

Stres psychiczny a nadciśnienie tętnicze

Mental Stress and Hypertension

Summary

There is an association between hypertension, modern life-style and exposition to stress factors. Both recurrent acute and chronic stress may play a role in development of hypertension in susceptible individuals. In human population one group displays hyper-reactive sympathetic response to stress. This group is predisposed to development of cardio-vascular diseases such as hypertension. To prevent exaggerated blood pressure responses to mental stress, pharmacological and not pharmacological interventions may be effective.

key words: mental stress, hypertension, white coat hypertension

Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 1, pages 45–50.

Zapadalność na pierwotne nadciśnienie tętnicze koreluje ze stopniem rozwoju cywilizacyjnego, który oprócz niekwestionowanych dobrodziejstw niesie ze sobą również dużą liczbę nowych bodźców stresowych. Część z nich, w połączeniu z wypracowanymi przez ludzkość normami kulturowymi, nie przystaje do wytworzonego ewolucyjnie mechanizmu odpowiedzi na stres związany z zagrożeniem integralności organizmu — czy to fizycznej, czy psychicznej.

Reakcja stresowa ma na celu takie przystosowanie funkcji metabolicznych i immunologicznych organizmu, aby umożliwić mu przeżycie w sytuacji zagrożenia zewnętrznego. Oprócz czynników fizycznych wywołujących stres, takich jak skrajnie niska lub wysoka temperatura otoczenia, głód, wysiłek fizyczny

z dużym obciążeniem, mamy do czynienia ze stresem psychicznym, który wywołują konfliktowe relacje międzyludzkie czy nadmiar problemów do rozwiązania pojawiających się w krótkich odstępach czasu.

Wpływ stresu na układ krążenia

Stres uaktywnia układ współczulny, oś podwzgórzowo-przysadkową i układ renina-angiotensyna, powodując między innymi wzrost wydzielania katecholamin, glikokortykosteroidów, glukagonu, hormonu wzrostu i reniny [1, 2]. Obserwuje się wpływ stresu na parametry reologiczne krwi oraz na procesy immunologiczne [3]. Ponieważ pierwotnie stres wiązał się z urazem fizycznym, w procesie ewolucji najbardziej korzystne było wytworzenie odpowiedzi na niego, łączącej działanie prokoagulacyjne z prozapalnym.

Dlatego w przebiegu stresu pojawia się tendencja do wzmożonej agregacji płytek krwi, zwiększa się stężenie osoczowych czynników krzepnięcia, dochodzi do redystrybucji przepływu krwi. Następuje mobilizacja limfocytów NK (*natural killers*) uczestniczących w mechanizmie natychmiastowej odpowiedzi immunologicznej [4]. Wzrasta ponadto wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak interferon γ , TNF- α i interleukina 6 [5, 6]. Istnieją dowody na to, że zarówno powtarzający się ostry, jak i długotrwały stres, może prowadzić do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego w ścianie naczyń, między innymi przyspieszając rozwój miażdżycy [2].

W odpowiedzi na psychiczny bodziec stresowy inicjującą rolę odgrywa aktywacja układu współczulnego oraz wyrzut katecholamin z rdzenia nadnerczy, co przez pobudzenie receptorów β_1 - i β_2 -adrenergicznych powoduje przyspieszenie czynności serca oraz wazodylatację i wzrost przepływu krwi w mięśniach szkieletowych. Efekt ten podtrzymuje tlenek azotu, wydzielany lokalnie w odpowiedzi na mechaniczną stymulację śródbłonna przez zwiększony przepływ krwi [7–9]. Tlenek azotu jest przekąźnikiem odgrywającym rolę

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel: (022) 659-75-06, faks: (022) 659-33-73
e-mail: zgaciong@amwaw.edu.pl

 Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428-5851

regulującą autonomiczne funkcje organizmu, zarówno w mechanizmie obwodowym, jak i ośrodkowym [10]. Rezultatem działania na naczynia lokalnie wydzielanego tlenu azotu jest ich rozkurcz i zwiększenie przepływu krwi, dotyczące głównie obszaru mięśni szkieletowych [11].

Gdy przedłuża się czas działania stresu psychicznego, zaczyna dominować pobudzenie receptorów α -adrenergicznych i obserwuje się wzrost oporu obwodowego [7]. W łożysku nerkowym dochodzi natomiast do powodowanego przez angiotensynę II zwężenia naczyń oraz wzrostu filtracji kłębuszkowej. U osób zdrowych obserwuje się wówczas wzrost wydalania sodu z moczem [12].

W przypadku pierwotnego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza współistniejącego z zespołem metabolicznym, obserwuje się między innymi odmiennie niż u osób zdrowych funkcjonowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron i syntazy tlenu azotu [13] oraz zaburzenie równowagi między wytwarzaniem naczyniorozszerzającego tlenu azotu i naczyniokurczącej endoteliny [14]. Istnieją dane wskazujące, że stres psychiczny, poprzez receptor dla endoteliny A, powoduje przejściowe upośledzenie czynności śródbłonna, wyrażające się ograniczeniem wazodylatacji [15].

Działanie stresu psychicznego na osoby z nadciśnieniem tętniczym oraz osoby z grupy ryzyka jego rozwoju, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego, sodowrażliwością, wysokimi prawidłowymi wartościami ciśnienia w pomiarach przypadkowych oraz na diecie wysokosodowej i ubogiej w potas [16], wykazuje pewne różnice w porównaniu z reakcją osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze wywołane stresem

Istnieje pojęcie nadciśnienia związanego ze stresem. Już badania na modelach zwierzęcych wykazały, że ekspozycja na stres może być jednym z czynników wywołujących nadciśnienie tętnicze u osobników o zwiększonej podatności na jego rozwój.

Badania epidemiologiczne wśród ludzi wydają się potwierdzać związek między powtarzającymi się krótkimi bodźcami stresowymi oraz długotrwałym stresem psychicznym a rozwojem nadciśnienia tętniczego. W czasie działania bodźca stresowego (np. egzaminu), którego poziom szacowano pośrednio, mierząc wzrost wydzielania kortyzolu i zmiany w profilu cytokin, w badanej populacji studentów obserwowano istotny wzrost wartości ciśnienia tętniczego, który jednak unormował się po ustąpieniu czynnika wyzwalającego [16, 17]. W prospektyw-

nych badaniach japońskich obejmujących znaczną liczbę osób stwierdzono, że narażenie na stres w miejscu pracy miało wpływ na wystąpienie nadciśnienia. W jednym z nich badano wpływ wydłużenia godzin pracy urzędników na wzrost względnego ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego w ciągu 5 lat obserwacji u mężczyzn w 4–6 dekadzie życia z wyjściowo prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [18]. W innej próbie badaną populację rozszerzono, uwzględniając również inne grupy zawodowe i stratyfikując je według natężenia stresu w miejscu pracy. Określano go jako kombinację wysokich wymagań pracodawcy z niskim poczuciem kontroli nad wykonywanym zadaniem u pracownika [19, 20]. Obydwa badania wykazały, że długotrwałe działanie stresu psychicznego w miejscu pracy, w połączeniu z niedostateczną liczbą godzin wypoczynku, wiąże się ze wzrostem częstości nadciśnienia tętniczego [18]. Podobne obserwacje poczyniono w latach 80., kiedy retrospektywnie stwierdzono związek między stresem w miejscu pracy i częstością nadciśnienia i gestozy u kobiet ciężarnych [20]. Ostatnio opublikowano wyniki fińskiego prospektywnego badania kohortowego, w którym przez 25 lat obserwowano pracowników wybranego zakładu przemysłowego. Wynika z niego, że narażenie na stres w miejscu pracy częściej wiąże się z rozwojem hipercholesterolemii, a brak równowagi między wysokością wymagań pracodawcy i wynagrodzeniem — z podwyższeniem wskaźnika masy ciała, zmniejszeniem aktywności fibrynolitycznej osocza, zmniejszeniem napięcia nerwu błędnego oraz zwiększeniem częstości nadciśnienia tętniczego. Poza tym obydwie te czynniki zwiększają dwukrotnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [21].

W trakcie trwającego od kilkunastu lat programu CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) stwierdzono, że ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego jest dwukrotnie wyższe wśród osób „niecierpliwych”. Badacze wyróżnili wzorzec zachowań nazwany przez nich TUI (*time urgency/impatience*), który charakteryzuje brak cierpliwości, uczucie braku czasu i konieczność ciągłego pośpiechu, widocznego także w czasie spożywania posiłków (AHA *Scientific Sessions*, 2002, Chicago).

Wiadomo, że ludzie różnie reagują na identyczne, wystandaryzowane bodźce fizyczne i psychiczne w czasie eksperymentów laboratoryjnych. Jeszcze bardziej różnice te uwidaczniają się w percepcji i reagowaniu na bodźce stresowe w codziennym życiu. Występując długotrwałe i w różnych sekwencjach, mają nieporównanie większy wpływ na zdrowie jednostki postrzegane w aspekcie fizycznym i psychicznym.

W kilku badaniach prospektywnych zauważono, że nasilenie reakcji presyjnej na stres psychiczny może być pomocne przy wyodrębnianiu osób zagrożonych rozwojem nadciśnienia tętniczego w przyszłości [22–24]. Na podstawie stopnia reakcji układu sercowo-naczyniowego w populacji można stwierdzić stały dla danej osoby typ odpowiedzi — słaby lub nasilony. Ten drugi wiąże się z prawdopodobieństwem rozwoju nadciśnienia tętniczego [25]. Jest on prawdopodobnie uwarunkowany genetycznie, jednak występuje zarówno u osób obciążonych, jak i nieobciążonych rodzinnym wywiadem w kierunku nadciśnienia. Za obciążające uznaje się nadciśnienie tętnicze u co najmniej jednego z rodziców. Wydaje się więc, że nie można go utożsamiać z dziedzicznym podłożem pierwotnego nadciśnienia [25]. Stwierdzono jednak, że nasilona reakcja układu sercowo-naczyniowego na psychiczny laboratoryjny bodziec stresowy i stres psychiczny w życiu codziennym zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego związane z obciążeniem rodzinnym [7, 25]. Istnieją również dowody, że także sodowrażliwość, czyli wzrost ciśnienia tętniczego pod wpływem zwiększonej podaży sodu i jego spadek przy zmniejszeniu dowozu sodu do organizmu, wiąże się z nasileniem reakcji presyjnej na stres psychiczny i z następowym rozwojem nadciśnienia tętniczego u osób sodowrażliwych [26].

U osób obciążonych rodzinnym występowaniem nadciśnienia tętniczego obserwowano bardziej nasiloną odpowiedź naczyniorozszerzającą w łożysku mięśniowym, mierzoną pletyzmograficznie jako przepływ krwi w obrębie przedramienia. Towarzyszył jej jednak w równym stopniu nasilony skurcz łożyska trzewnego. Dlatego znamienne były: wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, przyspieszenie czynności serca oraz retencja sodu i wody. Prawdopodobnie zmiany te są głównie skutkiem silniejszej aktywacji układu współczulnego podczas stresu u badanych z tym typem reakcji stresowej. Na przykład, na modelach zwierzęcych po odnerwieniu nerek nie obserwuje się zwężenia naczyń i retencji sodu. Powtarzające się epizody nadmiernej reaktywności łożyska naczyniowego w odpowiedzi na stres psychiczny, mogą poprzez przebudowę ściany naczyń, doprowadzać do rozwoju nadciśnienia tętniczego [7].

Reakcja „białego fartucha”

Wiadomo, że stres spowodowany kontaktem choro-ego z lekarzem lub pielęgniarką może wpływać na uzyskanie wysokich wartości ciśnienia tętniczego w czasie pomiaru. Zjawisko to określa się jako „nadciśnienie białego fartucha” lub „izolowane nadciś-

nienie gabinetu lekarskiego”. Można je rozpoznać, gdy różnica między ciśnieniem mierzonym w gabinecie lekarskim i poza nim wynosi co najmniej 20 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i 10 mm Hg — dla rozkurczowego [27]. Stwierdzono również, że u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym reakcja presyjna na stres psychiczny w postaci testu wykonywanego w laboratorium koreluje ze stopniem wzrostu ciśnienia w czasie pomiaru przez lekarza [28].

U chorych z nadciśnieniem białego fartucha poddawanych testowi stymulacji CRH (*corticotropin-releasing hormon*, hormon stymulujący wydzielanie kortykotropiny) obserwowano istotnie wyższe stężenie ACTH (*adrenocorticotropic hormone*, hormon adrenokortykotropowy) i kortyzolu oraz wyższe średnie i rozkurczowe ciśnienie po podaniu CRH niż u osób prawidłowymi wartościami ciśnienia, przy takich samych wartościach podstawowych. Sugeruje to, że „nadciśnienie białego fartucha” może się także wiązać z nadwrażliwością na stres osi podwzgórze-przysadka-nadnercze [27].

Z przytoczonych danych wynika, że stres psychiczny niekorzystnie wpływa na układ sercowo-naczyniowy. W populacji stwierdza się różne nasilenie odpowiedzi na stres i różny udział narządów i układów efektorowych. Nawiązuje to do teorii wyodrębniającej dwa typy osobowości — A i B, z których ten pierwszy w swoich reakcjach na bodźce ze środowiska miał cechować się nasiloną odpowiedzią ze strony układu sercowo-naczyniowego, co miało predysponować go do częstszych chorób układu krążenia [29, 30].

Modyfikacja stylu życia

Większości sytuacji odbieranych jako stresowe nie można uniknąć, nie można też ich zwykle rozwiązać za pomocą wykształconych w procesie ewolucji reakcji „walki lub ucieczki” czy „zniechęcenia” [31]. Można natomiast modyfikować styl życia — ograniczyć spożycie soli kuchennej, ponieważ nadmiar sodu nasila reakcję układu sercowo-naczyniowego na stres, oraz unikać kofeiny i nikotyny, które w sytuacji stresowej nasilają reakcję presyjną [16].

Ważną rolę odgrywa także wysiłek fizyczny. Trening wytrzymałościowy obniża spoczynkowe stężenie katecholamin w surowicy i zmniejsza nasilenie reakcji stresowej [7]. Wraz ze wzrostem wydolności fizycznej organizmu obserwuje się również szybszą normalizację ciśnienia tętniczego po stresie psychicznym [15]. Natomiast wykonywanie intensywnych ćwiczeń fizycznych przed sytuacją stresową także zmniejsza odpowiedź na nią poprzez zmniejszenie dostępności (*down-regulation*) receptorów α - i β -adrenergicznych [7].

Pewną rolę odgrywa wsparcie społeczne czy pomoc w rozwoju zainteresowań osobie narażonej na stres. Na przykład obserwowano, że posiadanie zwierzęcia domowego dawało efekt dodatkowy do terapii lekami hipotensyjnymi [32].

Techniki relaksacyjne w nadciśnieniu związanym ze stresem psychicznym

Wielu ludzi próbuje radzić sobie ze stresem psychicznym, stosując różne techniki relaksacyjne. Do najbardziej znanych i rozpowszechnionych należą: trening autogenny, terapia behawioralna, medytacja transcendentalna, joga i gimnastyka relaksacyjno-oddechowa tai-chi.

Istnieją dowody na to, że u osób z nadciśnieniem tętniczym techniki te powodują obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego średnio o 10 mm Hg, a rozkurczowego — o 5 mm Hg [32, 33] oraz spadek całkowitego oporu obwodowego [34] i pojemności minutowej [35].

Wydaje się, że przede wszystkim joga, ale także inne formy medytacji zmniejszają spoczynkową aktywność układu współczulnego [35, 36] u osób zdrowych, z wysokimi prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i z nadciśnieniem. Podobnie odpowiedź układu współczulnego na stres psychiczny była mniej nasiloną u osób systematycznie stosujących techniki relaksacyjne [35, 37]. Wyrażało się to mniejszym wzrostem ciśnienia tętniczego i mniejszym przyspieszeniem czynności serca po zadziałaniu psychicznego bodźca stresowego.

W badaniu prowadzonym w grupie nastolatków ze stwierdzanymi wysokimi prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego wykazano korzystny wpływ ćwiczeń relaksacyjnych na odpowiedź współczulną na stres psychiczny [35].

Wiadomo, że u części osób, u których w młodości stwierdzano wysokie prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, w przyszłości może się rozwinąć nadciśnienie. Można próbować zapobiec powstaniu utrwalonego nadciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie aktywności współczulnej w odpowiedzi na psychiczne bodźce stresowe.

Wymienione wyżej techniki polegały na czynnym wprowadzeniu się w stan odprężenia. Istnieją również techniki, w których w stan relaksu wprowadza druga osoba, za pomocą stymulacji odpowiednich receptorów oraz zmniejszania napięcia mięśni posturalnych — jest to tak zwana terapia manualna. Jednak dotychczas nie udowodniono jej skuteczności w redukcji wzrostów ciśnienia związanych ze stresem [38].

Ciekawych informacji dostarcza badanie wpływu recytacji mantry i odmawiania różańca po łacinie na

aktywność układu autonomicznego [39]. Stwierdzono, że ośrodkowy oscylator rytmów biologicznych generuje cykliczne zmiany ciśnienia tętniczego. Długość cyklu wynosi 10 sekund, czyli w ciągu minuty pojawia się ich 6. Powolne oddychanie, w rytmie 6 oddechów na minutę, wymuszane przez rytmiczną recytację mantry lub różańca, synchronizuje rytm oddechowy i sercowo-naczyniowy. Poza tym zwiększa zmienność rytmu serca i czułość baroreceptorów. Wiadomo natomiast, że zmniejszenie oscylacji rytmu serca i wartości ciśnienia pogarsza rokowanie w chorobach układu krążenia. Być może niektóre praktyki religijne poprzez wpływ nie tylko na sferę duchową, ale także na układ autonomiczny mogą być pomocne w zapobieganiu i leczeniu nadciśnienia związanego ze stresem psychicznym.

Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego związanego ze stresem psychicznym

Lek hipotensyjny powinien utrzymywać wartości ciśnienia tętniczego w granicach prawidłowych, z uwzględnieniem występowania reakcji presyjnej na bodźce stresowe.

Stwierdzono, że stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak fosinopril [40] i ramipril [41], redukowało ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca, obniżając tym samym następcze obciążenie serca w reakcji na stres psychiczny.

Również u chorych otrzymujących lek blokujący kanały wapniowe — amlodipinę — w spoczynku i w czasie stresu psychicznego, stwierdzono istotnie niższe wartości ciśnienia tętniczego i całkowitego oporu obwodowego w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, jednak przy wyższym stężeniu katecholamin osoczowych. Sugeruje to korzystny wpływ łączenia blokerów kanałów wapniowych z antagonistami receptorów β -adrenergicznych [42].

Zaobserwowano także znamiennej redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego i czynności serca w reakcji na pomiar ciśnienia u chorych z „nadciśnieniem białego fartucha”, którym podawano kilnidipinę (dihydropiridynowy bloker kanałów wapniowych typu L i N), w porównaniu z nifedipiną (bloker kanałów typu L) [43]. Kanały wapniowe typu N znajdują się w zakończeniach nerwowych układu współczulnego, gdzie biorą udział w mechanizmie uwalniania neurotransmiterów. Ich blokada hamuje między innymi presyjną odpowiedź wywołaną przez układ współczulny [44].

Istnieje grupa leków, które poprzez działanie ośrodkowe hamują aktywność układu współczulnego. Należy do nich klonidina — agonista presynaptycznych receptorów α_2 -adrenergicznych, znajdujących się mię-

dzy innymi w jądrze pasma samotnego. W wyniku ich pobudzenia dochodzi do osłabienia aktywności neuronów współczulnych i do pobudzenia nerwu błędnego. Klonidina jest skutecznym lekiem hipotensyjnym u chorych z podwyższoną aktywnością układu współczulnego, jednak ma również kilka uciążliwych działań niepożądanych. Jej stosowanie może powodować uczucie suchości w ustach i sedację. Przy długotrwałym leczeniu dochodzi do zwiększenia dostępności obwodowych receptorów adrenergicznych. Dlatego nagłe przerwanie stosowania leku może prowadzić do nasilonej reakcji hipertensyjnej.

Drugim z najbardziej znanych leków tej grupy jest α -metyldopa. Jej aktywny metabolit, α -metylonoradrenalina, jest także agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych. Ze względu na dodatkowe hamowanie przez metyldopę układu dopaminergicznego w centralnym układzie nerwowym może dochodzić do hiperprolaktynemii i wystąpienia objawów parkinsonowskich.

Wszystko to powoduje, że obydwa te leki stosuje się rzadko w monoterapii i jako leki pierwszego rzutu, nawet u chorych z nadmierną aktywnością układu współczulnego w odpowiedzi na stres.

Z przeprowadzonych w latach 90. badań wynika, że rolę modulującą dla układu współczulnego pełni także obszar rdzenia przedłużonego, tzw. *rostral ventrolateral medulla*, którego neurony za pośrednictwem receptorów imidazolinowych hamują aktywność współczulną [45, 46].

Słabe działanie agonistyczne dla receptorów imidazolinowych (I_1) wykazuje także klonidina. Natomiast lekami o silnym działaniu na receptory I_1 , a niewielkim — na receptory α_2 -adrenergiczne, są rilmenidina i moksonidina [47]. Dzięki temu cechują się mniej nasilonymi działaniami niepożądanymi w porównaniu z klonidyną [48], nie opisywano też reakcji hipertensyjnej związanej z ich nagłym odstawieniem [49]. Jako leki do stosowania raz na dobę, dobrze tolerowane przez chorych są zalecane przy nadciśnieniu związanym ze wzmożoną aktywnością współczulną [50, 51].

Z powyższego krótkiego przeglądu wynika, że codzienne narażenie na stres psychiczny wpływa na funkcjonowanie wielu narządów i układów, w tym wyraźnie układu naczyniowego.

Może prowadzić do rozwoju nadciśnienia u osób na nie podatnych, może również utrudniać uzyskanie optymalnej kontroli ciśnienia u chorych na nadciśnienie tętnicze. Stresu psychicznego nie da się usunąć z życia człowieka. Można jednak wpływać na jego odbiór i efekty. Konieczne jest dalsze poznanie mechanizmów patofizjologicznych zaangażowanych w reakcję na stres w celu znalezienia sposobów ich modulacji i zapobiegania utrwaleniu się ich niekorzystnych efektów.

Streszczenie

Zapadalność na nadciśnienie tętnicze wiąże się ze stopniem rozwoju cywilizacyjnego i narażeniem na bodźce stresowe. Zarówno powtarzający się ostry, jak i długotrwały stres może doprowadzić do wystąpienia nadciśnienia u osób podatnych. W populacji można wyodrębnić grupę, u której dochodzi do nadmiernej aktywacji odpowiedzi współczulnej na stres. Grupa ta jest predysponowana do rozwoju chorób układu krążenia, między innymi nadciśnienia tętniczego. W zapobieganiu nadmiernym wzrostom ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na stres psychiczny wykorzystuje się różne metody farmakologiczne i niefarmakologiczne.

słowa kluczowe: stres psychiczny, nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie białego fartucha

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 1, strony 45–50.

Piśmiennictwo

1. Ferrari A. Modulation of parasympathetic and baroreceptor control of heart rate. *Cardioscience* 1993; 4: 9–13.
2. Black P., Garbutt L. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J. Psychosom. Res.* 2002; 52: 1–23.
3. Eskay R., Grino M. Interleukins, signal transduction and the immune system mediated stress response. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1990; 274: 331–343.
4. Schedlowski M., Jacobs R. Changes of natural killer cells during acute psychological stress. *J. Clin. Immunol.* 1993; 13: 119–126.
5. Maes M., Christophe A. In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. *Biol. Psychiatry* 2000; 47: 910–920.
6. Goebel M., Mills P. Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor alpha production after acute psychological stress, exercise and infused isoproterenol: differential effects and pathways. *Psychosom. Med.* 2000; 62: 591–598.
7. Hamer M., Boutcher Y. Cardiovascular and renal responses to mental challenge in highly and moderately active males with family history of hypertensin. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 319–326.
8. Seematter G., Battilana P. Effects of dexamethasone on metabolic responses to mental stress in humans. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 2002; 22: 139–144.
9. Cardillo C., Kilcoyne C. Impairment of the nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in hypertensive but not in hypercholesterolemic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1207–1213.
10. Krukoff T. Central actions of nitric oxide in regulation of autonomic functions. *Brain Res.* 1999; 30: 52–65.
11. Cardillo C., Kilcoyne C. Role of nitric oxide in the vasodilator response to mental stress in normal subjects. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1070–1074.
12. Schmieder R., Veelken R. Glomerular hyperfiltration during sympathetic nervous system activation in early essential hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8: 893–900.

13. Wennmalm A. Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease. *J. Intern. Med.* 1994; 235: 317–327.
14. Magiafico R., Malatino L. Exaggerated endothelin release in response to acute mental stress in patients with intermittent claudication. *Angiology* 2002; 53: 383–390.
15. Spieker L., Hurlimann D. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin A receptors. *Circulation* 2002; 105: 2817–2820.
16. Shepard J., alAbsi M. Additive effects of caffeine and stress in male medical students at risk for hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 475–481.
17. Lucini D., Norbiato G. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in human. *Hypertension* 2002; 39: 184–188.
18. Nakanishi N., Yoshida H. Long working hours and risk for hypertension in Japanese male white collar workers. *J. Epidemiol. Community Health* 2001; 55: 316–322.
19. Tsutsumi A., Kayaba K. Association between job strain and prevalence of hypertension: a cross sectional analysis in Japanese working population. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 367–373.
20. Marcoux S., Berube S. Job strain and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology* 1999; 10: 376–382.
21. Kivimaki M., Leino-Arjas P. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ* 2002; 325: 857.
22. Carroll D., Smith G. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status. *Psychosom. Med.* 2001; 63: 744–746.
23. Saab P., Llabre M. Cardiovascular responsivity to stress in adolescents with and without persistently elevated blood pressure. *J. Hypertens.* 2001; 19: 21–27.
24. Steward J., France C. Cardiovascular recovery from stress predicts longitudinal changes in blood pressure. *Biol. Psychol.* 2001; 58: 105–120.
25. Light K., Girdler S. High stress responsivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. *Hypertension* 1999; 33: 1458–1464.
26. Buchholz K., Schachinger H. Enhanced affective startle modulation in salt-sensitive subjects. *Hypertension* 2001; 38: 1325–1329.
27. Tabeta I., Ueshiba H. The corticotropin-releasing hormone stimulation test in white coat hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3672–3675.
28. Munakata M., Saito Y. Clinical significance of blood pressure response triggered by a doctor's visit in patients with essential hypertension. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 343–349.
29. Goldband S. Stimulus specificity of physiological response to stress and the type A coronary-prone behaviour pattern. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1980; 39: 670–679.
30. Sundin O., Ohman A. Cardiovascular reactivity, type A behaviour and coronary heart disease: comparison between myocardial infarction patients and controls during laboratory-induced stress. *Psychophysiology* 1995; 32: 28–35.
31. Bandler R., Keay K. Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. *Brain Res. Bull.* 2000; 53: 95–104.
32. Allen K., Shykoff B. Pet ownership but not ACE inhibitor therapy blunts home blood pressure responses to mental stress. *Hypertension* 2001; 38: 815–820.
33. Herrmann J.M. Essential hypertension and stress. When yoga, psychotherapy and autogenic training help. *MMW Fortschr. Med.* 2002; 144: 38–41.
34. Barnes V.A., Treiber F.A. Acute effects of transcendental meditation on hemodynamic functioning in middle-aged adults. *Psychosom. Med.* 1999; 61: 524–531.
35. Barnes V.A., Treiber F.A. Impact of Transcendental Meditation on cardiovascular function at rest and during acute stress in adolescents with high normal blood pressure. *J. Psychosom. Res.* 2001; 51: 597–605.
36. Vempati R.P. Yoga-based guided relaxation reduces sympathetic activity judged from baseline levels. *Psychol. Rep.* 2002; 90: 487–494.
37. Lucini D., Coracci G. A controlled study of the effects of mental relaxation on autonomic excitatory responses in healthy subjects. *Psychosom. Med.* 1997; 59: 541–552.
38. Goertz C., Grimm R. Treatment of hypertension with alternative therapies study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2063–2068.
39. Bernardi L., Sleight P. Effects of rosary prayer and yoga mantras on cardiovascular rhythms. *BMJ* 2001; 323: 1446–1449.
40. Yesilbursa D., Serdar A. Effects of fosinopril treatment on blood pressure during physical and mental stress in essential hypertension. *Blood Press.* 1999; 8: 269–272.
41. Kahan T., Eliasson K. The influence of long-term ACE inhibitor treatment on circulatory responses to stress in human hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 1188–1194.
42. Spence J., Munoz C. Effect of amlodipine on hemodynamic and endocrine responses to mental stress. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 518–522.
43. Morimoto S., Takeda K. Reduction of white coat effect by cilnidipine in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 1053–1057.
44. Mori Y., Nishida M. Ca²⁺ channel alpha 1B subunit knockout mouse reveals a predominant role of N-type channels in the sympathetic regulation of the circulatory system. *Trends Cardiovasc. Med.* 2002; 12: 270.
45. Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review. *Pharmacol. Ther.* 2002; 93: 1–35.
46. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 99–105.
47. Van Zwieten P. Central imidazoline receptors as targets of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. *J. Hypertens.* 1997; 15: 117–125.
48. Bousquet P. II receptors cardiovascular function and metabolism. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 317–321.
49. Van Zwieten P.A. Renewed interest in centrally acting antihypertensive drugs. *Cardiovasc. J. S. Afr.* 2000; 11: 225–229.
50. Kłoczek M., Kawecka-Jaszcz K. Wpływ rilmenidyny na jakość życia chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 27–34.
51. Fletcher A.E., Beevers P.G. The effects of two centrally-acting anti-hypertensive drugs on the quality of life. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 41: 397–400.