



## Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения

Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С., Жернакова Ю. В., Новикова Т. Н., Тапильская Н. И., Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Скибицкий В. В., Чумакова Г. А.

Существенная роль в развитии и эволюции артериальной гипертензии у женщин принадлежит половым гормонам. Дефицит эстрогенов и относительная гиперандрогения, свойственные пери- и постменопаузе, являются звеньями патогенеза гипертонической болезни в этом периоде жизни женщины и сопровождаются повышением активности симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, солечувствительностью, развитием абдоминального ожирения, метаболического синдрома, гипертрофии левого желудочка, дилатации левого предсердия с высоким риском развития фибрилляции предсердий, инсульта и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. В статье рассмотрены подходы к терапии женщин в период пери- и постменопаузы основными классами антигипертензивных препаратов, их эффективность и переносимость, определены возможности менопаузальной гормональной терапии. Особое внимание уделено механизму действия селективного агониста I1-имидазолиновых рецепторов моксонидину, который показал свою эффективность, благоприятное влияние на метаболизм, что показано в исследованиях препарата в виде монотерапии, в составе комбинированной антигипертензивной терапии и в сочетании с менопаузальной гормональной терапией. В статье отражено консолидированное экспертное мнение.

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

**Отношения и деятельность:** нет.

Полякова Е. А. \* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Жернакова Ю. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, Учёный секретарь института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ "НМИЦК" им. акад. И. Е. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-7895-9068, Новикова Т. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, зам. директора Института сердца и сосудов по клинической работе ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-

0003-4655-0297, Тапильская Н. И. — д.м.н., профессор, зав. отделом репродуктологии ФГБНУ НИИ АГР им. Д. О. Отта, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-5309-0087, Ткачева О. Н. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., директор ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, зав. кафедрой болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Остроумова О. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Краснодар, ORCID: 0000-0002-4855-418X, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[polyakova\\_ea@yahoo.com](mailto:polyakova_ea@yahoo.com)

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, МС — метаболический синдром, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, ОТ — окружность талии, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, СОАС — синдром obstructive апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 11.12.2023

Принята к публикации 13.12.2023



**Для цитирования:** Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С., Жернакова Ю. В., Новикова Т. Н., Тапильская Н. И., Ткачева О. Н., Остроумова О. Д., Скибицкий В. В., Чумакова Г. А. Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5729. doi:10.15829/1560-4071-2024-5729. EDN ZMRSIM

## Hypertension in peri- and postmenopausal women: mechanisms, management, observation

Polyakova E. A., Konradi A. O., Baranova E. I., Galyavich A. S., Zhernakova Y. V., Novikova T. N., Tapilskaya N. I., Tkacheva O. N., Ostroumova O. D., Skibitsky V. V., Chumakova G. A.

An important role in the development and evolution of hypertension in females is applied to sex hormones. Estrogen deficiency and hyperandrogenism, characteristic of peri- and postmenopause, are links in the pathogenesis of hypertension in this period of a woman's life and are accompanied by an increase in sympathetic

nervous system activity, renin-angiotensin-aldosterone system activation, salt sensitivity, abdominal obesity and metabolic syndrome, left ventricle hypertrophy, left atrial dilatation with a high risk of atrial fibrillation, stroke and heart failure development. The paper discusses antihypertensive therapy during peri- and

postmenopause, effectiveness and tolerability of different drug classes. Special attention is paid to the mechanism of action of selective I1-imidazoline receptor agonist moxonidine, which in women during this period both effectively reduces high blood pressure and has a beneficial metabolic effect, what is documents in studies of monotherapy, combined antihypertensive therapy with major classes and in combination with menopausal hormone therapy. The paper presents the joint expert opinion concerning above mentioned issues.

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

**Relationships and Activities:** none.

Polyakova E. A.\* ORCID: 0000-0002-3231-6152, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Galyavich A. S.

ORCID: 0000-0002-4510-6197, Zhernakova Y. V. ORCID: 0000-0001-7895-9068, Novikova T. N. ORCID: 0000-0003-4655-0297, Tapilskaya N. I. ORCID: 0000-0001-5309-0087, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

\*Corresponding author: polyakova\_ea@yahoo.com

**Received:** 11.12.2023 **Accepted:** 13.12.2023

**For citation:** Polyakova E. A., Konradi A. O., Baranova E. I., Galyavich A. S., Zhernakova Y. V., Novikova T. N., Tapilskaya N. I., Tkacheva O. N., Ostroumova O. D., Skibitsky V. V., Chumakova G. A. Hypertension in peri- and postmenopausal women: mechanisms, management, observation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5729. doi:10.15829/1560-4071-2024-5729. EDN ZMRSIM

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди мужчин и женщин [1-3]. Недавние эпидемиологические исследования, проведенные в Российской Федерации, показали, что ведущей причиной смерти является артериальная гипертензия (АГ), а ее распространенность у взрослого населения составляет >40% [3]. Старение как у мужчин, так и у женщин характеризуется повышением артериального давления (АД), но этот процесс у женщин происходит значительно быстрее, чем у мужчин, особенно после 60 лет, а распространенность АГ у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин того же возраста [4, 5]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2, распространенность АГ в России у женщин в возрасте 25-64 года составляет 39,9% [3]. 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 АД [2].

*"Эффективное лечение АГ у женщин может привести к снижению сердечно-сосудистой смертности на 38%.*

*Женщины без АГ живут на 5 лет дольше, чем имеющие высокое АД".*

Менструальный цикл является одним из важнейших показателей здоровья женщины и его регулярность может меняться в зависимости от стадии репродуктивного старения. Рабочая группа по изучению стадий старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW) выделяет три стадии репродуктивного старения: репродуктивная стадия, менопаузальный переход и постменопауза [6].

**Менопаузальный переход** — характеризуется нарушением регулярности менструальных циклов, являю-

щимся отражением вариабельности гормональной секреции и овуляторной функции<sup>1</sup> [6].

**Менопауза** — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной активности и "выключением" репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации<sup>1</sup> [6].

**Перименопауза** — включает период менопаузального перехода +1 год после последней менструации. Перименопауза начинается с нарушения регулярности менструального цикла ("фаза менопаузального перехода") и длится до 1 года после полного прекращения менструаций. Эта фаза репродуктивного старения может наступать в широком возрастном диапазоне (от 42 до 58 лет) и длится от 4 до 8 лет<sup>1</sup> [6].

**Постменопауза** — период жизни после последней менструации<sup>1</sup> [6].

**Климактерический синдром** — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма<sup>1</sup>.

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% доверительный интервал 48,3-49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин, в РФ он находится в диапазоне от 49 до 51 года. Распространенность климактерических симптомов вариативна и зависит от ряда обстоятельств<sup>1</sup> [6].

Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в перименопаузе и первые годы постменопаузы. Вазомоторными симптомами страдают до 80% женщин в перименопаузе [7]. Нарушения сна встречаются в 39-47% у женщин в перименопаузе и в 35-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации МЗ РФ "Менопауза и климактерическое состояние у женщины" 2021, [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/117_2).

60% в постменопаузе [8]. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в РФ остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [9].

#### **Классификация менопаузы**

*По времени наступления выделяют:*

1. преждевременную менопаузу или преждевременную недостаточность яичников (до 40 лет),
2. раннюю (40–44 лет),
3. своевременную (45–55 лет),
4. позднюю (старше 55 лет)<sup>1</sup>.

*По причине наступления выделяют естественную и ятрогенную (в т.ч. хирургическую) менопаузу<sup>1</sup>.*

Развившееся в результате менопаузы состояние гипергонадотропного гипогонадизма характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейrogормонов, инволютивными и атрофическими процессами в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях [10]. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин<sup>1</sup> [6]. В России возраст наступления менопаузы у большинства женщин колеблется от 49 до 51 года<sup>1</sup> и, следовательно, в условиях увеличивающейся продолжительности жизни, значительная часть жизни женщин происходит в условиях постменопаузы. Кроме того, нередко естественная или искусственная менопауза наступает в более раннем возрасте. Ранняя менопауза (до 45 лет) характеризуется более высоким риском АГ у женщин по сравнению с риском АГ при более поздней менопаузе, независимо от индекса массы тела, курения и применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [6, 11]. Эти эпидемиологические данные косвенно свидетельствуют о влиянии половых гормонов и репродуктивного статуса на уровень АД и риск АГ.

Дефицит эстрогенов, возникающий в перимено- и постменопаузе, может сопровождаться климактерическим синдромом, снижающим качество жизни женщин и способствующим развитию соматической патологии, в т.ч. остеопороза и ССЗ [9, 11, 12], среди которых наиболее частое — АГ [3, 5]. Значительное повышение АД после наступления менопаузы может быть связано с влиянием гормонального дисбаланса на активность симпатической нервной системы (СНС), сосудистый тонус, сосудистую жесткость и метаболические параметры [12]. Подходы к лечению гипертонической болезни (ГБ) в перимено- и постменопаузе так или иначе должны быть связаны с особенностями патогенеза заболевания в этом периоде жизни женщин.

#### **Особенности патогенеза АГ у женщин в перимено- и постменопаузе**

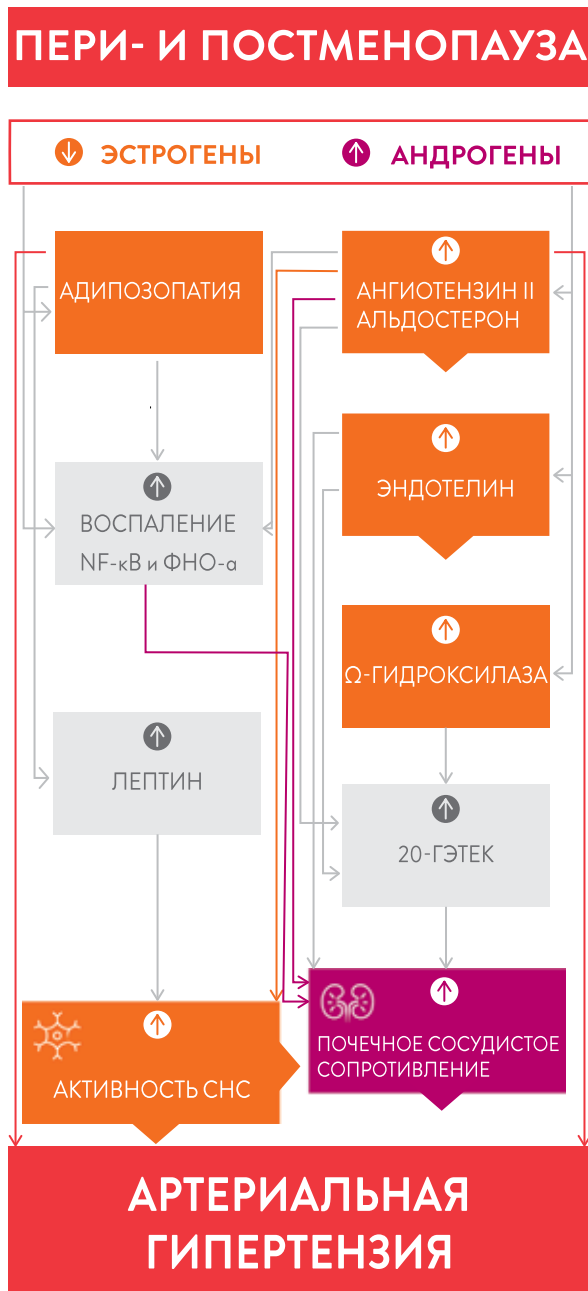
АГ в перимено- и постменопаузе является одним из наиболее важных, но модифицируемых факто-

ров риска развития ССЗ, ее патогенез имеет свои особенности. Несмотря на универсальность эндокринных сдвигов в ходе репродуктивного старения женщин, отдельные стадии этого процесса могут отличаться по своей продолжительности и сопровождаться различными специфическими симптомами и системными нарушениями: эндотелиальной дисфункцией, формированием неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска (ССР) вследствие развития висцерального ожирения, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, а также саркопенией, потерей костной массы и др. [11, 13]. Наблюдаемое в эпидемиологических исследованиях увеличение частоты АГ у женщин в перимено- и постменопаузе связано с гормональными изменениями, возникающими в этот период и ассоциированными с утратой вазопротективных свойств эстрогенов, относительной гиперандрогенией, низким уровнем прогестерона, увеличением жировой массы тела, хроническим воспалением, повышением активности СНС и снижением экскреции натрия [4, 6, 14].

*"...увеличение частоты АГ у женщин в перимено- и постменопаузе связано с гормональными изменениями..."*

Известно несколько патогенетических путей, ответственных за повышение АД у женщин в период перимено- и постменопаузы (рис. 1) [4, 15, 16].

**Снижение уровня эстрогенов** ассоциировано с более высоким уровнем АД в перимено- и постменопаузе. Период менопаузы ассоциирован с двукратным увеличением риска АГ с поправкой на возраст и индекс массы тела. Эстрогены, благодаря своему действию на рецепторы, влияют на эндотелиальный гомеостаз. Вазо- и цитопротективное действие эстрогенов реализуется путем высвобождения оксида азота, снижения количества активных форм кислорода, увеличения продукции простагландинов, уменьшения фиброза за счет ингибирующего воздействия на про-фибротические гены и стимуляцию неоангиогенеза [16]. 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) [7, 12]. Исследования на животных показали, что эстрадиол снижает уровень рецепторов ангиотензина I типа и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [16], тем самым снижая активность РААС и вероятность последующей вазоконстрикции. В период постменопаузы низкий уровень эстрогенов ассоциирован с активацией РААС и СНС, а также со



**Рис. 1.** Схема потенциальных механизмов развития АГ в пери- и постменопаузе (адаптировано из [16]).

**Сокращения:** СНС — симпатическая нервная система, NF-κB — ядерный транскрипционный фактор κB, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, 20-ГЭТЕК — 20-гидроксиэкозатетраеновые кислоты.

сниженной биодоступностью оксида азота<sup>1</sup>. Дефицит эстрогенов в постменопаузе также сопровождается повышением содержания эндотелина-1 в плазме крови. Эндотелин-1 способствует развитию оксидативного стресса [15]. Следовательно, в постменопаузе на фоне дефицита эстрогенов синтез мощных вазоконстрикторов — ангиотензина II, эндотелина-1 и катехоламинов повышается, а вазодилаторов — NO и простагландинов снижается [17].

**Относительная гиперандрогения**, наряду с дефицитом эстрогенов, свойственна постменопаузе, т.к. яичники продолжают продуцировать андрогены в течение нескольких лет после менопаузы [17]. Тестостерон оказывает прогипертензивное действие и обуславливает более высокий уровень ССЗ у женщин после наступления менопаузы, что в определенной степени связано с активацией РААС [7, 13]. Кроме этого, изменение баланса андрогенов и эстрогенов у женщин в постменопаузе сопровождается гиперэкспрессией 20-гидроксиэкозатетраеновых кислот, влияющих на синтез некоторых подтипов ω-гидроксилаз и активацию ядерного транскрипционного фактора NF-κB, с последующими вазоконстрикцией, дисфункцией эндотелия и развитием АГ [16].

**Низкий уровень прогестерона.** Прогестерон предупреждает задержку натрия и противодействует натрий-задерживающему влиянию эстрогенов [18]. 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 [14]. При этом нередко возникают симптомы, обусловленные преходящей задержкой жидкости в организме (отеки кистей рук, нижних век, стоп) [14].

**Гиперактивация СНС** является центральным патогенетическим звеном развития АГ [17]. Регуляция тонуса СНС происходит в ростровентrolатеральном отделе продолговатого мозга, который интегрирует импульсы, поступающие из других отделов головного мозга [16]. Из ростровентrolатерального отдела продолговатого мозга нервные импульсы проводятся к симпатическим преганглионарным нейронам тораколюмбальной части спинного мозга. Далее импульсы передаются по симпатическим нервам к эффекторным органам (почкам, надпочечникам, сердцу и кровеносным сосудам) [16]. Известно, что в этих отделах головного мозга экспрессируются рецепторы эстрогенов, а их активация приводит к подавлению симпатической активности. Экспериментальные исследования доказывают роль эстрогенов в контроле АД, в частности, введение агонистов рецепторов эстрогенов типа β мышам в менопаузе предупреждает развитие нейрогенной АГ, индуцированной ангиотензином II [19]. Вместе с тем с наступлением менопаузы центральная симпатическая импульсация увеличивается, особенно при наличии сопутствующего ожирения, и в большей степени, чем у мужчин того же возраста [15]. Исследования региональной секреции норадреналина показали повышенное высвобождения нейротрансмиттеров в стволе головного мозга, что подтверждает гипотезу о высокой роли центральной нервной системы в эфферентной симпатической стимуляции [16]. У пациентов с ГБ отмечается повышенная мышечная симпатическая

активность периферических нервов и увеличение высвобождения норадреналина симпатическими нервными окончаниями сердца и почек [17]. Так, активация эфферентных симпатических нервов почек сопровождается задержкой натрия, снижением почечного кровотока, повышением секреции ренина с последующей активацией РААС, а у женщин в постменопаузе высокая симпатическая активность коррелирует с повышением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) [18]. Именно повышение ОПСС и сниженная способность сердечного выброса противостоять этим патологическим изменениям напрямую связаны с симпатической активностью и ригидностью левого желудочка (ЛЖ), что характерно для женщин в постменопаузе [15]. Ранее также была установлена прямая связь между активностью симпатических нервов поперечнополосатой мускулатуры и уровнем АД у женщин, что становится особенно очевидным в постменопаузе [16]. В свою очередь, высокая симпатическая активность мышечных нервов в постменопаузе связана и с изменением роли  $\beta$ -адренергических рецепторов. У женщин в постменопаузе, в отличие от женщин в репродуктивном периоде, снижается способность  $\beta$ -адренорецепторов компенсировать опосредованную норадреналином вазоконстрикцию, что приводит к повышению АД [20]. Остается не вполне ясным — являются ли эти изменения следствием снижения уровня циркулирующих в крови женских половых гормонов или возникают ввиду иных метаболических изменений и ожирения, проявляющихся с возрастом.

**Адиопозопатия** неразрывно связана с прогрессированием висцерального ожирения, сопровождается анатомическими и функциональными аномалиями адипоцитов и с высокой частотой сопутствует женщинам в пери- и в постменопаузе. Избыточное содержание белой жировой ткани ассоциировано с дисбалансом синтеза протективных, атерогенных и провоспалительных адипоцитокинов, в частности с повышением концентрации лептина и снижением уровня адипонектина пропорциональными степени ожирения [21]. В свою очередь, гиперлептинемия, стимулируя СНС посредством активации рецепторов меланокортина-4 в гипоталамусе [16], является одной из причин повышения АД. В эксперименте установлено, что блокада данных рецепторов снижает АД у крыс с ожирением [19]. Установлено, что в постменопаузе женщины с ГБ и ожирением имеют значительно более высокие уровень лептина в крови и активность СНС, чем в пременопаузе [13]. Ожирение является одним из компонентов метаболического синдрома (МС), также включающего резистентность к инсулину, гипергликемию или сахарный диабет (СД) 2 типа, дислипидемию и гиперлептинемию, которые также могут вносить вклад в патогенез АГ [22].

**Инсулинорезистентность** приводит к формированию АГ, т.к. способствует активации СНС. У таких пациентов повышается чувствительность гладкомышечных клеток кровеносных сосудов к прессорному воздействию норадреналина и ангиотензина, т.к. механизмы трансмембранного транспорта ионов нарушаются, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации натрия и кальция [23]. Вазоконстрикция при гиперинсулинемии усиливается также за счет повышенной выработки эндотелием таких вазопрессоров, как эндотелин-1 и тромбоспан А2, и снижения синтеза NO и простациклина, способствующих вазодилатации [16]. 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 способствуя усилению и закреплению гипертензивных реакций [15].

**Хроническое воспаление**, определяемое как увеличение уровня фактора некроза опухоли-альфа и воспалительных интерлейкинов, таких как интерлейкин-6, также является частым проявлением у женщин в пери- и постменопаузе, особенно при сопутствующем висцеральном ожирении, как было упомянуто выше, и ассоциируется с активацией РААС, повышением ОПСС и АГ [24]. Наряду с этим, совокупность увеличения содержания фактора некроза опухоли-альфа, ангиотензина II, эндотелина-1, 20-гидрокси-эйкозатетраеновых кислот и повышения симпатической активности, приводят к увеличению почечного сосудистого сопротивления и АГ [16].

**Ремоделирование сердца и сосудов** представляет собой сложный молекулярный процесс, а половые гормоны и генетические факторы определяют фенотип сосудистого старения. Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в ремоделировании сосудов, росте клеток, деградации внеклеточного матрикса и локализуются в большинстве клеток сердечно-сосудистой системы [25]. Колебания женских половых гормонов приводят к циклическим изменениям уровня матриксных металлопротеиназ, которые регулируют ремоделирование на уровне тканей [25]. Кроме того, гендерные различия, свойственные содержанию многих вариантов матриксных металлопротеиназ и других биомаркеров ССЗ, показывают, что значимые различия между мужчинами и женщинами в возрасте пременопаузы сводятся к минимуму после наступления менопаузы у женщин. Установлено, что передача внутриклеточных сигналов эстрогенов через ядерные рецепторы эстрогенов типа альфа, которые в репродуктивном периоде подавляются прогестероном, может стимулировать ремоделирование сосудов, в то время как активация мембранных рецепторов эстрогенов, ассоциированных с g-белком, предотвращает этот процесс [4, 5]. Порочный круг ремоделирования

сердечно-сосудистой системы в период менопаузы и на фоне формирующейся АГ, представляет собой структурные изменения, которые чаще проявляются гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), дилатацией левого предсердия (ЛП), повышением артериальной сосудистой жесткости. ГЛЖ чаще встречается у женщин и носит более стойкий характер, чем у мужчин, а также в меньшей степени регрессирует на фоне антигипертензивной терапии [25]. В исследовании Strong Heart Study ГЛЖ обнаружена у 36% женщин среднего возраста и у 23% мужчин той же возрастной группы [26]. Наличие ГЛЖ является независимым фактором риска развития дилатации ЛП и хронической сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [27]. Этот вид хронической СН особенно часто встречается у женщин старшего возраста (в постменопаузе), так же как и фибрилляция предсердий (ФП) [28]. 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 [28]. 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 [29].

В пери- и постменопаузе у женщин увеличивает жесткость крупных артерий (особенно, восходящей аорты), а также других сосудов [25]. Наиболее точным методом является определение каротидно-феморальной жесткости с помощью апplanationной тонометрии. Региональную артериальную жесткость (интегральная жесткость аорты и магистральных артерий) принято оценивать по расчетному показателю скорости пульсовой волны в аорто-лодыжечном сегменте сосудистого русла [30], характеризующему фактическую жесткость в момент измерения, а также по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (cardio-ankle vascular index — CAVI), который позволяет независимо от уровня АД при исследовании определить "истинную" артериальную жесткость. В связи с этим японские исследователи, предложившие оценивать этот показатель, рекомендуют определять "сосудистый возраст" по CAVI [30]. Оценка артериальной жесткости при АГ рекомендована для выявления бессимптомного поражения органов-мишеней с целью ранней профилактики и стратификации риска ССЗ [31]. Артериальная жесткость рассматривается как ключевой параметр в концепции раннего "сосудистого старения" (Early Vascular Aging — EVA синдром), предложенной P. Nilsson [31], в соответствии с которой "сосудистое старение" как важнейший фактор риска развития ССЗ определяется во многом

программой внутриутробного развития, на которую в дальнейшем накладываются другие факторы риска в течение жизни. Так, у женщин в постменопаузе это обусловлено утратой вазопротективных свойств артерий в условиях дефицита эстрогенов и прогестерона, за которыми следуют описанные выше воспаление, нарушение баланса протективных и проатерогенных адипоцитокинов [21]. Окислительный стресс через нарушение метаболических процессов также может приводить к повышению артериальной жесткости и "сосудистому старению" [22, 28].

Таким образом, дефицит эстрогенов, относительная гиперандрогения, нарушение соотношения альдостерона и прогестерона, гиперлептинемия, гиперсимпатикотония, активация РААС, солечувствительность, дисфункция эндотелия, ремоделирование сердца и сосудов, возникающие в пери- и в постменопаузе, приводят к развитию АГ, ее осложнений и других ССЗ [20-28].

*"Дефицит эстрогенов, относительная гиперандрогения, нарушение соотношения альдостерона и прогестерона, гиперлептинемия, гиперсимпатикотония, активация РААС, солечувствительность, дисфункция эндотелия, ремоделирование сердца и сосудов, возникающие в пери- и в постменопаузе, приводят к развитию АГ, ее осложнений и других ССЗ"*

**Факторы риска АГ у женщин в пери- и постменопаузе**

**Висцеральное ожирение** характеризуется локализацией жировой ткани в области живота, вокруг внутренних органов, что сопряжено с большим риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и метаболических последствий, чем скопление жировой ткани в области ягодиц и бедер (глютеофеморальное ожирение). Висцеральное ожирение присутствует не менее, чем у 50% больных АГ и чаще встречается у женщин [3, 15]. Гендерные различия в распределении жировой ткани хорошо известны — общая масса жировой ткани больше у женщин. Менопауза ассоциирована с развитием висцерального ожирения и инсулинорезистентностью [23]. Wu Y-J, et al. в когортном исследовании Гуанчжоу установили, что при развитии менопаузы у женщин старше 50 лет больший индекс массы тела и большая окружность талии (ОТ) ассоциированы с более высоким уровнем АД [15]. Накоплению висцерального жира способствует дисбаланс между эстрогенами и андрогенами, характеризующийся относительной гиперандрогенией [17]. В отсутствие эстрогенов адипоциты висцеральной жировой ткани экспрессируют большое число рецепторов андрогенов, что способствует развитию ожирения, которое клинически принято оценивать по величине ОТ и при ее увеличении называть абдоминальным [16].

**Инсулинорезистентность и гипергликемия** ассоциированы с висцеральным типом ожирения и АГ, создавая высокий риск нарушения толерантности к глюкозе и СД 2 типа у женщин в пери- и постменопаузе [23].

**Дислипидемия.** Метаболизм липидов, так же как и глюкозы, находится под контролем эстрогенов и тестостерона, проявляется атерогенными типами дислипидемий: Ia, Ib и IV [22]. При данных типах дислипидемий в крови существенно повышены уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В и триглицеридов. Ремоделирование артерий и артериол у таких больных неразрывно связано с повышением ОПСС, развитием и прогрессированием АГ [31].

**Метаболический синдром (МС)** тесно связан с развитием висцерального ожирения и является его сочетанием с гипергликемией, инсулинорезистентностью, дислипидемией и АГ, встречаясь с высокой частотой у женщин в пери- и постменопаузе. В возрасте до 50 лет 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 [20]. Известно, что у женщин в постменопаузе с МС и ожирением ответ на антигипертензивную терапию, улучшение функции эндотелия и снижение выраженности хронического воспаления были менее выраженными, чем у женщин без метаболических нарушений и ожирения [21]. Таким образом, сопутствующие ожирение и МС не только способствуют развитию АГ, но и снижают эффективность антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе [25].

*"Ожирение и МС не только способствуют развитию АГ, но и снижают эффективность антигипертензивной терапии у женщин в постменопаузе"*

Несомненно, что МС значимо увеличивает риск СД и смерти от ССЗ [22].

**Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)** характеризуется наличием храпа, периодами частичного или полного прекращения дыхания, приводящими к гипоксии, фрагментации сна, избыточной дневной сонливости у больных висцеральным ожирением, особенно, с увеличенной окружностью шеи, являясь фактором риска развития АГ [21]. В рамках крупного проспективного исследования Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS), продолжающегося с 1989г по настоящее время, установлено, что в структуре заболеваемости СОАС преобладают мужчины [32]. Вместе с тем риск АГ у женщин выше при меньшей сравнительно с мужчинами тяжести СОАС. Одной из

причин гендерной специфики СОАС могут являться анатомические особенности дыхательных путей. Протяженность верхних дыхательных путей у мужчин больше, чем у женщин, что повышает риск их спадания при снижении мышечного тонуса, хотя значимых отличий в их склонности к коллабированию в зависимости от пола не отмечено [32].

**Особые случаи,** которые следует учитывать при оценке риска развития АГ у женщин — это указания в анамнезе на гестационную АГ, преэклампсию и эклампсию в период беременности [28]. Кроме этого, риск развития АГ сопряжен с увеличением частоты аутоиммунных заболеваний на фоне дефицита эстрогенов. Повышенный профиль хронического воспаления у пациенток с аутоиммунными заболеваниями и особенности противовоспалительной терапии существенно повышают риск развития АГ [16].

Также следует учитывать тот факт, что сочетание АГ, абдоминального ожирения и СД 2 типа могут быть проявлениями синдрома Иценко-Кушинга, для исключения этого заболевания женщинам показано проведение диагностической пробы с 1 мг дексаметазона [33].

**АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений и целевое АД у женщин в пери- и постменопаузе**

Величина АД, определяющая тяжесть АГ и тактику лечения, является не единственным фактором прогноза у этих пациенток. Важно оценить общий ССР, степень которого зависит от величины АД, наличия или отсутствия факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [3]. В зависимости от степени повышения АД, наличия сопутствующих состояний пациенты могут быть отнесены к одной из 4 групп риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого ССР. При лечении необходимо достигать целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. с учетом переносимости [34].

Наличие АГ в среднем возрасте имеет больше негативных последствий у женщин, чем у мужчин, и является несомненным фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, ФП, СН, ранних инвалидизации и смертности [28, 31]. Заболевания атеросклеротического генеза у женщин возникают в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин, что обусловлено протективным влиянием женских половых гормонов, однако в более старшем возрасте, соответствующем наступлению менопаузы у женщин, их частота выше, чем у мужчин [29]. При этом 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, ожирение, СД 2 типа и ФП [35]. В Tromsø Study установлено, что высокое систолическое АД является более значимым предиктором развития ФП у женщин по сравнению с мужчинами [36].

*АГ у женщин в пери- и постменопаузе характеризуется патогенетическими и клиническими особенностями:*

1. Высокая распространенность АГ;
2. Дефицит эстрогенов;
3. Дефицит прогестерона;
4. Относительная гиперандрогения;
5. Повышение активности СНС;
6. Повышение активности РААС;
7. Инсулинорезистентность;
8. Адипозопатия;
9. Абдоминальное ожирение;
10. Дислипидемия;
11. МС;
12. Солечувствительность;
13. Саркопения;
14. СОАС;
15. Ремоделирование сердца и сосудов;
16. Повышенный риск ФП (в постменопаузе);
17. Повышенный риск хронической СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (в постменопаузе).

После определения суммарного ССР у женщин с АГ в пери- и постменопаузе определяется индивидуальная тактика ведения пациентки, решается вопрос о целесообразности и выборе фармакотерапии.

#### **Антигипертензивная терапия у женщин в пери- и постменопаузе**

Общая стратегия терапии АГ заключается в снижении риска развития ССЗ и их осложнений с использованием немедикаментозных и медикаментозных методов [1]. Немедикаментозные методы воздействия включают модификацию образа жизни женщин в период пери- и постменопаузы с целью профилактики ССЗ и СД 2 типа [3]. Для этого необходим мультидисциплинарный подход с участием врачей-специалистов, диетологов, спортивных тренеров, психологов. Так, по данным Финского исследования по профилактике диабета (Finnish Diabetes Prevention Study) и проспективной Программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program), этих целей можно достичь. Было показано, что модификация образа жизни, к которой относятся нормализация массы тела, увеличение физической активности, нормализация сна, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, антиатерогенная, низкокалорийная и низкосолевая диета, способствует профилактике или более позднему развитию АГ и СД 2 типа [37, 38]. Нормализация массы тела у женщин с абдоминальным ожирением в пери- и постменопаузе способствует улучшению эндотелиальной функции, а регулярные аэробные физиче-

ские тренировки (30–40 мин 4 раза в неделю) снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 50% [39].

*"Модификация образа жизни: нормализация массы тела, увеличение физической активности, нормализация сна, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, антиатерогенная, низкокалорийная и низкосолевая диета способствует профилактике и более позднему развитию АГ и СД 2 типа"*

Немедикаментозные методы воздействия дополняются фармакотерапией. Количество назначаемых антигипертензивных препаратов зависит как от исходного уровня АД, так и от степени ССР. Так, монотерапия АГ может быть рекомендована только пациенткам АД <150/90 мм рт.ст. и низким ССР [34]. Комбинированная терапия рекомендована при АД ≥150/90 мм рт.ст. Для оптимизации антигипертензивной терапии и повышения приверженности больных целесообразно использовать препараты, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме, при этом препараты должны быть метаболически нейтральными и обеспечивать органопroteкцию [40].

В настоящее время для лечения АГ рекомендовано 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные), блокаторы медленных кальциевых каналов, β-адреноблокаторы [40]. Учитывая высокую активность РААС и СНС у женщин в пери- и постменопаузе, для замедления темпа прогрессирования поражения органов-мишеней рекомендованы иАПФ и БРА [41]. Применение иАПФ способствует снижению вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии высокого и очень высокого ССР не только у пациенток с АГ [40]. 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 эндотелиальной дисфункции способствует восстановлению структуры и функции эндотелия артерий, что у пациенток в пери- и постменопаузе является патогенетически обоснованным. Однако в связи с увеличением в пери- и постменопаузе ренин-независимых форм АГ, эффективность иАПФ у них ниже, чем у других категорий пациентов [42]. Нужно также обратить внимание, что такое нежелательное явление, как кашель, на фоне приема иАПФ с большей частотой беспокоит женщин, чем мужчин [43].

Подбор антигипертензивной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы значительно усложняют изменения углеводного и липидного обмена, изменение вегетативного фона, поскольку проводимая терапия не должна усугублять возникшие нарушения метаболизма [42]. Симпатикотония — это состояние, при котором выбор терапии может быть сделан в пользу применения  $\beta$ -адреноблокаторов, однако их негативное действие на метаболизм глюкозы и липидов лимитирует назначение этой группы лекарственных средств [44]. Вместе с тем назначение  $\beta$ -адреноблокаторов наиболее оправдано у больных АГ при наличии определенных показаний (стенокардии напряжения, перенесенного инфаркта миокарда, хронической СН и суправентрикулярных аритмий) [40].

Диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) по-прежнему остаются основой антигипертензивной терапии с высокой клинической эффективностью, предупреждая сердечно-сосудистые осложнения и смертность [34]. Именно диуретики должны выступать в качестве препаратов выбора, чаще в составе комбинированной терапии, для лечения АГ в разные периоды угасания репродуктивной функции женщин [43]. Однако у женщин с АГ при применении диуретиков чаще, чем у мужчин наблюдаются гипонатриемия, гипокалиемия и нарушения ритма [43].

Назначение блокаторов медленных кальциевых каналов, производных дигидропиридинов, у женщин целесообразно рассмотреть при изолированной систолической АГ, формирующейся в позднем менопаузальном периоде. Наиболее оправданным также считается использование средних доз пролонгированных форм с замедленным высвобождением препарата [42]. Вместе с этим у женщин назначение данного класса препаратов чаще, чем у мужчин сопровождается нежелательными явлениями в виде отеков или пастозности в области нижних конечностей, головной болью, гиперемией лица, увеличением частоты приливов [43]. Поэтому у женщин в периоде пери- и постменопаузы, основу комбинированной терапии при необходимости такого назначения должны составлять иАПФ или БРА. При этом, с учетом клинко-патогенетических особенностей АГ у таких пациенток, комбинацию иАПФ предпочтительно дополнять диуретиками (в период пери- и постменопаузы) [25].

Учитывая особенности патогенеза ГБ у женщин в пери- и в постменопаузе, необходим поиск альтернативных комбинаций фармакотерапии ГБ у женщин в климактерическом периоде. Исходя из этого, следует обратить внимание на селективные агонисты П1-имидазолиновых рецепторов.

#### **Агонисты П1-имидазолиновых рецепторов у женщин с ГБ в пери- и постменопаузе**

Препараты центрального действия, к которым относятся селективные агонисты П1-имидазолиновых

рецепторов, снижают активность СНС [20, 42]. Селективные агонисты П1-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 [42]. В отечественной практике лечения больных АГ широко используется один из представителей этого класса препаратов — моксонидин.

Моксонидин, снижая активность СНС [20], восстанавливает симпатовагальный баланс, возможно, выполняя функцию вегетативной коррекции. Влияние на вегетативную нервную систему осуществляется с помощью воздействия на имидазолиновые рецепторы, расположенные в *nucleus reticularis lateralis* (ретикулярной формации) продолговатого мозга [45]. Оценить активность симпатической системы в клинической практике достаточно сложно, один из простых показателей, характеризующих гиперактивацию этой системы, — частота сердечных сокращений (ЧСС). Моксонидин снижает повышенную ЧСС [13, 20], что имеет особое значение для женщин с ГБ в перименопаузе, т.к. у них нередко наблюдается синусовая тахикардия, особенно на фоне абдоминального ожирения. Легкий седативный эффект, свойственный моксонидину, также уменьшает проявления климактерического синдрома и улучшает сон [46]. Добавление моксонидина к дигидропиридиновым блокаторам медленных кальциевых каналов позволяет уменьшить негативные последствия, ассоциированные с рефлекторной активацией СНС [47].

Исследования показали, что терапия моксонидином, наряду с эффективным снижением АД, сопровождается уменьшением избыточной массы тела, повышением чувствительности к инсулину, устранением лептинорезистентности, улучшением показателей липидного и углеводного обмена, что может быть дополнительным аргументом в пользу выбора этого препарата у женщин в пери- и в постменопаузе [13]. В частности, в исследовании ALMAZ установлено, что моксонидин оказывает положительное влияние на чувствительность к инсулину, и наиболее значимыми эти изменения были у больных с ЧСС выше 80 уд./мин, что характерно для пациентов с симпатикотонией [45]. Особое значение имеет тот факт, что на фоне терапии моксонидином повышалась чувствительность к инсулину, в исследовании ALMAZ было показано, что этот эффект был сопоставим с влиянием метформина, наиболее выражен у пациентов с высоким уровнем симпатической активности [42].

Органопротективные свойства моксонидина продемонстрированы в ряде проспективных когортных исследований в виде снижения индекса массы миокарда ЛЖ, уменьшения объема ЛП и улучшения

параметров диастолической функции ЛЖ (время изоволемиического расслабления и соотношение пиков Е/А) [13, 20, 42]. Моксонидин уменьшает сосудистую жесткость, снижая пульсовое АД у женщин с МС в постменопаузе [13]. Моксонидин оказывает и благоприятное влияние на показатели, характеризующие функциональное состояние почек у женщин с МС в пери- и постменопаузе, снижая степень альбинурии и повышая эффективный почечный кровоток [44], а также позволяет снизить риск развития или прогрессирования остеопении и остеопороза у пациенток с АГ в постменопаузе, повышая качество жизни [48].

#### **Эффективность терапии моксонидином**

Антигипертензивный эффект моксонидина сопоставим со всеми основными классами препаратов [20, 44]. 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 [13, 42, 43]. 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 [42].

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 в сочетании с блокаторами медленных кальциевых каналов или тиазидовыми/тиазидоподобными диуретиками [40]. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии, в состав которой входит моксонидин, также доказана [49]. Следует отметить, что моксонидин можно сочетать с антигипертензивными препаратами любых классов (с ограничениями в сочетании с бета-блокаторами) [34]. В частности, применение моксонидина в сочетании с периндоприлом и метформином у больных с АГ и предиабетом обеспечивало антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимые с таковыми на фоне терапии периндоприлом, индапамидом и амлодипином [44, 49]. Вместе с тем комбинация периндоприла, моксонидина и метформина может быть предпочтительной у больных АГ в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе, благодаря наличию их положительных метаболических эффектов [42, 49].

Следует отметить, что при наличии выраженных проявлений климактерического синдрома и при отсутствии противопоказаний для назначения МГТ, сочетание 17 $\beta$ -эстрадиола и дигидрогестерона с мок-

сонидином у женщин с ГБ способствовало антигипертензивной эффективности препарата и сопровождалось уменьшением ОПСС и ГЛЖ [46].

В исследовании MERSY было показано, что переносимость моксонидина была хорошей, отмена препарата в связи с побочными явлениями понадобилась лишь 1,1% больных [42]. Терапия моксонидином у 87,5% женщин с АГ и климактерическим синдромом в перименопаузе сопровождалась значительным улучшением качества жизни: улучшением качества ночного сна и эмоционального состояния, что, наряду с нормализацией АД, приводит к повышению физической активности [50]. У большинства пациенток, получавших моксонидин, уменьшилась частота приливов, вестибулопатий, плаксивости, головной боли [46].

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 [51]. 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%) [51]. Нередко агонисты 11-имидазолиновых рецепторов в составе двойной терапии комбинировали с иАПФ [51].

***Моксонидин позволяет решить ряд клинических задач при лечении ГБ у женщин в период пери- и постменопаузы и имеет плейотропный эффект:***

- 1. Эффективно снижает АД;***
- 2. Сочетается с любыми классами антигипертензивных препаратов;***
- 3. Сочетается с МГТ;***
- 4. Снижает гиперсимпатикотонию;***
- 5. Благоприятно влияет на органы-мишени: уменьшает ГЛЖ, объем ЛП и сосудистую жесткость;***
- 6. Повышает чувствительность к инсулину;***
- 7. Способствует снижению массы тела;***
- 8. Улучшает качество жизни — уменьшает проявления климактерического синдрома;***
- 9. Снижает риск остеопении и остеопороза.***

**Особенности ведения пациенток в период пери- и постменопаузы в клинической практике врача кардиолога/терапевта**

Решая вопросы коррекции АГ у женщин старше 40 лет, следует учитывать [6, 8, 15, 18, 52]:

- Снижение уровня эстрадиола вследствие менопаузы приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистых, неврологических, эндокринных заболеваний и урогенитальных расстройств.

- Кардиолог (и/или терапевт) должны оценивать ОТ, гликемию натощак и липидограмму для своевременного выявления МС. У женщин при ОТ  $\geq 80$  см диагностируется абдоминальное ожирение, что увеличивает ССР.

- Женщины в пери- и постменопаузе отличаются солечувствительностью, т.е. на избыточное потребление хлорида натрия они реагируют повышением АД.

- Целевого уровня АД  $< 130/80$  мм рт.ст. (при его хорошей переносимости) необходимо достигать с помощью медикаментозных и немедикаментозных мер (нормализация массы тела, увеличение физической активности, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, нормализация режима сна, антиатерогенная, низкокалорийная и низкосолевого диета).

- С учетом персонифицированного подхода при отсутствии контроля АД на фоне двойной антигипертензивной терапии следует рассмотреть назначение моксонидина в качестве третьего препарата в комбинации с блокатором РААС (иАПФ или БРА) и диуретиком/блокатором медленных кальциевых каналов. Вариант комбинации и этап, на котором может быть подключен моксонидин, определяется переносимостью и эффективностью основных классов антигипертензивных средств.

- Моксонидин может быть использован в составе четырех-, пяти- и более компонентой терапии при резистентной АГ.

- Мультидисциплинарный подход и сотрудничество кардиолога и акушера-гинеколога — один из важнейших факторов успеха для сохранения здоровья и общего качества жизни женщин старше 40 лет.

- Климактерический синдром — индивидуален и вариабелен. Следует обращать внимание на вазомоторные, психоэмоциональные, скелетно-мышечные и сердечно-сосудистые симптомы и, при их наличии, направлять пациентку к акушеру-гинекологу.

- На приеме у кардиолога (и/или терапевта) при сборе анамнеза у женщин старше 40 следует уточнять наличие регулярного менструального цикла — и в случае его отсутствия/нерегулярности пациентку необходимо направлять к акушеру-гинекологу для уточнения репродуктивного статуса и решения вопроса о назначении МГТ.

- Оптимальным сроком старта МГТ является период менопаузального перехода.

- Своевременно назначенная МГТ способна значительно снизить риск общей смертности среди женщин старше 40 лет.

- Назначение, выбор конкретного препарата, смена дозировок/комбинаций и прекращение

применения МГТ — зона ответственности врача акушера-гинеколога.

- Наличие АГ, дислипидемии не является противопоказанием к МГТ, а, напротив, служит указанием на ее целесообразность с точки зрения снижения ССР.

- Назначение МГТ после случившегося коронарного события или инсульта для улучшения прогноза не показано, решение о ее продолжении принимает-ся индивидуально.

Консенсусная позиция European Society of Cardiology и ведущих экспертов международных, европейских обществ по менопаузе указывает на пользу МГТ у женщин в менопаузе, в том числе и в первую очередь у женщин с ранней менопаузой (до 45 лет) и женщин с преждевременной недостаточностью яичников (до 40 лет) [53, 54]. МГТ наиболее эффективно устраняет симптомы менопаузы, предотвращает потерю костной массы в постменопаузе, способствует снижению лабильности настроения, сопряжена со снижением смертности от всех причин у женщин старше 60 лет и в течение 10 лет после наступления менопаузы<sup>1</sup> [10, 52]. При этом период менопаузального перехода является так называемым "окном терапевтических возможностей", т.е. оптимальным сроком начала применения МГТ, которая не имеет ограничений по длительности применения с учетом персонализированного подхода с оценкой пользы и риска<sup>1</sup>. Своевременный старт МГТ имеет наибольшую пользу для сердечно-сосудистого здоровья. Всем женщинам с преждевременной недостаточностью яичников (в возрасте до 40 лет) рекомендуется при отсутствии противопоказаний применение заместительной гормональной терапии до достижения среднего возраста наступления менопаузы [52].

*"...период менопаузального перехода является так называемым "окном терапевтических возможностей", т.е. оптимальным сроком начала применения МГТ, которая не имеет ограничений по длительности применения..."*

При выборе препаратов для проведения МГТ с точки зрения терапевтического подхода следует подчеркнуть, что комбинация эстрадиола с дидрогестероном характеризуется улучшением показателей липидного и углеводного метаболизма, некоторым снижением высокого АД и массы тела, наименьшим риском венозных тромбозов и тромбоэмболий во всех возрастных группах пациенток в т.ч. из-за отсутствия андрогенной активности дидрогестерона по сравнению с другими синтетическими гестагенами [55, 56]. Данная МГТ может эффективно и безопасно применяться в сочетании с моксонидином для коррекции АГ [46].

## Заключение

Таким образом, период пери- и постменопаузы — естественный период угасания репродуктивной функции женщины, характеризующийся развитием различных клинических расстройств, закладывающих основу для формирования серьезных патологических состояний — АГ, ССЗ, ожирения, СД 2 типа, постменопаузального остеопороза. МГТ, назначаемая в период менопаузального перехода, не является единственным способом профилактики и лечения сопутствующих менопаузе клинических состояний, в т.ч. ССЗ и их осложнений, что требует соответствующего терапевтического подхода. Фармакотерапия АГ у женщин в этом периоде, как одного из ключевых факторов риска развития ССЗ, осложнений и смертности, подразумевает использование антигипертензивных лекарственных средств, обладающих высокой и стойкой антигипертензивной активностью, органопротекцией, метаболической нейтральностью и благоприятным профилем переносимости.

Использование агонистов  $\Pi$ -имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидина у женщин,

в т.ч. в пери- и постменопаузе, особенно при наличии абдоминального ожирения и МС в составе комбинированной терапии оправдано, т.к. наряду с отчетливым антигипертензивным эффектом приводит к снижению активности СНС, коррекции избыточной массы тела, инсулинорезистентности, улучшению качества жизни — уменьшению степени выраженности климактерических расстройств, остеопороза, а также к замедлению прогрессирования поражения органов-мишеней — сердца и сосудов. Агонисты  $\Pi$ -имидазолиновых рецепторов рекомендованы в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, если лечение основными классами препаратов не приводит к достижению целевого уровня АД или плохо переносится. Антигипертензивную терапию, в состав которой входит моксонидин, можно сочетать с МГТ при отсутствии противопоказания.

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

## Литература/References

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2275-9.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazqoq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-e639.
- Balanova YuA, 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 гипертензии, 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.
- Ong KL, Tso AWK, Lam KS, Cheung BM. Gender differences in BP control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension*. 2008;51:1142-8.
- Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:185-201. doi:10.1038/NRNEPH.2017.189.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95. doi:10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
- Shieu MM, Braley TJ, Becker J, Dunietz GL. The Interplay Among Natural Menopause, Insomnia, and Cognitive Health: A Population-Based Study. *Nat Sci Sleep*. 2023;15:39-48. doi:10.2147/NSS.S398019.
- Babenko AY, Laevskaya MYu. Osteoporosis. Gender-specific features of prevention and treatment. *Russian Medical Journal*. 2017;22(16):46-50. (In Russ.) Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Остеопороз. Гендерные особенности профилактики и лечения. *Российский медицинский журнал*. 2017;22(16):46-50.
- Yureneva SV, Ermakova EI. Management of women with menopausal disorders (review of clinical recommendations). *Reproduction problems*. 2017;23(5):115-22. (In Russ.) Юренина С.В., Ермакова Е.И. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами (обзор клинических рекомендаций). *Проблемы репродукции*. 2017;23(5):115-22.
- Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, et al. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Arch Med Sci*. 2022;19(2):458-66. doi:10.5114/aoms/157308.
- Huan L, Deng X, He M, et al. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6636856. doi:10.1155/2021/6636856.
- Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova TL, et al. Pleiotropic effects of moxonidine. Arterial hypertension. 2010;16(4):351-5. (In Russ.) Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Т.Л. и др. Плейотропные эффекты моксонидина. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):351-5. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-351-355.
- 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.
- 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.
- Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(7):740-9. doi:10.1038/ajh.2011.71.
- Chapman N, Ching SM, Konradi AO, et al. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps. *Hypertension*. 2023;80(6):1140-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448.
- Anagnostis P, Stevenson JC. Cardiovascular health and the menopause, metabolic health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;101781. doi:10.1016/j.beem.2023.101781.
- Pitha J, Vaněčková I, Zicha J. Hypertension after the Menopause: What Can We Learn from Experimental Studies? *Physiol Res*. 2023;72(Suppl 2):S91-S112.
- Shorakae S, Lambert EA, Jona E, et al. Effect of Central Sympathoinhibition With Moxonidine on Sympathetic Nervous Activity in Polycystic Ovary Syndrome-A Randomized Controlled Trial. *Front Physiol*. 2018;9:1486. doi:10.3389/fphys.2018.01486.
- Mauriège P, Karelis AD, Taleb N, et al. Comparing an adiposopathy approach with four popular classifications schemes to categorize the metabolic profile of postmenopausal women. *J Physiol Biochem*. 2020;76(4):609-22. doi:10.1007/s13105-020-00766-w.
- Ou YJ, Lee JI, Huang SP, et al. Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2023;12(13):4435. doi:10.3390/jcm12134435.
- De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *Am J Pathol*. 2021;191(9):1490-8. doi:10.1016/j.ajpath.2021.05.011.
- Sylvester MA, Brooks HL. Sex-Specific Mechanisms in Inflammation and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(7):53. doi:10.1007/s11906-019-0959-2.
- Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, et al. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(3):13. doi:10.1007/s11883-018-0716-z.
- Stang J, Zepher EM, Story M, et al. Dietary intakes of nutrients thought to modify cardiovascular risk from three groups of American Indians: The Strong Heart Dietary Study, Phase II. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(12):1895-903. doi:10.1016/j.jada.2005.09.003.

27. Dorofeeva GB, Dorofeev IV, Trofimova Yu V. Pathogenetic features of the development of arterial hypertension in menopausal women and the possibility of its correction. *Consilium Medicum*. 2014;16(1):12-6. (In Russ.) Дорофеева Г.Б., Дорофеев И.В., Трофимова Ю.В. Патогенетические особенности развития артериальной гипертензии в менопаузе у женщин и возможности ее коррекции. *Consilium Medicum*. 2014;16(1):12-6.
28. Faulkner JL. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(12):1523-44. doi:10.1042/CS20210384.
29. 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.
30. Kirichenko LL, Gatsura SV, Golosova AN, et al. Vascular wall stiffness in arterial hypertension and the possibility of its modulation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(6):83-8. (In Russ.) Кириченко Л.Л., Гацура С.В., Голосова А.Н. и др. Жесткость сосудистой стенки при артериальной гипертензии и возможности ее модуляции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(6):83-8. doi:10.15829/1728-8800-2016-6-83-88.
31. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):547-52. doi:10.2147/vhrm.s1094.
32. Young T. Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: Toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing. *Sleep Med Clin*. 2009;4(1):37-46. doi:10.1016/j.jsmc.2008.11.003.
33. Troshina EA, Beltsevich DG, Molashenko NV, Gazizova DO. Diagnosis, differential diagnosis and treatment of endogenous hypercorticism. *Problems of endocrinology*. 2010;56(2):53-63. (In Russ.) Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В., Газизова Д.О. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(2):53-63.
34. Fighters SA, Pogoseva NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
35. 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.
36. 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.
37. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3230-6. doi:10.2337/diacare.26.12.3230.
38. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2165-71. doi:10.2337/diacare.25.12.2165.
39. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4488. (In Russ.) Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al., от имени рабочей группы ESC. Рекомендации ESC по спортивной кардиологии и физическим тренировкам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4488. doi:10.15829/1560-4071-2021-4488.
40. Kobalava ZhD, 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.
41. 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.
42. 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;2013:541689. doi:10.1155/2013/541689.
43. 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.
44. Trusov VV, Aksenov KV, Chernyshova TE. Moxonidine in the treatment of arterial hypertension in women with metabolic syndrome during menopause. *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. 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.
46. Bakhshaliev AB, Sabzalieva GM, Jahangirov TS. Optimization of hypertension therapy in postmenopausal women using an imidazoline receptor agonist — moxonidine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):37-44. (In Russ.) Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М., Джахангиров 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.
47. Rukhsin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of drugs 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.
48. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidine in blood pressure control in patients with osteopenia. *Kardiologia*. 2018;58(7S):36-45. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачёва О.Н., Базаева Е.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(7S):36-45. doi:10.18087/cardio.2508.
49. Skibitsky VV, Gutova SR, Fendrikova AV, et al. Antihypertensive and vasoprotective effects of combined pharmacotherapy in patients with hypertension and prediabetes. *Kardiologia*. 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(4):10-7. doi:10.18087/CARDIO.2020.4.n1112.
50. Podzolkov VI, Mozharova LG, Khomitskaya YuV. The use of moxonidine for the correction of arterial hypertension in women with menopausal 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.
51. Konradi AO, Zvartau NE, Chazova IE, et al. Features of antihypertensive therapy and the practice of prescribing selective imidazoline receptor agonists in Russia compared with other countries: analysis of the data from the STRAIGHT study. *Therapeutic Archive*. 2021;93(4):440-8. (In Russ.) Конради А.О., Звартан 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.
52. Tapiuskaya NI, Khamoshina MB, Shestakova IG. A personalized approach to hormone therapy for premature ovarian insufficiency and during menopausal transition. *Doctor. Ru*. 2016;8(9):47-51. (In Russ.) Тапильская Н.И., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г. Персонализированный подход к гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников и в период менопаузального перехода. *Доктор.Ру*. 2016;(8-9):47-51.
53. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al.; Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
54. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society/Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011. doi:10.1210/jc.2015-2236.
55. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi:10.1136/bmj.k4810. Erratum in: *BMJ*. 2019;364:1162.
56. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P, et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):265-74. doi:10.1007/s11357-013-9554-7.