

## INFLUENCE OF CHRONOTHERAPY WITH DIFFERENT ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ON CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PATTERN

V.M. Gorbunov\*, E.Yu. Fedorova, A.D. Deev, O.Yu. Isaikina, V.G. Belolipetskaya, E.A. Zhabina

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

### Influence of chronotherapy with different antihypertensive drugs on circadian blood pressure pattern

V.M. Gorbunov\*, E.Yu. Fedorova, A.D. Deev, O.Yu. Isaikina, V.G. Belolipetskaya, E.A. Zhabina  
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

**Aim.** To determine the value of different blood pressure (BP) measurement methods for arterial hypertension (HT) chronotherapy efficacy assessment.

**Material and methods.** Two similar open, randomized, cross-over studies (morning vs evening intake) were carried out. Duration of the initial wash-out period was 2 weeks; duration of both treatment courses – 3 weeks; the interval between courses – 1 week. Only patients with stable HT (mean day-time BP > 135/85 mm Hg) were included. Ambulatory BP monitoring (ABPM) was carried out prior to treatment and at the end of both treatment courses. The patients performed home BP monitoring (HBPM) throughout the study. Pharmacokinetics of verapamil (n=14, mean daily dose – 240.0±16.3 mg) was studied to assess compliance with verapamil therapy. In ramipril trial (n=30) its mean daily dose was 8.9±0.7 mg. The following main ABPM variables were analyzed: ABPM means and variability, maximal and minimal values, nocturnal BP fall, parameters of Fourier transformation and smoothness index. The morning and evening BP means and morning BP surge (morning – evening BP) were assessed by HBPM. Student's t-value and Mahalanobis distance were used to evaluate individual value of each variable ("morning" vs "evening" effect). This analysis was first done separately for each trial. After that, combined data were analyzed.

**Results.** Overall antihypertensive effect was more intense with morning ramipril (p<0.05) intake and evening verapamil intake. The t-values ranged 2.2-2.3 for nocturnal BP fall; 2.0-2.1 for night-time BP variability; 3.8-4.3 for morning BP surge. The t-values of office and 24-hour BP were low (0.2-1.7).

**Conclusion.** Morning BP surge based on HBPM is a good instrument for chronotherapy effect assessment. Evening administration of antihypertensive drugs causes nocturnal BP fall shift towards "dipper" status.

**Key words:** arterial hypertension, chronotherapy, ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, Fourier transformation.

**Rational Pharmacother. Card.** 2011;7(1):6-18

### Влияние хронотерапии различными антигипертензивными препаратами на суточный профиль артериального давления

В.М. Горбунов\*, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, О.Ю. Исайкина, В.Г. Белолипецкая, Е.А. Жабина  
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

**Цель.** Определить информативность различных методов измерения артериального давления (АД) в оценке эффективности хронотерапии артериальной гипертензии (АГ).

**Материал и методы.** Были проведены два однотипных открытых рандомизированных перекрестных исследования (сравнение эффектов утреннего и вечернего назначения). Продолжительность начального периода отмены препаратов составляла 2 нед; обоих курсов лечения – 3 нед; контрольного периода между курсами – 1 нед. Включали только больных стабильной АГ (среднее дневное АД > 135/85 мм рт.ст.). Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли до лечения и в конце каждого из курсов лечения. В течение всего срока наблюдения пациенты выполняли самоконтроль АД (СКАД). В исследовании верапамила (n=11, средняя доза – 240,0±16,3 мг) проводили оценку приверженности лечению с помощью изучения фармакокинетики препарата. В исследовании рамиприла (n=24) средняя доза составила 8,9±0,7 мг. Анализировали следующие основные показатели СМАД: средние значения и вариабельность, максимумы, минимумы, степень ночного снижения (СНС) АД, параметры анализа Фурье, индекс сглаживания. Средние утренние и вечерние уровни и величину утреннего подъема (ВУП) АД оценивали на основании СКАД. Индивидуальную информативность («утро» vs «вечер») каждого показателя оценивали с помощью расстояния Махаланобиса и t-критерия Стьюдента. Анализ вначале был проведен отдельно для каждого исследования. Затем был проведен объединенный анализ.

**Результаты.** Общий антигипертензивный эффект был предпочтительнее при утреннем назначении рамиприла (p<0,05) и вечернем назначении верапамила. Значения t-критерия составили 2,2-2,3 для СНС АД, 2,0-2,1 для ночной вариабельности АД, 3,8-4,3 для ВУП АД. Отмечены низкие величины t-критерия для 24-часового и офисного АД (0,2-1,7).

**Заключение.** Расчет ВУП на основании СКАД является высокоинформативным методом оценки эффективности хронотерапии АГ. Характерным результатом вечернего назначения антигипертензивных препаратов является сдвиг СНС АД в сторону состояния «диппер».

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хронотерапия, суточное мониторирование артериального давления, самоконтроль артериального давления, анализ Фурье.

**РФК 2011;7(1):6-18**

\*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): Vgorbunov@gnicpm.ru

Today chronotherapy of arterial hypertension (HT), i.e. search of optimal time-schemes for antihypertensive drugs (AHD) administration considering circadian rhythms, becomes more popular. Some facts prove that nontraditional therapy (especially night AHD intake) increases efficacy of drugs compared with traditional therapy (morning intake) [1]. The ongoing study MAPEC [2] discloses direct relation between cardiovascular mortality and a type of the circadian blood pressure (BP) pattern during treatment.

В настоящее время все большее внимание привлекает метод хронотерапии артериальной гипертензии (АГ) – поиск оптимальных временных схем приема антигипертензивных препаратов (АГП) с учетом суточных ритмов организма и его чувствительности к терапевтическим воздействиям. Имеются доказательства того, что нетрадиционное назначение АГП, особенно на ночь, может быть более эффективным по сравнению с их традиционным (утренним) приемом [1]. Согласно данным

### Author information:

**Vladimir M. Gorbunov** - Ph.D., MD, Head of Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods Application in Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

**Elena Yu. Fedorova** - Ph.D., MD, Researcher of the same Laboratory

**Alexander D. Deev** - Ph.D., Head of Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine

**Olesya Yu. Isaikina** - Ph.D., MD, Researcher of Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods Application in Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

**Vera G. Belolipetskaya** - Ph.D., Head of Laboratory of Pharmacokinetics, State Research Center for Preventive Medicine

**Elena A. Zhabina** - Junior Researcher of the same Laboratory

### Сведения об авторах:

**Горбунов Владимир Михайлович** – д.м.н., руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

**Федорова Елена Юрьевна** – к.м.н., н.с. той же лаборатории

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.м.н., заведующий лабораторией биostatистики ГНИЦ ПФ

**Исайкина Олеся Юрьевна** – к.м.н., н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

**Белолипецкая Вера Геннадьевна** – к.б.н., руководитель лаборатории фармакокинетики ГНИЦ ПМ

**Жабина Елена Александровна** – м.н.с. той же лаборатории

However the problem of implementation of this approach in HT treatment is still unsolved. Data about how different time of AHD intake (in particular, calcium channel blockers (CCB)) influences circadian BP pattern are contradictory. Principles of data analysis of the ambulatory BP monitoring (ABPM) developed in detail at present, and its ability to assess the efficacy of antihypertensive therapy is well known. There are no systematized data about real value of different indices of ABPM in HT chronotherapy. Home BP monitoring (HBPM) is more available and thus perspective. It is very difficult to control patients' compliance with the prescribed treatment time-schemes, which is another serious problem. Pharmacokinetics study (PKS) could be rather informative in this case, however, we are not aware of any works where PKS and ABPM were conducted simultaneously.

The aim of the study to evaluate informativity of different blood pressure (BP) measurement methods for HT chronotherapy efficacy assessment.

## Material and methods

One-type open comparative randomized crossover studies of two AHD (prolonged form of verapamil and ramipril) were conducted. In the first study pharmacokinetics curves were estimated to control patients' compliance with a prescribed mode of AHD intake. These data were published earlier [3].

Inclusion criteria:

- age of patients – 31-80 years;
- grade 1-2 HT;
- stable form of HT verified by ABPM (average daytime values of systolic BP (sBP)  $\geq 135$  mm Hg and/or of diastolic BP (dBP)  $\geq 85$  mm Hg);
- informed consent of a patient.

Exclusion criteria:

- grade 3 HT;
- contraindications to studied drugs;
- low treatment compliance; a day regime which does not allow to analyze properly the circadian BP pattern;
- secondary HT;
- severe heart rate disorders;
- concomitant diseases which require permanent medical therapy.

## Study protocol

Patients included into the first study received verapamil (Isoptin SR, Abbott), and patients included into the second one – ramipril (Hartil, Egis). PKS was only conducted for verapamil. AHD were canceled two weeks before inclusion into the study. After that baseline ABPM was carried out. A patient was included into the study based on ABPM results. The study consisted of two 3-week periods of monotherapy and a 7-day "control" period between these two treatment courses. Each patient was randomly assigned to receive verapamil (120-240 mg/day) either in the morn-

prolonging of the study in the present time of research. MAPEC [2], there is a direct connection between mortality from cardiovascular complications (CCO) and the type of daily curve of arterial pressure (AD) on the background of treatment.

However, at the present time many unresolved problems, related to the use of this approach in the treatment of AH. Data on the influence of the daily profile of AD on the assignment of treatment at different times of the day of a series of AH (in particular, antagonists of calcium (AK)) are contradictory. At the present time, the principles of analysis of the daily monitoring of arterial pressure (СМАД), which are well known, are used in the evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. However, there are no systematized data on the objective value of different indicators of СМАД in the chronotherapy of AH. Attracting attention is also the use of a more accessible method of self-control of AD (СКАД). A serious problem is also the control of adherence of patients to the prescribed chronotherapeutic treatment scheme. Very informative in this regard could be a pharmacokinetic study (ФКИ). However, we are not aware of any works where ФКИ and СМАД were conducted simultaneously.

The aim of the study is to determine the informativity of different methods of AD measurement in the evaluation of the effectiveness of AH chronotherapy.

## Material and methods

*Характеристика материала.* Проведены однотипные открытые сравнительные рандомизированные перекрестные исследования двух АГП: пролонгированной формы верапамила и рамиприла. В первом из исследований соблюдение больными предписанного режима приема АГП контролировалось изучением фармакокинетических кривых. Эти данные опубликованы нами ранее [3].

Критерии включения:

- возраст больных 31-80 лет;
- АГ 1-2 степени;
- стабильный характер АГ, верифицированный с помощью СМАД (усредненные дневные величины систолического АД (САД)  $\geq 135$  мм рт.ст. и /или диастолического АД (ДАД)  $\geq 85$  мм рт.ст.);
- наличие информированного согласия пациента.

Критерии исключения:

- АГ 3 степени;
- противопоказания к приему изучаемых препаратов;
- низкая приверженность лечению; режим дня, затрудняющий анализ суточного профиля АД;
- симптоматическая АГ;
- серьезные нарушения сердечного ритма;
- сопутствующие заболевания, требующие посто-

ing or in the evening. If antihypertensive effect was insufficient (office BP  $\geq$  140/90 mm Hg) after 10 days of treatment AHD dose was increased up to 240-360 mg/day. At the end of the first treatment course 24-hour ABPM and PKS were carried out simultaneously in hospital [3]. After PKS prescribed treatment was abolished for 7 days; then each patient received verapamil at different time of the day compared with the first course (morning  $\leftrightarrow$  evening). Three weeks later ABPM and PKS were repeated. Throughout the study patients performed HBPM.

Design of ramipril study was similar, but without PKS. The initial dose of 2.5-5.0 mg was increased up to 10 mg if necessary.

Office BP was measured at each visit by a physician with a standard aneroid manometer with 2 mm Hg accuracy after 15-minute rest, sitting, three times with one-minute interval.

ABPM was fulfilled with portable system of BP measurement (models 90207 and 90217, Spacelabs Medical, USA) programmed to measure BP level every 15 minutes at daytime (7:00 – 23:00) and every 30 minutes at nighttime (23:00 – 7:00). Every patient received three ABPMs, a detailed diary was kept during each of them, and it was used later to estimate BP circadian rhythm indices. During in-hospital ABPM patients were recommended to keep an activity similar to ambulatory conditions.

HBPM was carried out with automatic electronic tonometer (AND UA-767PC, JAPAN) which complied with international standards of accuracy and was provided with the memory function. BP was measured after 10-minute rest, sitting, three times with 1-2-minute interval in the morning (before breakfast) and in the evening (before going to bed) throughout the study.

## Statistic analysis

First stage included preliminary analysis of ABPM and HBPM results. Initial ABPM and HBPM results were not edited. After that all results were put together.

**Preliminary analysis.** ABPM results were processed with SAS system [4] and with special statistic software packages ABPM-FIT and CV-SORT [5], which allowed to calculate circadian BP indices, to plot 24-hours curves and to apply some other functions.

The following groups of ABPM indices were estimated (about 500 characteristics):

- BP means and their analogs;
- BP circadian rhythm indices:
  - Nocturnal BP fall (%) was calculated as:  $(BP_d - BP_n) / BP_d \times 100\%$ ; day and night periods duration was determined on the basis of patient's diary;
  - Amplitude and phase characteristics were analyzed by Fourier transformation. Special characteristics were estimated: 24- and 12-hour amplitudes and acrophases, and "percent of rhythm" index, which

янной медикаментозной терапии.

## Протокол исследования

Пациенты, включенные в первое исследование, получали препарат верапамил (Изоптин СР, Abbott), участники второго исследования – рамиприл (Хартил, Egis). ФКИ выполнялось только при изучении верапамила. За 2 нед до включения пациентов в исследование отменялись АГП, после чего проводилось исходное СМАД. На основании полученных результатов делалось заключение о возможности включения пациента в исследование, которое состояло из двух 3-недельных периодов монотерапии и 7-дневного «контрольного» периода в промежутке между двумя курсами лечения. Сначала каждому пациенту назначался верапамил в дозе 120-240 мг/сут. Время приема препарата (утром или вечером) устанавливалось методом случайных чисел. После 10 дней терапии при недостаточном антигипертензивном эффекте (клиническое АД (АДкл)  $\geq$  140/90 мм рт.ст.) доза АГП увеличивалась до 240-360 мг/сут. В конце первого курса лечения в условиях стационара в течение суток одновременно выполнялись повторное СМАД и ФКИ [3]. После окончания ФКИ пациентам на 7 сут отменялась ранее назначенная терапия, после чего каждый пациент принимал верапамил в другое время (утром  $\leftrightarrow$  вечером) по сравнению с первым курсом. Через 3 недели повторно проводились СМАД и ФКИ. На протяжении всего исследования пациенты проводили СКАД.

Схема исследования рамиприла была аналогичной, но без выполнения ФКИ. Исходная доза рамиприла 2,5-5 мг при необходимости увеличивалась до 10 мг.

Клиническое АД (АДкл) измеряли стандартным aneroidным сфигмоманометром с точностью до 2 мм рт.ст. в положении сидя после 15 мин отдыха 3 раза с интервалами 1 мин при каждом посещении врача.

СМАД осуществлялось с помощью портативной системы регистрации АД (модели 90207 и 90217, Spacelabs Medical, США), запрограммированной на измерение уровня АД в дневное время (7:00-23:00) каждые 15 мин, в ночное время (23:00-7:00) каждые 30 мин. У всех пациентов были выполнены 3 СМАД, во время которых больные вели подробный дневник, использовавшийся при анализе характеристик суточного ритма АД. Во время проведения СМАД в стационаре пациентам был рекомендован режим активности, максимально приближенный к амбулаторному.

СКАД выполнялся с помощью соответствующего международным стандартам точности автоматического электронного тонометра (AND UA-767PC, JAPAN), снабженного функцией памяти. АД измерялось после 10 мин отдыха 3 раза в положении сидя на рабочей руке с 1-2-минутными интервалами утром после пробуждения (до завтрака) и вечером перед сном в течение всего периода исследования.

explains how well Fourier fit describes the overall variation of data.

- Real maximal and minimal BP values and those predicted by the Fourier analysis and time of their emergence.
- BP variability as standard deviation of mean values.
- Index of homogeneity of antihypertensive effect - «smoothness index» (SI) – was determined as a reciprocal of hourly drug effects variations coefficient [6]. HBPM indices:
  - mean values in the morning and in the evening;
  - relative “24-hour value” of the same indices (half-sum of average morning and evening indices);
  - relative morning BP surge – the difference between morning and evening HBPM indices.

**Compilation of the results.** Standard statistic methods were applied: calculation of mean values, and standard errors ( $M \pm m$ ). Significance of differences was determined by Student’s t-test (two-tailed and paired). Dispersion-covariance analysis was performed using PROC GLM, PROC LOGISTIC and MIXED procedures.

We also used special method “Mahalanobis distance” [7] to evaluate possibility to distinguish two data classes by different BP indices (in this context – effects of the morning vs evening AHD intake). Variables were ranged according to t-values.

## Results

### Results of verapamil study

The mean age of 26 patients included into the study was  $58.7 \pm 2.2$  years. Eleven patients completed the study (4 men and 7 women; the mean age  $60.0 \pm 1.9$  years). Reasons for exclusion ( $n=15$ ) were: patients withdrawal ( $n=4$ ), side effects of the drug ( $n=6$ ); insufficient antihypertensive effect of monotherapy ( $n=4$ ); impossibility of PKS ( $n=1$ ).

The baseline dose of verapamil was  $207.3 \pm 17.0$  mg/day, at the end of the study –  $240.0 \pm 16.3$  mg/day. Initial ambulatory BP levels did not distinguish significantly between groups of patients, who started verapamil intake in the morning or in the evening.

Significant antihypertensive effect was only achieved with evening administration of the drug (Table 1). Office BP assessment did not show any differences in efficacy of different modes of verapamil administration. Only HBPM results revealed significant differences in antihypertensive effect – decrease in morning BP was more potent with evening administration of the drug. Verapamil demonstrated significant negative chronotropic effect which was more intense with morning administration. Both regimes of verapamil intake did not influence significantly the circadian BP rhythm (Table 2, Fig. 1). Significant shift of 12-hour BP acrophases to later time with evening drug administration was the exclusion. Antihypertensive treatment with verapamil modified some additional ABPM indices (Table 2).

## Статистический анализ

На первом этапе был выполнен предварительный анализ результатов СМАД и СКАД. Оригинальные данные СМАД и СКАД не редактировались. На втором этапе проводилось обобщение результатов.

**Предварительный анализ результатов.** Для предварительного анализа результатов СМАД наряду с системой SAS [4] использовались специальные статистические пакеты ABPM-FIT и CV-SORT [5], обеспечивающие вычисление характеристик суточного профиля АД и ряд других функций, в том числе построение 24-часовых кривых.

Изучались следующие группы показателей СМАД (около 500 характеристик):

- усредненные показатели АД и их аналоги;
- показатели суточного ритма АД:
  - о степень ночного снижения (СНС) АД (%) вычисляли по формуле:  $((АД_{дн} - АД_{ноч}) / АД_{дн}) \times 100\%$ ;
  - продолжительность дневного и ночного периодов определяли на основании дневника пациента;
  - о анализ амплитудных и фазных характеристик проводили с помощью метода Фурье. Оценивались специальные характеристики: 24- и 12-часовые амплитуды и акрофазы, а также показатель «процент ритма», показывающий, насколько хорошо модель анализа Фурье описывает вариабельность данных;
- фактические и предсказанные с помощью анализа Фурье максимальные и минимальные значения АД и время их возникновения;
- вариабельность АД как стандартное отклонение от средних величин;
- показатель равномерности антигипертензивного эффекта – индекс сглаживания (ИС; «smoothness index») определяли как величину, обратную коэффициенту вариации почасовых эффектов препарата [6].

Показатели СКАД:

- средние показатели для утреннего и вечернего периодов;
- условное «24-часовое значение» для тех же показателей (полусумма усредненных утренних и вечерних показателей);
- условная величина утреннего подъема АД (ВУП) – разность усредненных утренних и вечерних показателей СКАД.

**Обобщение результатов.** Применялись стандартные статистические методы: вычисление средних, стандартных ошибок ( $M \pm m$ ), достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента (двухвыборочного и парного). Проводился дисперсионно-ковариационный анализ с использованием процедур PROC GLM, PROC LOGISTIC и MIXED.

**Table 1. / Таблица 1. Influence of verapamil on office BP, ABPM and HBPM indices after morning and evening drug administration (M±m) / Влияние верапамила на показатели АДкл, СМАД и СКАД при утреннем и вечернем назначении препарата (M±m)**

Indices/ Показатели	Baseline/ Исходно	Morning/ Утро	Evening/ Вечер
<b>Office BP results/По результатам измерения АДкл</b>			
sBP, mm Hg/САД, мм рт.ст.	147.8±2.3	140.0±4.1	135.9±4.1*
dBp, mm Hg/ДАД, мм рт.ст.	91.9±1.2	84.9±2.2	85.7±2.1*
HR, beats per min/ ЧСС, уд/мин	73.5±1.1	70.5±1.9	70.4±2.0
<b>ABPM results/По результатам СМАД</b>			
sBP <sub>24</sub> , mm Hg/ САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	135.5±2.4	130.2±2.6	126.1±2.6*
dBp <sub>24</sub> , mm Hg/ ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	81.6±1.6	77.3±1.7	75.0±1.6**
sBPd, mm Hg/САДд, мм рт.ст.	142.4±1.9	137.6±2.1	133.8±1.9**
dBpd, mm Hg/ДАДд, мм рт.ст.	88.5±1.8	84.3±1.9	81.2±1.8**
sBPn, mm Hg/САДн, мм рт.ст.	132.0±3.5	126.5±3.3	122.3±3.1*
dBpn, mm Hg/ДАДн, мм рт.ст.	78.1±1.9	73.9±2.1	71.8±1.9*
HR <sub>24</sub> , beats per min/ ЧСС <sub>24</sub> , уд/мин	73.5±1.0	67.1±1.1***	70.5±1.0†
HRn, beats per min/ ЧССн уд/мин	68.5±1.1	63.1±1.2**	67.1±1.1†
SI sBP/dBP / ИС САД/ДАД	-	0.48±0.12**/	0.67±0.10***/
		0.50±0.10***	0.67±0.09***
<b>HBPM results/По результатам СКАД</b>			
sBPm, mm Hg/ САДу, мм рт.ст.	146.1±1.5	144.6±1.2	139.7±1.6***†
dBPm, mm Hg/ ДАДу, мм рт.ст.	90.0±0.9	88.3±0.8*	85.7±1.0***†
MBP, mm Hg/ АДср.у, мм рт.ст.	108.4±1.0	106.7±0.8*	103.4±1.1***†
HR <sub>24</sub> , beats per min/ ЧСС <sub>24</sub> , уд/мин	74.6±1.0	73.2±0.8	76.6±1.0†
HRe, beats per min/ ЧССв, уд/мин	75.6±1.1	73.7±0.9**	79.0±1.1†††
Morning sBP surge, mm Hg/ ВУП САД, мм рт.ст.	2.6±1.8	2.1±1.4*	-4.5±1.9***†
Morning dBp surge, mm Hg/ ВУП ДАД, мм рт.ст.	2.2±1.2	3.2±0.9	-0.9±1.3†
Morning BPm surge, mm Hg/ ВУП АДср, мм рт.ст.	2.3±1.3	2.8±1.0	-2.1±1.3***†
Hereinafter: 24 – 24 hours; e – evening; d – day; n – night; m – morning; MBP – mean BP/ Здесь и далее: 24 – сутки, в – вечерний период; д – дневной период; н – ночной период; у – утренний период; АДср – среднее АД *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 – significance relative to the initial index / достоверность относительно исходного показателя †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 – significance of differences relative to the analogical value with morning drug administration / достоверность различий относительно аналогичного значения при утреннем приеме препарата SI – smoothness index / ИС – индекс сглаживания			

Использовался также специальный метод анализа – «расстояние Махаланобиса» [7] – оценка возможности на основании тех или иных показателей различать два класса данных (в данном случае эффекты утреннего и вечернего приема АГП). Признаки были ранжированы на основании t-критерия.

## Результаты

### Результаты исследования верапамила

Средний возраст 26 пациентов, включенных в исследование, составил 58,7±2,2 лет. Исследование закончили 11 пациентов (4 мужчин и 7 женщин; средний возраст 60,0±1,9 лет). Причины исключения из исследования (n=15): отказ от выполнения протокола (n=4); побочные эффекты препарата (n=6); недостаточный антигипертензивный эффект монотерапии (n=4); невозможность выполнения ФКИ (n=1).

Исходная доза верапамила составила 207,3±17,0 мг/сут, в конце исследования – 240,0±16,3 мг/сут. Группы пациентов, начавших прием верапамила утром и вечером, достоверно не отличались по уровню исходного амбулаторного АД.

Достоверный антигипертензивный эффект был достигнут только при вечернем назначении препарата (табл. 1). При анализе АДкл не было выявлено различий эффективности разных режимов назначения верапамила. Достоверные различия антигипертензивного эффекта были зарегистрированы только по результатам СКАД; при вечернем приеме снижение утреннего АД было более выраженным. Верапамил оказывал достоверный отрицательный хронотропный эффект, более выраженный при утреннем назначении. Два режима приема верапамила не оказывали существенного влияния на суточный ритм АД (табл. 2, рис. 1). Исключение составляет достоверный сдвиг 12-часовых акрофаз АД на более позднее время при вечернем назначении препарата. Антигипертензивная терапия верапамилем вызывала изменения некоторых дополнительных показателей СМАД (табл. 2). Наиболее выраженной оказалась динамика ночных максимумов АД: при вечернем назначении препарата их величина снижалась на 13–14 мм рт.ст. Вечерний прием верапамила приводил к достоверному снижению вариабельности АД в ночное время.

Прием верапамила при разных временных режимах у обследованных пациентов не вызывал клинических проявлений гипотонии. При утреннем назначении побочные эффекты отмечены в 5 случаях: запоры (n=3), головная боль (n=2). При вечернем приеме в одном случае отмечено развитие бронхообструктивного синдрома.

### Результаты исследования рамиприла

Средний возраст 32 пациентов, включенных в исследование, составил 57,3±2,0 лет. Исследование

**Table 2. / Таблица 2. Influence of verapamil on the circadian BP pattern indices and some other ABPM indices (M±m) / Влияние верапамила на показатели суточного ритма АД и некоторые другие показатели СМАД (M±m)**

Indices/ Показатели	Baseline/ Исходно	Morning/ Утро	Evening/ Вечер
<b>BP circadian rhythm indices / Показатели суточного ритма АД</b>			
Nocturnal sBP fall, %/ СНС САД, %	7.1±1.9	7.8±2.1	8.5±1.9
Nocturnal dBP fall, %/ СНС ДАД, %	11.8±2.2	12.3±2.4	11.9±2.2
Nocturnal MBP fall, %/ СНС АДср., %	9.7±2.0	10.0±2.2	10.2±2.0
Nocturnal HR fall, %/ СНС ЧСС, %	17.1±1.5	15.8±1.7	12.9±1.5
percent of rhythm MBP / процент ритма АДср., %	51.5±2.2	47.7±4.2	50.5±6.0
Acr sBP12, h / Acr САД12, ч	8.6±0.2	9.1±0.4	10.4±0.4***†
Acr dBP12, h / Acr ДАД12, ч	9.0±0.2	9.4±0.3	10.2±0.3***†
Acr MBP12, h / Acr АДср.12, ч	8.7±0.2	9.1±0.4	10.2±0.4***†
Acr HR24 (h) / Acr ЧСС24, ч	14.9±0.4	13.7±0.7	17.9±0.6***†††
<b>Other indices / Другие показатели:</b>			
max sBPn, mm Hg/ max САДн, мм рт.ст.	149.3±2.7	144.8±2.9	136.4±2.7*†
max MBP, mm Hg/ max АДср.н, мм рт.ст.	114.7±2.2	108.4±2.4	100.2±2.2***†††
Var sBPn, mm Hg/ ВАР САДн, мм рт.ст.	10.4±0.7	11.0±0.7	8.4±0.7*†
Var MBP, mm Hg/ ВАР АДср.н, мм рт.ст.	9.8±0.6	9.5±0.7**	6.7±0.6††
Acr12(24) – 12(24)-hour acrophases, max – BP maximums, Var – BP variability / Acr12(24) – 12(24)-часовые акрофазы, max – фактические максимумы значения АД, ВАР – вариабельность АД *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 - significance relative to the initial index / достоверность относительно исходного показателя †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 – significance of differences relative to the analogical value with morning drug administration / достоверность различий относительно аналогичного значения при утреннем приеме препарата			

Dynamics of night-time BP peaks was the most intense: their value decreased by 13–14 mm Hg with evening administration. BP nocturnal variability decreased significantly with evening verapamil intake.

Different time modes of verapamil intake did not cause hypotension in examined patients. Side effects were registered in 5 cases with morning administration - constipation (n=3) and headache (n=2). Broncho-obstructive syndrome was registered in one case with evening administration.

### Results of ramipril study

The mean age of 32 patients included into the study was 57.3±2.0 years. Twenty four patients completed the study (11 men and 13 women; the mean age 59.2±2.3 years).

закончили 24 пациента (11 мужчин и 13 женщин; средний возраст 59,2±2,3 лет). Причины исключения из исследования (n=8): отказ от дальнейшего участия в исследовании (n=3); недостаточный антигипертензивный эффект монотерапии рамиприлом (n=3); побочные эффекты (n=2).

Группы пациентов, начавших прием рамиприла утром или вечером, достоверно не отличались по уровню исходного амбулаторного АД.

Исходная доза рамиприла составила 6,0±0,4 мг/сут, к концу исследования – 8,9±0,7 мг/сут.

Прием рамиприла в утреннее и вечернее время вызывал достоверный антигипертензивный эффект и нормализацию средних величин АД по результатам АД<sub>кл</sub>, СМАД и СКАД (табл. 3). При анализе АД<sub>кл</sub> не было выявлено значимых различий в антигипертензивном эффекте при разных временных режимах назначения рамиприла. По результатам СМАД, утренний прием рамиприла приводил к более выраженному снижению среднесуточных уровней АД (достоверные различия с вечерним приемом препарата были получены только при усреднении показателей на основе анализа Фурье (табл. 3)).

Изменения суточного ритма АД при утреннем и вечернем назначении рамиприла значительно отличались (табл. 4, рис. 2). Вечерний прием препарата приводил к достоверному увеличению СНС и 24-часовых амплитуд АД. При утреннем приеме выявлено достоверное снижение величины предсказанных и фактических максимумов АД (табл. 4).

При обоих режимах приема препарата не отмечено клинических проявлений гипотонии. При назначении рамиприла отмечено два случая побочных эффектов: крапивница (при вечернем приеме), сухой кашель (при утреннем назначении).

### Информативность показателей амбулаторных методов измерения АД

Для определения возможностей СКАД и СМАД при оценке эффективности хронотерапии АГ изучалась информативность всех рассматривавшихся в работе показателей амбулаторных методов измерения АД в исследовании каждого препарата.

Затем был проведен объединенный анализ с учетом результатов лечения обоими АГП. Под информативностью признаков понимали возможность различить 2 класса данных – эффекты утреннего и вечернего назначения препаратов. Чем выше значение t-критерия, тем больше информативность признака. Достоверные значения t-критерия превышают 1,96.

Сравнительно низкая информативность АД<sub>кл</sub> и усредненных показателей СМАД (в том числе рассчитанных на основании анализа Фурье) свидетельствует о примерно равной антигипертензивной эффективности утренней и вечерней схем назначения пре-

Fig.1 Influence of verapamil on the circadian BP pattern / Рис. 1. Влияние верапамила на суточный профиль АД  
i – initially, m – morning intake, e – evening intake / исх – исходно, у – утренний прием, в – вечерний прием

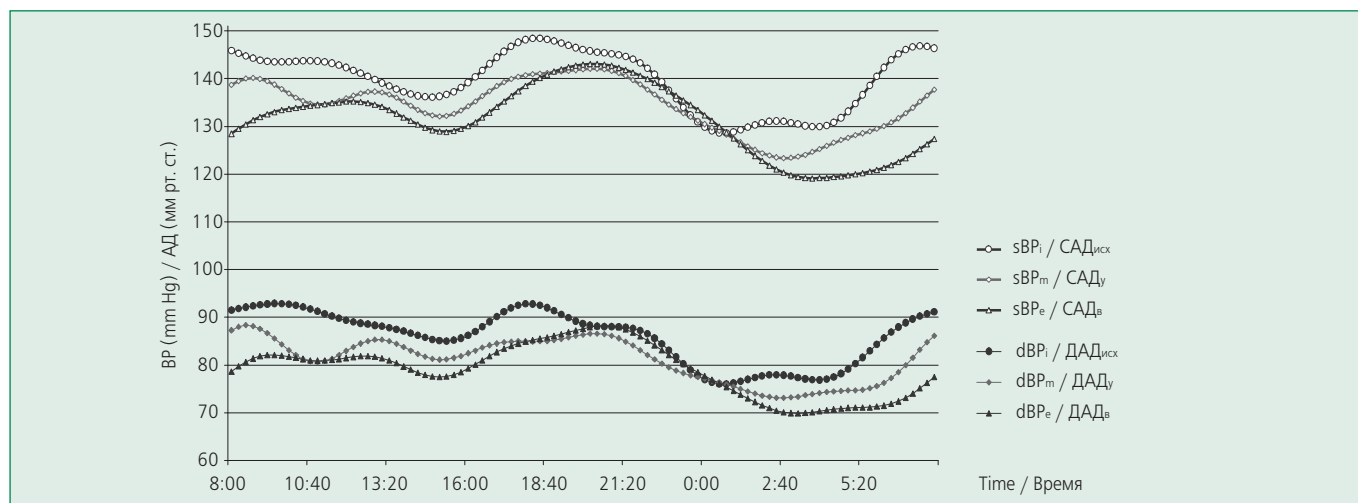
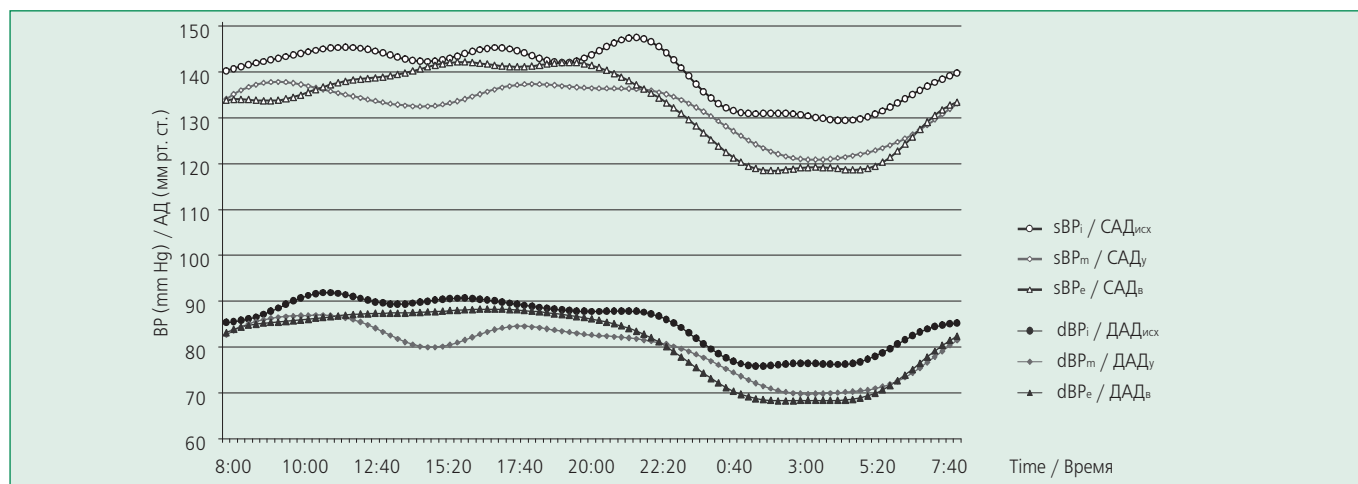


Fig.2 Influence of ramipril on the circadian BP pattern / Рис. 2. Влияние рамиприла на суточный профиль АД  
i – initially, m – morning intake, e – evening intake / исх – исходно, у – утренний прием, в – вечерний прием



Reasons for exclusion (n=8) were: refusal of further participation in the study (n=3), insufficient antihypertensive effect of monotherapy (n=3), side effects (n=2).

Baseline ambulatory BP did not distinguish significantly between groups of patients, who started ramipril intake in the morning or in the evening.

The baseline dose of ramipril was  $6.0 \pm 0.4$  mg/day, and that at the end of the study –  $8.9 \pm 0.7$  mg/day. Office BP, ABPM and HBPM results showed that administration of ramipril both in the morning and in the evening resulted in significant antihypertensive effect and normalization of mean BP values (Table 3). Office BP assessment showed that different time-regimes of ramipril intake caused similar antihypertensive effect. ABPM results showed that average daily BP levels decreased more considerably with morning administration of ramipril (only averaging of indices using Fourier transformation allowed to reveal significant differences between morning and evening administration of the drug) (Table 3).

The changes of circadian BP patterns distinguished significantly with morning and evening ramipril intake

паратов. Высокой информативностью характеризуются некоторые показатели суточного ритма (СНС АД, 24-часовые амплитуды АД) и дополнительные показатели (время наступления фактических минимумов АД). Отмечена высокая информативность ВУП АД, рассчитанной на основании СКАД.

## Обсуждение

Существуют два основных подхода к хронотерапии АГ [8]. В первом случае, «основываясь на круглосуточном определении АД, устанавливают его циркадианный профиль и оптимальное время приема лекарств. Их назначают с учетом времени пиков АД и фармакокинетики используемых средств таким образом, чтобы максимальный антигипертензивный эффект приходился на периоды суток с наибольшими цифрами АД». Во втором случае «определяют хроночувствительность к антигипертензивному препарату, назначая его в разное время суток». Реализация первого из этих подходов связана с существенными трудностями. По мнению авторов моно-

Table 3. / Таблица 3. Influence of ramipril on office BP, ABPM and HBPM indices after morning and evening drug administration ( $M \pm m$ ) / Влияние рамиприла на показатели АДкл, СМАД и СКАД при утреннем и вечернем назначении препарата ( $M \pm m$ )

Indices/ Показатели	Baseline/ Исходно	Morning/ Утро	Evening/ Вечер
<b>Office BP results / По результатам измерения АДкл</b>			
sBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	144.9±1.7	135.5±2.1***	131.0±2.1***
dBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	93.6±1.0	86.1±1.3***	84.2±1.3***
HR, beats per min / ЧСС, уд/мин	73.2±1.0	71.5±1.2	70.4±1.2
<b>ABPM results (averaging based on Fourier transformation) / По результатам СМАД (усреднение на основании анализа Фурье)</b>			
sBP <sub>24</sub> , mm Hg / САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	139.3±1.4	129.5±1.7***	131.8±1.7**
dBP <sub>24</sub> , mm Hg / ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	85.7±1.0	80.2±1.2***	81.5±1.2**
MBP <sub>24</sub> , mm Hg / АД <sub>ср.24</sub> , мм рт.ст.	104.7±1.1	97.8±4***	97.8±1.4**
sBP <sub>d</sub> , mm Hg / САД <sub>d</sub> , мм рт.ст.	143.3±1.3	134.0±1.6***	138.2±1.7*†
dBP <sub>d</sub> , mm Hg / ДАД <sub>d</sub> , мм рт.ст.	90.1±0.9	84.3±1.1***	87.7±1.2†
MBP <sub>d</sub> , mm Hg / АД <sub>ср.д</sub> , мм рт.ст.	108.8±1.1	101.9±1.3***	106.0±1.4†
sBP <sub>n</sub> , mm Hg / САД <sub>n</sub> , мм рт.ст.	130.2±1.8	120.7±2.3**	118.8±2.3***
dBP <sub>n</sub> , mm Hg / ДАД <sub>n</sub> , мм рт.ст.	76.9±1.4	70.8±1.0**	69.8±1.7**
MBP <sub>n</sub> , mm Hg / АД <sub>ср.н</sub> , мм рт.ст.	96.1±1.5	88.8±1.0**	87.1±2.0***
SI sBP/dBP / ИС САД/ДАД	–	0.67±0.09*** / 0.54±0.10*** / 0.57±0.07***	0.41±0.07***
<b>HBPM results / По результатам СКАД</b>			
Morning sBP surge, mm Hg / ВУП САД, мм рт.ст.	1.6±1.4	1.1±1.4	-3.4±1.4*†
Morning dBP surge, mm Hg / ВУП ДАД, мм рт.ст.	3.6±0.8	3.6±0.8	0.5±0.8*†
Morning MBP surge, mm Hg / ВУП АД <sub>ср.</sub> , мм рт.ст.	2.9±0.9	2.7±0.9	-0.8±0.9***†
SI – smoothness index / ИС – индекс сглаживания *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 – significance relative to the initial index / достоверность относительно исходного показателя †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 – significance of differences relative to the analogical value with morning drug administration / достоверность различий относительно аналогичного значения при утреннем приеме препарата			

(Table 4, Fig. 2). Evening intake of the drug led to significant increase in nocturnal BP fall and in 24-hour BP amplitude. Morning intake of the drug led to significant decrease in predicted and real BP peaks (Table 4).

Neither of the modes of drug administration caused any hypotension signs. Side effects such as urticaria (at the evening intake) and dry cough (at the morning intake) were registered in two cases.

### Informativity of ambulatory BP measurement methods

The value of the examined indices of the BP monitoring methods was studied to estimate the value of HBPM and ABPM in HT chronotherapy efficacy assessment for each

Table 4. / Таблица 4. Influence of ramipril on the circadian BP pattern and some other BPDM indices ( $M \pm m$ ) / Влияние рамиприла на суточный ритм АД и некоторые другие показатели по результатам СМАД ( $M \pm m$ )

Indices/ Показатели	Baseline/ Исходно	Morning/ Утро	Evening/ Вечер
<b>Pattern indices / Показатели ритма</b>			
Nocturnal sBP fall, % / СНС САД, %	8.4±1.0	8.6±1.0	12.6±1.1***†
Nocturnal dBP fall, % / СНС ДАД, %	12.6±1.2	13.5±1.2	18.6±1.3***††
Nocturnal MBP fall, % / СНС АД <sub>ср.</sub> , %	10.1±1.2	10.9±1.2	15.6±1.2***††
Percent of rhythm MBP, % / процент ритма АД <sub>ср.</sub> , %	54.9±2.1	51.4±2.7	58.3±2.7
Amp sBP <sub>12</sub> , mm Hg / Amp САД <sub>12</sub> , мм рт.ст.	11.1±0.9	11.0±1.0	15.4±1.0***††
Amp dBP <sub>12</sub> , mm Hg / Amp ДАД <sub>12</sub> , мм рт.ст.	9.8±0.6	9.9±0.8	12.6±0.8***†
Amp MBP <sub>12</sub> , mm Hg / Amp АД <sub>ср.12</sub> , мм рт.ст.	10.1±0.7	10.3±1.0	13.7±0.9***††
Acr BPm <sub>12</sub> , h / Acr АД <sub>ср.12</sub> , ч	7.6±0.6	8.7±0.4	7.1±0.5*†
<b>Other indices / Другие показатели</b>			
P MBP max <sub>24</sub> , mm Hg / П max АД <sub>ср.24</sub> , мм рт.ст.	119.2±1.3	111.9±1.6***	116.9±1.6†
max MBP <sub>d</sub> , mm Hg / max АД <sub>ср.д</sub> , мм рт.ст.	133.6±1.7	128.2±1.7*	133.2±1.8†
Var sBP <sub>24</sub> , mm Hg / ВАР САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	14.3±0.6	14.9±0.6	16.7±0.6***†
Amp12 – 12-hour amplitude, Acr12 – 12-hour acrophase, P BP max – predicted BP maximum, max – maximal BP, Var – variability / Amp12 – 12-часовая амплитуда, Acr12 – 12-часовая акрофаза, П max – предсказанный максимум АД, max – фактический максимум АД, ВАР – вариабельность *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 – significance relative to the initial index / достоверность относительно исходного показателя †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 – significance of differences relative to the analogical value with morning drug administration / достоверность различий относительно аналогичного значения при утреннем приеме препарата			

графию [8], причинами этого являются длительный период полувыведения некоторых АГП, продолжительный период подбора терапии, необходимость частых СМАД. Существенным ограничением данного методического подхода является и низкая воспроизводимость максимумов (пиков) АД, в том числе предсказанных [9], что не позволяет однозначно рекомендовать то или иное время приема АГП. Неудивительно, что на практике применяются в основном более простые методы хронотерапии АГ, и прежде всего назначение АГП вечером (на ночь), часто в сравнении с традиционным утренним приемом.

Наиболее изучены при хронотерапии АГ дигидропиридиновые АК. Однако данные об эффективности хронотерапии АК противоречивы [1]. Иллюстрацией может служить исследование клинидипина [10], в котором не удалось выявить различий в эффективности утреннего и вечернего назначений препарата. Оба режима приема в равной степени снижали дневное, ночное АД, а также ВУП АД.



Table 5./Таблица 5. The value of main indices of office BP, BPDM and HBPM (joint results of the two studies) / Информативность основных показателей АДкл, СМАД и СКАД (объединенные результаты двух исследований)

Indices / Показатели	t-value / t-критерий	p
Office BP/АДкл	0.82-1.70	NS/НД
<b>ABPM data / По данным СМАД:</b>		
sBP/ САД	0.20-1.25	NS/НД
dBP ДАД	0.26-1.28	NS/НД
Nocturnal BP fall / СНС АД	2.18-2.29	<0.05
Percent of BP rhythm / процент ритма АД	0.13-2.20	NS/НД – <0.05
Amp24	2.90-3.73	<0.01-0.001
Amp12	0.26-1.36	NS/НД
Acr12	0.72-1.15	NS/НД
Acr24	1.39-2.03	NS/НД – <0.05
Var BP / ВАР АД	0.32-2.07	NS/НД – <0.05
max BP / max АД	0.42-2.47	NS/НД – <0.05
T max BP / T max АД	0.60-2.53	NS/НД – <0.05
min BP / min АД	0.08-1.49	NS/НД
T min BP / T min АД	0.89 - 4.41	NS/НД – <0.001
<b>HBPM data / По данным СКАД:</b>		
sBP/САД	0.34-1.79	NS/НД
dBP/ДАД	0.75-2.06	NS/НД – <0.05
BPm/АДср.	0.61-2.06	NS/НД – <0.05
Morning BP surge	3.80-4.28	<0.001
NS – non significant, Amp12 (24) – 12(24)-hour amplitudes, Acr12(24) – 12(24)-hour acrophases, Var – BP variability, max – maximal BP, min – minimal BP, T – time of BP maximum (minimum) onset / НД – недостоверно, Amp12(24) – 12(24)-часовые амплитуды, Acr12(24) – 12(24)-часовые акрофазы, ВАР – вариабельность АД, max – максимум АД, min – минимум АД, T – время наступления максимума (минимума) АД		

drug. After that pooled analysis based on results of treatment with both drugs was carried out. Informativity was interpreted as possibility to discriminate two classes of data: effects of morning vs evening administration of drugs. The higher the t-value – the higher informativity of the index. T-values exceeding 1.96 were considered significant.

Relatively low informativity of office BP and of average ABPM indices (including those, calculated by Fourier transformation) confirms that antihypertensive efficacy of the morning and of the evening schemes of drugs administration was similar. Some indices of the circadian BP pattern (nocturnal BP fall, 24-hour BP amplitudes) and additional indices (time of occurrence of BP minimums) were highly valuable. Morning BP surge value based on HBPM data was also highly informative.

## Discussion

There are two main approaches to the HT chronotherapy [8]. In the first case circadian BP pattern is determined based on 24-hour BP monitoring, and the optimal time of drugs intake is specified. Drugs are administered in such a way that maximal antihypertensive effect is reached when BP values are the highest. In the second case “chronosen-sibility” to an antihypertensive drug is determined by administering it at different time of the day. The first approach is rather difficult to apply. The reasons are: long half-life of

С другой стороны, результаты недавнего исследования нифедипина GITS у 180 больных [11] демонстрируют потенциальные плюсы ХТ АГ. Вечерний прием АГП вызывал достоверно более выраженное снижение 48-часового и ночного АД, а также более частое достижение целевого уровня АД. Утреннее назначение нифедипина GITS не оказывало влияния на дополнительные характеристики суточного профиля АД, в то время как при вечернем приеме достоверно уменьшилось число больных «нон-дипперов» (с 51 до 35%), а также уменьшилась ВУП АД. Наконец, вечерний прием препарата ассоциировался со значительно меньшей частотой побочных эффектов (отеки).

Особое место в хронотерапии занимает верапамил. Для этого создано несколько специальных форм АГП: COER (controlled-onset extended-release), CODAS (chronotherapeutic oral drug absorption system), а также изученный в нашей работе Изоптин СР. Показаны благоприятные фармакодинамические эффекты данных лекарственных форм при их назначении на ночь [12, 13]. В частности, прием верапамила-COER вызывал достоверное снижение АД как в утреннее, так и в вечернее время [13].

Однако в специальных перекрестных исследованиях не проводилось объективного сравнения эффективности ночного и традиционного утреннего назначения этих АГП.

some antihypertensive drugs, long period of therapy adjustment, and necessity of frequent ABPM [8]. Low reproducibility of BP peaks, including predicted ones, is another serious limitation of this approach [9]. It does not allow to explicitly recommend the best time for drug intake. That is why more simple methods of HT chronotherapy are usually applied, especially evening AHD intake, frequently instead of traditional morning intake.

HT chronotherapy with dihydropyridine calcium channel blockers is the most studied. However data about its efficacy are controversial [1]. For example study of clinidipine [10] did not reveal any differences in efficacy of morning vs evening drug intake. Both modes equally reduced daytime BP, night-time BP, and morning BP surge.

On the other hand recent nifedipine GITS study in 180 patients demonstrated potential advantages of HT chronotherapy [11]. Evening AHD intake caused more significant decrease in 48-hour and nighttime BP and more frequent achievement of the target BP level. Morning administration of nifedipine GITS did not influence additional characteristics of the circadian BP pattern, at that evening drug intake significantly decreased amount of "non-dippers" (from 51 to 35%) and morning BP surge. Besides, evening drug intake was associated with significantly lower frequency of side effects (oedema).

Verapamil has a special place in HT chronotherapy. Several special forms of the drug were developed for that: COER (controlled-onset extended-release), CODAS (chronotherapeutic oral drug absorption system), and Isoptin SR, studied in our trial. These forms of drugs demonstrated a number of favorable pharmacodynamic effects when administered in the evening [12, 13]. In particular, verapamil-COER significantly decreased BP both in the morning and in the evening [13].

However no objective comparison of efficacy with evening vs traditional morning administration was conducted in special crossover studies. According to our data the two schemes of verapamil administration have different effect. Morning intake decreased heart rate while antihypertensive effect was more intense with evening intake (significant differences were registered by HBPM). Isoptin SR did not influence BP circadian rhythm characteristics even with evening administration. Significant decrease in BP level, especially in the night-time, is needed to increase nocturnal BP fall. Perhaps Isoptin SR treatment does not have this effect because of hepatic flow slowdown during night hours [14] and due to structural peculiarities of the specific drug.

On the contrary, modification of the circadian BP pattern, in particular significant nocturnal BP fall increase, is very typical for ACE inhibitors when administered in the evening. Such drugs as benazepril, enalapril, quinapril, trandolapril, and spirapril revealed this effect. At that, total antihypertensive effect can also be more intense with evening intake of ACE inhibitors, which is explained by more significant tissue ACE inhibition in this case [1]. In a recent rather large ramipril study

Согласно нашим данным, две схемы приема верапамила оказывают различное действие. При утреннем назначении отмечалось снижение ЧСС, а вечернее назначение оказывало достоверно более выраженный антигипертензивный эффект (примечательно, что достоверные различия были зафиксированы с помощью метода СКАД). Изоптин СР даже при вечернем приеме не оказывал влияния на характеристики суточного ритма АД. Как известно, для увеличения СНС АД необходимо выраженное снижение АД, преимущественно в ночное время. Отсутствие этого эффекта при лечении Изоптином СР объясняется, вероятно, как замедлением печеночного кровотока в ночные часы [14], так и структурными особенностями конкретного препарата.

Напротив, модификация суточного ритма АД и, в частности, значительное увеличение СНС АД при вечернем назначении АГП весьма характерно для ИАПФ. Данный эффект описан для бенazeприла, эналаприла, квинаприла, трандолаприла и спираприла. При этом вечерний прием ИАПФ может вызывать и более выраженный общий антигипертензивный эффект, что объясняют более сильным ингибированием тканевого АПФ в этом случае [1]. В недавнем сравнительно масштабном исследовании рамиприла [15] с участием 115 больных хронотерапия АГП изучалась с помощью 48-часового СМАД. Назначение АГП на ночь вызывало выраженный сдвиг СНС АД в сторону состояния «диппер», который ассоциировался также с более частым достижением целевого уровня амбулаторного АД (65% против 43%,  $p=0,019$ ). В то же время, влияние обеих схем приема рамиприла на уровень АД в период бодрствования было примерно равноценным. В нашем исследовании мы наблюдали аналогичное влияние рамиприла на суточный ритм АД, при этом увеличение СНС АД при вечернем приеме АГП было подтверждено условно положительной динамикой других «ритмических» показателей (процент ритма, амплитуды и др.). В то же время, средний эффект утреннего приема рамиприла не уступал, а по некоторым параметрам (динамика среднего АД) даже достоверно превосходил эффект приема препарата на ночь. Эти результаты, как и результаты некоторых других исследований [16], свидетельствуют о том, что в настоящее время невозможно отдать предпочтение конкретной хронотерапевтической схеме приема ИАПФ при АГ.

В настоящей работе анализируются два исследования с существенно отличающимися результатами. Более выраженный антигипертензивный эффект был выявлен при вечернем назначении верапамила и утреннем назначении рамиприла. В своей более ранней работе мы однозначно оценили вечернее назначение конкретной лекарственной формы Изоптина СР как более целесообразное [3]. Хронотерапия рамиприлом модифицировала показатели суточного ритма АД: СНС, амплитуды, акрофазы. При вечернем назначении ве-

[15], which included 115 patients, 48-hour ABPM was used to study HT chronotherapy. Evening intake of the drug led to significant shift of nocturnal BP fall to the "dipper" status, which was also associated with more frequent target ambulatory BP level achievement (65% vs 43%,  $p=0.019$ ). At the same time both schemes of ramipril administration had equal impact on the daytime BP level. Our study revealed similar influence of ramipril on the circadian BP pattern, at that nocturnal BP fall increase with evening AHD intake was verified by nominally positive dynamics of some other "rhythmic" indices (percent of rhythm, amplitude and others). At the same time mean effect of morning ramipril intake was not less than that of evening intake, and some parameters (dynamics of average BP level) were significantly better with morning administration. These results, together with results of other studies [16], prove that none of the chronotherapeutic schemes of ACE inhibitors administration can be preferable for HT therapy.

Two substudies with significantly different results are analyzed in this study. The evening administration of verapamil and morning administration of ramipril led to more significant antihypertensive effect. In our earlier work we considered evening prescription of Isoptin SR to be most efficient [3]. Chronotherapy with ramipril modified BP circadian rhythm indices: nocturnal BP fall, amplitudes, acrophases. Evening administration of verapamil led to lower negative chronotropic effect and to significant decrease in variability and peak values of nighttime BP.

It is interesting to search general trends for chronotherapy's influence on the circadian BP pattern. To do this we carried out special statistical analysis with certain limitations. Informativity of detailed analysis of ABPM results is significantly limited by indices interrelation phenomenon. This phenomenon in relation to the topic discussed by P. Palatini and G. Parati [17]. These authors rightly point out that idea of circadian BP pattern normalization collides with scientifically based requirement to achieve even antihypertensive effect throughout 24 hours. Unfortunately, we did not manage to select jointly valuable informative indices of ambulatory BP due to relatively low number of cases.

Performed analysis revealed low value of mean BP levels according to traditional measurements and ABPM (HBPM to a lesser degree) data. On one hand this indicates equal antihypertensive effect of morning and evening AHD administration, and on the other hand it testifies that all chronotherapeutic effect nuances can not be registered with traditional office BP measurements only. Mean values are the most important indices of ambulatory BP. That is why we should pay attention to small in absolute value but statistically significant differences in morning and evening AHD intake efficacy. It was shown that ischemic heart disease and cerebral stroke risk can significantly decrease even with small reduction in BP level [18, 19]. Thus, 5 mm Hg decrease in office BP reduces ischemic heart disease risk by 20-25% and

рапамила отмечались менее выраженный отрицательный хронотропный эффект, а также достоверное уменьшение вариабельности и максимумов ночного АД.

Заманчивым представляется поиск общих закономерностей влияния хронотерапии на суточный профиль АД. С этой целью нами был проведен специальный статистический анализ, безусловно, имеющий ограничения. Как известно, информативность подробного анализа результатов СМАД серьезно ограничивает феномен взаимозависимости показателей. Применительно к нашей теме этот феномен обсуждается в комментарии Р. Palatini и G. Parati [17]. Эти авторы справедливо указывают, что идея нормализации суточного ритма АД, одной из основных задач хронотерапии АГ, вступает в противоречие с научно обоснованным требованием достижения равномерного антигипертензивного эффекта на протяжении 24 ч. К сожалению, у нас не было возможности провести отбор независимо информативных показателей амбулаторного АД ввиду сравнительно небольшого числа наблюдений.

Проведенный анализ показал низкую информативность средних уровней АД по данным традиционных измерений и СМАД (в меньшей степени это относится к СКАД). С одной стороны, это свидетельствует о равноценном антигипертензивном эффекте при утреннем и вечернем назначении АГП, а с другой — о невозможности зафиксировать все тонкости хронотерапевтического эффекта только с помощью традиционного измерения АД<sub>кл</sub>. Усредненные величины являются важнейшими показателями амбулаторного АД. Поэтому пристального внимания заслуживают небольшие по абсолютной величине достоверные различия эффективности утреннего и вечернего назначения АГП. Показано, что риск ИБС и мозгового инсульта может существенно снижаться даже при небольшом снижении АД [18, 19]. Так, снижение клинического АД на 5 мм рт.ст. ассоциируется со снижением риска ИБС на 20-25%, а инсульта — на 35-40%. По мнению М.Н. Smolensky и соавт. [1], эти результаты можно экстраполировать и на амбулаторное измерение АД. В нашем исследовании достоверные различия в эффекте двух схем лечения были получены лишь при использовании специальных методов. В случае применения рамиприла это было уточненное вычисление средних величин АД с помощью анализа Фурье, что позволило нивелировать влияние случайных «выскакивающих» измерений; в случае верапамила — использование СКАД.

СКАД характеризуется простотой, доступностью, надежностью. При грамотном проведении СКАД полученные результаты имеют ряд преимуществ амбулаторного измерения АД, типичных для СМАД, и он может быть методом выбора для оценки эффективности длительной терапии АГ [20]. СКАД дает возможность получить надежные воспроизводимые данные об уровне АД в утренний и вечерний периоды. Эту информацию удобно использовать для сравнения эф-

stroke risk – by 35-40%. M.H. Smolensky et al. [1] assume that these results can also be extrapolated to ambulatory BP measurements. Only special methods revealed significant differences in two treatment schemes efficacy in our study. In case of ramipril we calculated mean BP values by Fourier transformation which offset casual “jumping out” measurements, and in case of verapamil we used HBPM.

HBPM is simple, affordable, and reliable. If fulfilled correctly, HBPM has some advantages typical for ABPM, and it may be chosen for long HT therapy efficacy estimation [20]. HBPM allows receiving reliable and reproducible data about morning and evening BP levels. This information is useful for comparing the efficacy of HT therapy after their morning and evening use. In the first case morning measurements will describe the most “vulnerable” point of AHD trough effect, and in the second case evening measurements will do that. Some indices of the circadian BP pattern, in particular, morning BP surge [21], which demonstrates high informativity in HT chronotherapy results assessment, can be calculated on the basis of HBPM. No co-linearity with nocturnal BP fall can be another advantage of such mode of morning BP surge calculation.

BP variability is one of the basic ABPM indices. The question about independence of this index as a risk factor of cardio vascular complications and prognostic value of BP variability changes during HT treatment is still not settled by now. However, BP variability increase, for instance with short-acting CCB, is an adverse effect. On the contrary, decrease in this index can be considered as an additional positive result of treatment. Traditional morning administration of AHD does not usually cause BP variability lowering unlike evening drug intake, and this can be another argument for evening AHD administration.

Influence of chronotherapy on the circadian BP pattern is a special interest. Evening AHD intake, unlike morning one, increases nocturnal BP fall significantly, and leads to some other changes which can be considered as relative positive dynamics (increase in 24-hour amplitudes, in “percent of rhythm” index). According to preliminary MAPEC study data (2600 patients, mean follow-up duration 3.2 years), cardio vascular complication mortality correlates directly with BP circadian curve pattern, achieved in treatment [2]. This rate was 1.23 to 100 patient-years in “over-dippers” (nocturnal BP fall >20%) and 1.14 – in “dippers”. Mortality was significantly higher in the “non-dippers” group (2.81 cases) and extremely higher in the “risers” group (nighttime BP level is higher than daytime BP level) – 8.7 cases.

In rather small substudy HOPE [22] evening ramipril administration increased nocturnal BP fall by 8% and transferred a number of patients from the “non-dippers” group to the group of “dippers”. “Big” HOPE study testifies that decrease in cardio vascular complication risk, achieved with ramipril, is connected to these BP circadian rhythm changes. Unfortunately, comparison with traditional morning AHD

фактивности АГП при их назначении утром и на ночь. В первом случае наиболее «уязвимой» точке «конечного» эффекта АГП будут соответствовать результаты утренних измерений, во втором – вечерних. На основании СКАД могут быть рассчитаны некоторые характеристики суточного профиля АД, в частности ВУП АД [21], обладающий весьма высокой информативностью в оценке результатов хронотерапии АГ. Достоинством такого способа расчета ВУП может быть также отсутствие взаимозависимости с СНС АД.

Вариабельность АД является одним из основных показателей СМАД. До настоящего времени окончательно не решен вопрос о независимости этого показателя как фактора риска ССО и прогностическом значении изменений вариабельности АД при лечении АГ. Однако повышение вариабельности АД, например при приеме короткодействующих АК, является неблагоприятным эффектом. Напротив, снижение этого показателя может трактоваться как дополнительный позитивный результат терапии. Снижение ночной вариабельности АГ, которое наблюдается при вечернем приеме и не характерно для традиционного приема АГП может быть одним из аргументов в пользу назначения АГП на ночь.

Особый интерес представляет влияние хронотерапии на суточный ритм АД. Вечерний прием АГП в отличие от утреннего вызывает значимое увеличение СНС АД, а также другие изменения, которые можно условно расценить как положительную динамику (увеличение 24-часовых амплитуд, показателя «процент ритма»). Согласно предварительным данным исследования MAPEC (2600 больных, средняя продолжительность наблюдения 3,2 года), смертность от ССО напрямую связана с характером суточной кривой АД, достигнутым в результате лечения [2]. У «овер-дипперов» (СНС АД > 20%) этот показатель составил 1,23 случая на 100 пациенто-лет; у «дипперов» – 1,14. Смертность была достоверно выше в группе «нон-дипперов» (2,81 случая) и особенно «райзеров» (уровень ночного АД выше, чем дневного) – 8,70 случаев.

В небольшом субисследовании HOPE [22] вечернее назначение рамиприла приводило к увеличению СНС АД на 8% и переходу части больных из категории «нон-дипперов» в категорию «дипперов». Благоприятное влияние рамиприла на риск ССО в «большом» исследовании HOPE связывается с этими изменениями суточного ритма АД. К сожалению, в обоих вышеописанных случаях не проводилось сравнение с традиционным утренним назначением АГП [1]. Это же ограничение имеется и в Syst-Eur Trial [23], если рассматривать это исследование с «хронотерапевтических» позиций. Другим важным аспектом является изучение прогностического значения нормализации суточного ритма АД у «нон-дипперов». Общеизвестно, что риск ССО у таких больных АГ выше, чем у дипперов. Если

administration was not made in any of these two cases [1]. The same is true for Syst-Eur Trial [23]. Another important issue is estimation of prognostic value of the circadian BP pattern normalization in "non-dippers". It is known that the risk of cardiovascular complications in such hypertensive patients is higher than in dippers. Normalization of nocturnal BP can have no significant value, if it is caused by any neuro-humoral abnormalities [17].

Comprehensive conclusions on this problem can be made in research that studies prognosis of HT patients, receiving chronotherapy, in combination with detailed assessment of potentially informative circadian BP pattern characteristics

## Conclusion

Traditional office BP measurement is insufficiently informative for BP chronotherapy efficacy estimation. Ambulatory BP measurement, primarily HBPM, can be useful. Chronotherapy with different AHD has some common principles. Evening AHD prescription leads to nocturnal BP fall shift towards "dipper" status and to decrease in spontaneous BP variability. Prognostic value of these changes arouses big interest and requires further research.

Evening administration of prolonged verapamil (Isoptin SR) is more preferable as compared with traditional morning administration.

## References/Литература

- Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Administration time-dependent effect of blood pressure lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:173-180.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et al. Chronotherapy of hypertension: Administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007; 59:923-939.
- Belolipetskaya V.G., Guranda D.F., Fedorova E.Yu. et al. Chronopharmacology of verapamil in Stage I-II arterial hypertension. *Kardiovaskuljarnaja profilaktika i terapija* 2009;8:13-19. Russian (Белолипецкая В.Г., Гуранда Д.Ф., Федорова Е.Ю., Горбунов В.М., Белолипецкий Н.А., Жезлова А.В., Исайкина О.Ю., Жабина Е.А., Колтунов И.Е. Хронофармакокинетика верапамила у больных АГ I-II степени. Кардиоваскулярная профилактика и терапия 2009;8:13-19).
- SAS User's Guide: Statistics Version 5 Edition. Cary NC: SAS Institute Inc.; 1985.
- Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1996;1:347-354.
- Rizzoni D., Castellano M., Muesan M.L. et al. Beyond trough:peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997;6:110-115.
- Rao K.R. *Linear Statistical Inference and recommendations for their use.* Moscow: Nauka; 1968. Russian (Рао К.Р. Линейные статистические методы и рекомендации по их применению. М.: Наука; 1968).
- Olbinskaja L.I., Martynov A.I., Napaev B.A. Blood pressure monitoring in cardiology. M.: Russkij vrach; 1998. Russian (Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Напаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: Русский врач; 1998).
- Gorbulnov V.M., Oganov R.G., Deev A.D. Comparative informative value of different ways to analyze the results of ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the effectiveness of antihypertensive therapy. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2003;1:17-25. Russian (Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;1:17-25).
- Kitahara Y., Saito F., Akao M. et al. Effect of morning and bedtime dosing of clonidine on blood pressure, heart rate, and sympathetic nervous activity in essential hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:68-73.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing. *Am J Hypertens* 2008;21:948-954.
- White W.B., Anders R.J., MacIntyre J.M., Black H.R., Sica D.A. Nocturnal dosing of a novel delivery system of verapamil for systemic hypertension. Verapamil Study Group. *Am J Cardiol* 1995;76:375-380.
- White W.B., Mehrotra D.V., Black H.R., Fakhoury T.D. Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus nondippers) COER-Verapamil Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80:469-474.
- Dilger K., Eckhardt K., Hofmann U. et al. Chronopharmacology of intravenous and oral modified verapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:413-419.
- Hermida R.C., Ayala D.E. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension* 2009;54:40-46.
- Kohno I., Ijiri H., Takusagawa M. et al. Effect of imidapril in dipper and nondipper hypertensive patients: comparison between morning and evening administration. *Chronobiol Int* 2000;17:209-219.
- Palatini P., Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? (Editorial commentaries). *J Hypertens* 2005; 23 (10):1799-1801.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
- Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-838.
- Parati G., Omboni S., Bilo G. Home blood pressure measurements will increasingly replace ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Hypertension* 2009;54:181-187.
- Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk. Evidence and perspectives. *Hypertension* 2010;56:765-773.
- Svensson P., Faire U., Sleight P., et al. Comparative Effect of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressure. A HOPE Substudy. *Hypertension* 2001;38:E28-E32.
- Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764.

Received/Поступила 17.12.2010  
Accepted/Принята в печать 01.02.2011