

Chronoterapia nadciśnienia tętniczego

Chronotherapy of arterial hypertension

Summary

There are several reasons of using chronobiology principles in antihypertensive therapy. Firstly, influence of arterial blood pressure circadian rhythm disorders on the risk of cardiovascular and kidney complication of arterial hypertension and secondly, circadian rhythm of the above complications.

Chronotherapy itself is a method of adjusting the concentration and power of the drug influence in time based on the circadian rhythms of biological phenomena, which are supposed to be influenced by the drug also during antihypertensive therapy.

Usually the importance of two parameters of the arterial blood pressure circadian rhythm is being emphasized, as their abnormal values worsen the prognosis for patients with arterial hypertension. These parameters are: the value of nocturnal fall of blood pressure comparing to diurnal value and value of blood pressure morning rise. There are the following kinds of blood pressure pattern: 1. patients with abnormal nocturnal fall of blood pressure (< 10%), called *nondippers*; 2. patients whose pressure even increases in the night (< 0%), called *risers* or *reverse dippers*; 3. patients with a high nocturnal fall of blood pressure (> 20%), called *extreme dippers*. Abnormally increased rise of morning pressure is called *morning surge*.

The longacting drugs administered in the morning are optimal for patients with normal circadian rhythm of blood pressure. For patients with abnormal nocturnal fall of blood pressure it seems that evening dosing of drugs which change the pressure pattern from *nondipper* to *dipper* is appropriate.

In many cases in order to control sudden morning pressure surges which increase the risk of cardiovascular incidents, morning administration of a longacting antihypertensive drug is effective.

If it is not, then further therapy should be based on night pressure values. For *nondipper* patients evening dosing should secure the morning surge. For *dipper* patients one has to consider adding an evening dose of one of the longacting drugs. In order to control the morning surge of an *extreme dipper* patient (that is one with very low pressure values in the night) it is necessary to supplement longacting drugs being used with a small evening dose, or introducing α -adrenolitics. Current research progress gives hope that in the future we might also have chronotherapeutics available for such therapy.

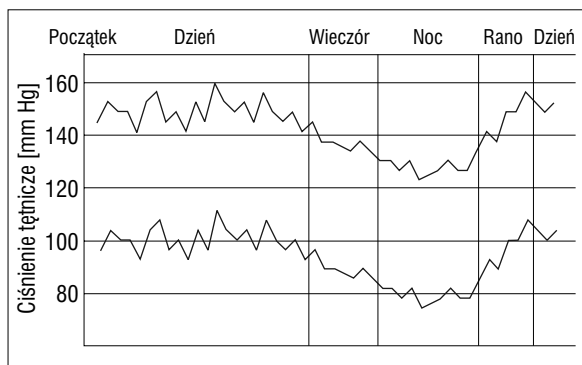
key words: hypertension, antihypertensive therapy, chronotherapy

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 3, pages 235–250.

Funkcjonowanie organizmów opiera się na mechanizmach homeostazy, która może ulec zaburzeniu w stanach chorobowych. Funkcjonowanie to podlega jednak również w wielu aspektach cyklicznej zmienności w postaci samopodtrzymujących się oscylacji zjawisk fizjologicznych, które nazywamy rytmami biologicznymi. Zagadnieniami tymi zajmuje się **chronobiologia** — nauka o biologicznych rytmach funkcjonowania organizmów i mechanizmach leżących u ich podstaw. Rytm te mogą mieć różne okresy trwania, od bardzo krótkich (np. rytm pracy serca z charakterystyczną oscylacją zjawisk elektrycznych widoczną na elektrokardiogramie), poprzez znacznie dłuższe (np. cykl miesięczny u kobiet), aż po bardzo długie (np. okołoroczne zmiany stężenia substancji we krwi). Najistotniejsze i najliczniejsze

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii,
Angiologii i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–82, faks: (061) 854–90–86
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428–5851



Rycina 1. Dobowy rytm ciśnienia tętniczego

Figure 1. Circadian blood pressure rhythm

są jednak rytmy okołodobowe, wśród nich dobrze poznane okołodobowe rytmy zmienności ciśnienia tętniczego, akcji serca i hemostazy krwi (ryc. 1).

Okołodobowe rytmy biologiczne

Okołodobowe rytmy biologiczne wynikają z odziedziczonych po przodkach mechanizmów adaptacji do cyklicznych, dobowych zmian w otoczeniu człowieka. O ile w organizmach nisko rozwiniętych dominują rytmy egzogenne, o tyle w organizmach ewolucyjnie wysoko rozwiniętych dominują rytmy endogenne [1, 2].

Człowiek na drodze dziedziczenia wytworzył mechanizm „wewnętrznego zegara biologicznego” (*ESSO, endogenous self; sustaining oscillatory clock*). Zegar wyznaczający rytmy dobowe jest położony u człowieka w przedniej części podwzgórza, w jądrze nadskrzyżowania (*nucleus suprachiasmaticus*) w połączeniu funkcjonalnym z tą częścią centralnego systemu nerwowego, która znajduje się w podwzgórzu [3]. Mechanizm ten, posiadający własną cykliczną aktywność neuronów jądra skrzyżowania, kontroluje — poprzez ośrodki wyższe układu autonomicznego — aktywność współczulno-przywspółczulną, a poprzez jądro przykomorowe — dobowe wydzielanie przez podwzgórze hormonów uwalniających (*releasing hormones*) inne hormony. Nie bez znaczenia pozostaje także szyszynka, która produkuje melatoninę wyłącznie w ciągu nocy. Co ciekawe, okres wewnętrznego zegara, zawiadującego rytмами okołodobowymi, jest u człowieka dłuższy niż 24 godziny. Dopiero sygnały zewnętrzne docierające do ośrodkowego układu nerwowego, przede wszystkim percepcja światła dzień-noc drogą siatkówkowo-podwzgórzową oraz zmiany aktywności czuwania-sen, modulują okres zegara biologicznego do dokładnie 24 godzin [4, 5]. Dowodem dominującego

wpływu bodźców zewnętrznych na funkcjonowanie rytmów dobowych jest zjawisko całkowitego zresetowania zegara biologicznego w wypadku zmiany rozkładu sen-czuwanie (praca na nocną zmianę) lub strefy czasowej (daleka podróż) z przesunięciem faz wartości maksymalnych i minimalnych rytmów dobowych odpowiednio do nowej sytuacji [6]. Takie przestawienie rytmów dobowych, trwające jednak od kilku do kilkunastu dni, może być przykro odczuwane.

Rytmy dobowe odgrywają również znaczącą rolę w patologii człowieka. Z jednej strony patogeneza lub objawy niektórych chorób polegają na zaburzeniach fizjologicznych rytmów dobowych w zakresie zmiany ich amplitudy, fazowości i okresu. Przykładem mogą być zaburzenia dobowej regulacji czasu w przebiegu wielu chorób psychicznych (np. depresja), patologie związane z zaburzeniami czasu lub intensywności cykli menstruacyjnych (np. niedokrwistość z niedoboru żelaza u kobiet) czy zaburzenia dobowego rytmu ciśnienia w nadciśnieniu tętniczym. Jednocześnie występowanie objawów wielu chorób wykazuje zależność od czasu, układając się w rytmy chorób. Zaostrzenia choroby wrzodowej żołądka są częstsze w okresie jesienno-zimowym, a w ciągu doby w nocy, ale już krwawienia i perforacje wrzodów mają miejsce najczęściej w godzinach popołudniowych [7]. Napady dny moczanowej występują najczęściej w nocy [8], objawy reumatoidalnego zapalenia stawów są najsilniejsze rano [9], a te same objawy na tle zapalno-zwyrodnieniowym w godzinach popołudniowych [10]. Szczególne zależności od czasu dotyczą epizodów chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym powikłań nadciśnienia tętniczego.

Zarówno udział zaburzeń rytmów dobowych w patogenezie chorób, jak i cykliczność dobowa ryzyka tych chorób stanowią podstawę do stosowania zasad **chronoterapii**, czyli metod dostosowania stężenia i siły działania leku w czasie do okołodobowych rytmów biologicznych zjawisk, na które ten lek ma działać. Metody te mogą polegać na stosowaniu preparatów o zmiennym w czasie uwalnianiu leku lub na modyfikacji czasu podania leku w ciągu doby. Koncepcje chronoterapii w odniesieniu do nadciśnienia tętniczego są stosunkowo nowe, natomiast od dawna znajdują swoje miejsce w leczeniu różnych schorzeń (tab. I) [2, 11].

Rytm dobowy ciśnienia tętniczego i jego zaburzenia

Wysokość ciśnienia tętniczego nie jest u człowieka stała w ciągu doby. W warunkach fizjologicznych zmienia się od 20 mm Hg do 30 mm Hg. U osób

Tabela I. Zastosowania chronoterapii w chorobach wewnętrznych
Table I. Chronotherapy in internal diseases

Jednostka chorobowa	Grupa leków	Pora dawkowania
Choroba wrzodowa żołądka	H ₂ -antagoniści	Wieczorem
Hipercholesterolemia	Statyny	Wieczorem
RZS	NSAID	Wieczorem
Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc	Teofilina	Wieczorem
Choroby układu i choroba Addisona	Steroidy	2/3 rano 1/3 po południu
Stan przedrzucawkowy i nadciśnienie w ciąży	Kwas acetylosalicylowy	Wieczorem
Prewencja sercowo-naczyniowa	Kwas acetylosalicylowy	Wieczorem

NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) — niesteroidowe leki przeciwzapalne

Tabela II. Przegląd rytmów biologicznych
Table II. Review of biological rhythms

Rodzaj rytmu	Okres rytmu	Nazwa rytmu	Przykład
Krótkookresowe	Sekundy	Oscylacje o wysokiej częstotliwości	Elektrokardiogram Elektroencefalograf
Średniookresowe	30 min–20 h	Ultradialne	Fazy snu Pulsacyjne wydzielanie hormonów
	20 h–28 h	Dobowe	Większość funkcji biologicznych
	28 h–6 dni	Infradialne	Mało badań
Długookresowe	tydzień	Okolotygodniowe	Schemat praca–odpoczynek
	miesiąc	Okolomiesięczne	Cykl menstruacyjny
	rok	Okoloroczne	Liczne parametry biochemiczne, hormonalne i fizjologiczne Zimowy sen misia

aktywnych w ciągu dnia ciśnienie tętnicze gwałtownie wzrasta rano zaraz po przebudzeniu i utrzymuje się wyższe w godzinach popołudniowych. Następnie powoli obniża się, osiągając najniższe wartości w nocy podczas snu, by ponownie wzrosnąć w godzinach rannych. Prawidłowy profil ciśnienia tętniczego, czyli fizjologiczny spadek ciśnienia tętniczego w nocy, powinien wynosić 10–20% w stosunku do wartości mierzonych w ciągu dnia. Wzrost ciśnienia w godzinach rannych wynosi średnio 20/15 mm Hg, jednak cechuje się dużą zmiennością (tab. II).

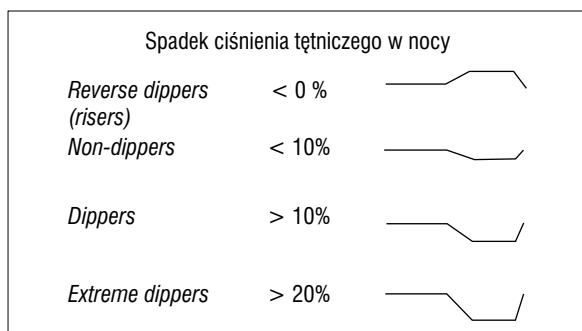
Opisany rytm dobowy ciśnienia został poznany wraz z upowszechnieniem się całodobowych pomiarów ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), w których przyjęto, że względu na metodę pomiaru oraz brak efektu „białego fartucha”, niższe normy ciśnienia tętniczego. Za górne prawidłowe wartości ABPM uważa się wartości średnie

<135/85 mm Hg w dzień i <120/75 mm Hg w nocy. Natomiast wartości optymalne to < 130/80 mm Hg w dzień i <115/70 mm Hg w godzinach nocnych. W dobowym rytmie ciśnienia tętniczego podkreśla się znaczenie dwóch parametrów, które w przypadku nieprawidłowych wartości wiążą się z pogorszeniem rokowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym:

- wysokość nocnego spadku ciśnienia w stosunku do wartości w dzień,
- wysokość porannego wzrostu ciśnienia.

Zjawisko *non-dipper*

Osoby, które wykazują prawidłowy spadek ciśnienia w nocy (o 10–20%), określamy angielskim mianem *dippers*. Zaburzenia dobowego profilu ciśnienia mogą polegać na niedostatecznym spadku ciśnienia w nocy (< 10% — *non-dippers*) lub wręcz wyższych



Rycina 2. Rodzaje profilu dobowego ciśnienia

Figure 2. Different circadian blood pressure patterns

wartościach ciśnienia w dzień niż w nocy (< 0% — *risers* lub *inverse dippers*), lub na zbyt dużym spadku ciśnienia w nocy (> 20% — *extreme dippers*) (ryc. 2).

Zmienność dziennie-nocna dotyczy zarówno ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. Większość osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia (ok. 90%) i większość pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym (ok. 70–80%) zachowuje rytm dobowy BP z niższymi wartościami nocnymi. Pacjenci typu *non-dippers* stanowią 20–40% pacjentów z nadciśnieniem [12, 13], szczególnie często zjawisko to występuje wśród pacjentów z nadciśnieniem wtórnym (tab. III), osób z nadciśnieniem w wieku podeszłym i wśród mężczyzn. Częstość nadmiernego spadku ciśnienia w nocy wśród pacjentów z nadciśnieniem nie była przedmiotem wielu badań, jednak w pracy Kario i wsp. stanowili oni ponad 15% w populacji w wieku podeszłym [14]. Statystyki dotyczące częstości występowania nieprawidłowości dobowego profilu ciśnienia mogą być obarczone błędem, ponieważ oparte są w większości na badaniach wykorzystujących 24-godzinny pomiar ciśnienia,

Tabela III. Przyczyny braku nocnego spadku RR

Table III. Causes of night blood pressure non-dipping status

1. Dysfunkcja układu autonomicznego
2. Cukrzyca (z neuropatią i/lub nefropatią)
3. Niewydolność nerek z towarzyszącym nadciśnieniem (np. populacja osób dializowanych)
4. Guz chromochłonny
5. Choroba Cushinga
6. Pierwotny hiperaldosteronizm
7. Leki, np. cyklosporyna, duże dawki steroidów
8. Ciężkie izolowane ciśnienie skurczowe u osób starszych
9. Populacja Afro-Amerykanów
10. Pacjenci typu <i>salt-sensitive</i>

a powtarzalność profilu dobowego ciśnienia w czasie badania 48-godzinnego wynosi około 75% [15].

Mechanizmy zaburzeń profilu dobowego ciśnienia nie są dokładnie znane. Fizjologiczna różnica dziennie-nocna ciśnienia wynika z różnej aktywności układu autonomicznego, szczególnie równowagi współczulno-przywspółczulnej w okresie czuwania i snu [16]. Dowodem na to jest krzywa obrazująca ciśnienia w ciągu doby u osób pracujących w nocy. W tej grupie najwyższe wartości RR są osiągalne w nocy, podczas największej aktywności fizycznej. Krzywa normalizuje się dość szybko po przejściu na dzienny tryb pracy. Metaanaliza 17 badań wykazała, że ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych jest większa o 40% wśród ludzi pracujących na zmianę nocną niż dzienną. A ryzyko to wzrasta też w momencie przebudzenia, chociaż często są to już godziny południowe [17]. Stąd przyczyn zjawiska *non-dipper* należałoby upatrywać w zwiększonej aktywności adrenergicznej w godzinach nocnych. Taki mechanizm odgrywa zapewne rolę u osób z bezsennością lub zespołem bezdechu sennego [18]. Najczęściej jednak profil *non-dipper* związany jest z nadmierną objętością wewnątrznacyniową i zjawiskiem sodowrażliwości [19]. Wśród przyczyn profilu *extreme dipper* wymienia się upośledzoną podatność aorty u pacjentów z nadciśnieniem ze zmniejszoną objętością wewnątrznacyniową [20], nadmierny ortostatyczny wzrost ciśnienia połączony z ranną hiperaktywacją α -adrenergiczną [21].

Wszystkie zaburzenia dobowego profilu ciśnienia wiążą się ze zwiększoną częstością uszkodzeń narządowych oraz zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego. Pacjenci *non-dippers* wykazują częściej przerost lewej komory serca [22], komorowe zaburzenia rytmu serca [23], niekorzystne zmiany w strukturze tętnic szyjnych, tętniczek obwodowych [24], nasiloną mikroalbuminurię [25] oraz progresję niewydolności nerek [26].

Japońskie badania Kario i wsp. [27] wykazały zależność pomiędzy nocnym profilem RR a częstością udarów w populacji starszych pacjentów z nadciśnieniem. Chorych podzielono na cztery grupy: *extreme dippers*, *dippers*, *non-dippers* oraz *reverse dippers*. Następnie oceniano zmiany mózgowe w rezonansie magnetycznym. Okazało się, że wieloogniskowe nie-udary najczęściej wykryto w grupie *extreme dippers* (53%), potem w grupie *reverse dippers* (49%), *non-dippers* (41%), a najrzadziej w grupie *dippers* (29%). Większa częstość udarów niedokrwiennych w grupie *extreme dippers* była istotna statystycznie po standaryzacji w stosunku do płci, wieku, BMI,

ABPM i leczenia hipotensyjnego. Tłumaczy się to zbyt niskim RR, a w konsekwencji niedotlenieniem tkanki mózgowej. W innym badaniu w grupie *extreme dippers* z częstszym występowaniem cichych udarów niedokrwiennych korelowało pogorszenie ostrości wzroku oraz zaburzenia widzenia [28]. Natomiast u pacjentów typu *reverse dippers* wykazano zwiększone ryzyko udarów krwotocznych [29]. W PIUMA Study Verdecchia i wsp. [30] wykazali, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i profilem *non-dipper* jest istotnie zwiększone. Podobną tendencję zaobserwowano u mężczyzn. Niekorzystny wpływ zmniejszonego spadku ciśnienia w nocy na śmiertelność sercowo-naczyniową został potwierdzony w kolejnych badaniach [31–33].

Zwiększone ryzyko powikłań nadciśnienia tętniczego u pacjentów *non-dippers* znajduje różne wytłumaczenia. Przerost mięśnia sercowego jest związany z nadmiernym obciążeniem następczym serca w godzinach nocnych i prowadzi do dalszych znanych konsekwencji sercowo-naczyniowych. Podwyższone ciśnienie systemowe w godzinach nocnych może łatwiej przenosić się do naczyń narządów (remodeling tętniczek oporowych, uszkodzenie kłębuszków nerkowych). Wykazano, że pacjenci *non-dippers* mają podwyższoną zmienność ciśnienia tętniczego, zarówno w godzinach nocnych jak i dziennych, która kojarzy się z zaawansowaniem zmian narządowych [34].

Zjawisko *morning surge*

Wydaje się, że drugim istotnym parametrem dobowego profilu ciśnienia jest wzrost ciśnienia w godzinach porannych. Fizjologicznie skurczowe ciśnienie rośnie średnio o 3 mm Hg/h w pierwszych 4–6 godzinach po przebudzeniu, a ciśnienie rozkurczowe — 2 mm Hg/h. Za poranny wzrost BP odpowiedzialna jest aktywacja układu współczulnego, szczególnie wiążąca się ze wstaniem z łóżka oraz z faktem samego przebudzenia [35]. Pobudzenie receptorów α powoduje skurcz naczyń, przebudzenie prowadzi do niewielkiego wzrostu adrenaliny w surowicy, a przyjęcie pozycji pionowej znacznie podnosi stężenie zarówno adrenaliny, jak i noradrenaliny [36]. Badania wskazują, że wstanie z łóżka jest silniejszym bodźcem dla ранnego wzrostu ciśnienia niż samo obudzenie się. Pozostanie przez pewien czas w łóżku po przebudzeniu może opóźnić szczyt porannego wzrostu ciśnienia [37, 38]. Natomiast wstanie po sjęcie również powoduje wzrost ciśnienia tętniczego [39].

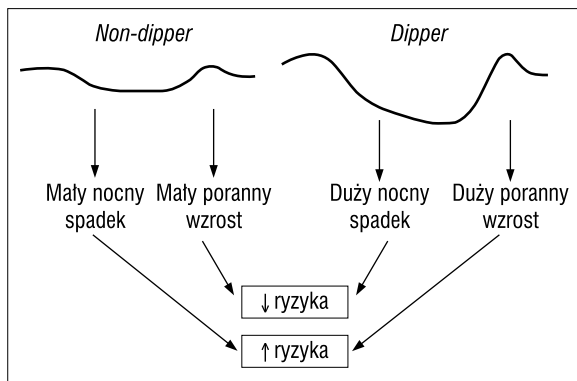
Brak jednak jednoznacznego kryterium oceny porannego wzrostu ciśnienia. Kario i wsp. [40] definiują ten parametr jako różnicę pomiędzy średnim

ciśnieniem skurczowym w pierwszych dwóch godzinach po przebudzeniu a średnim ciśnieniem skurczowym w tej godzinie snu, gdy było ono najniższe. Tak oceniany wzrost skurczowego ciśnienia o 50–55 mm Hg, a rozkurczowego o 20–25 mm Hg przyjmuje się jako nadmierny poranny wzrost ciśnienia (MS, *morning surge*), ponieważ wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Definicja ta nie jest doskonała, ponieważ nie uwzględnia szybkości (*slope*) narastania ciśnienia tętniczego rano, co może mieć znaczenie dla ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, szczególnie o charakterze krwotocznym (udar krwotoczny mózgu, tętniak rozwarstwiający aorty).

Propozycja Gosse i wsp. [41] uwzględnia różnicę pomiędzy pierwszym pomiarem w ABPM po wstaniu z łóżka a ostatnim zanotowanym w czasie snu. Zagadnienie znaczenia zjawiska *morning surge* oraz metod jego oceny zostało szczegółowo omówione przez Zimmer-Satora i wsp. [42].

Wykazano, że pacjenci z nadciśnieniem, u których stwierdza się nadmierny poranny skok ciśnienia, wykazują większe zaawansowanie zmian narządowych. Wykazano u nich większą masę [43] i upośledzoną podatność rozkurczową lewej komory serca [44], wydłużony odstęp QT [45] oraz większą grubość kompleksu infima-media tętnicy szyjnej [46, 47]. Związek pomiędzy *morning surge* a zaawansowaniem zmian narządowych był niezależny od średniego ciśnienia w ciągu doby. Kario i wsp. stwierdzili [40], że pacjentów z nadciśnieniem w wieku podeszłym dotyczyło 2,7 raza większe ryzyko wystąpienia udaru mózgu w przypadku występowania zjawiska *morning surge*. Podobne obserwacje dotyczą pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, u których poranny wzrost ciśnienia kojarzy się z wyższą mikroalbuminurią, częstością występowania powikłań mikroangiopatycznych, choroby niedokrwiennej serca oraz incydentów mózgowych [48].

Złożoność zależności pomiędzy dobowym rytmem ciśnienia tętniczego a ryzykiem sercowo-naczyniowym ujawniły wyniki Ohasama Study [49]. W odróżnieniu do badań Kario nie znaleziono istotnego związku pomiędzy zwiększonym całkowitym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu a nocnymi obniżkami ciśnienia tętniczego krwi lub porannymi skokami ciśnienia. Równocześnie ryzyko niedokrwiennego zawału mózgu było znacząco większe u pacjentów *non-dippers*. Z kolei nadmierny poranny skok ciśnienia znamienne zwiększał ryzyko krwotoku śródmózgowego. Również ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzmożgowego było obserwowane znacznie częściej u pacjentów *extreme dippers*. Przeprowadzona przez Metoki i wsp. [49] ana-



Rycina 3. Zależność ryzyka związanego ze zjawiskiem *non-dipper* i *morning surge*

Figure 3. Relationship of risk related to non-dipper status and morning surge

liza wieloczynnikowa, uwzględniająca równoczesny wpływ nadmiernego wzrostu ciśnienia rano i zbyt głębokiego spadku ciśnienia w nocy, wykazała, że żaden z tych czynników nie był niezależnym predyktorem udaru krwotocznego. Autorzy wskazują, że jest to być może wynik ścisłego związku tych dwóch parametrów — jeśli ciśnienie spada nadmiernie w nocy, to tym większy musi być jego poranny wzrost. Natomiast pacjenci typu *non-dippers* rzadziej wykazują zjawisko *morning surge*, chociaż ciśnienie w godzinach rannych bywa u nich wysokie (ryc. 3).

Kario sugeruje, że w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego istotny jest sam fakt braku kontroli ciśnienia w godzinach rannych, czyli tzw. nadciśnienie poranne (*morning hypertension*), niezależnie od tego, czy kojarzy się on ze zjawiskiem *morning surge*, czy też *non-dipper* lub *riser*. Badania wykazują, że ponad 60% pacjentów z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym w pomiarze gabinetowym wykazuje ukryte nadciśnienie poranne [50].

Cykliczność powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego

Niezależnie od zwiększonego zaawansowania uszkodzeń narządowych i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z różnymi zaburzeniami rytmu dobowego ciśnienia dowodem na znaczenie kliniczne tych zaburzeń jest stwierdzana cykliczność powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego z ich szczytem w godzinach porannych. Poranny szczyt dotyczy występowania zmian niedokrwiennych w holterowskim zapisie EKG [51], epizodów dusznicy bolesnej niestabilnej [52], zawału serca [53], nagłej śmierci sercowej [54, 55],

objawów pęknięcia tętniaka rozwarstwiającego aorty i epizodów mózgowo-naczyniowych [56, 57].

W *Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Study* częstość zawałów serca była 3-krotnie większa w godzinach rannych niż późnowieczornych. Podobne zależności wystąpiły w badaniu ISAM i TIMI II [58, 59]. Co ciekawe, epizody zawału serca wykazują też zmienność tygodniową ze szczytem w poniedziałek [60] oraz sezonową ze zwiększoną częstością w porze zimowej [61–63].

Badania dotyczące ryzyka wystąpienia udaru mózgu również wykazują dobową zmienność tego ryzyka, choć godziny szczytu nie zawsze były jednakowe. Różnice mogą wynikać z większych niż w przypadku zawału serca problemów z określeniem początku epizodu udarowego. Analiza piśmiennictwa wskazuje, że udary krwotoczne rozpoczynają się najczęściej w godzinach 6.00–12.00 rano, a udary niedokrwienne, które także mają szczyt ranny, występują często również w godzinach nocnych [64, 65]. Kario i wsp. [27] wykazali, że szczyt występowania udarów, których objawy obecne były po przebudzeniu, był wcześniejszy (6.00–10.00) niż tych, których objawy wystąpiły po przebudzeniu (8.00–14.00). Kleinpeter i wsp. analizowali czas wystąpienia krwotoku podpajęczynówkowego w grupie osób z prawidłowymi i podwyższonymi wartościami ciśnienia. W tej pierwszej grupie najwięcej krwawień podpajęczynówkowych wystąpiło między godziną 8 a 10 rano. W drugiej grupie nie obserwowano tak wyraźnego szczytu godzinowego [66]. W odróżnieniu od zawałów serca zmienność sezonowa udarów mózgu dotyczy największego ryzyka w porze letniej, a zmienność tygodniowa jest bardziej złożona — ryzyko jest większe w sobotnie wieczory i poniedziałki rano [67–69].

Zwiększone poranne ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego w sposób logiczny kojarzy się z nagłym porannym wzrostem ciśnienia i sugeruje związek przyczynowo-skutkowy. W przypadku epizodów krwotocznych (udar, tętniak rozwarstwiający) związek taki w mechanizmie hemodynamicznym jest oczywisty. W przypadku epizodów zakrzepowo-niedokrwiennych wpływ nadmiernego wzrostu ciśnienia jest bardziej złożony. U pacjentów monitorowanych metodą ABPM zauważono, że kilka minut po zwyżce RR następował incydent wieńcowy w postaci bólu w klatce piersiowej bądź depresja odcinka ST w badaniu elektrokardiograficznym w związku ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen. Na pewno czynnikiem wyzwalającym (*trigger*) może być nagła, nadmierna aktywność fizyczna czy gniew. Wzrost stężenia amin katecholowych przyspiesza akcję serca, podnosi ciśnienie tętnicze, zwiększa kurczliwość mięśnia serco-

wego, a tym samym powoduje wzrost zapotrzebowania miokardium na tlen.

Jednocześnie w godzinach porannych wzrasta krzepliwość krwi [70] i tonus naczyń [71], zmniejszając dowóz tlenu akurat w tych godzinach, kiedy zapotrzebowanie miokardium jest największe. Dysfunkcja śródbłonna jest również najbardziej wyrażona w godzinach rannych [72]. To po części wyjaśnia, dlaczego w godzinach porannych spotykamy się znacznie częściej z przypadkami nagłej śmierci sercowej, zawałów czy innych ostrych epizodów choroby niedokrwiennej serca. Prawdopodobnie nagły wzrost RR może również uszkadzać blaszkę miażdżycową na zasadzie hemodynamicznej [73]. Udowodniono także wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron w godzinach porannych [70, 74]. Potencjalne czynniki, których zmienność dobową ze szczytem wartości niekorzystnych w godzinach porannych może się przyczyniać do wzrostu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych o tej porze, przedstawiono w tabeli IV.

Zasady chronoterapii nadciśnienia tętniczego

Przytoczone obserwacje uzasadniają twierdzenie, że celem leczenia hipotensyjnego jest nie tylko zmniejszenie obciążenia ciśnieniowego w ciągu ca-

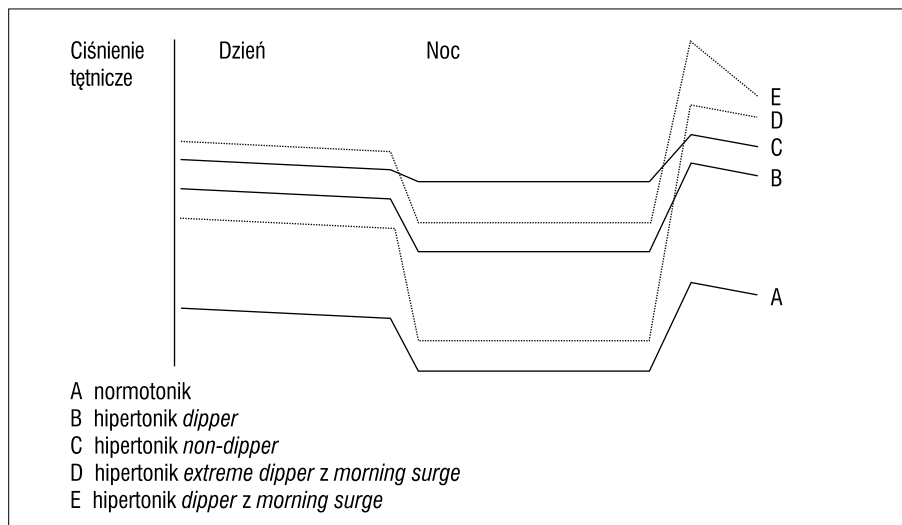
Tabela IV. Czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wykazujące poranny szczyt aktywności

Table IV. Cardiovascular risk factors presenting morning peak activity

1. Hematokryt
2. Lepkość krwi
3. Zahamowanie aktywności fibrynolitycznej
4. Adhezja i agregacja płytek
5. Aktywność adrenergiczna
6. Aktywność reninowa osocza
7. Aldosteron
8. Kortyzol
9. Dysfunkcja śródbłonna
10. Minimalny opór naczyniowy
11. Akcja serca
- 12. Ciśnienie tętnicze**

łej doby (ocenianego bardzo nieprecyzyjnie za pomocą pomiaru gabinetowego ciśnienia tętniczego). Wydaje się, że najkorzystniejsza redukcja ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych wymaga ponadto utrzymania (*dippers*) lub przywrócenia (*non-dippers*) fizjologicznego dobowego profilu ciśnienia ze spadkiem w godzinach nocnych oraz zapobiegania epizodom nagłego wzrostu ciśnienia w godzinach rannych. Pozwoli to jednocześnie zmniejszyć zmienność dobową ciśnienia.

Tym właśnie celom służy **chronoterapia nadciśnienia tętniczego**, czyli metody dostosowania czasu działania i pory podania leków hipotensyjnych odpowiednio do stwierdzanych nieprawidłowości w dobowym rytmie ciśnienia tętniczego. Działanie leków hipotensyjnych zależy od ich farmakokinetyki i farmakodynamiki. Farmakokinetyka zajmuje się matematyczną oceną ilościową procesów kinetycznych, jakim podlega lek w organizmie. Obejmują one wchłanianie, dostępność biologiczną, rozmieszczenie w tkankach, biotransformację i sposób eliminacji. Natomiast farmakodynamika zajmuje się wpływem leku na organizm i poszczególne narządy oraz mechanizmem jego działania. Biodostępność leku warunkowana jest wieloma toczącymi się rytmami dobowymi w organizmie. Należą do nich: rytm wydzielania śliny, soków żołądkowych, rytm czynności perystaltyki przewodu pokarmowego, rytmika wchłaniania jelitowego, która zależy od przepływu krwi przez naczynia jelitowe oraz od aktywności enzymów trawiennych. Należy także pamiętać o dobowych różnicach w wartościach pH w żołądku oraz opróżnianiu żołądkowym. U większości ludzi opróżnianie żołądkowe jest o 50% wolniejsze w nocy niż w dzień. Krew przepływa przez układ pokarmowy, wątrobę, nerki również swoim dobowym rytmem, co bezpośrednio ma wpływ na absorpcję i dystrybucję. Biodostępność leków doustnych podawanych w ciągu dnia jest większa niż w godzinach wieczornych i w nocy. Sposób eliminacji leku również jest ważny, ponieważ aktywność metaboliczna wątroby także podlega swojemu rytmowi dobowemu. Największą aktywność stwierdza się w godzinach popołudniowych, a najmniejszą w godzinach nocnych. Jest to istotne w wypadku leków, które podlegają efektowi pierwszego przejścia, a więc gdy duża część leku jest metabolizowana jeszcze przed przeniknięciem leku do ogólnego krążenia, co upośledza znacznie jego aktywność farmakologiczną. Wydalanie moczu ma również rytm dobowy. Największe ilości moczu są wydalane w godzinach popołudniowych. Ważna jest także wartość pH — wysoka w dzień, a niska w nocy. Może to wywierać istotny wpływ na wydalanie leków kwaśnych i zasadowych [2].



Rycina 4. Kliniczne rodzaje zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia
Figure 4. Clinical alterations of circadian blood pressure rhythm

W zależności od dobowego rytmu ciśnienia tętniczego możliwe są następujące strategie podawania leków hipotensyjnych:

1. podanie rano leku o całodobowym lub dłuższym czasie działania,
2. podanie wieczorem leku działającego silniej w pierwszej połowie doby,
3. podanie wieczorem chronoterapeutyku o modyfikowanym uwalnianiu.

W zależności od sytuacji klinicznej możliwe są różne modyfikacje podawania, np. dodanie małej dawki wieczornej leku długodziałającego.

Zasadniczo na podstawie oceny 24-godzinnej ABPM możemy spotkać się z czterema podstawowymi typami dobowego rytmu ciśnienia tętniczego, wymagającymi nieco odmiennej strategii dawkowania leków hipotensyjnych:

- a. nadciśnienie z prawidłowym dobowym rytmem ciśnienia (*dipper*),
- b. nadciśnienie z upośledzonym nocnym spadkiem ciśnienia (*non-dipper*),
- c. nadciśnienie z nadmiernym rannym wzrostem ciśnienia (*morning surge*),
- d. nadciśnienie z nocnym spadkiem ciśnienia (*extreme dipper*) i nadmiernym rannym wzrostem ciśnienia (*morning surge*) (ryc. 4).

Należy podkreślić, że decyzja o modyfikacji czasu dawkowania w stosunku do podstawowej zasady podawania leków rano wymaga starannego potwierdzenia rozpoznania określonych zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia na podstawie powtarzalnych nieprawidłowości w zapisie ABPM, stałych obserwacji w pomiarach dobowych i/lub objawów

klinicznych wskazujących na możliwość takich nieprawidłowości.

Dipper

W tym wypadku chronoterapia nadciśnienia tętniczego powinna opierać się na lekach długodziałających, przyjmowanych rano, raz na dobę. Teoretycznie efekt hipotensyjny takiego leku jest podobny w ciągu całej doby i zachowany również we wczesnych godzinach rannych. Tym samym prawidłowy rytm dobowy ciśnienia zostaje zachowany. Leki o całodobowym okresie działania posiadają wiele innych zalet, co sprawia, że są zgodnie zalecane jako podstawa leczenia hipotensyjnego przez wszystkie aktualne wytyczne (JNC 7, ESC/ESH 2003, PTNT 2003) [75–77].

W praktyce farmakokinetyka leków hipotensyjnych nie jest idealna. Przy ocenie farmakokinetyki leków hipotensyjnych najpopularniejszym parametrem jest wskaźnik T/P (*trough-to-peak*), prognozujący czas działania leków hipotensyjnych. Wartość *peak* jest maksymalną wartością redukcji ciśnienia, a *trough* — miarą redukcji ciśnienia pod koniec odstępu pomiędzy dawkami, czyli w godzinach porannych. Współczynnik tych dwóch wartości pokazuje rzeczywisty czas działania leku. W Stanach Zjednoczonych *Food and Drug Administration* (FDA) określiła minimalną wartość dopuszczalną współczynnika T/P jako 50% dla leków podawanych w jednej dawce dobowej. Niższy wskaźnik niż 50% oznacza, że dany lek należy podawać częściej niż jeden raz na dobę. Wysoki wskaźnik T/P powyżej 80% charakteryzuje leki o względnie stałej skuteczności w ciągu doby. U pacjentów z prawidłowym

spadkiem ciśnienia w nocy i umiarkowanym wzrostem rannym leki te stanowią idealny wybór, a niewielkie zmniejszenie siły działania hipotensyjnego w drugiej połowie doby nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

Niektóre leki hipotensyjne zapewniają 24-godzinną kontrolę ciśnienia dzięki właściwościom farmakokinetycznym samej substancji czynnej (np. amlodypina, betaksolol, bisoprolol, lacidypina, peryndopryl, telmisartan, walsartan), w wypadku innych takie działanie mogą zapewnić tylko nowe technologiczne formy leków o zmodyfikowanym uwalnianiu substancji czynnej (SR, *slow release*; CR, *controlled release*).

Non-dipper

U pacjentów z brakiem spadku ciśnienia w godzinach nocnych należy rozważyć podanie leku w godzinach wieczornych. Podanie długodziałającego leku rano nie może zapewnić normalizacji profilu dobowego ciśnienia, ponieważ żaden lek hipotensyjny podany rano nie wykazuje większej siły działania hipotensyjnego w drugiej połowie doby. Badania wykazały, że wiele leków hipotensyjnych wykazuje większą skuteczność zmiany dobowego profilu ciśnienia z *non-dipper* na *dipper* podczas dawkowania wieczornego niż porannego. Obserwacje takie dotyczą niektórych antagonistów wapnia [78, 79], większości inhibitorów konwertazy angiotensyny [80–82], α -adrenolityku (doksazosyna) [83] i sartanu (walsartan) [84, 85]. Ze względu na mechanizm działania hipotensyjnego w dawkowaniu wieczornym nie znajdują zastosowania diuretyki i β -adrenolityki. Co ciekawe, największą skuteczność w odwracaniu profilu *non-dipper* wykazują leki hipotensyjne o dużej sile działania hipotensyjnego, np. nitrendypina, chinapryl, walsartan. Wyjaśnieniem mogą być obserwacje farmakokinetyczne, które wskazują, że leki podane wieczorem osiągają niższe stężenie i wykazują dłuższy czas do osiągnięcia najwyższego stężenia niż w przy podaniu rannym. Wynika to z wolniejszego opróżniania żołądka i mniejszego ukrwienia przewodu pokarmowego w godzinach wieczornych. Cugini i wsp., zmieniając porę podania leków hipotensyjnych z godzin porannych na popołudniowe i wieczorne, uzyskał normalizację BP u ponad 60% pacjentów, których wcześniej leczono nawet kilkoma preparatami podawanymi rano [86].

Morning surge

W przypadku nadmiernego porannego wzrostu ciśnienia podanie wieczorne leków skutecznych u pacjentów typu *non-dipper* może zapobiec zjawisku *morning surge*. W tym przypadku u pacjentów

typu *dipper* istnieje jednak ryzyko nadmiernego spadku ciśnienia w godzinach nocnych, co może mieć niekorzystne implikacje kliniczne w wieku podeszłym i w przypadku współistniejącej choroby niedokrwiennej serca. Bezpieczniejsze wydaje się zastosowanie wieczorne leków o powolniejszym działaniu (np. amlodypina, peryndopryl, telmisartan). Szczególnie skuteczne ograniczanie rannego wzrostu ciśnienia wykazuje podana wieczorem doksazosyna [87], co znajduje wyjaśnienie w mechanizmie zjawiska *morning surge*. W celu normalizacji rannego wzrostu ciśnienia były również podejmowane próby podawania leku po przebudzeniu, a przed wstaniem z łóżka.

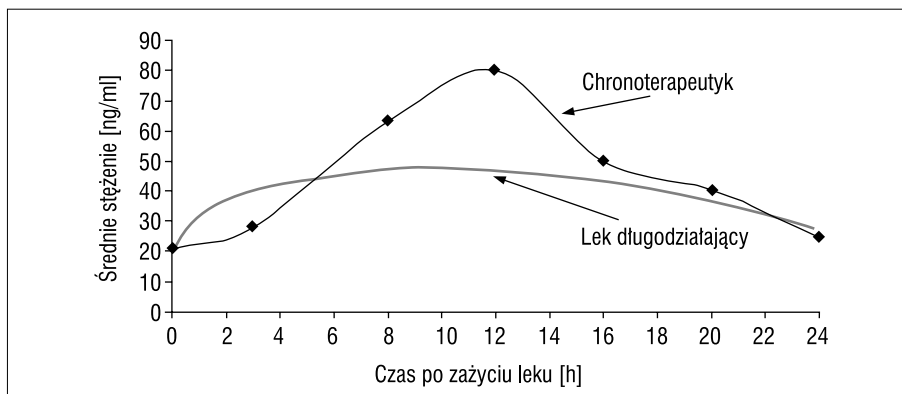
Extreme dipper

Zasadniczo nadmierny nocny spadek ciśnienia nie wymaga zmiany dawkowania leków z typowego, w godzinach rannych. Problemy stwarza natomiast nadmierny poranny wzrost ciśnienia, który często kojarzy się z profilem *extreme dipper*. Zastrzeżenia wobec wieczornego podawania leku są u pacjentów *extreme dipper* jeszcze większe niż w poprzedniej sytuacji. Można rozważyć ostrożne rozdzielanie dobowej dawki leku o długim działaniu na dwie. Teoretycznie optymalnym rozwiązaniem jest zastosowanie w tym przypadku chronoterapeutyku, który zapewnia nie tylko 24-godzinną kontrolę RR, ale również najwyższą koncentrację leku nad ranem, a najniższą w nocy. Różnice farmakokinetyczne pomiędzy typowym lekiem o całodobowej kontroli ciśnienia a chronoterapeutykiem przedstawia rycina 5. Praktyczne zastosowanie chronoterapeutyków jest jednak na razie ograniczone.

Zastosowanie poszczególnych grup leków hipotensyjnych w chronoterapii nadciśnienia tętniczego

Diuretyki tiazydowe

Leki tej grupy ze względu na swój mechanizm działania nie nadają się do modyfikacji chronoterapeutycznych i powinny być podawane rano. Preferowane są preparaty o długim czasie działania — indapamid SR i hygroton. Wykazano, że leki tej grupy przy rannym dawkowaniu silniej obniżają wartości ciśnienia w nocy, utrzymują prawidłowy profil ciśnienia, a u niektórych pacjentów *non-dipper* nawet go normalizują. Wynika to z faktu, że zjawisko *non-dipper* bywa związane z nadmierną objętością wewnątrznaczyniową. Natomiast diuretyki tiazydowe nie normalizują nadmiernego wzrostu ciśnienia w godzinach rannych.



Rycina 5. Porównanie farmakokinetyki typowego leku o całodobowym okresie działania i chronoterapeutyku
Figure 5. Comparison of pharmacokinetics of typical long-acting drug and chronotherapeutic

Leki β -adrenolityczne

W jedynym badaniu porównującym rano i wieczorne dawkowanie atenololu nie zauważono różnic w efekcie hipotensyjnym [89]. Wydaje się, że β -adrenolityki nie wpływają na dobowy profil ciśnienia, a ich efekt hipotensyjny dotyczy przede wszystkim godzin aktywności dziennej [90]. Koreluje to z rytmem wydzielania noradrenaliny. Leki β -adrenolityczne nie wpływają również na poranny skok ciśnienia, który jest związany przede wszystkim ze wzrostem aktywności α -adrenergicznej. U pacjentów z prawidłowym rytmem ciśnienia powinny być preferowane preparaty długodziałające podawane rano. Wykazano, że betaksolol i bisoprolol podawane rano zapewniają lepszą niż atenolol kontrolę ciśnienia w godzinach nocnych i porannych.

Antagoniści wapnia

Wśród dihydropirydyn, u pacjentów typu *dippers* wskazane jest stosowanie rano leków o 24-godzinnym okresie działania, amlodypiny i lacydypiny, które posiadają wysoki wskaźnik T/P i mogą również efektywnie zapobiegać zjawisku *morning surge*. Nie stwierdzono jednak, by te leki normalizowały profil dobowy u pacjentów *non-dippers* niezależnie od pory dawkowania [91]. Stwierdzono natomiast, że nitrendypina podawana wieczorem wpływa korzystniej na dobowy profil ciśnienia niż podawana rano [78]. Podobnie u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem z niewydolnością nerek i znacznie zaburzonym profilem ciśnienia tylko wieczorne podanie isradypiny powodowało korzystny efekt [92].

Wykazano również korzystniejszy wpływ dawkowania wieczornego diltiazemu na dobowy profil ciśnienia [79]. Werapamil ze względu na krótki okres działania znajduje zastosowanie jedynie w formach o modyfikowanym uwalnianiu, jako chronoterapeutyk (patrz niżej).

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Podobnie jak w wypadku antagonistów wapnia, u pacjentów *dippers* wskazane jest stosowanie rano leków o 24-godzinnym okresie działania, które posiadają wysoki wskaźnik T/P i mogą również efektywnie zapobiegać zjawisku *morning surge*. W małych dawkach wieczornych są prawdopodobnie bezpieczne również u pacjentów *extreme dippers*. Najdłuższy wskaźnik T/P spośród inhibitorów konwertazy posiada peryndopryl i trandolapryl. Duże badania kliniczne EBM (EUROPA, PROGRESS, ASCOT) przemawiają za peryndoprylem u pacjentów typu *dippers*.

U pacjentów z brakiem spadku ciśnienia w godzinach nocnych stosowanie wieczorne długodziałających inhibitorów konwertazy nie jest tak jednoznaczne. Trandolapryl nie poprawiał dobowego profilu ciśnienia niezależnie od dawkowania [93], a w innym badaniu przy dawkowaniu wieczorem wykazywał słaby efekt hipotensyjny w godzinach nocnych, natomiast kontrolował ciśnienie w okresie porannym [94]. W badaniach własnych autorzy stwierdzili odwrócenie nieprawidłowego profilu dobowego RR u pacjentów typu *non-dippers* za pomocą perindoprylu dawkowanego wieczorem [95]. Jednak w badaniu Morgana i wsp. [82] zmiana dawkowania peryndoprylu na wieczorną mimo zwiększonego efektu hipotensyjnego w porze nocnej i silniejszego wpływu na zjawisko *morning surge* powodowała krótszy okres pełnej kontroli RR w dzień [82].

Wydaje się, że korzystne zastosowanie u pacjentów typu *non-dippers* mają nieco krócej działające silne inhibitory konwertazy podawane wieczorem (chinapryl, moeksypyl, ramipryl). Stwierdzono, że chinapryl dawkowany wieczorem powoduje większy nocny spadek ciśnienia w porównaniu z dawkowaniem rannym. Jednocześnie spadek ak-

tywności reninowej osocza był mniejszy, lecz trwalszy przy dawkowaniu wieczornym [80]. W badaniu porównawczym z atenololem, nifedypiną GITS i amlodypiną jedynie w przypadku chinaprylu zauważono korzystną różnicę kontroli ciśnienia przy zmianie dawkowania leku z rannego na wieczorne [96].

Inny inhibitor konwertazy angiotensyny — moeksypryl — w monoterapii lub terapii skojarzonej z diltiazemem powodował korzystne zmiany profilu ciśnienia przy dawkowaniu wieczornym w porównaniu z rannym [97]. Wykazano również przewagę wieczornego dawkowania ramiprylu, benazeprylu i enalaprylu w odniesieniu do wpływu na dobowy profil ciśnienia [98–100].

Sartany

Do sartanów zalecanych do dawkowania raz na dobę, rano u pacjentów typu *dippers* należą: telmisartan, walsartan i kandesartan, które zapewniają 24-godziną kontrolę ciśnienia. Ten ostatni wykazywał przewagę nad lisinoprylem w zakresie kontroli zjawiska *morning surge* [101]. Badania nad wpływem pory dawkowania sartanów dały natomiast odmienne wyniki. Nie stwierdzono korzystnego wpływu wieczornego dawkowania telmisartanu na kontrolę ciśnienia w godzinach nocnych [102]. W badaniach Hermidy i wsp. [84] walsartan dawkowany rano i wieczorem spowodował ten sam całodobowy efekt hipotensyjny, ale dawkowanie wieczorne związane było ze zwiększeniem o 6% stosunku ciśnienia dzień/noc. W konsekwencji liczba pacjentów *non-dippers* zmniejszyła się o 73%. W kolejnym badaniu dotyczącym wyłącznie pacjentów z potwierdzonym w 48-godzinym ABPM profilem ciśnienia typu *non-dippers* podanie wieczorne walsartanu powodowało większy nocny spadek ciśnienia, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, natomiast kontrola w ciągu dnia była taka sama [85]. Stosunek ciśnień dzień/noc poprawił się u 96% pacjentów (średnia redukcja o 7,8%) na skutek dawkowania wieczornego. Natomiast podczas dawkowania rannego u 46% pacjentów profil dobowy ciśnienia uległ dalszemu pogorszeniu. Co więcej, wieczorne dawkowanie walsartanu spowodowało redukcję mikroalbuminurii o 41%, co korelowało z poprawą stosunku ciśnień dzień/noc, a nie z samym efektem hipotensyjnym.

Leki α -adrenolityczne

Blokada receptorów α najefektywniej zmniejsza opór obwodowy w godzinach rannych w porównaniu z innymi porami doby. Stąd w badaniu HALT z doksazosyną, podawaną w porze wieczornej, uzy-

skano efektywną kontrolę ciśnienia w godzinach porannych. Hermida i wsp. [87, 103] wykazali z kolei, że doksazosyna GITS podana wieczorem efektywniej kontroluje ciśnienie w godzinach nocnych niż dawkowana rano, niezależnie od przyjmowania innych leków hipotensyjnych [83]. Wydaje się, że mała wieczorna dawka tego leku może być korzystna u pacjentów typu *extreme dippers* i nadmiernymi rannymi skokami ciśnienia.

Chronoterapeutyki

Zasada działania tych preparatów polega na opóźnionym początku uwalnianiu leku z utrzymywaniem jego działania przez 24 godziny. Różnice w stężeniu chronoterapeutyku i typowego leku o 24-godzinnym działaniu przedstawia rycina 5. Podanie wieczorne chronoterapeutyku zapewnia maksymalne działanie w godzinach porannych i efektywną kontrolę ciśnienia w porze dziennej bez nadmiernego spadku ciśnienia w godzinach nocnych [104]. Taki profil działania jest optymalny u pacjentów typu *dipper*, a teoretycznie znajduje najlepsze zastosowanie u pacjentów *morning surge*, szczególnie z jednoczesnym profilem ciśnienia typu *extreme dippers*. Dotychczas próby zastosowania chronoterapeutyków dotyczyły antagonistów wapnia i β -adrenolityków.

Pierwszy chronoterapeutyk — werapamil COER (*controlled-onset, extender release*) — dawkowany wieczorem powodował efektywną kontrolę ciśnienia zarówno w godzinach rannych, jak i pod koniec działania (18.00–22.00). Co ciekawe, wykazywał również tendencję do normalizacji profilu ciśnienia u pacjentów *non-dippers*. Natomiast nie powodował niebezpiecznych, znacznych spadków ciśnienia w nocy u pacjentów typu *dippers* [105]. Podobne obserwacje dotyczą werapamilu CODAS (*chronotherapeutic oral drug absorption system*), ocenianego w dużym badaniu CHRONO [106].

Niestety pierwsze prospektywne, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, porównujące wpływ werapamilu COER z hydrochlorotiazylem lub atenololem na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych — badanie CONVINCÉ (*Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End-points*) — nie wykazało korzyści stosowania chronoterapeutyku. Po 3 latach obserwacji nie było różnic pomiędzy poszczególnymi grupami w zakresie pierwotnych punktów końcowych, natomiast większość incydentów wystąpiła między godziną 6 rano a południem [107]. Badanie zostało jednak zakończone przedwcześnie ze względów pozamerytorycznych, a ilość incydentów była niska. Wydaje się, że błędem jest również po-

równywanie chronoterapeutyki z lekami klasycznymi w całej populacji osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia, a nie w grupie pacjentów z nadmiernym rannym wzrostem ciśnienia, dla których te leki są przeznaczone.

Inny antagonistą wapnia o powolnym uwalnianiu — diltiazem (GRD, *graded-release diltiazem*), podany wieczorem osiąga szczyt działania między godziną 6 rano a południem, co koreluje z fizjologiczną zmiennością RR i zapobiega porannemu wzrostowi RR [82].

Wszystkie chronoterapeutyki, w tym również β -adrenolityki (propranolol XL), są osiągalne tylko na rynku amerykańskim. Chronoterapeutyki stanowią niewątpliwie teoretyczny postęp w koncepcjach chronoterapii nadciśnienia tętniczego, jednak ich praktyczne zastosowanie wymaga jeszcze wielu badań.

Inne leki

Leki z grupy centralnych α_2 -agonistów (klonidyna, guanabenz) dawkowane wieczorem efektywnie zapobiegały zjawisku *morning surge* [108, 109].

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia, że niezależnie od korzyści, związanych ze zmniejszeniem ryzyka wieńcowego, zastosowanie wieczorne kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może się wiązać z dodatkowym efektem hipotensyjnym. W badaniu Hermida i wsp. [110] ASA podawany wieczorem w dawce 100 mg przez 3 miesiące spowodował obniżenie ciśnienia tętniczego średnio o 7/5 mm Hg. Takiego efektu nie obserwowano w grupie, w której podawano ASA rano. Korzystny efekt ASA tłumaczony jest zmniejszeniem wzrostu aktywności układu RAA, występującego w nocy [111]. W nocy obserwuje się spadek ciśnienia tętniczego, a tym samym zmniejsza się ciśnienie perfuzji przez nerki, co aktywuje układ RAA, średnio prawie o 200%. Wyższa dawka ASA (500 mg) wywoływała efekt presyjny, nawet przy zażyciu wieczorem [112]. Inne badanie, przeprowadzone z ASA (100 mg) w grupie 341 pacjentek w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego, przyniosło podobne obserwacje. Kwas acetylosalicylowy podawano o trzech różnych porach doby: rano, 8 godzin po przebudzeniu oraz wieczorem. Przy porannej dawce ASA nie obserwowano żadnych zmian ciśnienia tętniczego. Istotny efekt hipotensyjny obserwowano przy ASA podawanym po 8 godzinach po obudzeniu, jednak największa redukcja ciśnienia występowała po wieczornej dawce ASA (9,7/6,5 mm Hg w 24-godzinym ABPM) [113].

Model postępowania chronoterapeutycznego w nadciśnieniu tętniczym

Tradycyjna terapia hipotensyjna oparta na lekach przyjmowanych raz na dobę, rano lub 2–3 razy na dobę w zależności od czasu działania leku, zakłada konieczność utrzymania stałego efektu hipotensyjnego, niezależnie od sytuacji klinicznej. Chronoterapia nadciśnienia tętniczego różni się od tradycyjnej tym, że zwraca uwagę na element dynamiczny, jakim jest zmienność ciśnienia w ciągu doby, i dąży do modyfikacji efektu hipotensyjnego odpowiednio do stwierdzanych zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia. Na pewno współczesna terapia nadciśnienia powinna być oparta na lekach długodziałających, dawkowanych w większości przypadków raz na dobę.

Przedstawione fakty wskazują, że u pacjentów z prawidłowym dobowym rytmem ciśnienia optymalną porą dawkowania długodziałających leków są godziny poranne. Przykłady takich leków dla poszczególnych grup to: indapamid SR dla diuretyków, betaksolol dla β -adrenolityków, amlodypina lub lacydypina dla antagonistów wapnia, peryndopryl dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i telmisartan lub walsartan dla sartanów.

Natomiast u pacjentów z niedostatecznym nocnym spadkiem ciśnienia właściwym podejściem wydaje się dawkowanie wieczorne leków, które wykazały skuteczność w odwracaniu dobowego profilu ciśnienia z *non-dipper* na *dipper*. Przykłady takich leków dla poszczególnych grup to nitrendypina lub diltiazem dla antagonistów wapnia, chinapryl lub ramipryl dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i walsartan dla sartanów. Bardziej złożonym zagadnieniem jest kontrola nagłych porannych wzrostów ciśnienia tętniczego i związane z nim ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych między godziną 6 rano a południem. W wielu przypadkach skuteczny okazuje się podany rano lek hipotensyjny działający całą dobę lub dłużej. Gdy tak nie jest, dalsze postępowanie powinno uwzględniać wysokość ciśnienia u pacjenta w godzinach nocnych. U pacjentów *non-dippers* lek podany wieczorem powinien zabezpieczyć zjawisko *morning surge*. U pacjentów *dippers* należy rozważyć dodanie dawki wieczornej jednego ze stosowanych leków długodziałających. Najbardziej ostrożnie należy podchodzić do opanowania rannego skoku ciśnienia u pacjenta z niskimi wartościami w nocy (*extreme dipper*). Możemy zastosować uzupełnienie małą dawką wieczorną jednego ze stosowanych leków długodziałających, dodanie długodziałającego α -adrenolityku, a w przyszłości będziemy mieli do dyspozycji niedostępne na razie w Polsce chronoterapeutyki. Podejmowano również próby podania leku po obudzeniu, a przed wstaniem z łóżka [114, 115] (tab. V).

Tabela V. Zasady chronoterapii nadciśnienia tętniczego**Table V.** Principles of chronotherapy of hypertension

	Bez morning surge	Morning surge
<i>Dippers</i>	➤ lek całodobowy rano	➤ lek całodobowy rano ➤ lek całodobowy rano (1/2) i wieczorem (1/2)
<i>Non-dippers</i>	➤ lek wieczorem, gdy brak kontroli RR w dzień ➤ lek wieczorem (2/3) i rano (1/3)	➤ lek wieczorem, gdy brak kontroli RR w dzień ➤ lek wieczorem (2/3) i rano (1/3)
<i>Extreme dipper</i>	➤ lek całodobowy rano	➤ lek całodobowy rano (2/3) i wieczorem (1/3) ➤ α -adrenolityk wieczorem ➤ chronoterapeutyk wieczorem ➤ lek po przebudzeniu, przed wstaniem?

Sceptycy uważają, że brak jest dużych badań klinicznych opartych na chronoterapii nadciśnienia, które udowodniłyby skuteczność takiego postępowania w rozumieniu *Evidence Based Medicine*. Stąd zasady chronoterapii nie znajdują na razie miejsca w wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego JNC-7 czy ESH 2003.

Zastrzeżenia te formułowane są wobec zasady wieczornego dawkowania leków hipotensyjnych. Warto jednak przypomnieć, że starsze badania kliniczne w nadciśnieniu tętniczym oparte były na lekach dawkowanych docelowo dwa razy na dobę, a więc również z dawką wieczorną. Można wymienić dwa duże badania kliniczne, w których terapię rozpoczynano od dawki wieczornej. W badaniu Syst-Eur, obejmującym pacjentów w wieku podeszłym z izolowanym nadciśnieniem, terapia oparta była na wieczornej dawce nitrendypiny. Przy takim dawkowaniu leku zredukowano istotnie ryzyko powikłań odległych, tj. całkowitej śmiertelności, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem oraz częstości udaru mózgu [116]. W badaniu HOPE również ramipryl był dawkowany wieczorem, a osiągnięte korzyści kliniczne były zgodne z oczekiwaniami. Co ciekawe, korzyści te zostały osiągnięte mimo niewielkiego efektu hipotensyjnego 3/2 mm Hg, ocenianego w godzinach porannych. Ta rozbieżność przyjmowana bywa jako dowód na pozahipotensyjne działania inhibitorów konwertazy angiotensyny. Ale redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego w badaniu HOPE może być związana właśnie z wieczornym podawaniem ramiprylu. W HOPE *Substudy*, oceniającym efekt hipotensyjny inhibitora konwertazy w 24-godzinnym ABPM, wykazano, że spadek ciśnienia w godzinach nocnych był znaczący (17/8 mm Hg), co wiązało się ze zwiększeniem stosunku ciśnień dzień/noc. Postulat wykazania przewagi klinicznej dawkowania wie-

czornego nad rannym w dużym badaniu klinicznym niewyselekcjonowanej populacji pacjentów z nadciśnieniem jest o tyle bezzasadny, że zgodnie z obserwacjami tę strategię dawkowania warto stosować tylko u pacjentów *non-dippers*, a więc jednak u mniejszości.

Należy mieć nadzieję, że rekomendacja J.C. Reila sprzed 210 lat — „pora podania leku i jego dawka muszą iść we wzajemnej harmonii” — powróci do sztuki leczenia nadciśnienia tętniczego [117].

Streszczenie

Zarówno znaczenie zaburzeń rytmu dobowego ciśnienia tętniczego dla ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych nadciśnienia tętniczego, jak i cykliczność dobową ryzyka tych powikłań stanowią podstawę do stosowania zasad **chronoterapii**, czyli metod dostosowania stężenia i siły działania leku w czasie do okołodobowych rytmów biologicznych zjawisk, na które ten lek ma działać również w terapii hipotensyjnej.

W dobowym rytmie ciśnienia tętniczego podkreśla się znaczenie dwóch parametrów, które w przypadku nieprawidłowych wartości wiążą się z pogorszeniem rokowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Są to: wysokość nocnego spadku ciśnienia w stosunku do wartości w dzień i wysokość porannego wzrostu ciśnienia. Zaburzenia dobowego profilu ciśnienia mogą polegać na niedostatecznym spadku ciśnienia w nocy (< 10% — *non-dippers*) lub wręcz wyższych wartościach ciśnienia w dzień niż w nocy (< 0% — *risers* lub *inverse dippers*), lub na zbyt dużym spadku ciśnienia w nocy (> 20% — *extreme dippers*). Wydaje się, że drugim istotnym parametrem dobowego profilu ciśnienia jest nadmierny poranny wzrost ciśnienia, określane jako *morning surge*.

U pacjentów z prawidłowym dobowym rytmem ciśnienia najlepszym rozwiązaniem są leki długodziałające dawkowane rano. Natomiast u pacjentów z niedostatecznym nocnym spadkiem ciśnienia właściwym podejściem jest wieczorne dawkowanie leków, które wykazały skuteczność w odwracaniu dobowego profilu ciśnienia z *non-dipper* na *dipper*. Dla kontroli nagłych porannych wzrostów ciśnienia tętniczego i związanego z nim ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych między godziną 6 rano a południem w wielu wypadkach skuteczne są podane rano leki hipotensyjne działające całą dobę lub dłużej. Gdy tak nie jest, dalsze postępowanie powinno uwzględniać wysokość ciśnienia u pacjenta w godzinach nocnych. U pacjentów *non-dippers* lek podany wieczorem powinien zabezpieczyć zjawisko *morning surge*. U pacjentów typu *dippers* należy rozważyć dodanie dawki wieczornej jednego ze stosowanych leków długodziałających. Opanowania rannego skoku ciśnienia u pacjenta z niskimi wartościami w nocy (*extreme dipper*) wymaga uzupełnienia terapii małą dawką wieczorną jednego ze stosowanych leków długodziałających, dodanie długodziałającego α -adrenolityku, a w przyszłości być może chronoterapeutyki.

słowa kluczowe: naciśnienie tętnicze, terapia hipotensyjna, chronoterapia

Naciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 4, strony 235–250

Piśmiennictwo

- Smolensky M.H., Lamberg L. The body clock guide to better health. New York; Henry Holt & Co; 2000.
- Kostowski W. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1998; 31–91, 172–176.
- Moore R.Y., Silver R. Suprachiasmatic nucleus organization. Chronobiol. Int. 1998; 15: 475–488.
- Shirakawa T., Honma S., Honma K. Multiple oscillators in the suprachiasmatic nucleus. Chronobiol. Int. 2001; 1: 371–387.
- Rea M.A. Photic entrainment of circadian rhythms in rodents. Chronobiol. Int. 1998; 15: 395–424.
- Parry B. Jet lag: Minimizing its effect with critically timed bright light and melatonin administration. J. Mol. Microbiol. Biotechnol. 2002; 4: 463–466.
- Moore J.G., Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in active duodenal ulcer: chronobiological statistical characteristics and comparison of acid secretory and plasma gastrin patterns in healthy and post-vagotomy and pyloroplasty patients. Chronobiol. Int. 1987; 4: 101–110.
- Sydenham T. The works of Thomas Sydenham (translated from the Latin by Lathan RG), 1850, 124.
- Kowanko I.C.R., Knapp M.S., Pownall R. i wsp.. Domiciliary self-measurement in rheumatoid arthritis and the demonstration of circadian rhythmicity. Ann. Rheum. Dis. 1982; 41: 453–455.
- White W.B. (red.): Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, Totova, NJ, Humana Press, Inc 2001.
- Smolensky M.H. Chronobiology and chronotherapeutics applications to cardiovascular medicine. Am. J. Hypertens. 1996; 9: 11–21.
- White W.B. Circadian variation of blood pressure. Blood Press Monit. 1997; 2: 46–51.
- Pickering T.G. The clinical significance of diurnal blood pressure. Variations: Dippera and nondippers. Circulation 1990; 81: 700–702.
- Kario K., Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. Clin. Exp. Hypertens. 2004; 26: 177–189.
- Mochizuki Y., Okutani M., Dongfeng Y. i wsp. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and non-dippers. Am. J. Hypertens. 1998; 11: 403–409.
- Kohara K., Nishida W., Maguchi M. i wsp. Autonomic nervous function in nondipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. Hypertension 1995; 26: 808–814.
- O'Brien E. Ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. Heart 2003; 89: 571.
- Kario K., Rapoport D., Schwartz J.E. i wsp. Sleep-disordered breathing as a determinant of nondipping status of nocturnal blood pressure independent of age and body mass index: The New York Sleep Heart Health Study (SHHS). The 73rd Scientific Sessions, American Heart Association, Atlanta, November 12–15, 2000.
- Uzu T., Ishikawa K., Fujii T. i wsp. Sodium restriction shifts circadian rhythms of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. Circulation 1997; 96: 1859–1862.
- Kario K., Shimada K., Pickering T.G. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2003; 41 (supl.): S61–S66.
- Kario K., Mitsuhashi T., Shimada K. Neurohumoral characteristics of older hypertensive patients with abnormal nocturnal blood pressure dipping. Am. J. Hypertens. 2002; 15: 531–537.
- Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M. i wsp. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990; 81: 528–536.
- Schillaci G., Verdecchia P., Borgioni C. i wsp. Association between persistent blood pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. Hypertension 1996; 28: 284–289.
- Pierdomenico S.D., Guglielmi M.D., Lapenna D. i wsp. Arterial disease in dippers and nondippers. Am. J. Hypertens. 1996; 9: 61A (abstract).
- Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G. i wsp. Diurnal variation of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. Am. J. Hypertens. 1994; 3: 39–44.
- Timio M., Venanzi S., Lolli S. i wsp. Night-time blood pressure and progression of renal insufficiency. High Blood Pressure Cardiovasc. Prev. 1994; 3: 39–44.
- Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. i wsp. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extremedippers. Hypertension 1996; 27: 130–135.
- Kario K., Pickering T.G., Matsuo T. i wsp. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 2001; 38: 852–857.
- Hayreh S.S., Zimmerman M. B., Podhajsky P. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. Am. J. Ophthalmol. 1994; 117: 603–624.
- Verdecchia P., Schillaci G., Gatteschi C. i wsp. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. Circulation 1993; 88: 986–992.
- Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. i wsp. Nocturnal pressure is the true pressure. Blood Pressure Monit. 1996; 1 (supl. 2): S81–S85.
- Zweiker R., Eber B., Schumacher M. i wsp. "Non-dipping" related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. Acta Med. Austriaca 1994; 21: 86–89.
- Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K. i wsp. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. Stroke 1998; 29: 570–576.
- Verdecchia P., Borgioni C., Ciuchci A. i wsp. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. Blood Pressure Monit. 1996; 1: 3–11.

35. Kaplan N.M. Morning surge in blood pressure. *Circulation* 2003; 107: 1347.
36. Dodt C., Breckling U., Derad I. i wsp. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997; 30: 71–76.
37. Kloner R.A., Poole W.K., Perritt R.L. When throughout the year is coronary death most likely to occur? A 12-year population based analysis of more than 220,000 cases. *Circulation* 1999; 100: 1630–1634.
38. Johnstone M.T., Mittleman M., Tofler G. i wsp. The pathophysiology of the onset of morning cardiovascular events. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 22–28.
39. Bursztyjn M., Mekler J., Ben-Ishay D. The siesta and ambulatory blood pressure: is waking up the same in the morning and afternoon? *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10: 287–292.
40. 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.
41. Gosse P., Cipriano C., Bemurat L. i wsp. Prognostic significance of blood pressure measured on rising. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15: 413–417.
42. Zimmer-Satora E., Wizner B., Grodzicki T. Poranny wzrost ciśnienia tętniczego-znaczenie kliniczne, przegląd definicji. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8; 1: 1–7.
43. Gordon R.D., Wolfe L.K., Island D.P. i wsp. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 1587–1592.
44. Khoury A.F., Sunderajan P., Kaplan N.M. The early morning rise in blood pressure is related mainly to ambulation. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 339–344.
45. Marfella R., Gualdiro P., Siniscalchi M. i wsp. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41: 237–243.
46. Marfella R., Siniscalchi M., Nappo F. i wsp. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 308–318.
47. Zakopoulos N.A., Tsigvoulis G., Barlas G. i wsp. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005; 45: 505–512.
48. Caramori M.L., Pecis M., Azevedo M.J. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 260–264.
49. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M. i wsp. Prognostic Significance for Stroke of a Morning Pressor Surge and a Nocturnal Blood Pressure Decline The Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47: 149–154.
50. Redon J., Roca-Cusachs A., Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Analysis of the Control of Blood Pressure using Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Blood Press. Monit.* 2002; 7: 111–116.
51. Mulcahy D., Keegan J., Cunningham Y. i wsp. Circadian variation of total ischaemic burden and its alteration with anti-anginal agents. *Lancet* 1988; 2: 755–759.
52. Behar S., Reicher-Reiss H., Goldbourt U. i wsp. Circadian variation in pain onset in unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 91–93.
53. 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; 31: 1315–1322.
54. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B. i wsp. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in Framingham Heart Study population. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 801–806.
55. Cohen M.C., Rohitla K.M., Lavery C.E. i wsp. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1512–1516.
56. Mehta R., Manfredini R., Hassan F. i wsp. International registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators: Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation* 2002; 106: 1110.
57. Sumiyoshi M., Kojima S., Arima M. i wsp. Circadian, weekly, and seasonal variation at the onset of acute aortic dissection. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 619–623.
58. Willich S.N., Linderer T., Wegscheider K. i wsp. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation* 1989; 80: 853–858.
59. Golberg R.J., Brady P., Muller J.E. i wsp. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 140–144.
60. Gnecci-Ruscione T., Piccaluga E., Guzzetti S. i wsp. Morning and Monday: critical periods for onset of acute myocardial infarction. The GISSI Study experience. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 882–887.
61. Ohlson C.G., Bodin L., Bryngelsson I.L. i wsp. Winter weather conditions and myocardial infarction. *Scand. J. Soc. Med.* 1991; 19: 20–25.
62. Manfredini R., Gallerani M., Portaluppi F. i wsp. Chronobiological patterns of onset of acute cerebrovascular diseases. *Thromb. Res.* 1997; 88: 451–463.
63. Marler J.R., Price T.R., Clark G.L. i wsp. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989; 20: 473–476F.
64. Olivares L., Castaneda E., Grife A. i wsp. Risk factors in stroke: a clinical study in Mexican patients. *Stroke* 1973; 4: 773–781.
65. Ricci S., Celani M.G., Vitali R. i wsp. Diurnal and seasonal variations in the occurrence of stroke: a community-based study. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 59–64.
66. Kleinpeter G., Schatzer R., Bock F. Is blood pressure really a trigger for the circadian rhythm of subarachnoid hemorrhage? *Stroke* 1995; 26: 1805–1810.
67. Pasqualetti P., Natali G., Casale R. i wsp. Epidemiological chronorisk of stroke. *Acta Neurol. Scand.* 1990; 81: 71–74.
68. Kelly-Hayes M., Wolf P.A., Kase C.S. i wsp. Temporal patterns of stroke onset. The Framingham Study. *Stroke* 1995; 26: 1343–1347.
69. Woo J., Kay R., Nicholls M.G. Environmental temperature and stroke in subtropical climate. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 260–265.
70. Tofler G. F., Brezinski D., Schafes A. i wsp. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N. Eng. J. Med.* 1987; 316: 1514–1518.
71. Panza J.A., Epstein S.E., Quyyumi A.A. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 986–990.
72. Otto M.E., Svatkova A., Barretto R.B. i wsp. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2507–2510.
73. Willich S. N., Golberg R. J., Maclure M. i wsp. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 65–68.
74. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
75. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines on the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1054.
76. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A): 11–14.
77. Umeda T., Naomi S., Iwaoka T. i wsp. Timing of administration of an antihypertensive drug in the treatment of essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23 (supl. I): I211–I214.
78. Niegowska J., Mastej M., Piotrowski W. Działaniem kontrolowanym uwalnianiu w monoterapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego - pora dnia zażycia leku, a rozkład dobowy wartości ciśnienia tętniczego. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2000; 6 (12): 871–875.
79. Palatini P., Racioppa A., Raule B. i wsp. Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitor activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52: 378–383.

81. Svensson P., de Faire U., Sleight P. i wsp. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures. *Hypertension* 2001; 38: 28–32.
82. Morgan T. i wsp. 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.
83. 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.
84. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D. i wsp. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertensive* 2003; 42: 283–290.
85. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D. i wsp. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1913–1922.
86. Cugini P. The treatability of refractory or resistant hypertension by personalized antihypertensive chronotherapy based on ambulatory monitoring of the arterial pressure. *Recenti Prog. Med.* 1996; 87 (2): 51–57.
87. Pickering T.G., Levenstein M., Walmsley P. Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of HALT study. *Hypertension and Lipid Trial Study Group. Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 844–847.
88. Uzu T., Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635–1638.
89. Sundberg S., Luurila O.J., Kohvakka A. i wsp. The circadian heart rate but not blood pressure profile is influenced by the timing of β -blocker administration in hypertensives. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 40: 435–436.
90. Stanton A., O'Brien E. Auswirkungen der Therapie auf das zirkadiane Blutdruckprofil. *Kardio.* 1994; 3: 1–8.
91. Nold G., Strobel G., Lemmer B. Morning versus evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Pressure Monit.* 1998; 3: 17–25.
92. Portaluppi F., Vergnani L., Manfredini R. i wsp. Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension of chronic renal failure. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 719–726.
93. Miczke A., Pupek-Musiałik D. Wpływ leczenia hipotensyjnego na zmienność ciśnienia tętniczego oraz przynależność do klasy dippers i non-dippers. *Nadcisnienie Tętnicze* 2002; 6: 25–33.
94. 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: 15–20.
95. Posadzy-Mańczyńska A., Tykarski A., Głuszek J. i wsp. Time-dependent effect of perindopril on blood pressure variability and 24-h blood pressure profile in dippers and non-dippers with essential hypertension. *Hypertension* 1997; 15: (supl. 4): S184.
96. Prisant M.L., Smolensky M.H., Elliot W.J. Chronobiology and Hypertension. Do Chronotherapeutics optimize Management? *Medical Crossfire, Special Edition, No 1:* 1–16.
97. 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 2000.
98. Palatini P., Mos L., Motolese M. i wsp. Effect of evening versus morning benazepril on 24-hour blood pressure: a comparative study with continuous intraarterial monitoring. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1993; 31: 295–300.
99. Witte K., Weisser K., Neubeck M. i wsp. Cardiovascular effects, pharmacokinetics and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54: 177–186.
100. Myburgh D.P., Verho M., Botes J.H. i wsp. 24-hour pressure control with ramipril: comparison of once-daily morning and evening administration. *Curr. Ther. Res.* 1995; 56: 1298–1306.
101. Eguchi K., Kario K., Shimada K. Comparison of candesartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 621–624.
102. Niegowska J., Niegowska M., Jasiński B. Telmisartan w monoterapii nadciśnienia tętniczego pierwotnego młodych mężczyzn – pora dnia zażycia leku a rozkład dobowy wartości ciśnienia tętniczego i czynności serca. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005; 3: 868–873.
103. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D. i wsp. Administration time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol. Int.* 2004; 21: 277–296.
104. White W., Mehrotra D., Black H.R. i wsp. Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus nondippers). *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 469–474.
105. White W.B., Black H. R., Mehrotra D. i wsp. Effects of COER-verapamil on circadian variation of BP (dipper vs non-dippers). *Am. J. Cardiol.* 1997; 78: 469–474.
106. Prisant L.M., Black H.R., Messerli F. i wsp. CHRONO: A community-based hypertension trial of chronotherapeutic formulation of verapamil. *Am. J. Ther.* 2002; 43: 476–483.
107. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G. i wsp. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073–2082.
108. Kawano Y., Tochikubo O., Watanabe Y. i wsp. Doxazosin suppresses the morning increase in blood pressure and sympathetic nervous activity in patients with essential hypertension. *Hypertens. Res.* 1997; 20: 149–156.
109. Hashimoto J., Chonan K., Aoki Y. i wsp. Therapeutic effects of evening administration of guanabenz and clonidine on morning hypertension: evaluation using home-based blood pressure measurements. *J. Hypertens.* 2003; 21: 805–811.
110. Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. i wsp. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 975–983.
111. Gordon R.D., Wolfe L.K., Island D.P. i wsp. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 1587–1592.
112. Hermida R.C., Fernandez J.R., Ayala D.E. i wsp. Influence of aspirin usage on blood pressure: dose and administration-time dependencies. *Chronobiol. Int.* 1997; 14: 619–637.
113. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernandez J.R. Administration-time dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant woman. *Hypertension* 2003; 41: 651–656.
114. Baumgart P., Rahn K.H. Morning rise in blood pressure: before or following awakening? *Klin. Wochenschr.* 1990; 68: 320–323.
115. Kawano H., Ashizawa N., Toda G. i wsp. Administration of nifedipine CR immediately after awakening prevents a morning surge in hypertensive patients. Case report of three cases. *Blood Press Suppl.* 2003; 1: 44–48.
116. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment or older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
117. Reil J.C. Von der Lebenskraft. *Arch. Physiol.* 1796; 1: 8–162.