

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА И ЛИЗИНОПРИЛА В НИЗКИХ ДОЗАХ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Н. Н. Габиева, А. Б. Бахшалиев

Научно-исследовательский институт кардиологии им. Дж. Абдуллаева, Баку

*Дана оценка гипотензивной эффективности низкодозовой комбинации амлодипина 5 мг и лизиноприла 10 мг (Gedeon Richter, Венгрия) и его влияние на диастолическую функцию левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде.*

*Обследовали 60 женщин с артериальной гипертензией II степени, находящихся в постменопаузальном периоде. В зависимости от гипотензивной терапии больные были подразделены на 2 группы. В 1-ю (основную) группу вошли 40 больных, принимавшие экватор, 20 больных 2-й, контрольной, группы принимали метопролол по 12,5 мг и эналаприл по 10 мг. В начале и в конце исследования, продолжавшегося 6 мес, у всех больных было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование (оценка клинического состояния, суточное мониторирование артериального давления, электрокардиография, доплерэхокардиография).*

*При использовании экватора выявлено достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления. При сравнительном анализе результатов повторного доплеровского эхокардиографического исследования улучшение показателей диастолической функции левого желудочка отмечено в 1-й группе у наибольшего числа больных (83%).*

*Систематическое лечение экватором характеризуется стабильным гипотензивным эффектом, приводит к восстановлению нормального суточного ритма артериального давления. Под влиянием адекватной антигипертензивной терапии происходит улучшение диастолической функции миокарда левого желудочка. Терапия экватором хорошо переносится больными и не дает существенных побочных эффектов.*

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, постменопаузальный период, диастолическая дисфункция, суточное мониторирование артериального давления

### ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF A LOW-DOSE COMBINATION OF AMLODIPINE AND LISINAPRIL IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

N.N. Gabieva, A.B. Bakhshaliev

J. Abdullayev Research Institute of Cardiology, Baku, Azerbaijan

*The present study had the objective to estimate the antihypertensive efficacy of a low-dose combination of amlodipine (5 mg) and lisinopril (equator, Gedeon Richter, Hungary; 10 mg) as well as its influence on the diastolic left ventricular function in the women presenting with arterial hypertension in the postmenopausal period. A total of 60 postmenopausal women with grade II arterial hypertension available for the examination were allocated to two groups to be maintained on different therapeutic regimens. The study group was comprised of 40 patients treated with equator, and the control group included 20 patients receiving metoprolol and enalapril (12.5 mg and 10 mg respectively). In the beginning and the end of the study (total duration 6 months), all the patients underwent a comprehensive clinical and instrumental examination that included evaluation of their general clinical condition, 24-hour arterial blood pressure monitoring (BPM), electrocardiography (ECG), and dopplerochocardiography. It was shown that therapy with equator significantly decreased systolic and diastolic arterial pressure (SAP and DAP). Comparative analysis of the results of repeated dopplerochocardiography revealed the improvement of left ventricular diastolic function in the majority of the patients of group 1 (83%). It is concluded that systematic treatment with equator produces a stable hypotensive effect and normalizes circadian rhythms of arterial pressure. Moreover, adequate antihypertensive therapy improves diastolic left ventricular function. Treatment with equator is well tolerated by the patients and causes no serious adverse effects.*

*Key words:* arterial hypertension, postmenopausal syndrome, diastolic dysfunction, 24-hour arterial blood pressure monitoring

В структуре кардиальной патологии артериальная гипертензии (АГ) продолжает оставаться одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых катастроф. С повышением артериального давления (АД) связано 40% общей смертности, 65% мозговых инсультов и 49% коронарных событий [1]. В патогенезе развития АГ у женщин в постменопаузальном периоде (ПМП) ведущая роль отводится изменению гормонального фона, возникающего в этот период жизни женщины. Прежде всего речь идет о снижении уровня эстрогенов [2—5], которые оказывают кардиопротективное действие. Кроме того, гормональный дисбаланс, в частности низкий уровень эстрогенов и прогестерона, наряду с развитием АГ [6] может способствовать и структурно-функциональной перестройке отделов сердца. Несмотря на кли-

нические исследования, касающиеся зависимости изменений в морфофункциональном состоянии сердца от уровня эстрогенов в сыворотке крови у женщин в ПМП [7, 8], некоторые аспекты этой проблемы недостаточно изучены. Известно, что в развитии сердечной недостаточности при гипертонической болезни большое значение имеет нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), диагностика и коррекция которой — важная клиническая задача.

Так как АГ у женщин в ПМП характеризуется высоким сосудистым тонусом, повышенной чувствительностью к поваренной соли, большой частотой метаболического сердечно-сосудистого синдрома и ранним поражением органов-мишеней [9, 10], это необходимо учитывать при выборе антигипертензивной терапии.

Основные преимущества комбинированной антигипертензивной терапии суммированы в национальных рекомендациях по профилактике и лечению артериальной гипертензии (2004). Несмотря на большое количество применяемых в настоящее время антигипертензивных препаратов, эффективный контроль АД у женщин в ПМП остается актуальной проблемой.

Целью настоящего исследования явилась оценка гипотензивной эффективности, а также влияние на диастолическую функцию ЛЖ препарата экватор у женщин с АД в ПМП.

### Материал и методы исследования

Обследованы 60 женщин в возрасте от 47 до 60 лет (средний возраст  $49,1 \pm 1,5$  года) с АД в ПМП с климактерическим синдромом. У всех больных диагностирована АД II степени (по классификации ВОЗ, 1999). Давность АД составила  $7,3 \pm 2,6$  года, продолжительность ПМП — 4—10 лет. У всех больных средний уровень систолического АД (САД) составил  $166,8 \pm 1,1$  мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) —  $101,5 \pm 0,9$  мм рт. ст.

Тяжесть климактерического синдрома мы определяли по классификации Е. М. Вихляевой, основанной на определении количества «приливов» с учетом общего состояния и работоспособности женщины [3]. У 38 (63,3%) женщин имел место климактерический синдром средней тяжести (10—20 «приливов» в сутки в сочетании с головной болью, болью в области сердца, сердцебиением), а у 18 (30%) — тяжелый (более 20 «приливов» в сутки, значительно нарушаются самочувствие и работоспособность).

В исследование не включали пациенток с сахарным диабетом, острыми и хроническими заболеваниями печени, декомпенсированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В зависимости от гипотензивной терапии были выделены 2 группы: в 1-й, основной, группе было 40, во 2-й, контрольной, — 20 больных. Больные 1-й группы принимали комбинированный препарат (амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг) по 1 таблетке 1 раз в сутки. Пациенткам 2-й группы был назначен  $\beta$ -адреноблокатор метопролол по 12,5 мг 1 раз в сутки и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл 10 мг 1 раз в день. До начала терапии больные не получали гипотензивных препаратов в течение не менее 10 дней. Препараты обследуемые принимали в течение 6 мес ежедневно без перерыва с тщательной фиксацией своего самочувствия и периодическими клинико-лабораторными обследованиями.

Критерием гипотензивного действия считали нормализацию АД, что проявлялось в виде снижения САД на 20 мм рт. ст. и/или снижения ДАД на 10 мм рт. ст. (от исходного уровня).

Все пациентки были подвергнуты комплексному клинико-инструментально-лабораторному обследованию в начале и в конце исследования. Оценивали клиническое состояние больных, проводили суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиографию (ЭКГ), доплероэхокардиографию. Контроль гипотензивного эффекта осуществляли с помощью СМАД, которое проводили с использованием портативного монитора Mobil-O-Graph (Германия), автоматически измеряющего АД и частоту сердечных сокращений с 15-минутным интервалом в дневное время и с 30-минутным интервалом в ночное время. Регистрацию АД во время суточного монитори-

рования производили на «нерабочей» руке. В течение всего времени мониторирования АД вели дневник, в котором отражали физическую, умственную, эмоциональную нагрузку (ее интенсивность, время выполнения — начало и окончание), изменения самочувствия в течение суток, время приема пищи, лекарственных средств, время отхода ко сну, время пробуждения. Оценивали следующие показатели: усредненные значения САД и ДАД за 3 временных периода: 24 ч, день и ночь, показатели «нагрузки» давлением (суточный индекс — СИ и вариабельность (ВАР) САД и ДАД. Выраженность суточного ритма оценивали по степени снижения АД. Определяли скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД.

Также изучали влияние гипотензивной терапии на диастолическую функцию ЛЖ, которую оценивали при проведении доплероэхокардиографии по PV-режиму (аппарат Pico, импульсволновой доплер, датчик 2—4 Гц, Корея). Исследование проводили из апикального доступа в четырехкамерном сечении сердца. Параметры диастолической функции ЛЖ определяли по характеру трансмитрального потока: максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (Е, м/с), максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (А, м/с) и их отношение (Е/А), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР, мс).

Статистический анализ данных проведен с применением непараметрических методов: метода определения критерия Уилкоксона—Манна—Уитни (при сравнении изменений в группах), метода знаков и рангового метода Уилкоксона (при анализе динамики в каждой группе, т. е. для сравнения состояния до и после лечения). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . При применении статистических методов были использованы программы Excel и S-Plus [11, 12].

### Результаты и обсуждение

При сравнительной оценке основных исходных клинических показателей, характеризующих группы больных, достоверных различий по возрасту, длительности заболевания не обнаружено. Группы не различались по частоте сердечных сокращений, АД, характеру трансмитрального потока. Диастолическая дисфункция по данным доплероэхокардиографии выявлялась во всех группах одинаково часто.

За период наблюдения осложнений АД в виде инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, новых нарушений ритма у больных не было.

Все изучавшиеся препараты вызывали достоверное снижение САД и ДАД (табл. 1),

однако гипотензивный эффект несколько чаще достигается при использовании комбинированного препарата (78%), чем в контрольной группе (54%).

Гипотензивное действие экватора сохранялось на протяжении всего 24-часового периода, включая утренние часы. На всех этапах наблюдения среднесуточное АД во 2-й группе оставалось достоверно выше, чем в 1-й.

По данным СМАД отмечено достоверное снижение средних значений САД, ДАД за сутки, в периоды бодрствования и сна (см. табл. 1) в обеих группах. При анализе АД наблюдалось постепенное нарастание гипотензивного действия экватора с максимальной динамикой САД и ДАД на 4-й неделе терапии. К 12-й неделе происходила стабилизация АД без феномена «ускальзывания». Через 6 мес лечения САД снизилось на 17,8% ( $p < 0,01$ ), ДАД — на 17,4% ( $p < 0,01$ ) в основной группе и на 14,3 и 7,6% соответственно ( $p < 0,01$ ) в контрольной группе.

Таблица 1. Влияние антигипертензивной терапии на показатели САД у женщин с АГ в ПМП ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n = 40)			2-я группа (n = 20)			
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	p <sub>1</sub>
САД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	165,9 ± 3 (156—175)	136,3 ± 3 (128—145)	< 0,01	167,8 ± 3 (160—175)	143,7 ± 3 (138—151)	< 0,01	< 0,001
ДАД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	100,3 ± 2 (90—110)	82,8 ± 2 (76—90)	< 0,01	101,8 ± 2 (95—108)	94,1 ± 2 (87—100)	< 0,01	< 0,001
САД <sub>дн</sub> , мм рт. ст.	168,0 ± 3 (160—178)	141,5 ± 6 (138—146)	< 0,01	169,3 ± 2,3 (160—178)	149,1 ± 3 (145—154)	< 0,01	< 0,001
ДАД <sub>дн</sub> , мм рт. ст.	102,3 ± 3 (95—110)	93,7 ± 2 (89—99)	< 0,01	104,3 ± 2 (98—110)	97,5 ± 2 (90—105)	< 0,01	< 0,001
САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	162,2 ± 2 (154—170)	123,9 ± 3 (119—129)	< 0,01	159,5 ± 2,2 (150—168)	136,9 ± 4 (128—144)	< 0,01	< 0,001
ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	96,7 ± 2 (90—103)	83,8 ± 2 (80—88)	< 0,01	97,9 ± 1,6 (91—105)	85,7 ± 3 (81—91)	< 0,01	> 0,05
ВАР САД <sub>дн</sub> , мм рт. ст.	20,6 ± 0,4 (12—28)	15,4 ± 0,3 (10—21)	< 0,01	19,1 ± 0,4 (16—22)	16,5 ± 0,4 (13—21)	< 0,01	< 0,001
ВАР ДАД <sub>дн</sub> , мм рт. ст.	16,6 ± 0,3 (12—24)	13,1 ± 0,2 (9—19)	< 0,01	16,5 ± 0,0 (13—20)	13,3 ± 0,0 (10—17)	< 0,01	> 0,05
ВАР САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	19,0 ± 0,2 (15—22)	13,8 ± 0,1 (12—16)	< 0,01	20,3 ± 0,4 (17—23)	17,5 ± 0,5 (14—22)	< 0,01	< 0,001
ВАР ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	13,9 ± 0,2 (10—18)	11,0 ± 0,1 (9—14)	< 0,01	17,2 ± 0,2 (15—19)	14,9 ± 0,3 (11—17)	< 0,01	< 0,05
СИ САД, %	3,43 ± 0,08 (1,8—5,9)	12,44 ± 0,19 (9,2—17,1)	< 0,01	5,72 ± 1,05 (-2,5—14,2)	8,19 ± 0,91 (2,0—15,8)	< 0,01	< 0,001
СИ ДАД, %	5,86 ± 0,17 (1,1—10,0)	11,76 ± 0,19 (8,0—17,1)	< 0,01	6,6 ± 0,89 (-1,0—14,7)	13,85 ± 0,74 (8,4—19,0)	< 0,01	> 0,05
СУП САД	28,6 ± 0,2 (23—32)	22,9 ± 0,2 (18—26)	< 0,01	27,7 ± 0,5 (24—31)	22,9 ± 0,5 (20—26)	< 0,01	< 0,001
СУП ДАД	24,9 ± 0,1 (21—28)	21,0 ± 0,1 (17—24)	< 0,01	23,4 ± 0,5 (20—27)	21,5 ± 0,4 (19—25)	< 0,01	< 0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: p — достоверные различия показателей до и после лечения; p<sub>1</sub> — достоверные различия показателей между группами после лечения. дн — дневное; н — ночное; ср — среднее за сутки. В скобках — крайние значения показателя.

Известно, что вариабельность АД повышает риск повреждения органов-мишеней. Согласно результатам проведенных нами исследований, к концу 12-й недели лечения у пациенток при применении комбинированного препарата ВАР САД в период бодрствования снизилась на 25,2% ( $p < 0,01$ ), в период сна — на 27% ( $p < 0,01$ ), ВАР ДАД снизилась соответственно на 21 и 20,9% ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о выраженности антигипертензивного эффекта препарата (см. табл. 1).

Вариабельность АД в ночное время обнаружена у 90% больных. После проведенного лечения этот показатель достоверно снизился у 67% больных в 1-й группе и у 58% во 2-й группе.

СИ САД и СИ ДАД достоверно увеличились с 3,43 ± 0,08 до 12,44 ± 0,19% в 1-й группе ( $p < 0,01$ ), с 5,72 ± 1,05 до 8,19 ± 0,91 % во 2-й группе ( $p < 0,01$ ).

Известно, что у части больных с АГ в ранние утренние часы наблюдается подъем АД, который обусловлен циркадной активацией симпатико-адреналовой системы [13, 14]. В нашем исследовании до лечения произошло выраженное снижение показателей скорости утреннего подъема АД. На фоне терапии СУП САД уменьшилась на 19,9% ( $p < 0,01$ ), СУП ДАД — на 15,7% ( $p < 0,01$ ) в 1-й группе и на 17,3 и 8,1% соответственно во 2-й группе.

Первые 3 мес лечения экватором показали, что число респондеров (пациенты, у которых в результате лечения было отмечено снижение САД на 20 мм рт. ст. и более и/или ДАД на 10 мм рт. ст. и более) составило 32 (80%), а к 6-му месяцу — 37 (92,5%). У 27 (67,5%) больных уда-

лось достигнуть целевого уровня АД (140/90 мм рт. ст.) к 3-му месяцу терапии, а к 6-му месяцу уже 35 (87,5%) пациенток имели нормальное значение АД. При этом только у 5 (12,5%) больных доза экватора была удвоена через 3 мес терапии.

Как видно, лечение амлодипином и лизиноприлом приводило к снижению АД в утренние часы, что свидетельствует об эффективности препарата в плане предотвращения сердечно-сосудистых катастроф, и приводило к существенному снижению суточной нагрузки давлением.

Кроме того, на фоне лечения также отмечен положительный клинический эффект в виде улучшения самочувствия больных, уменьшения слабости, головной боли, головокружения, боли в области сердца, нормализации сна; повысилась работоспособность.

У пациенток с АГ в ПМП наблюдается диастолическая дисфункция ЛЖ с повышением как жесткости миокарда ЛЖ, так и его активного расслабления в виде снижения релаксации [15].

Кроме повышения АД, у всех (94%) пациенток в обеих группах в исходном состоянии мы отметили нарушения трансмитрального кровотока, характерные для диастолической дисфункции ЛЖ. Это проявлялось снижением показателя E, повышением A и изменением отношения пиков трансмитрального кровотока — E/A (E/A менее 1,0), увеличением ВПР (табл. 2).

При сравнительном анализе результатов повторного доплерографического эхокардиографического исследования улучшение показателей диастолической функции ЛЖ выявлено

Таблица 2. Динамика показателей транзитрального кровотока у женщин с АГ в ПМП ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа (n = 40)			2-я группа (n = 20)			
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	p <sub>1</sub>
Е, м/с	0,65 ± 0,00 (0,60—0,71)	0,68 ± 0,00 (0,58—0,67)	< 0,05	0,66 ± 0,01 (0,61—0,70)	0,67 ± 0,01 (0,60—0,70)	< 0,05	< 0,05
А, м/с	0,66 ± 0,00 (0,63—0,70)	0,61 ± 0,00 (0,55—0,67)	< 0,01	0,7 ± 0,01 (0,63—0,71)	0,7 ± 0,01 (0,61—0,70)	< 0,01	< 0,001
Е/А, м/с	0,98 ± 0,00 (0,87—1,13)	1,03 ± 0,01 (0,87—1,20)	< 0,01	0,99 ± 0,01 (0,88—1,08)	1,00 ± 0,01 (0,91—1,06)	< 0,01	< 0,01
ВИР, м/с	108,5 ± 0,10 (104—111)	94,6 ± 0,20 (90—99)	< 0,01	106,8 ± 0,40 (104—110)	98,6 ± 0,80 (94—104)	< 0,01	< 0,001

в группе больных, получавших комбинированный препарат. В этой группе улучшение диастолического заполнения ЛЖ отмечалось у наибольшего числа (83%) больных.

Применение комбинированного препарата в течение 6 мес у женщин с АГ сопровождалось положительными изменениями показателей расслабления ЛЖ. Так, показатель Е возрос на 4,6% ( $p < 0,05$ ), А снизился на 7,5% ( $p < 0,01$ ), отношение Е/А возросло с 0,98 до 1,03 ( $p < 0,01$ ), что в целом свидетельствовало о перестройке структуры диастолического наполнения, когда решающую роль в этом процессе вновь начала играть его ранняя фаза. О снижении активности релаксации свидетельствует и достоверное увеличение ВИР.

В нашем исследовании из 40 больных, получавших комбинированно амлодипин и лизиноприл, у 27 через 6 мес произошло существенное улучшение, а у 13 больных — нормализация показателей диастолической дисфункции, увеличение отношения Е/А, уменьшение ВИР.

Несмотря на положительное влияние ингибиторов АПФ и антагонистов кальция на диастолическую дисфункцию ЛЖ, о чем не раз говорилось в экспериментальных работах, результаты клинических исследований противоречивы. В некоторых исследованиях, в частности в работе Р. Granier и соавт. [16], выявлено улучшение параметров заполнения ЛЖ у больных с АГ при применении

амлодипина. По данным Т. Peizer и соавт. [17], эналаприл не влиял на индексы диастолической функции ЛЖ, в то же время, по данным ALLHAT [18], выявлено улучшение диастолической функции ЛЖ в виде увеличения потока раннего наполнения при длительной терапии ингибиторами АПФ у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни. В проведенном нами исследовании на фоне лечения ингибиторами АПФ в комбинации с β-адреноблокаторами улучшение наблюдалось в 65% случаев. Неоднозначные данные были получены при изучении влияния β-адреноблокаторов на показатели диастолической функции ЛЖ [19]. Так, у больных с АГ после 6-недельного лечения атенололом отмечен выраженный гипотензивный эффект, однако улучшения параметров диастолической функции ЛЖ не отмечено.

Таким образом, регулярное лечение амлодипином и лизиноприлом женщин с АГ сопровождается стабильным гипотензивным эффектом, приводит к восстановлению нормального суточного ритма АД, что может быть использовано для профилактики осложнений гипертонической болезни у больных с исходно измененным суточным профилем АД. Под влиянием адекватной антигипертензивной терапии происходит изменение транзитрального кровотока, что свидетельствует об улучшении диастолической функции миокарда ЛЖ.

#### Сведения об авторах:

Габиева Н. Н. — мл. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии; e-mail: tgv3@rambler.ru  
Бахшалиев А. Б. — д-р мед. наук, проф., дир. НИИ кардиологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Townsend R., Holland O. Improved hypertension management and control. Arch. Intern. Med. 1990; 150: 1175—1183.
2. Mercurio G., Zoncu S., Cherchi A., Rosano G. M. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? Ital. Heart J. 2001; 2 (10): 719—727.
3. Сметник В. П., Кулакова В. И. Руководство по климактерию. М.: МИА; 2002.
4. Караченцев А. Н., Сергеев П. В. Вазоактивные эффекты половых гормонов. Пробл. эндокринолог. 1999; 43: 45—53.
5. Люсов В. А., Евсиков Е. М., Рудаков А. В. Роль нарушений баланса половых гормонов и гонадотропинов в развитии и течении эссенциальной гипертензии у женщин. Рос. мед. журн. 1999; 3: 5—9.
6. Dubey R. K., Oparil S., Imthurn B., Jackson E. K. Sex hormones and hypertension. Cardiovasc. Res. 2002; 53: 688—708.
7. Баранова Е. И., Маслова Н. П. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2000.
8. Шустов С. В., Баризков А. В., Аль-Язиди М. А. и др. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с АГ в зависимости от степени среднесуточной вариабельности АД. Артериал. гипертензия 2002; 8 (2).
9. Скорнякова М. Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии: Руководство по климактерию. М.: Медицина; 2002.
10. Rosenthal T., Oparil S. Hypertension in women. J. Hum. Hypertens. 2000; 14 (10—11): 691—704.
11. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина; 1973.
12. Гланц Ст. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика; 1999.
13. Messerli F., ed. Hypertension in postmenopausal women. New York etc.: Marsel Dekker; 1996.
14. Mulcahy D. Circadian variation in cardiovascular events. Blood Press. Monit. 1998; 3: 29—34.
15. Levy D., Garrison R. J., Savage D. D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N. Engl. J. Med. 1990; 322: 1561—1566.
16. Granier P., Douste-Blazy M. Y., Tredez P. et al. Improvement in left ventricular hypertrophy and left diastolic function following verapamil therapy in mild to moderate hypertension. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990; 39: 45—46.
17. Peizer T., de Jaeger T., Muck J. et al. Oestrogen action on the myocardium in vivo: specific and permissive for angiotensin-converting enzyme inhibition. J. Hypertens. 2002; 20: 1001—1006.
18. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker is diuretic (ALLHAT). J. A. M. A. 2002; 288: 2981—2997.
19. Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethazide as required, in the Anglo — Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT - BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895—906.

Поступила 27.05.10