

## Хронофармакокинетика верапамила у больных АГ I-II степени

В.Г. Белолипецкая<sup>1</sup>, Д.Ф. Гуранда<sup>2</sup>, Е.Ю. Федорова<sup>1</sup>, В.М. Горбунов<sup>1\*</sup>,  
Н.А. Белолипецкий<sup>1</sup>, А.В. Жезлова<sup>1</sup>, О.Ю. Исайкина<sup>1</sup>, Е.А. Жабина<sup>1</sup>, И.Е. Колтунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия; <sup>2</sup>НИИ ФХБ им. А.Н.Белозерского МГУ им. М.В.Ломоносова. Москва, Россия

## Chronopharmacology of verapamil in Stage I-II arterial hypertension

V.G. Belolipetskaya<sup>1</sup>, D.F. Guranda<sup>2</sup>, E.Yu. Fedorova<sup>1</sup>, V.M. Gorbunov<sup>1\*</sup>, N.A. Belolipetsky<sup>1</sup>,  
A.V. Zhezlova<sup>1</sup>, O.Yu. Isaykina<sup>1</sup>, E.A. Zhabina<sup>1</sup>, I.E. Koltunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia; <sup>2</sup>A.N. Belozersky Research Institute of Physical & Chemical Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

**Цель.** В рамках комплексного исследования сравнить фармакокинетику ретардной формы верапамила при регулярном приеме у больных артериальной гипертензией (АГ) I-II степеней (ст.), сопоставить полученные данные с результатами фармакодинамического исследования.

**Материал и методы.** Изучали влияние времени приема (утро – вечер) на фармакокинетику ретардной формы верапамила. Исследование выполнено открытым, рандомизированным, перекрестным методом у 14 больных АГ I-II ст. при регулярном приеме в течение 3 нед. До начала активного лечения больные 2 нед. принимали только препараты короткого действия (“период отмены”). Через 2 нед. пациенту назначали ретардную форму верапамила согласно схеме рандомизации с рекомендацией принимать 1 таблетку утром или вечером в одно и то же время. Первый прием препарата осуществлялся в клинике в присутствии врача. Через 3 нед. пациента госпитализировали для фармакокинетического исследования. Через 7 дней после отмены первого препарата проводили второй аналогичный курс терапии с инвертированным временем приема. Концентрацию неизмененного верапамила в плазме больных определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектированием.

**Результаты.** Получены достоверные различия между фармакокинетическими параметрами на фоне утреннего и вечернего приемов верапамила. Максимальная концентрация при утреннем приеме составила  $239,7 \pm 152,3$  нг/мл, а при вечернем –  $148,6 \pm 107,4$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), период полувыведения при утреннем приеме –  $12,50 \pm 3,48$  ч, при вечернем –  $22,57 \pm 15,24$  ч ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** У больных АГ I-II ст. утренний прием верапамила сопровождается более быстрым нарастанием концентрации препарата в плазме; вечерний прием способствует увеличению периода полувыведения и характеризуется более высокой корреляцией соотношения “концентрация – эффект”, поэтому вечерний прием препарата более рационален.

**Ключевые слова:** хронофармакокинетика, верапамил – ретардная форма, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

**Aim.** To compare the pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil retard, regularly taken by patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** The effects of the administration time (morning vs. evening) on verapamil retard pharmacokinetics were investigated. This open, randomised, cross-over study included 14 patients with Stage I-II AH, who were regularly administered verapamil retard for 3 weeks. Before the active therapy started, all antihypertensive medications were withdrawn, with an exception of short-acting agents (“wash-out” period). Two weeks later, the patients were administered verapamil retard, according to the randomisation scheme, and were recommended to take one tablet in the morning or evening, at the same time every day. The first administration was at the clinic, under medical supervision. Three weeks later, the participants were hospitalised for pharmacokinetics assessment.

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: Vgorbunov@gnicpm.ru

[<sup>1</sup>Белолипецкая В.Г. – руководитель лаборатории фармакокинетических исследований, <sup>2</sup>Гуранда Д.Ф. – с.н.с., <sup>1</sup>Федорова Е.Ю. – н.с., <sup>1</sup>Горбунов В.М. (\*контактное лицо) – руководитель лаборатории разработки и внедрения амбулаторных диагностических методов, <sup>1</sup>Белолипецкий Н.А. – м.н.с., <sup>1</sup>Жезлова А.В. – м.н.с., <sup>1</sup>Исайкина О.Ю. – н.с., <sup>1</sup>Жабина Е.А. – м.н.с., <sup>1</sup>Колтунов И.Е. – первый заместитель директора].

Seven days after the end of the first treatment course, a second course started, with an inverted time of verapamil retard administration. Blood concentration of non-modified verapamil was measured by high-performance liquid chromatography with fluorescent detection.

**Results.** Significant differences in pharmacokinetics were observed for morning vs. evening verapamil administration. The respective maximal verapamil concentrations were  $239,7 \pm 152,3$  vs.  $148,6 \pm 107,4$  ng/ml ( $p < 0,01$ ), and respective half-life times were  $12,50 \pm 3,48$  vs.  $22,57 \pm 15,24$  hours ( $p < 0,05$ ). For other parameters, the difference was non-significant.

**Conclusion.** In Stage I-II AH patients, the morning administration of Isoptin SR resulted in accelerated increase of its plasma concentration. At the same time, the evening administration was associated with increased half-life time and higher "concentration-effect" correlation, which makes the latter variant more rational.

**Key words:** Chronopharmacokinetics, verapamil retard, arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring.

Исследования последних десятилетий убедительно доказывают, что сердечно-сосудистая система (ССС) четко организована во времени. Использование суточного мониторинга артериального давления (СМ АД) демонстрирует, что уровень АД у лиц с нормальным АД и пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), зависит от времени суток (сут.). Существует определенная закономерность и во времени возникновения серьезных осложнений АГ: наиболее часто они случаются в ранние утренние часы [1].

В связи с этим, одним из перспективных путей оптимизации лечения АГ может быть использование методов хронотерапии. Целью хронотерапии АГ служит достижение максимально выраженного эффекта препарата путем назначения его в разное время суток. Эта цель может быть достигнута с помощью определения оптимального времени назначения лекарственных препаратов или путем создания специальных лекарственных форм, обеспечивающих синхронизацию концентрации препарата с циркадным ритмом АД.

Среди препаратов первого ряда для лечения АГ антагонисты кальция (АК) по-прежнему сохраняют свои позиции.

На протяжении последних 18 лет несколько перекрестных исследований были посвящены изучению фармакодинамических эффектов дигидропиридиновых АК (амлодипин, исрадипин, нифедипин GITS 30, нитрендипин) в группах (гр.) больных эссенциальной и почечной АГ с нормальным АД [2-7]. У больных эссенциальной АГ амлодипин, нифедипин GITS, исрадипин SR в целом оказывали сопоставимое влияние на суточный профиль АД при назначении в утренние и вечерние часы. Однако, в проведенном в 2003г перекрестном исследовании пролонгированной формы дилтиазема было показано преимущество вечернего приема препарата перед утренним [8].

Особый интерес вызывает хронофармакология АК верапамила. Вначале фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) пролонгированных форм верапамила были изучены на здоровых добровольцах. При вечернем приеме эффективная концент-

рация препарата в крови сохранялась более длительное время, а период его полувыведения был более продолжительным [9]. В дальнейшем сравнительный анализ эффектов обычных (верапамил IR) и пролонгированных форм этого препарата (верапамил SR) был выполнен у пациентов с АГ [10]. Верапамил SR по сравнению с формой IR вызывал более постепенный подъем и более стабильное поддержание концентрации препарата и его активного метаболита в плазме крови. Уровень минимальной концентрации препарата был выше для верапамила IR.

Создано несколько форм с медленным высвобождением препарата: вначале были созданы верапамил – COER (controlled-onset extended-release Covera HS, США) и CODAS (chronotherapeutic oral drug absorption system; Schwarz Pharma); впоследствии – Изоптин СР (фирма Эббот – Abbott GmbH&Co. KG, Германия).

Исследования, проведенные с использованием СМ АД, показали, что назначение хронотерапевтической системы верапамил – COER безопасно и эффективно снижает АД, позволяя достичь оптимального контроля АД в период времени с 6 до 12 ч без избыточного снижения АД в ночные часы [11,12]. В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Chrono у пациентов с АГ продемонстрировали дозозависимый эффект верапамила CODAS на АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в утренние часы. В обоих исследованиях верапамил назначали в вечернее время, что позволяло достичь максимальной концентрации препарата к моменту утреннего подъема АД (через ~ 11 ч) [13,14].

Однако до настоящего времени комплексные исследования с перекрестным дизайном пролонгированных форм верапамила – "утро vs вечер" у больных АГ отсутствовали [1].

В связи с этим целью настоящего исследования было изучить ФК ретардной формы верапамила – таблеток Изоптин СР 240 при регулярном утреннем и вечернем приеме у больных АГ I-II ст. открытым, рандомизированным, перекрестным методом и сопоставить полученные данные с результатами исследования ФД.

Таблица 1

График отбора проб крови

№ пробы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Время после приема препарата (ч)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	24	48

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Исследование выполнено открытым, рандомизированным, перекрестным методом у больных АГ I-II ст. Схема проведения исследования представлена на рисунке 1.

**Исследуемый препарат.** Международное непатентованное название: верапамил.

Исследуемый препарат: Изоптин СР 240 (Изоптин SR).

**Характеристика и рандомизация пациентов.** В исследование включены 14 пациентов с АГ I-II ст. (5 мужчин и 9 женщин), средний возраст –  $58,4 \pm 10,4$  лет, средний вес –  $83,8 \pm 14,8$  кг, средний рост –  $168,7 \pm 9,1$  см.

Последовательность назначения курсов утреннего и вечернего приема препарата для каждого больного определялась путем рандомизации методом случайных чисел.

**Протокол проведения исследования.** Перед включением в исследование пациенту, соответствующему критериям отбора, предоставлялась полная информация об изучаемых препаратах, цели, задачах и методах исследования, после чего он подписывал Информированное согласие на участие в исследовании.

До начала активного лечения у больных на 2 нед. отменялась вся антигипертензивная терапия (“период отмены”). Через 2 нед. пациенту выдавали Изоптин СР 240, согласно схеме рандомизации с рекомендацией принимать 1 таб. утром или вечером в одно и то же время (8-30 или 20-30). Первый прием препарата осуществлялся в клинике в присутствии врача. Через 3 нед. пациента госпитализировали для проведения исследования ФК (график отбора проб представлен в таблице 1).

Параллельно с исследованием ФК выполняли СМ АД. Через 7 дней – контрольный период (К), после отмены изучаемого препарата проводили второй аналогичный курс лечения с инвертированным временем приема.

**Метод определения концентрации верапамила в плазме.** Концентрацию неизмененного верапамила в плазме больных определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектированием.

Для концентрирования и очистки образцов использовали 2-ступенчатую жидкостную экстракцию. В коническую пробирку на 2 мл переносили 500 мкл плазмы, 200 мкл 0,1 М фосфатного буфера, рН 12, 200 мкл тетрахлометана. Пробирку плотно закрывали, ее содержимое интенсивно перемешивали на вортексе в течение 2 мин, затем центрифугировали в течение 1 мин при 13 тыс. об/мин. Органический слой переносили количественно в чистую полипропиленовую пробирку на 2,0 мл, добавляли 1000 мкл смеси 1% раствора фосфорной кислоты и ацетонитрила (90:10 объемн. соотношение). Пробирку плотно закрывали, содержимое интенсивно перемешивали на вортексе в течение 2 мин, затем центрифугировали в течение 1 мин при 13 тыс. об/мин. Аликвоту полученного раствора вводили в хроматограф.

Условия хроматографирования

Колонка: ReproSil 80 SCX, 5 мкм, 250x4,0 мм.

Режим элюирования: Изократический

Подвижная фаза: 40% ацетонитрила и 60% раствора  $6,7 \text{ г/л } \text{KH}_2\text{PO}_4$ , рН 5,5

Скорость потока: 0,7 мл/мин

Температура колонки: 25°C

Длина волны возбуждения 210 нм

Длина волны испускания 320 нм

При количественном определении использовали метод абсолютной калибровки. Калибровочную прямую строили на основании результатов анализа проб плазмы с добавками известных количеств верапамила гидрохлорида. Калибровочная зависимость носила линейный характер. График описывали линейным уравнением:

$$S = 0,186 \cdot C, (r^2 = 0,990).$$

Минимальная обнаруживаемая концентрация верапамила составила 3 нг/мл. Образцы хроматограмм представлены на рисунке 1.

**Суточное мониторирование артериального давления.** Для СМ АД использовали приборы Spacelabs 90207. АД измерялось в дневной период (7.00-23.00) каждые 15 мин, в ночной период – каждые 30 мин. СМ АД проводили параллельно с фармакокинетическим исследованием. Таким образом, исходное СМ АД и СМ АД для контроля эффективности утренней дозы верапамила начинались в 8.00, для контроля вечерней дозы – в 20.00.

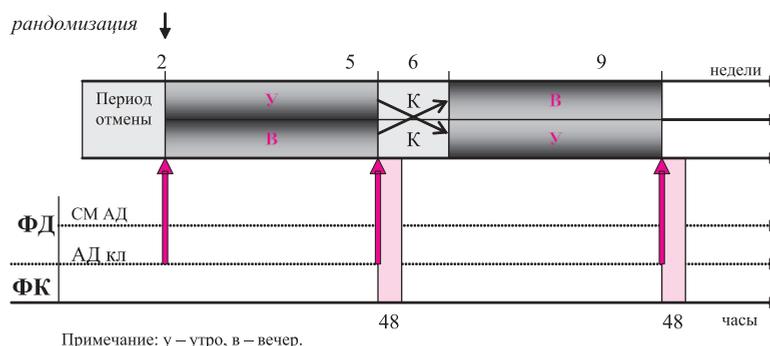


Рис. 1 Схема проведения исследования.

Таблица 2

Параметры ФК верапамила у больных АГ на фоне регулярного приема в дозе 240 мг

№ добровольца	AUC <sub>0-t</sub> (нг·ч /мл)	T <sub>max</sub> (ч)	C <sub>max</sub> (нг/мл)	T <sub>1/2</sub> (ч)	C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-t</sub> (ч <sup>-1</sup> )
На фоне утреннего приема					
Mean	1939	5,09	239,7	12,50	0,1203
SD	945	2,17	152,3	3,48	0,0417
На фоне вечернего приема					
Mean	1669	6,55	148,6	22,57	0,0989
SD	733	2,77	107,4	15,24	0,0375
ANOVA (сравнение утреннего и вечернего приема)					
P	0,1389	0,1233	0,0096	0,0270	0,1427

Примечание: AUC<sub>0-t</sub> – площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени; T<sub>max</sub> – время достижения максимальной концентрации в крови; C<sub>max</sub> – максимальная концентрация; T<sub>1/2</sub> – период полувыведения; Mean – среднее значение параметра; SD – стандартное отклонение.

Таблица 3

Параметры эквивалентности утреннего приема верапамила вечернему приему

Параметр	Mean±SD
AUC <sub>0-t, утро</sub> /AUC <sub>0-t, вечер</sub>	144,0 ± 74,2
C <sub>max, утро</sub> /C <sub>max, вечер</sub>	192,3 ± 95,6
(C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-t</sub> ) <sub>утро</sub> / (C <sub>max</sub> /AUC <sub>0-t</sub> ) <sub>вечер</sub>	147,1 ± 84,0

**Математическая и статистическая обработка результатов.** Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакетов STATISTICA 6.0 (ANOVA) и EXCEL<sup>XP</sup> для персонального компьютера. Параметры ФК рассчитывали с помощью программы “M-IND” модельно-независимым методом [15].

### Результаты исследования

Из 14 больных АГ завершили исследование 11, три пациента выбыли после первого исследования ФК (немотивированный отказ). У одной из пациенток при вечернем приеме верапамил определялся только в 1 точке – через 2 ч после приема препарата. На фоне утреннего приема у этой же пациентки через 48 ч наблюдалась аномально высокая концентрация, что является, по-видимому, артефактом (вероятно, пациентка приняла препарат некорректно и разжевала таблетку с особой замедленной формой высвобождения действующего вещества). Эти данные не подлежали математической обработке.

Больные хорошо переносили лечение. Побочный эффект в виде склонности к запорам наблюдался у 3 больных и корректировался диетой.

Динамика концентраций верапамила в плазме крови больных на фоне регулярного приема представлена на рисунке 2. У всех пациентов верапамил определялся в течение 24 ч, через 48 ч – у 5 пациентов после утреннего приема и у 6 пациентов после вечернего.

Средние значения основных параметров ФК верапамила при инвертированном приеме представлены в таблице 2.

Достоверные различия наблюдались для значений максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) и периода полувыведения (T<sub>1/2</sub>). При этом следует отметить, как при утреннем, так и при вечернем приемах препарата замедленное всасывание и выведение верапамила в обследованной группе больных по сравнению с литературными данными. Вероятно, это связано с возрастными особенностями ФК верапамила [16]. Как и следовало ожидать для препарата, подвергающегося экстенсивному метаболизму (при участии фермента CYP 3A4, характеризующегося полиморфностью), наблюдалась высокая вариабельность значений концентраций и ФК параметров [17].

Сопоставление утреннего и вечернего приемов по основным критериям эквивалентности: площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC<sub>0-t</sub>), C<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-t</sub>, представлено в таблице 3.

Результаты сопоставления динамики концентраций верапамила и величины АД, соответствующего точкам отбора образцов крови отражены в таблице 4.

Таблица 4

Совместный анализ результатов измерения АД и концентрации препарата

Параметр		Коэффициент линейной корреляции	
		Утро	вечер
САД	абсолютные значения	-0,625	-0,942
	ΔСАД*	0,631	0,928
ДАД	абсолютные значения	-0,571	-0,919
	ΔДАД*	0,578	0,906

Примечание: \* – разница между текущим и исходным значением; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, Δ – изменение показателя.

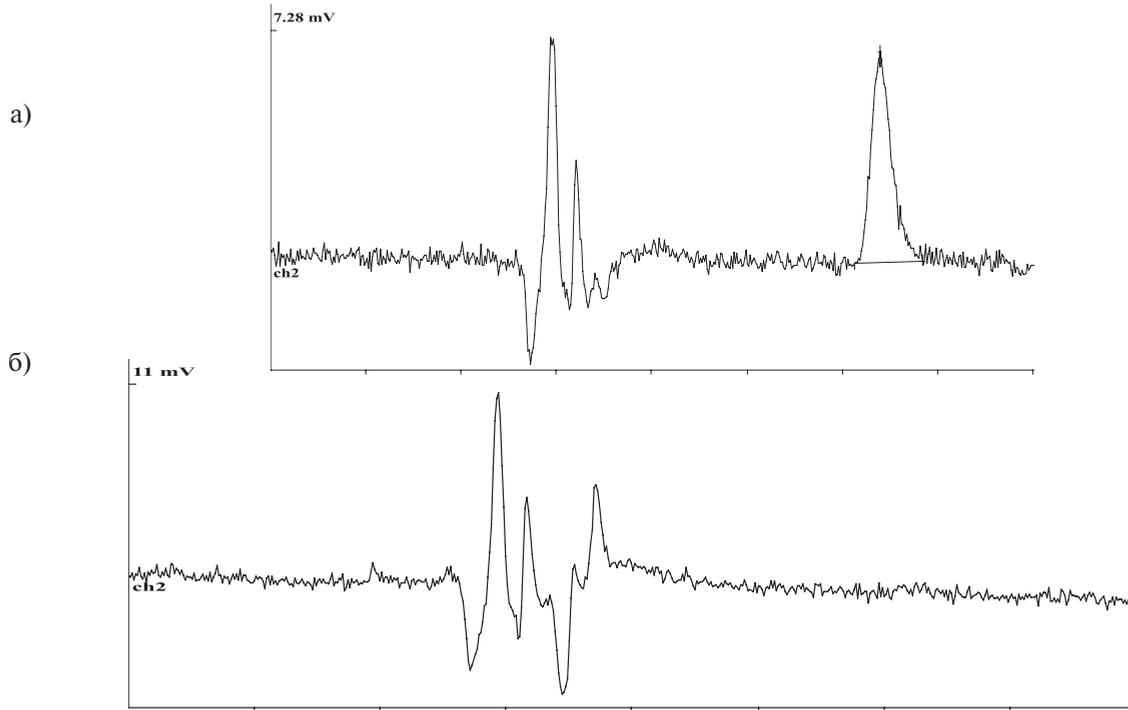


Рис. 2 Хроматограммы: а) интактной плазмы крови больного; б) плазмы крови больного, получавшего верапамил.

### Обсуждение

Полученные результаты в целом соответствуют немногочисленным литературным данным о ФК верапамила при инвертированном приеме. В большинстве исследований авторы выявили удлинение  $T_{1/2}$  периода полувыведения и снижение значений  $C_{max}$  и AUC при вечернем или ночном приеме верапамила *per os* [18-21]. Лишь в одной работе [22] не было обнаружено влияния времени приема на параметры ФК верапамила при приеме *per os*. В настоящем исследовании среднее значение  $C_{max}$  при утреннем приеме достоверно превышало таковое при вечернем приеме более чем в полтора раза. При этом вечерний прием сопровождался существенным (в 1,8 раза) удлинением среднего значения  $T_{1/2}$  по сравнению с утренним приемом. Время достижения  $C_{max}$  при вечернем приеме также заметно возросло, однако эта разница не достоверна. В целом, ФК кривая при вечернем приеме была более пологой (рисунок 2). При этом более быстрый и значительный рост концентрации верапамила на фоне утреннего приема может несколько повышать вероятность развития побочных эффектов, что было отмечено и другими авторами [19].

Необходимо отметить, что подавляющее большинство работ по хронофармакокинетике верапамила выполнено на здоровых добровольцах [19-22], данные по хронофармакокинетике верапамила у больных ССЗ единичны [18]. ФК и ФД пролонгированных форм верапамила у пациентов с АГ изучалась в исследованиях верапамила — COER и CODAS только при назначении препаратов на ночь [11-14]. Комплексных исследований ФК и ФД у больных АГ с перекрестным дизайном в литературе не описано.

Комплексный подход к изучению влияния времени приема на ФК и ФД у больных АГ в рамках одного исследования был применен впервые. Результаты изучения СМАД при инвертированном приеме верапамила будут представлены в следующей работе. Здесь отражены только результаты сопоставления динамики концентраций верапамила и уровня АД в точках отбора образцов крови. Однако, несомненно, даже разовые измерения АД при СМ АД обладают большей надежностью, чем традиционные измерения, которые могут быть в условиях данного исследования неудобны для пациента и провоцировать тревожную реакцию. Важно отметить, что зависимость “концентрация-эффект” для вечернего приема характеризовалась очень высокими значениями коэффициента линейной корреляции

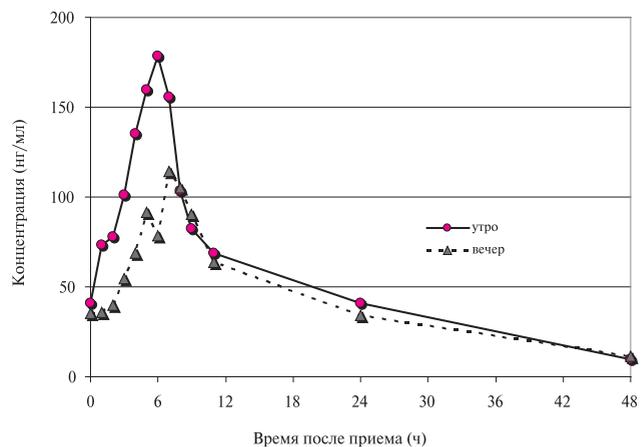


Рис. 3 Средние фармакокинетические профили верапамила у больных АГ на фоне регулярного приема Изоптина СР в дозе 240 мг утром в 8-30 и вечером в 20-30 (n=11).

в отличие от утреннего приема. Это свидетельствует о предпочтительности вечернего назначения пролонгированных препаратов верапамила больным АГ, что хорошо согласуется с данными литературы [11-14]. Инструкция по медицинскому применению для Изоптина СР 240 рекомендует назначение больным АГ препарата 1 раз в день утром, отмечая отсутствие корреляционной связи между концентрацией верапамила и антигипертензивным эффектом. Это подтверждается данными, полученными при изучении ФК утреннего приема препарата. В то же время вечерний прием Изоптина СР 240 обладает свойствами хронотерапевтической системы, не будучи изначально созданным для этой цели, как, например верапа-

мил – СОЕР и CODAS [11,14]. Следует еще раз подчеркнуть оптимальное сочетание выраженного антигипертензивного эффекта препарата Изоптин СР и его хорошей переносимости.

### Заключение

У больных АГ I-II ст. утренний прием Изоптина СР сопровождается более быстрым нарастанием концентрации препарата в плазме. В то же время, вечерний прием способствует увеличению периода полувыведения и характеризуется более высоким уровнем корреляции соотношения “концентрация – эффект”. Полученные данные свидетельствуют о том, что вечерний прием препарата Изоптин СР более рационален.

### Литература

1. Lemmer B. Hypertension: do we need to consider the biological clock in drug dosing? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(3): 370-5.
2. Lemmer B, Nold G, Behne S, Kaiser R. Chronopharmacokinetics and cardiovascular effects of nifedipine. *Chronobiol Int* 1991; 8: 485-94.
3. Mengren T, Binswanger B, Gruene S. Dynamics of drug compliance and 24-hour blood pressure control of once daily morning versus evening amlodipine [abstract]. *J Hypertens* 1992; 10(Suppl.4): S136.
4. Fagari R, Malacco E, Tettamanti F, et al. Evening vs. morning isradipine sustained release in essential hypertension: a double-blind study with 24 h ambulatory monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 51-4.
5. Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R, et al. Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension of chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 719-26.
6. Nold G, Strobel G, Lemmer B. Morning versus evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press Monit* 1998; 3: 17-25.
7. Hermida R, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of nifedipine GITS on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension [abstract]. *Am J Hypertens* 2005; 18(5 Pt 2): 63 A.
8. Sista S, Lai JC, Eradiri O, Albert KS. Pharmacokinetics of a novel diltiazem HCl extended-release formulation for evening administration. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1149-57.
9. Jespersen CM, Frederiksen M, Fischer Hansen J, et al. Circadian variation in the pharmacokinetics of verapamil. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 613-5.
10. Fuenmayor NT, Faggin BM, Cubeddu LX. Comparative efficacy, safety and pharmacokinetics of verapamil SR vs. verapamil IR in hypertensive patients. *Drugs* 1992; 44(Suppl.1): 1-11.
11. White WB, Anders RJ, MacIntyre JM, et al. Nocturnal dosing of a novel delivery system of verapamil for systemic hypertension. Verapamil Study Group. *Am J Cardiol* 1995; 76: 375-80.
12. White WB, Mehrotra DV, Black HR, Fakouhi TD. Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus nondippers) COER-Verapamil Study Group. *Am J Cardiol* 1997; 80: 469-74.
13. Smith DH, Neutel JM, Weber MA. A new chronotherapeutic oral drug absorption system for verapamil optimizes blood pressure control in the morning. *Am J Hypertens* 2001; 14: 14-9.
14. Prisan LM, Devane JG, Butler J. A steady-state evaluation of the bioavailability of chronotherapeutic oral drug absorption system verapamil PM after nighttime dosing versus immediate-acting verapamil dosed every eight hours. *Am J Ther* 2000; 7: 345-51.
15. Агафонов А.А., Пиотровский В.К. Программа M-IND оценки системных параметров фармакокинетики моделью-независимым методом статистических моментов. *Хим Фарм ж* 1991; 10: 16.
16. Gupta SK, Atkinson L, Tu T, Longstreth JA. Age and gender related changes in stereoselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil and norverapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40(4): 325-31.
17. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва 2004.
18. Jespersen CM, Frederiksen M, Hansen JF, et al. Circadian variation in the pharmacokinetics of verapamil. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37(6): 613-5.
19. Hla KK, Latham AN, Henry JA. Influence of time of administration on verapamil pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(4): 366-70.
20. Eldon MA, Battle MM, Voigtman RE, Colburn WA. Differences in oral verapamil absorption as a function of time of day. *J Clin Pharmacol* 1989; 29(11): 989-93.
21. Gupta SK, Yih BM, Atkinson L, Longstreth J. The effect of food, time of dosing, and body position on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil and norverapamil. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(11): 1083-93.
22. Dilger K, Eckhardt K, Hofmann U, et al. Chronopharmacology of intravenous and oral modified release verapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(4): 413-9.

Поступила 29/09-2009