

## Структурно-геометрические изменения левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация периферических артерий, антигипертензивный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и заместительная гормональная терапия у женщин с артериальной гипертонией в перименопаузе

М.М. Хабибулина

МУ “Екатеринбургский консультативно-диагностический центр”; ГОУ ВПО “Уральская государственная медицинская академия” Росздрава. Екатеринбург, Россия;

## Left ventricular structure and geometry, peripheral artery endothelium-dependent vasodilatation, antihypertensive effect of ACE inhibitors, and hormone replacement therapy in premenopausal women with arterial hypertension

М.М. Khabibulina

Yekaterinburg Clinical and Diagnostic Centre; Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

---

**Цель.** Изложить опыт 7-месячного применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (лизиноприла) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (фемостон), изменения структурно-геометрических показателей левого желудочка (ЛЖ) сердца, эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) периферических артерий, артериального давления (АД), клинические проявления перименопаузы у женщин с артериальной гипертонией (АГ).

**Материал и методы.** 84 женщины с АГ 2 степени в перименопаузе с ЭЗВД периферических артерий, гипертрофией миокарда ЛЖ (ГЛЖ). Группа (гр.) I — 47 женщин, средний возраст 48,6 лет, жалобы на ночной гипергидроз, приливы. Гр. II — 37 женщин, средний возраст 53,2 года, жалобы на гипергидроз, приливы, плохое самочувствие, настроение. II гр. получала лизиноприл по 10 мг/сут. и фемостон 2/10/2 мг; I гр. — лизиноприл в той же дозе и препарат-плацебо. Контроль за состоянием больных: измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ, тест ЭЗВД, эхокардиография (ЭхоКГ) проводились до, во время и через 7 мес. после лечения.

**Результаты.** Прием лизиноприла у женщин с АГ в период перименопаузы имеет хороший антигипертензивный эффект, может приостановить развитие ГЛЖ; дилатацию левых отделов сердца.

**Заключение.** Препараты положительно влияют на дисфункцию эндотелия периферических артерий, хорошо переносятся. Фемостон сочетается с кардиотропной терапией и эффективен в терапии клинических проявлений у женщин с АГ в период перименопаузы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, перименопауза, структурно-геометрических показателей левого желудочка, эндотелий-зависимая вазодилатация, лизиноприл, фемостон.

**Aim.** To summarize the data on the 7-month treatment with ACE inhibitors (lisinopril) and hormone replacement therapy, HRT (femoston) – in particular, the effects on left ventricular (LV) structure and geometry, peripheral artery endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), blood pressure (BP), and clinical perimenopausal symptoms – in premenopausal women with arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** The study included 84 premenopausal women with Stage II AH and LV myocardial hypertrophy (LVH). Group I (47 women; mean age 48,6 years). The clinical symptoms included nighttime hyperhidrosis and hot flashes. In Group II (37 women, mean age 53,2 years). The clinical symptoms in Group II

---

©Хабибулина М.М., 2011  
e-mail: mmk@edc.nexcom.ru

[Хабибулина М.М. — доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ГОУ ВПО УГМА]

participants included hyperhidrosis, hot flashes, malaise, and dysphoria. Group II received lisinopril (1– mg/day) and femoston (2/10/2 mg); Group I was administered lisinopril in the same dose and placebo. Clinical examination, the measurement of BP and heart rate (HR), ECG, EDVD assessment, and echocardiography (EchoCG) were performed at baseline, during the treatment, and 7 months after the end of the treatment.

**Results.** Lisinopril therapy demonstrated a good antihypertensive effect in premenopausal women with AH, while also preventing the progression of LVH and dilatation of left heart chambers.

**Conclusion.** The studied medications improved peripheral artery endothelial function and were well tolerated. Femoston was highly compatible with cardiac therapy and effectively reduced clinical symptoms in premenopausal women with AH.

**Key words:** Arterial hypertension, premenopause, left ventricular structure and geometry, endothelium-dependent vasodilatation, lisinopril, femoston.

В последние годы появились исследования, в которых большое значение в возникновении и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) придается нарушению функции эндотелия (ЭФ) [2,4,10,34]. У пациенток с АГ в период перименопаузы увеличивается продукция эндотелиальных вазоконстрикторных факторов, что вызывает повышение артериального давления (АД) и ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Поскольку происходит снижение уровня эстрогенов, можно предположить, что подъем АД в перименопаузе может быть в какой-то степени обусловлен снижением продукции эстрадиола [7,11,16,17,25]. Доказано, что эстрадиол и прогестерон снижают общее периферическое сопротивление (ОПСС) артериол при помощи эндотелий-зависимых механизмов воздействия на сосудистый тонус. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона может, наряду с другими факторами, приводить к эндотелиальной дисфункции (ЭД) и способствовать развитию АГ или ухудшать течение данного заболевания в перименопаузе.

Большинство работ посвящено оценке эффективности терапии у женщин с АГ старшего возраста в постменопаузальный период [3,9,12,19,33,35], тогда как значительно меньше внимания уделяется этой проблеме у женщин с АГ в перименопаузе.

В настоящее время в распоряжении практического врача имеется большое количество фармакологических средств, вызывающих при длительном лечении обратное развитие гипертрофии, наиболее эффективными из которых признаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [5,6,8,14,15,23]. На ЭД оказывают положительное влияние ИАПФ [27] и заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [24,26,34]. ЗГТ применяется гинекологами-эндокринологами для лечения менопаузальных симптомов, улучшения качества жизни (КЖ) женщин в менопаузальном периоде [20].

Цель настоящего исследования — изучить изменения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), уровень АД, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) периферических артерий, клинические проявления под влиянием терапии лизиноприлом и фемостоном у женщин с АГ в период перименопаузы.

#### Дизайн исследования

В исследование на условиях добровольного информированного согласия были включены 84 женщины с АГ 2 степени (ст.) с ЭЗВД периферических артерий в период перименопаузы; возраст 45–55 лет, средний возраст  $50,3 \pm 4,2$  лет, нарушение ритма и характера менструаций, прогрессирующим в динамике (за 7 мес.) снижением уровня эстрадиола (среднее значение  $0,21 \pm 0,05$  пкг/мл) и прогрессирующим повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови (среднее значение  $24,84 \pm 1,17$  МЕ/мл). Длительность заболевания АГ составляет в среднем  $10,3 \pm 1,7$  лет.

Всем женщинам проводили тест ЭЗВД по методу Celemaier DS (1999) [21], на ультразвуковом аппарате Acuson 128 XP/10 (USA) линейным датчиком с частотой 10MHz до и после лечения. ЭД периферических артерий при проведении теста ЭЗВД прирост диаметра (D) плечевой артерии (ПА) оказался  $<10\%$ , ниже нормального, до проводимой терапии была обнаружена у всех 84 пациенток.

У всех женщин диагностирована ГЛЖ; критерием ее являлось наличие двух из трех показателей: гипертрофия стенок ЛЖ: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу и/или толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу  $\geq 1,1$  см, увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ)  $\geq 210$  г; индекс ММЛЖ  $\geq 109$  г/м<sup>2</sup> для женщин [18].

Далее на основании клинико-лабораторных данных все исследуемые пациентки с АГ в период перименопаузы были разделены на две группы (гр.). Гр. I составили 47 женщин, средний возраст  $48,6 \pm 3,8$  лет, с АГ в периоде перименопаузы с ЭД периферических артерий. Средний уровень систолического АД (САД)  $171,77 \pm 2,91$  мм рт.ст. и средний уровень диастолического АД (ДАД)  $99,2 \pm 0,75$  мм рт.ст., предъявлявшие жалобы на ночной гипергидроз, приливы. Среднее значение уровня эстрадиола в крови  $0,22 \pm 0,04$  пкг/мл; среднее значение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови  $22,87 \pm 1,12$  МЕ/мл. В гр. II вошли 37 женщин, средний возраст  $53,2 \pm 3,3$  года, с АГ в период перименопаузы и ЭД периферических артерий. Средний уровень САД  $168,06 \pm 2,19$  мм рт.ст. и средним уровнем ДАД  $99,44 \pm 0,77$  мм рт.ст., предъявлявшие жалобы на гипергидроз, приливы, практически постоянное плохое самочувствие, плохой сон, снижение настроения и аппетита. Уровень эстрадиола постепенно снижался (среднее значение  $0,19 \pm 0,03$  пкг/мл) и прогрессировало повышение уровня ФСГ в крови (среднее значение  $25,94 \pm 1,28$  МЕ/мл). Пациентки, составившие клинические гр., были сопоставимы по тяжести течения и продолжительности АГ. В исследование не вошли пациентки с ишемической

Таблица 1

Динамика САД и ДАД на фоне лечения лизиноприлом у женщин с АГ в период менопаузы

Группа	Показатель	Исходно	Через 7 мес.	p
Гр. I	САД, мм рт.ст.	171,77 ± 2,91	126,97±7,04	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	99,2 ± 0,75	87,93±5,84	<0,0001
Гр. II	САД, мм рт.ст.	168,06 ± 2,19	128,91±9,12	<0,0001
	ДАД, мм рт.ст.	99,44 ± 0,77	89,94±6,56	<0,0001

болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, дислипидемией, сахарным диабетом, реноваскулярной патологией.

При установлении диагноза АГ 2 ст. после короткого “отмывочного” периода (3 сут.), в течение которого антигипертензивные препараты (АГП) назначались лишь по жизненным показаниям, во II гр. женщин начиналась терапия лизиноприлом, по 10 мг/сут. однократно и был назначен фемостон 2/10/2 мг 17в эстрадиола и 10 мг дигидрогестерона. I гр. получала лизиноприл в той же дозе и препарат-плацебо.

У всех женщин собирали полный анамнез, проводили обязательное обследование, включающее маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, взятие мазков, в т.ч. и на онкоцитологию. Фемостон в качестве ЗГТ назначался врачом-гинекологом при наличии показаний, и после исключения возможных противопоказаний. Контроль за состоянием больных, измерение АД по методу Короткова в положении сидя трижды, фиксируя в протоколе средние показания; частота сердечных сокращений (ЧСС) — аналогичным образом по пульсу и аускультативно (дополнительно женщины вели дневники по АД, в которых фиксировали значения АД и ЧСС утром и вечером), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) проводили 2 раза в мес.

Всем пациенткам выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) обследование с анализом структурно-геометрических показателей левых камер сердца, оценкой систолической и диастолической функций ЛЖ до лечения, на фоне контролируемой терапии и через 7 мес. лечения. Исследование осуществлялось на ультразвуковом аппарате Acuson 128/XP10(USA) векторным датчиком с частотой 2,5MHz по общепринятой методике.

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6.0”. Данные представлены в виде средних арифметических величин и средней ошибки ( $M \pm m$ ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Антигипертензивный эффект при терапии лизиноприлом регистрировали у женщин обеих гр. к 8-10 сут. лечения. К концу 2-2,5-недельного курса лечения САД и ДАД нормализовались и сохранялись на нормальном уровне до конца наблюдения (таблица 1).

При сравнении показателей САД и ДАД в I и II гр. достоверных различий до и после лечения выявлено не было.

Выраженные клинические симптомы: гипергидроз, приливы, плохое самочувствие, плохой сон, снижение настроения и аппетита были снижены

во II гр. к 10-14 сут. лечения, и купированы в течение 3-4 нед.; в I гр. отмечалась положительная динамика в отношении ночной потливости и приливов.

Прием препаратов больными переносился хорошо, незначительные побочные явления (ПЯ) наблюдались в 7 % случаев: тошнота, сухость во рту; которые не требовали отмены препаратов, т. к. не ухудшали КЖ женщины и не вызывали негативного отношения к приему препаратов.

Результаты ЭхоКГ женщин I и II гр. свидетельствовали о том, что до начала терапии у пациенток в обеих гр. были структурно-геометрические особенности левых отделов сердца, а также признаки диастолической дисфункции.

У женщин II гр. выявлялись увеличение средних значений толщины стенок (ТСЛЖ) и ИММЛЖ при умеренно выраженной его дилатации и ЭхоКГ-признаки диастолической дисфункции ЛЖ. Под влиянием терапии у пациенток в целом наблюдалась благоприятная тенденция к уменьшению ГЛЖ, дилатации и улучшению диастолической функции. Под влиянием лечения в 39,7 % случаев у женщин I гр. и 33,7 % случаев во II гр. наблюдалось улучшение показателей в течение 4 мес. В 7,2 % случаев в I гр. женщин и в 10,1 % случаев II гр. не отмечено динамики показателей ни систолической, ни диастолической функций ЛЖ. У оставшихся пациенток двух гр. динамика ряда показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние ЛЖ, достигала статистической значимости через 7 мес. терапии, и наблюдалось улучшение диастолической функции ЛЖ, о чем свидетельствовало достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение значений соотношения инт.А/инт.Е трансмитрального потока и инт.А/общий интеграл потока (таблица 2).

При сравнении показателей структурно-геометрических изменений ЛЖ между I и II гр. достоверные различия до и после лечения отсутствовали.

Улучшение ЭФ на фоне постоянной терапии в I гр. отмечено в 42,3 % случаев, а во II гр. в 64,7 %; при проведении теста ЭЗВД прирост Д ПА укладывался в границы нормативных значений (прирост  $> 10$  %) после лечения.

Способность ИАПФ улучшать ЭФ и тормозить атерогенез впервые продемонстрирована в клиническом исследовании TREND (Trial on Reversing Endotelial Dysfunction), результаты которого подтвердили данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у ИАПФ эндотелий-модулиру-

Таблица 2

Гемодинамические эффекты лечения лизиноприлом у женщин I и II гр.

Показатель	I гр.		II гр.	
	До лечения	Через 7 мес.	До лечения	Через 7 мес.
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	109,80±4,78	78,34±10,21***	118,75±5,32	81,44±12,31***
ТМЖП, см	1,31±0,02	1,20±0,02**	1,34±0,06	1,28±0,03
ТЗСЛЖ, см	1,32±0,01	1,2±0,04*	1,32±0,03	1,2±0,02*
МС	130,66±5,36	103,17±4,72**	128,94±8,8	108,46±8,4*
КДОИ, Мл/м <sup>2</sup>	79,50±3,61	72,99±4,6	83,42±6,77	79,22±8,92
КСОИ, Мл/м <sup>2</sup>	30,96±2,85	24,84±3,20*	30,82±5,90	30,47±6,66
ИнтА/инт Е	1,91±0,03	1,67±0,02*	1,96±0,01	1,71±0,2*
ИнтА/общ.инт.пот	0,70±0,02	0,59±0,01*	0,78±0,01	0,61±0,06*

Примечание: достоверные различия до лечения и через 7 мес. внутри гр.: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; КДОИ, КСОИ — конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (индексы) ЛЖ.

ющих и антиатеросклеротических свойств [27]. При ЭД у женщин с АГ в период перименопаузы ремоделирование сосудистой стенки может наступить из-за дефицита эстрогенов, который оказывают отрицательное влияние на сосудистую стенку, к тому же эндотелий сосуда постоянно испытывает нагрузку давлением и повреждается из-за высокого АД; оксид азота (NO), который эндотелий секретирует для расширения просвета сосудов, не выделяется в нужном количестве (развивается дефицит NO), увеличивается жесткость, сосуд теряет эластичность, не может достаточно расширяться, снижается доставка кислорода, развивается ишемия.

У женщин при снижении функции яичников регистрируется более высокий уровень САД и ДАД. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [30]. Влияние дефицита эстрогенов на уровни АД и частоту сердечно-сосудистых осложнений опосредовано различными механизмами: уменьшением эластичности артерий [31], подавлением превращения ангиотензина I в ангиотензин-II, а также повышением активности ренина при наступлении менопаузы [29], уровня эндотелина (ЭТ) в плазме [26]. Известно, что в основе наиболее клинически значимых фармакологических эффектов ИАПФ лежит их способность снижать активность ангиотензин I-превращающего фермента (или кининазы II) и, оказывая, таким образом, подавляющее влияние на функционирование ренин-ангиотензиновой системы [1,22]. Высокая эффективность АГТ у женщин старших возрастных гр. достигалась ИАПФ, это подтверждено в широкомасштабном исследовании MADAM (Moxipril as Antihypertensive Drug After Menopause) и ряде др. работ [19,32]. Имеются данные об эффективности лизиноприла у женщин с АГ и климактерическим синдромом [13]. Благоприятное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему обнаружено при проведении экспериментальных работ, эпидемиологических исследований, в т.ч. “Исследования здоровья медсестер”, результаты которых свидетельствуют о снижении на 30-40 % риска ССЗ при применении ЗГТ [24].

Международное Общество по Менопаузе [28] было первой организацией, которая выступила “в защиту” ЗГТ и подчеркнула важность возраста женщины для определения профиля рисков гормональной терапии. ЗГТ назначается, прежде всего, для лечения клинических симптомов, связанных с дефицитом эстрогенов в менопаузе и нет никаких причин отказывать в этой терапии женщинам, которые в ней нуждаются. Терапия эстрогенами является безопасной, если она начата своевременно с учетом имеющихся показаний и возможных противопоказаний. Она повышает КЖ у женщин с менопаузальными симптомами и уменьшает риск ССЗ. Необходимы дальнейшие исследования для определения идеальной дозы, типа, пути введения гормональных препаратов и продолжительности ЗГТ, ее сочетание с кардиотропной терапией для получения максимальных преимуществ в отношении сердечно-сосудистой системы [20].

Исследование показало, что фемостон хорошо сочетается с кардиотропной терапией, хорошо переносится женщинами и является эффективным препаратом в терапии выраженных менопаузальных нарушений у женщин с АГ. В I гр., где были менее выражены нейровегетативные нарушения и назначен препарат-плацебо вместо ЗГТ, тоже получена положительная динамика этих симптомов. Возможно, это подтверждает мнение о том, что должен быть индивидуальный подход к каждой пациентке, и не следует торопиться с назначением ЗГТ особенно в самый начальный “переломный” период — перименопаузу. И, конечно, нет сомнений в том, что наблюдать женщину в период перименопаузы, особенно с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, с АГ), следует совместно гинекологу и кардиологу, т. к. именно в этот период еще можно предотвратить осложнения с помощью АГП, которые могут привести и к регрессу АГ, ЭД и улучшить КЖ женщины.

Полученные данные свидетельствуют о том, что лизиноприл является высокоэффективным средством лечения АГ. У всех пациенток исследования использование этого препарата позволило

получить хороший антигипертензивный эффект. У каждой третьей пациентки I гр. и каждой четвертой пациентки II гр. улучшились структурно-геометрические показатели ЛЖ в систолу и диастолу.

## Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. ингибиторы АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Москва 2002; 86 с.
- Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. ММЖ 2001; 3: 202-9.
- Вебер В.Р., Рубанова М.П. и др. Эффективность небиволола, амлодипина у больных АГ женщин в постменопаузе с различными типами ремоделирования левого желудочка. Кардиоваск тер профил 2004; 3(6) часть 2: 15-9.
- Винник Т.А. Дисфункция эндотелия у больных ГБ в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. С.-Пб. Гос Мед Ун-т им.П.Павлова 2002; 21.
- Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности лизиноприла при АГ под контролем суточного мониторирования АД. Пробл женс Здор 2007; 2:1-8.
- Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф., Щукина Е.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на гипертрофию левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями. Тер архив 1995; 8: 65-7.
- Караченцев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов. Пробл эндокрин 1999; 43: 45-53.
- Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза. Сердце 2002; 4: 192-4.
- Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с систоло-диастолической АГ. Лечеб дело 2007; 2: 2-7.
- Коломоец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение: Новое направление в кардиологии. Воен мед ж 2002; 5: 29-35.
- Люсов В.А., Евсиков Е.М., Рудаков А.В. Роль нарушений баланса половых гормонов и гонадотропинов в развитии и течении эссенциальной гипертензии у женщин. РМЖ 1997; 3: 5-9.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. АГ у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: ООО "МИА" 2002; 448 с.
- Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Воеводина И.В. и др. Использование лизиноприла для лечения АГ у женщин после овариэктомии при климактерическом синдроме. Человек и лекарство: тезисы докладов X Российского национального конгресса. Москва 2003; 256.
- Постникова С.Л. ИАПФ в кардиологической практике. РМЖ 2004; 12 (7): 496-500.
- Профилактика, диагностика и лечение АГ. Рекомендации ВНОК (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил 2004; Прил.: 1-19.
- Сметник В.П., Ильина Л.М. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии) в кн. "Медицина климактерия", изд. "Литера" 2006; 217-74.
- Скорнякова М.Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Рук.-во для врачей. Екатеринбург 2000; 384 с.
- Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Издат.дом Видар-М 2008; 512 с.
- Татаренко О.К., Носенко Е.М., Алехин М.Н. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента моксиприла на центральную и периферическую гемодинамику у женщин с умеренной АГ в период менопаузы. Кардиология 1999; 39(1): 48-53.
- Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Cons med 2008; 10(6): 5-18.
- Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in adults at risk atherosclerosis. Lancet 1997; 340: 1111-5.
- 2003 European Society of hypertension — European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
- Gueyffier F, Boutitie F, Boissel J, et al. Effect of Antihypertensive Drug Treatment on Cardiovascular Outcomes in Women and Men A Meta-Analysis of Individual Patients Data from Randomized, Controlled Trials. Ann Intern Med 1999; 126 (10): 761-7.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Women's Health 2006; 15: 35-44.
- Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2006; 166: 357-65.
- Komansumoto S. Changers in the level of endothelin — 1 with aging. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 1997; 32: 664-9.
- Mancini GB, Henry GC. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinalapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 1999; 94: 258-65.
- Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 195-6.
- Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 2001; 37(5): 1199-208.
- Staessen J, Ginocchio G. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. J Hum Hypertens 1997; 11: 507-14.
- Staessen J. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. J Hum Hypertens 2002; 15(8): 511-8.
- Stimpel M. Antihypertensive treatment in menopausal women — results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor with diuretic. Cardiology 1998; 89(4): 271-6.
- Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, et al. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. New Engl J Med 1998; 322: 1350-6.
- Vane JR, Anggard EE, Batting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. New Engl J Med 1997; 323: 27-36.
- Zabalgoitia M, Rahman SNV, Haley WE, et al. Comparison of left ventricular mass and geometric remodeling in treated and untreated men and women above 50 years of age with systemic hypertension. Am J Cardiol 1997; 80: 648-54.

Поступила 17/11-2009