

26. Zidek W, Schrader J, Ljadets S et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetology* 2012; 11: 1–11.

27. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное исследование нового дженерического препарата рамиприла с оригинальным препаратом у больных артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В кн.: *Основы доказательной медицины*. 2010.

28. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором

ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2008; 2 (4): 65–71.

29. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2010; 9 (4): 25–31.

Патогенетические особенности развития артериальной гипертензии в менопаузе у женщин и возможности ее коррекции

Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев, Ю.В.Трофимова

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

С развитием менопаузы возрастают частота и распространенность артериальной гипертензии (АГ) [1–8]. АГ в менопаузе является одним из наиболее важных, но модифицируемых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), патогенез ее имеет свои особенности и может быть опосредован разными механизмами [5–8]. Возможны следующие механизмы развития АГ у женщин в менопаузе:

1. Гипоэстрогения – представляет собой фактор, способствующий нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию оксидативного стресса. Эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом благодаря увеличению активности эндотелиальной синтетазы оксида азота (NO-синтетаза) посредством взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами α -типа и увеличения продукции вследствие этого NO – эндотелиального фактора релаксации сосудов. У женщин эндотелия развивается на 10 лет позже по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с протективным воздействием эстрогенов на сосудистую стенку [5, 8]. Наличие взаимосвязи роста заболеваемости и смертности от ССЗ обусловлено развитием дисфункции эндотелия в период менопаузы у женщин на фоне дефицита эстрогенов.

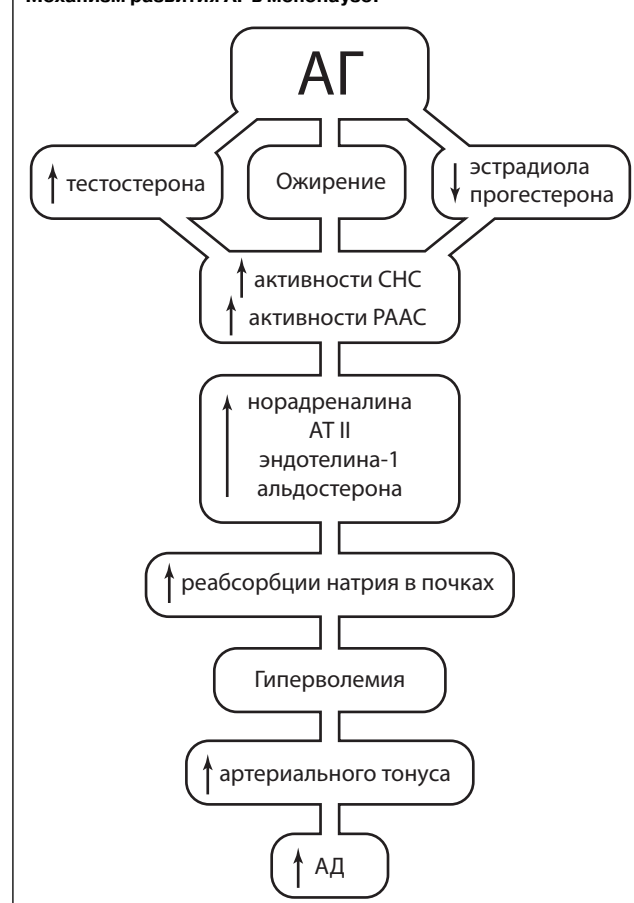
2. Снижение уровня эстрогенов и прогестерона – важный, но не единственный фактор патогенеза АГ у женщин в менопаузе. Не менее значимая роль отводится и повышению уровня андрогенов в плазме крови у женщин в менопаузе. Тестостерон повышает активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), следовательно, гиперандрогения является их активатором [11, 12]. Тестостерон может оказывать прямое действие на каналы почек и способствовать задержке натрия в организме. Эстрадиол блокирует синтез вазоконстриктора эндотелина-1, тестостерон стимулирует синтез эндотелина-1 и вызывает оксидативный стресс.

3. Дефицит эстрогенов приводит к АГ за счет активации симпатической нервной системы (СНС). У женщин в постменопаузальном периоде по сравнению с пременопаузальным повышены плазменные уровни норадреналина [11, 12]. В свою очередь, главный эффектор СНС норадреналин способствует повышению активности РААС, что может привести к повышению артериального давления (АД) вследствие увеличения

уровня ангиотензина II (АТ II). Между тем в норме АТ II выполняет функцию аутокринного/паракринного регулятора структуры и функции адипоцитов: и при выраженном увеличении массы жировой ткани возможно системное влияние повышенного количества тканевого АТ II, и в сочетании с влиянием других медиаторов, синтезируемых в жировой ткани (лептин, интерлейкины), АТ II имеет важное значение в развитии АГ.

4. Следующий фактор, обуславливающий частоту развития АГ, – это формирующееся в менопаузе абдоми-

Механизм развития АГ в менопаузе.



нальное ожирение. Его наличие в сочетании с нарушениями метаболизма углеводов и липидов формирует инсулинорезистентность (ИР), что приводит к снижению синтеза NO, повышению образования свободных жирных кислот, угнетению активности NO-синтазы. Все это способствует повышению чувствительности сосудистой стенки к действию прессорных веществ и нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, оказывая существенное влияние на частоту развития АГ [5, 7].

5. Взаимосвязь между АГ, ИР и гиперинсулинемией является предметом активной дискуссии. Выделено 4 патогенетических механизма, с помощью которых ИР приводит к формированию АГ:

- 1) гиперинсулинемия способствует активации СНС;
- 2) инсулин обладает антинатрийуретическим эффектом (экспериментально доказано, что при его введении на 30–40% усиливается реабсорбция натрия на уровне проксимальных и дистальных канальцев нефрона);

- 3) при ИР–гиперинсулинемии нарушаются механизмы трансмембранного транспорта ионов, что приводит к увеличению концентрации натрия и кальция внутри гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, а это, в свою очередь, сопровождается повышением чувствительности клеток к прессорному действию норадреналина и АТ;

- 4) при ИР–гиперинсулинемии отмечаются синтез эндотелием вазоконстрикторов эндотелина-1, тромбоспандина А₂ и снижение синтеза NO и простациклина, оказывающих вазодилатирующий эффект; инсулин и связанные с ним факторы роста (инсулиноподобный фактор роста 1 и др.) непосредственно оказывают стимулирующий эффект на пролиферацию клеток, вызывая гипертрофию стенок артериол, и способствуют усилению и закреплению гипертензивных реакций [5, 7, 11, 12, 17]. Механизм развития АГ в менопаузе представлен на рисунке.

Фармакотерапия АГ у женщин в менопаузе

Общая стратегия заключается в максимальном снижении риска развития ССЗ и их осложнений с использованием нефармакологических и фармакологических методов терапии. Нефармакологические методы воздействия подразумевают модификацию образа жизни (ОЖ) женщин в период менопаузы, первоочередной задачей которой является профилактика ССЗ и сахарного диабета (СД) типа 2. Для этого необходим мультидисциплинарный подход с участием врачей, диетологов, тренеров по физическим нагрузкам.

По данным проспективных исследований, таких как Программа профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) и Финское исследование по профилактике диабета (Finnish Diabetes Prevention Study), этих целей можно достичь. Они продемонстрировали, что модификация ОЖ (антиатерогенная низкокалорийная диета, снижение массы тела, увеличение физической активности, отказ от вредных привычек) способствовала профилактике и значительному замедлению развития СД типа 2 у лиц с повышенным риском его развития.

Женщины с повышенными цифрами АД, гипергликемией и атерогенным профилем липидов [17], с избыточной массой тела или ожирением имеют повышенный риск развития СД типа 2, но в исследованиях показано, что активный ОЖ, изменение диеты и увеличение физической нагрузки могут предотвратить развитие заболевания. Нормализация массы тела у женщин с ожирением в перименопаузе способствует улучшению эндотелиальной функции. Регулярная аэробная динамическая физическая нагрузка по 30–40 мин 4 раза в неделю снижает частоту сердечно-сосудистых событий на 50% [6].

Нефармакологические методы воздействия дополняются фармакотерапией. Величина АД, определяющая тяжесть АГ, прогноз и тактику лечения, является не

Тактика ведения больных АГ в зависимости от риска ССО

ФР, ПОМ и АКС	АД, мм рт. ст.			
	Высокое нормальное 130–139/85–89	АГ 1-й степени 140–159/90–99	АГ 2-й степени 160–179/100–109	АГ 3-й степени $\geq 180/110$
Нет ФР	Снижения АД не требуется	Изменение ОЖ на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
1–2 ФР	Изменение ОЖ	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
≥ 3 ФР, ПОМ, МС*, СД	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
АКС	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию

*МС – метаболический синдром.

единственным фактором. Важно оценить общий сердечно-сосудистый риск, степень которого зависит от величины АД, наличия или отсутствия ФР, поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС).

В зависимости от степени повышения АД, наличия ФР, ПОМ, АКС все пациенты могут быть отнесены к одной из 4 групп риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска (см. таблицу).

При лечении женщин с АГ необходимо достигать целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст., до нижней границы для систолического АД до 110 мм рт. ст., диастолического АД – до 70 мм рт. ст. У женщин с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) необходимо снизить АД до 140/90 мм рт. ст. и ниже в течение 4 нед. При хорошей переносимости в дальнейшем рекомендуется снижение АД до 130/80 мм рт. ст. и ниже. После определения суммарного сердечно-сосудистого риска вырабатываются индивидуальная тактика ведения пациентки, решение вопроса о целесообразности и выборе фармакотерапии. Количество назначаемых гипотензивных препаратов зависит от исходного уровня АД и величины сердечно-сосудистого риска. Монотерапия может быть рекомендована для пациенток с небольшим повышением АД при наличии низкого или среднего риска. Комбинированная терапия в низких дозах предпочтительна для пациенток с высоким или очень высоким риском ССО. Для гипотензивной терапии необходимо использовать препараты, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме, при этом препараты должны обладать органопротективными свойствами, быть метаболически нейтральными.

В настоящее время для лечения АГ рекомендовано 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция (АК), диуретики. Для замедления темпа прогрессирования ПОМ, регресса патологических изменений в них, подавления активности РААС и СНС хорошо себя зарекомендовали ИАПФ и БРА. Применение ИАПФ способствует снижению вероятности развития ССО при наличии высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска не только у пациенток с АГ, но и у женщин с высоким нормальным АД. Клиническая эффективность ИАПФ на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума объясняется их способностью модулировать деятельность РААС, одним из компонентов РААС является АПФ, локализованный непосредственно на мембранах эндотелиоцитов мелких артерий и артериол. Следовательно, применение ИАПФ для коррекции эндотели-

альной дисфункции способствует восстановлению структуры и функции эндотелия артерий, что является патогенетически обоснованным. Для ИАПФ присущи индивидуальные свойства и внутриклассовые различия, такие как тканеспецифичность (сродство к тканевым компонентам РААС, до 90% АПФ локализовано в органах и тканях, в мембранах клеток эндокарда и эндотелиальных клетках и 10% – в плазме крови), возможность влияния на соотношение брадикинин/АТ II.

Периндоприл

ИАПФ периндоприл (Престариум А) применяется при лечении АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (СН), для профилактики повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака).

Периндоприл – ИАПФ, подавляет активность АПФ, приводит к снижению уровня АТ II и повышению активности ренина в плазме (подавляя отрицательную обратную связь высвобождения ренина) и к снижению секреции альдостерона. Поскольку АПФ также разрушает брадикинин, подавление АПФ приводит к повышению активности циркулирующей и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активируется система простагландинов. В отличие от нерастворимых в липидах ИАПФ, таких как лизиноприл, у периндоприла отмечено высокое сродство к тканевому АПФ, что существенно увеличивает локальную секрецию брадикинина тканями. Наличие у периндоприла самой высокой по сравнению с другими ИАПФ селективности связывания с брадикинином способствует снижению апоптоза эндотелиальных клеток.

Периндоприл (Престариум А) обладает наиболее высокой аффинностью к тканевой РААС. Среди ИАПФ периндоприл является безусловным лидером по количеству рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований с достоверным снижением первичных точек, включающих в себя общую и/или сердечно-сосудистую смертность.

По данным международных рандомизированных клинических исследований – РКИ (PERSPECTIVE, PERFECT, PERTINENT, проведенные в рамках исследования EUROPA), периндоприл обладает высокой эффективностью, безопасностью в отношении вторичной фармакологической профилактики сердечно-сосудистых событий – инфаркта миокарда (ИМ), хронической СН, инсульта, СД [22–24]. В РКИ PERFECT отмечался достоверный прирост эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии по результатам ультразвукового исследования; PERSPECTIVE показало уменьшение прогрессирования коронарного атеросклероза;

PERTINENT продемонстрировало влияние периндоприла на уровень некоторых воспалительных маркеров [22, 23].

В исследовании ASCOT приняли участие 19 257 пациентов с АГ в возрасте 40–79 лет с наличием не менее трех сердечно-сосудистых ФР, из них 9639 человек были рандомизированы в группу «амлодипин (5–10 мг) ± периндоприл (4–8 мг)», 9618 – в группу «атенолол (50–100 мг) ± бендрофлуметиазид (1,25–2,5 мг)» [24]. Целевое АД составляло менее 140 мм рт. ст., у пациентов с СД – менее 130 мм рт. ст. Исследование было завершено досрочно в связи с достижением достоверных различий по показателю общей смертности между группами в пользу комбинации АК с ИАПФ. Наблюдалось снижение риска коронарных конечных точек на 13%, сердечно-сосудистой смертности – на 24%, новых случаев нарушений функции почек – на 15%, новых случаев СД – на 30%. Исследование ASCOT выявило преимущества комбинации АК амлодипина с ИАПФ периндоприлом по сравнению с традиционными гипотензивными средствами, такими как β-адреноблокаторы и тиазидные диуретики [24].

В российское исследование ПРЕМИА были включены 2200 больных преимущественно со 2-й степенью АГ с высоким и очень высоким риском ССО: ожирение – 70,9%, гиперлипидемия – 67,1%, отягощенный семейный анамнез – 18,3%, гипергликемия – 17,2%, курение – 15,5%, поражение сосудов – 4,3% [25]. В этом исследовании при достижении целевой дозы Престариума А 10 мг отмечалось снижение систолического и диастолического АД на 32 и 16 мм рт. ст. соответственно, 16-недельная терапия способствовала достоверному регрессу электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка. Вероятно, Престариум А в дозе 10 мг обеспечивает максимально эффективную активность в отношении тканевой РААС, что способствовало обратному ремоделированию сосудистого русла [25].

Результаты метаанализа 26 (108 212 участников) двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований по сравнительной эффективности ИАПФ и БРА для профилактики осложнений ССЗ свидетельствовали о том, что прием ИАПФ по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ или инсульта (отношение шансов – ОШ 0,830 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,744–0,927; $p=0,001$); снижению риска развития ИМ (ОШ 0,811 при 95% ДИ 0,748–0,879; $p<0,001$); инсульта (ОШ 0,796 при 95% ДИ 0,682–0,928; $p<0,004$); общей смертности (ОШ 0,908 при 95% ДИ 0,845–0,975; $p=0,008$); риска развития новых случаев СН (ОШ 0,789 при 95% ДИ 0,686–0,908; $p=0,001$) и развития новых случаев СД (ОШ 0,851) [26].

Результаты метаанализа продемонстрировали, что у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ без СН прием как ИАПФ, так и БРА приводит к статистически значимому снижению комбинированного показателя – смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта. Кроме того, применение ИАПФ приводит к статистически значимому снижению общей смертности, частоты развития новых случаев СН и СД. Следовательно, применение БРА может быть приемлемой альтернативой ИАПФ (при переносимости ИАПФ) у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ. Применение БРА у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ без СН приводит лишь к статистически значимому, но менее выраженному снижению комбинированного показателя и снижению частоты развития новых случаев СД, но не снижает общую смертность и частоту развития новых случаев СН.

При назначении гипотензивной терапии необходимо убедиться в ее метаболической нейтральности. Периндоприл оказывает благоприятный эффект на ли-

пидный и углеводный профили [27–30]. Данные исследований показали, что гиполипидемическое и гипогликемическое действие отмечается лишь у периндоприла, что, вероятно, связано со снижением концентрации АТ II и повышением уровня в крови кининов. Кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. Периндоприл способствует восстановлению раннего пика секреции инсулина. В исследовании ПРАВИЛО назначение Престариума А в дозе 10 мг позволило не только достичь целевого АД у большинства пациентов, но и улучшить показатели липидного спектра – был снижен уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, соответственно, на 15 и 16%, повышен уровень липопротеидов высокой плотности на 9% [31]. Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что периндоприл обладает дополнительными плеiotропными эффектами. Возможно, эти эффекты связаны с наличием у Престариума А оптимального сочетания высокой тканевой специфичности и соотношения АТ II/брадикинин. При ИР синтез NO приводит к вазодилатации и подавлению пролиферативных процессов в стенке сосуда, что ведет к уменьшению ИР и улучшению функции эндотелия.

Переносимость периндоприла. Сухой кашель, возникающий вследствие накопления в эпителии бронхов брадикинина, является одним из наиболее частых (от 5 до 39%) побочных эффектов ИАПФ. По сравнению с эналаприлом и другими ИАПФ на фоне приема периндоприла частота кашля значительно меньше.

Фармакокинетика периндоприла. После приема внутрь периндоприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и достигает максимальной концентрации в плазме крови в течение 1 ч. Биодоступность составляет 65–70%. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением превращения периндоприла в периндоприлат, соответственно, снижается биодоступность препарата. В периндоприлат (активный метаболит) превращается 20% всего количества абсорбированного периндоприла. Максимальная концентрация периндоприлата достигается через 3–4 ч. Периндоприлат выводится почками. Период полувыведения несвязанной фракции составляет около 3–5 ч.

Престариум А действует посредством своего основного активного метаболита – периндоприлата, механизм действия которого связан с угнетением активности АПФ, приводящего к уменьшению образования АТ II: устраняет вазоконстрикторное действие АТ II, снижает секрецию альдостерона. Применение периндоприла не приводит к задержке натрия и жидкости при длительном лечении. Антигипертензивный эффект периндоприла развивается у пациентов с низкой или нормальной активностью ренина плазмы крови.

Периндоприл оказывает выраженное дозозависимое антигипертензивное, вазодилатирующее действие, не зависящее от положения тела, и не сопровождается рефлекторной тахикардией. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, максимальный эффект развивается через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 1 сут.

Стабильное снижение АД достигается в течение 1 мес на фоне применения препарата, без увеличения частоты сердечных сокращений. Рекомендуется принимать 1 раз в сутки, перед приемом пищи, предпочтительно утром. Прекращение лечения не приводит к развитию синдрома отмены.

Таким образом, коррекция АГ и дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе, как стратегическая линия эффективного предупреждения ССО, должна быть обя-

зательной частью терапевтических и профилактических программ. Раннее начало модификации ОЖ в перименопаузе с использованием нефармакологической и фармакологической коррекции применением Престариума А, обладающего выраженным эндотелиопротективным действием, способно уменьшать апоптоз эндотелиоцитов, восстанавливать структуру и функцию эндотелия и тем самым замедлять прогрессирование АГ в менопаузе, что позволит предупредить развитие ССО и СД у женщин.

Список использованной литературы

- Mendelsohn M, Karas R. The protective effects of estrogen on cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 34: 1801–1.
- Bolego C, Cignarella A, Sanvito P et al. The acute estrogenic dilation of rat aorta is mediated solely by selective estrogen receptor- α agonists and is abolished by estrogen deprivation. *J Pharm And Exp Ther* 2005; 313: 1203–8.
- Hodgin JB, Knowles JW, Kim HS et al. Interactions between endothelial nitric oxide synthase and sex hormones in vascular protection in mice. *J Clin Invest* 2002; 109 (4): 541–8.
- Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1512–8.
- Cox MW, Fu W, Chai H et al. Effects of progesterone and estrogen on endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Surg Res* 2005; 124 (1): 104–11.
- Santos RL, Abreu GR, Bissoli NS et al. Endothelial mediators of 17 β -estradiol-induced coronary vasodilation in the isolated rat heart. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37 (4): 569–75.
- Töates RC, Nigro D, Fortes ZB et al. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36 (9): 1143–58.
- Mikkola T, Viinikka L, Ylorkkala O. Administration of transdermal estrogen without progestin increases the capacity of plasma and serum to stimulate prostacyclin production in human vascular endothelial cells. *Fertil Steril* 2000; 73 (1): 72–4.
- Moyes MR, Barker LA, Cabral AM. Sex hormone modulation of serotonin-induced coronary vasodilation in isolated heart. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34 (7): 949–58.
- Ma L, Yu Z, Xiao S et al. Supersensitivity to serotonin- and histamine-induced arterial contraction following ovariectomy. *Eur J Pharmacol* 1998; 359 (2): 191–200.
- David FL, Carvalho MH, Cobra AL et al. Ovarian hormones modulate endothelin-1 vascular reactivity and mRNA expression in DOCA-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 38 (2): 692–6.
- Polderman KH, Stehouwer CD, van Kamp GJ et al. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. *Metabolism* 2000; 49 (5): 648–50.
- Patterson E, Ma L, Szabo B et al. Ovariectomy and estrogen-induced alterations in myocardial contractility in female rabbits: role of the L-type calcium channel. *Pharm Exp Ther* 1998; 284 (2): 586–91.
- Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogens. *Ginekolog Pol* 2002; 73 (1): 61–7.
- Ruiz-Larrea MB, Martin C, Martinez R et al. Antioxidant activities of estrogens against aqueous and lipophilic radicals; differences between phenol and catechol estrogens. *Chem Phys Lipids* 2000; 105 (2): 179–88.
- Reyes MR, Sifuentes-Alvarez A, Lazalde B. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (9): 1090–3.
- Krstevska M, Dzhekova-Stojkova S, Bosilkova G. Menopause, coronary artery disease and antioxidants. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39 (7): 641–4.
- Wassmann K, Wassmann S, Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res* 2005; 97 (10): 1046–54.
- Delibasi T, Kockar C, Celik A et al. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Swiss Med Wkly* 2006; 136 (31): 510–4.
- Shelley JM, Green A, Smith AM et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 39–45.
- Ceconi C, Francolini G, Bastianon D et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis in vivo and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 423–9.
- Bots ML, Remme WJ, Luscher TF et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (4): 269–79.
- Perkovic V, Ninomiya T, Arima H et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (10): 2766–72.
- The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: NA.
- Мычка В.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма Периндоприла – нПЕСтариумА – в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). Системные гипертензии. 2009; 4: 50–3.
- Mober D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1006–12.
- Jandrain B et al. Long-term acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 91–4.
- Andrejak M et al. A double-blind comparison of perindopril and HCTZ-amiloride in mild to moderate essential hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 185–92.
- Мычка В.В., Масенко В.П., Творогова М.Г. и др. Применение периндоприла у больных мягкой умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2002; 8 (1): 16.
- Fogari R, Zoppi A, Lazzari P et al. ACE Inhibition But Not Angiotensin II Antagonism Reduces Plasma Fibrinogen and Insulin Resistance in Overweight Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (4): 616–20.
- Недогода С.В., Морозова Т.Е. Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной практики. *Cons. Med. Кардиология (Прил.)*. 2012; 14 (1): 3–6.

