

Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с артериальной гипертензией в климактерическом периоде. Особенности антигипертензивной терапии

А.Е. Брагина, Ю.Н. Салимжанова, Е.Ю. Панфилова, И.Г. Фомина

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Renin-angiotensin-aldosterone system in climacteric women with arterial hypertension. Antihypertensive therapy features.

A.E. Bragina, Yu.N. Salimzhanova, E.Yu. Panfilova, I.G. Fomina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

В статье представлен обзор литературы, посвященный патогенезу артериальной гипертензии (АГ) у женщин в климактерическом периоде, роли гуморальных систем и, в особенности, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в становлении АГ у этой категории пациентов. В статье обсуждается патогенетическая обоснованность применения антигипертензивной терапии у женщин в климактерическом периоде.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, климактерий, эстрогены, прогестерон, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, антигипертензивная терапия.

The article contains literature review on arterial hypertension (AH) pathogenesis in climacteric women, and the role of humoral systems, in particular, renin-angiotensin-aldosterone system, in AH development among these patients. Pathogenetic features of antihypertensive therapy in climacteric women are discussed.

Key words: Arterial hypertension, climacteric period, estrogens, progesterone, renin-angiotensin-aldosterone system, antihypertensive therapy.

Заболееваемость артериальной гипертензией (АГ) значительно увеличивается с возрастом, при этом темпы роста этого показателя у женщин особенно высоки после 40 лет. В возрастной группе 40-49 лет распространенность АГ увеличивается в 2 раза по сравнению с более молодыми женщинами и составляет 34,7%, в возрасте 50-59 лет достигает 57,6%, а > 70 лет — > 80%, что превышает аналогичные показатели в мужской популяции [1-3]. Среди женщин пожилого возраста АГ является причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 30%, инсультов (МИ) — в 70% случаев [4]. Около 27% всех случаев смерти женщин связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и еще 25% с другими ССЗ [5].

Изучение механизмов развития и поддержания АГ необходимо не только для выявления патогенетического каскада АГ, но и для разработки рациональных подходов к антигипертензивной терапии. Особый интерес в этой связи представляет роль нейрогуморальных звеньев и, в особенности, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в ста-

новлении АГ у женщин.

Внимание к проблеме обусловлено тем, что РААС является одним из основных патогенетических механизмов ремоделирования сердечно-сосудистой системы (ССС), отражающего суть кардиологического континуума. На клеточном уровне ангиотензин II (АТ II), являющийся центральным звеном РААС, выступает в качестве индуктора синтеза β -трансформирующего ростового фактора, который стимулирует хемотаксис макрофагов и фибробластов, пролиферацию клеток стромы и трансформацию их в миофибробласты [6], что приводит к ускорению фиброзной перестройки ССС. В сердце эти процессы проявляются ремоделированием интрамиокардиальных артериол, накоплением коллагена в стенках коронарных артерий и диффузным фиброзом миокарда [7].

Структурные изменения стенок артерий, главным образом мелкого калибра и артериол, под воздействием АТ II заключаются в пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и синтезе соедини-

тельнотканного матрикса. Структурная перестройка сосудистого аппарата реализуется повышением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), что впервые было показано в работах Folkow В 1982 [8]. Рост ОПСС приводит к снижению почечного кровотока и стимуляции секреции ренина, что усугубляет патологический каскад, вызванный активацией РААС. Важнейшим компонентом гипертензивного эффекта АГ II служит истощение депрессорной системы почек вследствие гиперпродукции вещества мезангиального матрикса, синтеза супероксид аниона, цитокинов и интерлейкина-6.

АГ II представляет собой не только мощнейший эндогенный вазоконстриктор, но и важный фактор гуморальной регуляции сосудистого тонуса, способный стимулировать активность симпатoadренальной системы (САС), а также синтез и секрецию альдостерона. Это приводит к активации канальцевой реабсорбции натрия, повышению объема циркулирующей крови (ОЦК), ОПСС и ремоделированию миокарда посредством специфических минералкортикоидных рецепторов, активация которых стимулирует синтез коллагена [9].

Понимание особенностей патогенеза АГ у женщин старших возрастных групп необходимо не только с теоретической точки зрения, но и для разработки рациональных с медицинской и экономической позиций методов лечения этой увеличивающейся категории пациентов.

Эстрогены оказывают существенное воздействие на ССС посредством метаболических эффектов, и непосредственно влияя на миокард и сосуды. Прямые сердечно-сосудистые эффекты эстрогенов связаны с увеличением сердечного выброса (СВ) [10], улучшением эластических свойств сосудистой стенки [11] и системной вазодилатацией за счет усиления синтеза оксида азота (NO) [12], повышения эндотелий-зависимой реакции на эндогенный ацетилхолин [13,14], подавления пролиферации ГМК сосудистой стенки [15], снижения активности циркулирующего ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [16,17], эффекта подобного антагонистам кальция [18-20].

Дефицит эстрогенов формирует каскад патологических процессов в сосудистой стенке, реализующихся дисфункцией эндотелия (ДЭ), повышением ОПСС и, как результат, увеличением артериального давления (АД) (рисунок 1).

Современные исследования указывают на особенности состояния РААС у женщин в климактерическом периоде. Выявлена зависимость активности ренина плазмы (АРП) от функционального состояния половых желез. АРП у здоровых женщин в постменопаузе достоверно ниже, чем у сопоставимой группы мужчин и женщин репродуктивного возраста [21]. АРП находится в обратной зависимости от возраста пациенток; наиболее высокие показатели АРП обнаружены у женщин < 41 года, а самые низкие

зарегистрированы в возрастной группе > 50 лет [22-25]. При этом функциональная активность половых желез является более важным фактором воздействия на АРП, чем возраст.

Частота низкорениновой формы АГ у женщин репродуктивного возраста и мужчин сопоставимого возраста достоверно не различается, в то время как у женщин в постменопаузе этот показатель достоверно выше, чем у мужчин [23].

Эндогенным антагонистом еще одного важного компонента РААС альдостерона служит прогестерон, который обладает антиминералкортикоидным эффектом, действуя на уровне собирательных канальцев почек [26-28]. Альдостерон и прогестерон оказывают противоположные действия на реабсорбцию натрия в дистальном сегменте нефрона: альдостерон стимулирует реабсорбцию, а прогестерон сокращает ее [29-31]. В связи с этим нарушение соотношения между этими двумя гормонами может привести к усилению реабсорбции натрия, его накоплению в стенках артерий и повышению АД. Действительно, важнейшими механизмами повышения АД у женщин в постменопаузе являются задержка и перераспределение натрия в организме [32]. Возможно, что усиление реабсорбции натрия связано с гиперинсулинемией, характерной для больных с андронидным типом ожирения, развивающегося в постменопаузе [33-35].

Степень выраженности изменений функционального состояния РААС находится в прямой зависимости от длительности постменопаузального периода, тяжести АГ, вариабельности суточных профилей АД и степени снижения вазомоторной функции эндотелия.

Показатель отношения концентраций альдостерона и прогестерона достоверно выше у пациенток с АГ в постменопаузе, чем у больных АГ женщин репродуктивного периода. Помимо этого, у больных АГ женщин в постменопаузе соотношение концентраций альдостерона и АРП также нарушено в пользу преобладания альдостерона, в связи с чем, сравнительно высокую концентрацию альдостерона у этой категории больных нельзя объяснить активацией РААС. Высказано предположение о возможной роли функциональной активности половых желез, а именно дефицита прогестерона [23].

Многие исследователи связывают формирование низкорениновой формы АГ с уменьшением активности САС. Подтверждением этому служат данные о снижении экскреции катехоламинов с мочой у женщин в постменопаузе [36].

Однако функциональная активность САС у женщин в климактерическом периоде является динамичным показателем и меняется в зависимости от этапа климактерия, наличия или отсутствия климактерического синдрома. Существуют данные о повышении возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур и активности САС [1,37,38]. При этом у



Примечание: ПГ E₂ – простагландин E₂

Рис. 1 Патогенетический каскад АГ у женщин в климактерическом периоде.

женщин в перименопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного периода наблюдается увеличение базального уровня норадреналина (НА) в плазме крови, что проявляется гиперреактивностью САС и большим приростом концентрации НА в ответ на стресс [39,40]. Подобные изменения характерны для пациенток на раннем этапе инволютивных изменений, сопровождающемся вегетативно-сосудистыми симптомами климактерического синдрома, и обусловлены дефицитом эндогенных эстрогенов, которые обладают симпатолитическими свойствами, снижая выброс НА из периферических нервных окончаний [41], концентрацию НА и адреналина в крови [42]. Это сопровождается лабильностью АД и частоты сердечных сокращений с наклонностью к тахикардии, гипертонической реакцией при ортостатической и нагрузочной пробах.

На более поздних стадиях климактерического синдрома характерно формирование гипокINETического синдрома со снижением ударного объема и выраженным повышением ОПСС [43,44], что на гуморальном уровне реализуется в снижении симпатической активности, АРП и относительном гиперальдостеронизме.

Вопрос тактики лечения АГ и выбора оптимального антигипертензивного препарата у женщин в постменопаузе является предметом многих публикаций. В ряде крупномасштабных исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины: MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults), TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) и др. различия в эффективности и переносимости основных классов антигипертензивных препаратов у мужчин и женщин отсутствовали [45-47].

Данные статистики свидетельствуют о том, что у женщин с АГ в постменопаузе антагонисты кальция (АК) в качестве монотерапии используются в 16% случаев, диуретики – в 14%, ингибиторы АПФ (ИАПФ) – в 14%, β-адреноблокаторы – в 9% [48,49]. Подобный выбор антигипертензивных средств определяется особенностями АГ у данной категории пациентов в виде высокого ОПСС и задержки натрия, что делает предпочтительным использование препаратов с вазодилатирующими и натрийуретическими свойствами. Высокая распространенность метаболического синдрома (МС) диктует необходимость выбора метаболически нейтральных препаратов.

Однако решение о выборе препарата для лечения АГ должно базироваться не только на патогенетических особенностях АГ, но также на спектре побочных эффектов и переносимости терапии. Результаты исследования TOMHS свидетельствуют о том, что распространенность побочных эффектов антигипертензивных препаратов у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин [46].

Результаты мета-анализа показали, что женщины больше, чем мужчины привержены терапии диуретиками [50]. Более того, в ходе Фремингемского исследования было показано, что длительное применение тиазидных диуретиков сокращает экскрецию кальция с мочой, что сопровождается значительным уменьшением скорости костной резорбции и способствует снижению распространенности перелома шейки бедра [51,52], что было подтверждено рядом рандомизированных исследований [53,54]. Тем не менее, такие осложнения как гипонатриемия и гипокалиемия на фоне приема диуретиков у женщин развиваются чаще, чем у мужчин [55]. Следует учитывать возможность наличия такого урологического проявления климактерического синдрома, как неде-

ржание мочи, которое усугубляется на фоне лечения диуретиками [39].

Препараты с преимущественно сосудорасширяющим эффектом, в т.ч. АК особенно дигидропиридинового ряда и прямые вазодилататоры могут усугублять приливы [39]; на фоне приема АК у женщин чаще, чем у мужчин развиваются отеки лодыжек [55,56]. Следует, однако, подчеркнуть, что эти результаты получены при использовании дигидропиридиновых и бензотиазепиновых АК первого поколения.

Применение иАПФ может быть оправдано в связи с высокой распространенностью у женщин в постменопаузе гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [57,58] и МС. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании MADAM (Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause) продемонстрирована сопоставимая эффективность представителей основных антигипертензивных классов: нитрендипина, атенолола, гидрохлортиазида и моэксиприла [59-61]. Тем не менее, существуют данные о том, что побочный эффект в виде сухого кашля на фоне приема ИАПФ у женщин развивается в 2 раза чаще, чем у мужчин [55].

Литературные данные об эффективности и переносимости β -адреноблокаторов у женщин противоречивы. В ряде исследований выявлена более низкая эффективность β -адреноблокаторов у женщин по сравнению с мужчинами [44,62,63]. С другой стороны, следует еще раз подчеркнуть, что результаты исследования MADAM свидетельствуют о сопоставимой эффективности у женщин в постменопаузе всех четырех антигипертензивных классов (диуретиков, АК, ИАПФ и β -адреноблокаторов) [59-61]. Продемонстрирован хороший антигипертензивный эффект бетаксолола при отсутствии неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмены, и

уменьшение выраженности климактерических расстройств [64].

В ряде руководств по ведению больных с климактерическим синдромом рекомендуется назначение клонидина для лечения климактерических расстройств [65,66]. При наличии противопоказаний к применению гормональных препаратов прием клонидина у женщин приводит к уменьшению количества приливов и степени выраженности других климактерических симптомов [67].

Учитывая эффективность симпатолитических средств в терапии АГ и климактерического симптомокомплекса у женщин в перименопаузе предпринимаются попытки использования сходных с клонидином по механизму действия селективных агонистов имидазолиновых рецепторов. Их высокая антигипертензивная эффективность, метаболическая нейтральность и благоприятное действие на качество жизни (КЖ) у женщин с АГ и климактерическим синдромом продемонстрированы в ряде исследований [68,69]. Имеются данные, свидетельствующие об их сопоставимой эффективности с ИАПФ [70,71].

Проблема АГ у женщин в климактерическом периоде имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Современные представления о патогенезе АГ у этой категории пациентов позволяют проводить полноценное, патогенетически оправданное и индивидуализированное лечение с учетом антигипертензивной эффективности, переносимости, влияния на КЖ и метаболические проявления климактерия. Однако ряд противоречий в доступной медицинской литературе не позволяют считать вопрос о тактике лечения АГ у женщин решенным и не требующим дальнейшего изучения.

Литература

1. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 1997; 5: 551-8.
2. World Health Organization. World Health Statistics Annual. Geneva: World Health Organization 1995.
3. Oparil S, Yiu-Fai Chen. Cardiovascular disease in women: overview. In: Hypertension after menopause. Ed. M.Stimpel, A.Zanchetti. Berlin, New York, Walter de Gruyter 1997; 3-19.
4. Applegate WB. Hypertension in the elderly. Generations. Fall 1987; 16-9.
5. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. N Eng J Med 1993; 329: 247-56.
6. Моисеева О.М., Лясникова Е.А., Семенова Е.Г. и др. Трансформирующий фактор $\beta 1$ и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. Артер гипертенз 2003; 9(1): 14-6.
7. Шулуток Б.И. Артериальная гипертония. Санкт-Петербург «Ренкор» 2001; 382с.
8. Folkow B. Physiological aspect of primary hypertension. Physiol Rev 1982.
9. Klug D, Robert V, Swynghedaw B, et al. Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodeling and biologic limits of myocardial adaptation. Am J Cardiol 1993; 71: 46A-54.
10. Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic estradiol-17 beta: effects on uterine and systemic vasodilatation. Am J Physiol 1989; 256: E536-42.
11. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, et al. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. Lancet 1991; 338: 939-42.
12. Majumdar NG, Robinson SC, Ford GA. Effect of the Menopause, Gender and Hormone Replacement Therapy on Vascular Nitric Oxide Activity. J Clin Endocrin Metabol 2000; 85(4): 1577-83.
13. Lieberman EH, Cerhard MD, Uehata A, et al. Estrogens improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women. Ann Intern Med 1994; 121: 936-41.
14. Collins P, Rosano GMC, Sarrel PM, et al. 17 -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary artery constriction in women but not men with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 24-30.
15. Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogen and blood vessel wall. Curr Opin Cardiol 1994; 9: 619-26.

16. Proudler A, Ahmed A, Crook D, et al. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet* 1995; 346: 89-90.
17. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens* 1999; 17(3): 405-11.
18. Jiang C, Poole-Wilson P, Sarrel P, et al. Effects of 17 α -oestradiol on contraction, Ca²⁺ current and intracellular free Ca²⁺ in guinea-pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 739-45.
19. Wood MJ, Cox JL. HRT to prevent cardiovascular disease. What studies show, how to advise patients. *Postgrad med* 2000; 108(3): 59-72.
20. Collins P, Rosano GMC, Jiang C, et al. Cardiovascular protection by oestrogen - a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264-5.
21. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, et al. Effects of oestrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95(1): 39-45.
22. Шхвацабая И.К., Устинова С.Е., Учитель И.А. и др. Низкорениновая форма гипертонической болезни: особенности функциональных соотношений прессорной системы ренин-альдостерон. *Кардиология* 1983; 23 (4): 5-10.
23. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. Санкт-Петербург «изд-во СПб ГМУ» 2000; 214с.
24. Vetter H, Zunkley H, Glanzer K, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System bei essentielle Hypertonier. Inadaquat hohes Plasmaaldosteron bei jungeren Patienten mit schwerer Hypertonie Sowie bei alteren Hypertoniken. *Schweiz Med Wschr* 1980; Bd. 110: S1938-47.
25. Karpanou EA, Vyssoulis GP, Georgoudi DG, et al. Ambulatory blood pressure changes in the menstrual cycle of hypertensive women. *Am J Hypertension* 1993; 6: 654-9.
26. Брин В.Б. Гормональная регуляция функции почек и водно-солевого обмена. *Орджоникидзе* 1989; 20с.
27. Sharp GW, Komack CL, Leaf A. Studies on the binding of aldosterone in the toad bladder. *J Clin Invest* 1966; 45: 450-6.
28. Kem DC. Sex steroids. In: *Hypertension Primer*. Izzo J.L., Black H.R. (eds). Dallas 1993; 21-2.
29. Landau RL, Poulos JT. The metabolic influence of progestins. *Adv Metab Disord* 1971; 5: 119-47.
30. Laragh JH. Renin-angiotensin-aldosterone system for blood pressure and electrolyte homeostasis and its involvement in hypertension, in congestive heart failure and in associated cardiovascular damage (myocardial infarction and stroke). *J Hum Hypertens* 1995; 9(6): 385-90.
31. Sealey JE, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S, et al. Estradiol and progesterone related increases in renin-aldosterone system during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endoc Metab* 1994; 79(1): 258-64.
32. Staessen JA, Bieniaszewski L, Brosens I, Fagard R. The epidemiology of menopause and associated cardiovascular disease. In: *Hypertension after menopause*. Stimpel M, Zanchetti A. (ed.). de Gruyter, Berlin, New York 1997; 21-9.
33. Ярных Е.В. Артериальная гипертония у женщин в климактерическом периоде: клинические особенности, состояние дофаминергической активности и инсулинорезистентности. Обоснование гипотензивной терапии: Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.
34. Маличенко С.Б., Овчинникова С.Г. Постменопаузальный метаболический синдром: новые возможности терапии. *Фарматека* 2004; 6(84): 73-8.
35. Pasquali R, Casimirri F, Pascal G, et al. Influence of menopause on blood cholesterol level in women: the role of body composition, fat distribution and hormonal milieu. *Virgilio Menopausal Health Group. J Intern Med* 1997; 241(3): 195-203.
36. Stanosz S, Kuligowski D. Excretion of free catecholamines in urine and water electrolyte balance in women with hypertension in the period before and after menopause. *Gynecol Polska* 1992; 63(3): 300-3.
37. Ильина Э.М. Генез вегетативно-сосудистых расстройств у больных с климактерическим синдромом. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1986.
38. Ткаченко Н.М. Состояние вегетативной нервной системы при физиологическом течении климактерического периода и климактерическом синдроме. Москва 1988; 65-157.
39. Кириченко А.А. Лечение гипертонической болезни у женщин в постменопаузе. *Практик врач* 2003; 1: 5-8.
40. Назаренко Н.В., Туева Р.С. Особенности артериальной гипертонии и обмен катехоламинов у больных патологическим климаксом. Пермь, Пермский мед институт. Сб науч тр 1983; 140: 43-5.
41. Sudhir K, Esler MP, Jennings GL, Komesaroff PA. Estrogen supplementation decreases norepinephrine-induced vasoconstriction and total body norepinephrine spillover in perimenopausal women. *Hypertension* 1997; 30: 1538-43.
42. Mercurio G, Zoncu S, Pilia J, et al. Effect of acute administration of transdermal estrogen on postmenopausal women with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80: 652-5.
43. Клименченко Н.И. Влияние заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе: Автореф дисс канд мед наук. Москва 1996.
44. Вебер В.Р. Возрастные и биоритмологические особенности гипертонической болезни у мужчин и женщин. Автореф дисс докт мед наук. Новосибирск 1992.
45. Medical Research Council Working Group Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 2572-7.
46. Neaton JP, Grimm RH, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
47. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated «systolic» hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
48. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36(5): 780-9.
49. Al-Azzawi F. The menopause and its treatment in perspective. *Postgrad Med* 2001; 77(907): 292-304.
50. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hypertens* 2000; 14(10-11): 691-704.
51. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, et al. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. *JAMA* 1991; 265(3): 370-3.
52. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Edelman SL. Thiazide and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1994; 139(11): 1107-15.
53. Wasnish RD, Davis JW, He YF, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women. *Osteoporosis Int* 1995; 5(4): 247-51.
54. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000; 109(5): 362-70.
55. Calhoun DA, Oparil S. Gender and blood pressure. In: *Hypertension primer*. Izzo JL, Black HR (eds). Dallas 2003; 253-7.
56. Nilsson P, Lindholm LH, Hedner T. The Diltiazem Different Doses Study - a dose-response study of once-daily diltiazem therapy for hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27(4): 469-75.
57. Пахомова Ю.В. Клинические особенности артериальной гипертонии у женщин в постменопаузальном периоде и пути ее коррекции. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.

58. Fisher T, Schmider RE, Aepfelbacher FC, Messerli FH. Antihypertensive treatment in hypertensive postmenopausal women. In: Messerli F.H. (ed.). Hypertension in postmenopausal women. Marcel Dekker 1996; 241-66.
59. Prusse DI, Stimpel M. Blood pressure response and safety profile of moexipril and nitrendipine in postmenopausal women. Hypertension 1997; 29: 844.
60. Stimpel M., Koch B. Moexipril is better tolerated than hydrochlorothiazide in postmenopausal women with hypertension. Hypertension 1997; 29: 844.
61. Stimpel M, Koch B. Safety and efficacy of moexipril and atenolol in postmenopausal women with hypertension. Hypertension 1997; 29: 843.
62. MRC Working Party. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. Br Med J 1992; 304: 405-12.
63. Lewis CE. Characteristics and treatment of hypertension in women: a review of literature. Am J Med Sci 1996; 311(4): 193-9.
64. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М., Лебедев А.В., Елисева Н.А., Метельская В.А. Применение бетаксолола у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. Тер архив 1999; 71(6): 67-9.
65. Guidelines for Counseling Women on the Management of Menopause. - Jacobs Institute of Women's Health Expert Panel on Menopause in Collaboration with The National Committee for Quality Assurance, The American College of Obstetricians and Gynecologists, and The North American Menopause Society, February 2000. Available from www.jiwh.org.
66. Medical guidelines for practical practice for management of menopause. Endocrine Practice 1999; 5: 355-66.
67. Schindler AE, Muller D, Keller E, et al. Studies with clonidine (dixarit) in menopausal women. Arch Gynecol 1979; 227(4): 341-7.
68. Ольбинская Л.И. Артериальные гипертензии. Москва «Медицина» 1998; 319с.
69. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Кардиология 2002; 11: 32-5.
70. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Антигипертензивная эффективность рилменидина при метаболическом синдроме у женщин: сравнение с лизиноприлом. РКЖ 2003; 2: 53-7.
71. Reid JL. Update of rilmenidine: clinical benefits. Am J Hypertens 2001; 14(11 Pt2): 322S-4.

Поступила 20/01-2005