

Концептуальные подходы к коррекции нарушений церебрального кровотока у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе

В.В. Якусевич¹, М.Е. Можейко^{2,3}, Н.В. Сударева^{2,3}

¹Ярославская государственная медицинская академия; ²Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн; ³Областной кардиологический центр по профилактике и лечению осложнений артериальной гипертонии. Ярославль, Россия

Conceptual approaches to cerebral blood flow correction in postmenopausal women with arterial hypertension

V.V. Yakusevich¹, M.E. Mozeyko^{2,3}, N.V. Sudareva^{2,3}

¹Yaroslavl State Medical Academy; ²Yaroslavl Regional Clinical Hospital for Army Veterans; ³Regional Cardiology Center for Prevention and Treatment of Arterial Hypertension Complications. Yaroslavl, Russia

Цель. Оценить особенности мозгового кровотока и обмена холестерина (ХС) у женщин с артериальной гипертонией (АГ), находящихся в периоде постменопаузы; изучить динамику параметров церебрального кровотока и показателей липопротеидограммы у этих больных на фоне 6-месячной антигипертензивной и липотропной терапии.

Материал и методы. Обследованы 47 женщин с АГ I–II степеней, находящихся в периоде постменопаузы. В клинической картине у больных преобладали симптомы цереброваскулярной патологии. Пациентки были разделены на группы: монотерапия моэксиприлом в дозе 7,5–15 мг назначалась 15, фозиноприлом в дозе 10–20 мг – 15 пациентам. Женщинам с исходной дислипидемией к антигипертензивной терапии добавляли липидснижающий препарат аторвастатин в дозе 10 мг. В сочетании с моэксиприлом аторвастатин получали 10 пациенток, с фозиноприлом – 7 женщин. В начале исследования и через 6 месяцев всем обследуемым выполнялась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и исследовалась липопротеидограмма.

Результаты. Исходно было выявлено увеличение систолической скорости кровотока (S), снижение пульсового индекса (PI) и повышение индекса сопротивления церебральных сосудов (RI) у больных АГ относительно показателей возрастной нормы. На фоне 6-месячной терапии антигипертензивными препаратами у пациенток наблюдалось уменьшение S, нарастание PI и снижение RI, значимых различий по параметрам церебральной гемодинамики у получавших разные ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, не наблюдалось. Однако положительная динамика была более выражена в группе комбинированной терапии антигипертензивным и липотропным препаратами. Позитивные изменения церебральной гемодинамики у этих пациенток сопровождались значительными изменениями липидного спектра крови и улучшением качества жизни.

Заключение. Для женщин с длительно протекающей АГ характерно ухудшение церебральной гемодинамики. Наиболее позитивное влияние на показатели церебральной перфузии оказывает комбинированное лечение антигипертензивным и липотропным препаратами.

Ключевые слова: артериальная гипертония, постменопаузальный период, церебральный кровоток, моэксиприл, фозиноприл, аторвастатин.

Aim. To assess cerebral blood flow and cholesterol (CH) metabolism in postmenopausal women with arterial hypertension (AH); to evaluate dynamics of cerebral blood flow and lipid profile during 6-month antihypertensive and hypolipidemic therapy.

Material and methods. Postmenopausal women (n=47) with Stage I–II AH were examined. Leading clinical symptoms were explained by cerebrovascular pathology. All participants were divided into two groups: moexipril monotherapy (7.5–15 mg/d; n=15) and fosinopril monotherapy (10–20 mg/d; n=15). Women with dyslipidemia were administered atorvastatin, 10 mg/d: 10 patients in moexipril group, and 7 in fosinopril group. At baseline and 6 months later, Doppler ultrasound and lipoprotein profile assessment were performed in all participants.

Results. At baseline, increased systolic blood flow velocity (S), decreased pulse index (PI), and increased cerebral vascular resistance index (RI) were observed in hypertensive women, comparing to age-specific normal levels. Six-month antihypertensive therapy was associated with S decrease, PI increase, and RI reduction, without any significant difference in cerebral hemodynamics parameters between two groups. At the same time, positive dynamics was more manifested in combined antihypertensive and hypolipidemic treatment. In these patients, cerebral hemodynamics improvement was combined with improvements in lipid profile and quality of life.

Conclusion. In women with long-term AH duration, cerebral hemodynamics is typically disturbed. Combined antihypertensive and hypolipidemic therapy has the greatest beneficial effect on cerebral perfusion.

Key words: Arterial hypertension, postmenopause, cerebral blood flow, moexipril, fosinopril, atorvastatin.

Артериальная гипертония (АГ) остается одним из наиболее значимых, но потенциально устранимых факторов риска (ФР), оказывающих существенное влияние на развитие таких серьезных осложнений, как мозговой инсульт (МИ), цереброваскулярная недостаточность и инфаркт миокарда (ИМ). В последние годы специалисты проявляют оправданный интерес к проблемам АГ у женщин в постменопаузе.

Утрата гормональной активности у этих пациенток обуславливает формирование: нарушений липидного спектра крови — повышение содержания общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) [6,8]; прогрессирование «приливного» симптомокомплекса, возникновение изменений в сосудах — снижение продукции простациклина, увеличение уровня эндотелина, уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [2,9]. АГ относится к поздним обменным заболеваниям климактерия и является одной из составляющих так называемого «постменопаузального метаболического синдрома» (ПМС). В настоящее время известно, что в это понятие также входят андронное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2 типа (СД-2) и постменопаузальный остеопороз. Сочетание этих признаков у женщин в постменопаузальном периоде позволяет отнести данную когорту пациенток в группу высокого риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время в качестве приоритета в лечении АГ рассматривается не только возможность достижения целевых уровней артериального давления (АД), но и снижения риска осложнений АГ, улучшения качества жизни (КЖ) больных. Учет имеющихся у больной ФР важен, т.к. не все антигипертензивные препараты одинаково действуют на мозговой кровоток.

Наиболее изученным ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) у женщин в постменопаузальном периоде

является моэксиприл, обладающий отчетливым антигипертензивным и достаточно выраженным органопротективным действиями. В отличие от других антигипертензивных препаратов, ему присуще благоприятное влияние на процессы кальциевого обмена. Терапия моэксиприлом предотвращает потери костной ткани вследствие подавления активности остеокластов, что, безусловно, замедляет развитие остеопороза [5]. Результаты программ ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертонии), ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ (моноприла) в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения) и ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в Амбулаторном лечении больных Сердечно-Ой Недостаточностью) свидетельствуют об эффективности контроля АД на фоне лечения фозиноприлом [4].

Представляет интерес исследование влияния этих препаратов на показатели церебральной гемодинамики у указанной категории больных. Многочисленные сведения о плейотропных сосудистых эффектах статинов позволяют предполагать, что сочетание иАПФ и статина продемонстрирует более выраженную позитивную динамику при церебральных гемодинамических нарушениях [3].

Одним из наиболее доступных и информативных методов исследования мозгового кровотока является ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов. Диагностическая достоверность этого метода составляет 94-98%, специфичность — 99%, чувствительность — 98%, что сравнимо с результатами ангиографии [1,7]. УЗДГ мозговых сосудов может использоваться с целью диагностики нарушений церебрального кровотока и динамического наблюдения эффективности кардиотропной терапии. Основное внимание уделяется таким параметрам как систолическая скорость кровотока (S) и отношение систолической и диастолической

скоростей (S/D — индекс Стюарта), характеризующим скоростные показатели гемодинамики в зависимости от степени выраженности стеноических поражений; пульсовой индекс (PI), индекс сопротивления (RI) и степень стеноза (SB) свидетельствуют о тоне и сопротивлении интра- и экстракраниальных сосудов.

Интерес представляет динамическое изучение параметров мозгового кровотока у пациентов из групп высокого риска развития церебральных осложнений, в частности у женщин с АГ в постменопаузальном периоде. Проведено исследование по изучению в течение 6 месяцев церебральной гемодинамики у женщин в постменопаузе на фоне приема одного из двух иАПФ: моэксиприла (Моэкс®, Шварц Фарма АГ, Германия) и фозиноприла (Моноприл®, Бристол-Майерс Сквибб, США) в режиме монотерапии и в комбинации с липотропным препаратом аторвастатином.

Цель исследования — оценить особенности мозгового кровотока и обмена ХС у женщин с АГ, находящихся в периоде постменопаузы, изучить динамику параметров церебрального кровотока и показателей липопротеидограммы у этих больных на фоне 6-месячной антигипертензивной и липотропной терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 47 женщин, средний возраст $63,6 \pm 2,5$ года, находящихся в периоде постменопаузы, длительность которой на момент начала исследования — $9,3 \pm 0,5$ лет, с I (n=9) и II (n=38) степенями АГ согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. В клинической картине у больных преобладали симптомы цереброваскулярных расстройств: головная боль, головокружение, шум в ушах. В исследование не были включены больные с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. После 10-дневного «отмывочного» периода 25 исследуемым женщинам назначали терапию моэксиприлом в режиме монотерапии; первоначальная доза препарата — 7,5 мг; 22 больные начинали с приема фозиноприла в дозе 10 мг. Выбор иАПФ производился случайно по принципу поочередного включения пациенток в исследование. Через 10 дней монотерапии в случае недостаточного антигипертензивного эффекта доза моэксиприла увеличивалась до 15 мг, фозиноприла — до 20 мг. После подбора терапии АД измеряли во время амбулаторного приема 1 раз в три недели. В начале исследования и через 6 месяцев всем женщинам выполнялась липопротеидограмма с определением содержания ОХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ТГ и индекса атерогенности (ИА). Определение показателей липидного спектра крови производилось с помощью стандартных наборов на программируемом биохимическом фотометре FP-901M (Labsystems, Финляндия). В том случае, если исходные показатели липидного профиля превышали принятые нормы, антигипертензивная терапия дополнялась аторвастатином в дозе 10 мг (n=17). Состояние церебрального кровотока оценивали с помощью УЗДГ на диагностическом комплексе «Полярон» (Россия). Во время исследования определялись S, отношение S/D — индекс Стюарта,

Таблица 1

Показатели мозгового кровотока на фоне терапии моэксиприлом (I группа) у женщин с АГ в постменопаузе

Характеристика кровотока	ВСАП	ВСАЛ	НБАП	НБАЛ	ОСАП	ОСАЛ	ПАП	ПАЛ
S, см/с исходно	62±3,6	67±4,2	17±1,8	16±1,1	56±2,4	51±2,2	44±4,8	47±4,4
S, см/с через 6 месяцев	58±3,5*	63±3,6*	17±1,6	16±0,79	55±1,4*	55±3,6	42±4,5*	43±3,7
S/D исходно	2,68±0,26	3,25±0,18	2,63±0,37	2,46±0,20	2,85±0,06	2,7±0,07	2,39±0,15	2,30±0,16
S/D через 6 месяцев	2,54±0,26*	3,23±0,24	2,04±0,20	2,30±0,17	1,96±0,05	1,62±0,02*	2,19±0,10*	2,12±0,14*
RI исходно	0,65±0,04	0,68±0,02	0,53±0,05	0,56±0,04	0,65±0,06	0,6±0,03	0,56±0,03	0,56±0,05
RI через 6 месяцев	0,63±0,04*	0,64±0,02*	0,46±0,04	0,54±0,04*	0,7±0,08	0,61±0,05	0,53±0,03*	0,51±0,04
PI исходно	1,19±0,12	1,33±0,09	0,97±0,14	0,89±0,08	1,06±0,07	1,10±0,07	0,85±0,06	0,98±0,14
PI через 6 месяцев	1,30±0,12*	1,35±0,10	0,94±0,14	0,95±0,08	1,24±0,08*	1,19±0,06	0,90±0,06*	0,99±0,11
SB исходно	34,53±5,7	41,14±5,8	64,40±6,8	69,0±3,6	53,75±7,3	51,3±6,9	50,8±5,6	60,2±5,2
SB через 6 месяцев	42,07±6,1	33,5±5,5	55,6±9,8	66,6±3,0	54,48±7,6	43,7±6,5	55,5±6,0	61,2±4,4

Примечание: * - достоверность различий $p \leq 0,05$; ВСАЛ, ВСАП — левая и правая ВСА; НБАЛ, НБАП — левая и правая надблоковые артерии; ОСАЛ, ОСАП — левая и правая ОСА; ПАЛ, ПАП — левая и правая ПА.

Таблица 2

Показатели мозгового кровотока на фоне терапии фозиноприлом (II группа) у женщин с АГ в постменопаузе

Характеристика кровотока	ВСАП	ВСАЛ	НБАП	НБАЛ	ОСАП	ОСАЛ	ПАП	ПАЛ
S, см/с исходно	71±2,55	85,2±1,8	15,4±1,07	17,5±0,56	59,2±7,58	63,0±6,0	61,8±4,7	67,4±7,48
S, см/с через 6 мес.	67,6±2,62*	81±1,4	14,0±0,04	16,2±0,6*	56,6±7,1*	60,0±5,7*	58,2±4,2*	65,6±6,85
S/D исходно	2,80±0,25	4,14±0,41	2,41±0,15	1,65±0,18	3,04±0,26	3,45±0,19	2,76±0,19	2,79±0,69
S/D через 6 мес.	2,76±0,23	4,03±0,38	2,14±0,18*	1,62±0,16	2,98±0,22	3,35±0,19	2,57±0,18*	2,67±0,59
RI исходно	0,66±0,04	0,72±0,03	0,58±0,03	0,43±0,06	0,69±0,02	0,67±0,03	0,65±0,04	0,59±0,06
RI через 6 мес.	0,63±0,04*	0,66±0,03*	0,54±0,03*	0,41±0,06*	0,67±0,02*	0,61±0,01	0,59±0,04*	0,55±0,06*
PI исходно	1,36±0,18	1,6±0,15	0,94±0,1	0,73±0,13	1,31±0,14	1,19±0,17	1,23±0,1	1,13±0,17
PI через 6 мес.	1,43±0,26	1,65±0,14	1,03±0,07	0,81±0,13*	1,34±0,13*	1,22±0,17	1,23±0,1	1,21±0,16*
SB исходно	47,2±4,53	56,8±13,04	65,8±2,4	76,8±0,58	45,6±8,64	47,4±12,4	52,6±14,4	60,0±10,2
SB через 6 мес.	46,0±4,3	55,8±13,0*	64,6±1,96	75,8±0,59*	45,6±7,84	47,0±12,3	51,6±14,0	57,2±9,4

Примечание: * - достоверность $p < 0,05$.

SB, RI, PI по общим и внутренним сонным, надблоковым и позвоночным артериям.

Таким образом, в начале исследования пациентки были разделены на четыре группы: монотерапия мозексиприлом в дозе 7,5-15 мг была назначена 15 женщинам (I группа), монотерапия фозиноприлом в дозе 10-20 мг — 15 больным (II группа), комбинированную терапию мозексиприлом и аторвастатином получали 10 женщин (III группа), фозиноприлом и аторвастатином — 7 больных (IV группа).

При статистической обработке результатов использовали программы Biostat с применением парного критерия Стьюдента для множественных сравнений. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сформированные 4 группы пациенток не различались по возрасту и исходной величине систолического (САД) и диастолического АД (ДАД).

По результатам клинического наблюдения к концу 6 месяца исследования целевого уровня АД достигли 40 пациенток (85%).

Исходные цифры АД у исследуемых в I группе составляли: САД — 155,29±7,4 мм рт.ст., ДАД — 92,35±6,2 мм рт.ст., после 6 месяцев лечения САД — 126,05±5,7 мм рт.ст., ДАД — 82,88±6,9 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Женщины из II группы начинали исследование с САД 160,12±5,3 мм рт.ст., ДАД 95,0±2,7 мм рт.ст., заканчивали с САД 132,59±5,6 мм рт.ст., ДАД 87,22±7,3 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

У пациенток III группы САД на момент начала исследования было 158,42±7,3 мм рт.ст., ДАД — 94,46±8,2 мм рт.ст., через 6 месяцев САД снизилось до 123,45±4,9 мм рт.ст., ДАД — до 80,67±5,8 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

В IV группе исходное САД — 159,98±7,4 мм рт.ст., ДАД — 98,78 мм рт.ст., к концу исследования АД снизилось до 138,51±2,6 мм рт.ст. и 86,50±4,7 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). У 2 женщин (4%) на фоне приема мозексиприла

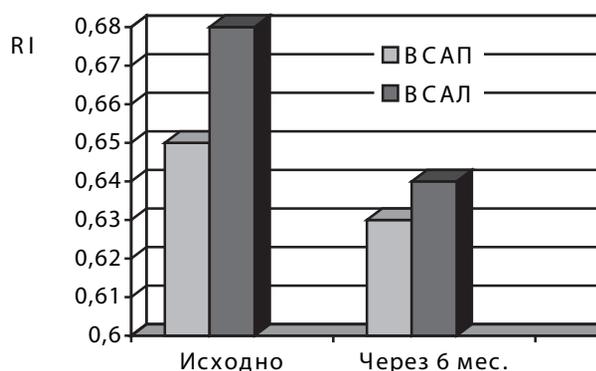


Рис. 1 Динамика RI по ВСА на фоне лечения мозексиприлом

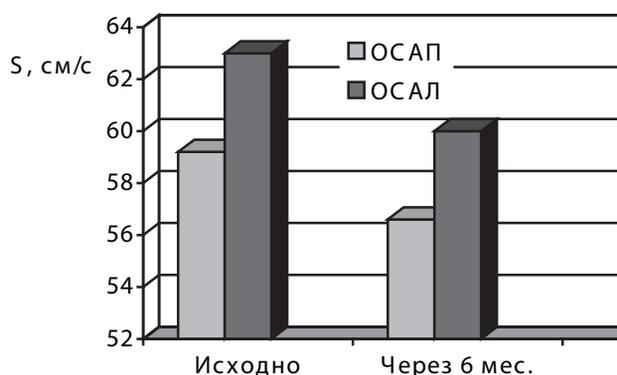


Рис. 2 Динамика систолической скорости кровотока (S) по ОСА при лечении фозиноприлом

Показатели липидного спектра крови на фоне 6-месячной терапии

Показатели липидограммы	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
ОХС	5,15±0,13	5,03±0,12*	5,20±0,09	4,99±0,08*	6,68±0,35	5,59±0,25*	7,08±0,37	5,99±0,17*
ЛВП	1,0±0,02	1,04±0,03	1,02±0,02	1,01±0,02	0,95±0,02	1,13±0,09	1,01±0,02	1,03±0,03
ЛНП	3,17±0,16	2,83±0,11*	3,37±0,11	3,25±0,12*	4,6±0,03	4,4±0,07*	4,75±0,29	4,33±0,32*
ТГ	1,65±0,18	1,37±0,25*	2,18±0,08	1,93±0,10	2,97±0,85	2,28±0,62*	2,87±0,13	2,45±0,08*

Примечание: * - достоверность $p < 0,05$.

и у 1 пациентки (2%) на фоне приема фозиноприла появился сухой кашель, потребовавший отмены препаратов.

По результатам УЗДГ экстракраниальных сосудов у 11 больных (23% от общего числа больных) на момент начала исследования были обнаружены стенотические изменения позвоночных артерий (ПА). Наиболее выраженные нарушения наблюдались при исследовании внутренних сонных артерий (ВСА) — у 8 пациенток (17%) диагностированы атеросклеротические изменения магистральных сосудов головы и стенозы ВСА порядка 50% и более.

Результаты УЗДГ мозговых сосудов свидетельствуют о том, что для женщин с АГ в постменопаузальном периоде характерны изменения мозговой гемодинамики, причем наиболее выражены отклонения скоростных параметров — S, индекс Стюарта S/D, наблюдались по ВСА. Там же и в общих сонных артериях (ОСА) обнаружены наибольшие изменения показателей сопротивления RI и RI (таблица 1).

На фоне 6-месячной терапии в I и II группах нормализация АД сопровождалась значительным улучшением мозгового кровотока. В I группе на фоне терапии моэксиприлом происходило достоверное снижение S по ОСА и ВСА, по ПА;

наблюдалась положительная динамика показателей сопротивления в виде увеличения значений RI и снижения RI (таблица 1, рисунок 1).

У женщин, лечившихся фозиноприлом (II группа) также отмечены позитивные изменения по показателям церебральной гемодинамики: на фоне лечения снижалась S по ВСА, ОСА, ПА, достоверно снижался RI по экстракраниальным сосудам, нарастали значения RI (таблица 2, рисунок 2).

У пациенток I и II групп за 6 месяцев лечения не ухудшались показатели липидограммы; достоверное снижение уровней ОХС, ЛНП и ТГ, незначительное увеличение содержания ХС ЛВП, видимо, были связаны с соблюдением больными рекомендаций по гипохолестериновой диете (таблица 3, рисунки 3 и 4).

У женщин, лечившихся антигипертензивными препаратами — моэксиприлом или фозиноприлом, в комбинации с липид-снижающим средством — аторвастатином в дозе 10 мг, наблюдалась более выраженная динамика скоростных показателей мозгового кровотока и индексов сопротивления. Происходило уменьшение S по всем исследуемым артериям, снижение индекса Стюарта и RI, нарастали величины RI (таблица 4). Эти изменения сопровождалось улучшением параметров липидограммы:

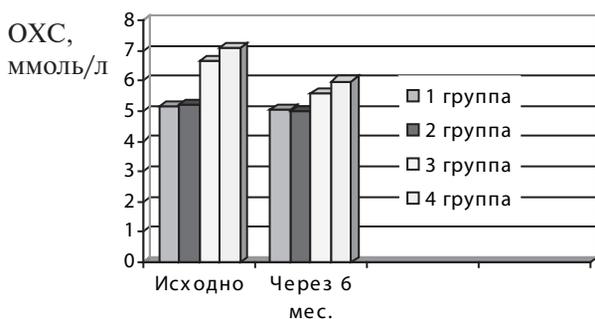


Рис. 3 Динамика содержания ОХС на фоне проводимой терапии

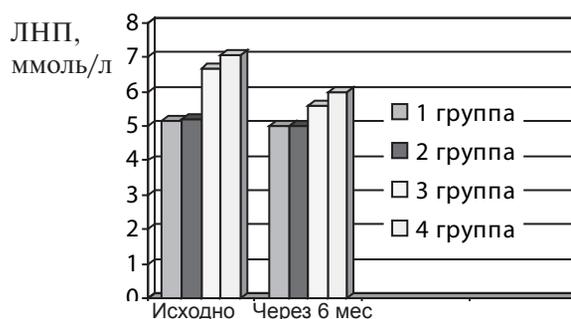


Рис. 4 Динамика содержания ЛНП на фоне проводимой терапии

Таблица 4

Показатели церебральной гемодинамики у женщин с АГ в постменопаузе на фоне 6-месячной кардиотропной терапии (% изменений в сравнении с исходными данными)

Исследуемая артерия	Процент изменений							
	Моэксиприл				Моэксиприл+Аторвастатин			
	S	S/D	PI	RI	S	S/D	PI	RI
ВСАЛ	-5	-1	+2	-8	-5	-3	+2	-5
ВСАП	-5	-5	+9	-5	-8	-5	+8	-9
НБАЛ	-1	-6	+7	-3	-5	-6	+8	-2
НБАП	-2	-23	+3	-13	-7	-15	+7	-18
ОСАЛ	-2	-5	+8	-2	+1	-7	+4	-4
ОСАП	-4	-3	+18	-2	-4	-4	+8	+5
ПАЛ	-9	-8	+2	-9	-11	-10	+4	-2
ПАП	-4	-8	+6	-46	-6	-8	+7	-26
	Фозиноприл				Фозиноприл+Аторвастатин			
ВСАЛ	-5	-3	+3	-8	-6	-3	+6	-7
ВСАП	-5	-1	+5	-4	-5	-5	+5	-3
НБАЛ	-8	-2	+11	-5	-9	-4	+9	-7
НБАП	-9	-13	+10	-4	-9	-10	+14	-8
ОСАЛ	-3	-3	+3	-9	-7	-8	+8	-4
ОСАП	-4	-2	+2	-3	-4	-3	+4	-4
ПАЛ	-3	-4	+7	-8	-3	-5	+5	-11
ПАП	-6	-7	0	-10	-5	-7	+3	-9

достоверно снижались уровни ОХС, ЛНП и ТГ, увеличивалось содержание ЛВП (таблица 3, рисунки 3 и 4).

На фоне проводимой терапии больные обеих групп отмечали улучшение КЖ в плане уменьшения церебральной симптоматики. В тех случаях, когда жалобы больных сохранялись, женщины отмечали значительно меньшую степень выраженности симптомов (рисунок 5).

Выводы

- У женщин постменопаузального периода на фоне дефицита женских половых гормонов имеет место высокая распространенность АГ и изменений липидного профиля крови.

- Для женщин с длительно протекающей АГ характерно ухудшение мозговой гемодинамики, сопровождающееся клинически выраженной церебральной симптоматикой.
- Эффективными и безопасными антигипертензивными препаратами у женщин в постменопаузе являются иАПФ – моэксиприл и фозиноприл, на фоне приема которых снижается периферическое сосудистое сопротивление, улучшаются скоростные показатели мозгового кровотока и КЖ больных.
- Сочетание стойкого антигипертензивного эффекта моэксиприла с его положительным влиянием на кальциевый обмен и показатели мозговой гемодинамики позволяет рассматривать его в качестве одного из

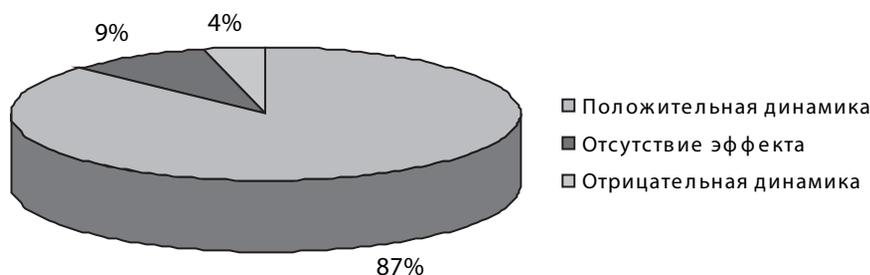


Рис. 5 Оценка КЖ пациенток к концу исследования

предпочтительных препаратов для длительной терапии АГ у женщин в постменопаузальном периоде.

- Наиболее позитивное влияние на пока-

Литература

1. Bode H. Pediatric application of transcranial doppler sonography. New York: Springer 1988; 280 p.
2. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М. и др. ЗГТ у женщин с артериальной гипертонией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты. Тер архив 2001; 73(10): 33-8.
3. Ваулин Н.А. Антиатеросклеротические эффекты статинов: обзор клинических исследований. Фарматека 2004; 6: 56-61.
4. Карпов Ю.А., Мареев Ю.В., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). Сердеч недостат 2003; 4(5): Репринт.
5. Кириченко А.А. Гипертоническая болезнь у мужчин и женщин. Москва 2003; 72-83.
6. Losordo DW. Estrogen receptors and cardiovascular disease. In: Messeril F.U. ed. Hypertension in postmenopausal women. New York: Marsel Dekker Inc. 1996; 13-42.
7. Митьков В.В. Ультразвуковая диагностика. Компакт-диск. Москва «Визар» 1999.
8. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. Тер архив 1999; 71(10): 61-5.
9. Stimpel M, Zanchetti A, de Gruyter W. Hypertension after Menopause. Berlin-New York 1997.

Поступила 14/02-2005