

УДК 52-37:612.17:616-085



Р.М. Заславская



Т.Н. Жумабаева

Заславская Р.М.*,
Жумабаева Т.Н.**

Время-зависимые эффекты метапресс-ретарда у больных гипертонической болезнью II стадии

*Заславская Рина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист Института космических исследований РАН (Москва)

E-mail: rinazaslavskaya@mail.ru

**Жумабаева Тлеш Набиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики № 1 Западно-Казахстанского Государственного медицинского университета им. Марата Оспанова (Актобе, Казахстан)

E-mail: tnzumabayeva@mail.ru

В статье представлен анализ результатов время-зависимого эффекта бета-адреноблокатора пролонгированного действия метапресс-ретарда у больных гипертонической болезнью II стадии. В исследовании участвовали 38 больных, которые принимали препарат в 08.00 и 20.00 часов; по результатам их обследования были определены фармакодинамические реакции сердечнососудистой системы, вызванные метапрессом при его однократном приеме в разное время суток.

Ключевые слова: хронотерапия, хронофармакология, время-зависимые эффекты, гипертоническая болезнь, бета-адреноблокаторы, метапресс-ретард, косинор-анализ.

Проблема хронофармакологии включает в себя изучение изменчивости фармакологических и фармакокинетических показателей в зависимости от временного фактора. Особое значение приобретает хронотерапия, предусматривающая оптимизацию лечебного процесса путем снижения разовых, суточных, курсовых доз фармакологических препаратов, уменьшения выраженности побочных реакций при учете момента времени включения соответствующего препарата в лечебный процесс. В этой связи самого пристального внимания заслуживает общая концепция хронотерапии¹, согласно которой при обычной терапии равномерно повторяемое одинаковое лекарственное воздействие каждый раз вызывает разный эффект, вплоть до развития побочных реакций. При хронотерапии, когда препарат назначают в разных дозах на протяжении суток в зависимости от фаз биоритмов и хроночувствительности к нему, можно получить одинаковую желаемую реакцию без риска развития побочных эффектов. Учет биоритмов, фактора времени в диагностике (хронодиагностике), профилактике (хронопрофилактике), лечении (хронотерапии) должен привести к оптимизации лечебного процесса и обеспечить существенный прогресс в лечении заболеваний.

Целью работы являлось изучение время-зависимого эффекта бета-адреноблокатора пролонгированного действия метапресс-ретарда у больных гипертонической болезнью II стадии. Метапресс-ретард (фирма «TEVA», Израиль) – метопролол тартрат – является кардиоселективным бета-адреноблокатором пролонгированного действия, не обладающим внутренней симпатической активностью².

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были обследованы 38 больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, которые принимали метапресс-ретард в дозе 100 мг один раз в сутки. Эти больные были разделены на 2 рандомизированные группы по 19 больных в каждой. Одна группа принимала метапресс-ретард в 08.00, вторая группа – вечером в 20.00. Эти больные подвергались клинико-фармакологическим исследованиям с изучением параметров гемодинамики (систолического, диастолического артериального давления (САД, ДАД), среднего АД (АД_{ср.}) двойного произведения (ДП), числа сердечных сокращений (ЧСС)) до и в течение 12 часов через каждые 2 часа после приема метапресс-ретарда. Все боль-

¹ Halberg F., Kabat H.F., Klein P. "Chronopharmacology: A Therapeutic Frontier." *American Journal of Health-System Pharmacy* 37.1 (1980): 101–106; Halberg F. "Chronopharmacology and Chronotherapy." *Cellular Pacemakers*. Ed. D.O. Carpenter. New York: John Wiley and Sons Inc., 1982, pp. 261–297; Halberg F., Halberg E. "Chronopharmacology and Further Steps Toward Chronotherapy." *Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment*. New York: Raven Press, 1984, pp. 221–248; Lemmer B., Labrecque G. "Chronopharmacology and Chronotherapeutics: Definitions and Concepts." *Chronobiology International* 4.3 (1987): 319–329; Haus E., Nicolau G., Lakatua D. "Reference Values for Chronopharmacology." *Annual Review of Chronopharmacology* 4 (1988): 333–424; Reinberg A.E. "Concepts in Chronopharmacology." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 32.1 (1992): 51–66.

² Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Клиническая фармакология метопролола (корвитола). М.: Универсум Паблишинг, 1997. С. 32–40.

ные находились в режиме стационара с периодами бодрствования с 07.00 до 22.00 часов и сна с 22.00 до 07.00 часов. Обследуемые имели свободный двигательный режим и получали диету № 10 по Певзнеру: завтрак в 09.00, обед в 13.00, ужин в 19.00. Исследования и лечение больных проведены в кардиологическом отделении Актюбинской областной больницы. Изучали динамику САД, ДАД, АД_{ср.}, ЧСС 1 минуту, ударного и сердечного объема и индексов сердца (УО, УИ, МОС, СИ), общего и удельного периферического сопротивления сосудов (ОПСС, УПСС), полезной работы левого желудочка (А), мощности сокращения левого желудочка (МСЛЖ), фракция выброса крови из левого желудочка (ФВ), конечно-систолического размера (КСР), конечно-диастолического размера (КДР), а также конечно-систолического объема (КСО) и конечно-диастолического объема (КДО) коэффициента энергетических затрат миокарда ($K_{\text{рац.}}$) и двойного произведения (ДП) с применением эхокардиографического метода исследования (ЭхоКГ) на аппарате «Toshiba» (Япония) до и после курса лечения. Полученные данные по изучению параметров гемодинамики до и после курса терапии были подвергнуты математическому статическому анализу с помощью разностного метода вариационной статистики. Различия считали достоверными при P разности менее 0,05.

Среднее АД (АД_{ср.}) рассчитывали по формуле Н.Н. Савицкого:

$$\text{АД}_{\text{ср.}} = \text{САД} - \text{ДАД}/3 + \text{ДАД};$$

Коэффициент энергетических затрат миокарда ($K_{\text{рац.}}$):

$$K_{\text{рац.}} = \text{МСЛЖ}/\text{УОС (вт/мл)};$$

Двойное произведение (ДП):

$$\text{ДП} = \text{САД} \times \text{ЧСС}/100 \text{ (усл. ед).}$$

Кроме этого, данные клинико-фармакологических тестов в разное время суток и исследования параметров кровообращения до и после десятидневного лечения метапресс-ретардом были проанализированы по программе усредненно-группового косинор-анализа по Ф. Халбергу¹. При этом анализу были подвергнуты величины разности между исходными значениями каждого показателя гемодинамики и их максимальными отклонениями после однократного приема препарата до и после курса терапии в разные периоды суток.

Сущность метода косинор заключается в моделировании истинного биоритма косинусоиды, в оценке среднесуточного уровня изучаемых показателей: амплитуды, акрофазы колебаний методом наименьших квадратов. Среднесуточный уровень ритмов, или МЕЗОП (MESOR: midline estimating statistic of rhythm) равняется арифметической величине полученных данных в течение одного периода (за 24 час). Акрофаза ритма отражает меру отставания пика косинусоиды эталонного ритма. При изучении суточных ритмов в качестве эталонного ритма принимается ритм вращения Земли вокруг своей оси с условным эталоном времени акрофазы в 00.00 и 24.00 часа. Единицами измерения акрофазы являются единицы времени в часах, минутах или единицы измерения угла в градусах. Средняя амплитуда суточного ритма представляет собой величину разности между значениями максимального отклонения и МЕЗОРа аппроксимирующей косинусоиды. Единицами измерения амплитуды являются проценты по отношению к МЕЗОРу или оригинальные физиологические единицы². Аппроксимирующая изучаемого ритма кривая «Y» может быть представлена формулой:

$$Y = C_0 + C_x \cos (wt + j),$$

где C_0 – средний уровень, вокруг которого происходит колебания; C – амплитуда колебаний; t – время; j – акрофаза; w – угловая частота (величина, обратная периоду).

Косинор-анализ выполняется в два этапа. На первом этапе производится математическая обработка данных, полученных при визуальных исследованиях – косинор-анализа. На этом этапе определяется основные параметры каждого ритма в отдельности. Суть этого анализа состоит в том, что на основании косинусоид, присущих отдельным индивидуумам, находят усредненную косинусоиду, которая характерна для данной группы. Затем проводится векторное усреднение индивидуальных данных и определяется доверительные интервалы уровня: амплитуды и акрофазы суточных колебаний изучаемого показателя, в границах которых могут меняться параметры отдельных представителей групп³. Амплитуда и акрофаза ритма изображается графически на круге а виде вектора, исходящего из центра круга. Доверительные границы акрофазы обозначаются касательными к эллипсу, указывающему на достоверность ритма. Если эллипс не покрывает центр круга, то ритм с 24-часовым периодом считается достоверным на 95%, а если покрывает, – то недостоверным. В наших исследованиях определяли среднесуточный уровень показателей (МЕЗОП), среднюю амплитуду колебаний, акрофазу – время максимального значения показателя и его доверительные границы.

При анализе время-зависимого эффекта метапресс-ретарда учитывали следующие признаки:

1. Различие величины гипотензивного эффекта метапресс-ретарда при его применении в 08.00 и 20.00;
2. Различие механизмов обеспечения гипотензивного эффекта метапресс-ретарда при его применении в 08.00 и 20.00;
3. Различие направленности и степени выраженности изменений ЧСС, сердечного выброса, ОПС, ДП, МСЛЖ, полезной работы левого желудочка под влиянием метапресс-ретарда при его применении в 08.00 и 20.00.

¹ Halberg F. "Some Aspects of Biologic Data Analysis; Longitudinal and Transverse Profiles of Rhythms." *Circadian Clocks. Proceedings of the Feldafing Summer School*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1965, pp. 13–22; Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K., Halberg F. "Methods for Cosinor Rhythmometry." *Chronobiologia* 6 (1979): 305–323; Bingham C., Arboast B., Cornélissen G.C., Lee J.K., Halberg F. "Inferential Statistical Methods for Estimating and Comparing Cosinor Parameters." *Chronobiologia* 9 (1982): 397–439.

² Асланян Н.Л., Багдасарян Р.А., Шухян В.М., Ерицян Г.Ж. Методика исследования биологических ритмов в клинике: Методические рекомендации. Ереван. 1978. 20 с.; Ахметов К.Ж. Дифференцированный подход к разработке гемодинамических нормативов и его значение при лечении гипертонической болезни // *Здравоохранение Казахстана*. 1995. № 2. С. 36–38; Багдасарян Р.А., Асратян Д.Г. Косинор-анализ биологических ритмов: Методические рекомендации. Ереван. 1979. 23 с.; Багдасарян Р.А. Частотно-индивидуальный косинор-анализ. Частота биоритмов – критерий раннего выявления патологии: Методические рекомендации. Ереван, 1980. 28 с.; Багриновский К.А., Багинская НВ., Баженова А. Ф., Колпаков М.Г., Романюха А.А., Маркель А.Л. Математический анализ циркадианных систем организма на основании процедуры косинор // *Кибернетические подходы к биологии*. Новосибирск: Институт гидродинамики СО АМН СССР, 1973. С. 196–209.

³ Багдасарян Р.А., Асратян Д.Г. Указ. соч.; Багдасарян Р.А. Указ. соч.

Время-зависимые эффекты метапресс-ретарда при его приеме в 08.00 у больных ГБ II стадии

Результаты проведенных исследований по изучению гемодинамических эффектов под влиянием метапресс-ретарда в дозе 100 мг на протяжении 12 часов позволили установить наличие выраженного отрицательного хронотропного, гипотензивного действия этого препарата при его приеме в 08.00.

Таблица 1

Влияние на показатели гемодинамики метапресс-ретарда при его приеме в 08.00 у больных ГБ II стадии (через каждые 2 часа после приема препарата в 08.00)

Время	Показатели							
	ЧСС	САД	ДАД	АДср.	ДП	Крац	А	Ve
08.00	69,42 ± 1,36	166,84 ± 4,77	102,11 ± 2,42	122,63 ± 2,82	115,45 ± 3,55	0,059 ± 0,003	0,080 ± 0,005	167,55 ± 7,80
10.00	61,95 ± 1,90 p ≤ 0,0002	151,58 ± 4,09 p ≤ 0,0005	97,37 ± 1,97 p ≤ 0,0009	114,38 ± 2,58 p ≤ 0,0009	94,16 ± 4,28 p ≤ 0,0001	0,053 ± 0,02 p ≤ 0,01	0,076 ± 0,005	166,44 ± 7,52
12.00	59,32 ± 1,65 p ≤ 0,0001	147,11 ± 4,42 p ≤ 0,0005	93,47 ± 2,11 p ≤ 0,0009	111,6 ± 2,84 p ≤ 0,0008	87,26 ± 1,55 p ≤ 0,0001	0,054 ± 0,002 p ≤ 0,01	0,071 ± 0,005 p ≤ 0,01	166,41 ± 6,78
14.00	59,74 ± 1,85 p ≤ 0,0006	143,68 ± 4,29 p ≤ 0,0001	91,84 ± 2,39 p ≤ 0,0001	109,12 ± 2,99 p ≤ 0,0002	85,75 ± 3,47 p ≤ 0,0001	0,055 ± 0,002 p ≤ 0,06	0,072 ± 0,006 p ≤ 0,1	170,94 ± 8,41
16.00	58,32 ± 1,42 p ≤ 0,0001	139,47 ± 3,76 p ≤ 0,0001	89,74 ± 2,05 p ≤ 0,0001	106,49 ± 2,62 p ≤ 0,0001	81,36 ± 2,88 p ≤ 0,0001	0,051 ± 0,002 p ≤ 0,007	0,072 ± 0,004 p ≤ 0,01	180,58 ± 7,39 p ≤ 0,01
18.00	58,00 ± 1,44 p ≤ 0,0001	140,42 ± 4,66 p ≤ 0,001	95,26 ± 2,28 p ≤ 0,0006	113,26 ± 1,09 p ≤ 0,0008	86,39 ± 3,73 p ≤ 0,0001	0,054 ± 0,002 p ≤ 0,05	0,078 ± 0,005 p ≤ 0,05	177,68 ± 9,09 p ≤ 0,1
20.00	59,1 ± 1,52 p ≤ 0,0001	150,53 ± 4,24 p ≤ 0,001	95,26 ± 2,02 p ≤ 0,002	111,68 ± 2,59 p ≤ 0,001	88,61 ± 3,23 p ≤ 0,001	0,054 ± 0,002 p ≤ 0,02	0,076 ± 0,004 p ≤ 0,2	173,63 ± 8,01 p ≤ 0,01

Как видно из данных, представленных в таблице № 1, урежение ЧСС выявлено через 2 часа после приема метапресс-ретарда, возрастает к 18.00 и сохраняется до 20.00. Снижение САД, ДАД, АДср., регистрируется через каждые 2 часа после приема метапресс-ретарда, нарастает к 16.00, а затем степень гипотензивного действия немного уменьшается к 18.00 и 20.00. Однако уровень САД, ДАД, АДср. остается ниже исходного. Гипотензивное действие метапресса реализуется преимущественно за счет отрицательного хронотропного эффекта этого селективного бета-адреноблокатора. Полезная работа левого желудочка (А) существенно снижалась через 4 и 6 часов после приема метапресса. В остальные периоды времени снижение этого показателя было недостоверным. Объемная скорость выброса крови из левого желудочка (Ve) статически достоверно повышалась в 16.00 и в 18.00 (p ≤ 0.02 и ≤ 0.01). В остальные периоды наблюдения статически достоверного снижения Ve не отмечалось. Крац, уменьшался на протяжении 12 часов исследования. Обращает на себя внимание существенное снижение энергетических затрат миокарда, по данным изучения ДП. Этот эффект начинался через 2 часа после приема метапресса с его максимумом через 8 часов после приема препарата. В последующем эффект был несколько слабее, однако ДП оставался существенно ниже своего исходного значения.

Время-зависимые эффекты метапресс-ретарда при его приеме в 20.00 у больных ГБ II стадии

Эта серия исследований параметров гемодинамики была проведена в группе 19-ти больных ГБ II стадии до и через каждые 2 часа после приема метапресса на протяжении 12 часов. Результаты исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние на показатели гемодинамики метапресс-ретарда при его приеме в 20.00 у больных ГБ II стадии (через каждые 2 часа после приема препарата в 20.00)

Время	Показатели						
	ЧСС	САД	ДАД	АДср.	А	Ve	ДП
20.00	70,63 ± 2,02	170,53 ± 5,79	102,63 ± 2,42	125,26 ± 2,82	0,078 ± 0,004	169,36 ± 7,66	121,38 ± 6,65
22.00	62,84 ± 1,48 p ≤ 0,1	156,84 ± 4,94	98,42 ± 2,39 p ≤ 0,01	117,23 ± 2,98 p ≤ 0,1	0,071 ± 0,005	167,59 ± 9,06 p ≤ 0,2	98,52 ± 3,88 p ≤ 0,2
24.00	59,16 ± 1,58 p ≤ 0,05	152,63 ± 4,70	96,84 ± 2,36 p ≤ 0,07	115,44 ± 2,78	0,074 ± 0,004	171,15 ± 8,85 p ≤ 0,08	90,50 ± 3,74 p ≤ 0,1
02.00	60,16 ± 1,67 p ≤ 0,08	154,74 ± 4,43	98,42 ± 2,58 p ≤ 0,02	117,19 ± 3,05 p ≤ 0,1	0,078 ± 0,005	173,38 ± 9,24 p ≤ 9,08	93,24 ± 3,48 p ≤ 0,2
06.00	58,32 ± 1,30	156,84 ± 4,41	98,16 ± 1,79 p ≤ 0,3	117,72 ± 2,44	0,075 ± 0,004 p ≤ 0,3	165,96 ± 9,63 p ≤ 0,1	91,59 ± 3,35
08.00	60,11 ± 1,59 p ≤ 0,1	152,61 ± 4,93	96,05 ± 2,34 p ≤ 0,2	114,91 ± 3,01	0,071 ± 0,005	168,07 ± 8,26	92,14 ± 3,83 p ≤ 0,2

Как видно из представленных в таблице 2 данных, отрицательный хронотропный эффект выявляется достоверно через 4 часа после приема метапресса. Этот эффект ослабевал к 6-ти часам и, в особенности к 8 часам утра следующего дня. Однако уровень ЧСС через 12 часов оставался более низким, чем исходный. Гипотензивный эффект метапресса при его приеме в 20.00 был менее выражен, чем при его приеме 08.00. Снижение САД обнаруживалось во все часы наблюдения, однако это снижение оказалось статически недостоверным. Более достоверным было снижение ДАД. Оно начиналось через 2 часа после приема метапресса и обнаруживалось до 02.00. В дальнейшем в 06.00, 08.00 это снижение было статически незначимым. АДср. имело лишь тенденцию к снижению. В течение 12 часов достоверного снижения

АД_{ср.} не наблюдалось. V_e несущественно повышалось в 24.00 и в 02.00 и в остальные периоды суток динамика V_e была недостоверной. Также недостоверным оказались изменения А, ДП под влиянием метапресса, принятого в 20.00

На ЭхоКГ по данным УОС отмечается отсутствие отрицательного инотропного действия метапресса в динамике при его приеме 08.00. Это может свидетельствовать не в пользу роли УОС, а за счет отрицательного хронотропного эффекта в реализации гипотензивного действия данного препарата. Отчетливо выявляется снижение МОС, СИ за счет урежения ЧСС. При приеме метапресс-ретарда в 20.00 отмечалось его отрицательное хронотропное и гипотензивное действие. Снижение САД и АД_{ср.} на 6,6% происходило как за счет урежения ЧСС, так и уменьшения ОПС на 11%. Следует отметить различие гемодинамического обеспечения гипотензивного эффекта метапресса утром и вечером. При приеме этого препарата в 08.00 отмечалось более выраженное отрицательное хронотропное действие метапресса за счет урежения ЧСС на 25%, тогда как при приеме его в 20.00 урежения ЧСС составляло лишь 14%. Снижение САД при приеме метапресса в 08.00 составляло 13%, а при приеме его в 20.00 САД снизилось лишь на 6,6%.

Заключение

В результате проведенной серии клинико-фармакологических проб с кардиоселективным бета-адреноблокатором пролонгированного действия метапресс-ретардом у 38 больных в шести разных периодах времени суток было выявлено, что бета-адреноблокатор пролонгированного действия вызывает время-зависимые эффекты. Они проявляются в неодинаковой степени выраженности отрицательного хронотропного и гипотензивного эффектов. Кроме того, обращают на себя внимание нередко противоположно направленные гемодинамические сдвиги, вызванные приемом метапресса в разное время суток. Это положение справедливо в отношении влияния метапресса на периферическое сопротивление, инотропную функцию сердца. В связи с этим и реализация гипотензивного действия данного препарата в определенное время суток обуславливается только отрицательным хронотропным эффектом, а в другие периоды времени снижение уровня артериального давления было обусловлено как урежением ЧСС, так и снижением ОПС и ФВ. Изменчивость реакции сердца и сосудов при воздействии метапресса в разное время суток, по-видимому, обусловлена наличием циркадианного ритма чувствительности отдельных параметров гемодинамики к кардиоселективному бета-адреноблокатору. Последний может быть связан, в свою очередь, с циркадианным ритмом бета-адренорецепторов органов-мишеней (сердца и сосудов) и воздействием бета-адреноблокаторов в разные фазы циркадианного ритма этих рецепторов. Это положение определяет разную степень выраженности и неодинаковую направленность реакции ЧСС, САД, ДАД, АД_{ср.}, ОПС и сердечного выброса у больных ГБ II стадии.

Наличие время-зависимого эффекта метапресса у больных ГБ II стадии проявлялось в более выраженной и длительной отрицательной роли хронотропного действия в осуществлении гипотензивного эффекта и уменьшении энергетических затрат миокарда под влиянием метапресса при его приеме утром (08.00). Эти эффекты были значительно менее выражены при приеме препарата в 20.00, чем в 08.00. Полученные данные позволяют рекомендовать больным ГБ II стадии применение селективного бета-адреноблокатора пролонгированного действия метапресс-ретарда утром (08.00).

ЛИТЕРАТУРА

1. Асланян Н.Л., Багдасарян Р.А., Шухян В.М., Ерицян Г.Ж. Методика исследования биологических ритмов в клинике: Методические рекомендации. Ереван. 1978. 20 с.
2. Ахметов К.Ж. Дифференцированный подход к разработке гемодинамических нормативов и его значение при лечении гипертонической болезни // Здравоохранение Казахстана. 1995. № 2. С. 36–38.
3. Багдасарян Р.А. Частотно-индивидуальный косинор-анализ. Частота биоритмов – критерий раннего выявления патологии: Методические рекомендации. Ереван, 1980. 28 с.
4. Багдасарян Р.А., Асратян Д.Г. Косинор-анализ биологических ритмов: Методические рекомендации. Ереван. 1979. 23 с.
5. Багриновский К.А., Багинская Н.В., Баженова А.Ф., Колпаков М.Г., Романюха А.А., Маркель А.Л. Математический анализ циркадианных систем организма на основании процедуры косинор // Кибернетические подходы к биологии. Новосибирск: Ин-т гидродинамики СО АМН СССР, 1973. С. 196–209.
6. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Клиническая фармакология метопролола (корвитола). М.: Универсум Паблишинг, 1997. 47 с.
7. Bingham C., Arbogast B., Cornélissen G.C., Lee J.K., Halberg F. "Inferential Statistical Methods for Estimating and Comparing Cosinor Parameters." *Chronobiologia* 9 (1982): 397–439.
8. Halberg F. "Chronopharmacology and Chronotherapy." *Cellular Pacemakers*. Ed. D.O. Carpenter. New York: John Wiley and Sons Inc., 1982, pp. 261–297.
9. Halberg F. "Some Aspects of Biologic Data Analysis; Longitudinal and Transverse Profiles of Rhythms." *Circadian Clocks. Proceedings of the Feldafing Summer School*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1965, pp. 13–22.
10. Halberg F., Halberg E. "Chronopharmacology and Further Steps Toward Chronotherapy." *Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment*. New York: Raven Press, 1984, pp. 221–248.
11. Halberg F., Kabat H.F., Klein P. "Chronopharmacology: A Therapeutic Frontier." *American Journal of Health-System Pharmacy* 37.1 (1980): 101–106.
12. Haus E., Nicolau G., Lakatua D. "Reference Values for Chronopharmacology." *Annu. Rev. Chronopharm.* 4 (1988): 333–424.
13. Lemmer B., Labrecque G. "Chronopharmacology and Chronotherapeutics: Definitions and Concepts." *Chronobiology International* 4.3 (1987): 319–329.
14. Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K., Halberg F. "Methods for Cosinor Rhythmometry." *Chronobiologia* 6 (1979): 305–323.
15. Reinberg A.E. "Concepts in Chronopharmacology." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 32.1 (1992): 51–66.

Цитирование по ГОСТ Р 7.0.11—2011:

Заславская, Р. М., Жумабаева, Т. Н. Время-зависимые эффекты метапресс-ретарда у больных гипертонической болезнью II стадии / Р.М. Заславская, Т.Н. Жумабаева // Пространство и Время. — 2015. — № 3(21). — С. 338—341.
Стационарный сетевой адрес: адрес: 2226-7271provр_st3-21.2015.102.