

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МОЛОДЫХ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМПАТОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Н.Н. Никитина, А.Г. Автандилов, К.Р. Петросян, С.Л. Петросов

Кафедра терапии и подростковой медицины, Российская медицинская академия
последипломного образования, Москва

Артериальная гипертензия у молодых: эффективность симпатолитической терапии

Н.Н. Никитина, А.Г. Автандилов, К.Р. Петросян, С.Л. Петросов

Кафедра терапии и подростковой медицины, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Цель. Оценить влияние агониста имидазолиновых рецепторов, рилменидина (Альбарела), на суточный профиль артериального давления (АД) и вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией (АГ) и экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО).

Материал и методы. Обследовано 80 мужчин в возрасте 18-32 лет (средний возраст 20,5 лет), из них 34 больных АГ и нормальной массой тела, 36 больных АГ и ЭКО, и 10 здоровых мужчин, включенных в группу контроля. Всем больным назначена 12-недельная терапия рилменидином в дозе 1-2 мг/сут. Оценивали суточный профиль АД и вариабельность сердечного ритма (ВСР) до и после лечения.

Результаты. Монотерапия рилменидином привела к достоверному снижению среднесуточного, дневного и ночного АД, а также показателей нагрузки давлением в обеих группах. Показатели ВСР свидетельствовали об исходном повышенном симпатическом тонусе, особенно в группе АГ и ЭКО, который достоверно уменьшился через 12 недель терапии.

Заключение. Рилменидин эффективно контролирует АД и снижает повышенную активность симпатической нервной системы у пациентов молодого возраста с АГ и ЭКО.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодой возраст, ожирение, суточное мониторирование артериального давления, вариабельность сердечного ритма, рилменидин

РФК 2007; 2:43-47

Arterial hypertension in young people: efficacy of sympatholytic therapy

N.N. Nikitina, A.G. Avtandilov, K.R. Petrosyan, S.L. Petrosov

Chair of therapy and adolescent medicine, Russian Medical Academy of postgraduate education, Moscow

Aim. To evaluate the effect of imidasoline agonist, rilmenidine (Albarell), on 24-hour blood pressure (BP) profile and autonomic regulation of cardiovascular system in young patients with arterial hypertension (HT) and exogenous constitutional obesity (ECO).

Material and methods. The study included 80 men aged 18-32 (average age 20,5 years), including 34 patients with HT and normal body weight, 36 patients with HT and ECO, 10 healthy men as a control group. All hypertensive patients were treated with rilmenidine 1-2 mg daily during 12 weeks. BP 24-hour profile and heart rate variability (HRV) were estimated before and after therapy.

Results. Rilmenidine monotherapy resulted in significant reduction in average 24-hour, day-time and night-time BP as well as indices of BP loading in both groups. Indices of HRV proved the initial sympathetic overdrive among hypertensive patients especially among those with ECO. This sympathetic overdrive significantly reduced after 12 weeks of therapy.

Conclusion. Rilmenidine effectively controls BP and reduces sympathetic system overdrive in young hypertensive patients with ECO.

Key words: arterial hypertension, young age, obesity, ambulatory blood pressure monitoring, heart rate variability, rilmenidine

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:43-47

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одной из самых актуальных проблем современной медицины из-за широкой распространённости этого заболевания и серьёзного влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений, а также повышение смертности от сердечно-сосудистых катастроф. Особую тревогу вызывает рост заболеваемости АГ среди лиц молодого трудоспособного возраста, для которых характерна высокая активность симпато-адреналовой системы, часто лежащая в основе формирования и становления АГ. Особенно это касается больных АГ с избыточной массой тела, так как гиперсимпатикотония, кроме повышения артериального давления, вызывает каскад метаболических нарушений [1,6].

Несмотря на доказанную эффективность большого числа антигипертензивных препаратов, лишь незначительное число пациентов получают адекватное лечение и эффективно контролируют уровень артери-

ального давления (АД). Выбор препарата, согласно современным Российским рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ, должен осуществляться индивидуально, предупреждать поражение органов-мишеней и снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время существует концепция «выбора препарата первого ряда» с учетом фона нейрогуморальной регуляции. С точки зрения патогенетических механизмов формирования и становления АГ действие основных антигипертензивных препаратов направлено преимущественно на финальные этапы активации симпатикоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом негативные метаболические изменения на фоне симпатической гиперактивности при лечении могут лишь усугубляться, и такая терапия не может рассматриваться как патогенетически обоснованная у пациентов с сопутствующими

метаболическими нарушениями [2]. Подавление симпатической активности на центральном уровне является основой этиопатогенетического подхода в терапии симптомокомплекса, сопровождающегося АГ и гиперсимпатикотонией [4]. Первые препараты центрального действия (клонидин, метилдопа) из-за серьезных побочных эффектов (сонливость, депрессию, феномен "рикошета") за счет стимуляции α_2 -адренорецепторов перестали использоваться в долговременной антигипертензивной терапии [5]. Их сменили агонисты имидазолиновых рецепторов (рилменидин, моксонидин), которые вызывают прямое центральное ингибирование симпатического тонуса без тяжелых побочных эффектов, так как не влияют на α_2 -адренорецепторы. Клинические исследования демонстрируют высокую антигипертензивную активность рилменидина и отсутствие серьезных побочных эффектов [5,7,9,10], но немногие из них посвящены изучению эффективности рилменидина у лиц молодого возраста и не дают однозначных результатов как в плане гипотензивной активности препарата, так и его влияния на циркадные ритмы АД, вариабельность ритма сердца. Целью нашего исследования стала оценка влияния агониста I_1 имидазолиновых рецепторов рилменидина на суточный профиль артериального давления, состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с АГ и ожирением и возможности его применения у данного контингента больных.

Материалы и методы

В исследование включены 80 лиц мужского пола в возрасте 18-32 лет (средний возраст – $20,5 \pm 2,3$ лет) с артериальной гипертензией I-II степени, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа - 34 пациента с АГ и нормальной массой тела, 2-я группа – 36 пациентов с АГ и экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО) 1-2-й степени и 3-я группа контроля – 10 здоровых мужчин. До начала терапии и через 12 недель лечения всем пациентам с АГ проводилось клиническое обследование, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), а также анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). СМАД проводилось с помощью прибора ВРЛАВ, регистрация АД осуществлялась в дневное время суток (7.00-23.00) каждые 15 минут, в ночные часы (23.00-7.00) – каждые 30 минут. Оценивались среднесуточные, дневные, ночные величины систолического и диастолического АД (САД, ДАД), индекс времени (ИВ) САД и ДАД (доля измерений, при которых АД превышает 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью), вариабельность АД (В САД, В ДАД), суточный индекс (степень ночного снижения АД (СИ АД)). Утренняя динамика АД оценивалась по скорости и величине утреннего подъема САД и ДАД. Гипертензионный синдром считали стойким, если среднесуточ-

ный ИВ составлял не менее 50% [3].

С целью изучения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) одновременно с суточным мониторированием АД проводилось исследование вариабельности сердечного ритма с помощью прибора «Икар ИН-22ВС» (ЗАО «Медиком», Россия) и компьютерной программы «Анализатор вариабельности сердечных ритмов HRW-04» («Медасс», Москва). Из временных показателей учитывались: SDNN (мс) - среднеквадратичное отклонение всех R-R интервалов, преимущественно отражающее суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС; RMSSD (мс) - квадратный корень суммы разностей последовательных R-R интервалов, характеризующий активность парасимпатического звена вегетативной регуляции. Оценивали показатели спектрального анализа: HF (мс²) - мощность волн высокой частоты (0,4- 0,15 Гц), отражающая парасимпатическую активность; LF (мс²) - мощность волн низкой частоты (0,15- 0,04 Гц), отражающая активность симпатических центров; VLF (мс²) - мощность волн очень низкой частоты (0,04-0,0033 Гц), характеризующая активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма; VB (LF/HF) – коэффициент вагосимпатического баланса. Из показателей вариационной пульсометрии была рассчитана амплитуда моды АМо(%), отражающая влияние симпатического отдела ВНС на сердечный ритм. Параметры ВСР и ЧСС оценивали за сутки, дневной и ночной периоды исследования, время сна корректировали в соответствии с дневником пациента [3,7]. Все больные до начала исследования в течение как минимум 14 дней не получали антигипертензивного лечения.

В качестве терапии пациентам назначался рилменидин (Альбарел, "Эгис", Венгрия) в виде монотерапии в первоначальной суточной дозе 1 мг. Если в течение 2 недель приема Альбарела в суточной дозе 1 мг не был достигнут целевой уровень АД, дозу препарата удваивали.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Excel 7.0. Оценка достоверности нормально распределенных признаков выполнена с помощью критерия Стьюдента (t) для зависимых и независимых параметров, уровень статистической достоверности оценивался по значению $p < 0.05$. Анализ значений вариабельности сердечного ритма показал, что распределение признаков отличалось от нормального, в связи с чем в оценке показателей ВСР определялись медиана (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75% перцентилей, значимость различий определялась по U- критерию Манна-Уитни.

Результаты исследования

Сравнительный анализ исходных значений суточного профиля АД показал достоверно большие значения САД

в дневные и ночные часы у пациентов с АГ и ЭКО, а также ДАД – в дневное время (табл. 1). Индекс времени САД за сутки у всех пациентов превышал 50%, что свидетельствует о стабильности гипертензионного синдрома. Заслуживает внимания снижение суточного индекса (степени ночного снижения АД) у пациентов с АГ и ожирением. Так, 14 пациентов (39%) имели недостаточную степень ночного снижения АД («non-dipper»), а у 3 пациентов (8%) зарегистрированы ночные подъемы АД («night-peaker»). У 3 пациентов 1-й группы наблюдалось снижение суточного индекса (9%).

Анализ суточной динамики ВСР свидетельствует о наличии вегетативных расстройств у пациентов с АГ (см. табл. 2). Анализ исходных изменений ВСР у больных с АГ по сравнению с контрольной группой подтверждает наличие у них вегетативного дисбаланса, причем характер этих изменений в группах был различен. У пациентов 1-й группы наблюдалось достоверное снижение ($p=0,02$) абсолютных значений мощности высокочастотного спектра HF, свидетельствующее об ослаблении парасимпатической активности кардиоингибиторного центра, что подтверждается увеличением индекса вегетативного баланса VB (LF/HF) по сравнению с показателями здоровых пациентов ($p<0,01$). Абсолютные значения мощности волн низкой частоты LF и мощности волн очень низкой частоты VLF статистических различий с нормальными показателями не имели.

Особенно выраженные нарушения вегетативной

регуляции наблюдались в группе больных АГ и ЭКО. Выявлены достоверные отличия этой группы с группой больных АГ без ожирения: снижение общей вариабельности ритма сердца в среднем за сутки (SDNN); увеличение мощности волн LF, свидетельствующих о неблагоприятном преобладании симпатических влияний; снижение парасимпатического компонента регуляции сердечного ритма (RMSSD и HF); увеличение амплитуды моды АМо.

При корреляционном анализе уровня АД и показателей вегетативной регуляции (табл. 3) у всех пациентов с АГ выявлены сильные отрицательные связи уровня САД с показателями SDNN и RMSSD, связи этих показателей ВСР с уровнем ДАД оказались слабее. В отличие от больных АГ без ожирения, у пациентов 2-й группы отмечена средняя связь показателя вегетативного баланса VB с уровнем САД, ДАД, ЧСС, а также индекс массы тела (ИМТ) и коэффициента окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ), что свидетельствует о взаимосвязи симпатической активности с абдоминальным типом ожирения.

Терапия рилменидином в целом характеризовалась хорошей переносимостью. Начальная доза рилменидина составляла 1 мг в сутки, через 2 недели при недостаточном снижении АД доза удваивалась. Гипотензивный эффект отмечался у всех пациентов, а АД нормализовалась у 28 (83%) пациентов 1-й группы и у 27 (75%) пациентов 2-й группы.

Таблица 1. Показатели СМАД на фоне терапии рилменидином ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднесуточные				
САД, мм рт.ст.	135,3±1,6	125±1,4*	138,4±1,8	124±1,3*
ДАД, мм рт.ст.	78,4±1,4	67,5±2,6*	79,5±1,4	71±1,6*
ИВ САД, %	62±3,2	26,4±1,7**	66,4±3,1	19,5±3,3**
ИВ ДАД, %	37±3,6	17,5±2,2**	39±4,4	14,2±2,1**
СИ САД	11±0,6	14,5±0,9**	12,5±0,6	16,5±1,5**
СИ ДАД	14,4±0,6	22,5±1,5**	16,6±1,6	19,3±1,4
ЧСС, уд/мин	74±3,5	69±2,4	78,4±3,5	72±2,7
Дневные				
САД, мм рт.ст.	145,8±1,1	131±0,8**	149,2±1,3	129±1,3**
ДАД, мм рт.ст.	89±1,1	70,3±5,1*	87,3±1,4	76,6±0,8*
ИВ САД, %	63,2±2,3	23,9±1,6**	75±3,3	34,5±3,8**
ИВ ДАД, %	44±4,2	24,2±1,1*	43,9±4,8	24,4±1,9*
Ночные				
САД, мм рт.ст.	123,4±3,2	119±0,4*	124±1,8	114±1,6**
ДАД, мм рт.ст.	68±1,4	65,8±0,5*	68,8±1,4	63,6±1,2*
ИВ САД, %	61±4,2	19±1,3**	51,6±5,2	20,7±3,2**
ИВ ДАД, %	29,2±4,4	16,2±1,9	24,3±4,8	19,8±4,4

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ - значимость различий между показателями СМАД до и после терапии рилменидином

Таблица 2. Основные показатели вариабельности сердечного ритма в группах обследованных в течение суток на фоне терапии рилменидином (Ме [25%;75%])

Показатель	Контроль (n=10)	1-я группа		2-я группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднесуточные					
SDNN, мс	148[114;165]	138[96;154] #	141[99;161]	97[69;124] #	112[78;132]*
RMSSD, мс	42[30;67]	38[23;54]	41[34;61]	32[14;51]	37[19;58]*
AMo, %	26[17;35]	38[11;52] #	28[18;41]	47[16;68] #	32[11;52]*
HF, мс²	987[742;1108]	482[257;558]	782[324;998]*	312[189;488] #	688[234;847]*
LF, мс²	960[854;1320]	1211[749;1420]	1106[575;1246]**	1734[998;2064] #	1321[868;1654]*
VLF, мс²	766[325;987]	987[710;1534]	834[624;1564]*	1408[893;1962]	1053[786;1324]**
VB, у.е.	1,2[0,8;2,2]	3,4[2,2;5,4] #	2,6[1,8;4,3]*	4,8[2,8;5,8] #	3,2[2,7;4,3]*
Дневные					
SDNN, мс	136[99;144]	112[86;137]	128[99;141]	94[74;118] #	116[88;132]**
RMSSD, мс	39[26;51]	27[18;49]	33[22;53]*	26[12;47]	32[13;55]*
AMo, %	37[22;41]	42[23;55] #	37[27;44]	49[28;63] #	41[22;51]
HF, мс²	867[684;962]	294[118;408] #	761[431;878]*	288[132;335] #	663[348;996]*
LF, мс²	1074[857;1248]	1148[798;1321] #	1064[875;1132]	1511[965;1891] #	1175[787;1782]*
VB, у.е.	1,4[1,1;3,2]	4,2[1,8;5,6] #	3,1[1,6;4,4]*	5,4[3,3;6,1] #	3,6[2,2;4,7]**
Ночные					
SDNN, мс	149[116;188]	142[88;162]	144[89;174]	107[74;121]	118[87;143]*
RMSSD, мс	44[29;67]	40[24;59]	42[28;63]*	31[18;49]	38[27;57]*
AMo, %	22[18;38]	32,8[21;44,4] #	28[18;34]*	43[31;56] #	38[24;48]*
HF, мс²	1100[997;1452]	769[604;1025]	989[673;1383]*	543[408;742] #	764[546;854]*
LF, мс²	1077[825;1584]	1407[805;1840] #	1231[987;1621]*	1514[993;1784] #	1341[987;1543]*
VB, у.е.	1,2[0,7;2,1]	2,9[1,5;4,6] #	2,2[1,2;3,2]*	4,2[3,3;5,2] #	2,8[2,1;4,6]**
# - p< 0.05 - значимость различия между показателями ВСП у больных АГ до лечения в сравнении с контрольной группой					
* p< 0.05, ** p<0.01 - значимость различия между показателями ВСП у больных АГ до и после терапии рилменидином					

- $p < 0.05$ - значимость различия между показателями ВСР у больных АГ до лечения в сравнении с контрольной группой* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ - значимость различия между показателями ВСР у больных АГ до и после терапии рилменидином

На фоне терапии рилменидином, по данным СМАД, у пациентов 1-й группы произошло достоверное снижение как средних значений САД и ДАД (см. табл. 1), так и показателей нагрузки давлением. Индексы времени САД и ДАД как среднесуточные, так и рассчитанные отдельно для дневных и ночных часов снизились с высокой степенью достоверности: ИВ САД дневного – снизился на $47,8 \pm 5,3\%$ ($p < 0,001$), ИВ САД ночного – на $54,1 \pm 4,4\%$ ($p < 0,001$); ИВ ДАД за сутки – на $36,4 \pm 3,7\%$ ($p = 0,008$). При оценке влияния рилменидина на ЧСС отмечено некоторое уменьшение данного параметра, но недостоверное.

Гипотензивное действие рилменидина было равномерным без эпизодов гипотонии и сохранялось на протяжении суток, включая утренние часы. Рилменидин не оказывал существенного влияния на вариабельность АД в дневные и ночные часы, не изменял степень ночного снижения АД.

Среднесуточные значения САД и ДАД во 2-й группе также достоверно уменьшились (см. табл. 1), сни-

жение ЧСС было недостоверным. Во 2-й группе с высокой степенью достоверности снизился дневной ИВ САД – на $34,5 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$), ночной ИВ САД на $53,3 \pm 2,2\%$ ($p < 0,001$), а также ИВ ДАД. Кроме того, снизились величина и скорость утреннего подъема АД, вариабельность АД в ночные часы. Увеличился суточный индекс, характеризующий степень ночного снижения АД, который при исходном СМАД в данной группе был снижен у 27% больных.

При оценке показателей вариабельности ритма сердца по суточным записям (см. табл. 2) оказалось, что у пациентов 1-й и 2-й группы на фоне гипотензивной терапии произошло снижение показателей симпатической активности (AMo, мощности волн LF). Одновременно повышались общая вариабельность сердечного ритма (SDNN) и парасимпатический компонент регуляции сердечно-сосудистой системы (RMSSD, HF), причем степень прироста волн HF в ночные часы превосходила соответствующие показатели у больных АГ без ожирения.

Таблица 3. Взаимосвязь (коэффициент корреляции, r) показателей АД, индекса массы тела (ИМТ), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и variability сердечного ритма (ВСР)

Группа	Показатель ВСР	Коэффициент корреляции, r				
		САД	ДАД	ЧСС	ИМТ	ОТ/ОБ
1-я (АГ)	SDNN	-0,71	-0,36	-0,71	0,08	-
	RMSSD	-0,75	-0,11	-0,65	0,02	-
	VB	0,27	0,02	0,17	0,33	-
	ЧСС	0,9	-0,06	-	0,24	-
2-я (АГ и ЭКО)	SDNN	-0,75	-0,54	-0,67	-0,15	-0,04
	RMSSD	-0,69	-0,45	-0,6	-0,14	0,1
	VB	0,64	0,5	0,52	0,39	0,36
	ЧСС	0,82	0,66	-	0,09	0,12

Обсуждение результатов

Изучение суточного профиля АД и ВСР у молодых пациентов с АГ показало, что, несмотря на короткий анамнез заболевания (3-5 лет), уже имеют место нарушения циркадных ритмов АД. Это связано, прежде всего, с наличием вегетативного дисбаланса в виде повышенного тонуса симпатического отдела ВНС, особенно выраженного у пациентов 2-й группы (с АГ и ЭКО), которые являются компонентами метаболического синдрома. Корреляционный анализ профилей АД и ВСР подчеркивает взаимосвязь абдоминального типа ожирения и гиперсимпатикотонии в формировании и становлении АГ.

Полученные в работе данные о влиянии рилменидина на показатели суточного профиля АД в целом соответствуют результатам ряда отечественных и зарубежных клинических исследований, в которых была продемонстрирована гипотензивная эффективность рилменидина у больных АГ разных возрастных групп [5,9,10]. Нами также установлено достоверное снижение АД и существенное ослабление среднесуточной, дневной и ночной нагрузки давлением у пациентов с АГ и ожирением. Достоинством препарата можно считать способность не изменять суточную кривую цифр АД, соответствующую 24-часовому биологическому ритму, также как благоприятное действие на степень ночного снижения АД и показатели утренней динамики АД.

Таким образом, назначение рилменидина молодым пациентам с АГ в том числе при наличии ожирения оказывало модулирующее воздействие на показатели СМАД, с которыми ассоциируется раннее поражение органов-мишеней и неблагоприятный прогноз заболевания.

Выводы

1. Анализ суточного профиля АД и ВСР у молодых пациентов с АГ, несмотря на короткий анамнез заболевания, свидетельствует о нарушениях циркадных ритмов АД, связанных с нарушением вегетативной

регуляции сердечно-сосудистой системы в виде повышенного тонуса симпатического отдела ВНС, особенно выраженные у пациентов с АГ и ЭКО.

2. Монотерапия рилменидином (Альбарелом) пациентов молодого возраста с АГ и ожирением способствует нормализации АД и снижает нагрузку давлением, не нарушая циркадных ритмов АД.
3. Анализ ВСР свидетельствует о благоприятном влиянии рилменидина на повышенный тонус симпатической нервной системы у больных АГ, особенно ассоциированной с ожирением.

Литература

1. Автандилов А.Г., Александров А.А., Кисляк О.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. (Методические рекомендации). <http://www.car-diosite.ru/medical/recom-diagnoz.asp>
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Вестник аритмологии 2001;24:65-86
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999, 234 с.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2003;9(3):81-7
5. Шляхто Е.В., Конради А.О. АЛЪТАИР – АЛЪБАРЕЛ: эффективность и переносимость при Артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия 2004;10 (3):163-164
6. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. J. Hypertens. 1998;16: 1979-1987
7. De Luca N., Izzo R., Fontana D. et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. J. Hypertens. 2000;18:1515-1522
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur. Heart J. 1996;17:354-381
9. Luccioni R. Evaluation pharmaco-epidemiologique de la rilmenidine chez 18335 hypertendus. Presse. Med. 1995;24:1857-1864
10. Prichard B., Graham B. I1 imidasoline agonists. General clinical pharmacology of imidasoline receptors: implications for the treatment of the elderly. Drugs Aging 2000;17(2):133-159