

Подходы к антигипертензивной терапии при депривации ночного сна

А.З. Цфасман¹, Д.В. Алпаев², В.Д. Горохов²

¹ Российская академия путей сообщения, Москва, Россия

² НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД, Москва, Россия»

Цфасман А.З. — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой железнодорожной медицины Российской академии путей сообщения МГУПС; Алпаев Д.В. — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией профессиональной клинической кардиологии НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД»»; Горохов В.Д. — старший научный сотрудник лаборатории профессиональной клинической кардиологии, НУЗ «Научный клинический центр ОАО РЖД».

Контактная информация: ул. Часовая, д. 20, Москва, Россия, 125315. Тел./факс: 8 (499) 155–34–01. E-mail: dmalp@mail.ru (Алпаев Дмитрий Васильевич).

Резюме

Цель исследования — оценка влияния некоторых антигипертензивных препаратов на суточный ритм артериального давления (АД) при депривации ночного сна в клинике. **Материалы и методы.** В исследование вошло 58 человек с начальными стадиями и степенями артериальной гипертензии (АГ): у каждого производилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) дважды — в сутки с ночным сном и в сутки с депривацией ночного сна в клинике. Выделено четыре группы обследованных: не получавших каких-либо препаратов, принимавших в сутки с депривацией сна лизиноприл, принимавших перед депривацией сна метопролол и принимавших в это же время анаприлин. **Результаты и выводы.** Установлено, что депривация ночного сна ведет к инверсии суточного профиля артериального давления (СПАД) с более высоким АД в ночное время или, как минимум, к снижению степени ночного снижения (СНС) давления. Из всех указанных препаратов некоторое корректирующее СПАД в условиях депривации сна действие отмечено у анаприлина. По показаниям этот препарат может быть рекомендован к приему лицам с АГ, работающим в ночную смену, непосредственно перед этой сменой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточный ритм, депривация сна, антигипертензивная терапия.

An approach to antihypertensive therapy in sleep deprivation conditions

A.Z. Tsfasman¹, D.V. Alpaev², V.D. Gorokhov²

¹ Russian Academy of Transportation, Moscow, Russia

² Scientific Clinical Center of the «Russian Railways» JSC, Moscow, Russia

Corresponding author: 20 Chasovaya st., Moscow, Russia, 125315. Phone/fax: 8 (499) 155–34–01. E-mail: dmalp@mail.ru (Dmitry V. Alpaev, MD, PhD, the Head of the Laboratory of Occupational Clinical Cardiology, Scientific Clinical Center of the Russian Railways).

Abstract

Objective. To assess the effects of several antihypertensive drugs on diurnal rhythms of blood pressure (BP) in sleep deprivation. **Design and methods.** The research included 58 patients with initial stages and levels of arterial hypertension (AH) divided into four groups (no medication, lisinopril, metoprolol, anaprilin before night with sleep deprivation). All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring during the day with and without sleep deprivation. **Results.** Sleep deprivation was found to cause either inversion of daily blood pressure profile (DBPP) with higher night BP values, or at least reduction of night BP dipping. Among all mentioned medications only Anaprilin had some corrective effect on DBPP in sleep deprivation, and it can be recommended for night workers with arterial hypertension immediately before a night shift.

Key words: arterial hypertension, diurnal rhythms, sleep deprivation, antihypertensive therapy.

Статья поступила в редакцию: 30.04.12. и принята к печати: 30.05.12.

Введение

Депривация ночного сна в одном из вариантов воспроизводится «искусственно» в условиях клиники, в другом — «естественно» при работах с ночными сменами. Данные, получаемые в первом случае, во многом могут быть перенесены на рабочую ситуацию в ночные смены.

Лишение человека сна в ночное время ведет к суточному внешнему, а затем и внутреннему десинхронозу, поскольку суточные ритмы отдельных органов и систем тесно связаны между собой [1–4]. Это полностью относится к изменениям суточного профиля артериального давления (СПАД) при изменении суточного ритма сна [5, 6–12]. Уменьшается или даже исчезает ночное снижение артериального давления (АД), столь характерное и выраженное в норме при нормальном ритме жизни со сном ночью. В одних исследованиях [6, 10] у работающих ночью СПАД был определен как инвертированный, то есть средненочное АД оказывается выше среднедневного (тип *night-peaker*), в других [8, 12] работах отмечался переход из категории *dippers* в *non-dippers*, то есть недостаточная степень снижения ночного снижения АД (СНС). Указанные изменения СПАД могут рассматриваться как физиологический и адаптационный эффект на работе ночью.

В наших исследованиях [13], проведенных на основании анализа данных десятков тысяч работающих и сотен тысяч измерений АД у них перед началом работы во все часы суток, удалось показать следующее: усредненный СПАД систолического артериального давления (САД) формально остается в границах *non-dippers*, но приближается к границе с *night-peakers*, а усредненный СПАД диастолического артериального давления (ДАД) находится на этой границе. При артериальной гипертензии (АГ) вышеуказанные изменения более выражены, по ДАД усредненная суточная кривая оказывается в категории *night-peaker*.

В связи с этим встает вопрос об особенностях хронотерапии АГ у лиц, работающих (бодрствующих) в ночные часы. Не следует ли в этом случае назначать антигипертензивные препараты относительно короткого действия перед ночной сменой; в одних случаях как основные, в других — как добавочные к дюранным? Хронотерапия гипертонической болезни нарабатывалась и признана целесообразной [14–16], но относилась она к больным, ведущим обычный образ жизни с нормальным сном ночью. В данном случае возникает вопрос в отношении лиц, бодрствующих (работающих) ночью (с ночными сменами занято до 20 % всех работающих, не говоря об отраслях с непрерывным

производственным процессом, в которых с ночными сменами работает подавляющее большинство).

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния нескольких антигипертензивных препаратов на суточный ритм АД при депривации ночного сна.

Материалы и методы

В исследование включено 58 человек, обследованных в условиях клиники (все обследованные — мужчины, возраст 26–55 лет). Критерии включения в исследование: наличие гипертонической болезни I и II стадий, 1-я степень повышения АД. Критерии исключения: наличие значимых сопутствующих заболеваний, прием каких-либо (кроме изучаемых) препаратов. Было получено информированное согласие каждого пациента на участие в исследовании.

Всем пациентам выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД, монитор МоГП-НС-02 производства ООО «ДМС. Передовые технологии», Россия) со стандартным анализом его суточного профиля [17]: вычисление средних суточных, дневных и ночных величин, степени ночного снижения САД и ДАД. По СНС АД (или суточному индексу, СИ) каждый СПАД оценивался по категориям: *dipper* (СНС 10–20 %), *non-dipper* (< 0–10 %), *over-dipper* (> 20 %), *night-peaker* (< 0 %).

СМАД у каждого пациента производилось дважды: сутки нормального режима со сном ночью и сутки с депривацией ночного сна. Было получено и проанализировано 116 кривых СПАД.

Исследуемые разделены на группы: первая группа — 10 человек, не получавших какие-либо препараты; вторая — 20 человек, получавших в сутки исследования с депривацией сна 10 мг лизиноприла (из них 10 человек принимали его утром и 10 — вечером); третья — 10 человек, получавших в сутки с депривацией сна в 22 часа 25 мг метопролола; четвертая — 18 человек, получавших в сутки с депривацией сна в 22:00 40 мг анаприлина.

В основу выбора препаратов положен принцип длительности антигипертензивного эффекта; два препарата пролонгированного действия (лизиноприл и метопролола сукцинат [18]) и один препарат относительно короткого действия (анаприлин).

За ночной период взят интервал времени с 23 до 7 часов. СМАД выполнялось с 9–10 часов утра первых суток до того же времени следующих суток. Таким образом, в сутках исследования день предшествовал ночи. Исследование в «контрольные»

сутки при нормальном ритме жизни предшествовало исследованию с депривацией ночного сна. (Исследование с депривацией сна было показано пациентам для решения вопроса о профессиональной пригодности и для определения времени приема антигипертензивных препаратов, поскольку все они работали с ночными сменами). Измерения АД в дневной период производились с интервалами 15 минут, в ночной — с интервалами 30 минут.

Сопоставление получаемых результатов произведено по группам и временам суток с учетом статистических показателей, получаемых методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Сопоставления индивидуальных показателей представлены в «графической» форме.

Результаты и их обсуждение

Динамика индивидуальных показателей СНС АД при депривации ночного сна среди лиц, не принимавших препараты, представлена на рисунке 1. Депривация ночного сна в большинстве случаев ведет к снижению СНС АД. Особенно это заметно в отношении ДАД: у шестерых работников из 10, отнесенных к категории *dippers* в контрольные сутки со сном ночью, отмечен переход в категорию *night-peakers* при депривации ночного сна. У 4 человек показатели СИ ДАД фактически не менялись. Это может говорить, с одной стороны, об индивидуальности реакций на депривацию ночного сна, с другой, — возможно,

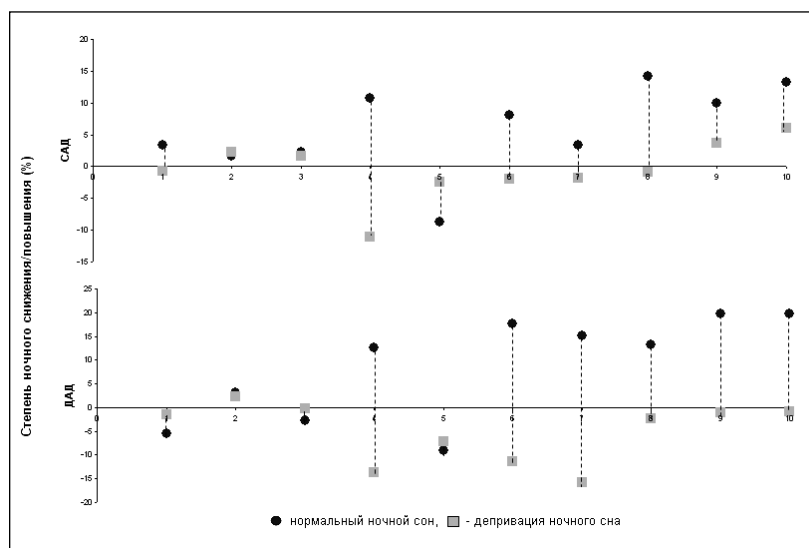
связано с тем, что исходно в контрольные сутки СИ ДАД у этих лиц регистрировался на границе или близко к границе значений *non-dippers* и *night-peakers*. Для САД тенденция та же, хотя и менее выраженная.

Усредненные по данной группе показатели СНС АД (табл.) также демонстрируют четкую динамику перехода из *non-dippers* (близко стоящих к *dippers*) в контрольные сутки в *night-peakers* (по САД на границу с ней) в сутки с депривацией ночного сна.

В целом можно считать, что депривация ночного сна существенно меняет СПАД: степень ночного снижения значимо уменьшается — вплоть до инверсии показателя ночь/день, то есть перехода из *dippers* или *non-dippers* в *night-peakers*.

Динамика индивидуальных показателей СИ АД при депривации ночного сна с предварительным приемом лизиноприла представлена на рисунке 2. Антигипертензивный дюранный препарат лизиноприл из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) назначался в средней дозе 10 мг в сутки с депривацией ночного сна в одном варианте утром, в другом — вечером. Такой подход связан с тем, что в первом случае действие препарата распространяется на весь период СМАД, то есть включая день и ночь, а во втором случае включает только ночь из исследуемых суток. Лизиноприл существенно не влияет на измененный депривацией сна СПАД. Это подтверждается и

Рисунок 1. Индивидуальная динамика степени ночного снижения/повышения артериального давления при депривации ночного сна у больных гипертонической болезнью I и II стадии без приема антигипертензивных препаратов



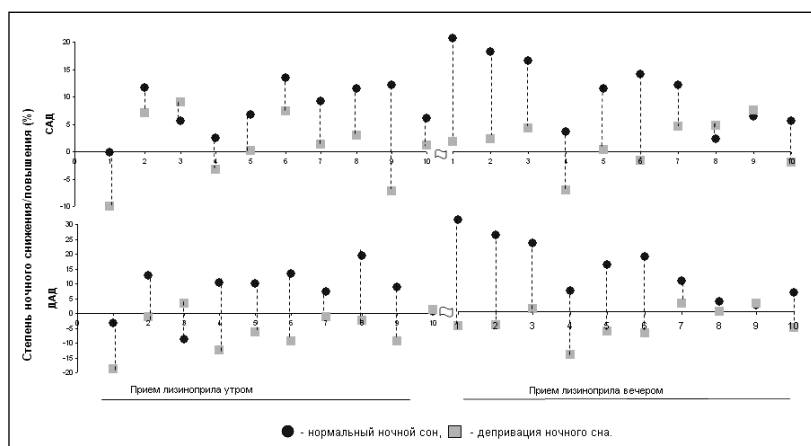
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; степень ночного повышения представлена со знаком минус; данные приведены в сравнении с исходными показателями, полученными за сутки с нормальным ночным сном.

Таблица
УСРЕДНЕННЫЕ В ГРУППАХ ПОКАЗАТЕЛИ СТЕПЕНИ НОЧНОГО СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ЗА СУТКИ СО СНОМ НОЧЬЮ И СУТКИ С ДЕПРИВАЦИЕЙ НОЧНОГО СНА

Группы обследованных	СНС АД (%)				Различия показателей СНС АД в контрольные сутки и сутки с депривацией сна	
	при обычном ритме жизни со сном ночью		при депривации ночного сна			
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
без приема препаратов	5,7 (nd)	9,2 (nd)	0,0 (nd/np)	-4,8 (np)	5,7**	15,0*
принимавших лизиноприл 10 мг в сутки с депривацией ночного сна	8,9 (nd)	10,6 (d)	0,2 (nd)	-3,4 (np)	8,7**	14,0***
принимавших метопролола сукцинат 25 мг перед депривацией ночного сна	10,7 (d)	14,2 (d)	0,0 (np/np)	-4,2 (np)	10,7**	18,4***
принимавших анаприлин 40 мг перед депривацией ночного сна	3,7 (nd)	7,1 (nd)	1,3 (nd)	0,5 (nd)	2,4**	6,6**

Примечание: СНС АД — степень ночного снижения артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; знак минус означает превышение среднего ночного АД над дневным; d — dipper; nd — non-dipper; np — night-peaker; * — $p < 0,1$; ** — $p > 0,1$; *** — $p < 0,05$.

Рисунок 2. Индивидуальная динамика степени ночного снижения/повышения артериального давления при депривации ночного сна у больных гипертонической болезнью I и II стадии, принимавших 10 мг лизиноприла



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; степень ночного повышения представлена со знаком минус; данные приведены в сравнении с исходными показателями, полученными за сутки с нормальным ночным сном.

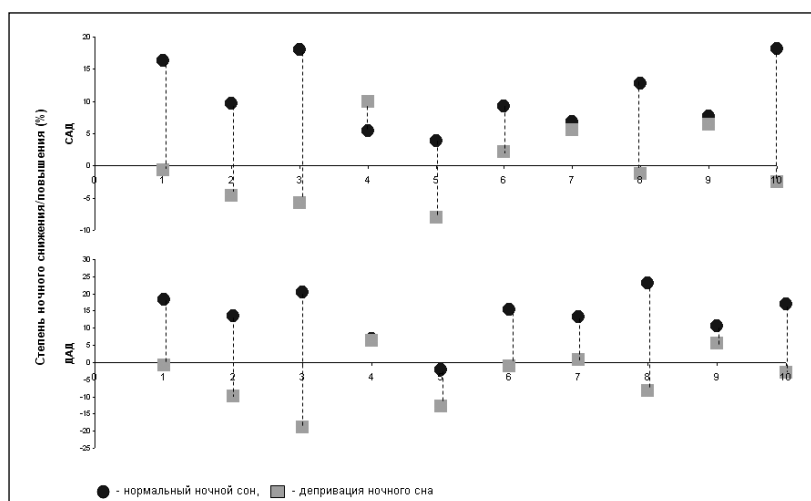
динамикой усредненных по группе показателей СНС АД (табл.).

На рисунке 3 представлена динамика СНС АД при депривации ночного сна с предварительным приемом 25 мг метопролола сукцината (заявленное антигипертензивное действие препарата при однократном приеме продолжается до 24 часов). Здесь также нет сколь-либо существенного влияния препарата на СПАД, измененный самой депривацией сна. Усредненные по группе показатели СНС АД и

их динамика в сравнении с контрольными сутками такие же, как и в предыдущих группах (табл.), что свидетельствует об отсутствии значимого корректирующего действия препарата на измененный депривацией ночного сна СПАД.

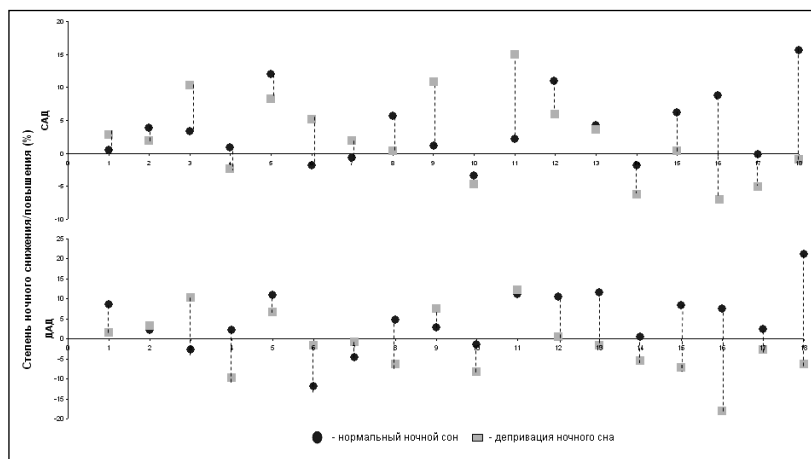
Иные данные получены в группе лиц, принимавших непосредственно перед депривацией ночного сна анаприлин в дозе 40 мг. В трети случаев из обследованных в данной группе при депривации ночного сна СИ АД не только не

Рисунок 3. Индивидуальная динамика степени ночного снижения/повышения артериального давления при депривации ночного сна у больных гипертонической болезнью I и II стадии, принимавших в сутки с депривацией ночного сна в 22:00 метопролола сукцинат 25 мг



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; степень ночного повышения представлена со знаком минус; данные приведены в сравнении с исходными показателями, полученными за сутки с нормальным ночным сном.

Рисунок 4. Индивидуальная динамика степени ночного снижения/повышения артериального давления при депривации ночного сна у больных гипертонической болезнью I и II стадии, принимавших в сутки с депривацией ночного сна в 22:00 анаприлин 40 мг



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; степень ночного повышения представлена со знаком минус; данные приведены в сравнении с исходными показателями, полученными за сутки с нормальным ночным сном.

снизился, но даже увеличился (рис. 4), чего не наблюдалось в других представленных выше группах (рис. 1–3). Положительное влияние анаприлина на СПАД при депривации ночного сна (в отношении нормализации суточного профиля АД) подтверждается усредненным по группе значением СНС АД (табл.). Эти показатели, несмотря на депривацию ночного сна, оказываются здесь в зоне non-dippers, а не night-peakers, как в других трех группах. Кроме того, разница показателей СНС АД между «контрольными» стуками со сном ночью и сутками с депривацией сна в группе с анаприлином

оказывается здесь наименьшей.

В рассматриваемой ситуации с депривацией ночного сна и приемом антигипертензивных препаратов перед депривацией для коррекции СНС АД имеют место две разнонаправленные тенденции. С одной стороны, депривация ночного сна ведет к уменьшению СИ АД, часто вплоть до его инверсии; с другой стороны, антигипертензивные препараты, принятые перед депривацией сна, должны повышать данный показатель. Результатом является равнодействующая между этими тенденциями. Поэтому, если антигипертензивный препарат в данной ситуации

не привел к видимому желаемому изменению СНС АД, это не означает, что он не оказал эффекта, в этом случае его действие может быть недостаточно сильным и преобладает влияние самой депривации ночного сна. Это относится как к индивидуальным показателям, так и к статистически усредненным групповым. В связи с этим дальнейшая оценка действия взятых в исследование препаратов (в отношении их влияния на СПАД при депривации ночного сна) идет с учетом указанного.

Лизиноприл, как препарат с пролонгированным действием (не менее 24 часов), принятый утром в сутки с депривацией ночного сна, не менял и не должен был менять измененный депривацией СПАД (СНС АД). Он в этом случае действовал равномерно в предшествующий день и последующую ночь с депривацией сна. Трактовка результатов при приеме лизиноприла непосредственно перед депривацией ночного сна неоднозначна. Отсутствие в данном случае влияния на СНС АД можно связать с одной или несколькими причинами: препарат с постепенным антигипертензивным действием, которое слишком слабо по сравнению с таким сильным противоположно действующим фактором, как депривация ночного сна.

Примерно таково же отношение к трактовке данных, полученных в группе лиц, принимавших метопролола сукцинат. Хотя препарат относится к той же группе β -блокаторов, что и анаприлин (при котором получен желаемый эффект), он действует более мягко, постепенно и с большей продолжительностью.

Из всех взятых в настоящее исследование препаратов, действующих в желательном направлении (увеличение СНС АД), анаприлин в дозе 40 мг, принимаемый вечером непосредственно перед депривацией сна, показал наибольший эффект, что связано с его сильным антигипертензивным эффектом, продолжающимся в течение ночных часов. Необходимо отметить, что при индивидуальном анализе более чем у половины обследованных лиц препарат не привел к повышению СНС АД, измененной депривацией ночного сна (то есть не вызвал снижения АД ночью). Причин здесь, видимо, две. Во-первых, у некоторых лиц степень воздействия депривации ночного сна в сторону повышения АД в ночные часы столь сильна, что она не корригировалась приемом анаприлина в указанной дозе. Во-вторых, рассматриваемое корригирующее действие имело место, но оно было недостаточно для повышения измененной депривацией сна СНС АД по сравнению с контрольными сутками с ночным сном.

Можно предположить, что в случае увеличения

дозы анаприлина (например, 40 мг перед депривацией ночного сна и 20 мг в середине ночи или просто разделения первой дозы по 20 мг перед депривацией и второй раз в середине ночи) желаемый атигипертензивный эффект будет иметь место, если не у всех, то у подавляющего большинства. Однако необходимо учитывать вероятность передозировки, то есть подход должен быть индивидуальным.

В целом полученные в исследовании данные соответствуют фармакокинетическим и фармакодинамическим особенностям изучаемых препаратов. При переносе данных, полученных при депривации ночного сна в условиях клиники, на лиц с АГ, работающих в ночные смены в естественных рабочих условиях, надо учитывать ряд моментов. Снижение АД в ночную смену до дневного уровня в большинстве случаев представляется целесообразным с нескольких позиций; значимое снижение может неблагоприятно отразиться на трудоспособности. Приходится учитывать также и то, что многие антигипертензивные препараты неблагоприятно действуют на профессионально важные качества водителей транспорта и лиц других операторских профессий. Анаприлин в средних дозах относится к классу приемлемых в данном случае препаратов [19].

Настоящее исследование не решает целого ряда вопросов особенностей приема антигипертензивных препаратов у лиц с АГ, работающих в ночные смены, однако оно в первые предлагает подходы к решению данной проблемы.

Выводы

1. Депривация ночного сна ведет к инверсии суточного ритма АД, то есть более высокому уровню давления в ночное время по сравнению с дневным, или, как минимум, уплощению его суточного профиля.
2. Дюрантный препарат из группы ингибиторов АПФ лизиноприл не влияет на измененный депривацией ночного сна суточный профиль АД.
3. β -блокатор короткого действия анаприлин, принимаемый в средней дозе перед депривацией ночного сна, в определенной мере может корригировать измененный депривацией суточный ритм АД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Алякринский Б.С. Закон циркадианности и проблемы десинхроноза // Проблемы хронобиологии, хронофармакологии и хрономедицины: Тез. докл. конф. «Хронобиология и хрономедицина». — Уфа: 1985. — Т. 1. — С. 6–7. / Alyakrinskiy B.S. The law of circadian rhythms and problems of desynchronosis // Abstract book «The problems of chronobiology, chronopharmacology and chronomedicine», conference «Chronobiology and chronomedicine». — Ufa: 1985. — Vol. 1. — P. 6–7 [Russian].
2. Гуменюк В.А., Доскин В.А. Биологические ритмы // В кн. «Малая медицинская энциклопедия»: в 6 т. АМН СССР / Гл. ред. В.И. Покровский. — М.: Советская энциклопедия, 1991. — Т. 1. — С. 237–239. / Gumenyuk V.A., Doskin V.A. Biological rhythms // Small Medical Encyclopedia [Malaya Meditsinskaya Entsiklopediya] / Ed. By V.I. Pokrovskiy. — Moscow: Soviet Encyclopedia, 1991. — Vol. 1. — P. 237–239 [Russian].
3. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. — М.: Медицина, 1992. — 256 с. / Dedov I.I., Dedov V.I. Biorhythms of hormones. — Moscow: Medicine, 1992. — 256 p. [Russian].
4. Шаварова Е.К., Муфтеева Э.Т., Кобалава Ж.Д. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: эволюция взглядов // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 315–319. / Shavarova E.K., Mufteeva E.T., Kobalava Z.D. Cardiovascular risk in patients with arterial hypertension: an evolution of views // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 315–319 [Russian].
5. Барбараш О.Л., Башева Л.И., Смакотина С.А. и др. Факторы сердечно-сосудистого риска у врачей различных специальностей // Кардиология. — 2008. — № 7. — С. 52–55. / Barabash O.L., Basheva L.I., Smakotkina S.A. et al. Cardiovascular risk factors in physicians of different specializations // Cardiology [Kardiologiya]. — 2008. — № 7. — P. 52–55 [Russian].
6. Yamasaki F., Schwartz J.E., Gerber L.M. et al. Impact of shift work and race/ethnicity on the diurnal rhythm of blood pressure and catecholamines // Hypertension. — 1998. — Vol. 32, № 3. — P. 417–423.
7. Цфасман А.З., Алпаев Д.В. Циркадная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни. — М.: Репроцентр М, 2011. — 144 с. / Tsfasman A.Z., Alpayev D.V. Circadian rhythms of arterial blood pressure in altered diurnal life pattern. — Moscow: Reprocentre M, 2011. — 144 p. [Russian].
8. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. — М.: Медицина, 1991. — 320 с. / Zaslavskaya R.M. Chronodiagnostics and chronotherapy of cardiovascular diseases. — Moscow: Medicine, 1991. — 320 p. [Russian].
9. Комаров Ф.И., Романов Ю.А., Моисеева Н.И. Хрономедицина — новое направление в медико-биологической науке и практике / Руководство — хронобиология и хрономедицина. — М.: Медицина, 1989. — С. 5–17. / Komarov F.I., Romanov Yu.A., Moiseyeva N.I. Chronomedicine, a novel trend in biological and medical science and practice. — Moscow: Medicine, 1989. — P. 5–17 [Russian].
10. Рапопорт С.И. Теоретические и прикладные проблемы хронобиологии и хрономедицины в работе проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАМН // Научн. труды VIII Междунаро. Конг. «Здоровье и образование в XXI веке. Концепции болезней цивилизации». 14–17 ноября 2007 г., РУДН. — М. — С. 536–548. / Rapoport S.I. Theoretical and practical problems of chronobiology and chronomedicine in the work of «Chronobiology and chronomedicine» commission of the Russian Academy of Science, RUDN // Moscow. — P. 536–548 [Russian].
11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД) // Системные гипертензии. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 1–3. / Chazova I.Ye., Ratova L.G. The role of diurnal blood pressure monitoring in evaluation of efficiency of antihypertensive therapy (The results of diurnal blood pressure monitoring in KLIP-AKKORD program) // Systemic Hypertensions [Sistemnye Gipertenzii]. — 2007. — Vol. 9, № 1. — P. 1–3 [Russian].
12. Цфасман А.З., Гутникова О.В., Атькова Е.О. Антигипертензивные препараты и психофизиологические качества водителей. — М.: Репроцентр М, 2005. — 165 с. / Tsfasman A.Z., Gutnikova O.V., At'kova Ye.O. Antihypertensive drugs and psychophysiological parameters of drivers. — Moscow: Reprocentre M, 2005. — 165 p. [Russian].
13. Rauchenzauner M., Ernst F., Hintringer F. et al. Arrhythmias and increased neuroendocrine stress response during physicians' night shifts: a randomized cross-over trial // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30, № 21. — P. 2606–2613.
14. Chau N.P., Mallion J.M., de Gaudemaris R. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in shift workers // Circulation. — 1989. — Vol. 80, № 2. — P. 341–347.
15. Horowitz T.S., Cade B.E., Wolfe J.M., Czeisler C.A. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work // Am J Physiol Endocrinol Metab. — 2001. — Vol. 281, № 2. — P. E384–E391.
16. Kitamura T., Onishi K., Dohi K. et al. Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension // J. Hum. Hypertens. — 2002. — Vol. 16, № 3. — P. 193–197.
17. Sternberg H., Rosenthal T., Shamiss A., Green M. Altered circadian rhythm of blood pressure in shift workers // J. Hum. Hypertens. — 1995. — Vol. 9, № 5. — P. 349–353.
18. Кулешова Э.В. Лекарственные формы и клинический эффект метопролола // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 262–267. / Kuleshova E.V. Formulation and effects of metoprolol // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 262–267 [Russian].
19. Sandberg S., Kohvakka A., Cordin A. Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers // J. Hypertens. — 1988. — Vol. 6, № 5. — P. 425–429.