

УДК 618.173-008.9-085.225.2

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАНДЕСАРТАНА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА УПРУГОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ И ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ****К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, Л.И. Гапон, Т.Е. Савчук, Н.В. Третьякова, Н.А. Мусихина,**Филиал научно-исследовательского института Сибирского отделения Российской академии медицинских наук  
«Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень*Гапон Людмила Ивановна – e-mail: gaпон@cardio.tmn.ru*

Установлен антигипертензивный эффект монотерапии кандесартаном на фоне нормализации упругих свойств сосудистой стенки, липидов плазмы крови и процессов липопероксидации в клеточных мембранах эритроцитов, при наличии разнонаправленных корреляционных взаимосвязей между клиническими и биохимическими параметрами, что свидетельствует о наличии у препарата патогенетических механизмов коррекции артериальной гипертензии у женщин с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением в период менопаузы, обеспечивая, тем самым, положительное влияние на состояние органов-мишеней и снижая риск сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболические нарушения, суточное мониторирование АД, кандесартан.

The proved antihypertensive effect of the candesartan therapy against a background of normalization of vascular wall elasticity, plasma lipids and processes of lipid peroxidation in cell membranes of red blood cells, in the presence of differently directed correlations between clinical and biochemical characteristics, shows that candesartan has pathogenetic mechanisms of correcting arterial hypertension in females with arterial hypertension and abdominal obesity during menopause, thus providing positive influence on conditions of target organs and reducing risk of cardiovascular events.

**Key words:** arterial hypertension, metabolic abnormalities, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, candesartan.

**В**озросший интерес к проблеме артериальной гипертензии (АГ) у женщин в период менопаузы обусловлен большим количеством фактических данных, свидетельствующих о существенном усугублении течения артериальной гипертензии на фоне прогрессирования метаболических нарушений, таких как абдоминальное ожирение и дислипидемия, обусловленных наличием инсулинорезистентности и оказывающих синергичное действие на процессы атерогенеза, усугубляющихся периодом менопаузы.

Наступление менопаузы сопровождается заметным ростом кардиоваскулярной заболеваемости у женщин, что происходит на фоне неблагоприятных метаболических изменений, выражающихся, прежде всего, в нарушениях липидного и углеводного обмена. Период менопаузы у женщин сопровождается снижением уровня эстрогенов и ростом уровня андрогенов, что способствует увеличению массы тела, в частности, нарастанию абдоминального ожирения (АО), обуславливая рост распространенности инсулинорезистентности и учащение сердечно-сосудистых осложнений [1].

В ряде исследований продемонстрировано, что резистентность тканей к инсулину имеет важное значение в патогенезе АГ, возникающей у больных с метаболическим синдромом. Длительная гиперинсулинемия, возникающая у больных с инсулинорезистентностью, вызывает парадоксальную вазоконстрикцию, стимуляцию симпатической нервной системы, увеличение объема циркулирующей крови за счет увеличения реабсорбции ионов натрия и воды в дистальных канальцах нефронов. Кроме того, инсулин является фактором, стимулирующим клеточный рост, поэтому гиперинсулинемия способствует пролиферации сосудистых гладко-

мышечных клеток и увеличению сосудистого сопротивления. Инсулин оказывает влияние на механизмы трансмембранного ионного транспорта, и увеличение его концентрации приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов натрия и калия, с чем связывается повышение чувствительности гладкомышечных клеток артериол к прессорному влиянию катехоламинов и ангиотензина II [2–6].

Сочетание АГ и АО у женщин в менопаузе повышает требования к предлагаемой медикаментозной терапии, которая должна положительно корректировать все компоненты метаболического синдрома. Основные требования к препарату выбора для лечения АГ у женщин с метаболическим синдромом в менопаузе заключаются в том, что он должен обладать выраженным антигипертензивным эффектом, улучшать метаболизм глюкозы, положительно влиять на липидный обмен, не ухудшать инсулиновую резистентность тканей, ограничивать влияние на сердечно-сосудистую систему нейрогуморальных факторов, снижать активность симпатической нервной системы, уменьшать задержку натрия и воды, не ухудшая симптомы менопаузы [7, 8].

В нашей статье в качестве антигипертензивного средства, обладающего указанными эффектами, мы предлагаем рассмотреть антагонист рецепторов ангиотензина II – кандесартан.

**Целью настоящего исследования** явилась оценка клинической эффективности, влияния на упругие свойства сосудистой стенки, параметры липидного спектра, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты на фоне монотерапии кандесартаном у женщин с АГ и абдоминальным ожирением в период менопаузы.

## Материалы и методы

В исследование включены 25 женщин-пациентов с АГ I–II степени, в возрасте от 48 до 60 лет (средний возраст  $52,61 \pm 7,0$  лет), с индексом массы тела (ИМТ) –  $33,5 \pm 1,05$  кг/м<sup>2</sup>.

Верификация диагноза АГ и стратификация больных по группам риска осуществлялись на основании критериев ВНОК (2008 г). Наличие АО определялось расчетом отношения объема талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) и выставилось при  $ОТ/ОБ \geq 0,80$ .

После проведения обследования в условиях «чистого фона» при полной отмене гипотензивных препаратов в течение 5 дней пациентам был назначен кандесартан (Атаканд, фирма «Астра Зенека») в индивидуально подобранной дозе (4–32 мг). Монотерапия препаратом осуществлялась в течение 6 недель амбулаторного наблюдения.

Клиническая эффективность монотерапии кандесартаном оценивалась по гипотензивному эффекту (гипотензивный эффект считался хорошим при снижении уровня систолического АД (САД)  $\geq 10$  мм рт. ст., диастолического АД (ДАД)  $\geq 5$  мм рт. ст.; неудовлетворительным – при снижении уровня САД и ДАД  $\leq 10$  и 5 мм рт. ст., соответственно), по влиянию на показатели суточного профиля АД, по наличию и выраженности побочных эффектов.

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли до и через 6 недель приема кандесартана. СМАД осуществлялось с помощью прибора АВРМ-04 фирмы Meditech (Венгрия), в течение 24 часов. Программа мониторирования: длительность суточного мониторирования 22–24 часа; частота измерений: 8.00–23.00 час – 1 раз в 15 мин., 23.00–6.00 – 1 раз в 30 мин., 6.00–8.00 – 1 раз в 10 мин. Стандартный срок начала исследования в 9.00–10.00 часов, окончание в то же время следующего дня.

При выполнении СМАД анализировали среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели САД, ДАД, индексы «нагрузки давлением», индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП), вариабельность АД (ВАД), скорость утреннего подъема САД и ДАД (СУП), суточный индекс (СИ) АД с определением суточного ритма: адекватный суточный ритм (dipper-СИ 10–22%), недостаточное снижение АД в ночное время (non-dipper-СИ < 10%), чрезмерное снижение АД в ночное время (over-dipper СИ > 22%), повышение АД в ночное время (night-peaker СИ < 0%).

Упругие свойства сосудистой стенки оценивали по результатам параметров, характеризующих скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). СРПВ изучалась с использованием программного модуля «Поли-спектр – ФС» (Россия). Определяли показатели на каротидно-фemorальном (эластический тип артерий) и на каротидно-радиальном (мышечный тип артерий) сегменте (Сэ и См, соответственно), высчитывали модуль упругости по артериям эластического (Еэ) и мышечного (Ем) типов.

## Специальные биохимические методы исследования:

**А)** Показатели липидного обмена определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Eos-Bravo» производства «Hospitex Diagnostics» (Италия – Швейцария), с использованием стандартных диагностических наборов. Определялись: уровень ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП. Содержание ХС ЛПНП рассчитывается по формуле W. Friedewald и соавт.:  $ХС\ ЛПНП\ (мг/дл) = ОХС - ТГ/5 - ХС\ ЛПВП$ . Для оценки нарушений липидного обмена применяли критерии ВНОК (2009 г.).

**Б)** Содержание продуктов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов: диеновых конъюгатов (ДК) (Стальной И.Д., Гаврилов В.Б., 1988); малонового диальдегида (МДА) определялось по методу (Стальная И.Д., Гаришвили Е.Г., 1977); шиффовых оснований (ШО) (по методу Bidlack в модификации Меерсона Ф.З. и др., 1984).

**В)** Исследование показателей антиоксидантной защиты в эритроцитах: активность супероксиддисмутазы (СОД) определялась по методу, описанному Чумаковым В.Н. и Осинской Л.Ф. в модификации Верболович В.П. с соавт., 1987; каталазы (Кат) (по методу М.А. Корольюк и соавт., 1988).

**Г)** Определение содержания уровня глюкозы в крови проводилось на Biosen по стандартной методике.

**Д)** Определение содержания уровня мочевой кислоты в плазме крови – на аппарате SP-901 по стандартной методике.

Полученные результаты подвергали статистической обработке. При анализе использовали пакеты прикладных программ SPSS (SPSS Inc., USA) и STATISTICA (StatSoft, USA). Достоверность полученных результатов оценивали с помощью критерия Стьюдента или непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин. Результаты представлены в виде величин и ошибки средних величин ( $M \pm m$ ).

## Результаты исследования

Характеристика гипотензивной эффективности терапии кандесартаном по динамике уровня офисного, среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД представлена в таблице 1. Отмечен достоверный гипотензивный эффект по всем перечисленным показателям.

**ТАБЛИЦА 1**

*Сравнительная характеристика динамики офисного, среднесуточного, среднедневного, средненочного САД и ДАД на фоне приема кандесартана у женщин с АГ и АО*

| Показатель, мм рт. ст. | кандесартан (n=25) |                |
|------------------------|--------------------|----------------|
|                        | До лечения         | После лечения  |
| САД (оф.)              | 149,69±2,04        | 132,97±2,09*** |
| ДАД (оф.)              | 95,78±1,19         | 84,22±1,73***  |
| САД (24)               | 144,49±1,86        | 134,50±2,16*** |
| САД (дн.)              | 149,53±1,88        | 139,21±2,19*** |
| САД (ноч.)             | 133,19±2,36        | 124,51±2,49*** |
| ДАД (24)               | 88,38±1,50         | 82,49±1,86***  |
| ДАД (дн.)              | 92,78±1,49         | 86,11±1,73***  |
| ДАД (ноч.)             | 78,70±1,91         | 74,44±2,01**   |

Примечание: \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ .

**ТАБЛИЦА 2.**

*Сравнительная характеристика динамики ИВ, ИП САД и ДАД на фоне приема кандесартана у женщин с АГ и АО*

| Показатель                  | Кандесартан (n=25) |                |
|-----------------------------|--------------------|----------------|
|                             | До лечения         | После лечения  |
| ИВ САД (24) %               | 144,49±1,86        | 134,50±2,16*** |
| ИВ САД (дн.) %              | 149,53±1,88        | 139,21±2,19*** |
| ИВ САД (ноч.) %             | 133,19±2,36        | 124,51±2,49*** |
| ИВ ДАД (24) %               | 88,38±1,50         | 82,49±1,86***  |
| ИВ ДАД (дн.) %              | 92,78±1,49         | 86,11±1,73***  |
| ИВ ДАД (ноч.) %             | 78,70±1,91         | 74,44±2,01**   |
| ИП САД (24) мм рт. ст. хч   | 144,49±1,86        | 134,50±2,16*** |
| ИП САД (дн.) мм рт. ст. хч  | 149,53±1,88        | 139,21±2,19*** |
| ИП САД (ноч.) мм рт. ст. хч | 133,19±2,36        | 124,51±2,49*** |
| ИП ДАД (24) мм рт. ст. хч   | 88,38±1,50         | 82,49±1,86***  |
| ИП ДАД (дн.) мм рт. ст. хч  | 92,78±1,49         | 86,11±1,73***  |
| ИП ДАД (ноч.) мм рт. ст. хч | 78,70±1,91         | 74,44±2,01**   |

Примечание: \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ .

При анализе показателей «нагрузки давлением» выявлено статистически достоверное снижение среднесуточных, средненебных, средненочных показателей ИВ, ИП САД и ДАД (таблица 2).

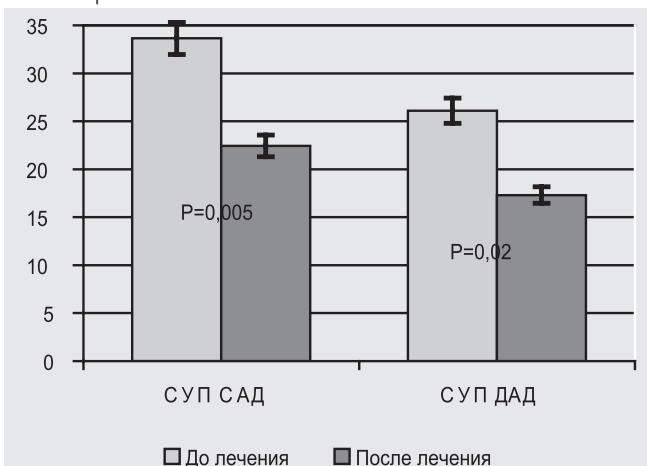
Анализ результатов динамики среднесуточных величин САД и ДАД дал возможность установить, что хороший гипотензивный эффект терапии кандесартаном достигнут по САД и ДАД у 57,6% и 66,7% больных соответственно. Целевой уровень среднесуточного АД <140/90 мм рт. ст. в группе больных был достигнут в 60% случаев.

Исследования по изучению роли вариабельности АД дают основание рассматривать высокую вариабельность АД как независимый фактор риска поражения органов-мишеней, в связи с этим одним из требований к антигипертензивным препаратам является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД [9, 10].

Анализ полученных результатов исследования указывает на отсутствие неблагоприятного влияния терапии кандесартаном на вариабельность АД. При дифференцированном анализе динамики ВАД в группе больных с исходно повышенным показателем зарегистрировано достоверное снижение ВСАД как в дневное, так и в ночное время, а ВДАД в ночное время ( $p < 0,05$ ).

Анализ суточных кривых АД демонстрирует рост АД в режиме утренних часов с 4 до 10 часов утра, при этом происходит подъем АД от минимальных значений до дневного уровня. Степень повышения АД в утренние часы определяется повышением активности РААС и СНС, что приводит к агрегации тромбоцитов и является пусковым моментом сосудистых катастроф в ранние утренние часы [11]. Утренний подъем АД наиболее полно характеризует скорость утреннего подъема АД (СУП), которое определяется по отношению величины и времени подъема АД в утренние часы [11].

Изменение скорости утреннего подъема САД и ДАД у больных АГ с АО на фоне лечения кандесартаном представлено на рис. 1.

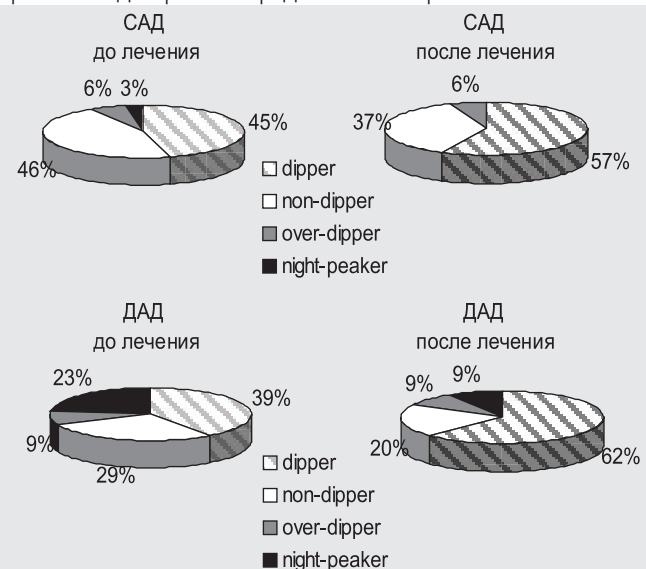


**РИС. 1.**  
Динамика скорости утреннего подъема САД и ДАД на фоне терапии кандесартаном у женщин с АГ и АО.

Из представленных результатов видно, что в группе обследуемых больных достоверно снижается скорость утреннего подъема как САД ( $r=0,442$ ;  $p=0,005$ ), так и ДАД ( $r=0,631$ ;  $p=0,02$ ). Таким образом, кандесартан способен обеспечить контроль АД в ранние утренние часы у больных АГ, ассоци-

ированной с АО, что имеет важное значение для профилактики сердечно-сосудистых катастроф в это время суток.

Изменение суточного ритма САД и ДАД на фоне монотерапии кандесартаном представлено на рис. 2.

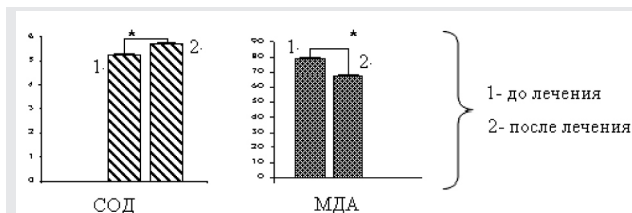


**РИС. 2.**  
Динамика суточного ритма САД и ДАД на фоне терапии кандесартаном у женщин с АГ с абдоминальным ожирением.

По результатам проведенного в динамике анализа выявлено, что у женщин с АГ, ассоциированной с АО, кандесартан оказывает благоприятное влияние на СИ АД. Адекватный суточный ритм, т. е. процент лиц с оптимальным снижением САД и ДАД во время ночного сна (группа – dipper), среди обследованных больных достоверно ( $r=0,415$ ;  $p=0,05$ ;  $r=0,652$ ;  $p=0,003$ ) повысился за счет снижения процента больных из групп non-dipper и night-peaker.

Важным свойством гипотензивного препарата является воздействие на органы-мишени, в частности на упругие свойства сосудистой стенки. В исследовании зарегистрировано достоверное снижение повышенных исходно показателей  $S_e$  (м/с) и  $E_e$  ( $1000 \cdot \text{дин}/\text{см}^2$ ) ( $9,59 \pm 0,45$  /  $8,72 \pm 0,22$ ;  $11,4 \pm 0,37$  /  $9,35 \pm 0,33$ , соответственно),  $p < 0,05$ . Коррекция скорости пульсовой волны и модуля упругости по артериям эластического типа кандесартаном характеризует его вазо-протективный эффект в результате улучшения реактивности и снижения жесткости сосудистой стенки.

Результаты исследования продемонстрировали, что стабильное течение АГ у женщин с ожирением в период менопаузы сопровождается нарушением липидного спектра крови и активацией в сыворотке крови промежуточных продуктов ПОЛ – МДА и ДК, что свидетельствует о важной роли ПОЛ в становлении и прогрессировании АГ, способствующих развитию атеросклероза. Терапия ингибитором БРА кандесартаном в средних терапевтических дозах наряду с выраженным гипотензивным действием и минимальным процентом побочным эффектов способна угнетать активность ПОЛ, повышая уровень продуктов антирадикальной защиты и, следовательно, замедлять развитие сердечно-сосудистых осложнений. Малое число наблюдений и недостаточное количество публикаций по данной проблеме требует дальнейшего углубленного изучения.

**РИС. 3.**

**Динамика параметров липопероксидации на фоне терапии кандесартаном у женщин с АГ и абдоминальным ожирением.**

Примечание: \* -  $p < 0,05$ .

При исследовании динамики параметров липидного спектра на фоне монотерапии кандесартаном отмечена тенденция к снижению уровня ХСЛПНП и ТГ, достоверное снижение уровня ОХС ( $r=0,446$ ;  $p=0,05$ ).

Среди параметров ПОЛ в мембранах эритроцитов на фоне монотерапии кандесартаном достоверно ( $r=0,354$ ;  $p=0,05$ ) снизился показатель МДА, повысился уровень супероксиддисмутазы ( $r=0,445$ ;  $p=0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа выявлена статистически достоверная корреляционная взаимосвязь между параметрами СМАД, ОТ, уровнем липидов и продуктов ПОЛ с показателями упругих свойств сосудистой стенки эластического типа (Сэ, Еэ), что определяет характеристику взаимосвязи параметров, влияющих на ремоделирование сосудистой стенки у женщин с АГ и АО в период менопаузы (таблица 3).

**ТАБЛИЦА 3.**

**Характеристика парных корреляционных взаимосвязей СПВР у женщин с АГ и АО**

| Корреляционные взаимосвязи |             | R      | P     |
|----------------------------|-------------|--------|-------|
| Сэ                         | ОХС         | -0,643 | 0,018 |
|                            | ХСЛПНП      | 0,609  | 0,047 |
|                            | ДАД (дн)    | 0,772  | 0,009 |
|                            | ИБ ДАД(дн.) | 0,697  | 0,025 |
| Еэ                         | ХСЛПНП      | 0,609  | 0,047 |
|                            | САД (с/сут) | 0,658  | 0,028 |
|                            | ДК          | -0,814 | 0,014 |
|                            | СОД         | 0,507  | 0,047 |
|                            | ОТ          | 0,605  | 0,05  |

Анализ эффективности проводимой монотерапии кандесартаном показал, что побочные действия кандесартана отмечены у 1 пациентки (4,0%) в виде головной боли, которые нивелировались ко второй неделе терапии и не потребовали отмены препарата.

Отрицательной динамики параметров глюкозы и мочевого кислоты на фоне проведенной монотерапии кандесартаном не зарегистрировано, что характеризует препарат как средство с метаболически нейтральным эффектом.

### Обсуждение

Принимая во внимание значение метаболических нарушений, в частности абдоминального ожирения, для развития сердечно-сосудистых осложнений, разработка мероприятий, направленных на первичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, является актуальной и чрезвычайно важной задачей. В значительной мере успех ее решения при лечении больных с метаболическим синдромом определяется эффектами антигипертензивных препаратов и, в частности, их способностью оказывать влияние на процессы углеводного и липидного обмена. С этих позиций включение

в терапию лиц, страдающих АГ с АО, препаратов, обладающих не только выраженной антигипертензивной активностью, но и положительно влияющих на метаболический профиль соответствует цели лечения больных АГ [10].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности кандесартана у женщин с метаболическим синдромом в периоде менопаузы. Данный контингент больных можно рассматривать как категорию лиц, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому представляется важным тот факт, что у обследуемой группы пациенток использование кандесартана в режиме монотерапии позволяет не только достигнуть целевых значений АД, но и, снижая вариабельность АД и СУПД, нормализует суточный профиль АД, снижая вероятность поражения органов-мишеней, в частности, влияя на уровень жесткости сосудистой стенки.

Важной стороной клинической эффективности кандесартана является благоприятное влияние на показатели липидного обмена и процессы ПОЛ, так как нормализация процессов перекисного окисления липидов крайне мало освещена в литературе. Отсутствие отрицательного влияния на уровень глюкозы и мочевого кислоты, косвенным образом характеризует степень выраженности инсулинорезистентности, указывает на метаболическую нейтральность кандесартана.

Механизм влияния кандесартана на состояние инсулинорезистентности тканей в настоящее время до конца не изучен. Предполагается действие препарата в подавлении активности РААС через влияние на сосудистые, тканевые и клеточные реакции, как по основному, так и дополнительным тканевым путям.

Результаты нашего исследования свидетельствуют также о хорошей переносимости кандесартана, отмечено практическое отсутствие побочных эффектов, что особенно важно при оптимизации терапии женщин в климактерическом периоде, имеющих проявления метаболического синдрома.

### Выводы

Таким образом, обобщая полученные результаты исследования по оценке клинической эффективности монотерапии кандесартаном у женщин с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением в период менопаузы, можно заключить, что:

- кандесартан в индивидуально подобранной дозе является эффективным гипотензивным средством, оказывая достоверное воздействие как на показатели офисного САД и ДАД, так и на показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД, ИВ и ИП САД и ДАД у женщин с АГ и АО в период менопаузы. Целевой уровень АД  $< 140/90$  мм рт. ст. достигнут в 60% случаев;
- монотерапия кандесартаном нормализует ВСАД и ДАД у пациенток с исходно повышенными цифрами вариабельности АД;
- кандесартан оказывает благоприятное влияние на суточный ритм САД и ДАД у наблюдаемой группы больных за счет повышения процента пациентов с адекватным суточным ритмом, что способствует профилактике сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных;
- достоверное снижение СУП САД и ДАД делает кандесартан перспективным препаратом для профилактики ранних утренних церебральных и кардиальных осложнений АГ в группе женщин с АГ и АО в период менопаузы;

- монотерапия кандесартаном благоприятно влияет на состояние упругих свойств сосудистой стенки, обеспечивая тем самым положительное влияние на состояние органов-мишеней;

- монотерапия кандесартаном, достоверно влияя на параметры ПОЛ, обладает патогенетическим механизмом действия в коррекции АД.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Артериальная гипертония и ожирение. М.: Реафарм, 2006.
2. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Жукова В.А. Метаболический синдром у женщин в постменопаузе: сравнительная оценка влияния моксонидина и метопролола на уровень артериального давления и инсулинорезистентность. Лечащий врач. 2006. № 3. С. 87-89.
3. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х. Кардиология. 1998. № 6. С. 71-81.
4. Подзолков В.И., Л.Г. Можарова, Ю.В. Хомицкая. Артериальная гипертония у женщин с климактерическим синдромом. Артериальная гипертония. 2005. Т. 11. № 3. С. 40-42.

5. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбунов В.М., Лебедев А.В., Елисеева И.А., Сметник В.П., Сластен И.П. ЗГТ у женщин с артериальной гипертонией в пери- и постменопаузе: гемодинамические эффекты. Терапевтический архив. 2001. № 10. С. 33-38.
6. Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Бенефская В.Ф. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях. Российский кардиологический журнал. 2001. № 5. С. 69-70.
7. Дзяк Г.В., Крыжановская Н.К. Дисметаболический постменопаузальный синдром. Журнал Академии медицинских наук Украины. 2000. № 3. С. 485-495.
8. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Атаканд: Блокатор рецепторов ангиотензина II. Прогресс в изучении и реализации терапевтического потенциала. Артериальная гипертония. 2000. № 3. С. 13-15.
9. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: применение при артериальной гипертонии. Русский медицинский журнал. 2000. № 13. С. 14-16.
10. Барсуков А.В., Горячева А.А. Клинико-патогенетические аспекты вариабельности артериального давления при артериальной гипертензии. Кардиология. 2003. № 2. С. 82-86.
11. Кобалава Ж.Д., Ивлева А.Я., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности суточного профиля АД у больных гипертонической болезнью с метаболическими нарушениями. Клиническая фармакология и терапия. 1995. № 4. С. 33-35.