

Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия?

Подзолков В.И., Брагина А.Е.*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Обсуждаются особенности артериальной гипертензии (АГ) у женщин: возрастные аспекты заболеваемости АГ, ее патогенетические и клинические варианты, подходы к рациональной фармакотерапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, женщины, метаболический синдром.

Поступила 27/12-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 79-84

Essential arterial hypertension in women, or female arterial hypertension?

Podzolkov V.I., Bragina A.E.*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper discusses specific features of arterial hypertension (AH) in women: age-related aspects of AH incidence, pathogenetic and clinical AH variants, and optimal pharmacotherapy approaches.

Key words: Arterial hypertension, women, metabolic syndrome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 79-84

Основной причиной смертности мужчин и женщин являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1], причем с учетом разницы в средней продолжительности жизни, составляющей ~ 6-12 лет, абсолютное число смертей от ССЗ среди женщин оказывается значительно выше, чем среди мужчин [2]. Тем не менее, в течение длительного времени ССЗ рассматривались преимущественно как “мужские” заболевания. Во многом это связано с тем, что в многоцентровых исследованиях, проведенных в конце XX века, участвовали преимущественно мужчины, а доля женщин составляла лишь 15-27%. Это затрудняло не только экстраполирование полученных результатов на женскую популяцию и ставило под сомнение корректность различных рекомендаций, но и стало поводом для появления термина “медицинский гендерный шовинизм”. Во многом поэтому в последнее время количество женщин в крупных исследованиях: LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) и др., проведенных в рамках доказательной медицины, возросло до ≥ 40%. Происходит рождение гендерной медицины и кардиологии.

Важнейшим фактором, запускающим сердечно-сосудистый континуум, является артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой в России несколько превышает общемировые показатели. Распространенность АГ среди женщин в 2009г достигла 42,9% vs 36,6% среди мужчин [3]. Данные Российского регистра неконтролируемой и резистентной АГ РЕГАТА-ПРИМА (РЕзистентная Гипертензия АрТериАльная – ПРИчины И Механизмы рАзвития) свидетельствуют и о более высокой частоте резистентной и неконтролируемой АГ среди женщин – 54% по сравнению с 46% у мужчин [4].

Помимо АГ у женщин чаще встречаются и другие факторы риска (ФР) ССЗ, в т.ч. ожирение (Ож), дислипидемия (ДЛП) и сахарный диабет (СД) [5]. По данным

отечественных исследователей распространенность не только избыточной массы тела (ИЗМТ), но и абдоминальной формы Ож среди женщин выше во всех возрастных группах по сравнению с мужчинами [6].

Дебют АГ у мужчин приходится в основном на молодые годы, заболеваемость АГ нарастает постепенно на протяжении всей жизни, в то время как у женщин имеются уязвимые периоды, когда этот показатель увеличивается скачкообразно. Эти переломные моменты тесно связаны с изменениями репродуктивного статуса женщины (рисунок 1) и сопровождаются значительными гормональными изменениями.

Например, манифестация синдрома поликистозных яичников (СПЯ) характерна для периода становления репродуктивной функции. Эта, казалось бы, сугубо гинекологическая проблема стала рассматриваться в междисциплинарном аспекте. Большой интерес интернистов к проблеме СПЯ связан как с его ощутимой распространенностью, которая среди женщин детородного возраста составляет 4-8% [7], так и с его тесной патогенетической связью с формированием метаболического синдрома (МС). Особо следует отметить, что частота АГ при СПЯ составляет 46% [8].

Важнейшим ФР для возникновения АГ и МС у женщин репродуктивного возраста является хирургическое удаление матки. Ранее этот феномен связывали с формированием посткастрационного синдрома, поскольку радикальный подход к лечению даже таких доброкачественных заболеваний репродуктивной системы, как миома матки и эндометриоз, предусматривал одновременное удаление матки и яичников. Осознание тяжести отдаленных последствий хирургической менопаузы стало причиной значительного уменьшения частоты подобных вмешательств [9], либо – проводить органосберегающие операции с сохранением ткани яичников. Тем не менее, накопленные в последние годы данные свидетельствуют о том, что проведение гис-

терэктомии (ГЭ) даже при сохранении яичников зачастую сопровождается появлением сложного комплекса нейровегетативных и обменно-эндокринных нарушений. Помимо этого происходит существенное увеличение риска развития атеросклеротического поражения сосудистой стенки, ССЗ, остеопороза [10-12]. Ряд авторов объясняют неблагоприятные отдаленные последствия ГЭ интраоперационной перевязкой яичниковых ветвей маточных артерий, что уменьшает кровоснабжение яичников, приводя к снижению стероидогенеза и формированию гипострогении [11,12]. Появился термин “постгистерэктомический синдром”, отражающий развитие климактерических проявлений у женщин при удалении матки, несмотря на полное или частичное сохранение ткани яичников [13,14]. В работах авторов продемонстрировано нарастание полиметаболических нарушений по мере увеличения срока давности ГЭ с наличием корреляционных связей с давностью оперативного вмешательства. При этом наиболее выраженные отклонения от референтных показателей и результатов обследования контрольной группы были зафиксированы у женщин с наибольшей давностью ГЭ. На ранних этапах развития постгистерэктомического синдрома у пациенток в основном встречаются одно, либо — комбинация 2-3 метаболических нарушений, по мере увеличения продолжительности периода хирургической менопаузы формируется истинный МС и начинает развиваться АГ. Полученные данные позволили выделить этапы развития постгистерэктомического МС (рисунок 2) [15,16]. Можно полагать, что АГ после ГЭ носит характер вторичной в ряду эндокринных симптоматических АГ.

Критическим моментом для здоровья женщины является завершение репродуктивного периода, сопровождающееся наступлением менопаузы. Известно, что до 40 лет распространенность АГ преобладает среди мужчин, в то время как у лиц старших возрастных групп отмечается существенное увеличение заболеваемости АГ среди женщин, так называемый, “гендерный диморфизм” АГ [17-19]. В возрасте 40-49 лет распространенность АГ у женщин составляет 34,7%, что в 2 раза превышает показатели у молодых женщин, в 50-59 лет — 57%, а у лиц > 65 лет — 68%, что значительно выше, чем в мужской популяции сопоставимого возраста [20].

В соответствии с современными представлениями, дефицит эндогенных эстрогенов и прогестерона в сочетании с относительной гиперандрогенией играет существенную роль в возникновении как самой АГ, так и сопровождающих ее метаболических нарушений, в частности абдоминального Ож, инсулинорезистентности (ИР), компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и ДЛП [21,22]. Наличие временной связи между дебютом или усугублением метаболических нарушений и угасанием овариальной функции позволило сформулировать концепцию менопаузального МС [23], который встречается у 35-49% представительниц этой возрастной группы [24]. В целом распространенность МС в России составляет 18-22% среди взрослого населения. В возрастных группах 20-49 лет он чаще выявляется у мужчин, в 50-69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин, а среди людей > 70 лет выше у женщин [25]. К существенным гуморальным факторам возникновения и прогрессирования метаболических нарушений у женщин в перименопаузе относятся высокая концентрация лептина [26] и тестостерона [27].

Для АГ у женщин характерно формирование в перименопаузе гиперкинетического типа гемодинамики, который в последующем сменяется гипокинетическим типом [28], что проявляется постепенным ростом общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), повышением чувствительности к хлориду натрия и склонностью к отечному синдрому [29] (рисунок 3). Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) выявляется и у мужчин, и у женщин как с АГ, так и с МС, однако симпатикотония у женщин выражена достоверно меньше, чем у сопоставимых групп мужчин [30]. Эти гендерные различия функционального состояния СНС характерны и для здоровых пациентов [30].

Морфология сосудов (меньший диаметр аорты, меньшая протяженность сосудистого русла), сочетающаяся с большей частотой сопутствующих метаболических ФР — Ож, ДЛП, ИР, у женщин приводит к более быстрому развитию поражения органов-мишеней (ПОМ) и сердечно-сосудистым осложнениям [31]. Известно, что независимо от факта наличия или отсутствия АГ размер сердца и масса миокарда у женщин меньше, чем у мужчин [32]. Однако возникновение АГ приводит к большей частоте гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [33] преимущественно концентрического типа [34,35]. У женщин раньше формируется снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) без предшествующей стадии гиперфильтрации, что наблюдается в мужской популяции [36].

Таким образом, резюмируя можно выделить следующие особенности АГ у женщин в различных возрастных группах.

Для АГ в перименопаузе характерно:

- выраженный вегетативный дисбаланс;
- активация СНС;
- гиперкинетическое состояние кровообращения (тахикардия, увеличение сердечного выброса, при неизменном или умеренно повышенном ОПСС);
- клинические проявления вегетативной дистонии (климактерический синдром — КС);
- превалирование увеличения систолического артериального давления (САД) при умеренном повышении диастолического АД (ДАД).

Для АГ в постменопаузе характерно:

- постепенно прогрессирующая активация компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- постепенная трансформация типов кровообращения в гипокинетический;
- рост ОПСС (периферическая вазоконстрикция);
- значительное увеличение САД и ДАД, в старших возрастных группах — изолированная АГ (ИСАГ).

Для АГ в пре- и постменопаузе характерно (универсальные механизмы):

- постепенное развитие менопаузального МС;
- задержка в организме хлорида натрия и воды.

Данные клинко-патогенетические особенности женской АГ позволяют подобрать оптимальную терапию в зависимости от возрастного периода. Однако, вне всякого сомнения, препаратами выбора должны быть диуретики (Д), чаще в составе комбинированной терапии. Вторым непреложным фактором является выбор препаратов, обладающих максимальной метаболической инертностью. И в этой связи предпочтительнее тиазидоподобные Д (тД) или малые дозы тиазидных.



Рис. 1 AG у женщин в рамках гормонального континуума.

Согласно исследованию WHI (Women's Health Initiative) наибольшая частота достижения целевых уровней АД у женщин отмечается при применении Д (63%). В группе бета-адреноблокаторов (β-АБ) этот показатель составляет 57%, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – 56%, антагонистов кальция (АК) – 50% [37]. Следует принимать во внимание такую особенность женской АГ, как частое возникновение побочных эффектов (ПЭ) препаратов. В исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) нежелательные явления у женщин регистрировались в 2 раза чаще, по сравнению с мужчинами [38].

Тиазидные Д как антигипертензивные препараты (АГП) у женщин после менопаузы приобретают особое значение, поскольку обладают целым спектром благоприятных эффектов. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid –

Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) с участием 40 тыс. пациентов терапия Д приводила к снижению частоты развития инсультов (МИ) и сердечной недостаточности (СН) по сравнению с группой, получавшей ИАПФ [39]. В исследовании были выявлены гендерные различия в профилактической эффективности препаратов. ИАПФ оказались более эффективны среди мужчин, снижая распространенность сердечно-сосудистых событий (ССС) на 17% по сравнению с Д. Среди женщин эффективность этих групп препаратов была сопоставима. Помимо этого, результаты проведенного мета-анализа свидетельствуют о том, что женщины более привержены терапии Д, чем мужчины [40].

Помимо выраженного антигипертензивного действия тД благоприятно влияют на обмен кальция, что является принципиально важным фактором, определяющим выбор препарата для лечения женщин с АГ. В ходе Framingham Study было показано, что длительное применение тД снижает экскрецию кальция с мочой и приводит к значительному замедлению темпов костной резорбции и уменьшению частоты переломов шейки бедра [41] на 54% [42]. Положительное влияние тД на минеральный обмен является важным моментом в профилактике постменопаузального остеопороза.

В Руководстве по профилактике ССЗ у женщин Американской Ассоциации Сердца 2007 тД рассматриваются как препараты выбора для лечения АГ у большинства женщин, а также в качестве дополнительных к β-АБ и/или ИАПФ/блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА) у женщин с высоким уровнем ССР [43]. Тем не менее, при выборе тД следует помнить о высокой распространенности МС в постменопаузе и наличии метаболических ПЭ тД. Помимо этого, тД способствуют развитию гипонатриемии и гипокалиемии, причем у женщин данные ПЭ развиваются чаще, чем у мужчин [44].

В многоцентровом исследовании LIVE (Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) продемонстрированы преимущества индапамида ретард перед эналаприлом в отношении ГЛЖ на примере группы 505 пациентов с мягкой и умеренной АГ и повышенной массой миокарда левого

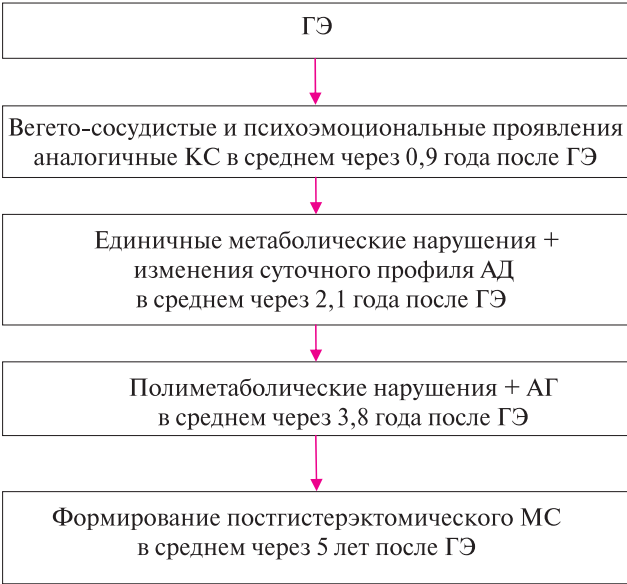
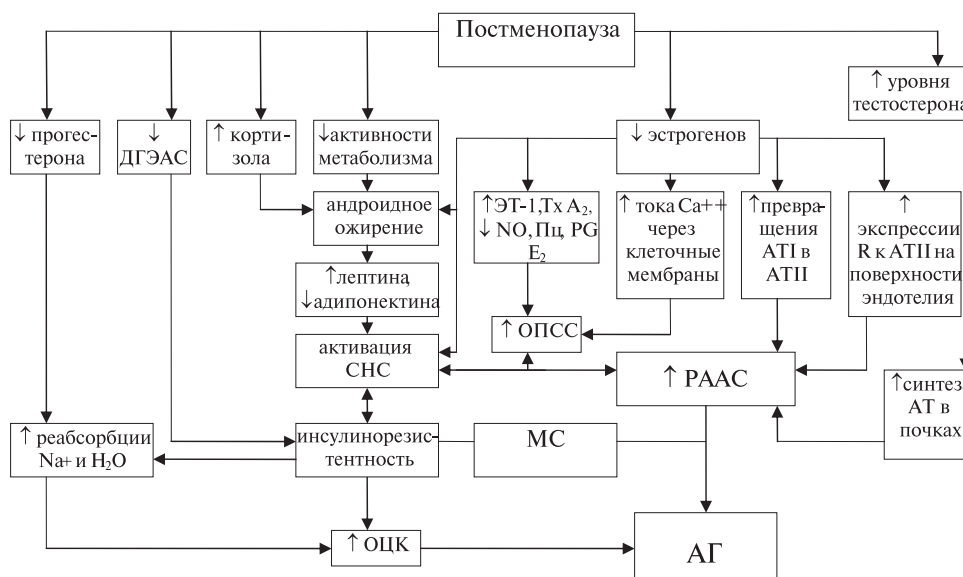


Рис. 2 Этапы формирования МС после ГЭ.



Примечание: ДГЭАС – дигидроэпиандростерон сульфат, ОЦК – объем циркулирующей крови, Пц – простаглицин, АТ I – ангиотензин I, АТ II – ангиотензин II, ЭТ-1 – эндотелин 1, NO – эндотелий-зависимый релаксирующий фактор, Рг E2 – простаглицин E2, R – рецептор, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, ТхА2 – тромбоксан А2.

Рис. 3 Гормональные механизмы развития АГ у женщин в постменопаузе.

желудочка (ММЛЖ). При сопоставлении эффектов терапии индапамидом ретард в дозе 1,5 мг/сут. или эналаприлом 20 мг/сут. в группе индапамида ретард была зарегистрирована достоверно большая степень регрессии ГЛЖ [45]. Антипротеинурический эффект индапамида ретард был продемонстрирован в ходе исследования NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with microalbuminuria), в котором участвовали 570 больных АГ и СД 2 типа (СД-2). Пациенты были рандомизированы в группы, принимающие индапамид ретард в дозе 1,5 мг/сут. или эналаприл в дозе 10 мг/сут. Снижение уровня экскреции альбумина в группе эналаприла достигло 37%, а в группе индапамида ретард – 45% [46]. В исследовании X-CELLENT (The NatriliX SR versus Candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) при сопоставлении эффектов индапамида ретард с амлодипином и кандесартаном у пациентов с ИСАГ были выявлены преимущества индапамида ретард в отношении его влияния на пульсовое давление (ПАД) [47].

Группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений АГ составляют очень пожилые пациенты в возрасте > 80 лет. До недавнего времени отсутствовали однозначные данные об эффективности и безопасности снижения АД и применения АГП у пациентов старших возрастных групп. При этом статистические показатели свидетельствуют о том, что именно для этой категории пациентов характерен наиболее активный прирост населения. Планируется, что к 2050г доля людей > 80 лет составит ~ 4,4%. Уже сегодня 90% женщин в мире переступают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет [48].

Важным фактом является крайне высокая распространенность в этой возрастной группе АГ и особенно ИСАГ, что стало посылкой для проведения исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в котором приняли участие 3845 больных, 60,5% из которых составили женщины, средний возраст 83,5±3,1 лет. Результаты этого исследования продемонстрировали, что антигипертензивная терапия (АГТ), базирующаяся на индапамиде ретард, приводит к выраженно-

му снижению САД на 29,5 мм рт.ст. и ДАД на 12,9 мм рт.ст. Через 2 года наблюдения в группе индапамида ретард было достигнуто достоверное снижение на 30% частоты всех случаев МИ, на 39% частоты фатальных МИ и на 64% случаев СН [49]. В этом результаты HYVET совпадают с проведенными ранее исследованиями SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [50] и Syst-Eur (Systolic hypertension – Europe) [51]. Однако отличительной чертой исследования HYVET является достоверное снижение общей смертности (ОС) на 21% среди пациентов > 80 лет, получавших индапамид ретард. Помимо этого, немаловажным результатом исследования HYVET стало отсутствие в течение 2 лет наблюдения достоверных различий между индапамидом ретард и плацебо во влиянии на такие показатели, как уровень калия, мочевой кислоты (МК), глюкозы и креатинина (Кр) сыворотки крови [52].

Учитывая особенности АГ, развивающейся у женщин в постменопаузе, оправданным можно считать использование препаратов, оказывающих натрийуретический и вазодилатирующий эффект. Этим характеристикам в полной мере соответствуют Д и препараты, блокирующие РААС. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) приняли участие 2480 женщин > 54 лет. Лечение рамиприлом сопровождалось снижением риска возникновения конечных точек (ИМ, МИ) на 23%. Причем относительный риск снижения сердечно-сосудистой смертности у женщин не отличался от данного показателя у мужчин и составлял 38% [53]. В исследование LIFE были включены 4963 (54%) женщины с АГ и ГЛЖ. По сравнению с атенололом терапия лозартаном оказалась более эффективна у женщин и пациентов > 70 лет в отличие от мужчин и более молодых возрастных групп [54]. Однако помимо высокой антигипертензивной эффективности и метаболической благоприятности ИАПФ характеризуются более низкой переносимостью среди женщин, что проявляется более высокой распространенностью наиболее частого ПЭ – сухого кашля, который у женщин встречается в 1,5-2 раза чаще по сравнению с мужчинами [55,56], что может усиливать недержание мочи у пожилых женщин при кашле.

Учитывая наличие симпатикотонии, высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) β -АБ могли бы рассматриваться как патогенетически оправданные препараты для лечения АГ у женщин, особенно в период пременопаузы. Обращают на себя внимание некоторые особенности фармакокинетики β -АБ у женщин. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит эстрогенов способствует повышению активности β_1 -адренергических рецепторов миокарда [57]. Низкая активность цитохрома CYP2D6 у женщин приводит к замедленному метаболизму β -АБ [58], в результате чего концентрация, например, метопролола у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин [59]. Однако немаловажным фактом при выборе β -АБ являются их неблагоприятные метаболические эффекты, которые существенно ограничивают применение препаратов старых генераций у пациенток с АГ и постменопаузальным МС. Лишь самые современные представители этого класса (бисопролол, небиволол), практически не влияющие на метаболический профиль, могут быть рекомендованы для лечения АГ у женщин.

АК, будучи метаболически нейтральной группой АГП с вазодилатирующими свойствами, также обладают некоторыми особенностями фармакокинетики. В женской популяции характерна более высокая активность цитохрома CYP3A4 [60], что сопровождается более активным метаболизмом дигидропиридиновых АК [61]. Помимо этого, наличие компенсаторной активации СНС особенно на фоне дигидропиридиновых АК в лекарственной форме с немедленным высвобождением приводит к более частому развитию тахикардии у женщин в постменопаузе и усилению нейровегетативных проявлений климактерического синдрома. Имеются

также данные о большей распространенности отечного синдрома на фоне применения АК [62]. Как правило, дигидропиридиновые АК применяются сегодня в комбинации с β -АБ либо в составе фиксированных комбинаций.

Особенности АГ у женщин дают основания задуматься о ее симптоматическом характере, что периодически обсуждается в научной литературе. Подобные соображения легли в основу того, что ряд отечественных ученых (Коган-Ясный В.М., 1938; Вартопетов Р.А., 1941; Вайнберг П.С. и Даль М.К., 1946) в первой половине XX века стали выделять в виде самостоятельной формы АГ истинную климактерическую АГ. Современная позиция по этому вопросу не столь категорична и рассматривает АГ у женщин как эссенциальную форму заболевания. Тем не менее, все международные и национальные руководства рассматривают АГ у женщин как особую клиническую ситуацию. В 1965г академик А.Л.Мясников писал, что “эндокринные нарушения не имеют первичного этиологического значения”, но “могут служить фоном, способствующим развитию гипертонической болезни, и активно влиять на ее течение” [63]. Понимание сути этих эндокринных нарушений и внимательное отношение к критическим периодам, в которые они возникают, позволяют врачам проводить более эффективную и индивидуализированную первичную профилактику развития АГ и ССЗ, основанную на своевременном начале немедикаментозных мероприятий. Подбор медикаментозной терапии в соответствии с патогенетическими особенностями АГ у женщин дает возможность быстрее и полноценнее достичь целевого уровня АД, что является основой эффективного лечения АГ.

Литература

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-151.
2. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.
3. Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” 2009; 12 с.
4. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии РЕГАТА-ПРИМА. Системные гипертензии 2010; 3: 34-41.
5. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. *European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. Eur Heart J* 1997; 18(10): 1569-82.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6): 60-3.
7. Brown MA, Chang RJ. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical and Imaging Features *Ultrasound Q* 2007; 23(4): 233-8.
8. Беляков Н.А., Сеидов Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста. В кн. “Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника)”. С-Пб, Издательский дом СПбМАПО 2005; 121-6.
9. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н., Мартынов В.И. и др. Хирургическая менопауза (пособие для врачей). М 2003; 40 с.
10. Доброхотова Ю.Э. Ливал как средство реабилитации после гистерэктомии. *Cons med* 2003; 5(2): 62-6.
11. Любченко Н.В. Отдаленные результаты гистерэктомии, произведенной в репродуктивном возрасте и коррекция с помощью ЗГТ. Дисс канд мед наук. Москва 2000.
12. Brussaard HE, Geversen Leuven LA, Frolich M. Short-term estrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 843-9.
13. Luoto R, Kaprio J, Reunanen A, Rutanen EM. Cardiovascular morbidity in relation to ovarian function after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1995; 85(4): 515-22.
14. Howard BV, Kuller L, Langer R, et al. Risk after cardiovascular disease by hysterectomy status, with or without oophorectomy. The Women's Health Initiative Observation Study. *Circulation* 2005; 111(2): 1462-70.
15. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Никитина Т.И., Подзолкова Н.М. Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(3): 73-9.
16. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Никитина Т.И., Подзолкова Н.М. Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 7(3): 294-9.
17. Быстрова М.М., Бритов А.Н. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. *Кардиология* 1999; 5: 72-80.
18. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. Тер архив 1997; 69(8): 66-9.
19. Oparil S, Yiu-Fai Chen. Cardiovascular disease in women: overview. In: *Hypertension after menopause*. Ed. M.Stimpel, A.Zanchetti. Berlin, New York, Walter de Gruyter 1997; 3-19.
20. Heart Disease and Stroke Statistics – 2006 Update: A Report From The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-151.
21. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия в пери- и постменопаузе. В кн.: “Медицина климактерия” под ред. Сметник В.П. Москва, Издательство “Литера” 2003; 462-75.

22. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы. *Сердце* 2004; 3(6) (18): 276-9.
23. Spenser A.P. Hormone Replacement therapy should be administered as secondary Prevention of coronary artery disease. *Pharmacotherapy* 2000; 20(9): 1028-33.
24. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
25. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. *Кардиология* 2004; 9: 15.
26. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Гендерные особенности концентрации лептина и внутрипочечной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением. *Систем гиперт* 2011; 2: 42-6.
27. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. Testosterone and Visceral Fat in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study. *Obesity* 2010; 18: 604-10.
28. Брагина А.Е. Роль дифференцированной заместительной гормональной терапии в лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.
29. Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе: особенности клинических проявлений, патогенеза и лечения. Автореф дисс докт мед наук. СПб 1998.
30. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Панферова Е.К. Состояние вегетативного статуса и его взаимосвязь с гуморальными факторами у женщин в перименопаузе. *Систем гиперт* 2010; 4: 62-7.
31. Руководство по климактерию. Под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. М: Мед информ агентство 2001; 685 с.
32. Devereux RB, Savage PD, Sacalis I, Laragh JH. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 171-6.
33. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *JACC* 1986; 7: 639-50.
34. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens* 1991; 9(Suppl 2): S3-9.
35. Krumholz H, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 310-3.
36. Фомина И.Г., Брагина А.Е., Гайдамакина Н.Е., Салимжанова Ю.Н. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертонической болезнью в возрасте 40-60 лет. Рациональная терапия в кардиологии 2007; 5: 69-72.
37. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780-9.
38. Lewis CE, Grandits GA, Flack J, et al. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. *Arch Intern Med* 1996; 156: 377-85.
39. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2000; 288: 2981-97.
40. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hypertens* 2000; 14(10-11): 691-704.
41. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, et al. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. *JAMA* 1991; 265(3): 370-3.
42. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139: 476-82.
43. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
44. Calhoun DA, Oparil S. Gender and blood pressure. In: *Hypertension primer*. Izzo J.L., Black H.R. (eds). Dallas 2003: 253-7.
45. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-75.
46. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22.
47. London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17(5): 183A.
48. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1481-501.
49. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
50. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: the final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 26: 3255-64.
51. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
52. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
53. Lonn E, Roccaforte R, Yi Q, et al. Effects of long-term therapy with ramipril in high risk women. *JACC* 2002; 40: 693-702.
54. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
55. Mackay FJ, Pearce GL, Mann RD. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 111-4.
56. Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, et al. Cough during treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992; 4: 69-72.
57. Thawornkaiwong A, Preawnim S, Wattanapernpool J. Upregulation of b1-adrenergic receptors in ovariectomized rat hearts. *Life Sci* 2003; 72: 1813-24.
58. Labbe L, Sirois C, Pilote S, et al. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 425-38.
59. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 594-601.
60. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 33-60.
61. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C, et al. Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 130-42.
62. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 349-51.
63. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина 1965; 215 с.