

Возможности применения антагониста АТ₁ рецепторов, эпросартана, у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией

А.В. Шабалин¹, Е.Н. Гуляева², А.С. Криковцов²

¹Новосибирская государственная медицинская академия. Новосибирск; ²Клиническая больница №1 ГУИН Минюста РФ по Кемеровской области. Кемерово, Россия

Angiotensin receptor-1 antagonist eprosartan in patients with mild to moderate arterial hypertension

A.V. Shabalin¹, E.N. Gulyaeva², A.S. Krikovtsov²

¹Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk; ²Clinical Hospital No.1, Central Administration for execution control, Ministry of Justice of the Russian Federation. Kemerovo, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность эпросартана мезилата при лечении больных артериальной гипертензией (АГ) I-II ст.

Материал и методы. Обследовали 28 больных АГ I-II ст., риском 2-3 (20 мужчин, 8 женщин) в возрасте 28-56 лет (средний возраст – 40,0±1,3). Всем пациентам в течение 8 недель проводили монотерапию эпросартаном в дозе 600 мг/сут однократно. Исходно и через 8 недель лечения оценивали показатели суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления, проводили стресс-эхокардиографию с использованием пробы «математический счет», исследовали когнитивные функции и качество жизни согласно шкале SF-36.

Результаты. Монотерапия эпросартаном ассоциировалась с умеренным антигипертензивным и симпатолитическим эффектами, со снижением выраженности диастолической дисфункции, выявляемой при психоэмоциональном стрессе и отсутствием отрицательного воздействия на когнитивные процессы у обследуемых пациентов.

Заключение. Эпросартан можно успешно использовать в качестве препарата выбора при терапии тех больных эссенциальной АГ I-II ст., чья профессиональная деятельность связана с особыми требованиями к высшим нейропсихическим функциям.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, психоэмоциональный стресс, когнитивные функции, эпросартан.

Aim. To study clinical effectiveness of eprosartan mesylate in treating patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 28 patients (20 males, 8 females) with Stage I-II AH, risk 2-3, aged 28-56 years (mean age 40.0±1.3), were examined. All participants received eprosartan monotherapy (600 mg once per day) for 8 weeks. At baseline and 8 weeks later, 24-hour ECG and blood pressure (BP) monitoring, stress echocardiography with counting test, cognitive functions and quality of life (SF-36 Questionnaire) assessments were performed.

Results. Eprosartan monotherapy was associated with moderate antihypertensive and sympatholytic effects, decreased diastolic dysfunction during psycho-emotional stress, and no negative influence on cognitive processes.

Conclusion. Eprosartan could be used for treating patients with Stage I-II essential AH, whose professional activity demands intact superior neuro-psychic functions.

Key words: Essential arterial hypertension, psycho-emotional stress, cognitive functions, eprosartan.

Согласно последним Европейским рекомендациям 2003 по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), антагонисты АТ₁ рецепторов сохраняют свое место среди анти-

гипертензивных препаратов [7]. Фармакодинамика, механизм действия и антигипертензивная эффективность этого класса препаратов достаточно изучена [13,15], однако ряд вопросов,

связанных с их применением, остается открытым. Антагонист AT_1 рецепторов, эпросартана мезилат (Теветен®, Солвей Фарма, Германия), обладает способностью блокады рецепторов AT_1 ангиотензина II (АТII) в сосудистой стенке, и поэтому оказывает дополнительное действие на общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Это позволило некоторым авторам предположить, что эпросартан может быть эффективным при лечении стресс-индуцированной АГ. В настоящее время по этой проблеме опубликовано ограниченное число исследований, однако их результаты нередко являются трудно сопоставимыми вследствие использования авторами различных маркеров стресс-реактивности. В связи с высокой распространенностью АГ среди трудоспособного населения, повышенное внимание исследователей в последние годы уделяется состоянию когнитивного статуса этих больных и его динамике, связанной с антигипертензивной терапией [8]. В литературе также отсутствуют данные по изменению психофизиологических процессов у работающих людей с АГ, получающих в качестве антигипертензивной терапии эпросартан.

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение клинической эффективности эпросартана (Теветена®), его воздействия на стресс-реактивность и когнитивные функции у больных I-II степенями (ст.) АГ в процессе терапии на протяжении 8 недель.

Материал и методы

До начала исследования все его участники дали письменное информированное согласие, содержание которого вместе с протоколом исследования было рассмотрено и утверждено локальным этическим комитетом. В исследование включили 28 больных АГ I-II ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, риском 2-3, из которых 20 – мужчин и 8 – женщин в возрасте 28-56 лет (средний возраст – $40,0 \pm 1,3$), не получавших до этого регулярной антигипертензивной терапии. Среди включенных в исследование 16 (57%) больных имели I ст., 12 (43%) – II ст. АГ. Длительность заболевания составила в среднем $8,3 \pm 1,2$ лет. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у кровных родственников среди обследованных были выявлены у 13 (46%) пациентов. 15 (54%) больных имели вредную привычку курения, у 13 (46%) лиц, согласно данным стандартного обследования, обнаружены признаки поражения органов-мишеней (ПОМ). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $29,54 \pm 0,72$ кг/м². В исследование не включали больных с сопутствующими заболеваниями и/или ассоциированными состояниями, способными изменить вегетативный и гуморальный статус. К ним, в частности, относили больных с сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки,

злокачественными новообразованиями, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, черепно-мозговыми травмами, с состояниями после острого нарушения мозгового кровообращения, наличием ишемической болезни сердца (ИБС) и постинфарктного кардиосклероза, глобальными и сегментарными нарушениями сократительной способности миокарда и клапанной регургитацией выше I ст., ритмом несинусового происхождения, по данным стандартной электрокардиограммы (ЭКГ), тахикардией с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >100 ударов в 1 минуту.

Всем пациентам на протяжении 8 недель назначали монотерапию антагонистом AT_1 рецепторов эпросартана мезилатом в дозе 600 мг/сут. однократно. Динамические исследования были выполнены 22 (75,5%) больным. Верификацию диагноза АГ осуществляли в соответствие с рекомендациями ВОЗ/МОАГ 1999. Бифункциональное суточное мониторирование (СМ) ЭКГ и артериального давления (СМАД) выполняли с использованием системы «Инкарт» (Россия) с оценкой параметров variability ритма сердца (ВРС) в исходном состоянии и после 8 недель лечения. Обследуемые пациенты придерживались при этом привычного режима дня. Длительность мониторинга составляла 24 часа, за период ночи принимали реальное время ночного сна. Запись и обработку сигнала осуществляли в соответствие с рекомендациями Рабочей группы Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии 1996. Расчет ВРС производили посредством анализа последовательности RR интервалов синусового происхождения длительностью 300 секунд с шагом в 1 минуту. Рассчитывали следующие стандартные временные и спектральные параметры в дневные и ночные периоды: SDNN index (мс) – среднее 5-минутных стандартных отклонений всей записи, RMSSD (мс) – среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий, pNN50 – доля смежных RR интервалов, межинтервальные различия которых >50 мс.

Спектральный анализ осуществляли методом быстрого преобразования Фурье с расчетом спектральной плотности мощности по следующим частотным диапазонам: очень низкие частоты (VLF) в диапазоне – 0,0033-0,04 Гц, низкие (LF) – 0,04-0,15 Гц, высокие (HF) – 0,15-0,4 Гц. Оценивали также общую мощность спектра (TP) и отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей (LF/HF). Вычисляли значения мощности низко- и высокочастотных компонентов спектра, выраженные в нормализованных единицах (LF н.е., HF н.е.) и отражающие относительный вклад каждого из компонентов в общую мощность спектра. В процессе амбулаторного СМ регистрацию АД производили с интервалом 15 минут в дневное время и 30 минут в ночное. Определяли среднее систолическое АД дневное (ср.САДд), среднее систолическое АД ночное (ср.САДн), среднее диастолическое АД дневное (ср.ДАДд), среднее диастолическое АД ночное (ср.ДАДн), суточный индекс (СИ) для систолического (СИ САД) и диастолического (СИ ДАД) АД, индекс времени гипертензии САД днем (ИВ САДд), индекс времени гипертензии САД ночью (ИВ САДн), индекс времени гипертензии ДАД днем (ИВ ДАДд), индекс времени гипертензии ДАД ночью (ИВ ДАДн), вариабельность САД днем (Var.САДд), вариабельность САД ночью (Var.САДн), вариабельность ДАД днем (Var.ДАДд), вариабельность ДАД ночью (Var.

ДАДн), учитывали также время и скорость утреннего подъема (УП) АД. Циркадный индекс АД (СИ) оценивали с учетом рекомендаций Международной согласительной конференции по непрямоу амбулаторному мониторингованию АД 1990 и интерпретации результатов исследования [6]. Всем пациентам выполняли эхокардиографическое доплеровское (доплерЭхоКГ) исследование на ультразвуковом сканере «Acuson»-128 XP/10с с расчетом основных структурно-функциональных параметров сердца согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии (ASE): ударного объема (УО), минутного объема кровообращения (МОК), ОПСС, конечного диастолического давления в полости левого желудочка (КДД ЛЖ), максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е), максимальной скорости предсердной систолы (А), отношения Е/А.

Математический анализ ритма сердца проводили ручным способом согласно методике Р.М.Баевского [1] с оценкой показателей: моды (Мо), ее амплитуды (АМо), размаха колебаний R-R интервалов (ΔХ) и индекса напряжения регуляторных систем (ИНРС) как основных показателей, отражающих вагосимпатический баланс в регуляции сердечного ритма [1].

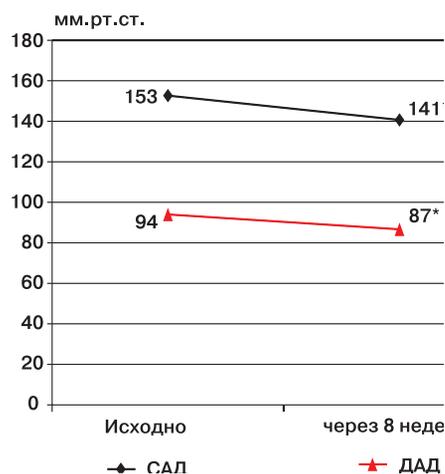
В качестве теста, имитирующего острый ментальный стресс, использовали психоэмоциональную нагрузочную пробу «математический счет» (МС). Тест представлял собой устное вычитание однозначного числа (7) из трехзначного (624) с переключением внимания в условиях дефицита времени, помех и критики работы исследуемого [17]. Комплексную оценку состояния гемодинамики и математический анализ ритма сердца производили всем пациентам, включенным в исследование, в исходном состоянии, на высоте нагрузки и на 5 минуте периода восстановления.

Функциональное состояние высших психических функций оценивали по следующим показателям: шкале уровня внимания – «корректирующей пробе», пробе Мюнстерберга [4], оценке состояния памяти – определению объема кратковременной памяти (ОКП) по количеству правильно заполненных и воспроизведенных двузначных цифр из 10, предъявляемых испытуемому на экране дисплея на протяжении 30 секунд [5]. Функцию восприятия и подвижности нервных процессов оценивали с учетом времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), используя при этом анализ реакции выбора из двух альтернатив. Зрительные стимулы применяли в случайном порядке с интервалом 2-5 секунды [3]. Анализировали также состояние координации движений в качестве показателей уравновешенности – стабильность реакций. Изучали реакцию на движущийся объект (РДО) с оценкой степени преобладания возбуждения или торможения и уравновешенности нервных процессов [2]. Во избежание влияния исследователя на результаты тестирования, использовали компьютерные варианты тестов, которые проводили в утренние часы исходно и по истечении 8 недель приема препарата. Качество жизни (КЖ) оценивали согласно данным анкеты SF-36.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и линейного корреляционного анализа с помощью программы STATISTICA, версия 5.5. Данные представлены в виде $M \pm m$, где m – среднеквадратическая ошибка.

Результаты и обсуждение

Монотерапия эпросартаном, начиная со 2 недели, сопровождалась стабильным снижением САД и ДАД (рисунок 1). Процент ответа на антигипертензивную терапию составил для САД – 48% и ДАД – 52%; САД снизилось на 7,1% ($p < 0,05$), ДАД – на 7,4% ($p < 0,05$).



Примечание: *, ** – значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно.

Рис. 1 Динамика офисного АД в процессе 8-недельной терапии эпросартаном.

Показатели СМАД у больных АГ в процессе терапии эпросартаном представлены в таблице 1. У больных АГ I-II ст., риском 2-3 монотерапия этим препаратом оказалась высоко эффективной: снизились среднесуточные значения АД и индексы АГ. Этот факт является важным в связи с доказанной значимостью метода СМАД в диагностике риска ПОМ при АГ [11] и прогнозе исхода заболевания. Обращает на себя внимание тот факт, что представленная динамика выявлена у работающих пациентов, чей уровень АД может быть связан с феноменом «job strain» [16].

В таблице 2 представлены данные по ВРС в процессе монотерапии эпросартаном. Применение эпросартана ассоциировано с достоверным уменьшением соотношения низко- и высокочастотных составляющих спектра, за счет увеличения мощности составляющих НФ. Как известно, НФ в большей степени отражает состояние тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и, таким образом, представленная динамика свидетельствует об усилении вагосимпатических характеристик в регуляции сердечного ритма в ответ на терапию.

Таблица 1

Показатели СМАД у больных АГ в исходном состоянии и через 8 недель терапии эпросартаном

Показатели	Исходно	Через 8 недель
	n=28	n=22
Ср.САДд	135,80±1,46	128,14***±1,52
Ср.САДн	119,50±1,52	112,58***±1,60
Ср.ДАДд	84,05±0,96	78,71***±1,01
Ср.ДАДн	71,14±0,94	68,82±0,99
ИВ САДд	47,10±1,54	31,16***±1,60
ИВ САДн	55,16±1,44	48,90***±1,40
ИВ САДд	38,55±2,12	30,16***±2,20
ИВ ДАДн	28,74±1,88	23,44*±1,90
Var.САДд	15,04±0,42	14,16±0,58
Var.САДн	15,60±0,30	15,10±0,50
Var.ДАДд.	11,13±0,41	10,40±0,52
Var.ДАДн	9,43±0,40	9,10±0,46

Примечание: *, **, *** - значимость различий по сравнению с исходными значениями при p<0,05; p<0,01 и P<0,001, соответственно.

В ряде исследований показано, что блокаторы рецепторов АПГ обладают способностью модифицировать эффекты физического и психоэмоционального стресса, снижая уровень АД и сократительную функцию сердца [15]. Авторы при этом использовали различные определения стресс-реактивности, подразумевая под ней как «пиковые» значения показателей во время выполнения стресс-тестов, так и их динамику по сравнению с состоянием покоя.

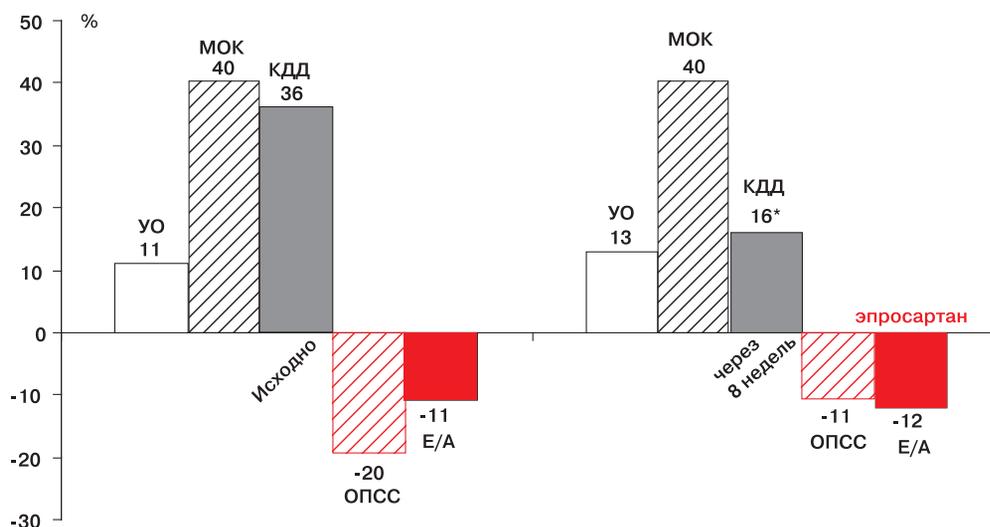
Таблица 2

Показатели суточной ВРС у больных АГ исходно и через 8 недель монотерапии эпросартаном

Показатели	Исходно	Через 8 недель
	n=28	n=22
VLF, мс ²	1164,15±124,50	1062,78±118,12
LF, мс ²	560,14±56,10	640,15±62,80
HF, мс ²	128,60±12,14	214,18***±28,60
LF/HF	5,71±0,65	2,98**±0,72
Тр, мс ²	1860,08±112,30	1928,83±112,46
VEh, количество	109,60±17,06	118,14±19,05

Примечание: **, *** - значимость различий по сравнению с исходными значениями при p<0,05; p<0,01 и p<0,001, соответственно.

В таблице 3 и на рисунке 2 представлены значения гемодинамических показателей и неинвазивных маркеров стресс-реактивности у больных АГ в процессе выполнения моделированного психоэмоционального стресса – пробы «МС» исходно и через 8 недель терапии эпросартаном. Оказалось, что монотерапия этим препаратом на протяжении 8 недель коррелировала с уменьшением показателей, отражающих гиперактивацию симпатического отдела ВНС – АМо, ИНРС, снижением САД и ДАД, оцененных при выполнении пробы «математический счет». Это является свидетельством значимого симпатолитического и стресс-лимитирующего эффекта препарата. Показатели гемодинами-



Примечание: * - значимость различий по сравнению с исходными значениями при p < 0,05.

Рис. 2 Изменения показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных АГ I-II ст. при проведении пробы «МС» через 8 недель монотерапии эпросартаном.

Таблица 3

Показатели стресс-реактивности у больных АГ в процессе выполнения пробы «МС» через 8 недель лечения эпросартаном

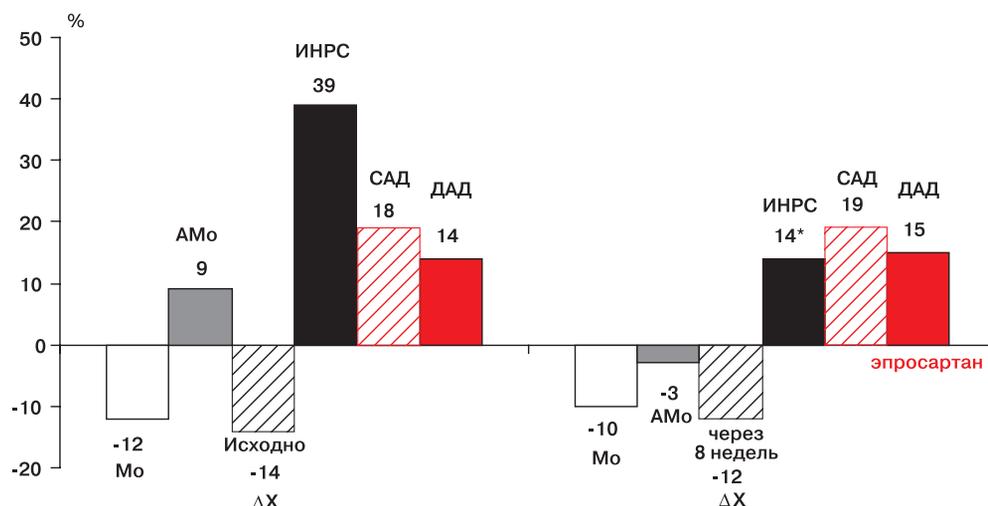
Показатели	До лечения		Через 8 недель лечения	
	n=22		n=22	
	Нагрузки			
	Покой	«МС»	Покой	«МС»
Мо, (%)	0,85±0,03	0,75±0,02	0,86±0,03	0,77±0,02
АМо, (%)	38,0±1,6	41,4±1,6	34,1±2,3	32,9**±2,8
ΔХ, (с)	0,12±0,01	0,10±0,01	0,12±0,02	0,11±0,01
ИНРС (у.е.)	188,2±23,2	261,3±19,4	165,0±58,5	188,3*±31,2
САД (мм рт.ст.)	146,2±1,9	172,1±1,5	138,6**±1,8	162,2**±1,6
ДАД (мм рт.ст.)	92,6±1,2	104,8±0,7	83,2***±1,4	95,6***±1,2
УО (мл)	94,12±2,90	104,50±3,10	94,30±2,55	106,10±3,20
МОК (у.е.)	6,55±0,28	9,20±0,35	6,40±0,30	8,96±0,42
ОПСС (дин•сек)	1,42±0,04	1,14±0,04	1,28±0,05	1,14±0,05
Е/А (у.е.)	0,99±0,05	0,88±0,04	1,02±0,05	0,90±0,06
КДД (мм рт.ст)	12,50±0,98	17,02±1,24	12,10±0,92	14,05*±0,74

Примечание: *, **, *** - значимость различий по сравнению с исходными значениями при p<0,05; p<0,01 и pP<0,001, соответственно.

ки продемонстрировали, что эпросартан в дозе 600 мг/сут. однократно достоверно снижает стресс-индуцированную, диастолическую дисфункцию ЛЖ. Рядом авторов доказано, что длительная терапия блокаторами АТ₁ рецепторов приводит к снижению уровня норадреналина в крови [14] и уменьшает симпатoadреналовый ответ на стресс [15].

На рисунке 3 отражена динамика стресс-реактивности у больных АГ в процессе терапии

эпросартаном на протяжении 8 недель. Оказалось, что степень стресс-индуцированного прироста САД и ДАД после этого периода лечения существенно не изменялась. Однако произошло существенное, более чем в 2 раза, снижение степени прироста ИНРС, что может быть расценено как уменьшение симпатoadреналовой реакции в ответ на стресс [1]. Заслуживает внимания факт ассоциации терапии эпросартаном со степенью снижения прироста КДД в процессе выполне-



Примечание: * - значимость различий по сравнению с исходными значениями при p<0,05.

Рис. 3 Динамика стресс-реактивности у больных (в %) в процессе терапии эпросартаном.

Таблица 4

Когнитивные функции у больных АГ исходно и после 8-недельной монотерапии эпросартаном

Показатели		Исходно	Через 8 недель
		n=28	n=21
ПЗМР (мс)		296,12±3,80	293,40±5,14
СЗМР (мс)		430,13±14,82	433,16±16,88
Координация		72,10±4,25	75,12±5,60
РДО	Объем опережений (%)	122,50±9,40	110,14±11,16
	Объем опаздываний (%)	77,83±7,09	88,50±9,30
Памяти	Коэффициент точности	99,02±0,20	98,12±0,40
	Объем информации	6,48±0,15	6,70±0,22
Проба Мюнстерберга, (сек)		7,10±0,55	6,80±0,64
Корректирующая проба, (сек)		297,45±5,56	291,40±6,14
Корректирующая проба, ошибки		4,80±0,91	4,90±1,12

Таблица 5

Динамика показателей КЖ у больных АГ исходно и после 8-недельного лечения эпросартаном

Показатели	Исходно	Через 8 недель
	n=28	n=25
Физическое функционирование	79,9±4,5	86,3±2,6
Рольевые ограничения вследствие физических проблем	54,5±3,8	58,9±2,8
Физические боли	51,1±3,6	60,2*±2,1
Восприятие общего состояния здоровья	42,1±2,6	47,6±1,9
Энергичность/жизнеспособность	55,5±2,9	63,4*±2,7
Социальное функционирование	68,6±2,9	72,3±2,6
Рольевые ограничения вследствие эмоциональных проблем	74,5±3,5	78,3±2,9
Психическое здоровье	51,1±2,8	55,3±1,9

Примечание: * - значимость различий по сравнению с исходными значениями при $p < 0,05$.

ния пробы «МС». В ряде исследований отмечено, что АТII, содержащийся в головном мозге, участвует в регуляции АД и когнитивных функций людей [9]. В этой связи была проанализирована связь 8-недельной терапии эпросартаном с динамикой психофизиологических процессов у наблюдаемых пациентов (таблица 4). Прием препарата не вызывал достоверного изменения когнитивных процессов. Это, с учетом умеренного стресс-лимитирующего эффекта, может служить основанием для выбора эпросартана в качестве лекарственного средства для терапии мягкой АГ у людей, чья профессиональная деятельность связана с особыми требованиями, предъявляемыми к высшим нейропсихическим функциям.

Научные обзоры последних лет уделяют серьезное внимание КЖ больных при антигипертензивной терапии [12]. В ряде исследований подтверждена валидность анкеты SF-36 [10],

которая была использована в настоящем исследовании (таблица 5). Оказалось, что монотерапия АГ эпросартаном, ассоциирована с уменьшением чувства восприятия физических болей и повышением энергичности. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности антагониста АТ₁ рецепторов эпросартана в терапии больных с I-II ст. АГ, риском 2-3. Препарат в терапевтических дозах обладал умеренным стресс-лимитирующим эффектом и не оказывал негативного воздействия на когнитивные процессы у обследуемых пациентов.

Выводы

- Монотерапия эпросартана мезилатом больных АГ I-II ст. в течение 8 недель в дозе 600 мг/сут. приводит к с умеренному антигипертензивному и симпатолитическому эффектами, о снижению степени выражен-

ности диастолической дисфункции, выявляемой при психоэмоциональном стрессе; отрицательного воздействия на когнитивные процессы у обследуемых пациентов не отмечается.

- Эпросартан может быть успешно использован в качестве препарата выбора при терапии тех больных АГ, чья профессиональная деятельность связана с особыми требованиями к высшим нейропсихическим функциям

Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.Н., Клецкин С.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. Москва 1984; 157 с.
2. Васильев А.В. Психофизиологические основы профотбора и профориентации. 1976; 100 с.
3. Горев А.С., Семенова О.А. Влияние индивидуальных особенностей ЦНС на эффективность формирования релаксационных навыков при использовании биологической обратной связи у детей 9-10 лет. Физиол чел 2003; 29(4): 61-4.
4. Дьякович М.П., Казакова П.В. Влияние условий производства полиэтиленовой пленки на некоторые психофизиологические показатели и состояние здоровья работающих. Физиол чел 2002; 28(5): 88-91.
5. Козак Л.М., Коробейникова Л.Г., Коробейников Г.В. Физическое развитие и состояние психофизиологических функций у детей младшего школьного возраста. Физиол чел 2002; 28(2):35-43.
6. Ольбинская Л.И., Ханаева Б.А. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальных гипертензий. Руководство для врачей и студентов старших курсов 1997; 35 с.
7. Guidelines for the management of AHESH ESC 2003. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
8. Alves de Moraes S, Szklo M, Knopman D, Sato R. The relationship between temporal changes in blood pressure and changes in cognitive function: atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Prev Med 2002; 35(3): 258-63.
9. Armando I, Seltzer A, Bregonzio C, Saavedra JM. Stress and angiotensin II: novel therapeutic opportunities. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2003; 2(6): 413-9.
10. Bardage C, Jsacson D. Hypertension and health – related quality of life an epidemiological study in Sweden. J Clin Epidemiol 2001; 54 (2): 172-81.
11. He H, Sun Y, Zhou B. The relationship of variability of blood pressure with cardiac structure and functions in hypertension. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2001; 22(4): 296-9.
12. Rake EC, Breeze E, Flether AE. Quality of life and cough on antihypertensive treatment: a randomized trial of eprosartan, enalapril and placebo. J Hum Hypertens 2001; 15(12): 863-7.
13. Rothermund L, Pinto YM, Vetter R, et al. Effects of angiotensin II sub-type 1 receptor blockade on cordial fibrosis and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} handling in hypertensive transgenic rats overexpressing the Ren 2 gene. J Hypertens 2001; 19(18):1465-72.
14. Ruiz-Gayo M, Somoza B, Bravo R, et al. Chronic losartan treatment decreases angiotensin II – mediated facilitation of noradrenaline release in the caudal artery of spontaneously hypertensive rats. Life Sci 2000; 17; 67(26): 3153-62.
15. Sakalyte G, Kavoliuniene A, Vainoras A, Jurkevicius R. Hypotensive effects of telmisartan on blood pressure during rest and exercise in patients with mild and moderate arterial hypertension. Medicina, Kaunas 2002; 38(9): 901-9.
16. Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, et al. The relationship between job strain, workplace, diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. JAMA 1990; 263: 1929- 35.
17. Steptol A, Sawade Y, Vogele G. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. Circulation 1991; 83(Suppl. II): 14-24.

Поступила 12/01-2005