

УДК 616.12-008.331+616.172.2+616-008.9+616-08

© Н.С. Кузнецов, Е.Н. Кириленко, А.Д. Сахалтуев, Е.П. Смуглов, 2013.

УТРЕННИЙ ПОДЪЁМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н.С. Кузнецов, Е.Н. Кириленко, А.Д. Сахалтуев, Е.П. Смуглов

Кафедра внутренней медицины №2 (зав. кафедрой - проф. В.А. Белоглазов), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

MORNING RISE OF BLOOD PRESSURE AND HEART RATE IN LONG-TERM ANTIHYPERTENSIVE THERAPY OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION, ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME

N.S. Kuznetsov, Ye.N. Kirilenko, A.D. Sakhaltuyev, Ye.P. Smuglov

SUMMARY

The dynamics of morning blood pressure (MBPR) and heart rate (HR) rise were examined in 136 patients with essential hypertension (EH) of 2nd stage, in particular in 58 hypertensive patients, associated with metabolic syndrome (MS). Features of hemodynamics in the period "sleep-vigilance" depending on association of EH and MS were revealed. It was shown that association of EH and MS is one of reasons of incomplete efficiency of treatment. An efficiency of treatment improves in case of differential matching of antihypertensive drugs under condition of office and/or DBPM-control over the structure of MBPR and HR. The authors proposed the formula for calculation of hemodynamic event morning index.

РАНКОВИЙ ПІДЙОМ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ЧАСТОТА СЕРДЕЧНИХ СКОРОЧЕНЬ В УМОВАХ ТРИВАЛОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ЩО АСОЦІЮЄТЬСЯ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

М.С. Кузнецов, К.М. Кириленко, А.Д. Сахалтуев, Е.П. Смуглов

РЕЗЮМЕ

В умовах стаціонарного і тривалого амбулаторного лікування досліджувалася динаміка структури ранкового підвищення артеріального тиску і частоти серцевих скорочень (УП АТ і ЧСС) у 136 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) 2-ої стадії, у тому числі у 58 хворих на ГХ, що асоціюється з метаболічним синдромом (МС). Виявлені особливості гемодинаміки в період «сон-пильнування» залежно від асоціації ГХ з МС. Показано, що однією з причин недостатньої ефективності лікування є асоціація ГХ з МС. Ефективність лікування підвищується при диференційованому підборі антигіпертензивних препаратів за умови офісного і/або СМАД-контролю за динамікою структури УП АТ і ЧСС. Авторами запропонована формула розрахунку гемодинамічного індексу неблагополуччя в ранковій годині.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, артериальное давление, частота сердечных сокращений, метаболический синдром, лечение.

артериальное давление, частота сердечных

Метаболический синдром (МС) диагностируется почти у трети всего населения большинства стран мира и ассоциируется с одной из главных причин смертности [1, 3, 10]. С учетом того, что гипертоническая болезнь (ГБ) в 40-60% сопровождается нарушениями чувствительности тканей к инсулину, а инсулинорезистентность может напрямую и/или через другие компоненты МС влиять на возникновение и развитие ГБ [1, 10, 11, 12, 14], изучение особенностей гемодинамики у этой категории больных представляет значительный интерес [2, 6, 10]. Кроме того, известно, что сочетание ГБ с МС резко снижает эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) и в 3-4 раза повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [1,3,10, 11,12,

14]. Последнее обстоятельство приобретает особое значение в утренние часы [2, 9]. В то же время практически отсутствуют сведения не только об особенностях гемостаза в утренние часы [7, 15], но и данные о сравнительной эффективности лечения этой категории больных в суточный период «сон-бодрствование».

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение особенностей утреннего повышения артериального давления (УП АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных ГБ, ассоциированной с МС, в условиях АГТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучены особенности структуры УП АД и ЧСС у 136 больных ГБ 2-й стадии умеренной сте-

пени тяжести на этапе стационарного лечения, у 86 больных - на этапе длительного амбулаторного наблюдения а также у 40 здоровых лиц, средний возраст которых составил $55,2 \pm 0,74$ года. Средний возраст обследованных больных ГБ составил $53,7 \pm 0,64$ года. Диагностика ГБ осуществлялась с учетом рекомендаций ВООЗ (1997) и 6-го Конгресса кардиологов Украины, а МС – по классификации ВОЗ (1999). В соответствии с этими требованиями у 78 больных ГБ не было выявлено критериев, характерных для МС (1-я группа), а у 58 показатели соответствовали критериям МС (2-я группа наблюдения).

Показатели УП АД и ЧСС изучались с использованием метода суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в течении 24 часов с использованием монитора "Cardio Tens 01" (Венгрия) в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999). Для оценки показателей УП АД и ЧСС рассчитывались общепринятые параметры [2, 8, 9, 10, 13, 14, 22]. При этом все показатели УП АД и ЧСС нами условно разделялись на 3 группы: 1-я группа – абсолютные значения показателей и их производных (максимальное и минимальное систолическое и диастолическое артериальное давление (САД_{max}, ДАД_{max}, САД_{min}, ДАД_{min} соответственно), величина утреннего подъёма САД и ДАД (СУП САД и СУП ДАД) и скорость нарастания ЧСС (ВН ЧСС)), 2-я группа - скоростные показатели (скорость утреннего подъёма САД и ДАД (СУП САД и СУП ДАД) и скорость нарастания ЧСС (СН ЧСС)) и 3-я - интегральные характеристики гемодинамики (двойное произведение максимального и минимального САД и ДАД (ДП САД_{max}, ДП САД_{min}, ДП ДАД_{max}, ДП ДАД_{min})) а также предложенный нами гемодинамический индекс неблагоприятия в утренние часы (ГИНУЧ) [5, 6].

Для расчета указанных показателей выделялся специальный период суток с 4.00 до 10.00, как наиболее уязвимое время поражения органов-мишеней [5, 7, 10, 11, 14, 15]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием метода вариационной статистики на основе программы Statistica 5,0 for Windows и включала определение t-критерия Стьюдента. При этом значения t_1 соответствовали разности средних величин между показателями группы контроля и 1-й группы больных до лечения, t_2 – то же после лечения, t_3 – разности между показателями группы контроля и 2-й группы больных до лечения, t_4 – то же после лечения, t_5 – между показателями 1-й и 2-й групп до лечения, t_6 – то же после лечения, t_7 – между показателями 1-й группы до и после лечения, t_8 – между показателями 2-й группы до и после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что физиологическое состояние человеческого организма подчинено циркадным ритмам и сердечно-сосудистая система в этом плане пред-

ставляет собой наиболее четкую циркадную организацию [9,15]. Срыв физиологической циркадности происходит в силу различных причин и проявляется наиболее ярко в нарушении регуляции уровней АД и ЧСС [3, 10, 8, 9, 11, 13], особенно в период между сном и бодрствованием [5, 6, 8].

Проведенные нами ранее исследования структуры УП АД и ЧСС у больных ГБ [5] показали, что общими для больных ГБ и группы здоровых является совпадение времени начала и окончания утренней перестройки АД и ЧСС. Отличием же в структурной перестройке анализируемых характеристик для больных ГБ от здоровых было существенное превышение всех амплитудных, скоростных и интегральных показателей. При этом наиболее информативными из изучаемых характеристик оказались скорость нарастания АД и ЧСС, а также уровни изменений ДП и ГИНУЧ. Весьма показательным, что у больных ГБ все параметры нарастали не плавно, как у здоровых, а с "эффектом нарушения регуляции" с более высокими величинами скорости роста АД и ЧСС.

АГТ с использованием эналаприла, в суточных дозах, рассчитанных по предлагаемым нами ранее формуле [4], в условиях 2-3-недельного срока стационарного лечения приводит к существенной положительной перестройке основных гемодинамических характеристик УП АД и ЧСС, в том числе к нормализации СУП САД, всех показателей ЧСС, а также ДП САД_{min}, ДП ДАД_{min} и ГИНУЧ САД. При этом нужно подчеркнуть, что в период стационарного лечения при офисном и СМАД-контроле АД и ЧСС при недостаточной эффективности АГТ в комплекс антигипертензивных средств (АГС) на 7-10 сутки проводилась коррекция хронотерапии и состава АГС. При этом 95 больным продолжалось лечение в виде монотерапии эналаприлом в суточной дозе 10-40 мг, а 41 больному в комбинации эналаприла с биспрололом в дозе 5-10 мг (13 больных) или торасемидом в дозе 10 мг 2 раза в неделю (28 больных). Выбор между комбинацией с бета-адреноблокатором или мочегонным препаратом определялся в зависимости от динамики ЧСС или уровня ДАД на фоне недостаточной эффективности снижения среднесуточных величин САД и/или ДАД

После почти годового амбулаторного лечения (в среднем 54 недель) с периодическим офисным и/или СМАД контролем уровня АД и ЧСС всего удалось проследить за динамикой АД и ЧСС у 86 больных (62,3%). При этом у 28 больных после плановых офисных измерений АД и ЧСС проводился дополнительный мониторинг АД и ЧСС с целью коррекции доз препаратов и уточнения вопросов хронотерапии. В итоге у этих пациентов нам удалось нормализовать САД_{min} и ДАД_{min}, СУП САД и СУП ДАД, все показатели ЧСС, ДП САД и ДП ДАД_{min}. Остальные показатели (САД_{max}, ДП ДАД_{max},

ГИНУЧ САД и ГИНУЧ ДАД) при существенном их t_5 от 2,44 до 5,78) оставались выше контрольных значений ($t = 2,73$ до 5,56). Обращает на себя внимание то, что на фоне существенной вариабельности характеристик выявляются незначительные изменения величин ВУП САД и ВУП ДАД. Такой диссонанс подтверждает недостаточную информативность ВУП АД, на что обращали внимание ряд других исследователей, объясняя такое явление монотонным сточным профилем АД [2, 6, 9, 10].

Таким образом, под влиянием стационарного и амбулаторного лечения наиболее динамичными из абсолютных характеристик УП АД и ЧСС оказались величины САД_{max} и САД_{min} ($t_5=4,97$ и 4,55 соответственно), из интегральных характеристик - ДП САД_{max} и ДП САД_{min} ($t_5=4,77$ и 4,04 соответственно), ДП ДАД_{max} ($t_5=5,78$) и ГИНУЧ САД ($t_5=4,94$), менее динамичными ДАД_{max} и ДАД_{min} ($t_5=$ соответственно 3,25 и 3,31), СУП САД и СУП ДАД ($t_5=3,68$ и 3,73 соответственно), t_1-t_2 ($t_5=3,15$). Несущественно менялись ЧСС_{min} ($t_5=2,21$), ЧСС ($t_5=2,07$) и ДП ДАД_{min} ($t_5=2,19$) и ГИНУЧ ДАД ($t_5=2,44$). Остались неизменными на уровне контрольных значений ВУП САД и ВУП ДАД ($t_5=1,42$ и 1,47 соответственно) и ЧСС_{max} ($t_5=1,51$). Такая выраженность изменений позволила добиться нормализации САД_{min} ($t_3=1,63$), ДАД_{min} ($t_3=0,71$), СУП САД ($t_3=1,36$) и СУП ДАД ($t_3=1,46$), ЧСС_{max} ($t_3=0,20$), t_1-t_2 ($t_3=0,69$), ЧСС ($t_3=1,0$), ДП САД_{max} и САД_{max} ($t_3=1,39$ и 1,59 соответственно), ДП ДАД_{min} ($t_3=0,27$) или удержать на уровне контрольных значений ЧСС ($t_3=1,50$). В то же время, по-прежнему выше контрольного уровня оставались САД_{max} ($t_3=3,29$), ДАД_{max} ($t_3=3,28$), ВУП САД ($t_3=2,12$) и ВУП ДАД ($t_3=2,81$), ДП ДАД_{max} ($t_3=3,61$), ГИНУЧ САД ($t_3=2,24$) и ГИНУЧ ДАД ($t_3=2,14$). При этом обращает на себя внимание то, что все параметры, связанные с максимальными значениями САД и ДАД (ВУП АД, ДП АД и ГИНУЧ) не достигли контрольных значений. Учитывая тот факт, что показатели ЧСС, входящие в расчетные формулы нормализовались, можно предположить, что основной вклад в недостаточную эффективность АГТ на этапе амбулаторного лечения ГБ вносило недостаточное снижение АД. Такой вывод подтверждает значение роли уровня АД в развитии сердечно-сосудистых осложнений [3, 8, 11, 13, 15].

Все вышеизложенное послужило нам основанием для поиска возможных причин недостаточной эффективности АГТ у больных ГБ [9]. С этой целью нами были проанализированы результаты сравнительных исследований в группах больных, разделенных в зависимости от наличия или отсутствия у них признаков МС. Основанием для такого разделения послужили данные о различиях в механизмах регуляции АД у таких больных, особенно в суточный период «сон-бодрствование» [5, 6]. На следую-

щем этапе исследований, как указано выше, все больные в зависимости от наличия или отсутствия у них признаков МС были разделены на две группы. Оказалось, что уже исходные данные существенно различались в этих группах по уровню УП АД и ЧСС. Так, из абсолютных показателей у больных с МС оказались существенно более высокими САД ($t=3,59$) и ДАД ($t=3,01$), из скоростных - СУП ДАД ($t=2,10$) и скорость нарастания ЧСС ($t=3,41$), а из интегральных - ДП САД ($t=3,44$) и ДП ДАД ($t=3,23$), ГИНУЧ САД ($t=3,77$) и ГИНУЧ ДАД ($t=4,01$). Как видим, основное влияние на значимость различий оказывали величины АД и ЧСС, то есть основные прогностические носители информации ближайших и отдаленных сердечно-сосудистых катастроф [7, 10, 13]. Такой вывод следует из имеющихся данных о роли МС, как независимого фактора риска на пути движения сердечно-сосудистого континуума [3, 6, 11, 14].

Нас интересовал вопрос о том, удастся ли нивелировать или хотя бы уменьшить эти различия в зависимости от наличия или отсутствия МС у больных ГБ под влиянием АГТ? Как показали наши предыдущие исследования об изменениях структуры УП АД и ЧСС в условиях стационарного лечения [4, 5, 6], недостаточная эффективность терапии больных ГБ была обусловлена меньшей выраженностью положительной динамики гемодинамических характеристик УП АД и ЧСС в группе больных ГБ, ассоциированных с МС. Это проявлялось, как меньшей динамикой изменений абсолютных показателей (САД, ДАД и ЧСС), так и скоростных (СУП АД и СП ЧСС) и интегральных характеристик (ДП САД, ДП ДАД и ГИНУЧ).

Наши дальнейшие наблюдения при проведении длительной АГТ в амбулаторных условиях показали, что эти различия сохраняются и на протяжении амбулаторного лечения. Так, если у больных ГБ без МС в результате длительного амбулаторного лечения удается существенно улучшить показатели САД_{max} и САД_{min}, ДАД_{max} и ДАД_{min}, СУП САД и СУП ДАД, ДП САД_{max}, ДП САД_{min} и ДАД_{min} и ГИНУЧ САД и ГИНУЧ ДАД, достигнув при этом их контрольного уровня (t_2) для ДАД_{min}, ВУП САД и СУП САД, ДП САД_{min}, САД_{max} и ДП ДАД_{min} и всех показателей ЧСС (кроме ЧСС_{min}), то при лечении больных ГБ, ассоциированной с МС только по уровням ЧСС_{min}, ДП САД_{max} и ДП ДАД_{min} удается достичь контрольных значений, а ряд показателей при их существенном снижении оставались выше контрольных цифр (t_8 от 4,10 до 2,10). САД_{min} и САД_{max}, ДАД_{min}, СУП САД, ДП САД_{max} и ДП САД_{min} и ДП ДАД_{max}, ГИНУЧ САД и ГИНУЧ ДАД оставались выше контрольных цифр (t_4 от 8,41 до 2,14). При этом такие показатели, как ДАД_{max}, ВУП САД и ВУП ДАД, СУП ДАД, ЧСС и ДП ДАД_{min} оставались без существенной динамики. При сравнении динамики

взаимоотношений после лечения между показателями УП АД и ЧСС в этих группах (t_6) нами выявлено, что исчезли различия между САД_{min}, ВУП ДАД, СУП САД и СУП ДАД, ЧСС_{max} и ЧСС_{min} и ВИ ЧСС, ДП САД_{min} и ДП ДАД_{min} (t_6 от 0,43 до 1,81), в то же время такие параметры, как САД_{max}, ДАД_{max} и ДАД_{min}, ВУП САД, ВИ ЧСС, ДП САД_{max} и ДП ДАД_{max}, ГИНУЧ САД и ГИНУЧ ДАД оставались существенно более высокими в сравнении с аналогичными характеристиками в группе больных без МС (t_6 от 5,93 до 2,00).

Таким образом, изучение структуры УП АД и ЧСС у больных ГБ 2-й стадии выявило совпадение времени начала и окончания утренней перестройки гемодинамики с группой здоровых при существенном превышении всех амплитудных, скоростных и интегральных характеристик и недостаточной нормализации гемодинамических характеристик. Существенный вклад в эти различия внесли ассоциация ГБ с МС, особенно значения СУП АД и ЧСС и связанные с ними интегральные показатели (ДП, и ГИНУЧ). Лечение эналаприлом, а также комбинациями эналаприла с бисопрололом или торасемидом в условиях стационарного лечения, привело к существенной положительной перестройке основных гемодинамических характеристик УП АД и ЧСС, в том числе к нормализации СУП САД, всех показателей ЧСС, ДП САД_{min} и ДП ДАД_{min}, ГИНУЧ САД. Выявленные различия в эффективности АГТ в условиях стационарного лечения сохранялись и при длительном амбулаторном наблюдении, в том числе и в зависимости от ассоциации ГБ с МС. Показано, что контрольные замеры СМАД и ЧСС способствовали дифференцированному подбору АГП, коррекции их доз, времени и частоте приема препаратов на всех этапах наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Антигипертензивная терапия с использованием эналаприла в суточной дозе 10-40 мг в сочетании с бисопрололом в суточной дозе 5-10 мг или торасемидом в дозе 10 мг 2 раза в неделю в условиях 2-3-недельного срока стационарного лечения больных ГБ приводит к существенной, однако неполной положительной перестройке основных гемодинамических характеристик СМАД (УП АД и ЧСС).

2. Длительная антигипертензивная терапия с использованием эналаприла (10-40 мг в сутки) и/или бисопролола (5-10 мг в сутки) / торасемидом (5-10 мг 2 раза в неделю) у больных ГБ позволяет эффективно нормализовать показатели САД_{min} и ДАД_{min}, СУП САД и СУП ДАД, ЧСС, ДП САД и ДП ДАД_{min} при недостаточно полном достижении целевых уровней абсолютных (САД, ДАД и ЧСС), скоростных (СУП АД и СП ЧСС) и интегральных характеристик (ДП АД и ГИНУЧ).

3. При сочетании ГБ и метаболического синдрома комбинированная антигипертензивная те-

рапия приводит в сравнении с больными ГБ без метаболического синдрома к менее выраженным положительным гемодинамическим сдвигам по абсолютным, скоростным и интегральным характеристикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбросова Т.Н. Нарушения углеводного обмена и активности фактора некроза опухоли α у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением /Т.Н.Амбросова, О.Н.Ковалева, Т.В.Ащеулова //Український кардіологічний журнал. -2009. - №3. - С.34-38.
2. Кобалава Ж.Д. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма /Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская, В.С.Моисеев //Кардиология. - 1999. - №6. - С.23-26.
3. Коваленко В.Н. Роль системных метаболических нарушений в патогенезе гипертонической болезни и ее исходов /В.Н.Коваленко, Т.В.Талаева, В.А.-Шумаков и др. //Український кардіологічний журнал. - 2011. - №2. - С.15-31.
4. Кузнецов Н.С. Можно ли рассчитать суточную дозу эналаприла? /Н.С.Кузнецов, Е.Н.Соколова //Мат. VIII Міжнародної науково-практичної конференції "НАУКА І ОСВІТА 2005" 7-21 лютого 2005 року, т.25.-Дніпропетровськ. - 2005. - С.31-33.
5. Кузнецов Н.С. Комплексная оценка структуры утреннего подъема артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных гипертонической болезнью /Н.С.Кузнецов, А.А.Сюрин, Е.Н.Кириленко //Кримський терапевтичний журнал. - 2008. - №2. - С.81-83.
6. Кузнецов М.С. Особливості структури ранкового підйому артеріального тиску й частоти серцевих скорочень у хворих гіпертонічною хворобою, асоційованою з метаболічним синдромом /М.С.Кузнецов, О.А.Сюрин, К.М.Кириленко //Кримський терапевтичний журнал. - 2009. - №2. - С.94-97.
7. Лазарева Н.В. Методические подходы к оценке утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью /Н.В.Лазарева, Е.В.Ощепкова, П.А.Зеленская и др. //Тер.архив. - 2004.-№4. - С.65-69.
8. Лутай М.И. Частота сокращений сердца и сердечная недостаточность. Взгляд клинициста //Український кардіологічний журнал. - 2011. -№2.-С.7-
9. Снежницкий В.А. Скорость утреннего подъема частоты сердечных сокращений, как показатель нарушения циркадного ритма у больных артериальной гипертензией /В.А.Снежницкий, Е.С.Пелеса //Клиническая медицина. - 2009. - №4. - С.28-32.
10. Соколова К.М. Особливості показників добового моніторингу артеріального тиску та варіабельності серцевого ритму хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з метаболічним синдромом: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11/Кримський

мед. університет ім. С.І.Георієвського. - Сімферополь. - 2004. - 21 с.

11. Талаева Т.В. Сочетанность развития артериальной гипертензии и компонентов синдрома инсулинорезистентности у крыс со спонтанной гипертензией /Т.В.Талаева, Д.А.Романенко, В.В.Амброскина, В.В.Братусь //Український кардіологічний журнал. - 2010. - №2. - С. 34-42.

12. Carmona J. Blood pressure morning rise profile in hypertensive patients and control evaluated by ambulatory blood pressure monitoring /Carmona J., Vasconcel N. et al. //Abstr. of the VIIth European meeting of hypertension/ -1992. - P.33.

13. Hu G. The impact of history of Hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality /G.Hu, C.Sarti, P.Jousilahti et al. /Stroke. - 2005. -Vol.36. - P.2538-2543.

14. Rossi R. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women /R.Rossi, A.Nuzzo, G.Origiani, M.Modena //Hypertension. - 2008. - Vol.52. - P.865-872.

15. Verdecchia P. Ambulatory blood pressure - an independent predictor of prognosis in essential hypertension /P.Verdecchia, C.Porcelatti, G.Sbilaty et al. //Hypertension. - 1994. - №24. - P.793-801.