

Моэксиприл при артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе

М.Г. Глезер*, Э.Б. Тхостова, М.А. Демидова, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет. Москва;

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

Moexipril in postmenopausal women with arterial hypertension

M.G. Glezer *, E.B. Tkhostova, M.A. Demidova, Yu.B. Belousov

Russian State Medical University. Moscow; * I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia.

Цель. Оценить клиническую эффективность, безопасность и влияние на органы-мишени моэксиприла у женщин в постменопаузальном периоде.

Материал и методы. В открытом, рандомизированном, несравнительном исследовании у 32 женщин (средний возраст $63,17 \pm 0,87$ года) с артериальной гипертонией (АГ) продолжительностью в среднем $10,4 \pm 2,3$ года в постменопаузе оценено влияние 16-недельной терапии моэксиприлом на артериальное давление (АД) офисное и при суточном мониторировании (СМАД), функцию сосудов и степень микроальбуминурии (МАУ) в утренней порции мочи.

Результаты. Целевых значений АД достигли 29 из 30 пациенток: 9 — на дозе моэксиприла 7,5 мг/сут, 13—15 мг/сут, 8 — при сочетании моэксиприла в дозе 15 мг с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг, 2 — исключены из наблюдения в связи с побочными эффектами. Офисное АД снизилось со $164,33 \pm 1,45/94,50 \pm 0,89$ мм рт.ст. до $133,5 \pm 0,57/81,5 \pm 0,65$ мм рт.ст. При СМАД снизились дневные и ночные значения АД, уменьшилась величина пульсового АД и вариабельность АД. При пробе с реактивной гиперемией вазодилатация увеличилась на ~50%, при приеме нитроглицерина на ~40%; степень МАУ достоверно ($p < 0,001$) уменьшилась с $28,28 \pm 3,94$ до $8,10 \pm 1,00$ мг/л.

Заключение. Терапия моэксиприлом оказывает выраженное антигипертензивное, органопротективное действие у женщин с АГ в постменопаузе и является метаболически нейтральной.

Ключевые слова: женщины, артериальная гипертония, постменопауза, моэксиприл, микроальбуминурия, эндотелиальная дисфункция.

Aim. To assess moexipril clinical efficacy, safety, and target organ protection in postmenopausal women.

Material and methods. An open, randomized, non-comparative trial involved 32 postmenopausal women (mean age 63.17 ± 0.87 years), with arterial hypertension (AH) mean duration of 10.4 ± 2.3 years. Sixteen-week moexipril therapy influence on blood pressure (BP) level (office measurement and 24-hour BP monitoring), vascular function, and microalbuminuria (MAU) in morning urine portion, was investigated.

Results. Target BP level was achieved in 29 out of 30 patients: 9 women received 7.5 mg/d of moexipril, 13—15 mg/d, 8—15 mg/d, plus hydrochlorthiazide (12.5 mg/d); 2 women were excluded due to adverse events. Office BP level declined from $164.33 \pm 1.45/94.50 \pm 0.89$ mm Hg to $133.5 \pm 0.57/81.5 \pm 0.65$ mm Hg. In 24-hour BP monitoring, day- and nighttime BP levels decreased, as well as pulse BP, and BP variability. In reactive hyperemia and nitroglycerine tests, vasodilatation increased by approximately 50% and 40%, respectively. MAU significantly reduced from 28.28 ± 3.94 to 8.10 ± 1.00 mg/l ($p < 0.001$).

Conclusion. Moexipril therapy demonstrated substantial antihypertensive and organoprotective effects in postmenopausal women with AH, being at the same time metabolically neutral.

Key words: Women, arterial hypertension, postmenopause, moexipril, microalbuminuria, endothelial dysfunction.

Согласно данным Госкомстата в 2001г в РФ проживало 25,3 млн. женщин в возрасте ≥ 50 лет [1,2]. По данным ООН [3] в России к 2020 г ожидается увеличение количества женщин >50 лет до 29,2 млн. Около 10% всей женской популяции в настоящее время составляют женщины постменопаузального возраста.

Прогрессирующая частота артериальной гипертонии (АГ) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин >50 лет при незначительном изменении этого показателя у мужчин указывает на возможную роль дефицита половых гормонов в качестве дополнительного фактора риска (ФР) развития АГ [4-7]. Несмотря на большое количество применяемых в настоящее время антигипертензивных препаратов, эффективный контроль АГ остается актуальной проблемой.

Возможности использования заместительной гормональной терапии (ЗГТ) посвящено немало клинических и наблюдательных исследований, и ни одно из них не дало однозначного ответа на вопрос: так ли необходима и незаменима ЗГТ в лечении ССЗ у женщин в постменопаузе [8–10]? Более того, исследование WHI (Women's Health Initiative trial) [11] было досрочно остановлено в июле 2002г, т.к. было установлено, что терапия эстроген/прогестином в течение года может увеличить число случаев рака молочной железы на 8 (0,08%); инфарктов миокарда — на 7 (0,07%); инсультов — на 8 (0,08%) и эпизодов тромбозов — на 18 (0,18%), включая 8 тромбозов ветвей легочной артерии при расчете на 10 тыс. человек по сравнению с не принимающими ЗГТ. Из положительных эффектов ЗГТ было выявлено уменьшение частоты возникновения колоректального рака на 6 случаев (0,06%) и на 5 — переломов бедра (0,05%). Основная рекомендация контролирующего комитета исследования WHI заключается в том, что следует избегать непрерывного комбинированного применения эстрогенов и прогестинов для первичной профилактики ССЗ.

Результаты назначения негормональных антигипертензивных средств женщинам также неоднозначны. Известно, что женщины чаще, чем мужчины получают антигипертензивные препараты [12], особенно в России. С возрастом различия в частоте использования лекарственной терапии между мужчинами и женщинами уменьшаются; соотношение применения анти-

гипертензивной терапии у женщин и мужчин в возрасте 20–29 лет составляет 2,26 (95% доверительный интервал — ДИ 1,56–3,27), в возрасте 60–69 лет — только 1,22 (95% ДИ 1,11–1,34) [13]. При этом указывают, что у женщин в качестве антигипертензивных препаратов реже используют β -адреноблокаторы: относительный риск (ОР) = 0,34; 95% ДИ 0,24–0,47, антагонисты кальция: ОР=0,27; 95% ДИ 0,15–0,48 и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ): ОР=0,34; 95% ДИ 0,22–0,52, чем диуретики [13,14]. Среди причин, по которым врачи назначают женщинам диуретики чаще, чем другие виды терапии, очень мало тех, которые базируются на данных доказательной медицины [14], и в основном это связано с представлениями о более низком эффекте иАПФ и β -адреноблокаторов у женщин.

В ранних исследованиях, Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension, с участием 3427 пациентов, из которых 37% составили женщины, было показано, что активная терапия диуретиками приводила через 4 года у мужчин к достоверному (на 26%) снижению всех неблагоприятных событий, в то время как у женщин положительный эффект отсутствовал [15]. Аналогично в исследовании MRC (Medical Research Council), включившем в Великобританию 17 тыс. пациентов, из которых 8160 (48%) были женщины, показано, что активная терапия диуретиками или β -адреноблокаторами по сравнению с плацебо снижала частоту смертей у мужчин на 15% и повышала у женщин на 26% [16]. По результатам мета-анализа INDANA (Individual Patient Data from Randomized Controlled Trials) антигипертензивная терапия диуретиками и β -адреноблокаторами у женщин >54 лет также эффективна в отношении снижения риска фатального и нефатального инсульта (МИ), сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности, как и у мужчин. У более молодых женщин такого успеха антигипертензивной терапии не достигнуто. Не получено также доказательств эффективности такого рода терапии для предотвращения всех случаев смерти, фатальных коронарных событий у женщин в отличие от мужчин [17].

В то же время в Chicago Heart Association Project in Industry [18] показано, что наличие повышенного АД увеличивает ОР смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин примерно в 2 раза больше, чем у мужчин и,

соответственно, женщины не менее, чем мужчины, нуждаются в адекватном контроле АД. Частота АГ у женщин возрастает в постменопаузе по сравнению с пременопаузой примерно вдвое [19]. В исследовании ACCT (Amlodipin Cardiovascular Community Trial) показано, что амлодипин может более эффективно снижать АД у женщин, чем у мужчин [20]. В подгрупповом анализе исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) указывается на тенденцию к лучшим исходам у женщин, лечившихся амлодипином, чем хлорталидоном [21]. В исследовании ANBP (Australion National Blood Pressure) иАПФ лучше, чем диуретики, предупреждают первый инфаркт миокарда (ИМ), все сердечно-сосудистые события и смерти у пожилых [22].

Высокая эффективность при лечении пациентов с АГ и способность к органопroteкции иАПФ продемонстрирована в большом количестве зарубежных, отечественных и в т.ч. многоцентровых исследований. Для иАПФ, моэксиприла, была продемонстрирована одинаковая антигипертензивная эффективность у мужчин и женщин [23,24].

Цель настоящего исследования — оценить клиническую эффективность, безопасность и влияние на органы-мишени моэксиприла у женщин в постменопаузальном периоде.

Материал и методы

В открытое, проспективное, нерандомизированное, несравнительное (IV фаза) исследование включали женщин в возрасте 40–70 лет, через два года после наступления менопаузы; с эссенциальной АГ при уровне систолического АД (САД) в интервале 150–180 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) 95–110 мм рт.ст., подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациенток, задействованных в других клинических исследованиях; имеющих алкогольную или лекарственную зависимость; перенесших МИ или ИМ в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; имеющих гипертоническую энцефалопатию 3–4 степеней, признаки сердечной, почечной или печеночной недостаточности, сахарный диабет 1 или 2 типа, требующий медикаментозной коррекции; злокачественные новообразования в течение последних 5 лет, болезнь Паркинсона, а также склонность к ангионевротическим отекам; имеющим известную аллергию или гиперчувствительность к иАПФ.

В соответствии с приведенными критериями в исследование были включены 32 женщины (средний возраст $63,17 \pm 0,87$ года) с АГ, продолжительность которой в среднем по группе составила $10,4 \pm 2,3$ года. У всех была избыточная масса тела (МТ) с индексом МТ (ИМТ) в среднем по группе $31,08 \pm 0,8$ кг/м² и соотношением окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) $0,91 \pm 0,01$. Курили 8 больных.

После 2 недель «отмывочного» периода начинали лечение моэксиприлом в дозе 7,5 мг/сут, через 2 недели при отсутствии достаточного (АД $<140/90$ мм рт.ст.) эффекта дозу увеличивали до 15 мг/сут и при необходимости еще через 2 недели к терапии добавляли гидрохлортиазид (ГХТ) в дозе 12,5 мг. Общая продолжительность лечения составила 16 недель. Эффект считали положительным при достижении офисного АД $\leq 140/90$ мм рт.ст.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли до и через 16 недель терапии. Определяли средние значения за сутки, день и ночь САД и ДАД. Вариабельность САД и ДАД (stdСАД, stdДАД) рассчитывали по стандартному отклонению от среднего в течение суток, дня и ночи. Индекс времени (ИВ) оценивали как процент измерений АД $>130/80$ мм рт.ст. в течение суток, $140/90$ мм рт.ст. днем и $120/80$ мм рт.ст. ночью.

Эндотелиальную функцию (ЭФ) изучали по стандартной методике, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином.

Уровень микроальбуминурии (МАУ) определяли в утренней порции мочи (анализатор «Коне-Ультра» (Финляндия), наборы реактивов фирмы «Коне») методом измерения усиления иммунопреципитации в этиленгликоле. Нормальные показатели — 10 мг/л за 12 ч.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ STATISTICA 5.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Разрешение на проведения данного исследования получено в Локальном Этическом Комитете РГМУ.

Результаты и обсуждение

Исследование в соответствии с протоколом закончили 30 из 32 женщин. 2 пациентки выбыли из-за развития нежелательных явлений (1 — сухой кашель на 4 неделе лечения и у 1 — кожная аллергическая реакция на 10 день после начала лечения).

На фоне проводимой терапии в группе закончивших исследование в соответствии с протоколом отмечено достоверное снижение офисного АД. Через 1 месяц лечения в среднем по группе пациентов офисное АД снизилось от $164,33 \pm 1,45/94,50 \pm 0,89$ мм рт.ст. до $162,17 \pm 0,76/97,0 \pm 1,23$ мм рт.ст., через 2 мес. — до $147,0 \pm 0,80/83,2 \pm 0,65$ мм рт.ст. Через 3 мес. в среднем по группе уровень АД достиг целевых значений ($136,67 \pm 0,36/84,33 \pm 0,51$ мм рт.ст.) и сохранялся на этом уровне к 16 неделе лечения ($133,5 \pm 0,57/81,5 \pm 0,65$ мм рт.ст.).

Целевых значений АД достигло большинство пациенток (29 из 30). Этот эффект наблюдался у 9 человек на дозе моэксиприла 7,5 мг/сут, у 13 пациентов — 15 мг/сут, у 8 — при сочетании моэксиприла в дозе 15 мг с ГХТ в дозе 12,5 мг. Это свидетельствует, с одной стороны, о высокой антигипертензивной эффективности моэксиприла у женщин в постменопаузальном периоде, с другой — о возможности достижения целевых

значений при активной терапии.

Антигипертензивный эффект моэксиприла хорошо изучен [23–29]. В исследовании MADAM (Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause) показано, что моэксиприл оказывает выраженный антигипертензивный эффект у женщин в постменопаузе, как при монотерапии, так и в комбинации с ЗГТ. Выраженность его эффекта у этой категории больных была сопоставимой с действием β -адреноблокатора атенолола и антагониста кальция нитредипина. Однако переносимость моэксиприла была лучшей, чем нитредипина — у меньшего числа пациенток имели место такие проявления как отечность лодыжек, головная боль и покраснение лица.

По данным СМАД (таблица 1) через 16 недель лечения моэксиприлом произошло значимое снижение дневных и ночных показателей САД и ДАД до целевых уровней ($p < 0,001$). Среднесуточное АД составило $129,9 \pm 0,64 / 77,9 \pm 0,34$ мм рт.ст. Хорошо известно, что повышенная std АД и большие величины нагрузочных гипертензивных индексов являются предикторами развития осложнений АГ и поражений органов-мишеней (ПОМ) — гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В связи с этим важно отметить, что на фоне терапии моэксиприлом отмечено значимое снижение показателей std САД и std ДАД, а также ИВ нагрузки САД и ДАД практически вдвое. Аналогичные результаты были получены при СМАД у 71 пациента в исследовании [27], где моэксиприл в дозе 15 мг/сут в среднем за сутки снижал САД на 12 мм рт.ст. и ДАД — на 9 мм рт.ст.

Важно, что при достаточно выраженном снижении САД и ДАД у пациентов уменьша-

лось пульсовое давление (ПАД). Известно, что большая величина ПАД является самостоятельным предиктором осложнений у пациентов с АГ и часто встречается у больных, имеющих большую жесткость сосудов, при изолированной систолической гипертонии, у женщин в постменопаузе. Моэксиприл у женщин в постменопаузе вне зависимости от проводимой ЗГТ может не только достоверно уменьшать величину ПАД, но и снижать скорость распространения пульсовой волны, что свидетельствует об уменьшении жесткости артерий [28]. Это можно объяснить способностью моэксиприла снижать уровень альдостерона в крови и содержание коллагена в сосудистой стенке [29].

Существуют экспериментальные данные о том, что моэксиприл улучшает ЭФ сосудов и, в частности, коронарных артерий, не только за счет снижения синтеза ангиотензина II, но и за счет увеличения содержания брадикинина [30]. В доступной литературе отсутствуют сообщения о влиянии моэксиприла на ЭФ у женщин в постменопаузе. У пациенток в настоящем исследовании до начала терапии отмечено снижение ЭФ — степень увеличения диаметра плечевой артерии (ДПА) на 3 минуте при пробе с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация — ЭЗВД) в среднем по группе составила 7,81% (рисунок 1). Через 16 недель лечения отмечалось некоторое увеличение ДПА в состоянии покоя, при пробе с реактивной гиперемией реакция увеличилась на ~50% и выраженность вазодилатации, обычно наблюдаемая у здоровых людей ($> 10\%$), отмечена к 1 минуте пробы.

Аналогично и при пробе с нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация —

Таблица 1

Показатели СМАД при лечении моэксиприлом в течение 16 недель

Показатель	День ($M \pm m$)		Ночь ($M \pm m$)	
	До лечения	16 недель	До лечения	16 недель
САД (мм рт.ст.)	$156,48 \pm 0,72$	$134,28 \pm 0,76^{***}$	$141,82 \pm 0,85$	$125,7 \pm 0,93^{***}$
ДАД (мм рт.ст.)	$96,24 \pm 0,40$	$82,18 \pm 0,50^{***}$	$83,38 \pm 0,47$	$73,8 \pm 0,59^{***}$
ЧСС	$75,34 \pm 0,43$	$72,10 \pm 0,45$	$64,61 \pm 0,43$	$63,80 \pm 0,44$
std САД	$16,31 \pm 0,23$	$13,26 \pm 0,22^{***}$	$12,84 \pm 0,26$	$11,00 \pm 0,38^{**}$
std ДАД	$12,13 \pm 0,15$	$10,08 \pm 0,15^{**}$	$9,81 \pm 0,19$	$9,84 \pm 0,19$
std ЧСС	$10,01 \pm 0,17$	$9,60 \pm 0,17$	$6,12 \pm 0,17$	$6,41 \pm 0,17$
ИВ САД (%)	$80,78 \pm 0,98$	$42,9 \pm 1,72^{***}$	$85,91 \pm 1,12$	$54,87 \pm 1,95^{***}$
ИВ ДАД (%)	$68,22 \pm 1,15$	$36,20 \pm 1,6^{***}$	$61,49 \pm 1,58$	$32,56 \pm 1,63^{***}$

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений. Наличие достоверности различий с показателями до лечения ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

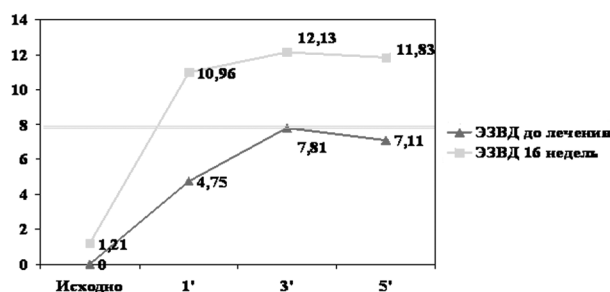


Рис. 1 Изменение ЭЗВД у женщин постменопаузального периода при лечении моэксиприлом в течение 16 недель

ЭНЗВД), исходная реакция была сниженной (рисунок 2) — максимальный прирост ДПА наступил к 3 минуте и составил в среднем 11,78%. После 16 недель лечения моэксиприлом эластичность ПА восстановилась и уже через 1 минуту составила 15,21% с максимальными значениями к 3 минуте (16,44%).

Эти данные свидетельствуют о способности моэксиприла восстанавливать ЭФ и эластичность сосудов у женщин в постменопаузальном периоде.

МАУ служит неблагоприятным прогностическим фактором [31]. Известно, что при наличии МАУ достоверно чаще имеет место гиперхолестеринемия, ГЛЖ, ИБС, возникают ИМ и МИ [32,33]. МАУ хорошо коррелирует с увеличенным фактором фон Виллибранда [32], что, по сути отражает системность нарушения ЭФ при АГ. В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии моэксиприла на МАУ у пациентов с АГ. В обследованной группе женщин в постменопаузе исходный уровень МАУ был повышен и в утренней порции мочи составил в среднем — $28,28 \pm 3,94$ мг/л. После 16 недель лечения отмечалась нормализация уровня МАУ ($8,10 \pm 1,00$, $p < 0,001$), что указывает на нефропротективное действие моэксиприла.

Анализ безопасности не выявил серьезных побочных эффектов моэксиприла. У обследованных пациенток 16-недельная терапия моэксиприлом не вызывала значимого изменения показателей липидного и углеводного обменов. Содержание в крови креатинина, калия и натрия достоверно не изменялось в процессе лечения ни в группе, получавших монотерапию моэксиприлом, ни в комбинации с ГТХ. Можно полагать, что моэксиприл нивелирует возможные неблагоприятные эффекты ГТХ. В сравнительных исследованиях [34,35] было

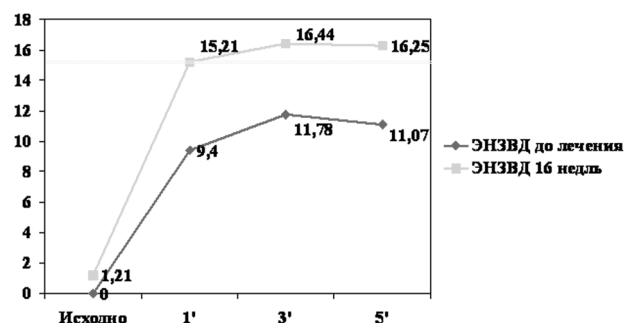


Рис. 2 Изменение ЭНЗВД у женщин постменопаузального периода при лечении моэксиприлом в течение 16 недель

показано, что у женщин в постменопаузе лечение только ГТХ приводило к достоверному увеличению уровня мочевой кислоты, глюкозы и снижению липопротеинов высокой плотности. Было показано, что моэксиприл достоверно снижал у этих пациентов концентрацию липопротеинов низкой плотности. При сравнении действия моэксиприла и ателолола у женщин в постменопаузе отмечают, что при одинаково выраженном антигипертензивном эффекте прием ателолола приводил к достоверному увеличению уровня гликированного гемоглобина; в группе, получавших моэксиприл, подобных изменений не было. Следует подчеркнуть, что влияние антигипертензивных препаратов на метаболизм является важным аспектом лечения АГ у женщин в постменопаузе, которая часто развивается в рамках так называемого метаболического синдрома (МС).

Выводы

- При лечении женщин в постменопаузе с наличием факторов риска необходимо особое внимание уделять выбору эффективной и безопасной антигипертензивной терапии.
- Моэксиприл в виде монотерапии (7,5 и 15 мг) или в комбинации с 12,5 мг ГХТ позволяет большинству женщин в постменопаузе достигнуть целевых значений АД при отсутствии ухудшения биохимических показателей крови.
- Моэксиприл восстанавливает ЭФ и эластичность сосудов, нарушенные при АГ и МС у женщин в постменопаузальном периоде и уменьшает выведение белка почками, что указывает на его нефропротективное действие.

Литература

1. Здоровье населения России и деятельность учреждения здравоохранения в 1999 г. (статистические материалы). МЗ РФ, Москва 2000; 210.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. Сердце 2003; 2(8): 58-61.
3. World Population Prospects: The 2000 Revision and World Urbanization Prospects: the 2001 Revision». Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat – Washington DC 2002.
4. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease: The Framingham Study. Am Intern Med 1978; 89: 157-61.
5. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med 1999; 159: 1061-6.
6. Pines A, Fisman EZ. Hypertension in postmenopausal women – a special case, for special treatment. J Cyn Endocrinology. The Parthenon Publishing Group 2001; 15: 397-405.
7. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995; 273: 199-208.
8. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. N Engl J Med 1991; 325(11): 756-62.
9. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. Ann Intern Med 2001; 135(1): 1-8.
10. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288(19): 2432-40.
11. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288(3): 321-3.
12. Gasse C, Hense HW, Stieber J, et al. Factors associated with differences in antihypertensive drug treatment: results from the MONICA Augsburg Population Surveys 1989/90 and 1994/95. Soz Präventiv med 2002; 47(2): 128-42.
13. Klungel OH, de Boer A, Paes AH, et al. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. J Hypertens 1998; 10: 1545-53.
14. Klungel OH, Paes AH, de Boer A, et al. Sex differences in the medication choice for hypertension in general practice. A study with written case simulations. Pharm World Sci 2000; 22(4): 140-6.
15. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. Lancet 1980; 1: 1261-7.
16. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992; 304: 405-12.
17. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel J-B, et al. Effect of Antihypertensive Drug Treatment on Cardiovascular Outcomes in Women and Men A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Randomized, Controlled Trials. Ann Intern Med 1997; 126(10): 761-7.
18. Stamler J. US population data. Arch Intern Med 1993; 153(5): 598-615.
19. Burl VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25: 305-13.
20. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, et al. Sex- and age related antihypertensive effects of amlodipine Amlodipin Cardiovascular Community Trial. Amer J Card 1996; 77: 713-22.
21. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
22. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. N Eng J Med 2003; 348: 583-92.
23. Koch B, Stumpel M, Andersson O. Do hypertensive women respond differently to low doses of moexipril and hydrochlorthiazide? Hypertension 1995; 25: 1383.
24. Koch B, Stumpel M, Andersson O. Low dose combination of moexipril and hydrochlorothiazide in treatment of hypertension. Pharmacol Res 1995; 31(Suppl): 322.
25. Lucas CP, Darga LL, Fox AA, et al. Long term efficacy and safety of moexipril in mild to moderate hypertension. J Hum Hypertens 1994; 8: 917-21.
26. Dickstein K, Aarsland T, Ferrari P. Comparison of the efficacy of the three dose levels of moexipril versus placebo as add-on therapy to hydrochlorothiazide in patients with moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24: 247-55.
27. White WB, Whelton A, Fox AA, et al. Tricenter assessment of the efficacy of the ACE inhibitor, Moexipril, by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Pharmacol 1995; 35: 233-8.
28. Blacher J, Raison J, Amah G, et al. Increased arterial distensibility in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moexipril. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 12: 409-14.
29. Persson B, Stimpel M. Evaluation of the antihypertensive efficacy and tolerability of moexipril, a new ACE inhibitor, compared to hydrochlorothiazide in elderly patients. Eur J Clin Pharmacol 1996; 50: 259-64.
30. Hecker M, Porsti I, Bara AT, Busse R. Potentiation by ace-inhibitors of the dilator response to bradykinin in the coronary microcirculation - interaction at the receptor level. Br J Pharmacol 1994; 111: 238-44.
31. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. Arch Intern Med 2000; 160(8): 1093-100.
32. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994; 344: 14-8.
33. Schmiede R, Grube E, Ruddle H, et al. Significance of microproteinuria for early detection of hypertension-induced end-organ damage. J Klin Wochenschr 1990; 68: 256-62.
34. Drayer JIM, Stimpel M, Fox A, Weber M. The antihypertensive properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor moexipril given alone or in combination with a low dose of a diuretic. Am J Ther 1995; 2: 525-31.
35. Stimpel M, Koch B. Antihypertensive treatment in postmenopausal women with hypertension and obesity: moexipril versus atenolol. Am J Hypertens 1996; 9: Abstract I17.

Поступила 02/12-2004