

Клинико-фармакологические подходы к назначению антигипертензивных препаратов центрального действия при неконтролируемой артериальной гипертензии

Андрей Валерьевич Стрыгин^{1*}, Борис Евгеньевич Толкачев^{1,2},
Анна Олеговна Стрыгина¹, Анна Михайловна Доценко^{1,2}

¹ Волгоградский государственный медицинский университет
Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² Волгоградский медицинский научный центр. Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Эпизоды резкого повышения артериального давления на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии, ранее обозначаемые как неосложненный гипертонический криз, являются чрезвычайно распространенным состоянием, с которым ежедневно сталкиваются практикующие врачи. Как правило, такого рода приступы не представляют опасности для жизни, однако способны привести к поражению органов-мишеней в случае их несвоевременной медикаментозной коррекции. Несмотря на это, четкого консенсуса относительно оптимальной тактики экстренной гипотензивной терапии у таких пациентов до сих пор не достигнуто. Целью представленного обзора является обобщение и анализ результатов клинических исследований, касающихся эффективности и безопасности назначения препарата моксонидин у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией в условиях оказания неотложной медицинской помощи. Проведенный анализ доступных источников литературы выявил достаточное количество доказательств того, что оригинальный препарат моксонидина, назначаемый однократно в дозе 0,4 мг, может рассматриваться как препарат выбора для купирования приступов неконтролируемой артериальной гипертензии. Результаты сравнительных исследований, которые по своему дизайну были максимально приближены к реальной клинической практике, позволяют сделать вывод, что назначение моксонидина сопровождается достижением более адекватного и стабильного терапевтического эффекта по сравнению с другими часто назначаемыми антигипертензивными препаратами.

Ключевые слова: моксонидин, неконтролируемая артериальная гипертензия, терапевтическая эквивалентность, тест сравнительной кинетики раствора.

Для цитирования: Стрыгин А.В., Толкачев Б.Е., Стрыгина А.О., Доценко А.М. Клинико-фармакологические подходы к назначению антигипертензивных препаратов центрального действия при неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):815-821. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-18

Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Centrally Acting Antihypertensive Drugs for Uncontrolled Arterial Hypertension

Andrey V. Strygin^{1*}, Boris E. Tolkachev^{1,2}, Anna O. Strygina¹, Anna M. Dotsenko^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University
Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

² Volgograd Medical Research Centre
Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

Episodes of rapid increase in blood pressure due to uncontrolled arterial hypertension, previously known as a hypertensive urgency, is common clinical condition which many of practicing physicians are encountered daily. As a rule, these conditions are not life-threatening, however they could lead to target-organs damage if not promptly relieved. Therefore, clear evidence-based recommendations of optimal antihypertensive drug administration in these situations would provide more safe and effective therapy. Despite that, definite expert consensus regarding optimal choice of antihypertensive drugs to manage these patients have not been reached so far. The aim of the current review was to assess the results obtained from clinical trials regarding the safety and efficacy of moxonidine for urgent hypertensive therapy in patients with uncontrolled arterial hypertension admitted to emergency healthcare units as well as in those at the prehospital stage. Performed literature-based analysis revealed enough evidences proving that moxonidine can be administered in a single dose of 0.4 mg as a drug of choice in situations where prompt and stable hypotensive effect is desired. Results of comparative studies designed to closely match real clinical settings indicate that more adequate and sustainable therapeutic effect is achieved after moxonidine administration in comparison to other frequently used antihypertensive drugs.

Keywords: moxonidine, uncontrolled arterial hypertension, therapeutic equivalence, dissolution testing.

For citation: Strygin A.V., Tolkachev B.E., Strygina A.O., Dotsenko A.M. Clinical and Pharmacological Approaches to the Prescription of Centrally Acting Antihypertensive Drugs for Uncontrolled Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):815-821. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-18

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): drumsav@mail.ru

Received/Поступила: 15.09.2020

Accepted/Принята в печать: 01.10.2020

Введение

Согласно современной классификации, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) определяется как состояние, сопровождающееся повышением систолического артериального давления (АД) > 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД > 90 мм рт.ст. у пациентов, постоянно принимающих антигипертензивную терапию. Таким образом, термин «неконтролируемая артериальная гипертензия» правомерно использовать в ситуациях недостижения целевых значений АД, а также наличия соответствующей клинической симптоматики [1].

Для купирования этого состояния используются препараты различных классов, отличающихся по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам и скорости наступления, величине и продолжительности антигипертензивного эффекта, а также профилю возникающих нежелательных лекарственных реакций [2].

Это неизбежно создает для лечащего врача определенные трудности при выборе наиболее адекватной тактики фармакотерапевтического вмешательства. В реальной клинической практике эти трудности связаны с двумя принципиальными аспектами. С одной стороны, речь идет о выборе того или нового препарата по международному непатентованному наименованию. В настоящее время в национальных клинических рекомендациях по лечению АГ приведен целый перечень препаратов различных фармакологических групп, которые допустимо использовать для купирования этого состояния [3].

С другой стороны, дополнительные затруднения могут возникнуть в связи с наличием на фармацевтическом рынке как оригинальных, так и большого количества воспроизведенных лекарственных препаратов, содержащих в своем составе одно и то же действующее вещество в идентичной лекарственной форме.

Достаточно часто практикующие врачи сталкиваются с ситуациями, когда назначаемые воспроизведенные препараты отличаются по своему профилю эффективности и безопасности от оригинальных лекарственных препаратов, несмотря на подтвержденную биоэквивалентность (эквивалентную биодоступность), установление которой является одним из ключевых условий регистрации воспроизведенного лекарственного препарата и его допуска в обращение на фармацевтическом рынке.

Обоснование выбора конкретного препарата для медикаментозного купирования высокого АД в ситуациях, не сопряженных с угрозой жизни, может быть проиллюстрировано на примере селективного агониста I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидина, который с 2013 г. входит в комплектацию общепрофиль-

ной укладки для оказания скорой медицинской помощи [4].

Ключевым механизмом действия моксонидина является снижение степени активации симпатической нервной системы, которая является одним из важнейших провоцирующих факторов в развитии приступов неконтролируемой АГ.

Моксонидин обладает высокой биодоступностью (около 90%), максимальная концентрация в крови достигается примерно через 1 ч после приема. Несмотря на короткий период полувыведения (2,5-5 ч), эффект моксонидина длится вплоть до 24 ч, что может объясняться особенностями распределения моксонидина – проникновением в ткани головного мозга с максимальной концентрацией в области ростральных вентролатеральных ядер продолговатого мозга и длительным связыванием с имидазолиновыми рецепторами, приводящим к устойчивому уменьшению симпатической активности [5].

Помимо этого, ранее проведенные исследования подтвердили расширенные терапевтические возможности моксонидина за счет фармакологического влияния на периферические имидазолиновые рецепторы, которое сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину и улучшением утилизации глюкозы у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Сравнительные клинические исследования моксонидина с другими антигипертензивными препаратами для купирования приступов неконтролируемой артериальной гипертензии

За последнее десятилетие сравнительная эффективность оригинального препарата моксонидин для купирования приступов неконтролируемой АГ (неосложненных гипертонических кризов) была достаточно подробно изучена как в многоцентровых рандомизированных, так и в пилотных наблюдательных исследованиях. В центре внимания этих исследований находились аспекты эффективности и безопасности применения моксонидина в составе не только монотерапии, но и в составе комбинированной терапии.

Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование AVES имело своей целью изучение эффективности и переносимости моксонидина по сравнению с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) каптоприлом у больных с неосложненным гипертоническим кризом [6,7].

В исследование включались пациенты, имеющие существенное повышение АД > 180/100 мм рт.ст. (или на 30% от обычных для больного цифр АД), не сопровождающееся острым развитием поражения ор-

ганов-мишеней и требующее снижения АД в течение нескольких часов.

Пациенты, рандомизированные в группу (n=113), получавшую моксонидин (Физиотенз®), принимали препарат внутрь в дозе 0,4 мг однократно. Пациенты второй группы (n=112) получали каптоприл в дозе 25 мг также однократно.

При сопоставимой с каптоприлом степени снижения АД, регистрируемой уже через 30 мин, пациенты, принимавшие моксонидин, демонстрировали тенденцию к более длительному сохранению антигипертензивного эффекта на протяжении 24 ч наблюдения. В отличие от каптоприла, прием моксонидина не сопровождается внезапным повышением АД через 4-12 ч после криза. Несомненно, это положительно расценивается с точки зрения реальной клинической практики, потенциально уменьшая риск повторного вызова бригад скорой медицинской помощи с последующей госпитализацией пациента в стационар.

Оценка интегральной шкалы эффективности антигипертензивной терапии продемонстрировала статистически значимые различия между сравниваемыми группами. Так, суммарная доля пациентов с эффективностью выше удовлетворительной была на 26,9% больше в группе, получавшей моксонидин. Кроме этого, по результатам проведенного анализа, авторами исследования был сделан вывод о том, что в группе, получавшей моксонидин, доля пациентов с хорошей и отличной переносимостью была статистически значимо на 18,8% выше, чем среди пациентов, принимавших каптоприл. Полученные данные опровергают довольно распространенное ранее мнение о низкой переносимости антигипертензивных препаратов центрального действия, в частности, моксонидина. Не менее важным с практической точки зрения результатом исследования стало подтверждение безопасного снижения уровня АД (не более 25% от исходного значения) на фоне однократного приема препаратов в рекомендуемой дозе, что отвечает современным требованиям к гипотензивной терапии при купировании приступов неконтролируемой АГ.

Таким образом, моксонидин в полной мере отвечал требованиям, предъявляемым к пероральным антигипертензивным препаратам для купирования приступов неконтролируемой артериальной гипертензии:

- быстрое (20-30 мин) начало действия при пероральном приеме, продолжающееся более 4-6 часов (в случае моксонидина – до 24 ч);
- дозозависимый предсказуемый антигипертензивный эффект (снижение АД на фоне приема моксонидина носит плавный и безопасный характер, не превышая 25% от исходных значений);
- возможность применения у большинства пациентов (отсутствие большого числа противопоказаний);

- отсутствие выраженных побочных эффектов (в отличие от моксонидина, при назначении каптоприла у пациентов чаще развивались ощущение общей слабости и головокружение).

Ряд проведенных в дальнейшем исследований, приближенных к реальной клинической практике, позволил более полно охарактеризовать аспекты эффективности и безопасности применения моксонидина для купирования приступов неконтролируемой АГ в составе комбинированной терапии.

Как известно, современные протоколы лечения больных АГ в качестве рациональных комбинаций рассматривают сочетания дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов с ингибиторами АПФ, либо бета-адреноблокаторами. Однако данные о целесообразности их применения при оказании скорой медицинской помощи у пациентов с неконтролируемой АГ являются крайне ограниченными.

В этой связи целью одного из исследований стала сравнительная оценка эффективности каптоприла, моксонидина, а также комбинаций этих препаратов с нифедипином, рассматриваемым в качестве второго вспомогательного препарата [8].

Включенные в рандомизированное исследование пациенты (n=326) были разделены на 4 группы в зависимости от назначенной гипотензивной терапии. В группах 1 и 2 пациенты получали, соответственно, каптоприл (25 мг) и моксонидин (0,4 мг) в качестве монотерапии, в то время как в двух других группах для купирования приступа неконтролируемой АГ использовались комбинация моксонидина и нифедипина (группа 3), либо комбинация каптоприла и нифедипина (группа 4). В каждой из групп проводилось разделение пациентов на подгруппы в зависимости от наличия, либо отсутствия выраженной симпатикотонии.

В целом использование изучаемых антигипертензивных средств и их комбинаций не приводило к чрезмерному снижению АД относительно исходного уровня при однократном приеме в рекомендуемых дозах. Анализ результатов исследования позволил сделать заключение о целесообразности использования моксонидина как в качестве монотерапии, так и в комбинации с нифедипином в однократной дозе 5 мг у пациентов с повышенной симпатической активностью для оказания неотложной медицинской помощи при повышении АД, не угрожающем жизни. Аддитивный эффект, отмечаемый на фоне приема этой комбинации, не сопровождался увеличением числа нежелательных явлений, что подтверждает ее безопасность. В то же время назначение комбинации каптоприла с нифедипином, несмотря на удовлетворительный профиль эффективности у больных без выраженной симпатикотонии, не может быть признано рациональным

в связи с наблюдаемым повышением частоты нежелательных явлений.

При повышении АД у пациентов с высокой симпатической активностью наиболее эффективен моксонидин, без повышения симпатической активности – каптоприл. При применении комбинации каптоприла с нифедипином отмечалась тенденция к снижению эффективности неотложной терапии. При назначении комбинации моксонидина с нифедипином антигипертензивная эффективность (у больных с повышенной симпатической активностью и, особенно, у больных без повышения симпатической активности) значительно возрастала.

При назначении комбинации моксонидина с нифедипином по сравнению с применением моксонидина отмечалось повышение антигипертензивной эффективности без повышения частоты нежелательных явлений. В большинстве случаев для оказания неотложной медицинской помощи при повышении АД, не угрожающем жизни, комбинация моксонидина в дозе 0,4 мг и нифедипина в дозе 5 мг была эффективна и безопасна.

В дальнейшем оценка возможности использования селективных блокаторов 11 имидазолиновых рецепторов в комбинации с другими часто назначаемыми классами антигипертензивных препаратов была проведена в рамках исследования эффективности и безопасности комбинации моксонидина (0,4 мг) и фуросемида (40 мг) в сравнении с монотерапией моксонидином у пациентов, обратившихся за неотложной медицинской помощью в связи с повышением АД [9].

Как и в приведенном выше исследовании, каждая из групп пациентов подразделялась на две подгруппы в зависимости от уровня симпатической активности, которая оценивалась клинически по наличию возбуждения, гиперемии кожных покровов, сердцебиения, учащения частоты сердечных сокращений (ЧСС), преимущественного повышения систолического АД с большой пульсовой разницей.

На основании анализа результатов был сделан вывод, что использование комбинации моксонидина и фуросемида позволяло добиться эффективного снижения АД у пациентов без выраженной симпатикотонии, у которых применение моксонидина в качестве монотерапии не могло обеспечить необходимого уровня снижения АД. Таким образом, терапевтический потенциал монотерапии с использованием моноксида в полной мере реализовывался у пациентов с симпатикотонией, что согласуется с данными, полученными в более ранних исследованиях.

В исследовании В.В. Руксина и соавт. [10] на догоспитальном этапе изучалась эффективность и безопасность основных антигипертензивных средств (кло-

нидин, n=84; моксонидин, n=106; нифедипин, n=186; каптоприл, n=75), применяемых для оказания неотложной помощи при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. Показано, что высокая симпатoadреналовая активность – важный критерий дифференциального назначения антигипертензивной терапии. При высокой активности симпатической системы использование антигипертензивных препаратов центрального действия (в частности, моксонидина) является наиболее рациональным. Снижение артериального давления на фоне приема моксонидина носило плавный характер и не превышало рекомендованного уровня 25% от исходных значений. Частота нежелательных явлений при приеме моксонидина была существенно ниже, чем при приеме клонидина. Схожие данные были получены и в другой работе этих же авторов [11].

Таким образом, по результатам локальных и международных клинических исследований, проведенных в последние годы, была накоплена обширная доказательная база, подтверждающая эффективность и безопасность моксонидина и преимущества его назначения по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов, в отношении целесообразности использования которых у практикующих врачей чаще всего возникают вопросы.

Выводы, полученные в такого рода исследованиях, не только представляют ценность для практикующих врачей, но также позволяют более четко сформулировать поисковые гипотезы для разработки дизайна более масштабных клинических исследований, охватывающих обширную популяцию пациентов, что позволит ответить на вопрос относительно возможностей проведения рациональной терапии неконтролируемой артериальной гипертензии у пациентов отдельных групп.

Сравнительные клинические исследования препаратов, содержащих в качестве действующего вещества моксонидин

Важно отметить, что во всех вышеперечисленных клинических исследованиях сравниваемые препараты, получаемые пациентами, относились к оригинальным. Вместе с тем, на фармацевтическом рынке также присутствует большое количество воспроизведенных лекарственных препаратов, в частности, содержащих в качестве действующего вещества моксонидин.

Возможность экстраполяции полученных данных на воспроизведенные лекарственные препараты тесно взаимосвязана с научными и регуляторными аспектами концепции терапевтической эквивалентности, которая, в свою очередь, является основной для под-

тверждения статуса взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

Сравнительное изучение эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов, как правило, не входит в перечень стандартных пострегистрационных исследований, однако может быть целесообразно для твердых лекарственных форм препаратов, используемых в ситуациях оказания неотложной медицинской помощи. Учитывая крайне ограниченное количество подробных данных о биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности препаратов для купирования приступов повышенного АД, а также возрастающую потребность в подобных исследованиях со стороны практикующих врачей, в последние годы было проведено несколько пилотных сравнительных исследований препаратов моксонидина.

В одном из таких исследований оценивалась терапевтическая эквивалентность и безопасность референтного (Физиотенз®) и воспроизведенного препаратов моксонидина при оказании скорой медицинской помощи у пациентов ($n=163$) с резким повышением АД на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии. Изучаемые лекарственные препараты назначались в дозе 0,4 мг однократно [12].

Достаточным и безопасным считали снижение АД не более, чем на 25% от исходной исходного уровня, при условии существенного уменьшения выраженности жалоб.

По результатам анализа динамики снижения АД было установлено, что среди пациентов с симпатикотонией в группе, получавшей референтный препарат, желаемый терапевтический эффект достигался быстрее и был более выражен: снижение САД составило порядка 23% от исходного на фоне приема референтного препарата моксонидина против 14% у пациентов, принимавших воспроизведенный препарат. Достижение сопоставимого уровня снижения АД к 60 мин наблюдения указывает на то, что причиной наблюдаемых отличий двух препаратов может являться различная скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы. При этом авторы исследования отмечают, что профиль безопасности сравниваемых препаратов при этом статистически значимо не различался, нежелательные явления встречались редко и не имели выраженного характера [12].

В другом исследовании похожего дизайна помимо пациентов, получавших Физиотенз® и воспроизведенный препарат моксонидина, была включена третья группа, которой для купирования приступа неконтролируемой АГ на догоспитальном этапе однократно назначался воспроизведенный препарат моксонидина, также содержащий моксонидин в дозе 0,4 мг. На до-

статочной выборке пациентов было продемонстрировано, что снижение САД происходило существенно медленнее в группах, получавших воспроизведенные препараты моксонидина: к 30-й мин наблюдения АД снижалось на 15% быстрее среди пациентов, принимавших оригинальный препарат, по сравнению пациентами, получавшими воспроизведенные препараты моксонидина. Как и в предыдущем исследовании, сопоставимый уровень снижения АД после однократного приема препаратов был зафиксирован только к 60 мин наблюдения [13].

Обоснованность выводов, полученных в этих пилотных исследованиях терапевтической эквивалентности, недавно была подтверждена в биофармацевтическом *in vitro* исследовании сравнительной кинетики растворения, объектами которого стали референтный и четыре воспроизведенных лекарственных препарата, содержащих моксонидин в форме выпуска «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» и дозировке 0,4 мг.

В ходе исследования, проведенного в соответствии с действующими регуляторными требованиями ЕАЭС, был выявлен ряд существенных отличий в скорости высвобождения активного вещества из твердых лекарственных форм [14].

По результату анализа данных ни один из исследуемых образцов воспроизведенных лекарственных препаратов не был полностью сопоставим с референтным во всех средах растворения. В частности, в фосфатном ($pH=6,8$) и ацетатном ($pH=4,5$) буферных растворах на временных точках 5 и 10 мин образцы воспроизведенных препаратов моксонидина демонстрировали более «быструю», в том время как другие – более «медленную» кинетику растворения.

Следует обратить внимание, что моксонидин относится к первому классу по биофармацевтической классификационной системе (БКС). Это означает, что препарат является высокорастворимым и высокопроницаемым для клеток эпителия желудочно-кишечного тракта. Следовательно, отличия в скорости поступления вещества в системный кровоток между оригинальным и воспроизведенными препаратами всецело определяется лекарственные формой, в частности, технологией ее производства, а также составом и относительным содержанием вспомогательных веществ.

Таким образом, на примере анализа результатов сравнительных клинических и биофармацевтических исследований лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества моксонидин, было продемонстрировано, что оригинальный и воспроизведенные препараты в ряде случаев различаются по профилю растворения и, соответственно, скорости поступления в системный кровоток, что в свою очередь, может стать причиной различий во времени на-

ступления эффекта и, как следствие, их терапевтической неэквивалентности. В случае с антигипертензивными препаратами для оказания неотложной помощи при резких повышениях АД на фоне неконтролируемой АГ даже незначительные отличия в скорости достижения адекватной системной экспозиции потенциально способны стать причиной недостижения целей экстренной гипотензивной терапии. Данный факт определяет целесообразность проведения дальнейших качественно спланированных пострегистрационных исследований терапевтической эквивалентности препаратов, содержащих в своем составе моксонидин.

Заключение

Моксонидин, обладая обширной доказательной базой, остается препаратом выбора для купирования приступов неконтролируемой артериальной гипертензии, в особенности, у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом II типа, а также в ситуациях, когда назначение других препаратов (в частности, каптоприла) является нерациональным. Так, установлено, что назначение каптоприла при внезапном выраженном повышении АД может быть условно рекомендовано лишь пациентам, не получающим другие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку длительная терапия комбинациями препаратов-блокаторов РААС сопряжена с увеличением риска нарушения почечной функции [1].

Учитывая распространенную клиническую практику назначения моксонидина для купирования приступов неконтролируемой АГ, а также наличие препарата в

приказе Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 470н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии», представляется целесообразным закрепить это показание в инструкции по медицинскому применению после внесения соответствующих изменений в регистрационное досье оригинального препарата.

На примере анализа результатов сравнительных биофармацевтических и клинических исследований лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества моксонидин, было продемонстрировано, что оригинальный и воспроизведенные препараты в ряде случаев различаются по профилю растворения и, соответственно, скорости поступления в системный кровоток, что, в свою очередь, приводит к различиям в динамике отмечаемого терапевтического эффекта [12-14].

Общепринятые критерии биоэквивалентности («площадь под фармакокинетической кривой» и максимальная концентрация) во многих случаях не учитывают различий в времени достижения максимальной концентрации препаратов в крови, что может приводить к различиям клинической эффективности и, соответственно, быть причиной терапевтической неэквивалентности воспроизведенных аналогов моксонидина по сравнению с референтным (оригинальным) препаратом.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Tereshchenko S.N., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., et al. Emergency care in case of a sudden pronounced individually significant increase in blood pressure without clinically obvious damage to target organs. Place of captopril. Conclusion of the Council of Experts of the RPO "Society of Specialists in Emergency Cardiology". Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):103-10. (In Russ.) [Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Галаявич А.С., и др. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов РОО «Общество специалистов по неотложной кардиологии». Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(2):103-10]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3748.
2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 5, 2016 No. 470n "On approval of the standard of emergency medical care for hypertension" [cited by Dec 10, 2018]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71348370/> (In Russ.) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 июля 2016 г. № 470н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии»]. Цитировано 11.08.2020]. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71348370/>.
3. Arterial hypertension in adults. Russian Clinical guidelines, 2020. [cited by Aug 11, 2020]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2020. [цитировано 11.08.2020]. Доступно на https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf].
4. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. Guidelines for diagnostics and treatment of hypertension 2018: European experts' opinion. Systemic Hypertension. 2018;15(3):6-10 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: слово за европейскими экспертами. Системные Гипертензии. 2018;15(3):6-10]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.3.6-10.
5. Edwards L.P., Brown-Bryan T.A., McLean L., Ernberger P. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. Cardiovasc Ther. 2012;30(4):199-208. DOI:10.1111/j.1755-5922.2011.00268.x.
6. Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdрахmanov V.R. A randomized, multicenter, controversial study of the efficacy of moxonidine in patients with uncomplicated hypertensive crisis (ABEC, AVES). Arterial Hypertension. 2011;4:316-24 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES). Артериальная гипертензия. 2011; 4:316-24].
7. Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdрахmanov V.R., et al. Evaluation of the antihypertensive efficacy and safety of moxonidine in the treatment of uncomplicated hypertensive crisis. Systemic Hypertension. 2013;1:41-7 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и соавт. Оценка антигипертензивной эффективности и безопасности моксонидина при лечении неосложненного гипертонического криза. Системные Гипертензии. 2013;1:41-7].
8. Rukhin V.V., Grishin O.V. Efficacy of captopril, moxonidine and their combinations with nifedipine in the non-threatening hypertension. Arterial Hypertension. 2010;19(1):60-5 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Эффективность каптоприла, моксонидина и комбинаций этих препаратов с нифедипином при повышении артериального давления, неугрожающем жизни. Артериальная гипертензия. 2010;19(1):60-5].
9. Rukhin V.V., Grishin O.V. Moxonidine monotherapy and moxonidine plus furosemide combination therapy in hypertensive emergencies Arterial Hypertension. 2014;20(1):54-9 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Применение моксонидина и сочетания моксонидина с фуросемидом для оказания неотложной медицинской помощи при повышении артериального давления Артериальная гипертензия. 2010;20(1):54-9].

10. Ruksin V.V., Grishin O.V. Differentiated therapy of emergency conditions associated with increased blood pressure. *Arterial Hypertension*. 2010;16(3):292-8 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления. *Артериальная Гипертензия*. 2010;16(3):292-8].
11. Ruksin V.V., Grishin O.V. Emergency care for high blood pressure, not life-threatening. *Kardiologiia*. 2011;2:45-51 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011;2:45-51].
12. Ruksin V.V., Grishin O.V., Onuchin M.V. Comparison of the efficacy of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic Hypertension*. 2015;2:8-12 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные Гипертензии*. 2015;2:8-12].
13. Ruksin V.V., Grishin O.V. Hypertension Emergencies. Brands or generics? *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch*. 2015;3(15):16-20 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления — оригинальный препарат или дженерик? *Скорая Медицинская Помощь*. 2015;3(15):16-20].
14. Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Assessment of in Vitro Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):951-7 (In Russ.) [Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Оценка in vitro сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):951-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957.

About the Authors:

Andrey V. Strygin – MD, PhD, Head of Chair of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University

Boris E. Tolkachev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology, Volgograd Medical Research Centre

Anna O. Strygina – MD, Assistant, Chair of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University

Anna M. Dotsenko – MD, Assistant, Chair of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University; Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology, Volgograd Medical Research Centre

Сведения об авторах:

Стрыгин Андрей Валерьевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой фундаментальной медицины и биологии, ВолгГМУ

Толкачев Борис Евгеньевич – к.м.н., доцент, кафедра фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ; с.н.с., лаборатория клинической фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр

Стрыгина Анна Олеговна – ассистент, кафедра иммунологии и аллергологии, ВолгГМУ

Доценко Анна Михайловна – ассистент, кафедра фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ; н.с., лаборатория клинической фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр