

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-055.2:618.173

Н.В. Ларёва, А.В. Говорин

### ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РАССТРОЙСТВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

**Ключевые слова:** постменопауза, артериальная гипертензия, заместительная гормональная терапия.

**Резюме.** В обзоре представлены современные взгляды на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе; охарактеризованы подходы к заместительной гормональной терапии и лечению артериальной гипертензии у этих больных, основанные на данных доказательной медицины.

В настоящее время все большее внимание уделяется развитию сердечно-сосудистых нарушений у женщин в постменопаузе [13]. Это обусловлено высокой значимостью сердечно-сосудистых заболеваний в популяции и высокой смертностью от них. Известно, что распространённость ССЗ у женщин в возрастной группе от 45 до 64 лет не превышает 1/7 - 1/9, в то время как в возрасте старше 65 лет сердечно-сосудистыми заболеваниями страдают более 1/3 женщин [41]. ИБС у женщин развивается на 7-15 лет позже, чем у мужчин, что, как принято считать в настоящее время, обусловлено кардиопротективным действием женских половых гормонов (преимущественно эстрогенов). [5, 13]. Косвенным доказательством этой гипотезы является и тот факт, что у женщин, перенесших овариэктомию, в 7 раз увеличивается риск развития инфаркта миокарда и в 2 раза повышается уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [41]. В целом же у женщин, как и у мужчин, ССЗ занимают первое место в структуре общей смертности, составляя 46%, из которых 50% приходятся на долю ИБС [9]. По данным Фрамингемского исследования, 40% всех коронарных событий у женщин заканчиваются фатально, причем в 67% случаев внезапной смерти не предшествует коронарный анамнез [41].

Хорошо известно, что наступление менопаузы сопровождается "неблагоприятными" сдвигами в липидном профиле: ростом уровня холестерина

ЛПНП, триглицеридов, липопротеина (а) и снижением содержания холестерина ЛПВП [11, 17]. Наличие дислипидемии является важнейшим фактором риска развития ССЗ у женщин в постменопаузе [3]. Кроме того, доказано, что прекращение репродуктивного периода влечет за собой и достаточно выраженные сдвиги в системе гемостаза: повышение уровня фибриногена, VII фактора свертывания крови, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа, наблюдается достоверное увеличение продукции тромбоксана B2 [11]. Имеются данные, что у женщин с хирургической менопаузой эти изменения более выражены и наблюдаются чаще, чем у пациенток в состоянии естественной менопаузы [30]. Указанные сдвиги также вносят свой вклад в повышение риска развития ИБС [26], как и ожирение, очень часто сопутствующее наступлению менопаузы [33].

Ещё один фактор риска, безусловно актуальный для женщин в постменопаузальном периоде, - это артериальная гипертензия (АГ). Хорошо известно, что это заболевание у женщин в репродуктивном возрасте возникает реже, чем у мужчин [13, 33]. Это может быть следствием более низкого объема крови и меньшей её вязкости вследствие менструаций, или более высоких уровней эстрогенов, оказывающих сосудорасширяющее действие [38]. С наступлением менопаузы ситуация кардинально меняется. Частота АГ у женщин превышает ее распространенность у мужчин аналогичного возраста, достигая среди женщин старшего возраста в России и США 50% и более [23, 36, 48]. Известно, что АГ является фактором риска развития атеросклероза, ИБС и мозгового инсульта [6, 39, 45], а в последние годы появились также данные, что не только АГ, но даже и высокие нормальные цифры АД у женщин в постменопаузе ассоциируются с повышенным риском инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти [44].

Учитывая многообразные эффекты женских половых гормонов, а также самые различные нарушения, в том числе и в сердечно-сосудистой системе, возникающие вследствие их дефицита, существуют теоретические предпосылки проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) эстрогенами в постменопаузальном периоде. В течение ряда лет проводились многочисленные клинические исследования, оценивавшие эффективность ЗГТ различных позиций, в том числе и как средства первичной и вторичной

профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 4, 8, 10, 24, 35, 43]. В ряде исследований продемонстрирована способность ЗГТ оптимизировать липидный обмен [17, 22, 25], снижать активность сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [4], улучшать качество жизни, уменьшая выраженность нейровегетативных, психоэмоциональных, физических и сексуальных расстройств [4], нормализовать АД и оптимизировать его суточный профиль [47] и др. Большинство этих исследований были несравнительными, не всегда проводился плацебо-контроль, и поэтому с позиций доказательной медицины не было возможности обоснованно говорить о преимуществах ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако к настоящему моменту известны результаты нескольких крупных клинических испытаний, которые прозвучали некоторым диссонансом в сравнении с полученными ранее данными локальных работ. Так, в исследовании ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis), в котором с помощью количественной ангиографии изучалось влияние ЗГТ на прогрессирование стенозирующего процесса в коронарных артериях у женщин с подтвержденной ИБС, не было выявлено значимых различий в диаметре просвета коронарных артерий между группами ЗГТ (0,625 мг конъюгированных эстрогенов + 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата) и плацебо в течение 3-летнего периода наблюдения [55]. В исследование HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) были включены около 3 тысяч женщин в состоянии постменопаузы с подтвержденной ИБС. ЗГТ осуществлялась конъюгированными эстрогенами (0,625 мг в сутки) в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом. После наблюдения в течение в среднем 4 лет не обнаружено разницы между группами вмешательства и плацебо по частоте инфарктов миокарда и случаев смерти от ИБС, однако на протяжении первого года таких событий было больше в группе принимавших эстрогены, к концу 2-го года эта разница стала даже статистически значимой [50]. В дальнейшем риск вновь снижался, и на 5-ом году наблюдения статистически значимой разницы между группами вмешательства и плацебо не обнаруживалось [50]. Исследовательской группой был сделан вывод о нецелесообразности использования ЗГТ для вторичной профилактики ССЗ [15, 18].

Бурные дебаты вызвали результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования

WHI (Women's Health Initiative), в котором участвовали около 30 тысяч женщин [18]. ЗГТ проводилась по той же схеме, что и в исследовании HERS. После 5,2 лет наблюдения было отмечено повышение риска ИБС, инсульта, легочной тромбоэмболии и инвазивного рака молочной железы у женщин, получавших комбинированную ЗГТ, в связи с чем исследование было прервано досрочно [14, 57], и сделан вывод о нецелесообразности назначения комбинированной ЗГТ с целью предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний [14, 184]. Аналогичный результат получен и в группе пациенток, включенных в это же исследование, перенесших гистерэктомию и получавших монотерапию эстрогенами [16, 56].

Нельзя не отметить, что вышеописанные исследования имели и ряд недостатков [18]: слишком велик был возраст участниц (66% женщин были старше 60 лет, 21% старше 70 лет), дозы препаратов были одинаковыми во всех возрастных группах, что не согласуется существующей практикой, и, наконец, терапия проводилась препаратаами, редко используемыми в Европе и России для проведения ЗГТ. Неизвестно, можно ли экстраполировать полученные результаты на другие схемы терапии с применением различных эстрогенных и гестагенных компонентов. Однако крупных клинических исследований с применением каких-либо альтернативных схем не проводилось, хотя в последних публикациях появились сведения, что терапия эстрогенами, начатая сразу после наступления менопаузы (в отличие от отсроченного лечения) все-таки может оказывать протективный эффект [47, 53].

Означает ли это, что заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе не должна проводиться вообще? Безусловно, такой вывод сделать нельзя [19].

Учитывая многообразные противоречивые результаты проведенных исследований в отношении пользы и риска назначения ЗГТ, в 2003 году в Афинах был принят "Консенсус по менопаузе", разработанный ведущими экспертами в этой области, содержащий рекомендации по проведению ЗГТ [40]. В качестве показаний и ограничений для назначения ЗГТ рассматриваются:

- наличие симптомов патологического климактерия (приливы, нарушения сна, сухость влагалища) обуславливает необходимость назначения ЗГТ; она проводится минимально эффективными дозами до тех пор, пока

вышеуказанные симптомы персистируют;

- в случае риска остеопороза ЗГТ единственный реальный путь его профилактики; в этом случае терапия проводится длительно, через каждые 5 лет производится переоценка соотношения польза/риск и рассматриваются альтернативные пути (применение бисфосфонатов, селективных антагонистов эстрогеновых рецепторов);
- ЗГТ не должна быть предписана для первичной или вторичной профилактики ССЗ и деменции в поздней постменопаузе;
- в случае наличия в личном или семейном анамнезе случаев тромбоэмболий в возрасте до 50 лет должно быть проведено специальное обследование, а если ЗГТ все же показана, необходимо выбирать парентеральные пути введения препаратов;
- тот же путь введения выбирается в случае наличия метаболических нарушений, например, гипертриглицеридемии;
- соотношение польза/риск должно оцениваться ежегодно и обсуждаться с больной.

Кроме того, существует и ряд противопоказаний для проведения указанной терапии: кожные порфирии, рак молочной железы или подозрение на него, эстроген-зависимые опухоли, тромбоэмболии, установленная ИБС, генитальные кровотечения с неясным источником, тяжелая печеночная недостаточность [40].

Общие принципы проведения ЗГТ сформулированы в ряде отечественных руководств по неоперативной гинекологии [9, 21, 33, 34]:

- для проведения ЗГТ используются только натуральные эстрогены и их аналоги ( $17\beta$ -эстрадиол, эстрадиола валерат, конъюгированные эквин-эстрогены, эстриол);
- дозы эстрогенов низкие и должны соответствовать таковым в ранней фазе пролиферации у молодых женщин;
- сочетание эстрогенов с прогестагенами позволяет защищать эндометрий от гипертрофических процессов при интактной матке;
- женщинам с удаленной маткой показано применение монотерапии эстрогенами прерывистыми курсами или в непрерывном режиме; если показанием к гистреэктомии были эндометриоз или рак эндометрия, то используется комбинация эстрогенов с прогестагенами или с андрогенами либо монотерапия прогестагенами или андрогенами;
- существуют различные пути введения эстрогенов и гестагенов (энтеральные пероральные,

сублингвальный; парентеральные чрезкожный, вагинальный, интраназальный, инъекционный); схема лечения выбирается индивидуально с учетом показаний и противопоказаний для того или иного пути введения препарата.

Необходимо отметить, что выбор режима терапии, препарата для ее проведения и пути введения этого препарата весьма индивидуальны [21, 34, 35], однако детальное обсуждение тонкостей проведения ЗГТ выходит за рамки данной работы.

Таким образом, в настоящее время заместительная гормональная терапия не может быть рутинно рекомендована для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе. Коррекция факторов риска должна проводиться с помощью модификации образа жизни и медикаментозной терапии [5].

Сочетание диеты и регулярных физических нагрузок приводит к улучшению или нормализации практически всех сердечно-сосудистых факторов риска, ассоциированных с менопаузой: снижению массы тела и АД, повышению чувствительности тканей к инсулину, нормализации показателей липидного и углеводного метabolизма и снижению маркеров воспаления [42, 58]. В качестве липидснижающей терапии широко рекомендуются статины, обладающие доказанной эффективностью в отношении прогноза ССЗ как у мужчин, так и у женщин [46, 49].

Безусловно, пациенткам с повышенным АД необходима и антигипертензивная терапия. У женщин в постменопаузе для лечения артериальной гипертензии широко используются ингибиторы АПФ (моэксиприл [23, 28], лизиноприл [23], эналаприл [27, 29], квинаприл, периндоприл [23]), антагонисты рецепторов к ангиотензину II [20],  $\beta$ -адреноблокаторы (небиволол [12, 32], бетаксолол [23]), а также агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин [7, 31] и рилменидин [37, 51, 52]). Общие принципы антигипертензивной терапии не отличаются от правил её проведения в общей популяции: индивидуальный подбор препарата и его дозы, достижение целевого уровня АД, в идеале нормализация суточного профиля АД, органопротективное действие проводимой терапии [13, 23].

Таким образом, вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе в последние годы продолжают активно изучаться. Безусловно, проведение профилактических мероприятий достаточно сложная задача. Лечебная программа для каждой

женщины должна быть индивидуализирована, и поэтому назначение препаратов для ЗГТ, антигипертензивных, гиполипидемических и других препаратов, а также последующее наблюдение за пациенткой должны осуществляться в тесном контакте гинекологом и терапевтом (кардиологом).

### **Библиография:**

- 1.Абдулкадырова М.Н. Оптимизация лечения климактерического синдрома: автореф. дис.... канд. мед. наук / М.Н. Абдулкадырова. М, 2003. 21 с.
- 2.Аkker Л.В. Течение постовариоэктомического синдрома в постменопаузальном периоде. Особенности метаболических изменений и их коррекция заместительной гормональной терапией / Л.В. Аkker, А.И. Гальченко, Т.С. Таранина // Акушерство и гинекология. 2004. № 5. С. 34-38.
- 3.Аламдарова И.И. Особенности липид-транспортной системы у женщин, больных ИБС и дисгормональной миокардиодистрофией в зависимости от репродуктивной функции / И.И. Аламдарова, В.Н. Спижовский // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. М., 2006. С. 18.
- 4.Алтухова Т.Ф. Кардиопротективные эффекты заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе: автореф. дис.: канд. мед. наук / Т.Ф. Алтухова; Дальневосточный гос. мед. ун-т. Хабаровск, 2000. 22 с.
- 5.Аничков Д.А. Менопауза и сердечно-сосудистый риск / Д.А. Аничков, Н.А. Шостак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005. № 1. С. 37-42.
- 6.Барт Б.Я. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: медико-социальная значимость и результаты терапии мозексиприлом в поликлинических условиях / Б.Я. Барт, В.Ф. Беневская, Г.М. Бороненков // Кардиология. 2004. № 9. С. 92-96.
- 7.Бахшалиев А.Б. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина / А.Б. Бахшалиев, Г.М. Сабзалиева, Т.Ш. Джахангиров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 5(1). С. 37-43.
- 8.Большакова О.О. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе. Генетические и патогенетические аспекты, антигипертензивная и заместительная гормональная терапия: автореф. дис.: докт. мед. наук / О.О. Большакова; Санкт-Петербургский гос. мед. ун-т. С-Пб, 2005. 35 с.
- 9.Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском вperi- и постменопаузе: консенсус Российской кардиологов и гинекологов / И.Е. Чазова [и др.] // Consilium-medicum. 2008. Т 10, № 6. С. 1-19.
- 10.Влияние терапии ливиалом на сердечно-сосудистую систему и липидный спектр крови в постменопаузе / А.А. Кириченко [и др.] // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 9. С. 377-382.
- 11.Гальченко А.И. Поствариоэктомический синдром в перименопаузальном периоде. Особенности системных метаболических изменений и их коррекция заместительной гормональной терапией: автореф. дис.: канд. мед. наук/ А.И. Гальченко; Алтайский гос. мед. ун-т. Барнаул, 2001. 23 с.
- 12.Глезер М.Г. Дополнительные положительные эффекты небиволола в лечении артериальной гипертонии у женщин / М.Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. 2007. Т.2, № 4. С. 46-53.
- 13.Глезер М.Г. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Найден ли правильный путь? / М.Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. 2009. Т. 4, № 3. С. 36-43.
- 14.Грацианский Н.А. Гормональная заместительная терапия у женщин в постменопаузе не предупреждает КБС и связана с увеличением риска для здоровья в целом. Окончательные результаты исследования эффективности гормональной заместительной терапии в первичной профилактике в рамках Инициативы "Здоровье женщин" и данные некоторых других исследований / Н.А. Грацианский // Кардиология. 2003. № 9. С. 77-79
- 15.Грацианский Н.А. Если и существуют показания для применения гормональной заместительной терапии эстрогенами, то предупреждение коронарной болезни сердца в их число пока не входит/ Н.А. Грацианский // Кардиология. 2000. № 6. С. 23.
- 16.Грацианский Н.А. Применение только эстрогена в отличие от его комбинации с прогестином увеличивает риск не коронарной болезни сердца, а инсульта / Н.А. Грацианский // Кардиология. 2004. № 6. С. 76-79.
- 17.Жушева Н.Ю. Влияние эстроген-гестагенной

- терапии на липидный состав крови и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе / Н.Ю. Жушева, Л.Я. Рожинская, Н.С. Крыжова // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50, № 6. С. 48-54.
18. Заместительная гормональная терапия как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: опрометчивое "нет" или взвешенное "да"? / В.И. Подзолков [и др.] // Кардиология. 2004. № 9. С. 67-72.
19. Здоровье женщин и менопауза / Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 528 с.
20. Кисляк О.А. Возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и защита органов-мишеней у женщин с артериальной гипертонией и метаболическими факторами риска при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II / О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, Ф.М. Хаутиева // Проблемы женского здоровья. 2008. Т. 3, № 2. С. 5-11.
21. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 447-488.
22. Кузнецова И.В. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен / И.В. Кузнецова // Consilium medicum. 2005. Т. 7, № 9. С. 797-802.
23. Левитская З.И. Артериальная гипертензия у женщин в менопаузе / З.И. Левитская // Лечащий врач. 2006. № 4. С. 83-85.
24. Любченко Н.В. Отдаленные результаты гистерэктомии, произведенной в репродуктивном возрасте, и коррекция возникших нарушений с помощью заместительной гормональной терапии: автореф. дис.: канд. мед. наук / Н.В. Любченко; Российский научный центр акушерства и гинекологии РАМН. М., 2000. 18с.
25. Маличенко С.Б. Особенности клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Возможности применения фемостона при поздних заболеваниях климактерия / С.Б. Маличенко, Л.Б. Лазебник // Клиническая медицина. 2000. № 7. С. 50-55.
26. Механизмы развития дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе / Н.А. Беляков [и др.] // Проблемы женского здоровья. 2007. Т. 2, № 4. С. 54-60.
27. Морозова Т.Е. Артериальная гипертензия и постменопауза: возможности ингибитора АПФ эналаприла / Т.Е. Морозова, С.А. Сюмакова // Системные гипертензии. 2007. № 2. С. 15-19.
28. Мօէքսիրլ պարագաների գործությունը արտերիալ գործությունում կանոնավորացման ժամանակաշրջանում / Մ. Գլեզեր [և այլն] // Կարդիովասկուլյար գործություն և պարագաների գործությունը արտերիալ գործությունում. 2005. № 4(1). С. 14-19.
29. Ольбинская Л.И. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе и её лечение эналаприлом / Л.И. Ольбинская, Б.А. Хапаев, С.А. Сюмакова // Consilium-medicum. 2006. № 5. С. 38-41.
30. Павлова А.П. Клинические и метаболические последствия хирургической и естественной менопаузы и их гормональная коррекция: автореф. дис.: канд. мед. наук / А.П. Павлова; Алтайский гос. мед. ун-т. Барнаул, 2004. 23 с.
31. Подзолков В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, В.И. Маколкин // Кардиология. 2002. № 11. С. 32-35.
32. Практический опыт успешного применения небиволола при лечении артериальной гипертонии у женщин в постменопаузе / Б.Я. Барт [и др.] // Кардиология. 2002. № 8. С. 20-24.
33. Сметник В.П. Медицина климактерия / В.П. Сметник. М, 2006. 298 с.
34. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. М., МИА, 2003. С. 458-498.
35. Тихомиров А.Л. Принципы терапии климактерических расстройств / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. Т. 4, № 4. С. 84-89.
36. Шишкун А.Н. Артериальная гипертония и метаболические нарушения в постменопаузальном периоде / А.Н. Шишкун, В.А. Воловникова // Терапевтический архив. 2002. № 10. С. 59-62.
37. Anichkov D.A. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome / D.A. Anichkov, N.A. Shostac, O.V. Schastnaya // Curr Med Res Opin. 2005. № 21(1). P. 113-119.
38. Asharf M.S. Estrogen and hypertension / M.S. Asharf, W. Vongpatanasin // Curr Hypertens Rep. 2006. № 5. P. 368-376.
39. Association of cardiovascular risk factors with intima-media thickness of the carotid arteries in early postmenopausal women / F.A. Tremolieres [et al.] // Menopause. 2004. № 11(3). P. 323-330.
40. Conclusions of the 2nd European consensus meeting on menopause, 1-4 May, 2003, Athens, Greece

- / [Электронный ресурс] // http://www.climax.ru.
41. Eaker E.D. Cardiovascular disease in women / E.D. Eaker, J.H. Chesebro, F.M. Sacks // Circulation. 1993. № 88. P. 1999-2009.
42. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers
43. Hormone replacement improves hemodynamic profile and left ventricular geometry in hypertensive and normotensive postmenopausal women // K.C. Light [et al.] // J Hypertens. 2001. № 19(2). P. 269-278.
44. Hsia J. High normal blood pressure and cardiovascular risk / J. Hsia // Circulation. 2007. № 115. P. 855-860.
45. Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study / G.L. Gierach [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2006. № 47(3). P. S50-S58.
46. LaRosa J.C. Evidence-based management of dyslipidemias in women / J. LaRosa // Curr Atheroscler Rep. 2003. № 5. P. 379-385.
47. Menopause and cardiovascular disease: the evidence / G.M. Rosano [et al.] // Climacteric. 2007. № 10, Suppl. 1. P. 19-24.
48. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study / A. Zanchetti [et al.] // J Hypertens. 2005. № 12. P. 2269-2276.
49. Mostaghel E. Women do benefit from lipid lowering: latest clinical trial data / E. Mostaghel, D. Waters // Cardiol Rev. 2003. № 11. P. 4-12.
50. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women / S. Hulley [et al.] // JAMA. 1998. № 280. P. 605-613.
51. Remkova A. Effect of the new centrally acting antihypertensive agent rilmenidine on endothelial and platelet function in essential hypertension / A. Remkova, H. Kratochvil' ova // J Hum Hypertens. 2002. № 16(8). P. 549-555.
52. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion / M. Esler [et al.] // J Hypertens. 2004. № 22. P. 1529-1534.
53. Rosano G.M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? / G.M. Rosano, C. Vitale, M. Fini // Ann N Y Acad Sci. 2006. № 1092. P. 341-348.
54. Teede H. Sex hormones and the cardiovascular system: effects on arterial function in women / H. Teede // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007. № 34(7). P. 672-676.
55. The Estrogen Replacement therapy and Atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort / D.M. Herrington [et al.] // Control Clin Trials. 2000. № 21. P. 257-285.
56. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy // JAMA. 2004. № 291. P. 1701-1712.
57. The Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal results from the Women's Health Initiative Randomized controlled trial // JAMA. 2002. № 288. P. 321-333.
58. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity / A. Sciacqua [et al.] // Diabetes Care. 2003. № 26. P. 1673-1678.