

Kdy máme podávat antihypertenziva?

Renata Cífková

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a TN

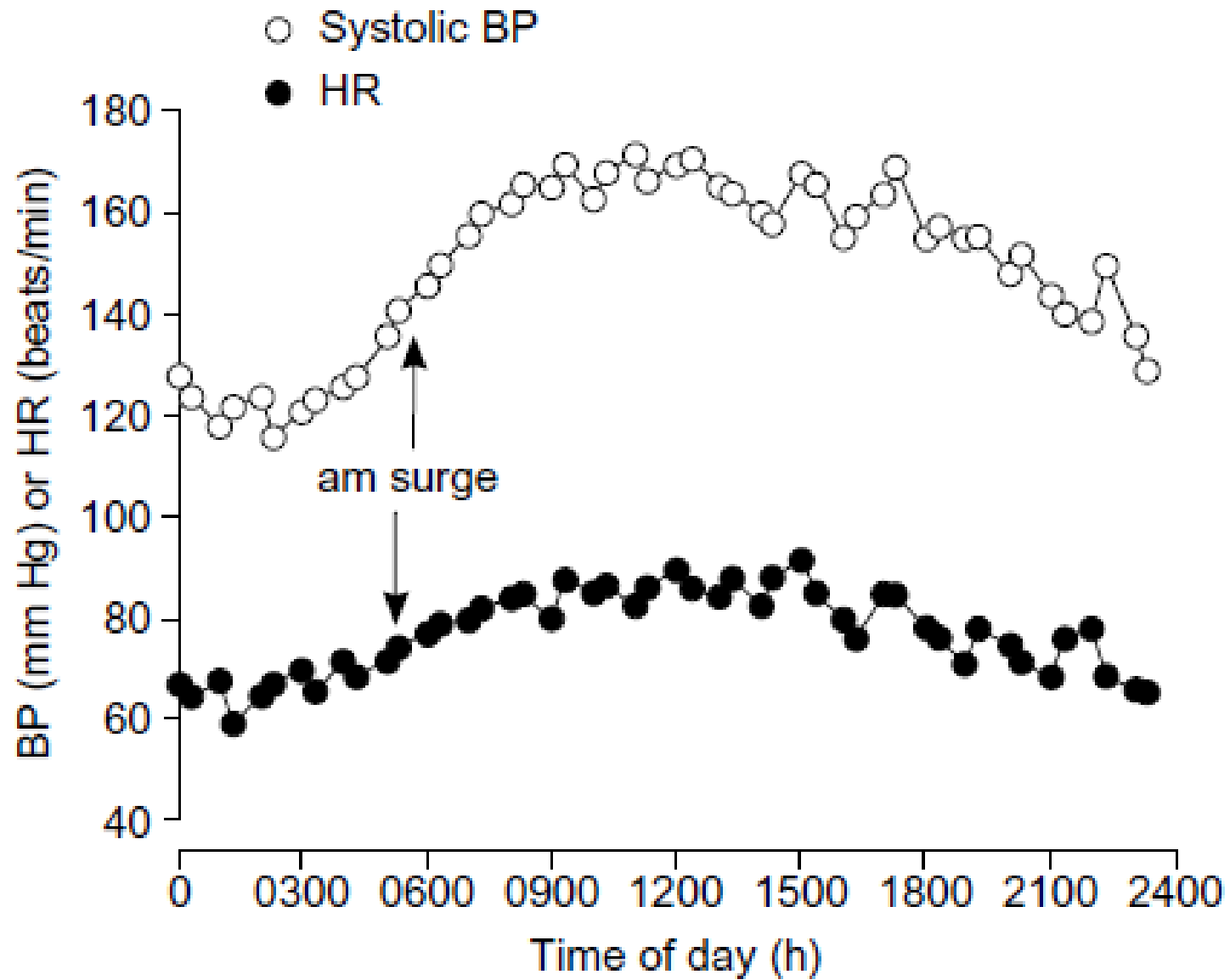
II. interní klinika 1. LF UK a VFN

Praha

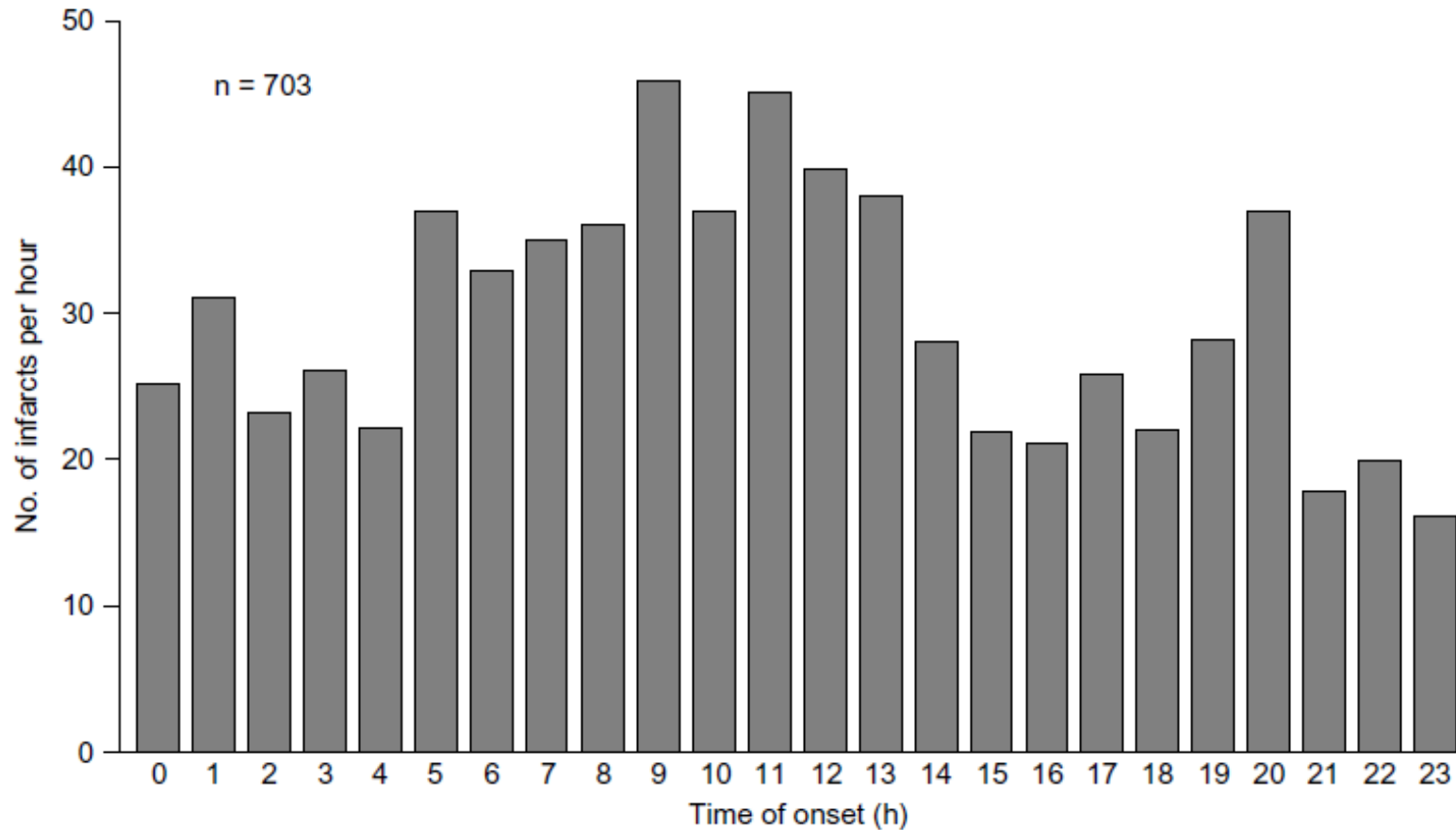
XXXI. VÝROČNÍ SJEZD
ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ
SPOLEČNOSTI



- 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



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2020) 41, 4565–4576
doi:10.1093/eurheartj/ehz754

CLINICAL RESEARCH

Hypertension

Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial

Ramón C. Hermida ^{1*}, Juan J. Crespo^{1,2}, Manuel Domínguez-Sardiña², Alfonso Otero³, Ana Moyá⁴, María T. Ríos^{1,2}, Elvira Sineiro^{1,4}, María C. Castiñeira^{1,5}, Pedro A. Callejas ^{1,2}, Lorenzo Pousa^{1,2}, José L. Salgado^{1,2}, Carmen Durán², Juan J. Sánchez^{1,6}, José R. Fernández¹, Artemio Mojón¹, and Diana E. Ayala¹; for the Hygia Project Investigators[†]

¹Bioengineering & Chronobiology Laboratories, Atlantic Research Center for Information and Communication Technologies (AtlantTIC), University of Vigo, E.I. Telecomunicación, Campus Universitario, Vigo 36310, Spain; ²Estructura de Xestión Integrada de Vigo, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Vigo 36214, Spain; ³Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario, Estructura de Xestión Integrada de Ourense, Verín e O Barco de Valdeorras, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Ourense 32005, Spain; ⁴Estructura de Xerencia Integrada Pontevedra e O Salnés, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Pontevedra 36156, Spain; ⁵Estructura de Xestión Integrada de Lugo, Cervo e Monforte de Lemos, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Lugo 27002, Spain; and ⁶Estructura de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Santiago de Compostela 15701, Spain

Received 14 June 2019; revised 26 July 2019; editorial decision 1 October 2019; accepted 1 October 2019; online publish-ahead-of-print 22 October 2019

See page 4577 for the editorial comment on this article (doi: 10.1093/eurheartj/ehz836)

Aims

The Hygia Chronotherapy Trial, conducted within the clinical primary care setting, was designed to test whether bedtime in comparison to usual upon awakening hypertension therapy exerts better cardiovascular disease (CVD) risk reduction.

Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial

- n = 18 084 hypertoniků, prům. věk $60,5 \pm 13,7$ let
- 48 h ABPM při zařazení do studie, min. v ročních intervalech, FU 6,3 roku
- **snížení HR KVO 0,55** (95% CI 0,50-0,61)
 - KV úmrtí 0,44 (95% CI 0,34-0,56)
 - IM 0,66 (95% CI 0,52-0,84)
 - koronární revaskularizace 0,60 (95% CI 0,47-0,75)
 - srdeční selhání 0,58 (95% CI 0,49-0,70)
 - CMP 0,51 (95% CI 0,41-0,63)

Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project

Reinhold Kreutz, Sverre E. Kjeldsen, Michel Burnier, Krzysztof Narkiewicz, Suzanne Oparil & Giuseppe Mancia

Blood Pressure 2020;29:3:135-136



The Hygia trial: Discussions about surprising results

On October 22, 2019 the *European Heart Journal* published a large randomized trial by Spanish investigators led by Ramon C. Hermida entitled "Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial" (*European Heart Journal* (2019)0, 1–12; doi:10.1093/eurheartj/ehz754).

The question on when and how to apply antihypertensive drugs to patients with high blood pressure is a highly interesting scientific and clinically relevant question and has been a matter of debate for many years. In this trial the investigators randomized patients either to morning application of their antihypertensive drugs or administered antihypertensives in the evening.

For their study, they enrolled an impressive number of over 19 000 patients with arterial hypertension and reported an astonishing 45% reduction in the primary outcome of cardiovascular death, myocardial infarction, coronary revascularization, heart failure, or stroke in those receiving their antihypertensive drugs at bedtime.

Such a result is of great interest and accordingly received an enormous media echo in numerous newspapers, as well as features in television and radio shows. The topic was also discussed vividly via social media channels.

Soon after its publication online, the editors of the *European Heart Journal* received a number of critical letters, raising doubts about the conduct of the trial as well as the large effect size. Trials are often discussed, and these discussions are welcome.

In this particular case, the editors have decided to publish the majority of *Discussion Forum* contributions received thus far in order to make the raised concerns and doubts publicly available. In response to these concerns, the *ESC Journals Family Ethics Committee* has also been involved. The editors have exchanged various letters with the primary investigator in an effort to clarify outstanding issues, many of which are presented in the *Discussion Forum* contributions in this issue.

Expression of Concern

doi:10.1093/eurheartj/ehaa339

Relates to: 'Bedtime Hypertension Treatment Improves Cardiovascular Risk Reduction: Hygia Chronotherapy Trial' (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>)

The editors would like to inform the readers of the article 'Bedtime Hypertension Treatment Improves Cardiovascular Risk Reduction: Hygia Chronotherapy Trial' by Ramon C. Hermida et al. *Eur Heart J* 2020; online that the content and conduct of this randomized clinical trial is currently under investigation. They therefore recommend to interpret the major results and conclusions with caution until further notice.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2020. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

Eur Heart J 2020;41:1600

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

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 ²	28,4 ± 4,8	28,4 ± 4,9

Lancet 2022;400:1417-25

Vstupní charakteristiky pacientů TIME Study

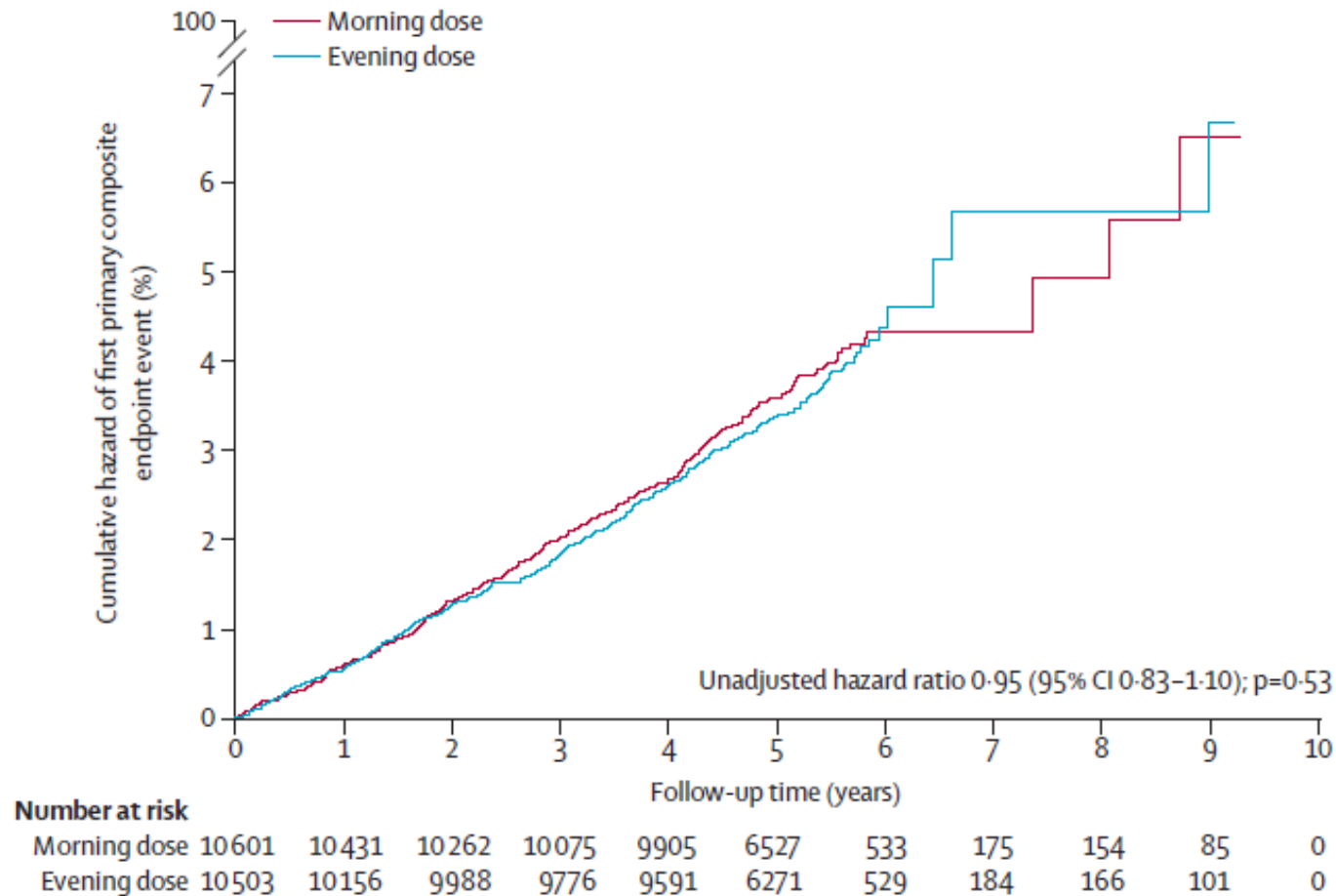
	Večerní dávkování n = 10 503	Ranní dávkování n = 10 601
KVO, %	13,0	12,8
Předchozí IM, %	4,9	4,4
AP vyžadující med. Léčbu, %	2,9	3,2
CMP, %	2,5	2,2
TIA, %	4,1	4,2
ICHDK, %	1,6	1,5

Lancet 2022;400:1417-25

Vstupní charakteristiky pacientů TIME Study

	Večerní dávkování n = 10 503	Ranní dávkování n = 10 601
Diabetes, %	12,9	13,3
Asthma bronchiale, %	10,0	9,8
Artroza/artritida, %	6,5	6,9
Zhoršení renálních funkcí, %	3,1	3,3
CHOPN, %	3,0	2,8
Antihypertenzní medikace, počet léků	1,49	1,50 <i>Lancet 2022;400:1417-25</i>

Kumulativní riziko primárního sledovaného parametru



Závěry studie TIME

- 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



Consensus Document

INFOGRAPHIC

Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension

George Stergiou^a, Mattias Brunström^b, Thomas MacDonald^c, Konstantinos G. Kyriakoulis^a, Michael Bursztyn^d, Nadia Khan^e, George Bakris^f, Anastasios Kollias^a, Ariadni Menti^a, Paul Muntner^g, Marcelo Orias^h, Neil Poulterⁱ, Daichi Shimbo^j, Bryan Williams^k, Abiodun Moshood Adeoye^l, Albertino Damasceno^m, Lyudmila Korostovtsevaⁿ, Yan Li^o, Elizabeth Muxfeldt^p, Yuqing Zhang^q, Giuseppe Mancia^r, Reinhold Kreutz^s, and Maciej Tomaszewski^{t,u}

- V současné době nemá být rutinně doporučováno podávání antihypertenziv večer před spaním.