

Гипертоническая болезнь у женщин в пери- и постменопаузе — патофизиологические механизмы и подходы к лечению

Баранова Е. И., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В.

В обзоре приведены эпидемиологические данные о влиянии половых гормонов и репродуктивного статуса на уровень артериального давления (АД) и встречаемость гипертонической болезни (ГБ) у женщин. Обсуждается роль дефицита эстрогенов и гиперандрогении, свойственных пери- и постменопаузе, в развитии ГБ в климактерическом периоде и охарактеризованы основные механизмы патогенеза ГБ у этих женщин: высокая активность симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, солечувствительность, высокая распространённость абдоминального ожирения, метаболического синдрома, гипертрофии левого желудочка, дилатации левого предсердия с высоким риском развития фибрилляции предсердий, инсульта, риск сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Приведены данные об эффективности и переносимости основных классов антигипертензивных препаратов у женщин. Обсуждается механизм действия селективного агониста I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидина и результаты когортных исследований этого препарата, в т.ч. в составе комбинированной антигипертензивной терапии или в сочетании с гормональной менопаузальной терапией, у женщин в пери- и постменопаузе. Терапия моксонидином не только эффективно снижает высокое АД в пери- и постменопаузе и оказывает благоприятное влияние на компоненты метаболического синдрома, но также эффективна при резком повышении АД, особенно, у больных с симпатикотонией.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эстрогены, перименопауза, постменопауза, симпатикотония, ожирение, моксонидин.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Баранова Е. И.* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Кацап А. А. — к.м.н.,

доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0003-2698-7977, Колесник О. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-0668-2490, Лебедева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-6369-7149.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
baranova.grant2015@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МС — метаболический синдром, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РЭ — рецепторы эстрогенов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 19.04.2023

Рецензия получена 10.05.2023

Принята к публикации 15.05.2023



Для цитирования: Баранова Е. И., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В. Гипертоническая болезнь у женщин в пери- и постменопаузе — патофизиологические механизмы и подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5439. doi:10.15829/1560-4071-2023-5439. EDN VLWXOF

Hypertension in peri- and postmenopausal women — pathophysiological mechanisms and approaches to treatment

Baranova E. I., Katsap A. A., Kolesnik O. S., Lebedeva E. V.

This review presents epidemiological data on the effect of sex hormones and reproductive status on the level of blood pressure (BP) and the incidence of essential hypertension (EHT) in women. The role of estrogen deprivation and hyperandrogenism in the development of EHT in peri- and postmenopause is discussed. The main mechanisms of EHT in peri- and postmenopausal women: sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system hyperactivity, salt-sensitivity, high prevalence of abdominal obesity, metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy, left atrial dilatation and high risk of atrial fibrillation, stroke and heart failure with preserved left ventricle ejection fraction. Data on the efficacy and tolerability of the main classes of antihypertensive drugs in women is presented. We discussed the mechanisms of selective I₁-imidazoline receptor agonists and the results of cohort studies of moxonidine monotherapy and its combination with other antihypertensive drugs and hormonal menopause therapy in peri- and postmenopausal women. Moxonidine reduces high blood pressure in peri- and postmenopausal women and has a beneficial effect on metabolic syndrome components, but is also effective in patients with hypertensive crises, especially with sympathetic hyperactivity.

Keywords: essential hypertension, estrogens, perimenopause, postmenopause, sympathetic hyperactivity, obesity, moxonidine.

Relationships and Activities: none.

I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Baranova E. I.* ORCID: 0000-0002-8788-0076, Katsap A. A. ORCID: 0000-0003-2698-7977, Kolesnik O. S. ORCID: 0000-0002-0668-2490, Lebedeva E. V. ORCID: 0000-0001-6369-7149.

*Corresponding author:
baranova.grant2015@yandex.ru

Received: 19.04.2023 **Revision Received:** 10.05.2023 **Accepted:** 15.05.2023

For citation: Baranova E. I., Katsap A. A., Kolesnik O. S., Lebedeva E. V. Hypertension in peri- and postmenopausal women — pathophysiological mechanisms and approaches to treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5439. doi:10.15829/1560-4071-2023-5439. EDN VLWXOF

Артериальная гипертензия (АГ) — ведущая причина сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и основная причина смертности в мире [1]. Эффективное лечение АГ у женщин может привести к снижению сердечно-сосудистой смертности на 38%, а женщины без АГ живут примерно на 5 лет дольше, чем имеющие высокое артериальное давление (АД) [2].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2, распространенность АГ в России у женщин в возрасте 25–64 лет составляет 39,9% [3]. К факторам, ассоциированным с отсутствием эффективного лечения АГ у женщин, относятся: возраст старше 55 лет, ожирение, в т.ч. абдоминальное, и частота сердечных сокращений (ЧСС) >80 уд./мин [3]. Данные Фремингемского и других эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что АД у женщин до 50 лет и в перименопаузе ниже, чем у мужчин сопоставимого возраста [2, 4]. После менопаузы частота АГ значительно возрастает [5]. По данным метаанализа, включавшего 273944 женщин в постменопаузе, ранняя менопауза (до 45 лет) характеризуется более высоким риском АГ у женщин по сравнению с риском АГ при более поздней менопаузе. Данная закономерность сохранялась независимо от индекса массы тела, факта курения и применения менопаузальной гормональной терапии [6]. Эти эпидемиологические данные косвенно свидетельствуют о влиянии половых гормонов и репродуктивного статуса на уровень АД и встречаемость АГ.

Менопауза — естественный период в жизни женщин, сопровождающийся рядом биологических, психических и социальных изменений [7]. Средний возраст наступления менопаузы — 51 год и, следовательно, в условиях увеличивающейся продолжительности жизни, значительная часть жизни женщин проходит в условиях постменопаузы. Кроме того, нередко естественная или искусственная (вследствие хирургического лечения, лучевой или химиотерапии) менопауза наступает в более раннем возрасте.

Дефицит эстрогенов, возникающий в пери- и в постменопаузе, может вызывать менопаузальные симптомы, снижающие качество жизни женщин и способствующие развитию соматической патологии, в т.ч. ССЗ [5], среди которых наиболее частое — гипертоническая болезнь (ГБ). Значительное повышение АД после наступления менопаузы может быть связано с влиянием гормонального дисбаланса на симпатическую активность, сосудистый тонус и метаболизм. Подходы к лечению ГБ в перименопаузе и в постменопаузе определяются особенностями патогенеза заболевания в этом периоде жизни женщин.

Терминология, характеризующая пери- и постменопаузальный период

Естественная менопауза диагностируется после отсутствия у женщины менструальных кровотечений

в течение 12 мес. вследствие утраты фолликулярной активности яичников, которая обычно наступает в возрасте 51 года. Следовательно, менопаузу можно диагностировать только ретроспективно через 1 год отсутствия менструальных кровотечений.

Индукцированная менопауза — прекращение менструальной функции, возникающее вследствие хирургического удаления обоих яичников (в сочетании с гистерэктомией или без нее) или ятрогенного прекращения функции яичников (вследствие химиотерапии или лучевой терапии). Дата наступления менопаузы вследствие хирургического лечения может быть точно установлена.

Преждевременная менопауза и ранняя менопауза обозначают состояния, характеризующие прекращение менструальной функции значительно раньше, чем в среднем возрасте наступления менопаузы, т.е. в существенно более молодом возрасте, чем в 51 год. Менопауза, наступающая в возрасте моложе 40 лет, обозначается как преждевременная, а в возрасте между 40 и 45 годами — как ранняя.

Перименопауза — термин, имеющий двойное значение, применяется либо для обозначения состояния, предшествующего в течение 1–2 лет наступлению менопаузы, либо для названия всего репродуктивного периода до менопаузы.

Перименопауза включает период, наступающий с появлением первых клинических, биологических и эндокринных признаков приближающейся менопаузы, характеризуется появлением вазомоторных симптомов, нерегулярных месячных и прекращается через 12 мес. после последнего менструального кровотечения (наступает постменопауза). Перименопауза ассоциируется лишь с естественной, а не с искусственной менопаузой.

Постменопауза — состояние, наступающее окончательно после последней менструации, независимо от того, наступила ли естественная менопауза или она была индуцирована искусственно.

Климактерический период (климактерий) — период, охватывающий переход от репродуктивного состояния до не репродуктивного периода. Продолжительность этого периода вариабельна, он начинается до начала перименопаузы и заканчивается после ее окончания [8].

Патофизиологические механизмы развития АГ у женщин в пери- и постменопаузе

Наблюдаемое в эпидемиологических исследованиях увеличение частоты АГ у женщин в пери- и постменопаузе традиционно связывают с гормональными изменениями, возникающими в этот период и ассоциированными с утратой вазопротективных свойств эстрогенов, повышенной активностью симпатической нервной системы (СНС), сниженной экскрецией натрия и увеличением массы тела [5].

Снижение уровня эстрогенов ассоциировано с более высоким уровнем АД в перименопаузе. Эстрогены оказывают прямое влияние на клетки сосудов и тканей, посредством "геномных" и "не геномных" путей воздействия [9], с чем связано более низкое АД у женщин в менопаузе [7]. Геномный путь регулирует транскрипцию генов и их экспрессию в ответ на гормональную активность и ответственен за длительный эффект эстрогенов. Не геномное влияние эстрогены оказывают через рецепторы эстрогенов (РЭ), локализующиеся на клеточных мембранах сосудов, миокарда и почек, это воздействие может объяснить краткосрочные эффекты, в частности, вазодилатацию, возникающую в ответ на применение эстрогенов [9]. Механизмы влияния эстрогенов на сосудистый тонус и АД многообразны, в частности, эти гормоны могут влиять на синтез оксида азота и простагландинов, а дефицит эстрогенов ассоциирован со снижением биодоступности оксида азота [7]. Эстрогены также регулируют АД посредством прямого влияния на клетки сосудов, почек и миокарда, снижая ток кальция и непрямым образом через геномные механизмы, контролируя экспрессию вазоконстрикторов, в частности, ангиотензина II, эндотелина-1 и катехоламинов, а также контролируя функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [10]. Эстрогены снижают активность ренина и ангиотензинпревращающего фермента. Следовательно, в постменопаузе низкий уровень эстрогенов ассоциирован с активацией РААС и СНС, а также со сниженной биодоступностью оксида азота [7]. Следовательно, в постменопаузе синтез мощных вазоконстрикторов — ангиотензина II, эндотелина-1 и катехоламинов повышается, а вазодилататоров — NO и простагландинов снижается [7].

Гиперандрогения, наряду с дефицитом эстрогенов, свойственна постменопаузе, т.к. яичники продолжают продуцировать андрогены в течение нескольких лет после менопаузы [11]. Тестостерон оказывает прогипертензивное действие и обуславливает более высокий уровень ССЗ у мужчин и у женщин после наступления менопаузы, что в определенной степени обусловлено активацией РААС [11].

Низкий уровень прогестерона. Прогестерон предупреждает задержку натрия и противодействует натрий-задерживающему влиянию эстрогенов [12]. После менопаузы у женщин уровень прогестерона закономерно низкий и отмечается также нарушение соотношения альдостерона и прогестерона. Возможно, этот гормональный дисбаланс объясняет повышенную солечувствительность в постменопаузе [12, 13]. При этом нередко возникают симптомы, обусловленные проходящей задержкой жидкости в организме (отеки кистей рук, нижних век, стоп) [7].

СНС играет важную роль в регуляции АД. Физиологические изменения, зависящие от пола и обуслов-

ленные возрастом, менопаузой, ожирением и уровнем физической активности могут оказывать существенное влияние на нейрогенную регуляцию гемодинамики. Центральная симпатическая импульсация прогрессивно увеличивается с возрастом, особенно, у женщин, а при наличии ожирения уровень симпатической активности у женщин старшего возраста выше, чем мужчин [14]. Ранее была установлена корреляционная связь между активностью симпатических нервов мышц и уровнем АД у женщин, что становится особенно очевидным после менопаузы [15]. Высокая симпатическая активность у женщин в постменопаузе коррелирует с повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) [16]. Именно повышение ОПСС и сниженная способность сердечного выброса противостоять этим патологическим изменениям напрямую связаны с симпатической активностью. Вероятно, этот феномен обусловлен ригидностью левого желудочка (ЛЖ), что характерно для женщин после менопаузы [16]. Высокая симпатическая активность мышечных нервов в постменопаузе связана и с изменением роли β -адренергических рецепторов. У женщин в постменопаузе, в отличие от молодых женщин, исчезает способность бета-адренорецепторов компенсировать опосредованную норадреналином вазоконстрикцию, что приводит к повышению АД [16]. Остается не вполне ясным — являются ли эти изменения следствием снижения уровня циркулирующих в крови женских половых гормонов или возникают вследствие возрастных изменений.

Симпатический тонус формируется в рострентролатеральном отделе продолговатого мозга, который интегрирует импульсы, поступающие из других отделов головного мозга [17]. Из рострентролатерального отдела продолговатого мозга нервные импульсы проводятся к симпатическим преганглионарным нейронам тораколумбальной части спинного мозга. Далее импульсы передаются по симпатическим нервам к эффекторным органам (сердцу, почкам, надпочечникам и кровеносным сосудам) [17]. РЭ α и β (РЭ α и РЭ β) обнаружены в отделах головного мозга, вовлеченных в центральную регуляцию сердечно-сосудистой системы [18], активация РЭ приводит к подавлению симпатической активности. Экспериментальные исследования доказывают роль РЭ в контроле АД, в частности, введение агонистов РЭ (РЭ β) мышам в перименопаузе предупреждает развитие нейрогенной АГ, индуцированной ангиотензином II [18]. В настоящее время доказано, что по мере увеличения возраста и при наличии ожирения активность симпатической системы у женщин выше, чем у мужчин [15].

Дефицит эстрогенов, относительная гиперандрогения, гиперсимпатикотония, активация РААС, дисфункция эндотелия, нарушение соотношения аль-

достерона и прогестерона, солечувствительность, возникающие в пери- и в постменопаузе, приводят к развитию АГ, ее осложнений и других ССЗ [7].

Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска АГ у женщин в пери- и постменопаузе

Ожирение присутствует не менее, чем у 50% больных АГ и чаще встречается у женщин [19]. Гендерные различия в распределении жировой ткани хорошо известны — общая масса жировой ткани больше у женщин. Менопауза ассоциирована с развитием абдоминального ожирения и инсулинорезистентностью [5]. Wu Y-J, et al. в когортном исследовании Гуанчжоу установили, что при развитии менопаузы у женщин 50 лет и старше больший индекс массы тела и большая окружность талии ассоциированы с более высоким уровнем АД [20]. Накоплению висцерального жира способствует дисбаланс между эстрогенами и андрогенами, характеризующийся гиперандрогенией [21]. Висцеральные адипоциты экспрессируют большое число рецепторов андрогенов в отсутствие эстрогенов, и гиперандрогения способствует развитию именно абдоминального ожирения [21].

Абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность сопровождаются хроническим субклиническим воспалением, гиперлептинемией, а высокий уровень лептина способствует повышению уровня симпатической активности и развитию АГ в постменопаузе [10]. Ожирение и АГ ассоциированы с инсулинорезистентностью и развитием сахарного диабета (СД) 2 типа у женщин в пери- и постменопаузе [7]. Метаболизм глюкозы и липидов находится под контролем эстрогенов и тестостерона. Способствовать развитию инсулинорезистентности после менопаузы может также высокая активность РААС, возникающая вследствие гиперсимпатикотонии [7].

Метаболический синдром (МС). Дефицит эстрогенов или относительное преобладание тестостерона в пери- и постменопаузе не только провоцируют инсулинорезистентность, но и оказывают атерогенное действие на липидный профиль [7]. В перименопаузе у женщин в сыворотке крови существенно повышены уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В [7]. Абдоминальное ожирение, высокое АД, дислипидемия, гипергликемия и инсулинорезистентность являются компонентами МС. В молодом возрасте МС преобладает у мужчин, но в более старшем возрасте чаще встречается у женщин. К факторам, способствующим развитию МС или его компонентов, относятся: повышенный тонус СНС, дисфункция эндотелия и сосудистое воспаление, свойственные пери- и постменопаузе [7]. Несомненно, что МС значительно увеличивает риск СД и риск смерти от ССЗ.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), свойственный больным висцеральным ожирением, особенно, с увеличенной окружностью шеи, является фактором риска развития АГ, но СОАС чаще встречается у мужчин. Вместе с тем риск АГ у женщин выше при меньшей сравнительно с мужчинами тяжести СОАС [22].

Климактерический синдром у женщин в пери- и постменопаузе

У 30-50% женщин АГ возникает до 60 лет, и нередко высокое АД сочетается с различными проявлениями климактерического синдрома (сердцебиение, приливы, головная боль, боли в грудной клетке, утомляемость, нарушения сна) [23]. Наиболее частые симптомы, ассоциированные с менопаузой — вазомоторные [24]. Приливы и ночная потливость беспокоят до 85% женщин и являются кратковременными эпизодами потери тепла [23]. Хирургическая менопауза может также приводить к появлению вазомоторных симптомов непосредственно сразу после оперативного вмешательства. Курение и ожирение могут способствовать более выраженным и длительным вазомоторным симптомам [24]. С перименопаузой ассоциированы и хронические нарушения сна, которые отмечаются у 40-60% женщин в период климактерия [25]. Наряду с СОАС у женщин нередко возникает бессонница, прерывистый сон, вазомоторные симптомы в ночные часы [5]. Вазомоторные симптомы, в частности, приливы, ассоциированы с более частыми пробуждениями ото сна и с более высоким уровнем АД ночью по сравнению с этими показателями у женщин без вазомоторных симптомов [23] и, вероятно, обусловлены дисбалансом автономной нервной системы с преобладанием симпатикотонии. С менопаузой также ассоциированы усталость, раздражительность, головные боли, проблемы с концентрацией внимания и с краткосрочной памятью [25].

Ремоделирование сердца и сосудов у женщин в пери- и постменопаузе

АГ вызывает структурные изменения сердца, среди которых наиболее значимые — гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) и дилатация левого предсердия (ЛП). ГЛЖ чаще встречается у женщин и носит более стойкий характер, чем у мужчин, а также в меньшей степени регрессирует на фоне антигипертензивной терапии [26]. В исследовании Strong Heart Study ГЛЖ обнаружена у 36% женщин среднего возраста и у 23% мужчин аналогичной возрастной группы [26]. Наличие ГЛЖ является независимым фактором риска развития дилатации ЛП и хронической сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ [27]. Этот вид хронической СН особенно часто встречается у женщин старшего возраста (в постменопаузе), с АГ и фибрилляцией предсер-

дий (ФП) [27]. Дилатация ЛП — часто возникающее следствие АГ и ожирения [28]. Размеры ЛП у мужчин несколько больше, чем у женщин, но при АГ наблюдается иная закономерность — дилатация ЛП в большей степени свойственна женщинам с АГ. Особенно эта закономерность присуща женщинам с АГ и ГЛЖ более старшего возраста. В исследовании FATCOR показано, что дилатация ЛП в отсутствии ССЗ при наличии ожирения более свойственна женщинам, чем мужчинам среднего возраста, и женский пол ассоциирован с 2-кратным увеличением риска дилатации ЛП [28]. В пери- и постменопаузе у женщин увеличивается жесткость крупных артерий (особенно, восходящей аорты), а также других сосудов [7]. Это обусловлено утратой вазопротективных свойств артерий в условиях дефицита эстрогенов и прогестерона [10].

ССЗ, ассоциированные с АГ у женщин в пери- и постменопаузе

В 2020г Global Burden of Disease Study подтвердило, что высокое АД — наиболее важный фактор риска смерти у женщин, а большинство смертей обусловлено ССЗ [1]. Наличие АГ в среднем возрасте имеет больше негативных последствий у женщин, чем у мужчин и является несомненным фактором риска развития инфаркта миокарда, когнитивных нарушений и деменции [15].

Инфаркт миокарда и другие заболевания атеросклеротического генеза у женщин возникают в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин, что обусловлено протективным влиянием женских половых гормонов. С наступлением менопаузы, характеризующейся резким снижением уровня эстрогенов и прогестерона, это защитное действие женских половых гормонов исчезает, нередко повышается АД и развивается дислипидемия [24].

Риск инсульта, ФП и СН с сохраненной ФВ ЛЖ у женщин старшего возраста выше, чем у мужчин аналогичного возраста [27, 29]. В исследовании Tromsø Study установлено, что высокое систолическое АД является более значимым предиктором развития ФП у женщин по сравнению с мужчинами [29]. Риск инсульта у женщин возрастает при менее высоких цифрах АД, чем у мужчин, а среди пациентов с ишемическим инсультом у женщин чаще, чем у мужчин, наблюдается АГ, ФП, ожирение и СД 2 типа [30].

ГБ у женщин в пери- и постменопаузе характеризуется:

- высокой распространенностью;
- дефицитом эстрогенов, прогестерона и относительной гиперандрогенией;
- гиперсимпатикотонией;
- повышенной активностью РААС;
- солечувствительностью;

- абдоминальным ожирением, МС;
- климактерическим синдромом (в перименопаузе);
- ГЛЖ и дилатацией ЛП;
- частым развитием ФП (в постменопаузе);
- частым развитием СН с сохраненной ФВ ЛЖ (в постменопаузе).

Антигипертензивная терапия у женщин в пери- и постменопаузе

Эффективность антигипертензивной терапии у женщин в пери- и постменопаузе

Современные рекомендации не подразумевают различных подходов к лечению АГ у женщин и мужчин (за исключением периода беременности у женщин), но, основываясь на результатах исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), подразумевают более интенсивное лечение АГ с достижением систолического АД ≤ 130 мм рт.ст. [31].

Женщинам, как и мужчинам с ГБ, для контроля АД рекомендовано немедикаментозное лечение. Поскольку ГБ у женщин в постменопаузе нередко характеризуется солечувствительностью [10], то снижение потребления поваренной соли имеет особо благоприятное значение для контроля АД именно у женщин этого возраста. В исследовании Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH) установлено, что ограничение потребления натрия вызывает значимое снижение АД только у женщин с ГБ [32]. Снижение избыточного веса, свойственного женщинам в периоде климактерия, увеличение физической активности крайне важно для женщин в пери- и постменопаузе, т.к. не только способствует контролю АГ [10], но и приводит к снижению симпатической активности и предупреждает метаболические нарушения (СД 2 типа, дислипидемию), а также ССЗ атеросклеротического генеза.

Различия в частоте применения основных классов антигипертензивных препаратов у женщин по сравнению с мужчинами установлены ранее. При анализе базы данных Стокгольма (Швеция), включавшей 292428 больных, показано, что женщинам чаще назначались бета-адреноблокаторы при отсутствии ишемической болезни сердца, в то время как мужчинам чаще рекомендовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа при наличии СН и СД [33]. По-видимому, частое назначение бета-адреноблокаторов женщинам при ГБ обусловлено высокой активностью СНС и связанной с ней синусовой тахикардией, возникающей при наличии климактерических расстройств и ожирения, что свойственно многим женщинам с ГБ в пери- и в ранней постменопаузе. Вместе с тем назначение бета-адреноблокаторов не оправдано при ГБ в отсутствие определенных показаний (стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда, хронической СН

и суправентрикулярных аритмий) [31]. Это ограниченное применение бета-адреноблокаторов обусловлено негативными метаболическими последствиями длительной терапии этими препаратами (увеличение веса, повышение риска развития СД 2 типа и дислипидемии), особенно у больных с ожирением и МС [31]. Метаанализ BP Lowering Treatment Trialists' Collaboration, включавший 31 исследование и >190 тыс. пациентов, продемонстрировал сопоставимое снижение АД у пациентов обоего пола на фоне лечения иАПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II 1 типа, блокаторами медленных кальциевых каналов, диуретиками и бета-адреноблокаторами [34]. Вместе с тем в исследовании MESA показано, что пожилые женщины реже, чем мужчины, достигают целевого уровня АД [35].

Нежелательные эффекты антигипертензивной терапии у женщин в пери- и постменопаузе

В целом нежелательные эффекты фармакотерапии ГБ у женщин встречаются чаще, чем у мужчин. У женщин с АГ чаще наблюдаются гипонатриемия, гипокалиемия и нарушения ритма при применении диуретиков, отеки при использовании блокаторов кальциевых каналов и кашель на фоне применения иАПФ [15, 36]. В климактерическом периоде у женщин особенно часто встречаются побочные эффекты применения блокаторов кальциевых каналов подкласса дигидропиридинов (головная боль, гиперемия лица, увеличение частоты приливов, отеки нижних конечностей) [36].

Учитывая особенности патогенеза ГБ у женщин в пери- и в постменопаузе (высокая активность СНС, наличие абдоминального ожирения, МС), нередко встречающиеся нежелательные явления на фоне терапии основными классами антигипертензивных препаратов, и тот факт, что у женщин реже достигается целевой уровень АД, необходим поиск альтернативных комбинаций фармакотерапии ГБ у женщин в климактерическом периоде. Исходя из этого, следует обратить внимание на селективные агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов.

Агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов у женщин с ГБ в пери- и постменопаузе

Препараты центрального действия, к которым относятся селективные агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов, снижают активность СНС [37]. Селективные агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов, расположенных в ростровентролатеральном отделе продолговатого мозга, эффективно снижают высокое АД и в отличие от других препаратов центрального действия обычно хорошо переносятся пациентами, редко вызывая сухость во рту и седативный эффект [38]. В отечественной практике лечения больных АГ широко используется один из представителей этого класса препаратов — моксонидин.

Моксонидин, снижая активность СНС [39], восстанавливает баланс между симпатической и пара-

симпатической нервной системой, возможно, выполняя функцию вегетативной коррекции. Положительное влияние на вегетативную нервную систему осуществляется с помощью воздействия на имидазолиновые рецепторы, расположенные в *nucleus reticularis lateralis* (ретикулярной формации) продолговатого мозга [40]. Оценивать активность симпатической системы в клинической практике сложно, один из простых показателей, характеризующих гиперактивацию этой системы — ЧСС. Моксонидин снижает повышенную ЧСС [41], что имеет особое значение для женщин с ГБ в перименопаузе, т.к. у этих больных нередко наблюдается синусовая тахикардия, особенно на фоне абдоминального ожирения. Легкий седативный эффект, свойственный моксонидину, также уменьшает проявления климактерического синдрома, присущего женщинам в этом периоде [41]. Назначение моксонидина на ночь улучшает сон, что особенно важно для женщин с климактерическим синдромом. Добавление моксонидина к дигидропиридиновым блокаторам медленных кальциевых каналов позволяет уменьшить негативные последствия, ассоциированные с активацией СНС, наблюдаемой на фоне лечения этими препаратами.

Исследования, выполненные ранее, показали, что терапия моксонидином, наряду с эффективным снижением высокого АД, ассоциируется с уменьшением избыточной массы тела, повышением чувствительности к инсулину, устранением лептинорезистентности, улучшением показателей липидного и углеводного обмена [39, 42, 43], что может быть дополнительным аргументом в пользу выбора этого препарата у женщин в перименопаузе и в постменопаузе. В частности, в исследовании ALMAZ установлено, что моксонидин оказывает положительное влияние на гомеостаз глюкозы и наиболее значимыми эти изменения были у больных с ЧСС выше 80 уд./мин, что характерно для пациентов с симпатикотонией [43]. Особое значение имеет тот факт, что, как было показано в исследовании ALMAZ, улучшение чувствительности к инсулину было сопоставимо с эффектом метформина и наиболее выражено у пациентов с высоким уровнем симпатической активности [43].

Органопротективные свойства моксонидина продемонстрированы в ряде проспективных когортных исследований. В частности, в работе Бахшалиева А. Б. и др. показано, что терапия моксонидином у женщин с АГ и климактерическим синдромом приводит к снижению показателя индекса массы миокарда ЛЖ [41]. Отмечено благоприятное изменение других параметров, характеризующих структуру и функцию сердца: уменьшение объема ЛП и параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ (IVRT, E/A) [42]. Моксонидин уменьшает сосудистую жесткость, снижая пульсовое АД у женщин с МС в пост-

менопаузе [42]. Моксонидин оказывает и благоприятное влияние на показатели, характеризующие функциональное состояние почек у женщин с МС в пери- и постменопаузе, снижая степень альбуминурии и повышая эффективный почечный плазмоток [44].

Эффективность терапии моксонидином. Прямые сопоставления моксонидина и препаратов других классов не выявили различий в антигипертензивной эффективности [45]. Моксонидин доказал свой эффект у женщин с ГБ в перименопаузе и в ранней постменопаузе, которым свойственна высокая симпатическая активность, препарат также отчетливо снижал АД у больных с МС [41, 42, 46]. В многонациональном открытом наблюдательном исследовании MERSY, в котором изучалась эффективность и безопасность моксонидина у 5603 больных с неконтролируемой АГ и МС, установлено, что терапия моксонидином приводит к значительному снижению АД, однако у женщин в постменопаузе АД снижалось в несколько меньшей степени по сравнению с динамикой этого показателя у больных до наступления постменопаузы [38].

В соответствии с современными рекомендациями по лечению больных с АГ большинству пациентов с высоким АД показана комбинированная терапия, в состав которой, как правило, следует включать блокатор РААС и блокатор медленных кальциевых каналов или тиазидовый/тиазидоподобный диуретик [31]. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии, в состав которой входит моксонидин, также доказана [47]. Следует отметить, что моксонидин можно сочетать с антигипертензивными препаратами любых классов. В частности, применение моксонидина в сочетании с периндоприлом и метформином у больных с АГ и предиабетом обеспечивало антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимый с таковым на фоне терапии периндоприлом, индапамидом и амлодипином [47]. Вместе с тем комбинация периндоприла, моксонидина и метформина может быть предпочтительным вариантом фармакотерапии у больных АГ с предиабетом, благодаря наличию положительных метаболических эффектов такой комбинации [47].

В работе Недогоды С. В. и др. проведена оценка антигипертензивного эффекта нефиксированной комбинации (периндоприл и моксонидин) в достижении целевого АД <130/80 мм рт.ст. и дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ и МС на фоне предшествующей неэффективной комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии [39]. Через 24 нед. терапии моксонидином в сочетании с периндоприлом целевое АД <130/80 мм рт.ст. достигнуто у 64,7% при дозе моксонидина 0,4 мг/сут. и у 63,6% — при дозе 0,6 мг/сут. При этом скорость распространения пульсовой волны снизилась, что

характеризует обратное ремоделирование сосудов и уменьшение их жесткости [39].

Следует отметить, что при наличии выраженных проявлений климактерического синдрома и при отсутствии противопоказаний для назначения менопаузальной гормональной терапии, сочетание 17 β -эстрадиола и дигидрогестерона с моксонидином у женщин с ГБ не снижало антигипертензивную эффективность препарата и сопровождалось уменьшением ОПСС и ГЛЖ [41].

В исследовании MERSY, включавшем 5603 пациента, из которых 1856 женщин в постменопаузе, было показано, что переносимость моксонидина была хорошей, отмена препарата в связи с побочными явлениями понадобилась лишь 1,1% больных [38]. Терапия моксонидином у 87,5% женщин с АГ и климактерическим синдромом в перименопаузе сопровождается значительным улучшением качества жизни: улучшением качества ночного сна и эмоционального состояния, что, наряду с нормализацией АД, приводит к повышению физической активности [46]. У большинства пациенток, получавших моксонидин, уменьшилась частота приливов, вестибулопатий, плаксивости, головных болей [41].

Моксонидин успешно применяется и в неотложной медицинской практике для лечения неконтролируемой АГ в случае резкого повышения АД. При этом эффективность моксонидина выше у пациентов с гиперсимпатикотонией по сравнению с больными без признаков повышения симпатической активности [48]. Необходимо подчеркнуть, что средний возраст больных АГ в исследовании Руксина В. В. и др. ставил 66,8 лет и большинство пациентов (80%) составляли женщины. Следует отметить, что оригинальный моксонидин быстрее и эффективнее снижает высокое АД, чем генерический препарат. Через 30 мин после однократного приема оригинального моксонидина у пациентов с гиперсимпатикотонией АД было существенно ниже, чем на фоне приема генерика [48]. Эти отличия в скорости наступления клинического эффекта могут быть обусловлены различиями фармакокинетики оригинального моксонидина и генериков этого препарата, установленными Раменской Г. В. и др. [49].

Анализ рутинной клинической практики, проведенный в рамках международного исследования STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension), показал, что в Российской Федерации частота назначения агонистов имидазолиновых рецепторов выше, чем в других странах, участвовавших в исследовании [50]. Обычно агонисты имидазолиновых рецепторов назначали в составе 3-й линии терапии, но в Российской Федерации, в сравнении с другими странами-участницами исследования, чаще были рекомендованы в составе 2-й линии

терапии (48% и 21%) или в качестве монотерапии (15% и 5%) [50]. Нередко агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов в составе двойной терапии комбинировали с иАПФ [50].

Терапия моксонидином у женщин с ГБ в перименопаузе:

- эффективно снижает высокое АД;
- сочетается с любым классом антигипертензивных препаратов;
- сочетается с менопаузальной гормональной терапией;
- снижает гиперсимпатикотонию;
- снижает избыточный вес, инсулинорезистентность;
- благоприятно влияет на органы-мишени: уменьшает ГЛЖ, сосудистую жесткость;
- улучшает качество жизни — уменьшает проявления климактерического синдрома.

Заключение

Распространенность АГ у женщин значительно увеличивается в перименопаузе, в какой-то степени это связано со снижением уровня эстрогенов, прогестерона и относительным избытком андрогенов. Гормональный дисбаланс способствует повышению активности СНС, РААС, развитию сочувствительности, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и МС. ГБ после менопаузы у женщин характеризуется развитием ремоделирования сердца (гипертрофии миокарда ЛЖ, диастоли-

ческой дисфункции, дилатации ЛП) и сосудов (повышения ОПСС, увеличения сосудистой жесткости) и ассоциированных с этими нарушениями осложнений (ФП, СН с сохраненной ФВ ЛЖ).

Антигипертензивная терапия блокаторами кальциевых каналов, тиазидовыми диуретиками и иАПФ у женщин нередко сопровождается нежелательными эффектами, что требует особых подходов в лечении этих больных. Использование агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидина у женщин, в т.ч. в перименопаузе, особенно при наличии абдоминального ожирения, МС в составе комбинированной терапии оправдано, т.к. наряду с отчетливым антигипертензивным эффектом приводит к снижению активности СНС, избыточной массы тела, инсулинорезистентности, улучшению качества жизни — уменьшению степени выраженности климактерических расстройств, а также к замедлению прогрессирования поражения органов-мишеней — сердца и сосудов. Агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов рекомендованы для использования у пациентов с АГ в сочетании с МС или ожирением в комбинации с другими антигипертензивными препаратами [31], т.к. им присущ положительный метаболический плейотропный эффект.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Srivatharajah K, Abramson BL. Hypertension in menopausal women: The effect and role of estrogen. *Menopause*. 2019;26:428-30. doi:10.1097/GME.0000000000001304.
3. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕРФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
4. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1988;78:676-9. doi:10.2105/AJPH.78.6.676.
5. Marlatt KL, Pitynski-Miller DR, Gavin KM, et al. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition. *Obesity*. 2022;30:14-27. doi:10.1002/oby.23289.
6. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;135:74-9. doi:10.1016/j.maturitas.2020.03.006.
7. Maas AHEM, Rosano G, Cirkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: A consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42:967-84. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044.
8. Menopause Terminology — International Menopause Society. <https://www.imsociety.org/education/menopause-terminology/>. Accessed 20 (Feb 2023).
9. Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G. Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:20420188211013917. doi:10.1177/20420188211013917.
10. Viskauskas B, Kilanowski-Doroh I, Ogola BO, et al. Estrogen-mediated mechanisms in hypertension and other cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2022;1-10. doi:10.1038/S41371-022-00771-0.
11. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:185-201. doi:10.1038/NRNEPH.2017189.
12. Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometchnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric*. 2010;13:307-13. doi:10.3109/13697131003624649.
13. Barris CT, Faulkner JL, De Chantemèle EJB. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Women. *Hypertension*. 2023;80:268-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17952.
14. Philbois SV, Facioli TP, Gastaldi AC, et al. Important differences between hypertensive middle-aged women and men in cardiovascular autonomic control—a critical appraisal. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):1-9. doi:10.1186/s13293-020-00355-y.
15. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:4777-88. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC470.
16. Hart ECJ, Charkoudian N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: Influences of sex and aging. *Physiology*. 2014;29:8-15. doi:10.1152/physiol.00031.2013.
17. Silvani A, Calandra-Buonaura G, Dampney RAL, et al. Brain-heart interactions: Physiology and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2016;374(2067):20150181. doi:10.1098/rsta.2015.0181.
18. Milner TA, Contoreggi NH, Yu F, et al. Estrogen receptor β contributes to both hypertension and hypothalamic plasticity in a mouse model of peri-menopause. *Journal of Neuroscience*. 2021;41:5190-205. doi:10.1523/JNEUROSCI.0164-21.2021.
19. de Simone G, Mancusi C, Izzo R, et al. Obesity and hypertensive heart disease: focus on body composition and sex differences. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:79. doi:10.1186/s13098-016-0193-x.
20. Wu Y-J, Jiang C-Q, Zhu T, et al. Obesity indicators as mediators of the association between age at menopause and blood pressure values. *Hypertens Res*. 2023;1-10. doi:10.1038/s41440-023-01184-3.
21. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites*. 2022;12(10):954. doi:10.3390/metabo12100954.
22. Bautres FA, Hertegonne KB, Pevernagie D, et al. Sex differences in the association between arterial hypertension, blood pressure, and sleep apnea in the general population. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021;17:1057-66. doi:10.5664/jcsm.9142.

23. Jackson EA, el Khoudary SR, Crawford SL, et al. Hot Flash Frequency and Blood Pressure: Data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health*. 2016;25:1204-9. doi:10.1089/jwh.2015.5670.
24. Rees M, Abernethy K, Bachmann G, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2022;158:70-7. doi:10.1016/j.maturitas.2021.12.001.
25. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause — Global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:199-215. doi:10.1038/nrendo.2017180.
26. de Simone G, Devereux RB, Izzo R, et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: The strong heart study. *J Am Heart*. 2013;2(3):e000144. doi:10.1161/JAHA.113.000144.
27. Savarese G, Stoffo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:100-16. doi:10.1038/s41569-021-00605-5.
28. Halland H, Lønnebakken MT, Pristaj N, et al. Sex differences in subclinical cardiac disease in overweight and obesity (the FATCOR study). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:1054-60. doi:10.1016/j.numecd.2018.06.014.
29. Espnes H, Ball J, Løchen ML, et al. Sex-Specific Associations between Blood Pressure and Risk of Atrial Fibrillation Subtypes in the Tromsø Study. *J Clin Med*. 2021;10:1514. doi:10.3390/JCM10071514.
30. Chen M-Q, Shi W-R, Wang H-Y, et al. Differences of Combined Effects Between Hypertension and General or Central Obesity on Ischemic Stroke in a Middle-Aged and Elderly Population. *Clin Epidemiol*. 2021;13:197-206. doi:10.2147/CLEP.S295989.
31. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
32. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *New England Journal of Medicine*. 2001;344:3-10. doi:10.1056/nejm200101043440101.
33. Wallentin F, Wettermark B, Kahan T. Drug treatment of hypertension in Sweden in relation to sex, age, and comorbidity. *J Clin Hypertens*. 2018;20:106-14. doi:10.1111/jch.13149.
34. Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J*. 2008;29:2669-80. doi:10.1093/eurheartj/ehn427.
35. Osude N, Durazo-Arvizu R, Markossian T, et al. Age and sex disparities in hypertension control: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Prev Cardiol*. 2021;8:100230. doi:10.1016/j.ajpc.2021.100230.
36. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, et al. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:1-7. doi:10.1007/s11883-018-0716-z.
37. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:1367-75. doi:10.1111/EJC.12553.
38. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013. doi:10.1155/2013/541689.
39. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Non-fixed combination perindopril+moxonidine for blood pressure control in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(2):20814. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(2):20814. doi:10.17116/kardio202114021208.
40. Bousquet P, Hudson A, Garcia-Sevilla JA, et al. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacol Rev*. 2020;72:50-79. doi:10.1124/PR.118.016311.
41. Bakhshaliev AB, Sabzalieva GM, Dzhakhangirov TS. An imidazoline receptor agonist, moxonidine, in optimization of arterial hypertension treatment among postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):37-44. (In Russ.) Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М., Джухангиров Т.Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(1):37-44.
42. Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova EA, et al. Pleiotropic effects of moxonidine. *Arterial Hypertension*. 2010;16(4):351-5. (In Russ.) Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Плейотропные эффекты моксонидина. Артериальная гипертензия. 2010;16(4):351-5. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-351-355.
43. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:456-65. doi:10.1111/J.1463-1326.2006.00606.X.
44. Trusov VV, Aksekov KV, Chernyshova TE. Moxonidine for arterial hypertension treatment in menopausal women with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(4):13-9. (In Russ.) Трусов В.В., Аксенов К.В., Чернышова Т.Е. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(4):13-9.
45. 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;112:315-22. doi:10.1055/S-2004-820915.
46. Podzolkov VI, Mozharova LG, Khomitskaya YuV. Arterial hypertension in women with climacteric syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(5):83-8. (In Russ.) Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(5):83-8.
47. Skibitskiy VV, Gutova SR, Fendrikova AV, et al. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Prediabetes. *Kardiologiya*. 2020;60(4):10-7. (In Russ.) Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. и др. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. Кардиология. 2020;60:10-7. doi:10.18087/CARDIO.2020.4.N1112.
48. Rukhin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic Hypertension*. 2015;12(2):8-12. (In Russ.) Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. Системные гипертензии. 2015;12(2):8-12.
49. Ramenskaya GV, Shokhin IE, Garonova NI, et al. Assessment of in Vitro Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):951-7. (In Russ.) Раменская Г.В., Шохин И.Е., Галонova Н.И. и др. Оценка in vitro сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):951-7. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957.
50. Konradi AO, Zvartau NE, Chazova IE, et al. Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(4):440-8. (In Russ.) Конради А.О., Звартау Н.Э., Чазова И.Е. и др. Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT. Терапевтический архив. 2021;93(4):440-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200818.