

Wpływ pory dawkowania chinaprilu na całodobowy efekt hipotensyjny w zależności od dobowego profilu ciśnienia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Impact of dosing time of quinapril on 24-hour hypotensive effect according to daily blood pressure profile in patients with primary hypertension

Summary

Background Studies on chronotherapy, *i.e.* different dosing time in different clinical situations (*eg.* non-dipper patient) showed evening dosing of antihypertensive drugs, especially long-acting ACEIs, in some cases may improve or even restore normal diurnal blood pressure rhythm, prevent sudden morning rise and improve morning physical exercise tolerance in hypertensive patients.

The objective of the study was to assess the efficacy of morning vs. evening ACEI (quinapril) administration in dipper and non-dipper patients.

Material and methods The study included 60 patients (30 dipper and 30 non-dipper) with essential hypertension, aged 40.0 ± 15.7 years. After a week placebo run-in period patients received quinapril 10 mg. In case of ineffectiveness of treatment after 2 weeks the dose was doubled. After 4 weeks the dosing was changed into evening and then continued for the next 4 weeks. On consecutive visits office blood pressure measurement and 24-h ABPM were performed.

Results and conclusions The hypotensive effect of quinapril in office blood pressure measurements was greater and blood pressure variability (BPV) lower after the evening dosing, yet the differences observed in ABPM were not significant independently of the period of the day

and the diurnal profile of BP assessed and seem to result from the difference in the antihypertensive effect only. In both dipper and non-dipper patients evening dosing of quinapril was more effective in sudden morning rise of SBP and DBP reduction. After quinapril treatment night blood pressure fall is increased independently of the dosing time. However, the day-night BP difference in non-dipper patients is greater after the evening dosing. As a consequence, evening dosing of this ACEI restores normal diurnal BP rhythm in higher percentage of patients.

key words: chronotherapy, dipper, non-dipper, blood pressure variability, night fall, morning surge, angiotensin-converting enzyme inhibitor

Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 1, pages 28–37.

Wstęp

Dzięki metodzie 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego zwrócono uwagę na dobowy rytm ciśnienia tętniczego i jego znaczenie kliniczne. U większości pacjentów skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze jest wyższe w ciągu dnia i wyraźnie niższe w godzinach nocnych. Spadek ten dotyczy zarówno osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i pacjentów z nadciśnieniem. Jego wielkość jest różna u poszczególnych osób. Często obserwuje się, że jest ona wyraźnie mniejsza u mężczyzn i osób starszych.

Adres do korespondencji: dr med. Arkadiusz Niklas
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851

Fizjologicznie nocny spadek ciśnienia powinien wynosić 10–20% w stosunku do pomiarów w ciągu dnia. Tę grupę pacjentów w piśmiennictwie anglojęzycznym określa się mianem *dippers*. Pacjentów, u których nocny spadek ciśnienia tętniczego jest mniejszy niż 10%, określa się mianem *non-dippers*. Chorych, u których nocny spadek ciśnienia wynosi powyżej 20%, określa się mianem *extreme dippers*. Z kolei pacjenci, u których obserwuje się wzrost ciśnienia w ciągu nocy, to *reverse dippers* [1–5]. Po nocnym spadku ciśnienia tętniczego, w godzinach rannych obserwuje się jego wzrost, zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. Wiąże się to ze zwiększeniem aktywności życiowej, wzmożonym napięciem układu współczulnego i zmniejszeniem aktywności układu przywspółczulnego.

Prawidłowo dobrane leczenie hipotensyjne, uwzględniające zasady chronoterapii, powinno korzystnie wpływać na dobowy profil ciśnienia tętniczego, czyli zmniejszać jego zmienność, powodować nocny spadek ciśnienia w przedziale 10–20% oraz zmniejszać jego poranny wzrost, a tym samym wpływać korzystnie na progresję zmian narządowych i zmniejszać liczbę niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych. W pewnych sytuacjach klinicznych wydaje się celowe rozważenie odmiennego sposobu dawkowania leków hipotensyjnych — zamiana klasycznego podawania w godzinach porannych na wieczorne tak, aby najlepiej dopasować siłę działania leku do danej sytuacji klinicznej. Z teoretycznego punktu widzenia sytuacja taka może mieć miejsce u pacjentów z niedostatecznym nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego lub u chorych szczególnie zagrożonych jego nadmiernym porannym wzrostem.

Celem badania było porównanie całodobowego efektu hipotensyjnego inhibitora konwertazy angiotensyny, chinaprilu, podawanego rano lub wieczorem u chorych typu *dipper* i *non-dipper*.

Material i metody

Badanie przeprowadzono w latach 2004–2005 w Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu. Zakwalifikowano do niego 60 chorych w wieku 18–60 lat z pierwotnym łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym uprzednio nieleczonym lub leczonym nieskutecznie antagonistą wapnia lub diuretykiem. Z badania wykluczono pacjentów z nadciśnieniem białego fartucha, niestabilną chorobą wieńcową lub przebytym zawałem serca, cukrzycą lub nietolerancją glukozy, hiper- lub hipopotasemią, kardiomiopatiami, wadami zastawkowymi, zaburzeniami rytmu lub przewodzenia, z wszczepionym stymulatorem, z niewydolnością serca, chorobami hematologicznymi, nowotworami zło-

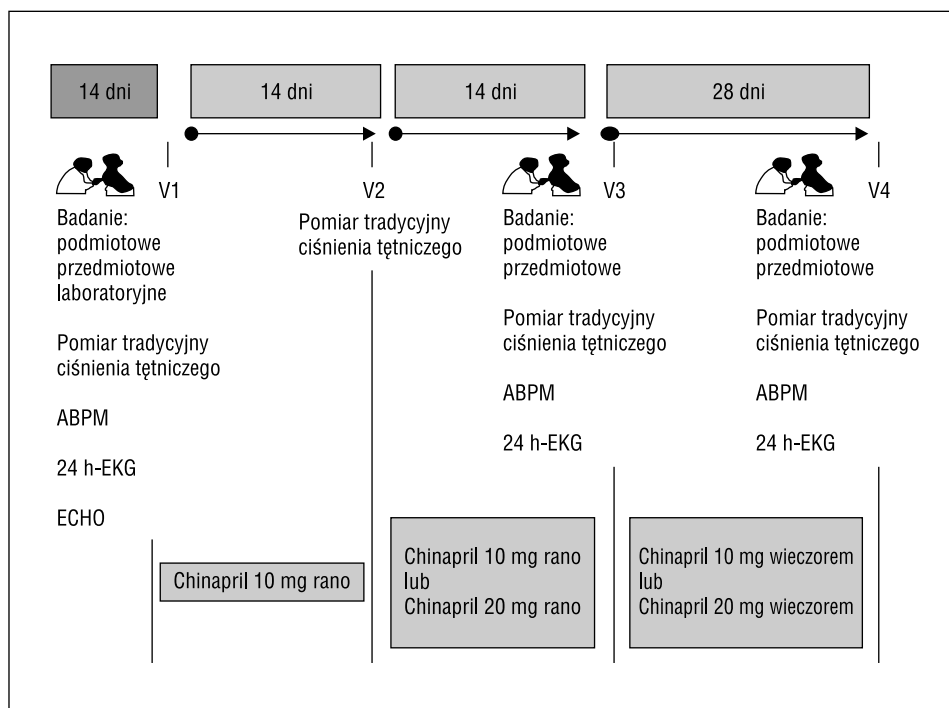
śliwymi, marskością wątroby, niewydolnością nerek, dną moczanową, z chorobami neurologicznymi i psychiatrycznymi. W badaniu nie mogli także uczestniczyć chorzy z zaawansowanymi zmianami na dnie oka (III i IV° wg Keitha-Wagenera), uzależnieni od alkoholu lub leków, kobiety planujące ciążę ani osoby pracujące w trybie zmianowym w porze nocnej. Początkowo do badania kwalifikowano wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia, których klasyfikowano na podstawie danych z automatycznego całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) jako *dipper* lub *non-dipper*. Po zakwalifikowaniu do badania 30 pacjentów typu *dipper* nie włączano do badania pacjentów z prawidłowym nocnym spadkiem ciśnienia.

Schemat dawkowania chinaprilu w badaniu przedstawiono na rycinie 1.

W ciągu 8 tygodni każdy pacjent odbywał 4 wizyty. Podczas wizyty V1 przeprowadzano kwalifikację do badania, pomiar ciśnienia tętniczego, wykonywano rutynowe badania laboratoryjne i ABPM, oceniano wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), wykonywano badanie echokardiograficzne oraz włączano początkową dawkę chinaprilu. Wizyta V2 miała na celu weryfikację skuteczności leczenia oraz — w razie potrzeby — zwiększenie dawki chinaprilu. Na wizycie V3, poza oceną ciśnienia tętniczego, przeprowadzeniem ABPM, zmieniano porę podawania leku na wieczorną. W momencie zmiany pory dawkowania chorzy przyjmowali wieczorną dawkę leku w następnej dobie, czyli po 36 godzinach od poprzedniej dawki. Na ostatniej wizycie mierzono ciśnienie tętnicze, ponownie wykonywano badania laboratoryjne i ABPM.

Podczas wszystkich wizyt wykonywano pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem rtęciowym (Riester), zgodnie z zaleceniami *European Society of Hypertension* z 2003 roku. Całodobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca wykonywano za pomocą rejestratora SpaceLabs model 90207–30 firmy SpaceLabs Inc. z częstotliwością pomiarów co 30 minut. Za okres aktywności dziennej przyjęto godziny między 7.00 a 22.00, a godziny między 22.00 i 7.00 za okres snu. Na podstawie pomiarów ABPM analizowano średnie z: ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*), średniego (MAP, *mean arterial pressure*) i ciśnienia tętna (PP, *pulse pressure*) z całej doby oraz w okresie dziennym i nocnym. Jako miarę zmienności dobowej ciśnienia przyjęto odchylenia standardowe z pomiarów z całej doby.

Obliczano także wielkość nocnego spadku ciśnienia (NBPF, *night blood pressure fall*) według ogólnej przyjętej definicji. Do obliczeń przyjęto wartość MAP. Na tej podstawie kwalifikowano pacjentów do grup *dipper*



Rycina 1. Schemat badania

Figure 1. Study design

i *non-dipper*. Definicję porannego wzrostu ciśnienia przyjęto za Kario jako różnicę między średnim SBP z 2 godzin po przebudzeniu oraz średnim SBP z 3 kolejnych pomiarów w nocy (wartość minimalna ± 1 pomiar sąsiadujący) [6]. Badanie echokardiograficzne wykonywano aparatem Sonos 5500 (Agilent Technologies) wyposażonym w głowicę o częstotliwości 3,5 MHz. Masę lewej komory serca oznaczono na podstawie badania w projekcji *M-mode*, posługując się wzorem Devereux [7].

Protokół badania został zaakceptowany przez lokalną Komisję Bioetyczną.

Analizy statystyczne wykonano przy użyciu pakietu STATISTICA PL v. 6.0 i GraphPad Prism 4.03 w wersji demo.

Wyniki

Końcowej analizie statystycznej poddano 60 chorych. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli I. Pacjenci typu *dipper* i *non-dipper* nie różnili się między sobą w sposób istotny statystycznie.

Ciśnienie tętnicze w pomiarze tradycyjnym

W obu grupach pacjentów — *dipper* (D) i *non-dipper* (ND) — zarówno poranne, jak i wieczorne podawanie chinaprilu spowodowało istotne statystycznie obniżenie SBP, DBP, MAP i PP. Średnie wartości ciśnienia w obu podgrupach przedstawiono w tabeli II.

W obu grupach zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie SBP i PP na korzyść dawkowania wieczornego (D: $p < 0,01$; ND: $p < 0,05$). Średnie spadki ciśnienia u pacjentów D i ND przedstawiono na rycinach 2 i 3.

Ciśnienie tętnicze w automatycznym pomiarze dobowym

U pacjentów typu D pod wpływem leczenia chinaprilem nastąpiło istotne statystycznie obniżenie SBP ($p < 0,01$) w porze dziennej, niezależnie od pory dawkowania. Natomiast DBP, MAP i PP nie uległy istotnej statystycznie zmianie, podobnie jak wartości ciśnienia w porze nocnej. U pacjentów typu ND niezależnie od pory dawkowania zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie SBP ($p < 0,05$) i DBP ($p < 0,05$) w ciągu dnia, natomiast w nocy — istotne statystycznie obniżenie SBP ($p < 0,001$), DBP ($p < 0,001$), MAP ($p < 0,001$) oraz PP ($p < 0,01$). W zakresie żadnego z omówionych parametrów zarówno w grupie D, jak i ND nie zaobserwowano różnic w przypadku zmiany pory dawkowania z rannej na wieczorną (tab. III).

Pod wpływem chinaprilu podawanego rano i wieczorem u pacjentów typu D nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic nocnego spadku ciśnienia. Natomiast u pacjentów typu ND pod wpływem chinaprilu podawanego rano zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie nocnego spadku ciśnienia ($p < 0,05$) w stosunku do wartości wyjściowych. Zmiana pory dawkowania na wieczorną spowodowała

Tabela I. Charakterystyka kliniczna pacjentów z uwzględnieniem podziału na grupę *dipper* i *non-dipper***Table I.** Clinical characteristics of dipper and non-dipper patients

	<i>Dipper</i>	<i>Non-dipper</i>
Wiek (lata)	38,2 ± 15,4	42,1 ± 16,0
Czas od rozpoznania nadciśnienia (lata)	3,7 ± 4,1	3,2 ± 3,1
Wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia	90,0%	83,33%
Wcześniej leczone nadciśnienie	30,0%	20,0%
Płeć żeńska	40%	30%
Palenie tytoniu	30%	26,67%
Stężenie cholesterolu [mmol/l]	5,7 ± 1,2	6,2 ± 1,5
Hiperlipidemia (chol. > 5,2 mmol/l)	63,33%	80,0%
BMI [kg/m ²]	27,9 ± 4,2	27,5 ± 4,1
SBP [mm Hg]	152,6 ± 9,6	153,8 ± 10,2
DBP [mm Hg]	92,9 ± 7,1	94,1 ± 9,5
MAP [mm Hg]	112,8 ± 6,7	114,0 ± 8,7
PP [mm Hg]	59,7 ± 9,1	59,7 ± 9,5
LVM [g]	188,6 ± 11,1	186,2 ± 17,1
LVMI [g/m ²]	100,9 ± 6,8	101,4 ± 7,6

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; MAP (*mean arterial pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze; PP (*pulse pressure*) — ciśnienie tętna; LVM (*left ventricle mass*) — masa lewej komory; LVMI (*left ventricle mass index*) — wskaźnik masy lewej komory

Tabela II. Średnie wartości ciśnienia tętniczego uzyskane u pacjentów typu *dipper* (D) i *non-dipper* (ND) w pomiarach tradycyjnych po 2, 4 i 8 tygodniach leczenia**Table II.** Average office blood pressure values in dippers (D) and non-dippers (ND) after 2, 4, and 8 weeks of treatment

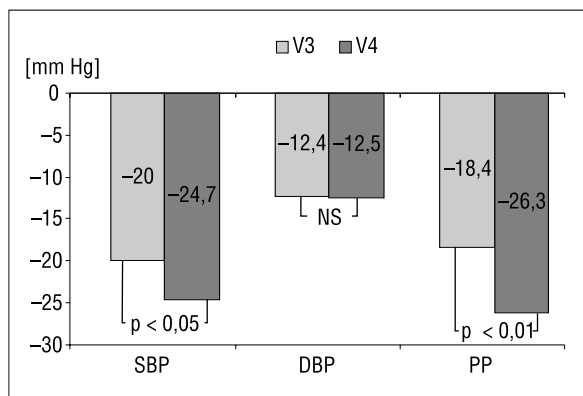
		V1	V2	V3	V4
SBP [mm Hg]	D	152,6 ± 9,6	136,0 ± 10,0*	132,6 ± 13,4*	127,8 ± 6,9**
	ND	153,8 ± 10,2	138,3 ± 11,0*	135,4 ± 11,7*	127,5 ± 9,4***
DBP [mm Hg]	D	92,9 ± 7,1	83,8 ± 7,2*	80,5 ± 9,0*	80,4 ± 6,7*
	ND	94,1 ± 9,5	85,4 ± 9,4*	84,9 ± 11,6*	80,9 ± 7,3*
MAP [mm Hg]	D	112,8 ± 6,7	101,2 ± 7,5*	97,9 ± 10,0*	96,2 ± 6,0*
	ND	114,0 ± 8,7	103,1 ± 9,1*	101,7 ± 10,9*	96,4 ± 7,1*
PP [mm Hg]	D	59,7 ± 9,1	52,2 ± 7,5*	52,1 ± 7,7*	47,4 ± 6,5**
	ND	59,7 ± 9,5	52,9 ± 8,5#	50,4 ± 8,3^	46,6 ± 8,2***

*vs. V1 p < 0,001; #vs. V1 p < 0,05; ^vs. V1 p < 0,01; **vs. V3 p < 0,01; ***vs. V3 p < 0,05
Rozwinięcia skrótów pod tabelą I

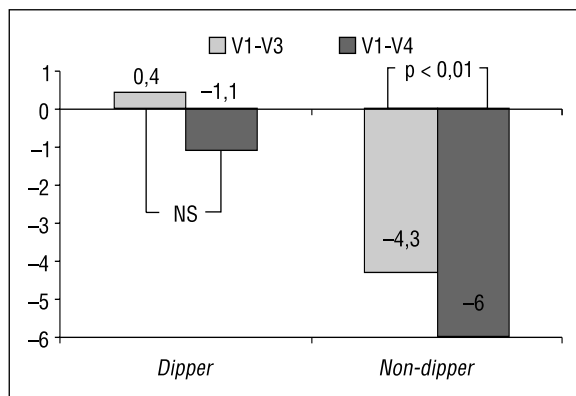
wała jeszcze bardziej nasilony nocny spadek ciśnienia (vs. V1 p < 0,001; vs. V3 p < 0,01) (ryc. 4).

U pacjentów typu D pod wpływem leczenia chinaprilem zaobserwowano obniżenie zmienności ciśnienia dla SBP (p < 0,05 przy dawkowaniu rannym, p < 0,001 przy dawkowaniu wieczornym), DBP (p < 0,01) i MAP (p < 0,05 przy dawkowaniu rannym, p < 0,001 przy dawkowaniu wieczornym). U pacjentów typu ND podawanie chinaprilu, niezależnie od pory dawkowania, nie wpływało w sposób istotny na zmienność SBP, DBP i MAP (tab. IV).

W żadnej z badanych grup podawanie leku rano nie wywołało istotnego zmniejszenia porannego wzrostu ciśnienia. Zmiana pory dawkowania na wieczorną spowodowała natomiast w obu grupach istotne statystycznie ograniczenie porannego wzrostu zarówno SBP (p < 0,001), jak i DBP (p < 0,05). Zwiększenie redukcji porannego wzrostu SBP i DBP pod wpływem wieczornego podania leku było istotnie większe niż w przypadku podawania porannego zarówno u pacjentów typu D, jak i ND (SBP, p < 0,01; DBP, p < 0,05) (odpowiednio: ryc. 5 i ryc. 6).

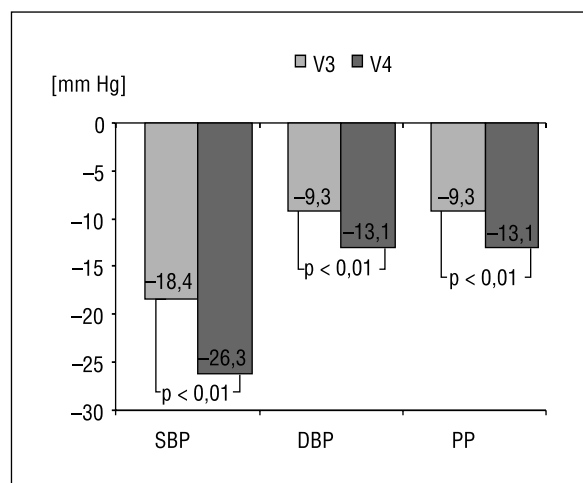


Rycina 2. Średnie spadki ciśnienia tętniczego u pacjentów typu *dipper*
Figure 2. Average blood pressure reduction in dippers



Rycina 4. Średnie wartości różnic nocnego spadku ciśnienia tętniczego między kolejnymi wizytami u pacjentów typu *dipper* i *non-dipper* w ABPM

Figure 4. Average differences in blood pressure night fall between successive visits in dippers and non-dippers in ABPM



Rycina 3. Średnie spadki ciśnienia tętniczego u pacjentów typu *non-dipper*

Figure 3. Average blood pressure reduction in non-dippers

Pod wpływem zastosowanego leku hipotensyjnego podawanego w godzinach rannych u 43% pacjentów wyjściowo zakwalifikowanych do grupy ND udało się przywrócić prawidłowy nocny spadek ciśnienia. Zmiana pory dawkowania chinaprilu na wieczorną pozwoliła zwiększyć ten odsetek do 53%. Obserwowane zmiany między V1 a V3 oraz między V1 a V4 były istotne statystycznie ($p < 0,0001$) (ryc. 7).

Dyskusja

Zarówno przy podawaniu rannym, jak i wieczornym chinaprilu uzyskano istotne spadki SBP, DBP, MAP oraz PP mierzonych w sposób tradycyjny oraz

Tabela III. Średnie wartości ciśnienia tętniczego i tętna w dzień oraz w nocy uzyskane u pacjentów typu *dipper* (D) i *non-dipper* (ND) w ABPM w zależności od pory dawkowania rano (V3) vs. wieczorem (V4)

Table III. Average SBP, DBP, MAP and PP values during the day and night in dippers and non-dippers in ABPM depending on the administration time: morning (V3) vs. evening (V4)

[mm Hg]		V1		V3		V4	
		Dzień	Noc	Dzień	Noc	Dzień	Noc
SBP	D	139,4 ± 13,9	121,8 ± 15,2	134,2 ± 11,1*	117,8 ± 12,8	133,1 ± 8,6*	117,5 ± 8,8
	ND	137,7 ± 10,6	129,9 ± 11,7	133,2 ± 11,2**	119,9 ± 11,6***	131,9 ± 9,6**	118,5 ± 9,9***
DBP	D	85,6 ± 11,8	70,6 ± 9,5	82,2 ± 10,4	68,9 ± 9,3	82,2 ± 8,9	67,8 ± 7,1
	ND	83,9 ± 9,5	76,4 ± 9,8	80,4 ± 9,2**	69,4 ± 7,6***	79,9 ± 8,2**	69,2 ± 6,8***
MAP	D	96,6 ± 29,8	88,1 ± 10,3	99,6 ± 10,0	85,8 ± 9,7	100,0 ± 7,6	85,2 ± 6,1
	ND	101,1 ± 9,9	93,9 ± 10,2	98,0 ± 9,1	86,8 ± 8,4***	98,4 ± 7,8	85,8 ± 6,7***
PP	D	53,8 ± 10,9	51,2 ± 10,6	52,0 ± 8,2	48,9 ± 9,5	50,9 ± 7,8	49,7 ± 8,4
	ND	53,8 ± 8,0	53,5 ± 8,6	52,8 ± 8,7	50,5 ± 8,9*	52,1 ± 7,9	49,3 ± 9,1*

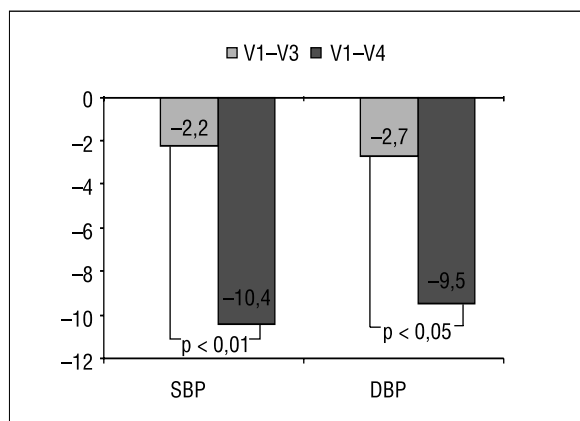
*vs. V1 p < 0,01; **vs. V1 p < 0,05; ***vs. V1 p < 0,001
 Rozwinięcia skrótów pod tabelą I

Tabela IV. Średnie wartości nocnego spadku i zmienności ciśnienia tętniczego dla całej doby oraz średni poranny wzrost ciśnienia uzyskane u pacjentów typu *dipper* (D) i *non-dipper* (ND) w ABPM w zależności od pory dawkowania rano (V3) vs. wieczorem (V4)

Table IV. Average night blood pressure fall, 24h blood pressure variability and morning blood pressure rise in dipper and non-dipper patients in ABPM depending on the administration time: morning (V3) vs. evening (V4)

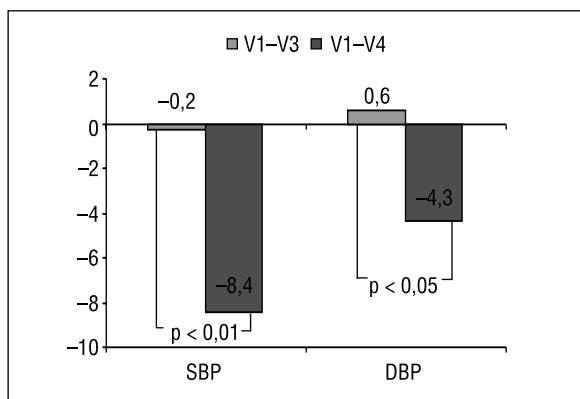
	V1		V3		V4	
	D	ND	D	ND	D	ND
NBPF (%)	14,3 ± 4,3	6,9 ± 4,0	13,9 ± 7,1	11,2 ± 6,0**	15,4 ± 6,2	12,9 ± 5,1*
BPV SBP _{24h} [mm Hg]	16,9 ± 3,7	13,6 ± 3,2	15,4 ± 3,2**	13,4 ± 2,2	14,0 ± 2,3*	12,7 ± 3,5
BPV DBP _{24h} [mm Hg]	14,2 ± 3,1	11,4 ± 3,3	12,6 ± 2,3^	11,0 ± 1,9	12,4 ± 2,2^	10,2 ± 2,2
BPV MAP _{24h} [mm Hg]	14,8 ± 3,1	11,3 ± 3,5	13,3 ± 2,8**	11,6 ± 2,1	12,4 ± 2,4*	10,5 ± 2,4
MS SBP _{24h} [mm Hg]	30,8 ± 10,9	24,3 ± 10,2	28,6 ± 13,2	24,1 ± 9,8	20,4 ± 12,4^ ^	15,9 ± 9,0*
MS DBP _{24h} [mm Hg]	24,6 ± 10,6	18,5 ± 7,7	21,9 ± 11,0	19,1 ± 13,0	15,1 ± 9,1**	14,2 ± 7,8**

*vs. V1 p < 0,001; **vs. V1 p < 0,05; ^ vs. V1 p < 0,01; ^ vs. V3 p < 0,01; *vs. V3 p < 0,001
Rozwinięcia skrótów pod tabelą 1



Rycina 5. Średnie wartości redukcji porannego wzrostu ciśnienia tętniczego między kolejnymi wizytami u pacjentów typu *dipper*

Figure 5. Average morning blood pressure rise reduction between successive visits in dipper patients

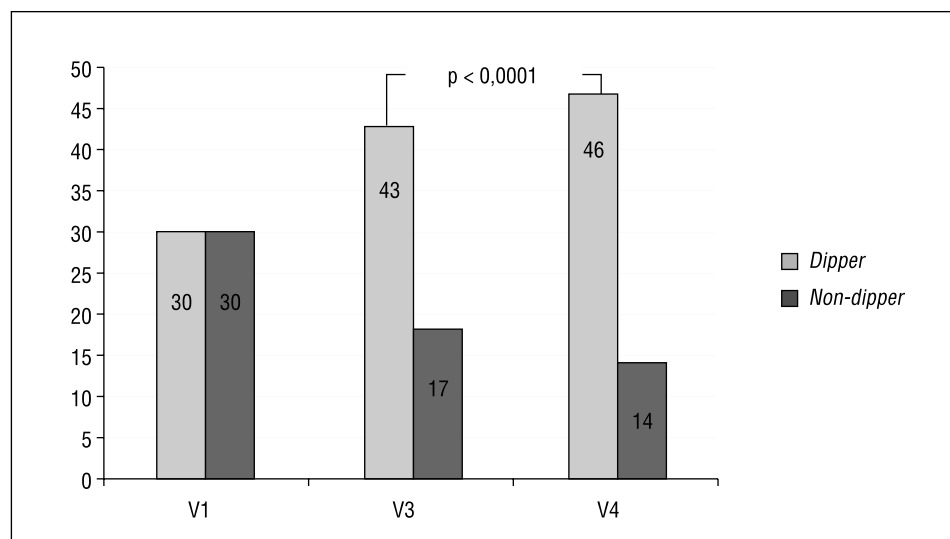


Rycina 6. Średnie wartości redukcji porannego wzrostu ciśnienia tętniczego między kolejnymi wizytami u pacjentów typu *non-dipper*

Figure 6. Average morning blood pressure rise reduction between successive visits in non-dipper patients

w ABPM w stosunku do pomiarów przed leczeniem. Redukcje ciśnień w pomiarach tradycyjnych były większe niż w ABPM. Podobną tendencję obserwowali także inni autorzy [8–10]. Obserwowane różnice między efektem hipotensyjnym ocenianym w pomiarze tradycyjnym a uzyskanym w ABPM niektórzy autorzy tłumaczą tak zwanym efektem białego fartucha [11, 12]. Niezależnie od mniejszego efektu klinicznego uzyskiwanego w pomiarze ABPM w dużych badaniach klinicznych wykazano, że redukcja ciśnienia o kilka mm Hg w ABPM wiąże się ze znacznym zmniejszeniem powikłań sercowo-naczyniowych [13, 14].

W ostatnich latach ukazuje się coraz więcej publikacji mówiących o korzyściach wynikających ze zmiany pory dawkowania leków z porannej na wieczorną, przy czym przewaga dawkowania wieczornego dotyczy tylko, lub w większym stopniu, pacjentów z zaburzonym dobowym profilem ciśnienia. Kohno i wsp. wykazali jednak, że wieczorne podawanie diltiazemu *retard* także u pacjentów typu D daje istotnie lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego w godzinach aktywności dziennej niż ranne podawanie leku [15]. Podobnych obserwacji dokonał ten sam autor w innej grupie chorych leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny — imidaprilem [16]. Przyczyną różnic mogły być różnice metodyczne w określaniu pory dziennej i nocnej. Mastej w wyniku leczenia moexiprilem lub diltiazemem obserwował lepszy efekt hipotensyjny w godzinach nocnych w grupie chorych typu ND niż u pacjentów typu D [17]. Cytowani wcześniej Kohno i wsp. u pacjentów typu ND leczonych diltiazemem podawanym wieczorem obserwowali istotnie lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych niż przy podawaniu porannym. Podobne wyniki uzyskali Hermi-



Rycina 7. Wpływ pory dawkowania chinaprilu na przynależność do grupy *dipper/non-dipper* (liczba pacjentów zakwalifikowanych do grupy *dipper* i *non-dipper* podczas V1, V3 i V4)

Figure 7. Impact of the quinapril administration time on the patients' dipping status (number of patients classified as dippers and non-dippers on V1, V3 and V4 visits)

da i wsp., podając 90 pacjentom walsartan w godzinach wieczornych [18] oraz Kario w badaniu HALT z doksazosyną [19]. Przyczyną uzyskania w badaniach różnic istotnych statystycznie lub jedynie tendencji w kierunku przewagi dawkowania wieczornego nad rannym może być lepsza kwalifikacja do podgrup D/ND, polegająca na 48-godzinnym ABPM (który charakteryzuje się lepszą powtarzalnością) [20], jak to miało miejsce na przykład w pracach Hermidy i wsp. [18, 21–27].

W konsekwencji stwierdzonych różnic w efekcie hipotensyjnym w dzień i w nocy dawkowania rannego i wieczornego, chinapril podawany wieczorem powodował istotnie większy nocny spadek ciśnienia niż podawany rano. W grupie pacjentów typu ND obserwowano istotne zwiększenie nocnego spadku ciśnienia tętniczego tylko przy wieczornym podawaniu chinaprilu. Natomiast w grupie pacjentów typu D oba sposoby dawkowania w porównywalny sposób wpływały na NBPF, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. W badaniu Palatiniego i wsp. wykazano, że wieczorne podawanie chinaprilu, ale nie poranne, powodowało istotne zwiększenie nocnego spadku ciśnienia [28]. Hermida i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań u 100 pacjentów w podeszłym wieku zaobserwowali, że nocny spadek ciśnienia tętniczego przy podawaniu walsartanu wieczorem był dwukrotnie większy niż przy dawkowaniu porannym [18]. Ten sam autor w innej grupie młodszych chorych (90 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym I lub II stopnia, średnia wieku $49 \pm 14,3$ roku) także leczonych walsartanem wykazał, że tylko wie-

czorne, a nie poranne dawkowanie leku powoduje istotne zwiększenie nocnego spadku ciśnienia tętniczego w badanej grupie [21]. Także Kario i wsp. zaobserwowali, że wieczorne podawanie doksazosyny powoduje istotne zwiększenie NBPF u chorych typu ND [19]. W swojej pracy nie wykazali oni istotnego spadku NBPF w grupie pacjentów typu D. Podobnych spostrzeżeń dokonali Posadzy-Małaczyńska i wsp. — tylko wieczorne, a nie poranne podawanie perindoprilu powodowało istotny wzrost NBPF w grupie pacjentów zakwalifikowanych jako ND. Także oni nie odnotowali istotnej zmiany NBPF u pacjentów typu D leczonych perindopilem podawanym zarówno rano, jak i wieczorem [29].

Włączenie leczenia hipotensyjnego przy rannym podawaniu chinaprilu powodowało powrót do klasy D u 43% pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych jako ND. Zmiana pory dawkowania na wieczorną zwiększyła ten odsetek do 53%. U żadnego pacjenta nie obserwowano nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych — to znaczy żaden nie przeszedł do grupy określanej jako *extreme dipper*. Żaden z pacjentów określonych pierwotnie jako D pod wpływem leczenia nie przeszedł do grupy ND. Hermida i wsp. u 148 pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem typu ND wykazali, że wieczorne podawanie walsartanu przywróciło prawidłowy rytm dobowy ciśnienia aż u 75% chorych [18], natomiast u pacjentów w średnim wieku (ND) — u 73% [21]. Także Mastej u pacjentów typu ND leczonych moexipirilem i diltiazemem wykazał przewagę dawkowania wieczornego w uzyskiwaniu poprawy

dobowego profilu ciśnienia tętniczego. W tej pracy 55% badanych cechował rytm typu ND. Pod wpływem leczenia dawką poranną odsetek ten zmniejszył się o 4%, natomiast po zmianie pory dawkowania — o 13% [17].

Tylko wieczorne podawanie chinaprilu istotnie statystycznie zmniejszało dobową zmienność SBP i MAP. Oba sposoby dawkowania w porównywalny sposób obniżały zmienność DBP. W analizie podgrup chorych typu D i ND istniała wyraźna tendencja do korzystniejszego wpływu wieczornego dawkowania chinaprilu na dobową zmienność ciśnienia tętniczego, jednak różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Inne wyniki uzyskała Miczke, która badała wpływ różnej pory dawkowania trandolaprilu, rilmenidyny i felodipiny na dobowy rytm ciśnienia tętniczego. W tych badaniach żaden z leków, niezależnie od pory dawkowania, nie modyfikował zmienności dobowej ciśnienia [30]. Badania innych autorów przyniosły jednak odmienne wyniki. Stwierdzili oni korzystny wpływ leku hipotensyjnego podawanego w godzinach porannych na ograniczenie dobowej zmienności ciśnienia tętniczego. I tak Kawano i wsp. wykazali korzystny wpływ na ten parametr diltiazemu *retard* podawanego rano [31], natomiast Frattola i wsp. — lacidipiny [32]. Podobne wyniki leczenia lacidipiną wykazali Soboleva i wsp. [33]. Posadzy-Małaczyńska i wsp. w grupie pacjentów typu D leczonych perindoprilem podawanym rano uzyskali istotnie większą redukcję BPV niż przy podawaniu wieczornym [29]. Różnice te mogą wynikać z zastosowanych leków. W większości badań leki, które wykazały korzystny wpływ dawkowania rannego na zmienność dobową ciśnienia tętniczego, miały bardzo wysoki wskaźnik T/P, wyższy niż chinapril. Terapia nadciśnienia tętniczego u pacjentów typu D powinna się opierać właśnie na lekach długodziałających, przyjmowanych raz na dobę, rano. Teoretycznie efekt hipotensyjny takiego leku jest podobny w ciągu całej doby i poprawia się również dobową zmienność ciśnienia tętniczego. Odmienne wpływy na dobową zmienność ciśnienia mogą mieć leki o czasie działania odpowiadającym chinaprilowi, które dawkuje się wieczorem, szczególnie u pacjentów typu ND, czego wyrazem są wyniki uzyskane w niniejszej pracy.

Podawanie chinaprilu rano nie wywołało istotnego zmniejszenia porannego wzrostu SBP i DBP. Natomiast zmiana pory dawkowania na wieczorną spowodowała ich istotne statystycznie ograniczenie. Porównując oba sposoby dawkowania, w całej grupie pacjentów zaobserwowano istotne statystycznie ograniczenie porannego wzrostu SBP oraz DBP na korzyść dawkowania wieczornego. Przewagę dawkowania wieczornego chinaprilu

w zakresie wpływu na redukcję porannego wzrostu ciśnienia tętniczego stwierdzono zarówno w grupie pacjentów typu D, jak i ND. Obserwacje własne są zgodne z wynikami wcześniej cytowanych prac. Przewagę dawkowania wieczornego wykazali Morgan i wsp. [34]. Podobnych obserwacji dokonali Kuroda i wsp., którzy stwierdzili, że tylko wieczorne, a nie poranne, leczenie trandolaprilem istotnie obniża poranny wzrost ciśnienia tętniczego i nie powoduje jego znaczących spadków w godzinach nocnych [35]. Miczke zanotowała podobne wyniki w przypadku felodipiny, trandolaprilu i rilmenidyny [30], White i wsp. w przypadku werapamilu-COER-24 system [36] oraz Kohno i wsp. — diltiazemu *retard* [15].

U pacjentów z nadmiernym porannym wzrostem ciśnienia tętniczego należy rozważyć wieczorne podawanie leków hipotensyjnych. Wydaje się, że taki sposób leczenia może zmniejszyć liczbę powikłań sercowo-naczyniowych opisywanych w tej grupie chorych. Ograniczając u nich poranny wzrost ciśnienia tętniczego, zapewnia się im dodatkową ochronę, na przykład przed możliwością mechanicznego uszkodzenia blaszki miażdżycowej i całej kaskady niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, które może ona wywołać [6, 37–45].

Różnica w kontroli ciśnienia tętniczego w godzinach rannych na korzyść wieczornego dawkowania inhibitora konwertazy angiotensyny może wynikać z różnic farmakokinetyki wielu leków w zależności od pory dawkowania. Leki podane wieczorem osiągają niższe stężenie i wykazują dłuższy czas do osiągnięcia najwyższego stężenia niż przy podaniu rannym. Wynika to z wolniejszego opróżniania żołądka i mniejszego ukrwienia przewodu pokarmowego w godzinach wieczornych. Dodatkowo na metabolizm leków działa także wielkość przepływu wrotnego — jego spadek w godzinach nocnych zwalnia przekształcanie proleku w formę aktywną (chinapril jest prolekiem aktywowanym przez enzymy wątrobowe) [46, 47]. Nie można także wykluczyć, że w przypadku chinaprilu różnice między dawkowaniem rannym i wieczornym wynikają, przynajmniej częściowo, z innych niż inhibicja konwertazy angiotensyny efektów, na przykład z wpływu na układ bradykininowy, syntezę prostaglandyn czy aktywność współczulną [27].

Wnioski

1. Efekt hipotensyjny inhibitora konwertazy angiotensyny oceniany w pomiarze tradycyjnym był większy w przypadku wieczornego dawkowania leku dla SBP u pacjentów typu D i dla SBP oraz DBP u pacjentów typu ND. Obserwowane różnice nie były

istotne w całodobowym pomiarze ABPM, niezależnie od ocenianego okresu doby i profilu dobowego ciśnienia.

2. Zmienność ciśnienia tętniczego jest niższa w przypadku wieczornego dawkowania inhibitora konwertazy angiotensyny. Jednak różnice we wpływie na ten parametr w zależności od pory dawkowania nie są istotne niezależnie od ocenianej pory doby i profilu dobowego ciśnienia i prawdopodobnie wynikają jedynie z różnicy efektu hipotensyjnego.

3. Dawkowanie wieczorne inhibitora konwertazy angiotensyny skuteczniej niż ranne niweluje nagły poranny wzrost SBP i DBP, zarówno u pacjentów typu D, jak i ND.

4. Nocny spadek ciśnienia zwiększa się pod wpływem chinaprilu, niezależnie od pory dawkowania. Dawkowanie wieczorne zwiększa jednak różnicę dziennie-nocną ciśnienia tętniczego efektywniej u pacjentów typu ND. W konsekwencji u większego odsetka pacjentów zostaje przywrócony prawidłowy rytm dobowy ciśnienia tętniczego w przypadku wieczornego dawkowania inhibitora konwertazy angiotensyny.

Streszczenie

Wstęp W badaniach nad zastosowaniem chronoterapii, czyli modyfikacji pory podawania leków w zależności od sytuacji klinicznej (np. pacjent typu *non-dipper*), w nadciśnieniu tętniczym wykazano, że wieczorne podawanie leków hipotensyjnych, szczególnie długodziałających inhibitorów konwertazy angiotensyny, w uzasadnionych przypadkach może poprawić lub przywrócić prawidłowy dobowy rytm ciśnienia tętniczego, zapobiegać jego nagłemu wzrostowi w godzinach porannych i poprawiać ranną tolerancję wysiłku u chorych z nadciśnieniem.

Celem badania była ocena działania inhibitora konwertazy angiotensyny, chinaprilu, podawanego rano lub wieczorem u chorych typu *dipper* i *non-dipper*.

Materiał i metody Badaniem objęto 60 pacjentów (30 typu *dipper* i 30 typu *non-dipper*) z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, w wieku $40,0 \pm 15,7$ roku. Po tygodniowym okresie przyjmowania placebo pacjenci otrzymywali rano 10 mg chinaprilu. W razie nieskuteczności leczenia po 2 tygodniach podawano dawkę chinaprilu. Po 4 tygodniach zmieniano porę dawkowania leku na wieczorną i kontynuowano leczenie przez kolejne 4 tygodnie. Na kolejnych wizytach wykonywano tradycyjny pomiar ciśnienia tętniczego oraz 24-godzinny ciągły ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM).

Wyniki i wnioski Efekt hipotensyjny chinaprilu oceniany w pomiarze tradycyjnym był większy w przypadku wieczornego dawkowania chinaprilu. Obserwowane różnice nie były istotne w całodobowym pomiarze ABPM, niezależnie od ocenianego okresu doby i profilu dobowego ciśnienia tętniczego.

Zmienność ciśnienia tętniczego jest niższa w przypadku wieczornego dawkowania chinaprilu. Jednak różnice we wpływie na ten parametr w zależności od pory dawkowania nie są istotne, niezależnie od ocenianej pory doby i profilu dobowego ciśnienia tętniczego, i prawdopodobnie wynikają jedynie z różnicy efektu hipotensyjnego. Dawkowanie wieczorne chinaprilu skuteczniej niż ranne niweluje nagły poranny wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, zarówno u pacjentów typu *dipper*, jak i *non-dipper*. Nocny spadek ciśnienia tętniczego zwiększa się pod wpływem chinaprilu, niezależnie od pory dawkowania. Wieczorne dawkowanie zwiększa jednak efektywniej różnicę dziennie-nocną ciśnienia u pacjentów typu *non-dipper*. W konsekwencji, u większego odsetka pacjentów zostaje przywrócony prawidłowy rytm dobowy ciśnienia tętniczego w przypadku wieczornego dawkowania tego inhibitora konwertazy angiotensyny.

słowa kluczowe: chronoterapia, *dipper*, *non-dipper*, zmienność ciśnienia tętniczego, nocny spadek ciśnienia, poranny wzrost ciśnienia, inhibitor konwertazy angiotensyny

Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 1, strony 28–37.

Piśmiennictwo

- O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
- Casiglia E., Palatini P., Colanelli G. i wsp. 24 h rhythm of blood pressure and forearm peripheral resistance in normotensive and hypertensive subjects confident to bed. *J. Hypertens.* 1996; 14: 47–52.
- Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. i wsp. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24 (6): 793–801.
- Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. i wsp. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10 (11): 1201–1207.
- Stanton A.V. The clinical relevance of extreme dipping. *Blood Press. Monit.* 1998; 3 (3): 163–166.
- Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. i wsp. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation* 2003; 107: 1401–1406.
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613.
- Weber M.A., Smith D.H., Neutel J.M., Cheung D.G. Applications of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Clin. Chem.* 1991; 37: 1880–1884. Review.
- Ragot S., Genes N., Vaur L., Herpin D. Comparison of three blood pressure measurement methods for the evaluation of two antihypertensive drugs: feasibility, agreement, and reproducibility of blood pressure response. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 632–639.

10. Palatini P., Dorigatti F., Mugellini A. i wsp. Ambulatory versus clinic blood pressure for the assessment of anti hypertensive efficacy in clinical trials: insights from the Val-Syst Study. *Clin Ther.* 2004; 26 (9): 1436–1445.
11. Mancia G., Grassi G., Parati G. i wsp. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695–698.
12. Mansoor G.A., McCabe E.J., White W.B. Determinants of the white-coat effect in hypertensive subjects. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10 (2): 87–92.
13. Weber M.A. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am. J. Cardiol.* 2002; 89 (2A): 27A–33A.
14. Khattar R.S., Swales J.D., Banfield A., Dore C., Senior R., Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100 (10): 1071–1076.
15. Kohno I., Iwasaki H., Okutani M. i wsp. Administration-time-dependent effects of diltiazem on the 24-hour blood pressure profile of essential hypertension patients. *Chronobiol. Int.* 1997; 14 (1): 71–84.
16. Kohno I., Ijiri H., Takusagawa M. i wsp. Effect of imidapril in dipper and nondipper hypertensive patients: comparison between morning and evening administration. *Chronobiol. Int.* 2000; 17 (2): 209–219.
17. Mastej M. Wpływ pory zażywania wybranych leków hipotensyjnych o przedłużonym działaniu na całodobową skuteczność hipotensyjną i odpowiedź presyjną na kontrolowany wysiłek fizyczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Praca doktorska przygotowana w Klinice Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Wewnętrznych i Chorób Naczyń AM w Poznaniu, 2002.
18. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. i wsp. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J. Hypertens.* 2005; 23 (10): 1913–1922.
19. Kario K., Schwartz J.E., Pickering T.G. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT study. *Hypertension* 2000; 35 (3): 787–794.
20. Mochizuki Y., Okutani M., Donfeng Y. i wsp. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 403–409.
21. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. i wsp. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiology International* 2005; 22 (4): 755–756.
22. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E., Lopez J.E. Decrease in urinary albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2005; 46 (4): 960–968.
23. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C., Lopez J.E. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (6): 975–983.
24. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. i wsp. Differing administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in dipper and non-dipper hypertensives. *Hypertension* 2005; 46 (4): 1060–1068.
25. Hermida R.C., Ayala D.E., Iglesias M. Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 2003; 41: 651–656.
26. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. i wsp. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2005; 46 (4): 1053–1059.
27. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. i wsp. Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol. Int.* 2004; 21 (2): 277–296.
28. Palatini P., Racioppa A., Raule G., Zaninotto M., Penzo M., Pessina A.C. Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitor activity and hypertensive effect of quinapril. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52: 378–383.
29. Posadzy-Małaczyńska A., Tykarski A., Głuszek J., Łopatka P., Raszeja-Wanic B. Time-dependent effect of perindopril on blood pressure variability and 24-hour blood pressure profile in dippers and non-dippers with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15 (supl.): S184.
30. Miczke A. Skuteczność dostosowania terapii hipotensyjnej do dobowego rytmu ciśnienia tętniczego krwi. Praca doktorska, Poznań 2001.
31. Kawano Y., Makino Y., Okuda N., Takishita S., Omae T. Effects of diltiazem retard on ambulatory blood pressure and heart rate variability in patients with essential hypertension. *Blood Press. Monit.* 2000; 5 (3): 181–185.
32. Frattola A., Parati G., Castiglioni P. i wsp. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2000; 36 (4): 622–628.
33. Soboleva G.N., Rogoza A.N., Konovalova G.G. i wsp. Endothelin-1, lipid peroxidation, nitric oxide and 24-hour blood pressure profile in essential hypertension: corrections of revealed disturbances on long-term lacidipine therapy. *J. Hypertens.* 2001; 19 (supl. 2): S207.
34. Morgan T., Anderson A., Jones E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J. Hypertens.* 1997; 15: 205–211.
35. Kuroda T., Kario K., Hoshida S. i wsp. Effects of bedtime vs. morning administration of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2004; 27 (1): 15–20.
36. White W.B., Sica D.A., Calhoun D., Mansoor G.A., Anders R.J. Preventing increases in early-morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product with controlled onset extended release verapamil at bedtime versus enalapril, losartan, and placebo on arising. *Am. Heart J.* 2002; 144 (4): 657–665.
37. Muller J.E., Stone P.H., Turi Z.G. i wsp. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1315–1322.
38. Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N. i wsp. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75: 131–138.
39. Tofler G.H., Muller J.E., Stone P.H. i wsp. Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1049–1055.
40. Cohen M.C., Rohtla K.M., Lavery C.E., Muller J.E., Mittelman M.A. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1512–1516.
41. Muller J.E., Tofler G.H., Stone P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733–743.
42. Kuwajima I., Mitani K., Miyao M., Suzuki Y., Kuramoto K., Ozawa T. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 29–33.
43. Kaplan N.M. Morning surge in blood pressure. *Circulation* 2003; 107: 1347.
44. Marler J.R., Price T.R., Clark G.L. i wsp. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 473–476.
45. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. i wsp. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation* 2003; 107: 1401–1406.
46. Goo R.H., Moore J.G., Greenberg E., Alazraki N.P. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology* 1987; 93 (3): 515–518.
47. Lemmer B., Nold G. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 32 (5): 627–629.