

© А. Н. КАРАЧЕНЦЕВ, И. В. КУЗНЕЦОВА, 2003

УДК 618.173-06:616.12-008.331.1]-085.357:577.175.64(048.8)

А. Н. Караченцев, И. В. Кузнецова

ТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНАМИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней (зав. — акад. РАМН В. Г. Кулес) и акушерства и гинекологии № 1 (зав. — проф. Н. М. Побединский) лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова

Эпидемиология артериальной гипертензии у женщин в климактерии

Артериальная гипертензия (АГ), по мнению многочисленных экспертов, "является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности"; так, только в России АГ страдает около 40% населения [18]. В силу широкой распространенности АГ стала междисциплинарной проблемой, и сегодня врачи уже разных специальностей нуждаются в практических рекомендациях по рациональной фармакотерапии повышенного артериального давления (АД) у профильных больных.

С возрастом прослеживается отчетливая тенденция к росту распространенности АГ у женщин, и после достижения 50 лет АГ становится проблемой прежде всего для женщин, а не для мужчин [13, 18]. При наступлении климактерия, продолжаясь около 1/3 жизни женщины, частота АГ у женщин начинает существенно превышать частоту АГ у мужчин аналогичного возраста [32]. Установлено, что у женщин в климактерическом периоде АГ встречается примерно в 2 раза чаще, чем в более молодом возрасте [32, 41]. Кроме того, АГ у женщин, развившаяся в репродуктивный период, отягощается по мере угасания гормонопродукции яичниками [32, 41]. Развитие устойчивого повышения АД в постменопаузе может в ряде случаев рассматриваться с позиции уже присутствовавшей до наступления климакса АГ, но имевшей латентное или "мягкое" течение [32]. Более того, и в постменопаузе АГ (или) ИБС могут протекать латентно и обнаруживаться лишь при проведении нагрузочных проб (в частности, ВЭМ-нагрузочной пробы) [32, 37, 48].

Сегодня ориентировочные нормальные значения АД для периода бодрствования составляют $\leq 130/85$ мм рт. ст., в период сна $\leq 120/70$ мм рт. ст. со степенью снижения АД в ночные часы на 10–20%, причем диагностируют АГ, если систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. при условии отсутствия приема антигипертензивных препаратов [18]. Тем не менее четко разграничить индивидуально нормальный и патологический уровень АД практически невозможно. Риск развития осложнений может повышаться при увеличении АД уже в пределах нормы (при так называемом высоком нормальном АД), а АГ "мягкого" и скрытого течения имеют наибольший процент развития мозговых инсультов, инфарктов миокарда, внезапной смерти [18].

Проблема АГ принимает еще более драматичный характер, если учитывать, что по смертности от ИБС и инсультов (являющимися основными осложнениями АГ) Россия занимает одно из первых мест в Европе, причем у женщин в структуре общей смертности доля указанных осложнений АГ почти на 5% превышает аналогичную у мужчин [18].

В климактерии, при ассоциировании у женщин АГ с ИБС и атеросклерозом либо у уже перенесших инфаркт миокарда или мозговой инсульт крайне высок риск развития опасных для жизни осложнений ($> 30\%$) и даже летального исхода в ближайшие 10 лет [18, 32, 48].

Все это происходит в условиях плохой осведомленности о возможном наличии у пациенток АГ, часто нерациональной гипотензивной фармакотерапии, недостаточных приверженности пациенток к проводимому лечению и его эффективности [18]. Не следует забывать о порочных, хотя и присутствующих в реальной практике курсовой тактике лечения АГ и лечении, направленном исключительно на нормализацию АД [18]. Стратегия же современного медикаментозного лечения АГ на всех этапах тесно связана с четкими целевыми установками на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, оптимизацию образа жизни (качества жизни), устранение влияния индивидуальных факторов риска, учет индивидуальных структурно-функциональных, нейрогуморальных и метаболических особенностей [18].

Особенности АГ у женщин в климактерии

Выявлено, что у женщин старших возрастных групп многие сердечно-сосудистые заболевания часто могут формироваться и прогрессировать на фоне климактерического синдрома, обуславливающего его клинику [3, 4, 21, 22, 48]. Повышение АД у женщин, как правило, совпадающее с менопаузой, указывает на патогенетическую связь развития АГ с климаксом и сопутствующим ему снижением уровня эстрогенов [32, 41].

В рамках климактерия рост систолического и (или) диастолического АД, склонность к кризовому и осложненному течению АГ, отсутствие снижения или незначительная тенденция к снижению выраженности АГ в ночное время, нестабильность эффективности "обычной" (негормональной) гипотензивной терапии [32] делают достаточно пессимистичным жизненный прогноз вне адекватной фармакотерапии, направленной и на нормализацию повышенного АД, и на профилактику повреждения органов-мишеней.

Нерегулярная и (или) неадекватная антигипертензивная терапия у женщин старших возрастных групп вызывает прогрессирование АГ, индуцирует развитие и отягощает течение ИБС, атеросклероза, а поражение органов-мишеней (сердце, сосуды, мозг, почки) может вести к сердечной недостаточности, инфарктам миокарда, инсультам и увеличению смертности [18, 32]. Кроме того, при дефиците эстрогенов в организме женщины нарастают изменения липидного обмена в атерогенном направлении с атеросклеротическим повреждением сосудистой стенки и развитием устойчивой (склеротической) АГ, резистентной к любой фармакотерапии [32].

Прогрессии АГ (а также ИБС) в постменопаузе способствуют индуцируемые эстрогенным дефицитом и метаболические, и неметаболические изменения, а именно: атерогенные повреждения эндотелия сосудов и снижение их эластичности, повышение содержания эндотелина-1 и тромбоксана A_2 , уменьшение синтеза NO и уровня простациклина, повышение активности ангиотензинпревращающего фермента и прессорного воздействия ангиотензина II, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность, повышение уровня катехоламинов, рост проагрегационной и антифибринолитической активности и др. [3, 4, 21, 22, 32, 48]. Сложные взаимоотношения в организме в условиях дефицита протекторного фона эндогенных эстрогенов в постменопаузе [21, 22, 32, 48] обуславливают и многофакторность патогенеза АГ климактерического периода, и безусловную трудность ее патогенетически обоснованной фармакотерапии.

Дискоординация сосудистого тонуса вследствие изменения гомеостатического баланса в пре- и постменопаузе может приводить не только к АГ, но и к артериальной гипотонии, в частности по типу ортостатической [36]. Особенно негативно вазомоторные проявления климакса, связанные с сосудистой дистонией и склонностью к лабильности АД, могут сказываться на развитии остро возникающих (угрожающих жизни) эпизодов ишемии мозга и сердца у женщин с АГ и, кроме того, повышают риск развития постуральной гипотонии в ходе гипотензивной фармакотерапии (лекарственная гиперчувствительность, лекарственная гиперреактивность, лекарственная идиосинкразия) [15]. В этих ситуациях при подборе оптимального лечения показано проведение ортостатических проб [15].

Высокая степень риска развития в климактерии на основе АГ опасных для жизни осложнений и связанные с ними утрата работоспособности и смертность определяют актуальность разработки рациональных подходов к ее фармакотерапии.

Терапия эстрогенами при АГ у женщин в климактерии

В условиях дефицита эстрогенов (естественная менопауза, искусственная менопауза, посткастрационный синдром) только заместительная терапия эстрогенами (ЗГТ) эффективно корри-

гирует "неизбежную" симптоматику климактерия, улучшая качество жизни и даже увеличивая ее продолжительность [3, 4, 21, 22, 35, 48].

Общепризнанным является положение об использовании для ЗГТ в постменопаузе лишь натуральных эстрогенов (17 β -эстрадиол, эстрадиол валерат, конъюгированные эстрогены) или некоторых аналогов с эстрогеноподобной активностью, а у женщин с интактной маткой наряду с эстрогенами обязательно непрерывное циклическое добавление в течение последних 10–12–14 дней каждого месяца низких доз прогестагенов для устранения неблагоприятного (проонкогенного, гиперпластического) действия эстрогенов на эндометрий [3, 4, 21, 22].

Данные многолетних исследований (эпидемиологических, а также клинических многоцентровых, рандомизированных) свидетельствуют о том, что ЗГТ в постменопаузе оказывает отчетливое позитивное влияние на состояние миокарда, центральную, мозговую и внутрисердечную гемодинамику, снижает риск развития тяжелых форм ишемической и атеросклеротической природы сердечно-сосудистой патологии (инфарктов миокарда и мозговых инсультов на 30–50%) [3, 4, 8, 20–22, 24, 25, 28, 30, 47, 48].

Уменьшение сердечного выброса, сочетающееся с периферической вазодилатацией, уменьшение пульсового индекса в центральных и периферических артериях обуславливает снижение АД при АГ под влиянием эстрогенов [7, 29, 32]. В анализе отрицательного инотропного, вазодилатирующего, гипотензивного и антиоксидантного действия эстрогенов исследователи обсуждают присутствие активности, тождественной антагонистам кальция [14, 20, 24, 27, 30, 39]. Снижение повышенного АД при АГ при использовании эстрогенов, кроме того, считается связанным и с антиадренергическим действием, в частности с β -адреноблолирующим эффектом [14].

ЗГТ в постменопаузе ведет к уменьшению повышенного систолического АД и в покое, и при физической нагрузке [44], а снижение диастолического АД в ходе ЗГТ считается связанным прежде всего с прогестагенным компонентом [13]. Вместе с тем ряд авторов обсуждают способность самих прогестинов инициировать при ЗГТ рост АД с увеличением сердечного выброса и артериального кровотока благодаря уменьшению защитного действия эстрогенов, повышать риск развития ИБС, а также негативное влияние ряда прогестинов (главным образом производных 19-нортестостерона) и эстрогенов на сосудистый тонус, состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6, 7, 38, 40].

ЗГТ умеренно снижает гипертрофию миокарда, улучшает основные показатели систолической и диастолической функции левого желудочка, повышает биоэлектрическую стабильность миокарда и снижает аритмогенность, позитивно изменяет ригидность и эластические свойства миокарда, улучшает системный комплаенс сосудов [9, 20, 31, 34, 38, 42]. Отмечено, что ЗГТ придает более "мягкое", безкризовое течение АГ у женщин в климактерии, значимо улучшает объективные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы (по данным ЭКГ, ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ, АД-мониторирования, холтеровского ЭКГ-мониторирования), снижает потребность в лекарствах для сопутствующей гипотензивной, антиангинальной, противоритмической и противоядеросклеротической терапии [9, 10].

Настоятельная необходимость раннего начала адекватной ЗГТ при перименопаузе или сразу же после овариэктомии диктуется ее наибольшей эффективностью в отношении регрессии повышенного АД и улучшения прогноза сердечно-сосудистого риска [32, 36]. Вместе с тем следует признать, что при поздней постменопаузе и стойком органическом повреждении органов-мишеней вследствие атеросклероза, АГ, ИБС эффективность одной только ЗГТ весьма сомнительна.

Действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему главным образом объясняется с позиции их протекторного влияния на липидный профиль крови (снижение уровня общего холестерина, уменьшение содержания атерогенных липопротеидов низкой плотности, повышение уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности) и антиоксидантную активность [3, 4, 20–22, 24, 46, 48, 49]. Эстрогены стимулируют ангиогенез, снижают миоинтимальную гиперплазию, обладают эндотелийпротекторными свойствами, уменьшают артериальный импеданс, разрушают коллаген и повышают эластичность сосудистой стенки [48–51]. Однако следует признать, что антиатерогенное действие эстрогенов может умеренно нивелироваться при ЗГТ прогестагенами, а сами эстрогены индуцируют повышение уровня триглицеридов [3, 4, 6, 33].

Эстрогены могут оказывать существенное протекторное действие на сердечно-сосудистую систему за счет прямого повышения образования сосудистой стенкой простаглицина и NO

или пролонгации периодов их существования с последующим проявлением антиатерогенных, вазопротекторных, гипотензивных, противовоспалительных, реологических и противотромботических свойств [3, 4, 8, 24, 27, 39]. Отмечено уменьшение уровня эндотелина-1 в ходе ЗГТ [26]. Кроме того, снижение АД при терапии эстрогенами может быть опосредовано их антиминералокортикоидной активностью, а также способностью уменьшать уровень ангиотензина II и ренина [32, 40, 45].

Эффективность ЗГТ при АГ в постменопаузе реализуется и за счет прямых сосудистых и гемодинамических эффектов эстрогенов [3, 4, 7, 8, 24, 30, 51]. Обсуждается способность эстрогенов улучшать реологические свойства крови и препятствовать развитию тромбозам вследствие умеренного фибринолитического действия, снижения уровня фибриногена, ингибирования агрегации тромбоцитов и снижения прокоагуляционного потенциала крови с улучшением микроциркуляции [3, 4, 20, 26, 30, 46, 52], хотя с повышением дозы (несоблюдение рациональных режимов дозирования) эстрогены способны оказывать модулирующее влияние на гемостаз и инициировать тромбоз и тромбозамболию [52]. Поэтому следует считать серьезным выявляемое при использовании эстрогенов изменение (даже уменьшение!) уровня антитромбина III, контроль величины которого желателен в ходе ЗГТ [1, 4, 19, 26]. Прогестагенный компонент ЗГТ может вести к увеличению количества продуктов деградации фибрина и фибриногена, истощению антитромбина III и даже формированию хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания уже к 3-му месяцу терапии [2]. В этом смысле у эстрогенов по сравнению с эстроген-гестагенной терапией есть несомненные преимущества, особенно для женщин после гистерэктомии [11].

Гипотензивная терапия и эстрогены

Гипотензивные препараты, назначаемые женщинам в постменопаузе, способны лишь снижать (с различной степенью эффективности) повышенное АД и в какой-то мере уменьшать патологическое влияние АГ на органы-мишени, но не устраняют проявления климакса и существенно не нормализуют качество жизни в постменопаузе, а эстрогены, возмещая гормональную функцию яичников, главным образом устраняют проявления климакса [21, 22]. Это предопределяет особую актуальность комбинированного применения ЗГТ и гипотензивных средств при фармакотерапии АГ при постменопаузе.

Многообразие подходов к антигипертензивной терапии у женщин в климактерии позволило выделить ряд наиболее эффективных и вместе с тем относительно безопасных групп лекарственных препаратов (см. таблицу).

Препарат первого выбора для лечения АГ должен не только снижать АД, но и улучшать (или по крайней мере не ухудшать) течение климактерия, в этом плане очень важны метаболические эффекты антигипертензивных препаратов. Индивидуальный выбор антигипертензивной терапии должен быть основан на данных суточного профиля АД (суточное мониторирование АД) и учета индивидуальных противопоказаний к назначению конкретных препаратов [15, 18]. Фармакотерапию АГ начинают с минимальных, но эффективных доз (особенно в случае комбинированной фармакотерапии) при гибкой тактике оценки эффективности и безопасности лечения с использованием, как правило, препаратов длительного действия (для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме) [15, 18]. Использование схемы ступенчатой терапии АГ, включающей в себя динамическую смену или комбинированное применение различных антигипертензивных препаратов, должно быть обоснованным, опираясь в том числе и на особенности течения и прогноза климактерия, хотя дополнительное назначение эстрогенов может оптимизировать в постменопаузе эффективность практически любой терапии. Приводятся оптимальные клинически значимые комбинации гипотензивных препаратов, которые могут быть использованы и в лечении АГ климактерического периода у женщин: диуретик + β -адреноблокатор; диуретик + ингибитор АПФ (или антагонист ангиотензиновых АТ-1-рецепторов); антагонист кальция (дигидропиридины) + β -адреноблокатор; антагонист кальция + ингибитор АПФ; α_1 -адреноблокатор + β -адреноблокатор [15, 18]. Данные фармакоэкономического анализа, из которых наиболее информативен показатель стоимость–эффективность [15], позволяют врачу индивидуально подбирать оптимальную схему лечения, учитывая в том числе и финансовые возможности пациенток.

Наиболее изучена и подтверждена высокая эффективность при лечении АГ у женщин в климактерии ингибиторов АПФ, действие которых отличается стабильностью, нормализацией

циркадианного ритма АД [5, 17, 32, 43, 50]. Более того, комбинированное использование эстрогенов и ингибиторов АПФ весьма желательно и характеризуется синергизмом действия на течение и прогноз АГ климактерического периода [16]. Эффективность применения эстрогенов и многих других антигипертензивных препаратов также установлена, но уточняются рациональность и безопасность таких комбинаций, в частности анализируется результат метаболических изменений в ходе взаимодействия [10].

Важным моментом является подключение к плановой терапии АГ дезагрегантов (аспирин и т. д.) [15, 18], особенно при высоком риске ИБС, поражении органов-мишеней, сахарном диабете. Кроме того, дезагреганты сглаживают определенный тромботический риск эстрогенов. Для повышения эффективности гиполипидемической и противоатеросклеротической терапии, особенно в случаях стойкой проатерогенной гиперлипидемии и АГ, можно дополнительно использовать статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) и антиоксиданты (аскорбиновая кислота, α -токоферол, β -каротин) [12, 18, 23]. Доказана высокая эффективность взаимодействия эстрогенов и статинов с целью оптимизации гиполипидемической терапии в постменопаузе [12].

АГ у женщин в климактерии требует постоянного лечения, а значимые критерии эффективности антигипертензивной терапии, отнюдь не замыкающиеся только на достижении и стабильном поддержании целевых значений АД, должны оцениваться не ранее чем через 6 мес непрерывного лечения. Если АГ удастся контролировать в течение по крайней мере 1 года, то можно попытаться уменьшить дозы и число антигипертензивных препаратов при безусловном продолжении ЗГТ.

Следует учитывать, что гипотензивную терапию не назначают при выявлении псевдогипертензии и часто встречаемой у

женщин в рамках перименопаузы "гипертензии белого халата" [15, 18], хотя эстрогены вполне приемлемы и в данной ситуации.

Немедикаментозные меры воздействия на АД являются частью лечения АГ (предшествуют, определяют прогноз и тактику ведения пациенток и существенно дополняют терапию, повышая ее эффективность) [15, 18]. Следует пытаться устранять все корригируемые факторы риска, такие как курение, избыточную массу тела, ограничить прием алкоголя, поваренной соли, животных жиров, увеличить физическую активность [18]. Отказ от курения не только уменьшает общий риск сердечно-сосудистой заболеваемости, но важен и тот факт, что курение, воздействуя на метаболизм эстрогенов, существенно ослабляет или извращает протекторное влияние ЗГТ на липидный профиль крови.

При начальных проявлениях АГ в пре-, пери- и раннем постменопаузальном периодах с превалированием у пациенток психоэмоциональной симптоматики может иметь определенную эффективность назначение фитоэстрогенов и противоклимактерических гомеопатических средств [21, 22].

Повышение АД и развитие АГ не являются неизбежным результатом старения [18], и наличие АГ у женщин в климактерии — не фатальный приговор, а прежде всего серьезное основание для активной выработки рациональной тактики лечения. Главным критерием выбора фармакотерапии АГ у женщин в климактерии является способность гипотензивного препарата (комбинации препаратов) не только эффективно снижать АД, но и уменьшать в постменопаузе сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при сохранении хорошего качества жизни [15, 18, 21, 22, 46].

ЗГТ, в основе которой лежит прежде всего принцип возмещения недостатка эстрогенов в условиях снижения или прекра-

Сравнительная характеристика основных групп лекарственных препаратов для лечения АГ у женщин в климактерии

Показатель	Э	и-АПФ	β -АБ	АК	α -АБ	Д	α -АТ ₁ -р
АГ	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
КЖ	↑	↑/0	0	0	0	0	0
ОХС	↓	0	0	0	↓	↑/0	0
ЛПНП	↓	0	0/↓	0	↓/0	↑/0	0
ЛПВП	↑	0	↓	0	↑/0	0/↓	0
ТГ	↑	0	↑	0	↓/0	↑/0	0
ГЛЖ	↓/0	↓	↓	↓	↓	0/↓	↓
ЖЭ	↓/0	↓/0	↓	0	0	↑	0/↓
ЭЗВД	↑	↑	↓	↑	↑	↑/0	0/↑
НТГ	↓	↓	↑	0	↓	↑	0
ГИ	↓	↓	↑	0	↓	↑	0
Особые показания к выбору (в том числе исходя из сопутствующей патологии)	Стенокардия, остеопороз, клинические проявления климактерии	Сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, заболевания периферических сосудов, сахарный диабет, почечная недостаточность	Стенокардия (кроме вазоспастической), перенесенный инфаркт миокарда, тахикардия, сердечная недостаточность, гипертиреоз, эссенциальный тремор	Стенокардия, систолическая гипертензия, тахикардия, заболевания периферических сосудов, обструктивные заболевания легких, мигрень	Заболевания периферических сосудов, дислипидемия	Сердечная недостаточность, систолическая гипертензия	Непереносимость и-АПФ (кашель)
Противопоказания	Гинекологические опухоли, тромбозы и тромбоэмболии, маточные кровотечения неясного генеза, печеночная недостаточность	Гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	Обструктивные заболевания легких, атриовентрикулярная блокада II—III степени, брадикардия, заболевания периферических сосудов	Атриовентрикулярная блокада II—III степени, брадикардия, сердечная недостаточность	Ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность	Почечная недостаточность (калийсберегающие)	Гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий

Примечание. Э — эстрогены; и-АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; β -АБ — β -адреноблокаторы; АК — антагонисты кальция; α -АБ — α -адреноблокаторы; α -АТ₁-р — антагонисты ангиотензиновых рецепторов типа АТ₁; АГ — артериальная гипертензия; КЖ — качество жизни; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; ГИ — гиперинсулинемия; ↓ — снижение; ↑ — увеличение; 0 — без изменений.

шения их выработки в организме женщин, стала не только одним из наиболее эффективных современных подходов к лечению климактерических расстройств, но и весьма перспективным (но отнюдь не единственным) направлением в оптимизации лечения и профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости, в частности АГ, в рамках климактерия у женщин. Наличие АГ в постменопаузе не является противопоказанием к моно- или комбинированной ЗГТ; более того, наряду с определенным снижением АД в ходе терапии эстрогенами улучшается общий прогноз АГ у женщин в период климактерия.

Нельзя тем не менее не отметить и скептического отношения к широкому использованию эстрогенов в постменопаузе, что объясняется существующим риском развития онкологических заболеваний, токсического повреждения печени, тромбоэмболических осложнений [3, 4, 21, 22, 25, 47]. Нежелательные явления ЗГТ, как правило, ограничиваются у отдельных пациентов менструальноподобными кровотечениями, напряжением молочных желез, увеличением массы тела, диспепсией, кожными реакциями [19–22, 24]. Тем не менее терапия эстрогенами должна быть чрезвычайно индивидуализирована, назначаться только сертифицированными специалистами в области гинекологии–эндокринологии с учетом информированного согласия пациенток, при обязательном предварительном обследовании на предмет выявления противопоказаний (см. таблицу). Безусловен также принцип — прогнозируемая опасность ЗГТ не должна перевешивать ее ожидаемых достоинств [3, 4, 21, 22, 24].

ЛИТЕРАТУРА

- Аверков О. В., Бреусенко В. Г., Ваулин Н. А. и др. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 11. — С. 17–24.
- Аверков О. В., Бреусенко В. Г., Крюченкова М. С. и др. // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1998. — № 2. — С. 77–83.
- Грацианский Н. А. // Клин. фармакол. и тер. — 1994. — Т. 3, № 3. — С. 30–39.
- Грацианский Н. А. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 6. — С. 4–18.
- Демонина А. В., Тхостова Э. В., Белоусов Ю. Б. // Клин. фармакол. и тер. — 1998. — Т. 7, № 3. — С. 47–48.
- Караченцев А. Н., Сергеев П. В., Матюшин А. И. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 42–45.
- Караченцев А. Н., Сергеев П. В. // Там же. — 1997. — Т. 43, № 2. — С. 45–53.
- Караченцев А. Н., Шварц Г. Я., Кукес В. Г. // Там же. — 1998. — Т. 44, № 6. — С. 49–54.
- Караченцев А. Н., Кукес В. Г., Кисриева А. С., Мазеркина Е. А. // Там же. — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 16–20.
- Кисриева А. С., Караченцев А. Н. // Актуальные вопросы традиционной медицины и фармакотерапии. — М., 1998. — С. 43–48.
- Локтионова О. С., Бреусенко В. Г., Голова Ю. А. и др. // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 116–120.
- Лякишев А. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 362–365.
- Маколкин В. И., Подзолков В. И., Сыркин А. Л. и др. // Тезисы докл. IV Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1997. — С. 79.
- Матюшин А. И., Караченцев А. Н., Исаева С. А., Мамбетова А. Ж. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — Т. 43, № 6. — С. 43–45.
- Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М., 1996.
- Ольбинская Л. И., Сидорова И. С., Харитонова С. А. // Тезисы докл. IV Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1997. — С. 94–95.
- Ольбинская Л. И., Харитонова С. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 366–369.
- Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ) // Там же. — 2000. — Т. 8, № 8. — С. 318–346.
- Репина М. А. // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 120–124.
- Сергеев П. В., Караченцев А. Н., Матюшин А. И. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 3. — С. 75–78.
- Сметник В. П. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 354–361.
- Сметник В. П. // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 11. — С. 546–558.
- Соболева Г. Н., Карпова Ю. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 383–386.
- Шварц Г. Я. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1996. — Т. 59, № 6. — С. 62–69.
- Barrett-Connor E. // Maturitas. — 1996. — Vol. 23, N 2. — P. 227–234.
- Chen F. P., Lee N., Wang C. H. et al. // Fertil. and Steril. — 1998. — Vol. 69, N 2. — P. 267–273.
- Collins P. // Maturitas. — 1996. — Vol. 23, N 2. — P. 217–226.
- Collins P., Beale C. M. The Cardioprotective Role of HRT: A Clinical Update. — New York; London, 1996.
- De Meersman R. E., Zion A. S., Giardina E. G. et al. // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274, N 5, Pt 2. — P. H1539–H1544.
- Gaspard U. J. // Rev. Med. Liege. — 1997. — Vol. 52, N 4. — P. 224–229.
- Giraud G. D., Morton M. J., Wilson R. A. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 174, N 6. — P. 1708–1718.
- Hypertension in Postmenopausal Women / Eds M. Safar et al. — Berlin; Heidelberg, 1994.
- Kim C. J., Min Y. K., Ryu W. S. et al. // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156, N 15. — P. 1693–1700.
- Kuch B., Muschhoff M., Luchner A. et al. // Z. Kardiolog. — 1996. — Bd 85, N 5. — S. 334–342.
- Kuznetsova I. V., Mironova V. A. // Abstracts of the 11-th Congress of the International Association of Gynaecologists and Obstetricians (IAGO). — Budapest, 1996. — P. 220.
- Li B., Iyiri H., Yin D. et al. // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. — 1997. — Vol. 34, N 10. — P. 793–797.
- Lipsitz L. A., Connelly C. M., Kelley-Gagnon M. et al. // Hypertension. — 1995. — Vol. 26, N 4. — P. 711–715.
- McGrath B. P., Liang Y. L., Teede H. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1998. — Vol. 18, N 7. — P. 1149–1156.
- Mendelsohn M., Karas R. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 1801–1811.
- Oelkers W. K. // Steroids. — 1996. — Vol. 61, N 4. — P. 166–171.
- Oparil S. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1995. — Vol. 4, N 5. — P. 438–442.
- Pelzer T., Shamim A., Wolfes S. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1997. — Vol. 432. — P. 83–89.
- Petrov V. I., Nedogoda S. V., Zhelezkin V. A. // Br. J. Clin. Pharmacol. (Abstracts of the 3-rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics and 4-th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology). — Jerusalem, 1999. — P. 52.
- Pines A., Fisman E. Z., Shapira I. et al. // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 78, N 12. — P. 1385–1389.
- Proudler A. J., Ahmed A. I., Crook D. et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346, N 8967. — P. 89–90.
- Rosano G. M., Chierchia S. L., Leonardo F. et al. // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — Suppl. D. — P. 15–19.
- Rosenberg S., Vasquez J. B., Vandromme J., Kroll M. // Drugs Aging. — 1998. — Vol. 13, N 1. — P. 33–41.
- Sex Steroids and the Cardiovascular System / Eds P. Ramwell et al. — Berlin; Heidelberg, 1992.
- Simon T., Jallon P. // Eur. Heart J. — 2000. — Suppl. — P. G2–G6.
- Stajszczyk M., Gminski J. // Przegl. Lek. — 1997. — Vol. 54, N 11. — P. 789–792.
- Subbiah M. T. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1998. — Vol. 217, N 1. — P. 23–29.
- Tikkanen M. J. // Maturitas. — 1996. — Vol. 23, N 2. — P. 209–216.

Поступила 26.03.02