

Оценка кислородного обеспечения физической нагрузки при лечении периндоприлом больных артериальной гипертензией

В.И. Маколкин, Ш.З. Замбахидзе, Д.А. Напалков, Т.Н. Апанасенко

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, Россия

Oxygen support of physical stress in perindopril-treated hypertensive patients

V.I. Makolkin, Sh.Z. Zambakhidze, D.A. Napalkov, T.N. Apanasenko

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить и оценить с помощью метода спироэргометрии основные показатели кислородного обеспечения физической нагрузки (ФН) у больных артериальной гипертензией и их динамику под действием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла в составе моно- и комбинированной терапии.

Материал и методы. 30 больных (17 женщин и 13 мужчин, средний возраст $55,1 \pm 8,4$ года) с уровнем систолического артериального давления (САД) 140-180 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) 90-110 мм рт.ст. Длительность заболевания – $5,4 \pm 2,2$ лет. В связи с наличием поражения органов-мишеней все больные имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты. Монотерапия периндоприлом в течение 12 недель приводит к нормализации АД в покое и при ФН, достоверному увеличению анаэробного порога и кислородного пульса при незначительной положительной динамике максимального поглощения кислорода, максимальной минутной вентиляции легких и дыхательного резерва. Комбинированная терапия периндоприла в сочетании с небивололом и индапамидом сопровождается достоверной положительной динамикой всех показателей кислородного обеспечения ФН. При выборе антигипертензивной терапии необходимо учитывать выполненный больным объем ФН: если максимальные значения кислородного ее обеспечения достигаются при величинах $< 50\%$ от должных величин, то более предпочтительной является комбинированная терапия с добавлением диуретика и β -адреноблокатора.

Заключение. Периндоприл в моно- и комбинированной терапии у больных гипертонической болезнью обеспечивает достоверное улучшение показателей кислородного обеспечения ФН.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, спироэргометрия, периндоприл.

Aim. To study and assess, with spiroergometry method, main parameters of physical stress (PS) oxygen (O_2) support in arterial hypertension (AH) patients receiving combined and monotherapy with an ACE inhibitor perindopril.

Material and methods. The study included 30 patients (17 females, 13 males; mean age 55.1 ± 8.4 years) with systolic blood pressure (SBP) 140-180 mm Hg, and diastolic blood pressure (DBP) 90-110 mm Hg. Mean AH duration was 5.4 ± 2.2 years. Due to target organ damage, all participants had high cardiovascular event risk.

Results. Twelve-week perindopril monotherapy resulted in BP normalization at rest and in PS, significant increase of anaerobic threshold and O_2 pulse, as well as in non-significant improvement of peak O_2 consumption, maximal minute lung ventilation, and breath reserve. Combination of perindopril and nebivolol or indapamide resulted in improving of all PS O_2 support parameters. Choosing antihypertensive therapy, individually achieved PS level should be taken into account: if maximal O_2 support levels are achieved in $>50\%$ of predicted PS, combined therapy with diuretics and beta-blockers is optimal.

Conclusion. Perindopril as combined and monotherapy significantly improved PS O_2 support parameters in patients with essential arterial hypertension.

Key words: Essential arterial hypertension, spiroergometry, perindopril.

Согласно международным и отечественным рекомендациям целью лечения эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) — гипертонической болезни (ГБ), является не только нормализация артериального давления (АД), но и предотвращение или хотя бы замедление прогрессирования поражения органов-мишеней (ПОМ), а также возникновения сердечно-сосудистых и почечных осложнений, т.к. в большом числе многоцентровых исследований убедительно доказано существование тесной связи между риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и величиной АД [1-3,5]. Нагрузочные тесты в течение многих лет применяются у больных кардиологического профиля в упрощенном варианте (велоэргометрия) для определения толерантности к физической нагрузке (ФН) сердечно-сосудистой системы, выявления скрытой коронарной патологии, определения функционального класса (ФК) стенокардии и сердечной недостаточности (СН) [6-11].

Уменьшение гипертензивной реакции со стороны АД при ФН является одним из показателей эффективности лечения АГ. Вместе с тем прогностически важным показателем высокой вероятности возникновения ССО и увеличения смертности у больных АГ является также низкое максимальное потребление кислорода (VO_2max) и невысокая субмаксимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) на высоте ФН [4,14]. У больных АГ снижение VO_2max и низкая толерантность к ФН связаны с уменьшением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) и отсутствием существенного снижения периферического сосудистого сопротивления (ПСС) при ФН [12,13]. Фармакологическое воздействие должно быть направлено на то, чтобы увеличить сосудистый кровоток и аэробный метаболизм в сочетании со стратегией на удержание или увеличение сократительной функции ЛЖ [12].

Известно немного работ о влиянии антигипертензивных препаратов и дозированной ФН на показатели кислородного обеспечения у больных АГ. При регулярных аэробных ФН у больных АГ наблюдаются достоверное снижение АД в покое и при достижении анаэробного порога (АТ), а также увеличение VO_2max , кислородного пульса (O_2 -pulse) и уменьшение повышенного содержания фибриногена в плазме крови [15,16]. Влияние β -адреноблокаторов зависит от их селективности и назначенной дозы препарата. У физически активных лиц одно-

кратный прием β -адреноблокатора достоверно снижает максимальное систолическое АД (САД_{макс.}) на высоте ФН (время наступления крайней усталости). При этом в зависимости от селективности β -адреноблокаторов на 15-20% уменьшается ЧСС и на 5-25% — поглощение кислорода, как в покое, так и при ФН [12,17,18]. Практически отсутствуют данные о влиянии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) на VO_2max и другие показатели кислородного обеспечения ФН. Учитывая тенденцию к проведению комбинированной терапии ГБ, представляет интерес сравнение влияния монотерапии и сочетания ИАПФ с другими препаратами не только на АД, но и на показатели кислородного обеспечения ФН [19-21].

Цель данного исследования — оценка с помощью метода спироэргометрии основных показателей кислородного обеспечения ФН у больных АГ и их динамики под действием ИАПФ периндоприла в составе моно- и комбинированной терапии.

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных, 17 женщин и 13 мужчин, средний возраст $55,1 \pm 8,4$ года с ГБ II стадии согласно классификации экспертов ВОЗ/МОАГ, 1999, и уровнем САД 140-180 мм рт.ст. и/или ДАД 90-110 мм рт.ст. Длительность заболевания — $5,4 \pm 2,2$ лет. В связи с наличием ПОМ все больные имели высокий риск ССО. В исследование не были включены лица с симптоматической и злокачественной АГ и другими хроническими заболеваниями, требующими соответствующего постоянного лечения. За несколько дней до исследования отменялась предшествующая антигипертензивная терапия. При подъемах АД по необходимости назначался нифедипин (10 мг) или клофелин (0,00015 мг).

Всем больным выполняли спирографию, используя компьютерный спироанализатор (Пневмотахометр — ЭТОН-22 фирмы «Интер-Этон»), с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁), индекса Тиффно, объемных максимальных скоростей потоков на трех фиксированных уровнях ФЖЕЛ — 75%, 50% и 25% (МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅). Далее анализировались отношения полученных фактических значений к должным, выраженным в процентах, и определения степени выраженности патологических изменений. Таким образом, у больных исключались нарушения вентиляционной функции легких и вычислялась максимально произвольная вентиляция легких (МВЛ) на основе эмпирического отношения — $МВЛ = ОФВ_1 \times 35$ для расчета дыхательного резерва (ДР), который определялся по формуле:

$$ДР = \frac{МВЛ - V_{e\max}}{МВЛ} \times 100\%$$

Кардиопульмональный тест выполняли на эргоспирометре (CS-200, SCHILLER, Швейцария) со ступенчатой непрерывно-возрастающей велоэргометрической

ФН (каждая ступень = 25 Ватт) с постоянной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ), автоматизированным измерением АД; тест прекращали при резком повышении АД (САД – до 220 мм рт.ст. или ДАД – до 120 мм рт.ст.). Если АД не достигало указанных величин, нагрузочный тест прекращали при достижении субмаксимальных значений ЧСС – 85% от максимальной ЧС, вычисленной по формуле $210 - (\text{возраст} \cdot 0,65)$. При анализе полученных результатов оценивали максимальные значения выполненной ФН (W), величину ФН при достижении анаэробного порога W(AT), минутную вентиляцию легких (V_e), потребление кислорода (VO_2), O_2 -pulse, выраженные в процентах от должных величин с поправкой на пол, рост, вес и возраст, потребление кислорода на кг веса ($VO_2/\text{кг}$, мл/мин/кг), прирост потребления кислорода на прирост ЧСС ($\Delta VO_2/\Delta \text{ЧСС}$, мл), работоспособность (W/кг), двойное произведение (ДП) = САД_{макс.} • ЧСС_{макс.}). По критериям, разработанным Wasserman K, et al 1994 [22], неинвазивным методом определялся респираторный АТ.

Всем 30 больным был назначен периндоприл (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция) 1 раз в сутки, утром между 8 и 10 часами; начальная доза препарата в зависимости от степени подъема АД колебалась от 4 до 8 мг/сут. 14 больных получали периндоприл в режиме монотерапии (1 подгруппа) и 16 больных (2 подгруппа) – в режиме комплексной терапии (в сочетании с диуретиком и β-адреноблокатором). Эффективность терапии контролировалась офисным измерением АД в дневное время. В промежутках между визитами к врачу пациенты осуществляли регулярный контроль самочувствия, АД и ЧСС с ведением дневников. Антигипертензивный эффект оценивался как достаточный при достижении оптимальных

величин АД (120-130/70-80 мм рт.ст.). Через 10 дней после начала лечения при неадекватном контроле АД к терапии периндоприлом добавляли комбинацию диуретика (индапамида ретард в дозе 1,5 мг/сут. Арифон ретард®, Лаборатории Сервье, Франция) и β-адреноблокатора (небиволола – 5 мг/сут.). К завершению исследования средняя доза периндоприла составила $5,7 \pm 2,0$ мг. Через 12 недель лечения контрольную спироэргометрию повторяли.

Результаты обрабатывались с использованием стандартных непараметрических методов статистического анализа с помощью программы SPSS 7.0. Данные представлены в виде перцентилей (25th-median-75th).

Результаты и обсуждение.

Больные, получавшие моно- и комбинированную терапию, достоверно не отличались по возрасту, антропометрическим данным и продолжительности АГ. Во 2 подгруппе преобладали больные с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 67% (80%) и II степенью АГ (50%). Среди пациентов 1 подгруппы преобладали dipper (70%), over-dipper (25%), non-dipper (5%); во 2 подгруппе – non-dipper (48%), dipper (33%), over-dipper (19%).

По исходным данным спироэргометрии больные обеих подгрупп достоверно не различались (таблица 1). Однако пациенты 2 подгруппы до начала лечения достигали своих максимальных значений кислородного обеспечения

Таблица 1

Спироэргометрические показатели у больных АГ в зависимости от проводимой терапии

Параметры	Монотерапия	Комбинированная
Рост (м)	1,64(1,58-1,76)	1,69(1,63-1,72)
Вес (кг)	74,0(67,0-79,0)	81,0(78,0-86,3)
Возраст (лет)	52,5(45,3-62,8)	54,0(52,8-61,0)
Длительность АД	$1,2 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,5$
АГ II ст.	42%	50%
ФВ < 67%	17%	80%
W (Ватт, %)	63,0 (57,0-76,0)	48,5* (39,5-59,0)
$VO_{2\text{max}}$ (мл/кг/мин)	15,3 (13,2-21,1)	13,1 (12,6-15,1)
$VO_{2\text{max}}$ (%)	54,0 (43,8-70,3)	45,5 (42,0-51,2)
$V_e \text{max}$ (%)	68,0 (60,0-78,0)	63,0 (44,7-70,7)
АТ (%)	47,5 (41,5-52,3)	46,0 (36,2-47,5)
W_{AT} , %	47,5 (37,0-52,5)	39,5 (31,3-50,0)
ДР (%)	42,0 (35,5-51,0)	41,0 (28,2-53,0)
O_2 -pulse (%)	51,0 (46,0-64,5)	54,5 (46,0-60,0)
ДП	329 (289-363)	318 (283-340)
САД покоя, мм рт.ст.	130 (130-140)	147 (132-159)
ДАД покоя, мм рт.ст.	90 (90-100)	95 (82-100)
САД макс. нагрузки, мм рт.ст.	210 (200-220)	215 (202-239)
ДАД макс. нагрузки, мм рт.ст.	110 (100-115)	105 (100-108)
Работоспособность (W/кг)	1,6 (1,3-1,9)	1,7 (1,5-1,8)
$\Delta VO_2/\Delta \text{ЧСС}$ (мл)	14,5 (10,8-18,2)	14,4 (12,5-22,1)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

ФН при выполнении достоверно более низкого объема работы ($p < 0,05$). Отсутствовали отличия по максимальным значениям САД и ДАД на высоте ФН, но пациенты 2 подгруппы достигали максимальных величин АД при более низких значениях ФН и таким образом имели более ранний патологический подъем АД.

Пациенты обеих подгрупп исходно характеризуются циркуляторно-метаболическим типом ограничения физической работоспособности. У них отмечалось раннее достижение АТ (49,0%), низкий АТ (47,5%) и индекс отношения прироста потребления кислорода к приросту ЧСС (15,6 мл) в сочетании с высоким ДР (41,0%).

Была отмечена динамика спироэргометрических данных на фоне антигипертензивной терапии (в режиме моно- и комбинированной терапии).

В обеих подгруппах больных после 12-недельного лечения отмечено достоверное снижение не только САД, ДАД в покое (к моменту начала контрольного спироэргометрического исследования), но и максимальных величин САД и ДАД при ФН, причем во 2 подгруппе этот показатель оказался < 100 мм рт.ст. (в среднем 95

мм рт.ст.), приближаясь к таковому у здоровых лиц (таблица 2). Это свидетельствует о более эффективном влиянии комбинации препаратов, несмотря на то, что больные 2 подгруппы были «тяжелее» по состоянию.

В 1 подгруппе были достигнуты достоверное повышение объема выполненной работы и работоспособности и статистически недостоверное увеличение некоторых показателей кислородного обеспечения ФН – VO_{2max} , $\Delta VO_2 / \Delta ЧСС$ по сравнению с больными 2 подгруппы, получавшими комбинированную терапию. Отмечено достоверное увеличение АТ и W_{AT} в %, O_2 -pulse при незначительном увеличении ДР (таблица 2). Следовательно, повышение толерантности к ФН у больных 1 подгруппы было обусловлено, в первую очередь, более поздним переходом на анаэробный путь метаболизма без возрастания физиологической эффективности работы.

При комбинированной терапии у больных 2 подгруппы была достигнута достоверная положительная динамика по всем показателям кислородного обеспечения ФН, а также по показателю физиологической эффективности работы (таблица 2). Это свидетельствует о большей

Таблица 2

Спироэргометрические показатели, полученные в группе больных АГ на фоне ФН до начала лечения и через 12 недель моно- и комбинированной терапии периндоприлом

Параметры	Монотерапия		Комбинированная	
	До лечения	Через 12 недель	До лечения	Через 12 недель
W (Ватт, %)	63,0 (57,0-76,0)	71,0* (64,0-87,5)	48,5 (39,5-59,0)	79,5* (65,8-97,0)
VO_{2max} (мл/кг/мин)	15,3 (13,2-21,1)	17,3 (14,4-21,9)	13,1 (12,6-15,1)	18,3* (16,6-19,7)
VO_{2max} (%)	54,0 (43,8-70,3)	54,0 (44,5-68,2)	45,5 (42,0-51,2)	59,5* (55,5-71,8)
Ve_{max} (л/мин)	40,9 (35,7-53,2)	44,0 (36,7-80,2)	48,2 (34,5-53,2)	72,3* (53,7-73,7)
Ve_{max} (%)	68,0 (60,0-78,0)	67,0 (52,0-88,5)	63,0 (44,7-70,7)	94,0* (68,5-101,5)
АТ (%)	47,5 (41,5-52,3)	52,0* (45,0-64,5)	46,0 (36,2-47,5)	56,5* (55,3-67,5)
W_{AT} , %	47,5 (37,0-52,5)	56,0* (42,5-60,5)	39,5 (31,3-50,0)	62,5* (57,3-70,8)
ДР (%)	42,0 (35,5-51,0)	46,0 (37,0-55,5)	41,0 (28,2-53,0)	56,5* (41,8-71,3)
O_2 -pulse (%)	51,0 (46,0-64,5)	60,0* (50,0-73,0)	54,5 (46,0-60,0)	65,5 (58,5-97,3)
ДП	329 (289 – 363)	310 (288 – 342)	318 (283-340)	254* (190-289)
САД покоя	130 (130-140)	110* (110-127)	147 (132-159)	115* (103-120)
ДАД покоя	90 (90-100)	80* (76,2-80,0)	95 (82-100)	80 (80-80)
САД макс.	210 (200-220)	200* (195-205)	215 (202-239)	195* (168-200)
ДАД макс.	110 (100-115)	100* (90-100)	105 (100-108)	95* (90-100)
Работоспособность $W/кг$	1,63 (1,34-1,99)	2,01* (1,54-2,38)	1,7 (1,5-1,8)	2,6* (1,8-3,5)
$\Delta VO_2 / \Delta ЧСС$ (мл)	14,5 (10,8-18,2)	16,9 (14,5-20,7)	14,4 (12,5-22,1)	18,6 (14,3-26,0)

Примечание: * - $p < 0,05$.

эффективности комбинированной терапии в отношении устранения циркуляторно-метаболических расстройств, несмотря на большую выраженность этих расстройств у больных 2 подгруппы, нуждавшихся в комбинированной антигипертензивной терапии в силу большой стабильности АГ.

В таблице 3 представлены данные относительно прироста (или снижения) исследуемых показателей: АД, физической работоспособности, кислородного обеспечения у больных обследованных подгрупп. В обеих подгруппах был достигнут удовлетворительный антигипертензивный эффект. По результатам контрольных офисных измерений АД отмечено его достоверное снижение: САД – на 20,0 (10,0-20,0) мм рт.ст. и ДАД – на 12,5 (10,0-20,0) мм рт.ст. в 1 подгруппе; САД – на 30,0 (20,0-43,8) мм рт.ст. и ДАД – на 15,0 (2,5-20,0) мм рт.ст. во 2 подгруппе.

Хороший антигипертензивный эффект периндоприла у всех больных, только у пациентов 2 подгруппы, получавших комбинированную терапию, удалось существенно улучшить кислородное обеспечение нагрузки (таблица 3): у них достоверно возростал объем выполненной ФН (ΔW % при $p < 0,001$), $VO_2 \max$ ($p < 0,001$), ДР ($p < 0,05$), O_2 -pulse ($p < 0,05$), большие величины АТ ($p < 0,001$) достигались при большем объеме выполненной работы, увеличивалась работоспособность ($p < 0,05$). Достоверное различие между больными обеих подгрупп отмечено так-

же и по степени уменьшения ДП ($p < 0,05$). Можно предположить, что при комбинированной терапии повышение работоспособности связано не только со снижением системного АД, но и с обеспечением наиболее адекватного взаимодействия между центральными и периферическими механизмами поддержания АД у относительно более тяжелой категории больных.

Полученные в работе результаты позволяют высказать предположение относительно нескольких аспектов комбинированной терапии АГ. Добавление к ИАПФ диуретика, как известно, способствует более выраженному антигипертензивному эффекту; добавление β -адреноблокатора к ИАПФ, как указывается в существующих международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению АГ, не ведет к дополнительному антигипертензивному эффекту. Вместе с тем одновременное назначение β -адреноблокатора оказывает весьма благоприятное влияние на лучшую переносимость ФН у больных АГ с низким АТ, которым показана комбинированная антигипертензивная терапия.

Выводы

- У больных АГ I-II степеней монотерапия периндоприлом в течение 12 недель приводит к нормализации АД в покое и при ФН, что сопровождается достоверным увеличением

Таблица 3

Сравнение спироэргометрических показателей при ФН у больных, получавших моно- и комбинированную терапию периндоприлом

Параметры	Монотерапия	Комбинированная
W (Ватт, %)	0 (0-13,0)	32,5** (20,0-42,8)
$VO_2 \max$ (%)	3,0 (1,0-5,0)	16,5** (7,0-24,5)
АТ (%)	1,0 (0-6,5)	17,0** (9,5-23,0)
W_{AT} , %	0 (0-14,0)	23,0** (7,25-39,5)
ДР (%)	0 (0-11,8)	16,5* (8,0-23,5)
O_2 -pulse (%)	2,0 (0-10,3)	13,5* (2,3-47,3)
САД покоя, мм рт.ст.	-20,0 (10,0-20,0)	-30,0 (20,0-43,8)
ДАД покоя, мм рт.ст.	-12,5 (10,0-20,0)	-15,0 (2,5-20,0)
САД макс., мм рт.ст.	-10,0 (0-30,0)	-30,0 (12,5-43,0)
ДАД макс., мм рт.ст.	-10,0 (0-12,5)	-10,0 (6,3-13,8)
ДП	-12,0 (0-38,0)	-19,5* (2,0-90,5)
Работоспособность W/кг	0,4 (0,1-0,5)	0,8* (0,1-1,9)
$\Delta O_2 / \Delta ЧСС$ (мл)	1,0 (0-2,0)	2,4 (0,3-7,3)

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

АТ и O_2 -pulse при незначительной положительной динамике VO_{2max} , Ve_{max} и ДР.

- Дополнительное назначение небиволола и индапамида ретарда сопровождается достоверной положительной динамикой всех показателей кислородного обеспечения ФН.
- При назначении антигипертензивной тера-

пии необходимо учитывать выполненный больным объем ФН: если максимальные значения ее кислородного обеспечения достигаются при величинах $< 50\%$ от должных, то более предпочтительна комбинированная терапия с добавлением диуретика и β -адреноблокатора.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 6: 4-8.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Pressure. The six report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Pressure. Arch Intern Med 1997 157: 2413-46.
4. Pardaens K, Reybrouk T, Thijs L, Fagard R. Prognostic significance of peak oxygen uptake in hypertension. Med Sci Sports Exerc 1996; 28(7): 794-800.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики и лечения. Москва 2001; 208 с.
6. Bruce RA, Fisher LD, Pettigrew M, Chaitman BR: ST segment elevation with exercise: A marker for poor ventricular function and poor prognosis. Circulation 1998; 77: 897-905.
7. Guidelines for exercise testing. A report of the Joint American of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Exercise Testing): Schlant RC, Blomqvist CG, Brandenburg RO, et al. Special report. Circulation 1986; 74: 653-67A.
8. Hochreiter C, Borer JS. Exercise testing in patients with aortic and mitral valve disease: Current applications. Cardiovasc Clin 1983; 13: 291-300.
9. Sox HC, Lichtenberg B, Garbar AM. The role of exercise testing in screening for coronary artery disease (see comments). Ann Intern Med 1989; 110: 456-69.
10. Vasek JL, Valentin-Stone P, Wolfe M, Davis WR. The value of standardized exercise testing in the noninvasive evaluation of mitral stenosis. Am J Med Sci 1986; 292: 335-43.
11. Zhang YY, Sietsema KE, Wasserman K. Kinetics of O_2 uptake and heart rate following maximal effort exercise in chronic heart failure. Am J Resp Crit Care Med 1994; 149(4): PII A785.
12. Goodman JM, Holloway RM. Impaired cardiopulmonary response to exercise in moderate hypertension. Can J Cardiol 1992; 8(4): 363-71.
13. Modesti PA, Olivo G, Pestelli F. Anaerobic metabolism in hypertensive patients during exercise stress test. Am J Hypertens 1994; 7(5): 469-73.
14. Omiya K. Expired gas analysis — focused on VO_{2max} and anaerobic threshold. J Rinsho Byori 1996; 44(7): 605-10.
15. Bettega D, Zanettini R, Ferretti M. Physical training exercise reduces the plasma levels of fibrinogen in subjects with mild hypertension. Ann Ital Med Int 1995; 10(3): 167-70.
16. Nakamura M, Itoh H, Ikeda C. The efficacy of aerobic exercise therapy on hypertensive patients. Ann Acad Med Singapore 1992; 21(1): 38-41.
17. Derman WE, Sims R, Noakes TD. The effects of antihypertensive medications on the physiological response to maximal exercise testing. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19(Suppl)5(1): S122-7.
18. Shah PK, Lakhota M, Chittora M. Cardiovascular response to dynamic treadmill exercise in patients with essential hypertension before and after therapy with atenolol or captopril. J Assoc Physicians Ind 1990; 38(10): 781-4.
19. Ольбинская Л.И., Андрушишина Т.Б. Рациональная фармакотерапия артериальных гипертензий. РМЖ 2003; 2: 5-11.
20. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carrutys SG. Effects of intensive blood pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the hypertensive Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
22. Wasserman K. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Pennsylvania. 2 издание 1994; В.

Поступила 30/09-2005