

Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом

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

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

Arterial hypertension in women with climacteric syndrome

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

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

В связи с высокой частотой артериальной гипертензии (АГ) у женщин в постменопаузе этой проблеме в настоящее время уделяется повышенное внимание. Гормональная перестройка репродуктивной системы в перименопаузе приводит к нейроэндокринным нарушениям, которые предрасполагают к развитию АГ и определяют некоторые особенности ее течения. АГ у женщин в пери- и постменопаузе зачастую сопровождается климактерическими расстройствами и менопаузальным метаболическим синдромом, что обуславливает необходимость учета этих особенностей при подборе антигипертензивной терапии. Одной из групп препаратов, применение которых патогенетически обосновано у данной группы пациентов, является агонисты имидазолиновых рецепторов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, климактерический синдром, менопаузальный метаболический синдром, инсулинорезистентность, симпатикотония, агонисты имидазолиновых рецепторов.

Due to high prevalence of arterial hypertension (AH) in postmenopausal women, this problem has received much attention recently. Hormonal changes in perimenopause cause neuroendocrine disturbances, facilitating AH development and determining some AH features. In peri- and postmenopausal women, AH often combines with climacteric complaints and menopausal metabolic syndrome, that should be taken into account in antihypertensive therapy choice. One of pathogenetically appropriate medication groups is imidazoline receptor agonists.

Key words: Arterial hypertension, climacteric syndrome, menopausal metabolic syndrome, insulin resistance, sympathicotony, imidazoline receptor agonists, moxonidine.

Проблема артериальной гипертензии (АГ) у пожилых женщин приобретает все большую актуальность, т.к. у более половины из них > 60 лет фиксируется стойкое повышение артериального давления (АД) [1]. При этом эффективность антигипертензивной терапии у женщин с возрастом уменьшается с 20% до 8% после 50 лет, у мужчин она остается практически неизменной – 4-7% на протяжении всей жизни [2]. Повышенное нормальное АД по сравнению с оптимальным увеличивает риск ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в 4 раза, хорошо корректируемая АГ – в 8 раз, плохо леченная АГ – в 19 раз [3]. Женщины в 2 раза чаще умирают от инсультов, чем мужчины – 16% и 8%, соответственно, при равной распространенности церебральных сосудистых катастроф у представителей обоих полов, что связывают с большей продолжительностью жизни и более высоким уровнем систолического АД (САД) у женщин [4]. АГ – один из основных этиологических факторов хро-

нической сердечной недостаточности у женщин [5,6]: САД > 140 мм рт.ст. ассоциируется с 2-кратным повышением риска. Даже более низкие цифры – 120-140 мм рт.ст. предрасполагают к развитию диастолической дисфункции [7]. Эти данные заставляют относиться к пациенткам с АГ особенно внимательно, несмотря на большую значимость этого фактора риска (ФР) у мужчин [8].

До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается реже; с утратой фертильности ее распространенность увеличивается и впоследствии превышает аналогичный показатель у мужчин-ровесников [9,10]. У женщин гормональная перестройка репродуктивной системы с возрастом вызывает ряд изменений в различных органах и системах, предрасполагающих к развитию АГ. О взаимосвязи между АГ и менопаузой появились публикации еще в 1947г [11]. Хотя нет однозначного мнения о влиянии эстрогенов на уровень АД, в ряде работ было показано,

что в постменопаузе наблюдается его повышение. При повторном анализе результатов Фремингемского исследования было выявлено более высокое САД после прекращения менструальной функции [12]. По некоторым данным, в группе постменопаузы по сравнению с пременопаузальной уровни САД и диастолического АД (ДАД) в среднем $>$ на 5-7 и 2-5 мм рт.ст. соответственно [13]. В то же время существуют сведения об отсутствии достоверных различий между среднесуточными и дневными САД и ДАД у женщин до и после менопаузы при значительном уменьшении степени ночного снижения (НС) АД в последнем случае [14].

Выключение репродуктивной функции приводит к нейроэндокринным нарушениям, которые определяют некоторые особенности течения АГ в пери- и постменопаузе:

- дебют стойкого повышения АД приходится, как правило, на перименопаузу;
- гиперкинетический тип гемодинамики, характерный для АГ у женщин в пременопаузе, в постменопаузе сменяется гипокинетическим типом [15];
- отмечаются повышенная чувствительность к хлориду натрия и существенный прирост общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [16];
- повышенная реактивность сосудов на норадреналин вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую вариабельность (Вар) АД в течение суток [17];
- АГ потенцирует клинику климактерического синдрома (КС);
- зачастую АГ сопровождается менопаузальным метаболическим синдромом (ММС);
- к характеристикам АГ в постменопаузе также относят быстрое развитие поражения органов-мишеней (ПОМ) и большую частоту осложнений [18].

В основе патогенеза АГ, возникающей в перименопаузе, лежит гипоестрогения, которая приводит к развитию ММС и сопровождается повышением возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур, нарушением центральной и периферической регуляции сосудистого тонуса. Угасанию репродуктивной функции сопутствует комплексная вегетативно-гормонально-гуморальная перестройка. Инволютивные изменения в гипоталамусе нарушают синтез и выброс нейропептидов — люлиберина, тиреолиберина, кортиколиберина и др., которые участвуют в регуляции секреции тропных гормонов гипофиза, деятельности сердечно-сосудистой и респираторной систем, а также в формировании эмоционально-поведенческих реакций. Это может способствовать развитию КС, представляющего собой симптомокомплекс, осложняющий естественное течение пери- и постменопаузы.

Все симптомы КС делятся на три группы: вегетативно-сосудистые, психоэмоциональные и обменно-эндокринные. К вегетативно-сосудистым симптомам относят приливы жара к голове, верхним конечностям, верхней половине туловища и повышенную потливость, а также тахикардию, головкружение, головную боль, симпатоадреналовые и вагоинсулярные кризы. Приливы — один из наиболее известных признаков КС. Их возникновение связывают со значительным повышением частоты и амплитуды секреции гонадолиберина. Не исключено, что усиление выделения гонадолиберина не вызывает приливов, а лишь является одним из симптомов нарушения функции центральной нервной системы, приводящим к расстройствам терморегуляции. В качестве другой возможной причины рассматривают повышение тонуса норадренергических и дофаминергических структур, вызывающее пароксизмальное расширение кожных сосудов и появление феномена прилива жара.

У пациенток с КС вегетативные реакции несвоевременны и неадекватны по своей выраженности предъявляемому раздражителю. Выделяют три типа реакций: симпатоадреналовые, вагоинсулярные, инертность обоих отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Возникающий при КС дисбаланс двух звеньев ВНС утяжеляет течение АГ [19]. Гиперсимпатикотония приводит к повышению АД, а также способствует развитию и прогрессированию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), ремоделированию сердца и сосудов, аритмиям и нарушению почечной перфузии [20].

Психоэмоциональные расстройства занимают важное место в клинической картине КС. Основными их проявлениями являются аффективные сдвиги с эмоциональной лабильностью, повышение раздражительности и тревожности, учащение эпизодов пониженного настроения и подавленности, выраженные колебания психической активности, работоспособности и влечений, сенестопатические нарушения. Эти признаки астенизации нервной системы некоторые авторы считают следствием гипоталамических нарушений. Вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства существенно снижают качество жизни (КЖ) пациенток в климактерическом периоде и зачастую становятся основной причиной обращения к врачу [19].

АГ рассматривают как одно из важнейших проявлений ММС, развивающегося в рамках обменно-эндокринных расстройств в постменопаузе. Другими его элементами являются инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ), дислипидемия, повышение факторов тромбообразования, абдоминальное ожирение (АО) [21]. Механизмы, объясняющие, каким образом ИР вызывает атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы, сложны и многомерны. ГИ — ранний маркер ИР, является изолированным ФР ИБС [22].

Атерогенное действие инсулина связано с его способностью стимулировать синтез липидов и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) в стенке артерий. Его уровень коррелирует с содержанием липидов в моноцитах крови и их адгезивной способностью. При ГИ переполненные липидами моноциты могут прикрепляться даже к неповрежденной сосудистой стенке, вызывая нарушение целостности эндотелия, что приводит к еще большей активации атерогенеза [23]. С другой стороны, атеросклероз может быть следствием иных метаболических нарушений, сопутствующих ГИ [24].

Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии соответствующее площади 130 см²), как правило, сочетается с метаболическими нарушениями [25]. Установлено, что именно АО (висцеральное), в отличие от гиноидного (периферического), связано с повышенным риском ИБС [26]. В то же время известно, что зависимость величины АД от веса у женщин выражена в большей степени, чем у мужчин [9]. Развитие АО в постменопаузе обусловлено снижением активности липопротеинлипазы в жировой ткани бедренно-ягодичной области при одновременном ее повышении в адбминальных и висцеральных адипоцитах. Уменьшение скорости обменных процессов, относительная гиперандрогения, усиленная глюкокортикоидная стимуляция, падение уровня гормона роста, гиперсимпатикотония, наблюдающиеся при угасании репродуктивной функции у женщин, также вызывают прибавку в весе [26].

Наличие АО само по себе усугубляет течение ММС. Это обусловлено морфологическими и функциональными особенностями висцеральной жировой ткани, которая характеризуется высокой плотностью β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкой концентрацией α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Перечисленные выше особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическим эффектам инсулина, особенно в постпрандиальном периоде, что приводит к поступлению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) в портальную систему и печень, где они используются в качестве субстрата для синтеза триглицеридов (ТГ) и стимулируют глюконеогенез. СЖК активируют секрецию инсулина поджелудочной железой, уменьшают его печеночный клиренс и чувствительность к нему периферических тканей, тем самым внося свой вклад в прогрессирование ГИ; они снижают связывание инсулина с рецепторами и тормозят поглощение и утилизацию глюкозы мышцами, способствуя развитию гипергликемии [22,24]. Вероятно, у лиц с ожирением гипертензивное действие может оказывать и лептин, стимулирующий симпатическое звено ВНС.

ИР — важнейшее звено в патогенезе АГ. ГИ приводит к парадоксальной вазоконстрикции и увеличению минутного объема кровотока в результате стимуляции симпатического отдела ВНС. Т.к. инсулин участвует в регуляции ряда механизмов трансмембранного транспорта, его избыток повышает концентрацию ионов натрия и кальция в цитоплазме ГМК артериол, что сопровождается повышением их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина. Инсулин увеличивает реабсорбцию ионов натрия в почках, способствуя задержке внеклеточной жидкости, и усиливает пролиферацию ГМК артериол, вызывая сужение их просвета [27,28]. Установлено, что при ИР уменьшается высвобождение оксида азота (NO), вследствие чего формируется повышенная чувствительность сосудистой стенки к действию сосудосуживающих веществ, нарушаются процессы эндотелий-зависимой вазодилатации; СЖК угнетают активность NO-синтазы [24]. Таким образом, ММС представляет собой сложный патогенетический комплекс, одним из элементов которого является АГ.

Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться в виде ММС при отсутствии сопутствующих ФР: избыточного калорийного питания и гиподинамии [35], поэтому модификация образа жизни, включающая повышение физической активности (ФА) и соблюдение диеты с ограничением потребления насыщенных жиров и увеличением в рационе доли моно- и полиненасыщенных жиров и грубой клетчатки, является основой профилактики и лечения ММС. Необходимость борьбы с избыточным весом подтверждается результатами исследования по выявлению связи между массой тела (МТ) и смертностью, в котором участвовали 43457 никогда не куривших белых американских женщин в возрасте 40-64 лет. После 12-летнего периода наблюдения было обнаружено, что снижение МТ всего на 5-10% (от 0,5 до 9,0 кг) с последующим длительным ее поддержанием сокращают смертность и заболеваемость: общая смертность уменьшалась на 20%, от сердечно-сосудистых заболеваний — на 9% [29]. Эффективными мероприятиями являются ограничение потребления алкоголя, поваренной соли и отказ от курения.

В настоящее время существует широкий спектр лекарственных средств, используемых для лечения АГ. Современные рекомендации по назначению антигипертензивной терапии разработаны без учета половых особенностей пациентов. Однако при медикаментозной коррекции АД у женщин в перименопаузе врачи сталкиваются с рядом проблем, связанных с особенностями этого состояния. О возможностях использования различных классов антигипертензивных препаратов у женщин в постменопаузе можно судить, исходя из патогенетической обоснованности их применения.

К характерным особенностям развития климактерической АГ относятся активация ренин-ан-

гиотензин-альдостероновой системы и симпатикотония, приводящие к вазоконстрикции и задержке жидкости, а также сопутствующие нарушения углеводного и липидного обменов. В связи с этим некоторые авторы наиболее оправданным считают использование в данной ситуации препаратов, оказывающих натрийуретический и вазодилатирующий эффекты. Таким характеристикам в полной мере соответствуют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), длительное лечение которыми оказывает выраженное антигипертензивное действие, не усугубляя метаболических расстройств и почти не вызывая побочных реакций у женщин в постменопаузе. Эффективность ИАПФ в лечении АГ у женщин в пери- и постменопаузе подтверждена в ходе крупного, многоцентрового исследования MADAM (Moxipril as Antihypertensive Drug After Menopause) [30,31].

Известно, что отсутствие циклических менструальных кровотечений создает условия для задержки жидкости в организме [32], следовательно, АГ в постменопаузе носит объем-зависимый характер, что и предопределяет целесообразность назначения в этом случае диуретиков. Учитывая наличие сопутствующего ММС, они должны быть нейтральными в отношении показателей углеводного и липидного обменов. Этим требованиям отвечает индапамид ретард, продемонстрировавший хороший антигипертензивный эффект у женщин с АГ после гистерэктомии с сохранением яичников [33].

Гиперсимпатикотония в климактерическом периоде [21] — веская причина для использования β -адреноблокаторов, однако ММС лимитирует их применение. Женщинам в постменопаузе должны назначаться только высокоселективные препараты новой генерации, не оказывающие негативного воздействия на липидный и углеводный обмены.

Метаболическая инертность антагонистов кальция [34] позволяет применять их для лечения АГ в постменопаузе. Исключение составляют препараты дигидропиридинового ряда, потенцирующие проявления КС за счет повышения активности симпатического отдела ВНС.

Современные руководства рекомендуют использовать клонидин и другие препараты центрального действия для устранения вегетативного компонента КС, в частности приливов. Однако большое число побочных эффектов центральных агонистов β_2 -адренорецепторов первых поколений делает их неприемлемыми для систематического лечения больных с климактерической АГ.

Принимая во внимание расстройство регуляции симпатического звена ВНС и метаболические нарушения у женщин в постменопаузе, вполне обоснованным выглядит повышенный интерес исследователей к относительно новой группе антигипертензивных препаратов — агонистам имидазолиновых рецепторов (АИР) и одному из их представителей —

моксонидину (Физиотенз[®], Солвей Фарма, Германия). Эти лекарственные средства воздействуют на центральные и периферические имидазолиновые рецепторы, снижая избыточную активность симпатического звена ВНС; они уменьшают высвобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников и норадреналина из окончаний симпатических нервов. Данные эффекты лежат в основе антигипертензивного действия и позволяют нивелировать большинство вегетососудистых и психоэмоциональных проявлений КС. При этом седативное влияние моксонидаина гораздо мягче, чем у клонидина, что обусловлено слабым действием первого на α_2 -адренорецепторы [35].

Антигипертензивная эффективность АИР сопоставима с таковой у препаратов основных классов: ИАПФ, диуретиков, β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов [36–38]. Для женщин с АГ в пери- и постменопаузе важно, что снижение АД под действием моксонидаина происходит преимущественно за счет сосудорасширяющего эффекта и уменьшения ОПСС [39,40], т.к. из-за снижения продукции эстрогенов у этих пациенток развивается вазоконстрикция. Некоторые авторы отмечают положительное влияние препарата на состояние и функцию эндотелия [41]. Есть данные о снижении потребности в поваренной соли и жидкости у крыс при применении моксонидаина, что может вносить определенный вклад в его системное антигипертензивное действие [42]. В экспериментах на животных препарат оказывал дозозависимый диуретический эффект, однако его клиническая значимость в настоящее время окончательно не установлена [43].

В последние годы большинство исследований к основным показаниям для назначения моксонидаина относят сочетание АГ и ожирения, нарушения липидного и углеводного обменов, включая сахарный диабет 2 типа (СД-2), что особенно важно для больных с климактерической АГ, зачастую сопровождаемой ММС и требующей особого терапевтического подхода. Положительное действие препарата проявляется снижением концентрации общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности, ТГ и мочевой кислоты плазмы крови, а также увеличением чувствительности к инсулину, снижением толерантности к глюкозе [44–46]. Эти эффекты моксонидаина связывают с устранением вазоконстрикции и возможным воздействием на I_1 -рецепторы, расположенные в вентромедиальной области гипоталамуса. Помимо прочих локализаций имидазолиновые рецепторы расположены на мембранах адипоцитов, что является одним из объяснений благоприятных эффектов моксонидаина на метаболизм липидов. На основании экспериментальных данных обсуждается возможность влияния препарата на клеточные эффекты инсулина с улучшением транспорта глюкозы и повышением экспрессии инсулиновых рецепторов [47]. Имеются данные о благоприятном влиянии мокс-

сонидина на систему коагуляции, в частности препарат вызывает достоверное снижение агрегационной способности тромбоцитов [48], что, несомненно, делает использование препарата еще более привлекательным у пациенток с гипоестрогенией и ММС.

В результате мета-анализа получены данные о способности моксонидина вызывать регрессию ГЛЖ [49]. В работах последнего времени было доказано, что препарат уменьшает конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ, что связывают со снижением в плазме уровня предсердного натрийуретического фактора [50]. Моксонидин снижает уровень микроальбуминурии [42,51] и в малых дозах может замедлить развитие гломерулосклероза [52]. Эти свойства моксонидина особенно важны для женщин с АГ в пери- и постменопаузе, если учесть быстрое прогрессирование у них ПОМ.

В отличие от препаратов центрального действия старой генерации, в частности клонидина, моксонидин не приводит к развитию толерантности при длительном применении и синдрома отмены в случае прекращения приема [53].

В проведенном исследовании у женщин, больных АГ в сочетании с КС (32 участницы), на фоне терапии моксонидином в 87,5% случаев отмечалась

положительная динамика КЖ, при этом статистически значимыми были изменения симптомов, связанных с болевым восприятием, энергичностью, эмоциональным состоянием, качеством ночного сна и ФА. Антигипертензивная эффективность препарата проявлялась в снижении не только величин, Вар и индекса времени САД и ДАД, но также и в нормализации суточного профиля АД и уменьшении скорости утреннего подъема АД. Циркадианные параметры АД определяются активностью парасимпатического звена ВНС [54], следовательно, их коррекция при приеме моксонидина свидетельствует о способности препарата восстанавливать баланс ВНС. На фоне терапии моксонидином была отмечена тенденция к снижению в плазме крови содержания ОХС и увеличению липопротеинов высокой плотности, уровень мочевой кислоты не изменился [55].

Таким образом, моксонидин помимо антигипертензивного действия оказывает позитивное влияние на метаболические показатели. Несомненным преимуществом применения АИР перед другими группами препаратов у женщин в пери- и постменопаузе является улучшение КЖ за счет коррекции вегетативно-сосудистых и психоэмоциональных проявлений КС.

Литература

1. Calhoun DF, Oparil S. The sexual dimorphism of high blood pressure. *Cardiol Rev* 1998; 6(6): 356-63.
2. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия 2000; 9(3): 5-30.
3. Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women. *J Hypertens* 2000; 18: 833-41.
4. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health study. *Stroke* 1996; 27(9): 1479-86.
5. Silber DH. Heart Failure in Women. *Current Women's Health Reports* 2003; 3: 104-9.
6. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, et al. Metoprolol CR/XL in Female Patients With Heart Failure: Analysis of the Experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1585-91.
7. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation* 2004; 110(11): 1424-30.
8. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002; 23: 1738-52.
9. August P, Oparil S. Hypertension in Women. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84(6): 1862-6.
10. The therapeutic challenge in postmenopausal hypertension. ed. by A.Pines. Berlin, New York: de Greuter 2000; 52 p.
11. Taylor RD, Corconre AC, Page I. Menopausal hypertension: a critical study. *Am J Med Sci* 1947; 213: 475-6.
12. Posner BM, Cupples LA, Miller DR, et al. Diet, menopause and serum cholesterol levels in women: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 483-9.
13. Staessen J, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 507-14.
14. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Early cardiac changes after menopause. *Hypertension* 1998; 32: 764-9.
15. Брагина А.Е. Роль дифференцированной заместительной гормональной терапии в лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2000.
16. Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе; особенности клинических проявлений, патогенеза и лечения. Автореф дисс докт мед наук. Санкт-Петербург 1998.
17. Sung BH, Ching M, Izzo JL, et al. Estrogen improves abnormal norepinephrine-induced vasoconstriction in postmenopausal women. *J Hypertens* 1999; 17(4): 523-8.
18. Изможерова Н.В. Артериальная гипертензия в перименопаузе: тактика амбулаторного ведения. *Здравоохранение Урала* 2002; 11: 27-31.
19. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Москва. Медицинское информационное агентство 1998; 592 с.
20. Rahn KH, Barenbrock M, Hausborg M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(Suppl. 3): S11-4.
21. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Cons med. Экстравыпуск* 2002; 3-6.
22. 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.
23. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. *РМЖ* 2001; 9(2): 67-71.

24. Granberry MC, Fonseca VA. The insulin resistance syndrome. *South Med J* 1999; 92(1): 2-14.
25. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ*. 2001; 9(2): 56-61.
26. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-6.
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. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, et al. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1128-41.
30. Blacher J, Raison J, Amah G, et al. Increased arterial distensibility in postmenopausal hypertensive women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moexipril. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12(4): 409-14.
31. Brogden RN, Wiseman LR. Moexipril. A review of its use in the management of essential hypertension. *Drugs* 1998; 55(6): 845-60.
32. Дзяк Г.В., Крыжановская Н.К. Влияние индапамида-SR на показатели суточного амбулаторного мониторинга артериального давления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне хирургической менопаузы. *Укр кардиолог* 2002; 5: 42-4.
33. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Индапамид ретард в лечении артериальной гипертензии у женщин после гистерэктомии с сохранением яичников. *Кардиология* 2004; 44(6): 40-3.
34. Михайлов А.А. Индивидуальное лечение неосложненной артериальной гипертензии при наличии сочетанной патологии. *РМЖ* 2003; 11(8): 441-5.
35. Hamilton CA. Chemistry, mode of action and experimental pharmacology of moxonidine. In: The putative I1-imidazoline Receptor Agonist Moxonidine. eds. B. van Zwieten et al. 2nd Edition. London: Roy Soc Med 1996; 7-30.
36. Kippers HE, Jager BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 17: 93-7.
37. Frei M, Kuster L, Gardosch von Krosigk P, et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(Suppl.1): 25-8.
38. Jacob S, Klimm HJ, Rett K, et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(6): 315-22.
39. Боченков Ю.В. Роль имидазолиновых рецепторов в регуляции артериального давления у больных гипертонической болезнью и возможности фармакотерапии: Автореф дисс канд мед наук. Москва 1999.
40. Kaan EC, Bruckner R, Frohly P, et al. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: An integrated approach towards pathophysiological mechanisms in cardiovascular metabolic disorders. *J Cardiovasc Risk Factors* 1995; 5(Suppl.1): 19-27.
41. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 463-7.
42. Moreira TS, Takakura AC, Menani JV, et al. Central blockade of nitric oxide synthesis reduces moxonidine-induced hypotension. *Br J Pharmacol* 2004; 142(4): 765-71.
43. Menani JY, Sato MA, Haikel L, et al. Central moxonidine on water and NaCl intake. *Brain Res Bull* 1999; 49: 273-9.
44. Armah B, Hofferber E, Stenzel W. General pharmacology of novel centrally acting anti-hypertensive agent moxonidine. *Arzneim Forsch* 1998; 39(10): 1426-34.
45. Lumb PJ, McMahon Z, Chik G, Wierzbicki AS. Effect of moxonidine on lipid subfractions in patients with hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58(5): 465-8.
46. Kaaja R, Manhem K, Tuomilehto J. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 139: 26-32.
47. Friedman JE, Ishizuka T, Liu S, et al. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats. *Blood Pressure* 1998; 10(Suppl. 3): 32-9.
48. Pinthong D, Songsermsakul P, Rattanachamnong P, Kendall DA. The effects of imidazoline agents on the aggregation of human platelets. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56(2): 213-20.
49. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
50. Mukaddam-Daher S, Gutkowska J. Imidazoline receptors in the heart: a novel target and a novel mechanism of action that involves atrial natriuretic peptides. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(8): 1239-45.
51. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by sympathoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 602-5.
52. Amman K, Rump LC, Simonaviciene A, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomised rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 1: 1469-78.
53. Минушкина Л. О., Затеишиков Д. А., Сидоренко Б. А. Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике. *Фарматека* 2002; 7-8: 42-7.
54. Guidelines for Counseling Women on the Management of Menopause. Jacobs Institute of Women's Health Expert Panel on Menopause in Collaboration with The National Committee for Quality Assurance, The American College of Obstetricians and Gynecologists, and The North American Menopause Society, February 2000. Available from www.jiwh.org.
55. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. *Кардиология* 2002; 11: 32-5.

Поступила 06/10-2005