

Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: возрастные и гендерные различия (часть 2)

Н.Г. Авдонина, Л.С. Коростовцева, О.Б. Иртюга, Н.Э. Звартау, А.О. Конради
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Авдонина Н.Г. — научный сотрудник лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Коростовцева Л.С. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Иртюга О.Б. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Звартау Н.Э. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7(812)702–68–10. E-mail: avdonina@almazovcentre.ru (Авдонина Наталья Георгиевна).

Резюме

В представленной статье рассматриваются особенности лечения артериальной гипертензии у лиц молодого и пожилого возраста, у мужчин и женщин, при этом особое внимание уделено вопросу ведения артериальной гипертензии у беременных. Приведенные рекомендации основаны на данных руководств по диагностике, ведению и лечению артериальной гипертензии основных мировых сообществ — Объединенного национального комитета США, Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, Американского и Международного обществ по артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые лица, молодые люди, гендерные различия, беременные.

The choice of the antihypertensive drug in special conditions: gender- and age-related differences

N.G. Avdonina, L.S. Korostovtseva, O.B. Irtyuga, N.E. Zvartau, A.O. Konradi
Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7(812)702–68–10. E-mail: avdonina@almazovcentre.ru (Natalia G. Avdonina, MD, a Researcher at the Laboratory of the Pathogenesis and Treatment of Hypertension of the Hypertension Research Department at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

The article reviews the main approaches to the hypertension management in young and elderly patients, in males and females with the emphasis on the management of hypertension in pregnancy based on the data from the worldwide guidelines by the Joint National Committee of the USA, European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, American Society of Hypertension/International Society of Hypertension.

Key words: systemic hypertension, elderly patients, young subjects, gender differences, pregnant women.

Статья поступила в редакцию 07.08.14 и принята к печати 15.08.14.

Введение

С появлением рекомендаций разных кардиологических сообществ по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) может сложиться впечатление о некоторых противоречиях руководств Объединенного национального комитета США (JNC8) [1], Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESC/ESH) [2], Американского и Международного обществ по артериальной гипертензии (ASH/ISH) [3]. Однако более внимательный анализ позволяет говорить о том, что указанные руководства скорее не противоречат одно другому, а дополняют друг друга. При этом если американские эксперты наибольшее внимание уделяют общим рекомендациям и обобщению всех принципов диагностики и лечения АГ, то европейские специалисты большое значение придают выделению особенностей ведения АГ в различных клинических ситуациях.

В настоящей статье более подробно рассматриваются вопросы лечения АГ и выбора антигипертензивного препарата в различных возрастных группах, а также у мужчин и женщин.

Возрастные особенности

Лица пожилого возраста

При назначении антигипертензивной терапии пожилым пациентам следует учитывать такие особенности, как потеря эластичности стенок аорты и артерий, склонность к ортостатической недостаточности вследствие атеросклероза мозговых артерий, снижение функции почек, уменьшение сердечного выброса и наличие сопутствующих заболеваний. Общепризнанным в настоящее время считается факт прогностически благоприятного влияния на заболеваемость и смертность у пожилых людей снижения систолического артериального давления (АД) менее 150 мм рт. ст. [4–6]. В то же время, согласно мнению европейских экспертов, в группе пациентов моложе 80 лет возможно снижение систолического АД менее 140 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости проводимой антигипертензивной терапии [3]. Эксперты ASH/ISH добавляют к этому, что более жесткие целевые уровни АД (менее 140/90 мм рт. ст.) следует рассматривать у лиц старше 80 лет при наличии сопутствующих хронической болезни почек или сахарного диабета [2].

В целом при лечении АГ у пожилых людей необходимо руководствоваться следующими принципами:

1) прежде всего, необходимо обратить внимание на немедикаментозные методы, которые в первую очередь должны включать ограничение потребления поваренной соли и повышение содержания

в рационе солей калия и магния. Зачастую при соблюдении принципов правильного питания удастся достигнуть приемлемых значений АД;

2) начинать медикаментозную терапию необходимо с минимальных доз с постепенным увеличением при постоянном контроле АД, в том числе в положении стоя, для выявления ортостатической артериальной гипотензии.

На сегодняшний день хороший (и равнозначный) эффект у пожилых пациентов показан для всех традиционных классов антигипертензивных препаратов: диуретиков [5–10], бета-блокаторов [8, 11], блокаторов кальциевых каналов [12–14], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [5, 14], блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) [15]. В то же время эксперты ASH/ISH у лиц старше 60 лет рекомендуют начинать терапию с блокаторов кальциевых каналов или тиазидных диуретиков с последующим добавлением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ИАПФ или БРА [2]. При необходимости применения многокомпонентной терапии в комбинацию следует включать блокатор кальциевых каналов, ИАПФ или БРА и тиазидный (или тиазидоподобный) диуретик. В рекомендациях европейских экспертов упоминается и высокая антигипертензивная эффективность у пожилых больных еще одного препарата из группы блокаторов РААС, а именно алискирена при применении в виде монотерапии, хотя он и не входит в число основных 5 классов антигипертензивных препаратов [16].

Также необходимо особо отметить высокую эффективность терапии диуретиками [5, 7] и блокаторами кальциевых каналов [12, 13] при лечении изолированной систолической АГ, характерной для пожилых пациентов.

Лица молодого возраста

При возникновении АГ в молодом возрасте следует проводить комплекс обследования для исключения симптоматической гипертензии. У молодых пациентов оценка влияния мягкой и умеренной АГ на заболеваемость и смертность затруднена в связи с необходимостью длительного наблюдения. Тем не менее данные доказательной медицины свидетельствуют о наличии U-образной зависимости смертности у данной категории больных от уровня систолического АД с наименьшим его значением 130 мм рт. ст. и о наличии даже большей взаимосвязи с уровнем диастолического АД при его пороговом уровне 90 мм рт. ст., при этом большое значение имеет изолированное повышение диастолического АД [17]. В качестве целевого уровня

АД у лиц молодого возраста с АГ во всем мире приняты значения менее 140/90 мм рт. ст.; однако, по мнению экспертов ASH/ISH [2], при хорошей переносимости можно стремиться и к более низким значениям.

Изолированная САГ у молодых пациентов может не сопровождаться повышением центрального систолического АД, и в этих случаях рекомендовано изменение образа жизни и наблюдение. При принятии решения о начале медикаментозной терапии у молодых пациентов следует ориентироваться не на абсолютный общий сердечно-сосудистый риск в ближайшие 10 лет, а на результаты оценки состояния органов-мишеней.

К настоящему времени не получено данных о преимуществе какого-либо определенного класса антигипертензивных препаратов при лечении АГ у молодых лиц, что позволяет проводить медикаментозное лечение с применением любого из существующих препаратов [1–3]. В том числе показана высокая антигипертензивная эффективность монотерапии алискиреном у молодых лиц в отношении и систолического, и диастолического АД, на что обращают внимание европейские эксперты, несмотря на то, что прямой ингибитор ренина не включен в число пяти основных классов антигипертензивных препаратов [3, 16].

Гендерные особенности

К настоящему времени не получено данных о различиях в эффективности какого-либо режима лечения АГ у мужчин и у женщин — схемы лечения на основе ИАПФ, антагонистов кальция, БРА или диуретиков, бета-блокаторов признаны одинаково эффективными [18]. В то же время в ряде ситуаций, например, при беременности, следует помнить о некоторых ограничениях терапии.

Женщины

Следует выделить несколько периодов жизни у женщин, в течение каждого из которых необходимо отметить ряд особенностей подходов к лечению АГ.

Так, при лечении *женщин детородного возраста* с АГ следует учитывать вероятность наступления беременности, в том числе и незапланированной, и в связи с возможной тератогенностью следует избегать назначения ИАПФ, БРА и прямых ингибиторов ренина (алискирена). При возникновении АГ, особенно неконтролируемой, у женщин в молодом возрасте или при развитии АГ в первые недели беременности необходимо помнить о вероятности наличия фибромускулярной дисплазии почечных артерий и проводить дополнительное обследование с их оценкой.

При назначении женщинам *оральных контрацептивов* или *заместительной гормональной терапии* нужно принимать во внимание вероятность развития или усугубления течения АГ и проводить соответствующее наблюдение и контроль АД с коррекцией/отменой терапии в случае необходимости.

Несмотря на то, что в рекомендациях JNC8, ESC/ESH и ASH/ISH препараты центрального действия — высокоспецифичные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин и рилменидин) — не упоминаются, получены данные, свидетельствующие об их высокой эффективности при лечении АГ у женщин, особенно *в климактерическом периоде и при сочетании с ожирением*, что является патогенетически обоснованным в силу их метаболической нейтральности, а также симпатолитической активности [19–22].

Беременность и роды

АГ беременных является одной из основных причин заболеваемости (в том числе таких тяжелых осложнений, как отслойка плаценты, цереброваскулярные катастрофы, полиорганная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) и смертности матери и плода (повышен риск задержки внутриутробного развития, недоношенности, внутриутробной гибели) и неонатальной заболеваемости и смертности [23].

Особенностям тактики ведения женщин с АГ во время беременности наибольшее внимание уделено европейскими экспертами в Европейских рекомендациях ESC/ESH по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии [3] и в Рекомендациях ESC по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности [24]. Необходимо отметить и ряд особенностей ведения больных АГ во время беременности, упомянутых в национальных рекомендациях 2013 года [25, 26].

Критериями диагностики АГ у беременных является повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. [27, 28], при этом выделяют легкую (140–159 / 90–109 мм рт. ст.) и тяжелую (160/110 мм рт. ст. и более) АГ у беременных [24]. С учетом неоднородности состояния АГ беременных разделяют на следующие формы [25, 26, 29]:

1) АГ, диагностированная до беременности, при которой повышение АД более 140/90 мм рт. ст. регистрировалось до беременности или его повышение впервые выявлено до 20-й недели беременности. Эта форма АГ обычно сохраняется более 42 дней после родов и может сопровождаться протеинурией. Согласно классификации в национальных рекомендациях 2010 года по диагностике и лечению

артериальной гипертензии во время беременности, данная форма АГ относится к хронической, в свою очередь подразделяющаяся на гипертоническую болезнь, либо симптоматическую АГ. К хронической форме АГ также относятся пациентки с диагностированной впервые АГ после 20-й недели беременности, однако без нормализации АД через 12 недель после родов;

2) гестационная гипертензия — повышение АД более 140/90 мм рт. ст., связанное с самой беременностью и возникающее после 20-й недели беременности, проходит в течение 42 дней после родов. При возникновении протеинурии ($\geq 0,3$ г/сутки в суточной моче или ≥ 30 мг/ммоль креатинина в разовой порции мочи) речь идет о развитии преэклампсии;

3) АГ, диагностированная до беременности и сочетающаяся с гестационной гипертензией и протеинурией, то есть АГ, выявленная до беременности, характеризующаяся дальнейшим ростом АД во время беременности и появлением протеинурии ≥ 3 г/сутки после 20-й недели гестации;

4) неклассифицируемая АГ, то есть АГ, выявленная после 20-й недели беременности при условии, что ранее измерения АД не проводились; классифицировать данную АГ необходимо после родов. Нормализация АД в течение 42 дней после родов позволяет верифицировать гестационную АГ, в противном случае при условии исключения симптоматической АГ устанавливается диагноз гипертонической болезни [24].

Вопросы терапии легкой АГ в настоящее время являются предметом дискуссий и споров. Экспертами ESH/ESC предложены следующие целевые уровни АД при АГ у беременных: $< 140/90$ мм рт. ст. у женщин с гестационной формой гипертензии, при сочетании предшествующей АГ с гестационной гипертензией и при наличии субклинического поражения органов-мишеней (независимо от срока их выявления); в других случаях установлен целевой уровень АД $< 150/95$ мм рт. ст. [3]. Национальные рекомендации придерживаются аналогичного принципа, дополнительно выделяя группу пациенток с преэклампсией в анамнезе, для которых целевым АД является уровень менее 140/90 мм рт. ст. [25, 26].

Лечение АГ у беременных зависит от уровня АД, срока гестации, наличия сопутствующих факторов риска. Все пациентки с АГ во время беременности требуют тщательного наблюдения. При легкой АГ беременных (АД 140–159 / 90–109 мм рт. ст.) с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и при отсутствии поражения органов-мишеней рекомендуются немедикаментозные методы лечения АГ, которые включают в себя отдых в положении лежа на

левом боку и ограничение физической активности. Диета с ограничением соли во время беременности не показана, так как уменьшение потребления соли может приводить к уменьшению объема циркулирующей крови. Также не рекомендуется снижение массы тела беременным женщинам с ожирением, так как ограничение питания может приводить к гипотрофии плода и снижению его роста. Показано положительное действие кальция для профилактики преэклампсии, однако окончательно место кальция в терапии преэклампсии в настоящее время не определено [30]. При наличии в анамнезе у пациентки ранней (развившейся до 28-й недели) преэклампсии показано применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг на ночь, при этом начинать прием препарата необходимо до беременности либо до 16-й недели гестации [24, 31].

При тяжелой АГ беременных, а также при наличии факторов риска и поражения органов-мишеней показана медикаментозная терапия. Женщины с АГ, диагностированной до беременности, могут продолжить назначенную терапию за исключением приема ИАПФ, БРА и прямых ингибиторов ренина (алискирена) на протяжении всего срока беременности, но особенно — во втором и третьем триместрах. Если пациентка непреднамеренно продолжала принимать данные препараты в первом триместре, необходима коррекция терапии и тщательное наблюдение, включая ультразвуковое исследование плода [24]. Однако необходимо обратить внимание, что прием данных препаратов в первом триместре беременности не является показанием для искусственного прерывания беременности.

Препаратами выбора при лечении АГ беременных являются препараты альфа-метилдопы [30], которые назначают начиная с минимальных доз 250 мг 1–2 раза в день с постепенным увеличением дозы каждые 2 дня на 250 мг до достижения терапевтического эффекта (максимальная суточная доза — 3 г). Препаратами второй линии являются блокаторы кальциевых каналов — нифедипин (пероральные формы препарата; максимально допустимая дозировка во время беременности — 180 мг) и исрадипин (внутривенно) [31]. Учитывая физиологическое увеличение частоты сердечных сокращений во время беременности, назначение блокаторов кальциевых каналов требует контроля пульса. Показана эффективность и безопасность применения альфа/бета-блокатора лабеталола (в том числе при внутривенном применении в тяжелых случаях) однако данный препарат в пероральных формах в Российской Федерации не зарегистрирован, в связи с чем при тяжелой АГ используется препарат центрального действия клонидин. Воз-

можно использование кардиоселективных бета-блокаторов (метопролол, бисопролол), однако, учитывая имеющиеся указания о негативном влиянии бета-блокаторов на плацентарный кровоток и гипотрофию плода, желательнее назначение этой группы препаратов на более поздних сроках беременности при условии выполнения ультразвукового исследования плода с доплерометрией в динамике [28]. Для экстренного купирования повышения АД, в том числе при преэклампсии, могут применяться блокаторы кальциевых каналов и магнезия (внутривенно). Использование диуретиков при лечении АГ беременных и преэклампсии не рекомендуется, так как их применение может привести к уменьшению плацентарного кровотока [24].

Необходимо помнить, что показатели систолического АД ≥ 170 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 110 мм рт. ст. у беременных женщин следует рассматривать как показание к госпитализации. Помимо вышеупомянутых препаратов, в данной ситуации может применяться внутривенное введение нитропрусида натрия в дозе 0,25–5,0 мкг/кг/мин, внутривенное введение нитроглицерина в дозе 5 мкг/мин с постепенным увеличением дозы каждые 3–5 минут до максимальной 100 мкг/мин, что имеет преимущества при наличии признаков отека легких [3].

При развитии эклампсии, то есть при появлении таких симптомов, как расстройства зрения, нарушения свертывания крови, признаки патологии со стороны плода, показано экстренное родоразрешение.

Необходимо помнить, что во время *грудного вскармливания* все антигипертензивные препараты попадают в грудное молоко, однако только пропранолол и нифедипин определяются в молоке в высоких концентрациях. У кормящих женщин для снижения АД может применяться лабеталол, однако, к сожалению, в России, как уже упоминалось ранее, пероральные формы этого препарата не зарегистрированы. У женщин, получающих бромкриптин для подавления лактации, возможно повышение АД, что требует контроля и наблюдения.

После родоразрешения следует избегать применения препаратов метилдопы в связи с риском развития депрессии. В дальнейшем следует проводить диспансерное наблюдение за женщинами с АГ во время беременности с учетом более высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3, 24].

Мужчины

В течение длительного времени предметом оживленных дискуссий являлся вопрос о влиянии антигипертензивной терапии на эректильную функ-

цию, что являлось одним из основных ограничивающих факторов для назначения медикаментозной терапии мужчинам. В настоящее время общепризнанным считается факт, что новые препараты (ИАПФ, БРА, антагонисты кальция и вазодилатирующие бета-блокаторы) не только не влияют на эректильную функцию, но могут даже оказывать на нее положительное действие [34]. Более того, лечение АГ с эффективным снижением АД само по себе может сопровождаться улучшением половой функции. Безопасным также является назначение ингибиторов фосфодиэстеразы-5, даже пациентам, получающим несколько антигипертензивных препаратов (за исключением альфа-блокаторов и нитратов) [35], что может сопровождаться и улучшением приверженности к антигипертензивной терапии [36].

Заключение

В заключение, необходимо признать, что общие подходы к выбору антигипертензивного препарата применимы для лиц любого возраста и пола, однако тщательное наблюдение и выбор тактики ведения требуется в случае повышения АД во время беременности; ряд особенностей при выборе антигипертензивного препарата следует учитывать при лечении АГ у лиц пожилого и старческого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // J. Am. Med. Assoc. — 2014. Vol. 311, № 5. — P. 507–520. doi:10.1001/jama.2013.284427
2. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American society of hypertension and the International society of hypertension // J. Hypertens. — 2014. — Vol. 32, № 1. — P. 3–15.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
4. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P. et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group // Lancet. — 1999. — Vol. 353, № 9155. — P. 793–796.
5. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1887–1898.
6. Zhang Y., Zhang X., Liu L., Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target < 140 mmHg indicated in all hypertensives? Sub-

group analyses of findings from the randomized FEVER trial // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32, № 12. — P. 1500–1508.

7. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *J. Am. Med. Assoc.* — 1991. — Vol. 265, № 24. — P. 3255–3264.

8. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L., Scherstén B., Ekbom T., Wester P.O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) // *Lancet.* — 1991. — Vol. 338, № 8778. — P. 1281–1285.

9. Amery A., Birkenhager W., Brixko P. et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial // *Lancet.* — 1985. — Vol. 1, № 8442. — P. 1349–1354.

10. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party // *Br. Med. J.* — 1992. — Vol. 304, № 6824. — P. 405–412.

11. Coope J., Warrender T.S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care // *Br. Med. J.* — 1986. — Vol. 293, № 6555. — P. 1145–1151.

12. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350, № 9080. — P. 757–764.

13. Liu L., Wang J.G., Gong L., Liu G., Staessen J.A. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16, № 12, Pt. 1. — P. 1823–1829.

14. Hansson L., Lindholm L.H., Ekbom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354, № 9192. — P. 1751–1756.

15. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 5. — P. 875–886.

16. Gradman A.H., Schmieder R.E., Lins R.L., Nussberger J., Chiang Y., Bedigian M.P. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 8. — P. 1012–1018.

17. Sundstrom J., Neovius M., Tynelius P., Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts // *Br. Med. J.* — 2011. — Vol. 342. — d643.473.

18. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 21. — P. 2669–2680.

19. Kaaja R., Kujala S., Manhem K. et al. Effects of sympatholytic therapy on insulin sensitivity indices in hypertensive postmenopausal women // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 45, № 7. — P. 394–401.

20. Chrisp P., Faulds D. Moxonidine. A review of its pharmacology, and therapeutic use in essential hypertension // *Drugs.* — 1992. — Vol. 44, № 6. — P. 993–1012.

21. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, Suppl. 3. — P. 29–35.

22. Kaan E.C., Bruckner R. et al. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: an integrated approach

towards pathophysiological mechanisms in cardiovascular metabolic disorders // *Cardiovasc. Risk Factors.* — 1995. — Vol. 5, Suppl. 1. — P. 19–27.

23. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy // *Heart.* — 2004. — Vol. 90, № 12. — P. 1499–1504.

24. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32, № 24. — P. 3147–3197. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.

25. Ткачева О.Н., Шифман Е.М., Ляшко Е.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии у беременных. — М., 2010. — 84 с. / Tkachyova O.N., Shifman E.M., Lyashko E.S. et al. National guidelines on the diagnostics and management of arterial hypertension in pregnancy. — Moscow, 2010. — 84 p. [Russian].

26. Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности // *Российский кардиологический журнал.* — 2013. — Т. 4, № 102. — 40 с. / Stryuk R.I., Bakalov S.A., Bunin Yu.A. et al. Diagnostics and management of cardiovascular diseases in pregnancy // *Russian Cardiology Journal [Rossiyskii Kardiologicheskii Zhurnal].* — 2013. — Vol. 4, № 102. — 40 p. [Russian].

27. Levine R.J., Ewell M.G., Hauth J.C. et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level < 90 mm Hg in association with proteinuria? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183, № 4. — P. 787–792.

28. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Journal of Hypertension.* — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 1281–1357.

29. Helewa M.E., Burrows R.F., Smith J., Williams K., Brain P., Rabkin S.W. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy // *CMAJ.* — 1997. — Vol. 157, № 6. — P. 715–725.

30. Hofmeyr G.J., Atallah A.N., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — № 3. — CD 001059.

31. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — № 2. — CD 004659.

32. Cockburn J., Moar V.A., Ounsted M., Redman C.W. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children // *Lancet.* — 1982. — Vol. 1, № 8273. — P. 647–649.

33. Magee L.A., Cham C., Waterman E.J., Ohlsson A., von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis // *Br. Med. J.* — 2003. — Vol. 327, № 7421. — P. 955–960.

34. Manolis A., Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 11. — P. 2074–2084.

35. Pickering T.G., Shepherd A.M., Puddey I. et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17, № 12, Pt. 1. — P. 1135–1142.

36. Scranton R.E., Lawler E., Botteman M. et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 100, № 3. — P. 459–463.