

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ (ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ)

А.А. Кириченко  
Кафедра терапии РМАПО, Москва

Обсуждается проблема возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин в период постменопаузы. Рассматриваются патогенез ССЗ на фоне снижения уровня половых гормонов в этот период, а также меры профилактики и коррекции указанных нарушений. Подчеркиваются роль заместительной гормональной терапии и особенности ее эффективного применения, значение использования психотропных, особенно антидепрессивных, средств и антигипертензивной терапии (ингибиторов АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторов, тиазидных диуретиков). При выборе лечебных и профилактических мероприятий необходимо учитывать имеющиеся функциональные и органические изменения, происходящие в организме женщины в перименопаузальный период, а также весь спектр терапевтических эффектов применяемых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, постменопауза, эстрогены, заместительная гормональная терапия, методы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

По данным ВОЗ, в Европе сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смерти как мужчин, так и женщин (43 и 55 % соответственно).

Считается, что молодые женщины “защищены” от ССЗ, а с прекращением менструального цикла риск развития заболеваний сердца и сосудов возрастает. В связи с тем что в экономически развитых странах средняя продолжительность жизни женщин по сравнению с 1900 г. увеличилась с 50 лет до 81,7 года, а средний возраст наступления менопаузы составляет 51,4 года, примерно треть жизни женщин в этих странах приходится на период после прекращения менструаций, что обусловило рост внимания врачей и исследователей к этому периоду жизни женщин.

У 55–58 % женщин повышение артериального давления (АД) хронологически совпадает с наступлением климактерия, в этот период в 2–3 раза возрастает и риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). Наиболее значительно увеличивается риск возникновения ССЗ при раннем наступлении менопаузы; например риск развития ИБС после хирургической менопаузы в 2,7 раза выше, чем у женщин того же возраста в пременопаузе, и в 2,2 раза выше, чем у женщин с естественной менопаузой [1, 2].

### Роль гормональных изменений на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе

Вполне естественно предположить, что в основе развивающихся гемодинамических сдвигов и структурных изменений лежат многочисленные нейрогормональные изменения, происходящие в женском организме в переходном периоде. Рост числа ССЗ с наступлением менопаузы связывают со значительным уменьшением содержания в крови эстрадиола, влияющего на уровень липидов в крови. Считается, что повышение концентрации таких липопротеидов, как холестерин (ХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и триглицериды, играет основную роль в развитии ИБС после наступления менопаузы. При дефиците эстрогенов происходит задержка соли, увеличивается выведение кальция, повышается активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), возрастает число ангиотензиновых рецепторов.

Эстрогены могут также оказывать прямое действие на сердце и сосуды. Эффекты эстрогенов осуществляются за счет эстрогеновых рецепторов (ЭР), два из которых идентифицированы (ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ ); причем оба типа рецепторов представлены в клетках и тканях сердечно-сосудистой системы (ССС). Установлен вазодилатирующий эффект эстрогенов на коро-

нарные артерии. Женские половые гормоны влияют на сосудистый тонус и посредством эндотелийзависимых механизмов. Возможным механизмом эндотелийзависимой вазодилатации является увеличение синтеза оксида азота и уменьшение его окисления за счет антиоксидантных свойств эстрогенов. Эстрогены увеличивают синтез простаглицина. Помимо этого они способны блокировать секрецию вазоконстрикторов, а также снижать чувствительность сосудистой стенки к ним [2]. Эстрогены замедляют ремоделирование крупных артерий, тормозят пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и накопление в ней пенистых клеток [3].

Даже у здоровых женщин в постменопаузе отмечены более высокие значения систолического АД в ночное время. У всех женщин, больных артериальной гипертензией (АГ), в постменопаузе отмечается высокая вариабельность систолического и диастолического АД. Повышенная вариабельность АД и нарушение суточного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время рассматриваются как независимые факторы поражения органов-мишеней при АГ, развития ишемических осложнений внутренних органов и центральной нервной системы, более частого развития гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [1, 4–6].

У женщин с высокими цифрами АД уже в первые 2 года постменопаузы

выявляются признаки нарушения диастолической функции ЛЖ. Важным является то обстоятельство, что у больных АГ с гиперфункцией ЛЖ имеет место содружественная перестройка функционирования правого желудочка, выражающаяся в формировании

*Заместительная гормональная терапия в ранней постменопаузе позволяет нормализовать тонус артериол и системное сосудистое сопротивление.*

синдрома его гиперфункции и гипертрофии. По данным патологоанатомических исследований, в 45 % случаев у больных АГ выявляется гипертрофия правого желудочка, в т. ч. выраженная – в 21 % случаев.

Развитие гипертрофии миокарда зависит не только от гемодинамической нагрузки, но и от многих нейрогормональных факторов, принимающих участие в структурной адаптации сердца к повышенной нагрузке. Показано влияние симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем на морфологическое состояние миокарда. В раннем периоде климактерия вегетативные сдвиги характеризуются увеличением тонуса и реактивности симпатической нервной системы, избыточным симпатическим обеспечением ортостаза и физической нагрузки. Гормональные сдвиги и тесно с ними связанные психовегетативные нарушения отражают выраженные изменения, происходящие на уровне гипоталамуса и лимбической системы. Наиболее ярко они представлены при развитии климактерического синдрома [4, 5, 7].

Поскольку среди ССЗ наиболее частой причиной смерти женщин являются ИБС и сосудисто-мозговые заболевания, профилактические мероприятия должны быть направлены прежде всего на их предупреждение.

**Роль заместительной гормональной терапии в коррекции сердечно-сосудистых нарушений в период постменопаузы**

Эстрогены могут положительно влиять на уровень липидов в крови, снижая концентрацию ЛПНП и увеличивая таковую липопротеидов высо-

кой плотности, препятствуют развитию атеросклероза [3]. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в ранней постменопаузе позволяет нормализовать тонус артериол и системное сосудистое сопротивление. Помимо снижения тонуса артериол эстрогены

вливают и на толщину стенок магистральных артериальных сосудов, уменьшая толщину интимы. Влияние ЗГТ на состояние артерий и артериол связывают с улучшением функционального состояния эндотелия, а также со снижением уровня норадреналина и ангиотензина II в плазме крови, повышением содержания ацетилхолина и активности холинацетилтрансферазы. Наряду с уменьшением системного сосудистого сопротивления у женщин с АГ, возникшей в перименопаузе, на фоне ЗГТ наблюдалось снижение АД, особенно выраженное при использовании препарата Анжелик, в состав которого входит дросперинон – гестаген с антиминералокортикоидным действием [8, 9].

*Возраст наступления менопаузы может зависеть от факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.*

Уменьшение системного сосудистого сопротивления и работы ЛЖ сопровождается восстановлением и других показателей, изменение которых связывают с процессом старения ССС: возрастает ударный и минутный объемы сердца, уменьшается толщина стенки ЛЖ, нормализуются показатели его диастолической функции, существенно возрастает уровень максимальной физической нагрузки.

Польза от ЗГТ оказалась максимальной у женщин с наличием климактерических осложнений, что совпадает с данными Yvonne T. van der Schouw и Grobbee D.E. Женщины с климактерическими приливами имеют не только низкий уровень эстрадиола в сыворотке, но более низкую минеральную плотность костей, чем женщины без приливов. Результаты двух исследований, выполненных Diaz J., Serrano E. и

соавт., а также Leai H.M. и Abellan A.J., указывают, что “горячие” приливы в менопаузе сочетаются с низким уровнем общей антиоксидантной активности плазмы и увеличенной реактивностью ССС на стрессовые ситуации. Таким образом, наличие приливов является индикатором, предсказывающим положительное воздействие ЗГТ на сердечно-сосудистую систему [10].

**Исследования WHI и HERS**

Результаты наблюдательных исследований свидетельствовали об эффективности применения эстрогенов для снижения риска развития ССЗ после развития менопаузы. При анализе большого числа работ Sullivan J.M. и соавт. пришли к выводу, что эстрогензаместительная терапия снижает риск ССЗ приблизительно на 50 %. Однако данные, полученные в ходе таких крупных рандомизированных клинических исследований, как WHI (Women’s Health Initiative) и HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study), не подтвердили эффективность применения ЗГТ для первичной и вторичной профилактики ССЗ соответственно. Результаты этих исследований поставили ряд вопросов

о причинно-следственных отношениях между наступлением менопаузы и риском развития ССЗ, дозах и путях введения препаратов, применяемых для ЗГТ, зависимости реакции на ЗГТ от состояния сердечно-сосудистой системы [11].

Обычно утверждение, будто развитие менопаузы приводит к прогрессированию атеросклероза, принимается как аксиома. Однако следует учитывать и возможность обратной зависимости. В норме яичники имеют высокий уровень кровоснабжения, следовательно, их ишемическое повреждение при раннем развитии атеросклероза может приводить к преждевременному развитию менопаузы. Оценка влияния факторов риска развития ССЗ (уровня общего ХС в крови, курения, массы тела и уровня АД) на время наступления менопаузы, по данным Фремингемского

исследования, показала, что наличие повышенного уровня общего ХС в крови сопровождается более ранним наступлением менопаузы. Так, при повышении концентрации общего ХС на каждые 0,52 ммоль/л возраст наступления менопаузы снижается на 2,6 года. В то же время при снижении уровня общего ХС в период пременопаузы на каждые 0,52 ммоль/л возраст наступления менопаузы возрастает на 4,2 года. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что возраст наступления менопаузы может зависеть от факторов риска развития ССЗ [12].

Такие факторы риска, как сахарный диабет (СД), могут приводить к тяжелому атеросклеротическому поражению сосудов и на фоне сохранной менструальной функции. По нашим данным, частота фатального инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти на фоне сохраненной менструальной функции в 10 раз выше у женщин с плохо контролируемым СД. У всех этих женщин выявлено стенозирующее поражение коронарных артерий.

Действие эстрогенов на сосуды по крайней мере отчасти зависит от выраженности атеросклероза. Установлено, что экспрессия ЭР значительно снижена в артериях, пораженных атеросклерозом, поэтому прямые эффекты эстрогенов (возникающие в результате влияния на рецепторы), которыми в некоторой степени определяется их антиатеросклеротическое действие, в таких сосудах будут проявляться менее выражено или даже отсутствовать. Кроме того, эффект эстрогенов при одном и том же пути его реализации может различаться в зависимости от состояния соответствующих сосудов. Например, эстрогены повышают активность специфических матричных металлопротеиназ (ММП) семейства ММП-9, в результате действия которых происходит разрушение внеклеточного вещества стенки артерий. При развитии атеросклероза экспрессия ММП-9 в области атеросклеротической бляшки может приводить к увеличению риска разрыва атеросклеротической бляшки и, соответственно, развитию острого коронарного синдрома [12]. В то же время в непора-

женных артериях повышение активности ММП-9, вызываемое эстрогенами, имеет небольшие последствия либо они вовсе отсутствуют.

Несмотря на то что рандомизированные исследования позволяют устранять некоторые ошибки, присущие наблюдательным исследованиям, их нельзя рассматривать как глобальный критерий истины. Так, несмотря на важность результатов исследования WHI, его протокол не был лишен некоторых недостатков. Например, исследование было посвящено оценке эффективности применения ЗГТ для первичной профилактики ССЗ. Однако у некоторых пациенток еще до включения в исследование были выявлены следующие ССЗ: перенесенный ИМ (в 1,6 % случаев), стенокардия (2,8 %), коронарное шунтирование или чрескожные вмешательства на коронарных артериях (1,1 %), инсульт в анамнезе (0,7 %) и/или такие факторы риска развития ИБС, как СД (4,4 %), леченые АГ (35,7 %) или гиперлипидемия (12,5 %). Или, например, средний возраст участниц этого исследования составил 63 года. Таким образом, ЗГТ началась примерно через 10 лет после наступления менопаузы, в связи с чем полученные результаты нельзя распространять на случаи применения ЗГТ в перименопаузе и т. д. [1].

О влиянии возраста, в котором начинали применять ЗГТ, на эффективность терапии свидетельствуют результаты экспериментальных исследований на животных. Применение эстрогенов, начатое на фоне уже имеющегося повреждения сосудов, не оказывало положительного действия на профилактику развития сосудистых осложнений. Данные экспериментальных исследований на животных совпадают с результатами исследований (в частности, исследования HERS) по оценке эффективности применения ЗГТ для вторичной профилактики ССЗ. В исследовании Cardiovascular Health Study применение ЗГТ в постменопаузе приводило к вазодилатации плечевой артерии только у женщин, не имеющих клинических или субклинических признаков ССЗ. Эти данные свидетельствуют о том, что благоприятный эффект ЗГТ может проявляться в тех случаях, когда не произошло атеросклеротического поражения сосудов [13]. Таким образом, одним из объяснений несоответствия результатов рандомизированных и наблюдательных исследований могут быть влияние ряда дополнительных факторов (возраста, факторов риска, атеросклероза) и разница во времени начала ЗГТ. В дальнейших исследованиях необходимо учитывать все эти факторы.

## НОВЫЕ ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ каждый день



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС  
ДЛЯ ПОИСКА РАБОТЫ И ПОДБОРА ПЕРСОНАЛА  
НА РЫНКЕ ФАРМАЦИИ, МЕДИЦИНЫ И КОСМЕТИКИ

[WWW.PHARMPERSONAL.RU](http://WWW.PHARMPERSONAL.RU)

На основании имеющихся сегодня фактов ЗГТ признана высокоэффективным методом лечения и профилактики менопаузальных расстройств, однако рекомендовать применение ЗГТ только с целью профилактики ССЗ оснований нет [1].

### **Другие методы профилактики ССЗ в постменопаузе**

В последние годы широко обсуждается необходимость использования и других методов профилактики основных сердечно-сосудистых причин смерти (ИМ и инсульта). У женщин, так же как и у мужчин, ключевые факторы риска развития ССЗ (АГ, дислипидемия, ожирение и другие компоненты метаболического синдрома)

### *Среди женщин эффективность антигипертензивного лечения уменьшается с возрастом, что во многом может быть обусловлено особенностями пери- и постменопаузы.*

должны находиться под постоянным контролем. Диета и регулярные физические нагрузки в большинстве случаев позволяют предотвратить развитие метаболического синдрома, улучшить функцию эндотелия, уменьшить жесткость сосудистой стенки, связанную со старением. Появилось достаточно данных о положительной роли применения у женщин статинов. Результаты анализа в подгруппах участниц исследования HERS с установленным диагнозом ИБС свидетельствуют о том, что при сопутствующем приеме статинов риск развития осложнений ССЗ, связанный с использованием ЗГТ, не увеличивается.

АГ – особенно мощный фактор риска, поэтому снижение уровня АД является одной из главных задач профилактики ССЗ. Обычно в работах по антигипертензивной терапии указывают на отсутствие различий в эффективности и переносимости основных классов препаратов у мужчин и женщин. В то же время среди женщин эффективность лечения уменьшается с возрастом: если до 50 лет эффективно лечатся 20 % женщин, то в последующем эта доля уменьшается до 8 %, что во многом может быть обусловлено особенностями пери- и постменопаузы [14].

Необходимо учитывать, что у женщин в возрасте 50–54 лет часто отмечается появление отечности при потреблении поваренной соли, снижены диурез и натрийурез в ответ на нагрузку солью, обнаруживается положительная связь между уровнем АД и потреблением поваренной соли. Наличие сольчувствительности выявляется лишь у 9,4 % больных АГ женщин в репродуктивном возрасте и у 31,2 % – в постменопаузе.

Существенной особенностью пери- и постменопаузы являются выраженная лабильность АД, частое развитие гипертонических кризов. В большинстве случаев прослеживается отчетливая связь между уровнем АД и психоэмоциональными нагрузками.

Это необходимо учитывать при подборе антигипертензивной терапии, поскольку в этом возрастном периоде у женщин выявляются высокий уровень тревоги, депрессия, особенно при наличии климактерического синдрома. Применение психотропных, особенно антидепрессивных, средств способствует устранению тревоги и депрессии, улучшению самочувствия женщин, уменьшению вариабельности АД и частоты гипертонических кризов [4, 15].

Приливный симптомокомплекс сохраняется в течение 5 лет после менопаузы у каждой второй женщины, а спустя 10 лет – у 20 %. Антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ (иАПФ), β-адреноблокаторами, тиазидными диуретиками наряду с нормализацией АД сопровождается уменьшением выраженности симптомов, обычно относимых к климактерическим (головных болей, головокружения, приливов крови к лицу), но которые, однако, у многих женщин могут быть обусловлены АГ. При климактерическом синдроме легкой и даже средней тяжести уменьшения выраженности этих симптомов часто бывает достаточно для достижения удовлетворительного качества жизни и без применения ЗГТ. Возможно, что благоприятные

эффекты эналаприла у женщин в постменопаузе являются не только следствием снижения повышенного АД, но и сходством многих эффектов эстрогенов и иАПФ, которые обладают антиоксидантными свойствами и повышают выработку эндотелием сосудов оксида азота. Высокая эффективность терапии у больных АГ в постменопаузе отмечена при применении селективного β-адреноблокатора небивола, обладающего способностью стимулировать продукцию эндотелием оксида азота [4, 16].

При назначении антагонистов кальция следует помнить о том, что у многих пациенток эти препараты могут вызывать появление или увеличивать тяжесть имеющихся приливов, головной боли, отеков на ногах.

Применение диуретиков или дигидропиридиновых антагонистов кальция, увеличивающих диурез, усиливает уродинамические расстройства, характерные для женщин в постменопаузальном периоде. Ухудшение самочувствия в результате антигипертензивной терапии может явиться важной причиной отказа от выполнения врачебных назначений и снижения доли эффективно лечимых женщин. В то же время на фоне терапии Алтиаземом (дилтиаземом) даже в сочетании с гидрохлоротиазидом отмечено значительное уменьшение выраженности уродинамических расстройств, по-видимому, за счет его способности снижать сократительную способность гладкой мускулатуры. Следует учитывать и то, что постменопаузальные уродинамические расстройства могут быть устранены с помощью местной ЗГТ.

Важной проблемой женщин в постменопаузе и пациентов пожилого возраста является остеопороз. Человек начинает терять костную массу с конца третьего десятилетия жизни. Вначале эта потеря незначительна и составляет 0,3–0,5 % в год, но в постменопаузе она резко увеличивается – до 2–3 % в год. По данным ВОЗ, остеопороз как причина инвалидности и смертности больных занимает четвертое место после таких заболеваний, как ССЗ, онкологические и СД. Сохранение костной массы – задача более реаль-

ная, чем ее восстановление. В постменопаузе при лечении АГ с целью профилактики остеопороза важно использовать препараты, оказывающие остеопротективный эффект. Клинические исследования влияния антигипертензивной терапии на развитие и последствия остеопороза немногочисленны и суммарно включают небольшое число пациентов. Однако установлено, что применение тиазидных диуретиков (хлорталидона, гидрохлортиазида в дозе 12,5–50,0 мг/сут) сопровождается более высокой (на 11,0–49,2 %) минеральной плотностью кости и снижением риска переломов костей. Влияние тиазидных диуретиков на частоту переломов обусловлено длительностью их приема: статистически достоверное снижение

вероятности перелома шейки бедра на 54 % отмечено у лиц, принимающих тиазиды в течение года и более. Зависимости от дозы не выявлено. Протективный эффект тиазидов исчезает спустя 4 месяца после окончания их приема [17–20]. Остеопротективным эффектом в постменопаузе также обладает иАПФ мозексиприл. Однако это действие присуще не всем препаратам группы иАПФ; например, оно не выявлено при применении эналаприла.

### Заключение

Таким образом, ведение пациенток с ССЗ в постменопаузальном периоде может иметь существенные особенности. Большинство обозначенных проблем остается недостаточно изу-

ченным. Кроме того, внимание исследователей, как правило, привлечено к влиянию лекарственных средств на уровень смертности больных, ремоделирование ССС и т. д. В этой ситуации практически не уделяется внимания организму больного как единому целому (“лечить больного, а не болезнь”). При выборе лечебных мероприятий необходимо учитывать имеющиеся функциональные и органические изменения, происходящие в организме женщины в перименопаузальный период, а также весь спектр терапевтических эффектов применяемых лекарственных средств. Необходимы дальнейшие исследования проблем, связанных с ССЗ у женщин, с обязательным учетом их гормонального статуса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. М., 2008.
2. Astma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265–79.
3. Кириченко А.А., Сметник В.П., Оганесян К.О. и др. Руководство по климактерии / Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М., 2001. С. 495–505.
4. Барт Б.Я., Беневская В.Ф., Бороненков Г.М. Современная фармакотерапия артериальной гипертензии и психоэмоциональных расстройств у женщин в пост-менопаузе. В кн. Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. М., 2002.
5. Быстрова М.М., Бритов А.Н., Горбинов В.М. и др. Лечение Бетаксололом гипертензии у женщин в постменопаузе // *Терапевтический архив*. 1999. № 71 (6). С. 67–69.
6. Кириченко А.А. Болезни эстрогенного дефицита в практике терапевта. М., 1997.
7. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertension* 2001;37:1351–56.
8. Сметник В.П. Медицина климактерия. М., 2006.
9. White B, et al. Effects of a new hormone therapy, DRSP and 17 E2, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006;48:1–8.
10. Von Mering GO, Arant SB, Wesselb TR, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;09:722–25.
11. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Women’s Helth Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women’s Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–65.
12. Гиляревский С.П. Современные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: роль заместительной гормональной терапии // *Сердце*. 2006. Т. 5. № 7.
13. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *LAMA* 2002; 288:49–57.
14. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. В кн. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. 2005.
15. Кириченко А.А. Болезни эстрогенного дефицита в практике терапевта // *Российские медицинские вести*. 2001. Т. VI(1). С. 17–24.
16. Глезер М.Г. Результаты российского исследования эффективности и безопасности Диротона при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE. Гендерные различия // *Проблемы женского здоровья*. 2007. № 1. С. 5–15.
17. Кириченко А.А. Тиазидные диуретики: артериальная гипертензия, остеопороз, мочекаменная болезнь // *Фарматека*. 2005. № 13. С. 58–62.
18. Suarez Fernandez C, Ruilope Urioste LM. Thiazide diuretics and calcium metabolism: role in renal lithiasis and osteoporosis *Am Med Interna* 1996;13(8):401–06.
19. Ray WA, Griffin MR, Downey W, et al. Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* 1989;1(8640):687–90.
20. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139(6):476–82.