

Состояние спонтанного артериального барорефлекса как предиктор эффективности терапии при резистентной артериальной гипертензии

И.В. Емельянов, Н.Г. Авдонина, О.В. Мамонтов, 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

Емельянов И.В. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (НИО) артериальной гипертензии, научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Авдонина Н.Г. — научный сотрудник НИО артериальной гипертензии, НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Мамонтов О.В. — кандидат медицинских наук, докторант ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Звартау Н.Э. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО артериальной гипертензии, НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИО артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел./факс: + 7 (812) 702–37–56. E-mail: emelyanov@almazovcentre.ru (Емельянов Игорь Витальевич).

Резюме

Цель исследования — оценить состояние артериального барорецепторного рефлекса (БР) у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) и выявить взаимосвязи исходных показателей, динамики барорефлекторной чувствительности (БРЧ), а также степени снижения артериального давления (АД) на фоне длительной антигипертензивной терапии. **Материалы и методы.** В исследование включено 46 пациентов с неосложненной истинно резистентной АГ (22 мужчины и 24 женщины в возрасте 56 ± 6 лет) и 46 пациентов с исходно не контролируемой АГ (22 мужчины и 24 женщины в возрасте 54 ± 2 года), у которых на фоне аналогичной трехкомпонентной антигипертензивной терапии (лизиноприл 20 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки, гидрохлортиазид 25 мг/сутки) был достигнут целевой уровень АД. Исследование включало в себя исходное суточное мониторирование АД и оценку спонтанной БРЧ в покое, повторные исследования суточного мониторирования АД и тестирование БРЧ в покое через 12 месяцев на фоне антигипертензивной терапии. **Результаты.** БРЧ в группе резистентных пациентов оказалась ниже, чем при контролируемой АГ ($5,7 \pm 2,1$ против $7,0 \pm 1,4$ мс/мм рт. ст., $p < 0,05$). Среди 11 (23,9 %) больных резистентной АГ, не достигших целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), БРЧ исходно и через 12 месяцев была существенно ниже, чем у пациентов с контролируемой резистентной АГ. **Выводы.** Барорефлекторная дисфункция, заключающаяся в сниженной спонтанной БРЧ в покое, ассоциирована с резистентной к терапии АГ. Снижение АД в процессе длительной комбинированной антигипертензивной терапии сопровождается повышением спонтанной БРЧ как у больных с контролируемой, так и среди пациентов с резистентной АГ. Недостаточная эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной АГ ассоциирована с низкой исходной спонтанной БРЧ и низким ее приростом на фоне лечения.

Ключевые слова: артериальное давление, барорецепторный рефлекс, резистентная артериальная гипертензия, резистентность к антигипертензивной терапии.

Spontaneous arterial baroreflex status as a predictor of antihypertensive treatment efficacy in resistant hypertension

I.V. Emelyanov, N.G. Avdonina, O.V. Mamontov, 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/fax: + 7 (812) 702–37–46. E-mail: emelyanov@almazovcentre.ru (Igor V. Emelyanov, PhD, Senior Researcher at the Department for Hypertension at Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Objective. To assess the arterial baroreflex (BR) status in patients with resistant hypertension (RHTN) and find out relationships between the baseline BR sensitivity (BRS) parameters, its dynamics and degree of blood pressure (BP) decrease during long-term antihypertensive treatment. **Design and methods.** We included 46 patients (22 males and 24 females, mean age 56 ± 6 years) with non-complicated RHTN and 46 patients (22 males and 24 females, mean age 54 ± 2 years) with controlled HTN (CHTN) at baseline, who achieved the goal BP with combined antihypertensive treatment (lisinopril 20 mg/d, amlodipine 10 mg/day, hydrochlorothiazide 25 mg/day). All patients underwent ambulatory 24-hour BP monitoring (ABPM) at baseline and BRS test at rest. ABPM and BRS test at rest were performed again after 12 months of treatment. **Results.** At baseline BRS in RHTN patients was lower than in CHTN patients ($5,7 \pm 2,1$ vs $7,0 \pm 1,4$ ms/mm Hg, $p < 0,05$). RHTN patients who did not achieve goal BP showed lower BRS at baseline and at 12-month follow up ($n = 11$; 23,9 %) compared to RHTN patients with target BP ($n = 35$; 76,1 %). **Conclusions.** BR dysfunction involving the decrease of spontaneous BRS at rest is associated with RHTN. The decrease of BP observed at long-term combined antihypertensive treatment is accompanied by the BRS increase in patients with RHTN and CHTN. Insufficient efficacy of antihypertensive treatment is associated with lower baseline BRS and low increase during follow up.

Key words: blood pressure, baroreflex, resistant hypertension, antihypertensive drug resistance.

Статья поступила в редакцию: 10.01.14. и принята к печати: 22.02.14.

Введение

Преодоление резистентности к многокомпонентной антигипертензивной терапии даже среди приверженных к лечению пациентов представляется сложной в практическом отношении и еще далекой от полного разрешения задачей [1]. Подобная ситуация складывается в силу того, что пациенты с резистентной артериальной гипертензией (АГ) представляют собой весьма гетерогенную группу, а механизмы рефрактерности к лечению многообразны и в полной мере не уточнены [2, 3]. Определенное значение в патогенезе резистентной АГ придается перегрузке жидкостью и/или натрием, гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) или ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также барорефлекторным расстройствам.

Роль артериального барорецепторного рефлекса (БР) при быстрых изменениях артериального давления (АД) хорошо изучена [4], но его значение в долговременном поддержании АД, особенно у резистентных к терапии больных, широко обсуждается до сих пор. С одной стороны, по мере развития АГ происходит «ресеттинг» БР [5], с другой стороны, снижается чувствительность барорецепторов [6] синокаротидной зоны. Очевидно, что снижение барорефлекторной чувствительности (БРЧ) является спутником стабильной АГ, в том числе и резистентной к терапии. В подобных случаях десенситизация барорецепторов может преодолеваться путем имплантации портативных устройств — электрических стимуляторов БР [7, 8]. Подобные

устройства положительно зарекомендовали себя в лечении резистентной АГ. Вместе с тем подавляющее большинство пациентов с резистентной АГ получает лечение комбинацией антигипертензивных препаратов, которые в идеальной ситуации способствуют как снижению АД, так и модуляции БРЧ. Поиск предикторов и показателей прогнозирования эффектов лечения у конкретных пациентов с резистентной АГ является крайне актуальным и с позиций персонифицированной медицины.

Цель исследования — оценить состояние артериального БР у пациентов с резистентной АГ и выявление взаимосвязей исходных показателей и динамики БРЧ, а также степени снижения АД на фоне длительной антигипертензивной терапии.

Материалы и методы

Основную группу исследования составили 46 пациентов (22 мужчины и 24 женщины в возрасте 56 ± 6 лет) с неосложненной истинно резистентной АГ, отобранных из 336 больных неконтролируемой АГ, наблюдающихся в амбулаторных условиях в научно-исследовательском отделе артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Группа сравнения была сформирована из когорты пациентов с неконтролируемой АГ по принципу «случай-контроль» и состояла из 46 пациентов (22 мужчины и 24 женщины в возрасте 54 ± 2 года), сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы тела и исходным параметрам АД с

пациентами основной группы (табл. 1). Все пациенты перед включением в исследование подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Исходно все включенные в исследование пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию (лизиноприл 20 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки и гидрохлортиазид 25 мг/сутки). При этом уровень АД при повторных врачебных осмотрах оставался выше 140/90 мм рт. ст., а вторичные причины повышения АД были предварительно исключены в соответствии с действующими национальными рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии.

Суточное мониторирование АД (СМАД) в амбулаторных условиях проводилось всем пациентам основной группы и группы сравнения исходно перед включением в исследование и через 12 месяцев для контроля эффектов терапии с помощью портативного носимого монитора SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Medical, США). Протокол СМАД предусматривал измерения АД каждые 15 минут в дневные часы (07.00–23.00) и каждые 30 минут ночью (23.00–07.00). При этом в автоматизированном режиме проводился расчет средних значений АД, параметров его вариабельности, показателей «нагрузки давлением» в течение суток, а также в дневное и ночное время.

Резистентность к терапии подтверждалась при повторных измерениях АД во время врачебных осмотров (офисное АД), а также по данным исходно выполненного СМАД, позволяющего выявить АГ «белого халата».

Оценка АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), состояния БР осуществлялась при позиционном неинвазивном мониторировании гемодинамики [9] при помощи аппаратно-программного комплекса Finometer (Finometer Pro, Нидерланды). Исследование гемодинамики проводилось в покое натошак в утренние часы (с 09.00 до 11.00) в горизонтальном положении пациента на спине в течение 30 минут. Спонтанную БРЧ рассчитывали также автоматическим методом последовательностей [10], заключающимся в компьютерной оценке временных параметров четырех сердечных сокращений и более, характеризующихся или прогрессирующим подъемом систолического АД (САД) с удлинением интервалов RR, или снижением САД с укорочением интервалов RR. Угол наклона линий регрессии между пульсовым интервалом и САД принимали за индекс БРЧ.

Включенные в исследование пациенты находились под диспансерным наблюдением и регулярно являлись в клинику на визиты. При этом пациенты группы сравнения на фоне вышеперечисленной

трехкомпонентной антигипертензивной терапии целевого уровня АД достигли к концу первого месяца наблюдения. Пациентам с резистентной АГ проводилась коррекция терапии и к 12-му месяцу наблюдения антигипертензивная терапия включала гидрохлортиазид 25 мг/сутки, лизиноприл 20–40 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки, спиронолактон 25–50 мг/сутки.

Исследование параметров гемодинамики осуществляли исходно, а также через 12 месяцев на фоне проводимой антигипертензивной терапии, при этом в день первичного и повторного исследования пациент не принимал антигипертензивные препараты.

Статистический анализ полученных в ходе исследования данных выполняли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS 19.0 for Windows (IBM Company, США). При эмпирическом анализе данных использовались общепринятые подходы описательной статистики, методы выявления различий в независимых выборках (Т-критерий, U-критерий Манна-Уитни) и парных выборках (W-критерий Уилкоксона), методы выявления взаимосвязей (коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена). Критерием статистической значимости различий считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая и демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Таким образом, пациенты с истинно резистентной АГ и больные неконтролируемой АГ не отличались между собой по полу, возрасту, массе тела и исходным параметрам АД. При этом, с одной стороны, обращает на себя внимание выраженная вариабельность показателей АД как в основной группе, так и в группе сравнения, а с другой стороны, исходные показатели спонтанной БРЧ оказались явно ниже среди пациентов с резистентной АГ по сравнению с лицами с неконтролируемой АГ. При разделении пациентов соответствующих групп по полу оказалось, что у мужчин с резистентной АГ ($n = 22$) спонтанная БРЧ оказалась существенно ниже по сравнению с женщинами ($n = 24$) ($4,8 \pm 1,0$ и $5,7 \pm 1,2$ мс/мм рт. ст., $p < 0,05$). Вместе с тем среди пациентов группы сравнения гендерных различий в величине исходной БРЧ не было установлено.

Анализ взаимосвязей исходной спонтанной БРЧ и гемодинамических показателей продемонстрировал негативную корреляцию между данным показателем и исходными офисными значениями САД ($r = -0,39$; $p = 0,08$), ДАД ($r = -0,434$; $p = 0,003$), среднесуточного САД ($r = -0,366$; $p = 0,03$), среднесуточного ДАД ($r = -0,408$; $p = 0,005$) только среди

пациентов с резистентной АГ. При неконтролируемой АГ подобных ассоциаций между исходной БРЧ и соответствующими параметрами АД при суточном мониторингировании установлено не было.

Обращает также на себя внимание следующая закономерность: чем ниже величина исходной ЧСС, тем выше оказывалась исходная БРЧ как среди пациентов с истинно резистентной АГ ($r = -0,32$; $p < 0,05$), так и в группе сравнения ($r = -0,36$; $p < 0,05$).

Через 12 месяцев от начала исследования в обеих группах «офисные» показатели САД и ДАД существенно снизились (табл. 2). Аналогичная динамика была свойственна и средним показателям САД и ДАД, зарегистрированным при суточном мониторингировании. Если при анализе центральных

тенденций в среднем по группе у резистентных пациентов было выявлено снижение показателей АД, то качественный анализ показал, что целевые уровни АД через 12 месяцев наблюдения были достигнуты только у 35 из 46 (76,1 %) пациентов с резистентной АГ. При этом БРЧ повысилась при повторном исследовании как у пациентов с контролируемой АГ, так и у больных резистентной АГ, однако степень ее подъема в основной группе была заметно меньше (табл. 2). Более того, больные резистентной АГ, не достигшие в течение 12 месяцев наблюдения целевых показателей АД, отличались от остальных пациентов данной группы более низкими исходными показателями БРЧ ($4,5 \pm 1,2$ и $6,0 \pm 0,8$ мс/мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1

ИСХОДНЫЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ И КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Резистентная АГ (n = 46)	Контролируемая АГ (n = 46)
Пол, м/ж	22/24	22/24
Возраст, годы	56 ± 6	54 ± 2
Индекс массы тела, кг/м ²	$29,7 \pm 1,3$	$28,4 \pm 1,1$
Офисное САД исходное, мм рт. ст.	157 ± 8	$154 \pm 7^*$
Офисное ДАД исходное, мм рт. ст.	94 ± 2	90 ± 6
БРЧ исходная, мс/мм рт. ст.	$5,7 \pm 2,1^*$	$7,0 \pm 1,4^*$
Среднесуточное САД исходное, мм рт. ст.	148 ± 7	$145 \pm 8^*$
Среднесуточное ДАД исходное, мм рт. ст.	92 ± 6	90 ± 5
Среднедневное САД исходное, мм рт. ст.	155 ± 6	145 ± 4
Среднедневное ДАД исходное, мм рт. ст.	95 ± 7	92 ± 6
Средненочное САД исходное, мм рт. ст.	139 ± 9	138 ± 7
Средненочное ДАД исходное, мм рт. ст.	86 ± 7	84 ± 5

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; БРЧ — барорефлекторная чувствительность (чувствительность спонтанного артериального барорефлекса); * — $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И БАРОРЕФЛЕКТОРНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ И КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Резистентная АГ (n = 46)	Контролируемая АГ (n = 46)
Δ САД мм рт. ст.	$-13 \pm 5^*$	$-17 \pm 4^*$
Δ ДАД мм рт. ст.	$-11 \pm 6^*$	$-14 \pm 5^*$
Δ БРЧ, мс/мм рт. ст.	$2,3 \pm 1,2^*$	$3,4 \pm 1,0^*$
Δ Среднесуточное САД, мм рт. ст.	$-10 \pm 3^*$	$-15 \pm 5^*$
Δ Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	-8 ± 3	-10 ± 3
Δ Среднедневное САД, мм рт. ст.	$-10 \pm 4^{**}$	$-16 \pm 4^{**}$
Δ Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	-11 ± 5	-11 ± 3
Δ Средненочное САД, мм рт. ст.	-11 ± 3	-10 ± 2
Δ Средненочное ДАД, мм рт. ст.	-8 ± 4	-9 ± 2

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; БРЧ — барорефлекторная чувствительность (чувствительность спонтанного артериального барорефлекса); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

В ходе наблюдения и модификации терапии у пациентов с резистентной АГ и недостаточной эффективностью терапии произошло увеличение БРЧ от $4,5 \pm 1,2$ до $6,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В подгруппе больных резистентной АГ, достигших целевого уровня АД, также произошло повышение БРЧ от $6,0 \pm 0,8$ до $8,3 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), однако и через 12 месяцев наблюдения по параметрам БРЧ данные подгруппы значительно различались. БРЧ в группе контролируемой АГ существенно превышала таковую среди резистентных к лечению пациентов как исходно, так и через 12 месяцев наблюдения.

Обсуждение

В классических работах Guyton A. и соавторов [11] обсуждаются три главных механизма, регулирующих АД: барорецепторные рефлексы, ответственные за краткосрочную регуляцию кровообращения; регуляция минутного объема кровообращения путем депонирования и мобилизации внутрисосудистой жидкости и активность РААС для долгосрочной регуляции АД. Вместе с тем подчеркнута (что собственно и нашло подтверждение в дальнейших исследованиях) необходимость участия почечных механизмов (задержки солей и жидкости) для стабилизации высокого АД у больных АГ.

Во многих экспериментальных и клинических исследованиях обнаруживается, что при искусственной денервации синокаротидной зоны развивается стойкая и выраженная АГ. Давно установлен факт участия БР в регуляции АД и подтверждены теории их «перенастройки» на различных стадиях АГ. Нейрогенные и эндокринные механизмы регуляции АД в нормальных и патологических условиях очень тесно переплетены [12]. Так, в нескольких экспериментальных исследованиях, в фокусе которых находилось состояние СНС при различных формах АГ, подтверждено значительное повышение симпатической активности, оцениваемой и при помощи микронейрографии и спилловера норадреналина [13, 14]. Получены также клинические данные о том, что у больных рефрактерной к лечению АГ отмечается сниженная БРЧ. Получившая распространение в последние годы методика лечения резистентной АГ при стимуляции синокаротидных барорецепторов, находящая все больше сторонников среди клиницистов, является еще одним основанием для подтверждения важной роли БР в поддержании высокого АД у данной категории больных [7, 8, 15]. Между тем число подобных операций пока невелико, непосредственные результаты, хотя и обнадеживают, но не дают возможности сделать выводы о долгосрочном прогнозе; показания к

подобному вмешательству исчерпываются фактом резистентности АГ и до сих пор не уточнены.

Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о более низкой БРЧ у пациентов с резистентной АГ по сравнению с похожими по исходным характеристикам больными неконтролируемой АГ. Кроме того, БРЧ коррелирует с показателями АД, таким образом, что чем выше АД, тем ниже БРЧ. Данные факты подтверждают гипотезу о десенситизации барорецепторов по мере прогрессирования АГ.

Успешная антигипертензивная терапия на протяжении 12 месяцев сопровождается не только снижением АД, но и повышением БРЧ, что, возможно, отражает обратную «переустановку» БР и/или регресс барорефлекторной дисфункции. Вместе с тем примерно у 25 % резистентных к терапии пациентов степень восстановления БРЧ не столь заметна. Учитывая исходно низкие показатели исходной БРЧ у резистентных больных, не достигших в процессе 12-месячного лечения целевого уровня АД, можно предположить, что нарушения барорефлекторной регуляции АД являются предиктором недостаточного ответа пациента на комбинированную антигипертензивную терапию.

Однако настоящее исследование не лишено ограничений. Так, не вполне ясно, каковы влияния отдельных групп препаратов на изменения БРЧ и имеются ли у каких-либо антигипертензивных средств отчетливые преимущества в отношении преодоления барорефлекторной дисфункции. Так, например, по данным Rabia F. и соавторов [16], ингибитор ангиотензинпревращающего фермента фозиноприл и блокатор рецепторов к ангиотензину ирбесартан не оказывали влияния на спонтанную БРЧ у ранее не леченных пациентов с АГ, в то время как атенолол приводил к существенному повышению БРЧ.

Выводы

Таким образом, барорефлекторная дисфункция, заключающаяся в сниженной спонтанной БРЧ в покое, ассоциирована с резистентной к терапии АГ.

Снижение АД в процессе длительной комбинированной антигипертензивной терапии сопровождается повышением спонтанной БРЧ как у больных контролируемой АГ, так и среди пациентов с резистентной АГ.

Примерно в четверти случаев истинно резистентной АГ, несмотря на интенсификацию лечения, в течение года наблюдения не удалось достигнуть целевых параметров АД.

Недостаточная эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной АГ

ассоциирована с низкой исходной спонтанной БРЧ и недостаточным ее приростом на фоне лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004 // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 52, № 5. — 818 p.
2. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117, № 25. — P. e510–e526.
3. Pimenta E., Gaddam K.K., Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2008. — Vol. 10, № 3. — P. 239–244.
4. Scheffers I.J.M., Kroon A.A., de Leeuw P.W. Carotid baroreflex activation; past, present and future // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2011. — Vol. 12, № 2. — P. 61–66.
5. Kubicek W.C., Kottke F., Laker D.J., Visscher M.B. Adaptation in the pressor-receptor reflex mechanisms in experimental neurogenic hypertension // *Am. J. Physiol.* — 1953. — Vol. 175, № 3. — P. 380–382.
6. Bristow J.D., Honour A.J., Pickering G.W., Sleight P., Smyth H.S. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure // *Circulation.* — 1969. — Vol. 39, № 1. — P. 48–54.
7. Heusser K., Tank J., Engeli S. et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function and blood pressure in hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 55, № 3. — P. 619–626.
8. Lohmeier T., Iliescu R. Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation. Mechanisms and potential for hypertension therapy // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. 880–886.
9. Penaz J. Criteria for set point estimation in the volume clamp method of blood pressure measurement // *Physiol. Res.* — 1992. — Vol. 41, № 1. — P. 5–10.
10. Parati G., Di Rienzo M., Bertinieri G. et al. Evaluation of the baroreceptor — heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring // *Hypertension.* — 1988. — Vol. 12, № 2. — P. 214–222.
11. Guyton A.C., Coleman T.G., Granger H.J. Circulation: overall regulation // *Annu. Rev. Physiol.* — 1972. — Vol. 34. — P. 13–41.
12. Thrasher T.N. Baroreceptors and long term control of blood pressure // *Exp. Physiol.* — 2004. — Vol. 89, № 4. — P. 331–335.
13. Wallin B.G., Sundlof G. A quantitative study of muscle nerve sympathetic activity in resting normotensive and hypertensive subjects // *J. Hypertens.* — 1979. — Vol. 1, № 2. — P. 67–77.
14. Esler M., Jennings G., Korner P. et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover // *J. Hypertens.* — 1988. — Vol. 11, № 1. — P. 3–20.
15. Sica D.A., Lohmeier T.E. Baroreflex activation for the treatment of hypertension: principles and practice // *Expert. Rev. Med. Devices.* — 2006. — Vol. 3, № 5. — P. 595–601.
16. Rabbia F., Silke B., Carra R., Milan A. Heart rate variability and baroreflex sensitivity during fosinopril, irbesartan and atenolol therapy in hypertension // *Clin. Drug. Investig.* — 2004. — Vol. 24, № 11. — P. 651–659.