

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРА АПФ (ФОЗИНОПРИЛА) И $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРА (АТЕНОЛОЛА) НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, О.В. Шевченко, О.М. Посненкова, А.Н. Струнина, В.А. Шварц, Я.П. Довгалецкий

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росмедтехнологий

**Сравнительная оценка влияния ингибитора АПФ (фозиноприла) и  $\beta$ -адреноблокатора (атенолола) на вегетативную регуляцию сердца у больных артериальной гипертензией**

А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, О.В. Шевченко, О.М. Посненкова, А.Н. Струнина, В.А. Шварц, Я.П. Довгалецкий  
Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росмедтехнологий

**Цель.** Оценить влияние фозиноприла и атенолола на вегетативную регуляцию сердца у больных артериальной гипертензией (АГ) с учетом спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма (ВСР).

**Материал и методы.** В исследование включены 49 больных с нелеченной или неадекватно леченной АГ без признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний (возраст  $46 \pm 7$  лет). Регистрацию ритмограмм производили в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании, продолжительностью на каждом этапе функциональной пробы 10 мин. Частотные показатели ВСР оценивали параметрическим методом построения спектра ритмограммы на основе авторегрессионной модели. Вычисляли частотную мощность спектра ВСР (в  $\text{ms}^2$ ) в высокочастотном (HF: 0,15-0,4 Гц) и низкочастотном (LF: 0,04-0,15 Гц) диапазонах, а также общая мощность спектра (TP).

**Результаты.** На фоне приема фозиноприла и атенолола отмечали сопоставимое снижение артериального давления. Прием атенолола приводил к достоверному снижению частоты сердечных сокращений. На фоне приема фозиноприла и атенолола динамика мощности LF-диапазона спектра оказалась сопоставимой, отмечали тенденцию к ее снижению в положении стоя. Динамика мощности HF-диапазона на фоне фозиноприла аналогична таковой в LF-диапазоне. На фоне приема атенолола наблюдали повышение мощности HF-диапазона в положении лежа; в положении стоя динамики не выявлено. Достоверной динамики TP на фоне лечения не выявлено.

**Заключение.** Фозиноприл и атенолол оказывают сходное воздействие на центральные механизмы вегетативной регуляции сердца и на общую структуру ВСР; при этом атенолол более выражено воздействует на состояние симпато-парасимпатического баланса.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фозиноприл, атенолол, вегетативная регуляция сердца, вариабельность сердечного ритма  
**РФК 2008;1:10-13**

**Comparison of ACE inhibitor (fosinopril) and  $\beta$ -adrenoblocker (atenolol) effects on autonomic regulation of the heart in patients with arterial hypertension**

A.R. Kiselyov, V.I. Gridnev, O.V. Shevchenko, O.M. Posnenkova, A.N. Strunina, V.A. Schwarz, Ja.P. Dovgalevsky  
Saratov Research Institute of Cardiology of Rosmedtechnology

**Aim.** To estimate effects of fosinopril and atenolol on autonomic regulation of heart in patients with arterial hypertension (HT) on the basis of spectral characteristics of heart rate variability (HRV).

**Material and methods.** 49 patients ( $46 \pm 7$  y.o.) with untreated or inadequately treated HT without end organ damages and associated clinical conditions were involved in the study. Heart rhythm was registered during passive orthostatic test with spontaneous breath within 10 min for each stage of the test. HRV was estimated by parametrical method based on autoregression model. Frequency power of HRV spectrum ( $\text{ms}^2$ ) in high-frequency (HF: 0,15-0,4 Hz) and low-frequency (LF: 0,04-0,15 Hz) ranges was calculated as well as the total power of a spectrum (TP).

**Results.** Fosinopril and atenolol reduced in blood pressure levels similarly, atenolol as well reduced in heart rate. Fosinopril and atenolol changed power of LF-range in comparable decreasing manner in upright position. Fosinopril therapy resulted in the same changes with power of HF-range. Atenolol increased power of HF-range in horizontal position and had no effect in upright position. There were not dynamic in TP during treatments.

**Conclusion.** Fosinopril and atenolol have similar effects on the central mechanisms of autonomic heart regulation and HRV, though atenolol effect on sympathetic-parasympathetic balance is more prominent.

**Key words:** arterial hypertension, fosinopril, atenolol, autonomic heart regulation, heart rate variability  
**Regional Pharmacother. Card. 2008;1:10-13**

Известно, что на вариабельность сердечного ритма (ВСР) оказывает влияние комплекс регуляторных структур с большим количеством внутренних связей [1]. В состав этой системы управления входят корковые структуры головного мозга, стволовые и спинномозговые вегетативные центры, периферические вегетативные узлы и др. [2]. Эффекторами вегетативной регуляции являются симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, взаимодействие которых вносит значительный вклад в формирование ВСР [3–5]; поэтому в современной науке сформировалось понятие вегетативного (симпатико-парасимпатического) баланса [6]. В низкочастотном (LF) диапазоне ВСР выявляются периодические колебания с частотой около 0,1 Гц [7], характеризующие свойства центрального звена вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [8, 9]. Также существует мнение, что мощность высокочастотного (HF) диапазона спектра ВСР отражает, прежде всего, уровень дыхательной аритмии и парасимпатических влияний на сердечный ритм [10, 11].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы рекомендованы для лечения больных артериальной гипертензией (АГ) [12]. Точки приложения действия данных препаратов находятся в разных отделах сердечно-сосудистой системы: кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы действуют, преимущественно, на уровне сердца, а иАПФ – на уровне сосудистого русла.

В патогенезе АГ значительную роль играют функциональные нарушения механизмов регуляции системного АД, одной из причин которых является дисфункция вегетативной регуляции сердца. Особенности механизмов действия иАПФ и кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов могут обуславливать различия в их влиянии на вегетативную регуляцию сердца. Можно предположить, что индивидуальные особенности вегетативной регуляции сердца и ее динамика на фоне лечения могут стать основой для индивидуального выбора гипотензивного препарата для монотерапии.

Цель данной работы – сравнительная оценка влияния

иАПФ и кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов на параметры вегетативной регуляции сердца (спектральные характеристики ВСР) у больных АГ.

### Материал и методы

В исследование включены 49 пациентов (30 мужчин и 19 женщин) в возрасте  $46 \pm 7$  лет с нелеченой или неадекватно леченной ранее АГ без признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [12], находившихся в клинике ФГУ Саратовского НИИ кардиологии Росздрава. Все пациенты дали добровольное согласие на включение в данное исследование.

Критерии включения: возраст 35-60 лет, АГ I-II степени, отсутствие гипотензивной терапии в течение 7 дней до включения в исследование.

Критериями исключения служили наличие ИБС, мозговые инсульты и транзиторные ишемические атаки в анамнезе, двусторонний стеноз почечных артерий, микроальбуминурия ( $> 150$  мг/л), гипертоническая ретинопатия (степени Салюс II-III), выраженный атеро-склероз периферических артерий, сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, бронхиальная астма, нарушения сердечного ритма и проводимости, препятствующие анализу ВСР, проводимая регулярная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, иАПФ с удовлетворительным контролем уровня АД.

Введение микроальбуминурии более 150 мг/л в качестве критерия исключения обусловлено тем, что микроальбуминурия является одним из ранних признаков поражения почек у больных АГ [13], что позволяет исключить поражение почек при АГ как органа-мишени [12] и влияние почечной дисфункции на результаты исследования показателей вегетативной регуляции сердца. Диагноз нефрогенной АГ исключался при предварительном обследовании перед включением в исследование каждого из пациентов.

Значительная часть пациентов до включения в исследование принимала те или иные гипотензивные препараты, в частности,  $\beta$ -адреноблокаторы – 46,8%, иАПФ – 68,1%, блокаторы кальциевых каналов – 10,6%, диуретики – 46,8% (табл. 1). Однако все пациенты не принимали гипотензивные препараты в течение не менее 7 дней до включения в исследование.

Всем больным проводились следующие исследования: 12-канальная электрокардиография (цифровой электрокардиограф "VSD-804" фирмы "Волжские передовые технологии", Россия); доплер-эхокардиография (Sonoline Si-450, Siemens); определение степени микроальбуминурии с помощью тест-полосок Urine Reagent Strips – IP (США); определение глюкозы в плазме крови с помощью глюкометра, биохимический анализ крови (общий холестерин, креатинин), общий анализ мочи (определение протеинурии), офтальмоскопия (для выявления гипертонической ретинопатии степени Салюс II-III).

По результатам клинического обследования, нарушений систолической функции левого желудочка сердца и зон локальной гипо- и акинезии выявлено не было, уровень креатинина находился в пределах нормальных значений, у ряда больных АГ отмечался несколько повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов (см. табл. 1).

В качестве параметров для динамического наблюдения с целью изучения индивидуальных особенностей вегетативной регуляции сердца на фоне лечения иАПФ и кардиоселективными  $\beta$ -адреноблокаторами были выбраны спектральные характеристики ВСР и уровень АД. Измерение АД и регистра-

ция ритмограмм (рядов R-R интервалов) производились в ходе пассивной ортостатической пробы при спонтанном дыхании со следующей периодичностью:

1. перед началом приема иАПФ;
2. в конце третьей недели приема иАПФ (перед его отменой);
3. на второй неделе отсутствия медикаментозной терапии, перед началом приема кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора (ателолол);
4. в конце третьей недели приема кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора;

Пассивная ортостатическая проба проводилась в два этапа:

1. горизонтальное положение при спонтанном дыхании,
2. вертикальное положение при спонтанном дыхании (угол наклона около  $80^\circ$ ).

Перед началом функциональной пробы пациент находился в состоянии покоя в горизонтальном положении в течение 10 мин. Регистрация ритмограмм производилась через 1,5 мин после начала каждого этапа функциональной пробы; тем самым исключались из записи переходные процессы адаптации сердечной деятельности. Продолжительность регистрации R-R интервалов на каждом этапе составляла 10 мин.

Лекарственные препараты для исследования выбирались из списка, представленного в Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии [12]. В качестве представителя группы иАПФ в исследовании был использован фозиноприл в дозе 20 мг/сут, группы  $\beta$ -адреноблокаторов – ателолол в дозе 100 мг/сут. Прием производился под контролем уровня АД.

Длительность этапа терапии фозиноприлом – 3 нед, длительность этапа отсутствия антигипертензивной терапии – 2 нед, длительность этапа терапии ателололом – 3 нед. Общая продолжительность наблюдения – 8 нед.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика больных АГ в общей группе

Показатель	Больные АГ (n=49)
Пол (мужчины/женщины)	30/19
Возраст, лет	$46 \pm 7$
<b>Данные анамнеза</b>	
Курение, %	6
Длительность АГ, лет	5 (3; 9)
САД макс, мм рт.ст.	170 (160; 180)
ДАД макс, мм рт.ст.	100 (100; 110)
Частота гипертонических кризов, в год	3 (0; 10)
<b>Предшествующее лечение</b>	
$\beta$ -адреноблокаторы, чел (%)	22 (46,8%)
иАПФ, чел (%)	32 (68,1%)
Блокаторы Са-каналов, чел (%)	5 (10,6%)
Диуретики, чел (%)	22 (46,8%)
Препараты из категории «прочее», чел (%)	14 (29,8%)
<b>Данные обследования</b>	
Холестерин общий, мг%	179 (161,5; 204)
Триглицериды, мг%	89 (81; 98)
Креатинин, мг%	0,78 (0,75; 0,8)
ФВ, %	66 (63; 67)
Небольшая ГЛЖ, чел (%)	7 (14,9%)
Данные представлены в виде $M \pm m$ (при нормальном распределении) или Me (25%; 75%).	

Двунедельный перерыв в лечении был необходим для исключения воздействия на вегетативную регуляцию сердца проведенного лечения иАПФ при моделировании ситуации стартовой терапии  $\beta$ -адреноблокатором. Подобный перерыв в лечении позволяет условно считать, что исходные записи перед лечением иАПФ и  $\beta$ -адреноблокатором получены в сопоставимых условиях.

В течение всего исследования всем пациентам дополнительно назначался гипотиазид в дозе 12,5 мг/сут, прием которого продолжался и в период отмены иАПФ, что позволяло удерживать уровень АД в безопасных пределах. С учетом постоянного фонового низкодозового уровня гипотиозида можно условно считать его влияние на результаты исследования вегетативной регуляции сердца незначимым.

Все функциональные пробы проводились в утренние часы (9.00-10.00), что позволяет исключить влияние суточных колебаний ВСР [14–16] на результаты исследования.

Для получения частотных оценок ВСР использовался параметрический метод построения спектра временного ряда R-R интервалов на основе авторегрессионной модели до 14 порядка (свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 980656 от 12 ноября 1998 г). Для дальнейшего анализа выделялись два диапазона: высокочастотный (HF: 0,15-0,4 Гц) и низкочастотный (LF: 0,04-0,15 Гц) [17], в которых вычислялась спектральная мощность (в мс<sup>2</sup>), а также общая мощность спектра ВСР (TP). Изучение данных показателей ВСР позволяет оценивать как общее состояние симпатопарасимпатического баланса, так и состояние отдельных механизмов вегетативной регуляции сердца. Для спектрального анализа отбирались ритмограммы, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов.

С целью выбора методики анализа параметров мощности диапазонов спектра ВСР произведена проверка нулевой гипотезы об их соответствии закону нормального распределения (на основе вычисления критерия W Шапиро-Уилка). Установлено, что структура данных по изучаемым параметрам спектра ВСР не описывается законом нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики. Сравнения переменных выполнялись при помощи критерия парных сравнений Вилкоксона. Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Корреляционные связи оценивались на основе коэффициентов ранговых корреляций Спирмена. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%, 75%). Надежность статистических оценок не должна была быть менее 95%. Для статистических расчетов применялись следующие программные пакеты: «MS Excel 2003» и «Statistica 6.1».

## Результаты и обсуждение

Необходимо отметить относительную однородность группы по возрасту, результатам клинического обследования и таким анамнестическим показателям, как длительность АГ, уровень САД и ДАД (см. табл. 1).

На фоне приема фозиноприла и атенолола отмечалось значимое снижение значений САД у больных АГ как в горизонтальном, так и в вертикальном положении тела (табл. 2). По уровню ДАД отмечалась лишь тенденция к снижению абсолютных значений данного показателя. Полученные данные о динамике уровня АД на этапах исследования свидетельствуют о клинически значимом гипотензивном эффекте фозиноприла и атенолола. Степень снижения уровня САД и ДАД на фоне приема каждого из препаратов оказалась сопоставимой.

На фоне лечения фозиноприлом и атенололом не отмечалось статистически значимой динамики абсолютных значений общей мощности спектра (TP) на этапах исследования, что косвенно свидетельствует об отсутствии существенного влияния данных препаратов на общую структуру ВСР (табл. 3). Динамика общей мощности спектра ВСР при переходе в положение ортостаза на фоне лечения фозиноприлом не менялась, тогда как атенолол вызывал значимое снижение общей мощности спектра ВСР, что может интерпретироваться как влияние атенолола на общие адаптационные изменения в структуре сердечного ритма.

При переходе в положение ортостаза на фоне приема фозиноприла отмечена тенденция к повышению ЧСС. Прием атенолола приводил к значимому снижению ЧСС в вертикальном и горизонтальном положениях больного и уменьшал прирост ЧСС при переходе в ортостаз. Данное наблюдение свидетельствует о влиянии атенолола на состояние вегетативного баланса, в частности – о снижении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Мощность низкочастотного диапазона спектра ВСР, характеризующего свойства центральных механизмов вегетативной регуляции сердца (0,1 Гц-колебаний в ВСР), в положении лежа после приема фозиноприла и атенолола была сопоставима и практически не отличалась от таковой до начала приема каждого из препаратов. Динамика мощности LF-диапазона спектра при переходе в вертикальное положение была сопоставима на фоне приема обоих препаратов, при этом оба препарата обуславливали тенденцию к снижению мощности LF-диапазона спектра ВСР при переходе в положение ортостаза в среднем по группе (см. табл. 3). В результате отмечалось достоверное и сопоставимое снижение мощности в положении стоя. Мощность LF-диапазона спектра ВСР на 3-ей нед приема фозиноприла была сопоставима с таковой при приеме атенолола и была значимо ниже, чем до начала лечения.

Необходимо отметить, что отмена фозиноприла и перерыв до начала приема атенолола способствовали восстановлению значений мощности LF-диапазона на этапах ортостатической пробы в среднем по группе до исходного уровня (см. табл. 3). Таким образом, фозиноприл и атенолол не влияют на функциональный статус центрального (0,1 Гц) механизма вегетативной регуляции сердца в условиях покоя, но несколько снижают его адаптационные возможности при переходе в положение ортостаза, что проявляется тенденцией к снижению мощности LF-диапазона.

Мощность высокочастотного диапазона спектра ВСР на фоне приема фозиноприла значимо менялась аналогично таковой в LF-диапазоне. На фоне приема атенолола отмечалось повышение мощности HF-диапазона спектра ВСР в положении лежа относительно таковой до начала лечения атенололом и отсутствие динамики – в положении стоя. Изменение мощности HF-диапазона при переходе в положение ортостаза до и после лечения каждым из используемых препаратов было аналогично изменениям в LF-диапазоне (см. табл. 3).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что атенолол способствует увеличению активности дыхательно-парасимпатических влияний (HF-диапазон) на сердечный ритм; это может быть следствием снижения эффекта симпатического отдела вегетативной нервной системы. На фоне лечения фозиноприлом наблюдается снижение дыхательно-парасимпатических влияний в положении ортостаза и отсутствие такого влияния в положении лежа.

Исходя из полученных результатов можно сделать заключение, что фозиноприл (иАПФ) и атенолол ( $\beta$ -адреноблока-

Таблица 2. Динамика уровня САД и ДАД на фоне приема фозиноприла и атенолола в общей группе больных АГ на этапах исследования (n = 49)

Показатель	Фозиноприл		Атенолол	
	Исходно	3-я нед	Исходно	3-я нед
САД (лежа), мм рт.ст.	130 (120; 135)	120 (110; 125)*	125 (110; 130)	115 (110; 130)*
ДАД (лежа), мм рт.ст.	80 (80; 90)	80 (70; 80)	80 (75; 85)	75 (70; 80)
САД (стоя), мм рт.ст.	130 (120; 135)	117 (110; 125)*	120 (110; 130)	115 (110; 130)*
ДАД (стоя), мм рт.ст.	80 (80; 90)	80 (70; 80)	80 (75; 90)	75 (70; 80)

\* - значимые (p<0,05) отличия от исходного значения показателя. Данные представлены в виде Me (25%; 75%).

Таблица 3. Динамика мощности спектральных показателей ВСР и средней ЧСС на фоне приема фозиноприла и атенолола в общей группе больных АГ на этапах исследования (n = 49)

Показатель	Фозиноприл		Атенолол	
	Исходно	3-я нед	Исходно	3-я нед
<b>Горизонтальное положение</b>				
LF, мс <sup>2</sup>	314 (175; 521)	301 (125; 397)	242 (123; 459)	271 (184; 416)
HF, мс <sup>2</sup>	248 (108; 488)	217 (119; 299)	152 (88; 368)	316 (122; 651)*#
TP, мс <sup>2</sup>	1433 (834; 2152)	1213 (680; 2024)	1062 (571; 1910)	1192 (892; 2169)
ЧСС, уд/мин	64 (59; 70)	72 (63; 78) <sup>+</sup>	68 (63; 78)	61 (53; 71) <sup>+</sup>
<b>Вертикальное положение</b>				
LF, мс <sup>2</sup>	349 (185; 571)	237 (146; 481)* <sup>+</sup>	285 (170; 423)	221 (151; 397)* <sup>+</sup>
HF, мс <sup>2</sup>	117 (52; 274)	88 (46; 178)* <sup>+</sup>	108 (44; 200)	121 (62; 204) <sup>#</sup>
TP, мс <sup>2</sup>	1361 (872; 2212)	923 (565; 1596)* <sup>+</sup>	949 (627; 1644)	1054 (836; 1899)*
ЧСС, уд/мин	82 (72; 89)*	92 (85; 98)* <sup>+</sup>	88 (78; 97)*	72 (61; 79)* <sup>##</sup>

\* - значимые (p<0,05) отличия от аналогичного показателя в горизонтальном положении;  
<sup>+</sup> - то же от исходной величины показателя; <sup>#</sup> - то же от аналогичного показателя на фоне лечения фозиноприлом.  
 Данные представлены в виде Me (25%; 75%).

тор) оказывают сходное воздействие на центральные механизмы вегетативной регуляции сердца у больных АГ, оцениваемое по мощности низкочастотного (LF) диапазона спектра ВСР, и на общую структуру ВСР при сопоставимости гемодинамических эффектов. При этом атенолол более выражено воздействует на состояние симпатопарасимпатического баланса. Выявленные особенности, вероятно, обусловлены тем, что системный уровень АД является ведущим фактором, определяющим функциональный статус вегетативной регуляции сердца. Это позволяет применять любой из препаратов (β-адреноблокатор или иАПФ) при условии достижения целевого уровня АД.

### Заключение

Полученные результаты важны для понимания принципов вегетативной регуляции сердца у больных АГ и изменений ее свойств на фоне лечения различными гипотензивными препаратами. Гипотензивные препараты двух фармакологических групп (β-адреноблокаторы и иАПФ), имеющих точки приложения своего действия в разных отделах сердечно-сосудистой системы, оказывают сходное влияние на состояние вегетативной регуляции при условии сопоставимого гемодинамического эффекта, что позволяет применять любой из них независимо от индивидуальных особенностей вегетативной регуляции сердца при условии достижения целевого уровня АД. Исключение составляет прямое воздействие β-адреноблокаторов на симпатический отдел вегетативной нервной системы, что делает их более предпочтительными для применения у пациентов с выраженным преобладанием симпатической активности.

### Литература

- Парин В.В., Баевский Р.М. Введение в медицинскую кибернетику. М: Медицина; 1966.
- Баевский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом. В: Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. М.: Медицина; 1976.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59(2):178-93.
- Malik M., Camm A.J. Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821-2.
- Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998;13(1):36-44.
- 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. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65..
- Whittam A.M., Clayton R.H., Lord S.W., McComb J.M., Murray A. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system. *Physiol Meas* 2000; 21(2): 305-318.
- Pagani M., Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. *J of Hypertension* 2000; 18(12): 1709-1719.
- Bernardi L., Passino C., Spadacini G, et al. Arterial baroreceptor as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra. In: *Frontiers of blood pressure and heart rate analysis*. Amsterdam: IOS Press; 1997. p. 241-225.
- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-81.
- Pagani M., Lombardi F., Malliani A. Heart rate variability: disagreement on the markers of sympathetic and parasympathetic activities. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:951-3.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профилактикт 2004; (приложение): 1-20
- Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е., и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая). *Росс кардиол журн* 2000;(3):56-9.
- Huikuri H.V., Niemela M.J., Ojala S. et al. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994;90(1):121-6.
- Cajochen C., Pischke J., Aeschbach D. et al. Heart rate dynamics during human sleep. *Physiol Behav* 1994;55(4):769-74.
- Sapozhnikov D., Luria M.H., Mahler Y., Gotsman M.S. Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart disease. *J Electrocardiol* 1992;25(3):175-84.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестн аритмол* 2002;(24):65-86.