

Динамика уровня артериального давления по данным клинического измерения и суточного мониторинга у больных старше 75 лет на фоне монотерапии индапамидом ретард

Ж.Д.Кобалава, М.А.Маркова

Российский университет дружбы народов на базе ГКБ №64, Москва

Резюме

Цель. Оценить динамику артериального давления (АД) на фоне приема Арифона ретард у пациентов старше 75 лет с ранее нелеченой и неосложненной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Проведено исследование антигипертензивного эффекта препарата Арифона ретард 1,5 мг в сутки у 44 пациентов с ранее нелеченой и неосложненной АГ 2–3-й степени, средний возраст $80,7 \pm 3,4$ года. АД контролировали, используя офисное измерение АД и суточное мониторирование АД (СМАД).

Результаты. Выявлено снижение клинического систолического АД с $172,7 \pm 3,6$ до $151,4 \pm 5,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и СМАД – $150,1 \pm 2,5$ до $133,1 \pm 1,01$ мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Заключение. Установлена эффективность и безопасность применения Арифона ретард у пациентов старше 75 с нелеченой и неосложненной АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, Арифон ретард.

Сведения об авторах

Кобалава Жанна Давидовна – заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Российский университет дружбы народов, Москва

Маркова Мария Анатольевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Российский университет дружбы народов, Москва

Хорошо известно, что частота артериальной гипертензии (АГ) увеличивается с возрастом [1]. По данным анализа национальной репрезентативной выборки, в России распространенность АГ (артериальное давление – АД $> 140/90$ мм рт. ст.) после 60 лет превышает 60%, а после 80 лет приближается к 80% [2]. Систолическое АД (САД) – единственный фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, значение которого не утрачивается с возрастом, поэтому проблема АГ и ее лечение у лиц пожилого и старческого возраста становится одной из ведущих медико-социальных проблем во всем мире [3].

Данные о сохранении значения повышения АД (особенно систолического) как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у людей старше 80 лет противоречивы [4–6]. Трудности оценки прогностического значения повышенного АД в этой возрастной группе могут быть частично объяснены ассоциацией низкого уровня АД с общим плохим состоянием здоровья. Очевидной является важность изучения особенностей суточного профиля АД и возможностей коррекции АД конкретно в этой обширной группе. В последние годы исследователи интенсивно изучают ряд показателей суточного АД, применяя для этих целей суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью портативных мониторов. Анализ суточного профиля АД с помощью СМАД приобретает особую значимость, так как показана тесная корреляция показателей СМАД с поражением органов-мишеней у больных АГ пожилого и старческого возраста [7–9].

Рандомизированные контролируемые исследования представили неопровержимые доказательства снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пожилых людей при лечении как систолодиастолической, так и изолированной систолической АГ (ИСАГ). Польза лечения АГ у пожилых пациентов сопоставима с таковой у людей молодого и среднего возраста. Принимая во внимание, что исходный сердечно-сосудистый риск у пожилых значительно выше, чем у более молодых, абсолютная польза лечения АГ (оцененная, например, как снижение

количества событий на 1 тыс. пациенто-лет) у лиц старшего возраста значительно больше [10].

Однако польза лечения АГ у людей старческого возраста оставалась неопределенной. Ни одно из завершившихся до 2007 года исследований не обладало достаточной статистической силой для ответа на вопрос, распространяется ли польза лечения АГ на людей в возрасте 80 и более лет. В некоторые крупные клинические исследования, в которых изучалась эффективность лечения АГ у пожилых людей, такие как MRC [11] и HER [12], не включали пациентов в возрасте старше 80 лет, в то время как в других исследованиях их доля была небольшой: 155 из 840 пациентов в исследовании EWPHE [13], 269 из 1627 больных в исследовании STOP-Hypertension [14].

Основное исследование HYPET стало первым, специально спланированным исследованием, целью которого было ответить на вопрос, снижает ли антигипертензивная терапия сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с АГ старческого возраста; оно проводилось в 159 центрах 15 стран мира (в том числе в России). На фоне терапии отмечено снижение фатальных и нефатальных инсультов на 30%, на 39% сократилась смертность от инсульта, на 23% – все случаи сердечно-сосудистой смертности, на 64% – сердечной недостаточности, на 21% – общая смертность. Таким образом, результаты исследования HYPET убедительно показали, что терапия, основанная на Арифоне ретард 1,5 мг/сут с возможным добавлением периндоприла 2–4 мг/сут, у больных старше 80 лет существенно снижает риск смерти от инсульта и смертности от любой причины [4].

Пациенты пожилого и очень пожилого возраста представляют особую группу, в которой высок риск развития ортостатической гипотонии и других потенциальных нежелательных явлений антигипертензивной терапии. Для лечения АГ у пожилых пациентов препаратами выбора считаются тиазидные диуретики, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина (ЕОК/ЕОАГ 2007, ВНОК 2010) [4, 15, 16]. Выбор антигипертензивных препаратов и доз у этой категории больных диктуется

прежде всего требованиями безопасности. Этим требованиям удовлетворяет тиазидоподобный диуретик Арифон ретард [17, 18]. Арифон ретард 1,5 мг (Servier, Франция) обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, и дополнительными вазодилатирующими свойствами. Антигипертензивный эффект Арифона ретард обусловлен, с одной стороны, натрийуретическим действием, которое устраняет перегрузку сосудистой стенки натрием и уменьшает ее гиперреактивность к различным вазопрессорным агентам, с другой – прямым вазодилатирующим действием благодаря блокированию медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышению синтеза простаглицина в сосудистой стенке и простаглицандина Е2 (ПГЕ2) в почках и подавлению синтеза эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора [19]. Лекарственная форма Арифона ретард 1,5 мг обеспечивает контролируемое замедленное высвобождение молекул индапамида, и благодаря особой технологии ретардирования малого количества лекарственного вещества достигается длительное гипотензивное действие.

Упомянутые свойства препарата позволили применить в изучаемой нами группе очень пожилых больных АГ, учитывая ее патофизиологические механизмы.

Материал и методы

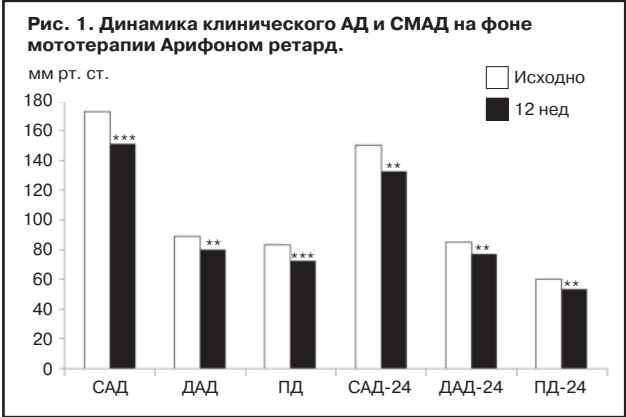
В исследование были включены 44 пациента, среди них 12 мужчин с ранее нелеченой и неосложненной АГ 2–3-й степени, средний возраст 80,7±3,4 года, курили 2 пациента (4,5%), индекс массы тела (ИМТ) 28,4±4,5 кг/м², общий холестерин (ОХС) 5,9±0,9 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) 4,1±0,2 ммоль/л (табл. 1.). Не включали больных со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73м² и имеющих противопоказания для назначения Арифона ретард. Пациентам была назначена монотерапия Арифоном ретард 1,5 мг/сут в течение 12 нед. Визиты и повторные обследования осуществлялись на 6 и 12-й неделях лечения.

Общеклиническое врачебное обследование включало: сбор анамнеза, осмотр с аускультацией сердца, легких,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=44)

Показатели	Значения
Возраст, лет	80,7±3,4
Мужчины/женщины, n (%)	12/32 (27/73)
Длительность АГ, годы	7,4±1,7
ИМТ, кг/м ²	28,4±4,5
ОТ, см	96,9±11,2
Курение в прошлом, n, %	2/9 (4,5/20,5)
ИСАГ, n (%)	20 (45,5)
Креатинин, мкмоль/л	83,3±1,8
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м ²	67,1±1,2
ОХС, ммоль/л	5,9±0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4
ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,2
ТГ, ммоль/л	1,3±0,1
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,8±0,2
Клиническое САД сидя, мм рт. ст.	172,7±3,6
Клиническое ДАД сидя, мм рт. ст.	89,2±1,3
Клиническое ПД сидя, мм рт. ст.	83,5±1,6
ЧСС сидя, уд/мин	81,5±3,2

Примечание. ОТ – обхват талии; MDRD – формула для расчета СКФ (Modification of Diet in Renal Disease Study); ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды.



* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Таблица 2. Распределение типов суточного профиля САД до и после лечения Арифеном ретард

Группы, %	10<СИ<20	0<СИ<10	СИ<0	СИ>20
Исходно, %	28	46	14	12
12 нед терапии, %	41	38	9	12

сосудов, измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) за минуту, измерение роста, веса, расчет ИМТ. Клиническое («офисное») измерение АД осуществляли методом Короткова с помощью ртутного сфигмоманометра в положении сидя по стандартной методике. Ортостатической гипотонией считали снижение САД более чем на 20 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) более чем на 10 мм рт. ст. при переходе в вертикальное положение. Оценка показателей СМАД проводилась прибором ВРLab 3-й модификации, МнСДП-3, выпускаемый ООО «Петр Телегинъ Н.Н.», предназначенный для автоматического неинвазивного измерения АД и частоты пульса (ЧП), осциллометрическим методом. СМАД выполнен в амбулаторных и госпитальных условиях. Результаты СМАД подвергались анализу, когда было получено 85% успешных измерений.

При анализе суточного профиля, полученного при мониторингировании, использовались 4 основные группы показателей (индексов): 1). Средние (среднеинтегральные) показатели АД. К этой группе показателей относятся средние значения САД и ДАД. Они анализируются за 24 ч, день и ночь. АД считается определенно повышенным, если его значения в среднем за сутки превышают 130/80 мм рт. ст., за день 135/85, за ночь 120/70 мм рт. ст. 2). Индексы

Таблица 3. Показатели СМАД на фоне монотерапии Арифеном ретард у больных старше 75 лет

Показатели	Исходно	12 нед терапии
САД-24, мм рт. ст.	150,1±2,5	133,1±1,01**
ДАД-24, мм рт. ст.	84,7±0,89	77,3±3,89*
ЧСС-24, уд/мин	72,04±1,9	71,3±1,2
Вариабельность САД, мм рт. ст.	17,4±0,71	16,4±0,53
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	11,8±0,42	10,7±0,6
Нагрузка САД-24, %	81,3±1,4	52,3±3,4***
Нагрузка ДАД-24, %	48,7±3,0	37,6±2,1*
ПД-24, мм рт. ст.	60,2±2,1	53,8±3,2**
САД день, мм рт. ст.	154,7±1,6	137,4±1,04***
ДАД день, мм рт. ст.	87,1±0,87	81,4±2,4
ПД день, мм рт. ст.	65,6±0,13	55,2±1,5***
Нагрузка САД день, %	83,8±3,0	35,7±3,1***
Нагрузка ДАД день, %	50,1±2,1	40,8±2,8*
Вариабельность САД день, мм рт. ст.	17,6±0,32	16,2±0,55
Вариабельность ДАД день, мм рт. ст.	11,1±0,24	10,2±0,54
САД ночь, мм рт. ст.	141,4±2,2	121,7±1,45***
ДАД ночь, мм рт. ст.	81,4±1,39	73,1±1,1**
ПД ночь, мм рт. ст.	61,5±1,5	50,6±1,3***
Нагрузка САД ночь, %	87,6±5,1	48,8±2,8***
Нагрузка ДАД ночь, %	67,8±3,1	47,9±2,7**
Вариабельность САД ночь, мм рт. ст.	14,6±0,5	12,6±0,5
Вариабельность ДАД ночь, мм рт. ст.	10,7±0,6	9,9±0,62
Величина УП САД, мм рт. ст.	51,13±2,05	47,3±2,4
Величина УП ДАД, мм рт. ст.	41,6±1,8	30,3±1,4*
Скорость УП САД, мм рт. ст.	18,1±1,9	11,7±1,2**
Скорость УП ДАД, мм рт. ст.	19,6±2,0	9,5±1,6***
СИ САД, %	6,8±1,9	11,4±1,4***
СИ ДАД, %	6,5±1,6	10,3±1,9***

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Таблица 4. Лабораторные показатели у больных АГ на фоне монотерапии Арифеном ретард

Показатели	Исходно	12 нед терапии
Креатинин, мкмоль/л	83,3±1,8	82,7±1,3
СКФ MDRD, мл/мин/1,73м²	67,1±1,2	68,7±1,2
ОХС, ммоль/л	5,9±0,8	5,9±0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,3±0,2
ЛПНП, ммоль/л	4,05±0,1	4,02±0,1
ТГ, ммоль/л	1,3±0,1	1,3±0,2
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,2	5,9±0,4
Калий, ммоль/л	4,2±0,1	4,3±0,1
Натрий, ммоль/л	141±2,4	139,6±1,1

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

нагрузки давлением, отдельно для каждого времени суток. 3). Показатели суточного ритма АД. 4). Показатели вариабельности АД. Критерием ИСАГ по СМАД считали повышение САД выше принятых нормативов (ЕОАГ 2003 г.) для суток, дня или ночи при уровне ДАД ниже нормы для указанных периодов, при этом индекс времени гипертензии ДАД не должен был превышать 15% в дневное и ночное время.

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладной программы Statistica 6.0.

Результаты

Монотерапия Арифеном ретард проводилась у больных АГ в течение 12 нед, в дозе 1,5 мг/сут. Оценка проводилась на основании СМАД до начала терапии и через 12 нед на фоне лечения Арифеном ретард. Таким образом, отмечалось снижение клинического САД (с 172,7±3,6 до 151,4±5,8 мм рт. ст., $p<0,001$), ДАД (с 89,2±1,3 до 80,1±0,79 мм рт. ст., $p<0,01$), пульсового давления – ПД (с 83,5±1,6 до 73,1±0,9 мм рт. ст., $p<0,001$) (рис. 1).

Уровень клинического АД<140/<80 мм рт. ст. был достигнут у 6 (13,6%) больных, 140–149/<80 мм рт. ст. у 18 (41%), 150–159/<80 мм рт. ст. у 14 (31,8%). По данным СМАД среднесуточное САД снизилось на 11,3%, дневное на 11,8%, ночное на 13,9%, ДАД-24 соответственно на 8,7%, дневное на 6,5%, ночное на 10,2%, суточное ПД на 10,6%, дневное на 15,6%, ночное на 17,7%.

По результатам мониторингирования наблюдалась существенная динамика показателей суточного индекса (СИ) и соответственно распределение в группе больных с различными нарушениями циркадного ритма. Если исходно преобладали больные с недостаточным снижением АД в

ночные часы, то на фоне лечения количество таких больных сравнялось с нормальным суточным ритмом. Уменьшилось количество больных ночной гипертензией (с 14 до 9%). Количество больных с чрезмерным снижением САД в ночное время не изменилось (табл. 2).

Изменения показателей СМАД у больных нелеченой АГ на фоне лечения Арифеном ретард приведено в табл. 3. Через 12 нед лечения Арифеном ретард отмечалось достоверное снижение систолической «нагрузки давлением» в течение суток, в дневные и ночные часы (38,1, 26 и 32,9%), и диастолической «нагрузки давлением». На фоне приема Арифона ретард отмечено уменьшение скорости утреннего подъема (УП) САД на 35,4% ($p=0,009$) и ДАД на 51,5%, ($p<0,001$). Вариабельность АД за период лечения снизилась недостоверно. После лечения отмечались значимые изменения СИ САД, СИ ДАД; СИ САД достоверно увеличился с 6,8±1,9 мм рт. ст. исходно до 11,4±1,4 мм рт. ст. на фоне терапии, а ДАД с 6,5±1,6 мм рт. ст. до 10,3±1,9 мм рт. ст.

Монотерапия Арифеном ретард 1,5 мг/сут в течение 12 нед не приводила к ухудшению углеводного обмена, изменений липидного спектра, функции почек и электролитных расстройств (табл. 4).

Для иллюстрации вышеописанных данных приводится клинический пример пациентки старческого возраста с АГ 2-й степени, для которой Арифон ретард оказался препаратом выбора.

Клинический пример

Больная С., 81 год, без вредных привычек.

Клинический диагноз: АГ 2-й степени.

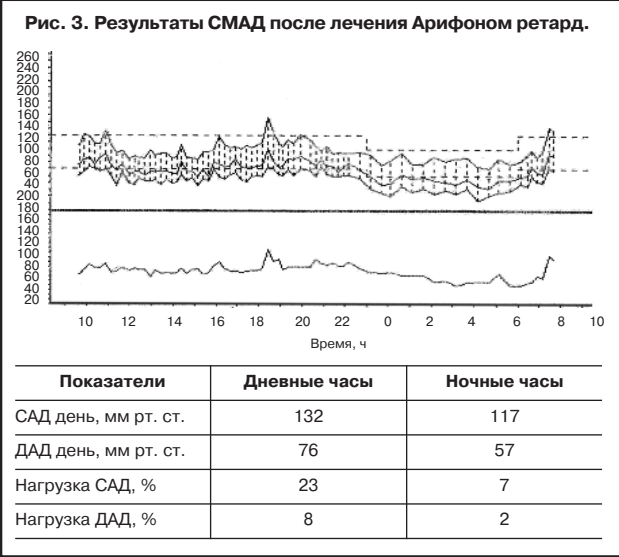
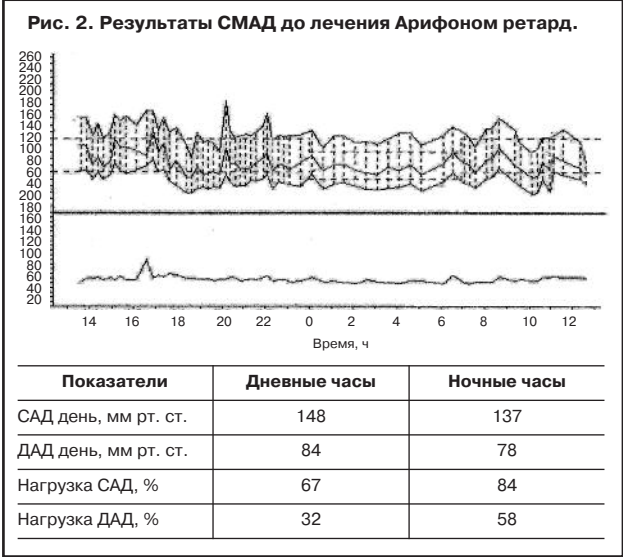
В течение 5 лет отмечается повышение АД до 170/100 мм рт. ст. Постоянной антигипертензивной терапии не принимала. Только эпизодически при повышении АД – каптоприл 25 мг.

При объективном осмотре на момент назначения лечения Арифеном ретард обращало внимание расширение границ относительной тупости сердца влево на 1,5 см, акцент второго тона над аортой. Пульс 80 уд/мин. АД 168/92 мм рт. ст.

На электрокардиограмме горизонтальное положение электрической оси сердца, признаки гипертрофии левого желудочка.

Больной был назначен Арифон ретард в дозе 1,5 мг 1 раз в сутки.

Через 6 нед лечения при клиническом измерении АД снизилось до 156/84 мм рт. ст. Через 12 нед было проведено повторное мониторирование АД, результаты которого продемонстрировали существенную динамику показателей. Так, достоверно снизилось суточное, дневное и ночное САД, уменьшилась вариабельность ночного САД, уменьшилась скорость УП САД. У пациентки снизи-



лась нагрузка систолическим давлением в дневные (с 67 до 23%) и особенно в ночные часы (с 84 до 7%). Кроме того, СИ возрос с 7 до 11%, что свидетельствует о нормализации суточного ритма АД. Проведенное в течение 12 нед лечение Арифеном ретард в дозе 1,5 мг под контролем СМАД продемонстрировало положительную динамику показателей мониторингирования. (рис. 2, 3). Удалось снизить средние цифры значений САД и ДАД, индекс времени САД и ДАД, уменьшилась и скорость УП САД. Эти свойства изучаемого препарата расширяют возможности для уменьшения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ старческого возраста. Кроме того, зафиксированы достоверные изменения СИ АД в сторону нормализации. СМАД обеспечило объективную оценку адекватности контроля качества коррекции АД при лечении препарата пролонгированного действия для однократного приема.

Заключение

В нашем исследовании проводилась монотерапия 44 больных старше 75 лет нелеченой и неосложненной АГ сульфонамидным диуретиком с пролонгированным высвобождением индапамида – Арифон ретард (Servier, Франция) в дозе 1,5 мг в течение 12 нед.

Арифон ретард эффективно влиял на уровень АД в течение суток, на фоне терапии отмечалось снижение суточного САД на 11,3%, дневного и ночного САД на 11,8 и 13,9%. Кроме того, на фоне терапии у 20% больных отмечено благоприятное изменение суточного ритма. Если исходно преобладали пациенты с недостаточным снижением САД в ночное время, то через 12 нед лечения количество таких пациентов значительно уменьшилось, Арифон ретард не оказывал влияние на суточный профиль АД у лиц с чрезмерным снижением АД в ночные часы. Отмечено достоверное снижение индекса времени САД в дневные и ночные часы. Кроме того, отмечено достоверное снижение величины УП САД и УП ДАД, что подчеркивает благоприятный эффект препарата и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, большинство которых связано с быстрым подъемом АД в ранние утренние часы [17, 20–22]. Анализ полученных нами данных свидетельствует, что Арифон ретард удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам: обеспечивает плавное и длительное снижение САД, оказывает благоприятное воздействие на суточный ритм, терапия не сопровождается изменениями липидного и углеводного обмена, уровнем креатинина и мочевой кислоты [4]. Таким образом, Арифон ретард, являясь тиазидным диуретиком, это один из препаратов выбора при лечении пожилых больных АГ, в том числе и ИСАГ.

Литература

1. Fagard RH. Epidemiology of hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 24–7.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вухирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
4. Beckett N, Peters R, Fletcher A et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
5. Oates D, Berlowitz D, Glickman M et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 383–8.
6. Satisf S, Freeman D, Ray L, Goodwin J. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (4): 367–4.
7. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman M. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395–401.
8. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J et al. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21: 2409–17. Abstract.
9. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Amery A et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Rationale, methodology and comparison with previous trials. *Drugs Aging* 1994; 5: 171–83. Abstract.
10. Ferrucci L, Furberg C, Pennix B et al. Treatment of isolated systolic hypertension is most effective in older patients with high-risk profile. *Circulation* 2001; 104: 1923–6.
11. MRC Working party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145–51.
12. Coope J, Warrender T. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145–51.
13. Amery A, Birkenbager W, Brinko P et al. Mortality and morbidity results from the European Working party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349–54.
14. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in the Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
16. Национальные клинические рекомендации. Сборник под ред. Р.Г.Органова. 3-е издание. М., 2010; с. 487.
17. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Верещагина Г.Н. и др. Переносимость и эффективность ретардной формы индапамида в лечении гипертензии у пожилых людей. *Кардиология*. 2002; 42 (7): 25–35.
18. Моисеев В.С. Артериальная гипертензия у пожилых. *Клин. фармакология и терапия*. 2006; 4: 20–3.
19. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (Suppl. 1): 7–12.
20. Моисеев В.С. Лекарство и качество жизни. *Клин. фармакол. и тер.* 1993; 1: 33–5.
21. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М.: МНА, 2002; с. 446.
22. Carmona J, Vasconcelos N, Amado P et al. Blood pressure morning rise profile in hypertensive patients and controls evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. Abstracts of VH-th European meeting on hypertension 1992; 33.