

# **Mýty a báje o antihypertenzivech** **- význam chronobiologie**

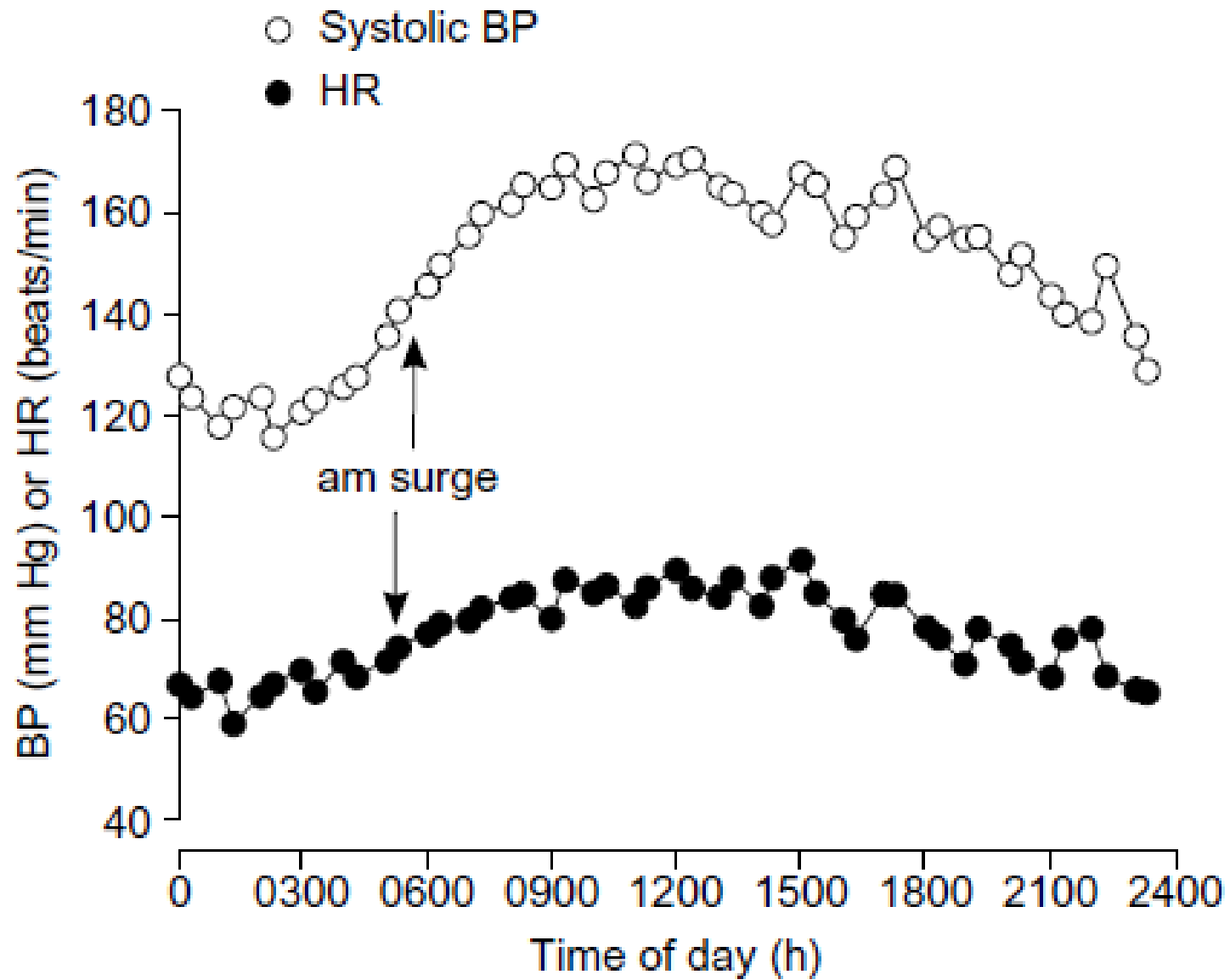
*Renata Cífková*

*Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a TN*

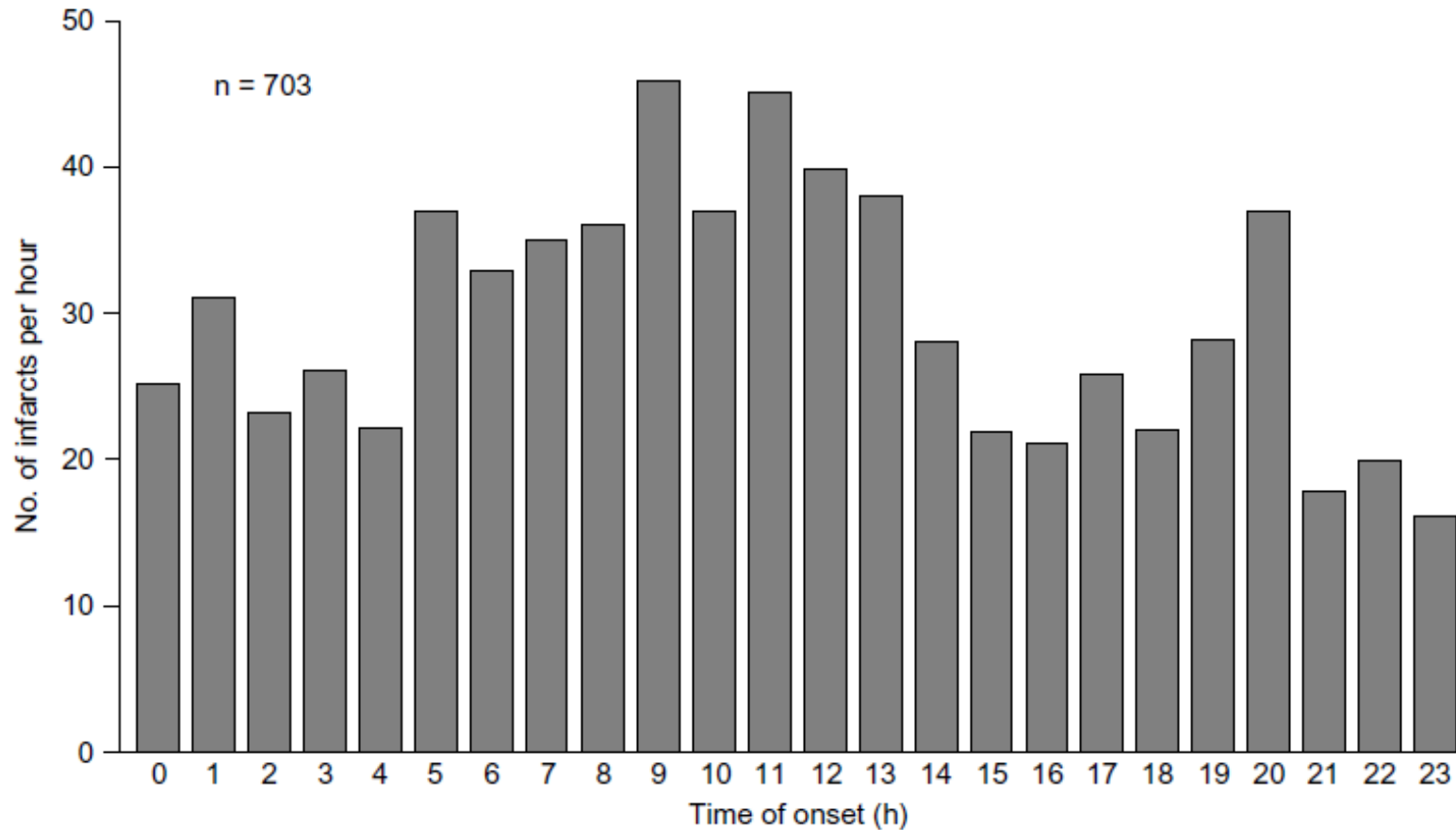
*II. interní klinika 1. LF UK a VFN*

*Praha*

- Klinické studie podporující přínos z antihypertenzní léčby užívají primárně ranní dávkování léků
- V důsledku diurnální variability TK klesá v nočních hodinách (dipping fenomen), následuje vzestup v ranních hodinách
- KV příhody jsou zvýšeny u osob, u kterých chybí pokles TK v nočních hodinách
- Ranní vzestup TK je spojen s vyšším výskytem KV příhod
- Večerní dávkování antihypertenziv bylo navrhováno potenciálně účinnější pro normalizaci diurnálního režimu, snížení TK v průběhu 24 hod. a v prevenci KV příhod



# Cirkadianní rozložení IM



- Klinické studie podporující přínos z antihypertenzní léčby užívají primárně ranní dávkování léků
- V důsledku diurnální variability TK klesá v nočních hodinách (dipping fenomen), následuje vzestup v ranních hodinách
- KV příhody jsou zvýšeny u osob, u kterých chybí pokles TK v nočních hodinách
- Ranní vzestup TK je spojen s vyšším výskytem KV příhod
- Večerní dávkování antihypertenziv bylo navrhováno potenciálně účinnější pro normalizaci diurnálního režimu, snížení TK v průběhu 24 hod. a v prevenci KV příhod

# The Treatment in Morning versus Evening (TIME) Study

- PROBE design (prospektivní, randomizovaná, otevřená studie se zaslepenými end-points)

---

# Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial



Isla S Mackenzie, Amy Rogers, Neil R Poulter, Bryan Williams, Morris J Brown, David J Webb, Ian Ford, David A Rorie, Greg Guthrie, J W Kerr Grieve, Filippo Pigazzani, Peter M Rothwell, Robin Young, Alex McConnachie, Allan D Struthers, Chim C Lang, Thomas M MacDonald, on behalf of the TIME Study Group\*



## Summary

**Background** Studies have suggested that evening dosing with antihypertensive therapy might have better outcomes than morning dosing. The Treatment in Morning versus Evening (TIME) study aimed to investigate whether evening dosing of usual antihypertensive medication improves major cardiovascular outcomes compared with morning dosing in patients with hypertension.

*Lancet* 2022; 400: 1417-25

Published Online

October 11, 2022

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X)

[S0140-6736\(22\)01786-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X)

*Lancet* 2022;400:1417-25

# Cíl studie

- Zjistit, zda večerní dávkování antihypertenzních léků sníží výskyt velkých KV příhod ve srovnání s ranním dávkováním



# TIME study

## Primární sledovaný parametr (Primary outcome)

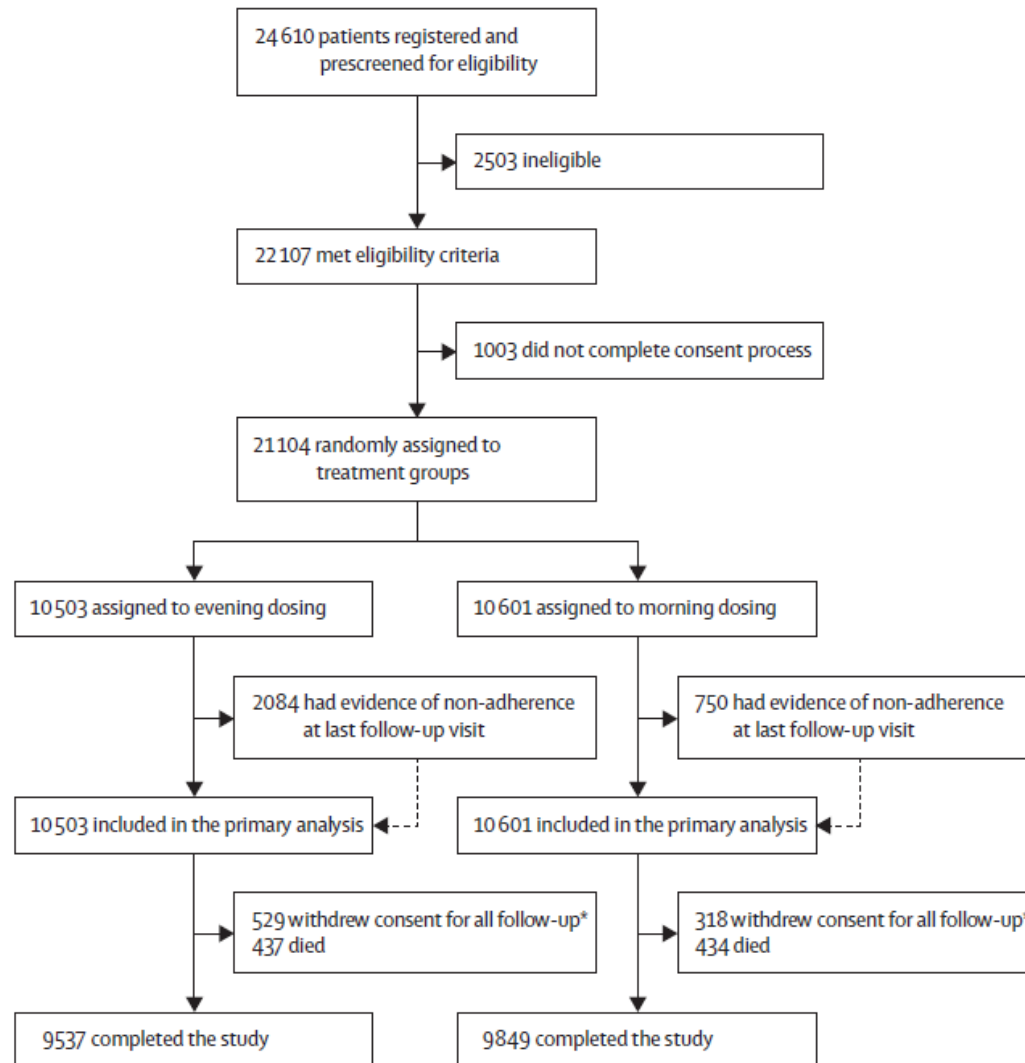
- Úmrtí z vaskulárních příčin nebo hospitalizace pro nefatální IM a nefatální CMP

## Sekundární sledovaný parametr (Secondary outcome)

- Hospitalizace pro nefatální IM, nefatální CMP, úmrtí z vaskulárních příčin, celková mortalita, hospitalizace nebo úmrtí pro městnavé srdeční selhání, adherence k léčebnému režimu (ráno/večer), předem specifikované nežádoucí účinky hlášené pacientem (pády, fraktury a ostatní), hospitalizace pro glaukom

*Lancet 2022;400:1417-25*

# TIME Study



# Vstupní charakteristiky pacientů TIME Study

	Večerní dávkování n = 10 503	Ranní dávkování n = 10 601
Věk, roky	65,0 ± 9,3	65,2 ± 9,2
Muži/ženy, %	57,5/42,5	57,5/42,5
Bílá rasa, %	90,2	90,8
Současné kuřáctví, %	4,1 %	4,3 %
STK, mm Hg	135 ± 13,3	134,8 ± 13,3
DTK, mm Hg	79,1 ± 9,2	78,8 ± 9,3
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,4 ± 4,8	28,4 ± 4,9

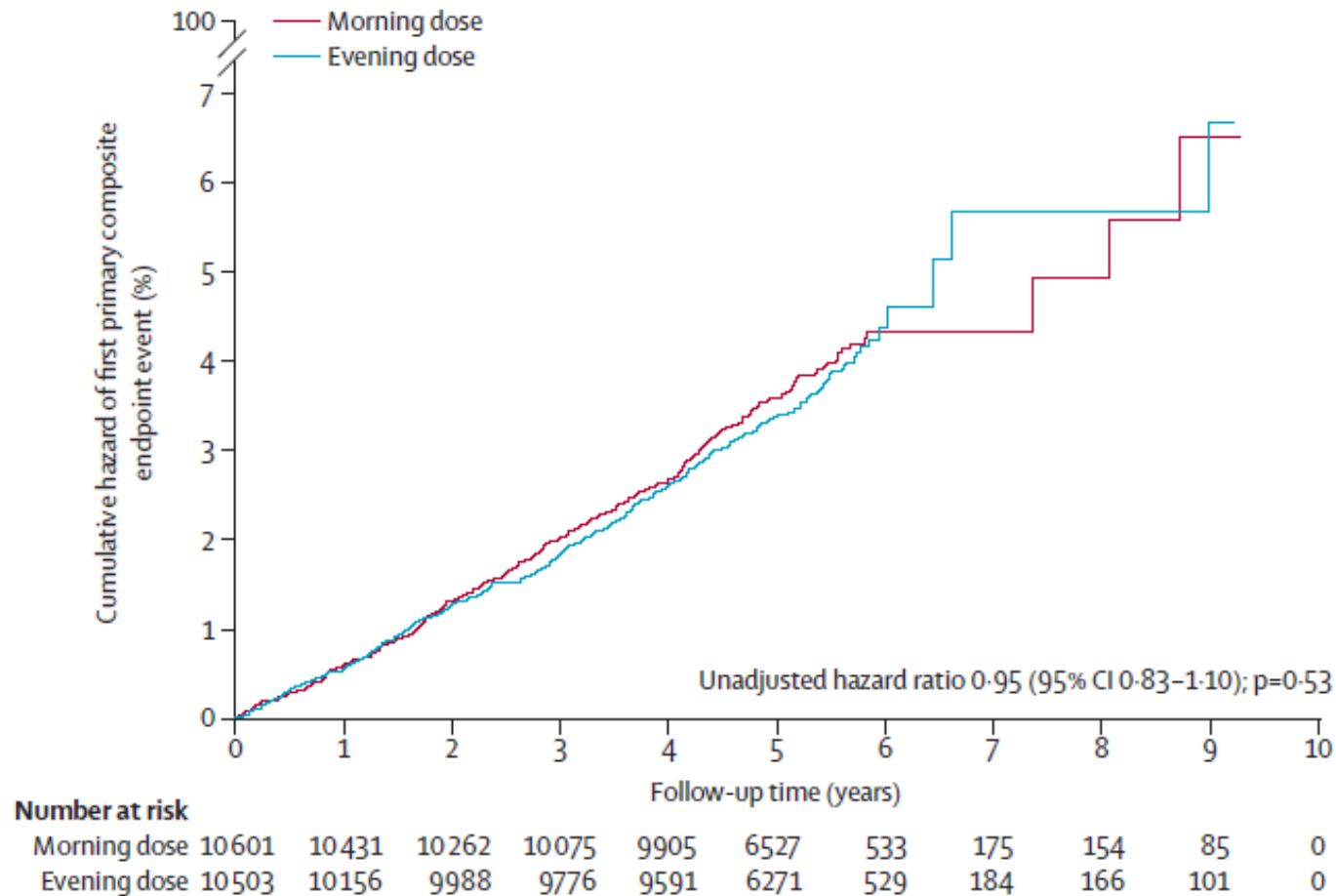
# Vstupní charakteristiky pacientů TIME Study

	Večerní dávkování n = 10 503	Ranní dávkování n = 10 601
KVO, %	13,0	12,8
Předchozí IM, %	4,9	4,4
AP vyžadující med. Léčbu, %	2,9	3,2
CMP, %	2,5	2,2
TIA, %	4,1	4,2
ICHDK, %	1,6	1,5

# Vstupní charakteristiky pacientů TIME Study

	<b>Večerní dávkování</b> n = 10 503	<b>Ranní dávkování</b> n = 10 601
<b>Diabetes, %</b>	12,9	13,3
<b>Asthma bronchiale, %</b>	10,0	9,8
<b>Artróza/artritida, %</b>	6,5	6,9
<b>Zhoršení renálních funkcí, %</b>	3,1	3,3
<b>CHOPN, %</b>	3,0	2,8
<b>Antihypertenzní medikace, počet léků</b>	1,49	1,50

# Kumulativní riziko primárního sledovaného parametru



# Závěry

- Večerní dávkování obvyklé antihypertenzní medikace nebylo spojeno s rozdílným výskytem sledovaných KV příhod ve srovnání s ranním dávkováním
- Pacientům je možno doporučit, aby užívali svou antihypertenzní léčbu pravidelně v době, která jim vyhovuje (tj. ráno nebo večer), aby se minimalizovaly nežádoucí účinky