усл. ед., до лечения	15,1 ± 0,9 (13,2–16,9)	27,4 ± 0,9 (25,4–29,4)	13,3 ± 0,2 (12,8–13,9)	35,6 ± 4,8 (24,4–46,7)	1–2; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4
SDNN, усл. ед., через 30 минут	19,5 ± 1,3 (16,7–22,3)	30,5 ± 0,9 (28,4–32,5)	22,9 ± 4,9 (10,1–35,7)	39,3 ± 10,1 (26,8–30,1)	1–2; 1–4; 2–3; 2–4
Процент изменения SDNN, через 30 минут	33,3 ± 1,8 (29,4–37,2)	10,7 ± 1,2 (8,2–13,3)	22,9 ± 4,9 (10,1–35,7)	3,3 ± 1,7 (4,5–15,4)	1–2; 1–4; 2–4; 3–4
HF, до лечения	13,2 ± 2,1 (8,8–17,5)	236,5 ± 89,1 (53,6–419,4)	6 ± 0,6 (4,4–7,6)	126 ± 36,5 (41,8–210,5)	1–2; 2–3
HF, через 30 минут после лечения	17,9 ± 4,8 (7,5–28,3)	346,8 ± 149,9 (33,1–660,5)	15,6 ± 0,8 (13,5–17,8)	103,4 ± 33,6 (25,9–181)	1–2
Процент изменения HF, через 30 минут	41,1 ± 4,6 (31,1–51)	23,1 ± 2,9 (17,1–29,2)	170,2 ± 17,3 (125,7–214,7)	28,8 ± 10,7 (0,9–58,4)	1–3; 2–3; 3–4
LF, до лечения	41,6 ± 7,7 (25,9–57,2)	510,5 ± 187,1 (126,5–894,5)	26,3 ± 4,6 (14,4–38,3)	370,4 ± 180,4 (45,5–786,4)	1–2; 2–3
LF, через 30 минут после лечения	16,4 ± 5,2 (5,1–27,7)	425,3 ± 81 (44,4–494,9)	62,7 ± 10,5 (35,6–89,8)	256,4 ± 98,2 (29,9–482,9)	1–2; 2–3
Процент изменения LF, через 30 минут	-31,1 ± 4,9 (-41,7...-20,6)	-10,3 ± 3,6 (-17,9...-2,6)	139,5 ± 1,7 (135,1–143,8)	-40,8 ± 10,8 (-68,5...-13,1)	1–2; 1–3; 2–3; 2–4; 3–4
VLF, до лечения	93,5 ± 20,6 (51,6–135,4)	440,2 ± 102,2 (230,5–649,9)	106 ± 13,3 (71,9–140,1)	545,6 ± 276,5 (92,1–1118,2)	1–2; 1–4; 2–3; 3–4
VLF, через 30 минут после лечения	78,3 ± 35 (2,6–153,9)	467,6 ± 117,2 (222,2–712,9)	94,7 ± 0,2 (94,1–95,2)	386,3 ± 121,7 (105,6–667)	1–2; 2–3
Процент изменения VLF, через 30 минут	-36,1 ± 6,5 (-50,2...-21,9)	-10,7 ± 1,2 (-13,1...-8,2)	-1,1 ± 0,5 (-40,2...-37,8)	-12,8 ± 6,7 (-64,3...-38,7)	1–2; 1–3; 1–4
LF/HF, до лечения	3,8 ± 0,5 (2,8–4,8)	2,4 ± 0,3 (1,8–3)	5,1 ± 1,6 (1–9,2)	2,9 ± 0,7 (1,4–4,6)	1–2; 1–3; 2–3; 3–4
LF/HF, через 30 минут после лечения	2,7 ± 0,8 (0,9–4,4)	1,9 ± 0,2 (1,5–2,3)	4,1 ± 0,9 (1,8–6,4)	2,6 ± 0,4 (1,5–3,6)	2–3
Процент изменения LF/HF, через 30 минут	-46,6 ± 7,9 (-63,9...-29,4)	-9,8 ± 1,4 (-12,8...-6,9)	-7,8 ± 2,5 (-26,9...-11,2)	-11,1 ± 6,7 (-61,8...-39,6)	1–2; 1–3; 1–4

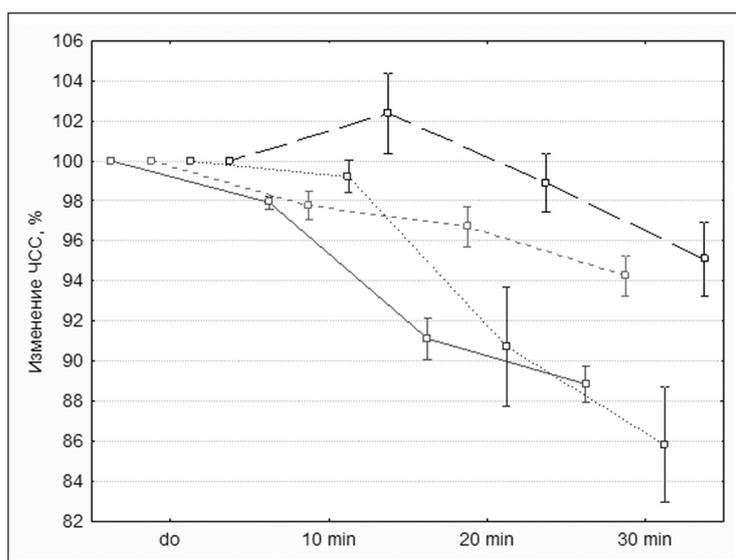
Примечание: АГ симп+ — артериальная гипертензия с симпатикотонией; АГ симп- — артериальная гипертензия без повышения симпатической активности; SDNN — стандартное отклонение нормальных интервалов RR; VLF (very low frequency) — очень низкочастотные волны; HF (high frequency) — высокочастотные волны; LF (low frequency) — низкочастотные волны; 1–2, 2–5 и т. п. — различия между указанными подгруппами статистически значимы (p < 0,05).

у пациентов с симпатикотонией, так и у пациентов без повышения симпатической активности, то есть в определенной степени сочетание этих препаратов обладает чертами универсальности.

В таблице 5 представлены нежелательные явления на однократный сублингвальный прием моксонидина и его сочетания с фуросемидом.

Как следует из таблицы 5, при однократном сублингвальном назначении моксонидина частота нежелательных явлений была невысокой, а при применении сочетания моксонидина с фуросемидом снижалась более чем в 2 раза. Тем не менее как при назначении моксонидина, так и лазикса следует учитывать имеющиеся ограничения и противо-

Рисунок. Изменение ЧСС (%) после приема моксонидина или моксонидина в сочетании с фуросемидом



Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; do — до лечения; 10 min (20 min или 30 min) — время после сублингвального назначения препаратов: ————— — после моксонидина в группе лиц с симпатикотонией; - - - - - — после моксонидина в группе лиц без симпатикотонии; — после моксонидина с фуросемидом в группе лиц с симпатикотонией; - . - . - — после моксонидина с фуросемидом у лиц без высокой симпатической активности.

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Показатель	Моксонидин		Моксонидин с фуросемидом		p < 0,05
	АГ симп+ (n = 79)	АГ симп- (n = 58)	АГ симп+ (n = 17)	АГ симп- (n = 30)	
	1	2	3	4	
САД, мм рт. ст., до лечения	191,6 ± 2,4 (186,7–196,4)	191,7 ± 2,9 (185,9–197,6)	201,4 ± 4,5 (191,6–211,3)	193,3 ± 2,7 (187,7–198,9)	
САД, мм рт. ст., через 30 минут после лечения	150,8 ± 2,2 (146,3–155,2)	158 ± 2,5 (153,1–162,9)	152,5 ± 4,9 (141,8–163,2)	145,7 ± 2,5 (140,4–151)	1–2; 2–4
Процент изменения САД, через 30 минут	-21 ± 0,9 (-22,9...-19,1)	-17,7 ± 1,4 (-20,5...-15)	-24,4 ± 1 (-26,6...-22,2)	-24,6 ± 0,7 (-26...-23,3)	1–2; 2–3; 2–4
ДАД, мм рт. ст., до лечения	99,6 ± 1,4 (96,9–102,3)	103,7 ± 2,4 (98,9–108,5)	113,2 ± 3,4 (105,9–120,5)	103,3 ± 1,9 (99,2–107,5)	1–3; 3–4
ДАД, мм рт. ст., через 30 минут после лечения	81,6 ± 0,9 (79,7–83,4)	89,5 ± 1,7 (85,9–92,9)	89,3 ± 1,9 (85,1–93,5)	83,3 ± 1,6 (80,1–86,5)	1–2; 1–3; 2–4; 3–4
Процент изменения ДАД, через 30 минут	-17,7 ± 0,8 (-19,5...-15,9)	-13,5 ± 1,6 (-15,9...-11)	-20,7 ± 1,4 (-23,6...-17,8)	-19,1 ± 1,2 (-21,7...-16,5)	1–2; 2–3; 2–4
ЧСС, уд./мин., до лечения	92,2 ± 0,7 (90,9–93,5)	74,5 ± 1 (72,4–76,6)	102,1 ± 2,5 (96,6–107,6)	76,8 ± 1,4 (73,9–79,6)	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 3–4
ЧСС, уд./мин., через 30 минут после лечения	81,8 ± 0,4 (80,9–82,5)	69,9 ± 0,8 (68,5–71,5)	87 ± 2,5 (81,6–92,4)	72,7 ± 1,3 (69,9–75,5)	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 3–4
Процент изменения ЧСС, через 30 минут	-11,1 ± 0,5 (-12,1...-10,2)	-5,7 ± 0,5 (-6,8...-4,8)	-14,7 ± 1,5 (-18...-11,4)	-5,2 ± 0,9 (-7,1...-3,4)	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 3–4

Примечание: АГ симп+ — артериальная гипертензия с симпатикотонией; АГ симп- — артериальная гипертензия без повышения симпатической активности; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; 1–2, 2–5 и т. п. — различия между указанными подгруппами статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОКСОНИДИНА
И СОЧЕТАНИЯ МОКСОНИДИНА С ФУРОСЕМИДОМ (%)**

Показатель	Моксонидин (n = 137)		Моксонидин + фуросемид (n = 47)		p < 0,05
	АГ симп+ (n = 79)	АГ симп- (n = 58)	АГ симп+ (n = 17)	АГ симп- (n = 30)	
	1	2	3	4	
Эффективность, %	89,9	56,8	94,1	96,7	1–2; 2–3; 2–4

Примечание: АГ симп+ — артериальная гипертензия с симпатикотонией; АГ симп- — артериальная гипертензия без повышения симпатической активности.

Таблица 5

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Нежелательные явления	Моксонидин (n = 137)	Моксонидин + фуросемид (n = 47)	p < 0,05
	1	2	
Головокружение	13 (9,5 %)	1 (2,1 %)	1–2
Усиление головной боли	5 (3,6 %)	0	
Ощущение жара	8 (5,8 %)	0	
Сонливость	16 (11,7 %)	4 (8,5 %)	
Сухость во рту	12 (8,7 %)	4 (8,5 %)	
Всего	54 (39,4 %)	9 (19,1 %)	1–2

показания. В частности, при применении лазикса следует избегать чрезмерного диуреза.

Таким образом, увеличить эффективность оказания неотложного медицинского пособия при повышении АД можно с помощью сублингвального назначения сочетания таблетированных антигипертензивных средств.

Для оказания неотложной помощи при повышении АД, не угрожающем жизни, сочетание моксонидина с фуросемидом следует признать рациональным.

Выводы

1. Моксонидин эффективен для оказания неотложной помощи при повышении АД, преимущественно у пациентов с симпатикотонией.

2. Сочетание моксонидина с фуросемидом эффективно снижает АД как у пациентов с повышением симпатической активности, так и у пациентов без повышения симпатической активности.

3. Моксонидин хорошо переносится, при сочетании применении моксонидина с фуросемидом частота нежелательных явлений снижается.

Конфликт интересов.

Статья опубликована при поддержке компании «Эбботт Лабораториз».

Литература

- Гапонова Н.И., Плавунин Н.Ф., Терешенко С.Н. и др. Клинико-статистический анализ артериальной гипертензии, осложненной гипертоническим кризом, в Москве за 2005–2009 гг. // Кардиология. — 2011. — № 2. — С. 40–44. / Gaponova I., Plavunov N.F., Tereshenko S.N. et al. Clinical and statistical analysis of hypertension complicated with hypertensive crisis in Moscow for the period of 2005–2009 // Cardiology [Kardiologiya]. — 2011 — № 2. — P. 40–44 [Russian].
- Руксин В.В., Гришин О.В., Яценкова С.В. и др. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления // Системные гипертензии. — 2011. — Т. 8, № 1. — С. 21–26. / Ruksin V.V., Grishin O.V., Yashenkova S.V. et al. Urgent health care support during hypertension // Systemic Hypertension [Systemnye Gipertenzii]. — 2011. — Vol. 8, № 4. — P. 21–26 [Russian].
- Оганов Р.Г. Руководство по скорой медицинской помощи / Под ред. С.Ф. Багненко и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 816 с. / Oganov R.G. Emergency medicine hand-book / Ed. by S.F. Bagnenko. — Moscow: GEOTAR-media, 2007. — 816 p. [Russian].
- Angeli P., Chiesa M., Caregato L. et al. Comparison of sublingual captopril and nifedipine in immediate treatment of hypertensive emergencies // Arch. Intern. Med. — 1991. — Vol. 151, № 4. — P. 678–682.
- Komsuoglu S., Komsuoglu B., Ozmenoglu M., Ozcan C., Gurhan H. Oral nifedipine in the treatment of hypertensive crises in patients with hypertensive encephalopathy // Int. J. Cardiol. — 1992. — Vol. 34, № 3. — P. 277–282.
- Frye C., Vance M. Hypertensive crisis and myocardial infarction following massive clonidine overdose // Ann. Pharmacother. — 2000. — Vol. 34, № 5. — P. 611–615.

7. Varon J., Marik P. Clinical review: The management of hypertensive crises // *Crit. Care.* — 2003. — Vol. 7, № 5. — P. 374–384.

8. Руксин В.В., Гришин О.В., Кузнецов А.В. и др. Сравнение эффективности и безопасности клонидина и моксонидина, для оказания неотложной помощи // *Скорая медицинская помощь.* — 2009. — Т. 10, № 4. — С. 13–20. / Ruksin V.V., Grishin O.G., Kuznetsov A.V. et al. **Comparative efficacy of clonidine and mocsonidine, for hypertensive emergencies** // *Emergency Medical Care [Skoraya Meditsinskaya Pomosh'].* — 2009. — Vol. 10, № 4. — P. 13–20 [Russian].

9. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования // *Вестн. аритмологии.* — 1999. — № 11. — С. 53–78. / Work shop group of the European Cardiological Society and North American Society of cardiac pacing and electrophysiology. Heart rhythm variability. Clinical and physiological guidelines // *Bulletin of Arhythmology [Vestnik Aritmologii].* — 1999. — № 11. — P. 53–78 [Russian].