

Менопаузальный метаболический синдром после гистерэктомии

В.И. Подзолков, А.Г. Можарова, Ю.В. Хомицкая

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

Menopausal metabolic syndrome after hysterectomy

V.I. Podzolkov, L.G. Mozharova, Yu.V. Khomitskaya

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучение возможностей применения индапамида ретард 1,5 мг у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС) после гистерэктомии.

Материал и методы. В исследование были включены 25 женщин (средний возраст $43,82 \pm 4,08$ года), перенесших субтотальную гистерэктомию с сохранением одного или обоих яичников и страдающих гипертонической болезнью I и II стадий, продолжительностью от 2 до 5 лет. Пациенткам производились суточное мониторирование артериального давления (АД), оценка показателей центральной гемодинамики, определение в плазме крови уровней электролитов и ряда метаболических параметров. Длительность терапии индапамидом ретард 1,5 мг составила 16 недель.

Результаты. На фоне лечения выявлено достоверное снижение за сутки: систолического АД (САД) на 7,9%, диастолического АД (ДАД) на 9,5%; дневного: САД на 9,5%, ДАД на 10,8%; ночного: САД на 8,9%, ДАД на 9,0%. Отмечено улучшение суточного профиля АД в основном за счет изменений в группе «овердиппер». На фоне приема индапамида ретард 1,5 мг уменьшились ударный, сердечный индексы, общее периферическое сосудистое сопротивление при отсутствии изменений частоты сердечных сокращений. Препарат не оказал достоверного влияния на электролитный состав плазмы, такие метаболические показатели как глюкоза, общий холестерин, мочевая кислота, иммунореактивный инсулин. Выявлено снижение уровней триглицеридов на 24,68%, С-пептида — на 41,59%.

Заключение. В ходе исследования подтверждены антигипертензивная эффективность индапамида ретард 1,5 мг и его положительное влияние на показатели центральной гемодинамики. Нейтральность препарата в отношении метаболических параметров и показателей электролитного баланса позволяют включить этот препарат в арсенал средств для лечения артериальной гипертензии у женщин с ММС.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, артериальная гипертензия, гистерэктомия, индапамид ретард 1,5 мг.

Aim. To study indapamide retard 1,5 mg effects in women with menopausal metabolic syndrome (MMS) after hysterectomy.

Material and methods. The study involved 25 women (mean age 43.82 ± 4.08 years), who underwent subtotal hysterectomy, with one or two ovaries intact, and suffered from Stage I-II arterial hypertension for 2-5 years. In all participants, 24-hour blood pressure (BP) monitoring, the assessment of central hemodynamics, plasma electrolytes and metabolites were performed. The treatment with indapamide retard 1,5 mg lasted for 16 weeks.

Results. During the treatment, BP levels significantly decreased: for 24-hour systolic BP (SBP) - by 7.9%, for 24-hour diastolic BP (DBP) - by 9.5%; for daytime SBP and DBP - by 9.5% and 10.8%, respectively; for night-time SBP and DBP - by 8.9% and 9.0%, respectively. Mostly due to positive dynamics in «overdipper» group, 24-hour BP profile had improved. Stroke and cardiac indices, total peripheral vascular resistance did decrease, with heart rate unchanged. Indapamide retard 1,5 mg did not significantly affect plasma levels of electrolytes, glucose, total cholesterol, uric acid, and immunoreactive insulin. Triglycerides and C-peptide levels declined by 24.68% and 41.59%, respectively.

Conclusion. The study confirmed antihypertensive efficacy of indapamide retard 1,5 mg and its beneficial influence of central hemodynamics. Metabolic and electrolytic neutrality gives an opportunity to use indapamide for arterial hypertension management in MMS women.

Key words: Menopausal metabolic syndrome, arterial hypertension, hysterectomy, indapamide retard 1,5 mg.

В большинстве стран мира в настоящее время по-прежнему наиболее частыми гинекологическими операциями являются надвлагалищная ампутация и экстирпация матки, в основном с полным или частичным сохранением ткани яичников. В России на гистерэктомии приходится 38% всех полостных хирургических вмешательств. Средний возраст женщин, которым удаляют матку, составляет 40,5 года [1]. В последнее десятилетие в литературе появился термин «постгистерэктомический синдром», при котором у женщин после гистерэктомии с сохранением одного или обоих придатков развиваются гипозэстрогения, повышенная концентрация тропных гормонов; происходит снижение кровотока в гонадах и, как следствие, развитие климактерического синдрома с дальнейшим присоединением менопаузального метаболического синдрома (ММС) [2-4]. Чем моложе пациентка, подвергшаяся гистерэктомии, тем раньше возникает дефицит половых гормонов, и тем быстрее развиваются нарушения липидного и углеводного обменов и артериальная гипертензия (АГ) [5]. После удаления матки с сохранением яичников у женщин в возрасте $44,2 \pm 4,0$ года в течение первых двенадцати месяцев отмечаются увеличение массы тела (МТ) и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а к пятому году имеется сразу несколько компонентов ММС: АГ, гиперинсулинемия (ГИ), абдоминальное ожирение (АО) и дислипидемия (ДЛП) [6].

Механизмы развития ММС. ММС может развиваться как при хирургической, так и естественной менопаузе. Основными его компонентами являются инсулинорезистентность (ИР), ГИ, ДЛП, повышение факторов тромбообразования, АО и АГ [7]. Механизмы, объясняющие, каким образом ИР вызывает атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы, сложны и многомерны. ГИ – ранний маркер ИР, является изолированным фактором риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС) [8]. Атерогенное действие инсулина обусловлено его способностью стимулировать синтез липидов и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) в стенке артерий.

Развивающиеся в постменопаузе гипозэстрогения, относительная гиперандрогения, снижение скорости обменных процессов, усиленная глюкокортикоидная стимуляция, падение уровня гормона роста и гиперсимпа-

тикотония способствуют увеличению МТ и перераспределению жировой ткани по мужскому типу. Установлено, что АО, в отличие от гинекологического (периферического), связано с повышенным риском ИБС [7]. В то же время известно, что зависимость величины артериального давления (АД) от МТ у женщин выражена в большей степени, чем у мужчин [9]. АО само по себе усугубляет течение МС.

Последующими этапами эволюции ИР могут быть нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарный диабет 2 типа (СД-2). Они не являются облигатными признаками МС, но в случае их манифестации суммарный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительно возрастает [10-12]. Это связано с тем, что длительная гипергликемия вызывает гликозилирование белков плазмы крови, которые участвуют в атерогенезе [13]. Интересен тот факт, что СД-2 сопряжен с большей частотой ИБС у женщин, чем у мужчин [14]. В постменопаузе число случаев СД-2 возрастает примерно в 3 раза, а значительное повышение постпрандиального уровня глюкозы в сыворотке крови при незначительном увеличении тощаковой гликемии является достаточно частым метаболическим нарушением. Это может быть причиной вазоконстрикции у женщин с ММС, т.к. гипергликемия и продукты гликозилирования снижают продукцию оксида азота (NO) [15-19].

Одним из важнейших неблагоприятных последствий дефицита эстрогенов служит ДЛП. Следует отметить, что для женщин гипертриглицеридемия (ГТГ) является более неблагоприятным прогностическим фактором, чем для мужчин. Последние годы большой интерес вызывает липопротеин(а), повышенное содержание которого у женщин сопровождается 5-кратным увеличением частоты острых коронарных случаев [20,21].

Для развития ССЗ большое значение имеют концентрации в плазме крови фибриногена [22,23] и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [24], возрастающие у женщин в постменопаузе [25]. Изменения в системе гемостаза обусловлены гипозэстрогенией и сопутствующими ей метаболическими нарушениями. Например, ИАП-1 продуцируется адипоцитами висцеральной жировой ткани и положительно коррелирует с содержанием инсулина и ТГ [26].

ИР – важное звено в патогенезе АГ. ГИ в результате стимуляции симпатического отде-

ла вегетативной нервной системы приводит к парадоксальной вазоконстрикции и увеличению сердечного выброса. Известно, что инсулин участвует в регуляции ряда механизмов трансмембранного транспорта, поэтому его избыток приводит к повышению концентрации Na^+ и Ca^{2+} в цитоплазме ГМК артериол, что сопровождается повышением их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина. Инсулин увеличивает реабсорбцию Na^+ в почках, способствуя задержке внеклеточной жидкости, и усиливает пролиферацию ГМК артериол, вызывая сужение их просвета [27,28]. Установлено, что при ИР уменьшается высвобождение NO, вследствие чего формируется повышенная чувствительность сосудистой стенки к действию сосудосуживающих веществ, нарушаются процессы эндотелий-зависимой вазодилатации; свободные жирные кислоты угнетают активность NO-синтетазы [29].

Патогенетическое обоснование терапии АГ при ММС. Объем-зависимый характер АГ при ММС предполагает терапию диуретиками. В связи с развитием при эстрогенном дефиците нарушений липидного и углеводного обменов, метаболическая нейтральность — неперемное условие, которое необходимо учитывать при решении вопроса о назначении антигипертензивной терапии у женщин с естественной и хирургической менопаузой. Этому требованию отвечает тиазидоподобный диуретик индапамид ретард в дозе 1,5 мг [30,31]. В отличие от других диуретиков индапамид не вызывает активации симпатoadреналовой системы, что принципиально для женщин с ММС в силу их склонности к симпатикотонии [32].

Индапамид ретард в дозе 1,5 мг оказывает прямое сосудорасширяющее действие за счет влияния на трансмембранный транспорт Ca^{2+} и стимуляции синтеза простагландина E_2 и простациклина I₂ [33]. Вазодилатирующие эффекты препарата обуславливают патогенетическую целесообразность его использования при ММС. По некоторым данным, простациклины, секретируемые маткой, участвуют в регуляции АД [34], поэтому влияние индапамида на синтез простагландинов является основанием для применения этого препарата не только у женщин с естественной менопаузой, но и после гистерэктомии с сохранением одного или обоих яичников.

Проведено исследование, в котором оценивались эффективность 16-недельной антигипертензивной терапии индапамидом ретард в дозе 1,5 мг/сут., его влияние на суточный профиль АД, липидный и углеводный обмены у женщин с АГ после субтотальной гистерэктомии с сохранением придатков.

Материал и методы

В исследование были включены 25 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $43,82 \pm 4,08$ года), перенесших субтотальную гистерэктомию с сохранением одного или обоих яичников и страдающих гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадий (по критериям ВОЗ). Продолжительность АГ колебалась от 2 до 5 лет. Критериями исключения служили симптоматическая АГ, тяжелые заболевания печени и почек, указания в анамнезе на непереносимость индапамида.

Всем больным до начала и в конце исследования проводились суточное мониторирование АД (СМАД), оценка показателей центральной гемодинамики, определение в плазме венозной крови уровня электролитов (Na^+ и K^+) и ряда метаболических параметров: глюкозы, ТГ, общего холестерина (ОХС), мочевой кислоты, С-пептида, иммунореактивного инсулина (ИРИ). По данным СМАД анализировались усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и степени ночного снижения (СНС) АД. Из параметров центральной гемодинамики оценивались ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

За 2 недели до начала исследования пациентам отменяли антигипертензивную терапию, при необходимости осуществлялась ситуационная коррекция АД. В дальнейшем все пациенты получали индапамид ретард (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) в дозе 1,5 мг однократно утром натощак; через 16 недель терапии проводили контрольные обследования. В исследовании отсутствовали случаи отмены препарата.

Пациентам рекомендовалась диета с ограничением потребления насыщенных жиров и увеличением в рационе доли моно-, полиненасыщенных жиров и грубой клетчатки.

Результаты

Все пациенты отреагировали на терапию индапамидом ретард 1,5 мг. На фоне 16-недельного лечения препаратом выявлено достоверное снижение за сутки: САД на 7,9%, ДАД на 9,5%; дневного: САД на 9,5%, ДАД на 10,8%; ночного: САД на 8,8%, ДАД на 9,0%. Прием препарата не оказывал влияние на ЧСС: во все периоды СМАД изменение этого показателя оказалось статистически недостоверным (рисунки 1,2,3).

Исходно большинство больных относились к группе «dipper» — средняя СНС для САД составила 14,2%, СНС ДАД — 19,3%. На фоне терапии

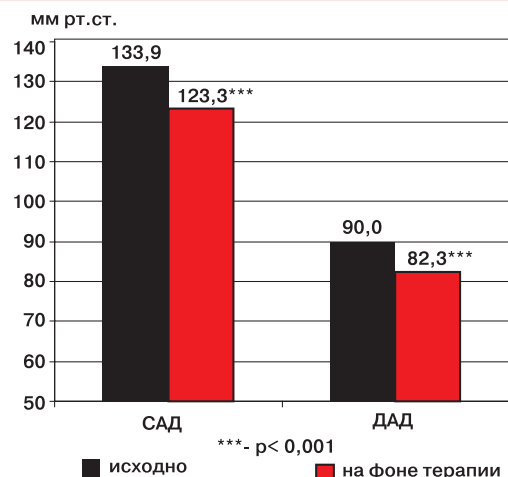


Рис. 1 Динамика показателей среднесуточного АД на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг.

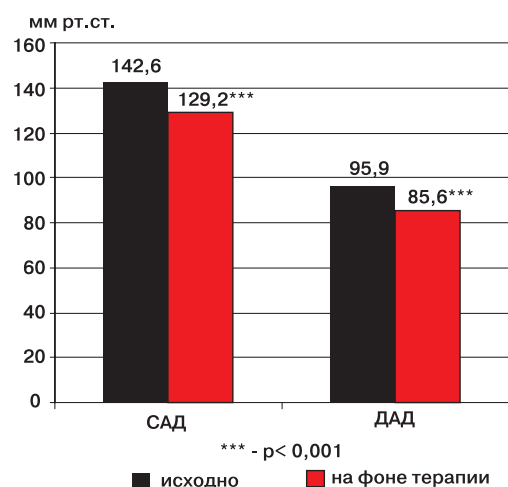


Рис. 2 Динамика показателей дневного АД на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг.

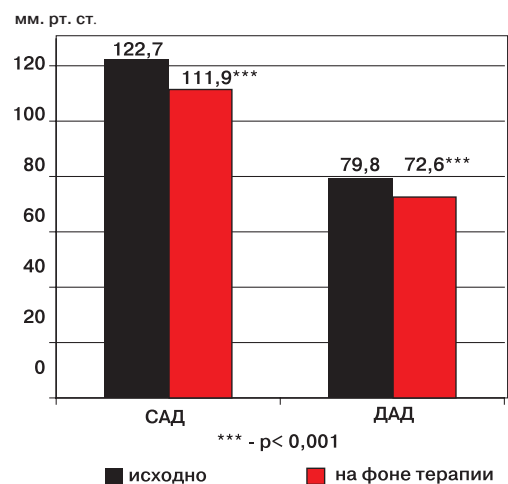


Рис. 3 Динамика показателей ночного АД на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг.

индапамидом ретард 1,5 мг отмечено уменьшение СНС до 12,6% и 17,6% для САД и ДАД, соответственно, за счет нормализации циркадного ритма АД в группе «over-dipper» (рисунки 4,5).

После 16 недель приема препарата при исследовании центральной гемодинамики произошло достоверное снижение УИ на 9,86%, СИ на 5,30 % и ОПСС на 3,94 %.

Действие индапамида ретард 1,5 мг на электролитный состав плазмы проявлялось в крайне незначительном снижении концентрации Na^+ на 1,76%, при этом изменение содержания K^+ было недостоверным. Препарат не оказал достоверного влияния на такие метаболические показатели как глюкоза, ОХС, мочевая кислота. Одновременно на фоне терапии препаратом было отмечено снижение уровня ТГ на 24,68% ($p < 0,01$). Хотя изменения ИРИ в ходе исследования отсутствовали, наблюдалось достоверное уменьшение С-пептида в плазме крови на 41,59% (рисунок 6).

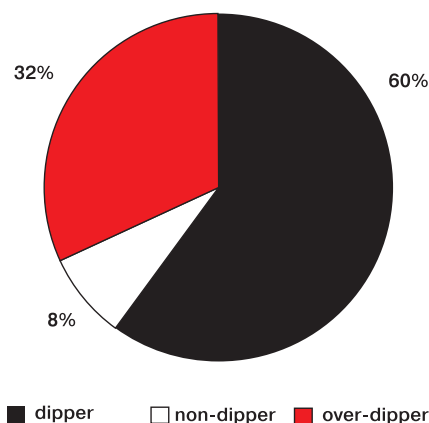


Рис. 4 Исходные типы циркадного ритма

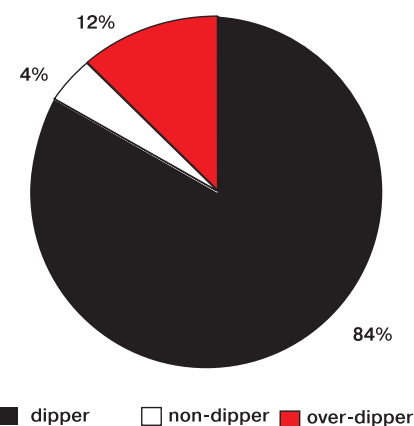
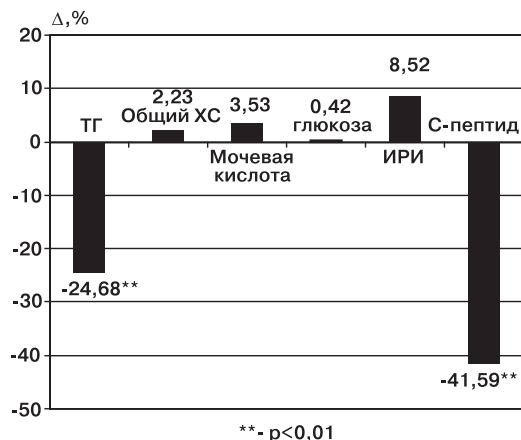


Рис. 5 Типы циркадного ритма на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг



Примечание: Δ% - степень изменения показателя в %

Рис 6 Динамика метаболических показателей на фоне терапии индапамидом ретард 1,5 мг

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает эффективность индапамида ретард 1,5 мг в терапии АГ. За 16 недель приема препарата у пациентов снизилось САД, ДАД во все периоды СМАД; отмечена нормализация циркадного ритма у большинства больных.

Одним из механизмов антигипертензивного действия диуретиков является уменьшение объема циркулирующей крови, приводящее к снижению сердечного выброса. Полученное достоверное снижение УИ и СИ при отсутствии изменений ЧСС на фоне терапии свидетельствует в пользу данного эффекта. Наличие гиповолемических свойств является патогенетическим обоснованием для использования этого препарата у женщин после гистерэктомии, т.к. отсутствие циклических кровотечений и ММС способствуют задержке жидкости.

В этом исследовании не отмечено влияния препарата на ЧСС, что особенно важно у пациентов с ММС, т.к. для этой группы характерна гиперсимпатикотония. Зафиксировано достоверное снижение ОПСС на 16 неделе лечения. В качестве возможных механизмов этого сосудорасширяющего действия можно рассматривать блокаду кальциевых каналов, стимуляцию синтеза простагландина E_2 и простациклина I_2 , агонизм в отношении калиевых каналов [35]. Вазодилатирующий эффект индапамида представляет интерес для изучаемого контингента, т.к. несмотря на сохранение яичниковой ткани, после гистерэктомии часто развивается дефицит эстрогенов, способных оказывать сосудорасширяющее действие за счет

наличия у них свойств антагонистов кальция [36] и активизации экспрессии генов, отвечающих за синтез эндотелиального фактора релаксации сосудов [37,38]. Индапамид способен также улучшать функциональное состояние эндотелия и уменьшать толщину комплекса интимы-медиа [39].

Метаболическая нейтральность – принципиальное требование, предъявляемое к антигипертензивным препаратам, используемым для лечения АГ у женщин, подвергшихся гистерэктомии. Отсутствие достоверных изменений таких показателей как глюкоза, ОХС, мочевая кислота, ИРИ и достоверное снижение уровней ТГ, С-пептида, отмеченные на фоне лечения индапамидом ретард 1,5 мг, может быть обусловлено соблюдением диетических рекомендаций. Однако нельзя исключить и благоприятное действие препарата на липидный и углеводный обмены. В одном из исследований индапамид тормозил развитие атеросклероза у кроликов, получавших корм, богатый холестерином. Возможно, влияние на синтез простагландинов в сочетании с антиоксидантными свойствами препарата объясняет его антиатерогенное действие. Перечисленные свойства индапамида подтверждают правомерность использования этого препарата у женщин с удаленной маткой и выгодно отличают его от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

Выводы

Индапамид ретард 1,5 мг продемонстрировал антигипертензивную эффективность у женщин репродуктивного возраста, перенесших гистерэктомию с сохранением одного или обоих яичников. Препарат достоверно снижал САД, ДАД и нормализовал циркадный ритм.

На фоне приема индапамида ретард 1,5 мг снижались УИ, СИ и ОПСС при отсутствии достоверных изменений ЧСС, что свидетельствует о гиповолемических и вазодилатирующих эффектах препарата без рефлекторной гиперсимпатикотонии.

Снижение содержания ТГ и С-пептида при отсутствии неблагоприятного влияния на такие показатели как глюкоза, ОХС, мочевая кислота, ИРИ на фоне приема индапамида ретард 1,5 мг в сочетании с соблюдением диетических рекомендаций позволяют включить этот препарат в арсенал средств, используемых при лечении АГ у женщин с ММС.

Литература

1. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. Хирургическая менопауза (пособие для врачей). Москва 2003; 40 с.
2. Доброхотова Ю.Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции). Автореф дис докт мед наук. Москва 2000.
3. Carlson K.J. Outcomes of hysterectomy. Clin Obstet Gynec 1997; 40(4): 939-46.
4. Аскольская С.И., Адамян Л.В. Гормональные изменения после гистерэктомии. Климатерий 2001; 3: 64.
5. Ahn EH, Bai SW, Song CH, et al. Effect of hysterectomy on conserved ovarian function. Yonsei Med J 2002; 43: 53-8.
6. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Дмитриева Е.В., Никитина Т.И. Формирование метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики. Гинекология 2004; 6(4): 167-9.
7. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Consilium medicum 2002; (экстравыпуск): 3-6.
8. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334: 952-7.
9. August P, Oparil S. Hypertension in Women. J Clin Endocrin Metab 1999; 84(6): 1862-6.
10. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications, the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996; 45: 1289-98.
11. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care 1998; 21: 360-7.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPES) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-53.
13. Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. Am Heart J 2001; 142: 1108-16.
14. Laakso SP, Ronnemaa T, Lehto S, et al. Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low- and high-risk populations? Diabetologia 1995; 38: 487-93.
15. Davidson M.B. The effect of aging on carbohydrate metabolism: a review of the english literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. Metabolism 1979; 28: 688-705.
16. Frazee E, Chiou M, Chen Y, Raeven GM. Age related changes in postprandial plasma glucose, insulin and FFA concentrations in non-diabetic individuals. J Am Geriatr Soc 1987; 35: 224-8.
17. Goldberg AP, Andres R, Bierman EL. Diabetes mellitus in the elderly. In: Andres R, Bierman EL, Hazzard WR, eds. Principles of geriatric medicine. New York: McGraw-Hill 1985; 311 p.
18. Reaven GM, Raeven EP. Age, glucose intolerance, and non-insulin-dependant diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 1985; 33: 286-90.
19. Weingard DL, Sinsheimer P, Barrett-Connor EL, McPhilip JB. Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults. Diabetes Care 1990; 13(Suppl 2): 3-8.
20. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. Eur Heart J 2002; 23(22): 1738-52.
21. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care 2000; 23: 962-8.
22. Cortellaro M, Bosehetti C, Cofrancesco E, et al. The Plat study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients: Principal results. PLAT Study Group. Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study Group. Atheroscler Thromb Vasc Biol 1992; 12: 1063-70.
23. Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, et al. Fibrinogen as a predictor of mortality in coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 6: 351-6.
24. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FJR, et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in Edinburgh Artery Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3321-5.
25. Lee AJ, Lowe GOD, Smith WSC, et al. Plasma fibrinogen in women: relationship with OC, the menopause, and HRT. Br J Haematology 1993; 83: 616-21.
26. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. РМЖ. 2001; 9(2): 67-71.
27. Hypertension & diabetes. Vol.1. ed. by C.E. Mogensen. London: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 88 p.
28. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-20.
29. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001; 9(2): 56-61.
30. Ames RP. Indapamide versus thiazides: a metaanalysis comparing antihypertensive response and lipid effects. Am J Hypertens 1995; 8(4) (pt 2): 77A.
31. Gambardella S. Efficacy of antihypertensive treatment with indapamide in patients with non-insulin-dependent diabetes and persistent microalbuminuria. Am J Cardiol 1990; 65: 46-50.
32. Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Мищенко Л.А., Матова Е.А. Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и нейрогуморальные факторы его регуляции. Здоровье Украины 2002; 3: 12-4.
33. Delbarre B, Delbarre G, Ferger A. Role of prostaglandins in the antihypertensive mechanisms of indapamide. Clin Exp Hypertens 1990; 12: 1307.
34. Shelton JD. Prostacyclin from the uterus and woman's cardiovascular advantage. Prostagl Leikotr and Medic 1982; 8: 459-66.
35. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Часть II. Диуретики. Москва 2000; 54 с.
36. Wood MJ, Cox JJ. HRT to prevent cardiovascular disease: What studies show, how to advise patients. Postgraduate med 2000; 108(3): 59-72.
37. Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Коррекция нарушенной функции сосудистого эндотелия у женщин в период менопаузы: какой препарат лучше? РМЖ 2001; 9(9): 383-6.
38. Majmudar NG, Robinson SC, Ford GA. Effects of the menopause, gender and hormone replacement therapy on vascular nitric oxide activity. J Clin Endocrin Metab 2000; 85(4): 1577-83.
39. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-репарат у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Артер гипертенз 2004; 10(1): 53-6.

Поступила 14/01-2005