

An evening dose of antihypertensive drugs reduces cardiovascular risk – message of the Hygia Chronotherapy Trial

Večerná dávka antihypertenzív redukuje kardiovaskulárne riziko – posolstvo štúdie Hygia

Gašpar Ľ^{1,2}, Murín J¹

¹I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Slovenská republika

Gaspar L, Murin J. **An evening dose of antihypertensive drugs reduces cardiovascular risk – message of the Hygia Chronotherapy Trial.** Cardiology Lett. 2020;29(3):148–153

Abstract. Arterial hypertension is one of the most important risk factors for cardiovascular disease, including ischemic and hemorrhagic stroke, coronary heart disease, heart failure, as well as dementia, vision loss and kidney failure. The risk of cardiovascular complications increases continuously with blood pressure. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) allows monitoring of circadian blood pressure variability with diurnal index determination. It also provides essential information on the efficacy of pharmacotherapy in relation to the reduction of blood pressure, the duration of efficacy of drugs over time (chronopharmacological aspects) and the effect of treatment on blood pressure variability. According to several studies, nocturnal blood pressure is a better predictor of cardiovascular morbidity and mortality than daily blood pressure values and preserved diurnal rhythm is associated with significantly better prognosis. The Hygia Chronotherapy Study, using the ABPM methodology, confirmed the clinical significance of chronopharmacology, as it demonstrated more effective BP control in those patients receiving antihypertensive therapy in the evening compared to patients receiving morning medication. With evening medication, the mean nocturnal pressure was significantly lower, while the beneficial antihypertensive effect persisted throughout the day. This drug dosing modality reduced the incidence of non-dippers, which was also of prognostic importance, as the incidence of all serious cardiovascular events was significantly lower. Ref. 25, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: Hygia Chronotherapy Trial – Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) – diurnal rhythm – dipping – medication at bedtime – prognosis

Gašpar Ľ, Murín J. **Večerná dávka antihypertenzív redukuje kardiovaskulárne riziko – posolstvo štúdie Hygia.** Cardiology Lett. 2020;29(3):148–153

Abstrakt. Arteriálna hypertenzia patrí ku najdôležitejším rizikovým faktorom kardiovaskulárnych chorôb, vrátane ischemických a hemoragických cievnych mozgových príhod, koronárnej choroby srdca, srdcového zlyhávania, ale i demencie, straty zraku a zlyhania obličiek. Riziko kardiovaskulárnych komplikácií narastá kontinuálne s krvným tlakom. Ambulantné monitorovanie krvného tlaku (AMTK) umožňuje sledovať cirkadiánnu variabilitu krvného tlaku so stanovením diurnálneho indexu. Poskytuje tiež nenahradiateľné informácie o účinnosti farmakoterapie vo vzťahu ku redukcii hodnôt krvného tlaku, trvaní účinnosti liekov v priebehu času (chronofarmakologické aspekty) a o vplyve liečby na variabilitu krvného tlaku. Podľa viacerých štúdií je nočný krvný tlak lepším prediktorom kardiovaskulárnej morbidity a mortality než denné hodnoty krvného tlaku a zachovaný diurnálny rytmus je asociovaný so signifikantne lepšou prognózou. Štúdia Hygia Chronotherapy využitím metodiky AMTK potvrdila klinický význam chronofarmakológie, keďže preukázala efek-

Z¹I. internej kliniky LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava a ²Inštitútu fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie v Piešťanoch, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 19. mája 2020; prijaté dňa 29. mája 2020

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc., I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: ludovitgaspar@gmail.com

tívnejšiu kontrolu TK u tých pacientov, ktorí užívali antihypertenzívnu liečbu večer v porovnaní s pacientmi užívajúcich medikáciu ráno. Pri večernej medikácii liekov bol významne nižší nielen nočný priemerný tlak, ale priaznivý antihypertenzívny účinok pretrvával i v priebehu dňa. Táto modalita dávkovania liekov znížila i výskyt non-dipperov, čo malo aj prognostický význam, keďže bol signifikantne nižší výskyt všetkých závažných kardiovaskulárnych príhod. Lit. 25, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: štúdia Hygia chronotherapy – ambulantné monitorovanie krvného tlaku (AMTK) – diurnálny rytmus, dipping – večerná medikácia liekov – prognóza

Artérová hypertenzia (AH) je významným kardiovaskulárnym (KV) rizikovým faktorom (RF), ale súčasne i KV ochorením, ktorého klinické prejavy bývajú závažné. Osobitný význam úpravy zvýšeného krvného tlaku potvrdili mnohé randomizované klinické štúdie, v ktorých sa dosiahla významná redukcia KV komplikácií, akými sú cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu, srdcové arytmie (predovšetkým predsieňová fibrilácia), výskyt syndrómu srdcového zlyhávania i KV mortalita. Viaceré štúdie poukázali na skutočnosť, že so zvyšujúcou sa závažnosťou AH a sprievodnou hypertrofiou stien ľavej komory narastá i výskyt komorových porúch rytmu, vrátane komplexných foriem. To sa prejavuje i na zvýšenom riziku náhlej srdcovej smrti. Vzájomná súvislosť medzi závažnosťou hypertenzie pri AMTK a komplexnou formou srdcovej arytmie sa potvrdila tak pre systolický, ako aj diastolický TK (1). Výskyt AH stúpa s vekom, pričom mnohí pacienti trpia ďalšími komorbiditami (osobitne diabetes mellitus, dyslipidémiou, obezitou, renálnou insuficienciou), ktoré sa spolupodieľajú na zvýšenej KV morbidite a mortalite, a preto je z prognostického hľadiska dôležité i tieto terapeuticky ovplyvňovať. K efektívnej úprave zvýšeného krvného tlaku (TK) často potrebujeme aplikovať kombinovanú antihypertenzívnu liečbu, avšak význam má i dávkovacia schéma, ako to opakovanne potvrdili prospektívne klinické štúdie. V nich sa preukázalo zlepšenie parametrov TK počas spánku (v nočnom období), ale aj v priebehu 24 hodín vtedy, keď sa užitie medikamentózneho liečby AH presunulo do večerných hodín pred spaním (2, 3). V nočnej fáze sa tým zlepšil (hoci nie vždy upravil) nočný pokles TK (teda fenomén „dippingu“ sa podporil) a tiež sa preukázalo, že táto liečba nemala zvýšený výskyt nežiaducich účinkov liekov (4). Večerné užitie antihypertenzív je súčasne i v súlade s cirkadiánnym rytmom (správaním sa) krvného tlaku, keď v noci má pri fyziologických podmienkach TK klesať a po zobudení stúpať (5). Obdobne ako mnohé biologické funkcie organizmu je krvný tlak ovplyvnený z rytmických dejov najvýraznejšie cirkadiánnym rytmom. Dôsledne sledovať a analyzovať cirkadiánne zmeny v hodnotách TK umožnilo 24-hodinové (a dlhšie) ambulantné monitorovanie TK (AMTK), ktoré sa významne uplatňuje v manažmente pacientov s artériovou hypertenziou. Zmeny diurnálneho profilu súvisia s rozličným stupňom orgánového poškodenia. Pretrvávanie vysokých hodnôt TK aj v nočných hodinách predstavuje záťaž pre kardiovaskulárny systém

a negatívne ovplyvňuje srdce a cievy, keďže v noci počas spánku je na adekvátnu perfúziu orgánov potrebný nižší TK. V obličkách je počas odpočinku tonus aferentnej arterioly nižší, a tak pri vyššom TK stúpa aj tlak v glomeruloch, preto vyšší TK v noci vedie k renálnemu poškodeniu (6). Štúdie hodnotiace 24-hodinové ambulantné monitorovanie TK a vplyv denného a nočného priemerného tlaku krvi ako prediktora morbidita a mortality ukazujú, že oba majú veľký prognostický význam (7). Zachovaný diurnálny pokles TK v noci sa v mnohých štúdiách spája so signifikantne lepšou prognózou (8). Non-dipping môže odrážať zníženú schopnosť regulačných mechanizmov krvného tlaku, non-dipper mali v publikovaných štúdiách signifikantne horšiu prognózu vo výskyte kardiovaskulárnych príhod. Porucha fyziologického nočného poklesu TK môže byť dôsledkom poruchy regulácie autonómneho nervového systému, nočného objemového preťaženia alebo zníženej sodíkovej exkrécie. V noci býva zvýšená aj aktivita angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) (9), a preto inhibítory RAAS (ACE inhibítory alebo sartany, alebo ich kombinácie s diuretikom alebo kalciovým blokátorom), podávané pacientovi večer pred spaním, dokážu výraznejšie redukovať TK v nočnej fáze, čo prispieva k redukcii výskytu KV príhod práve v období prebudenia sa pacienta. Dobrá kontrola nočného TK (t. j. jeho úprava) vhodnou liečbou je prognosticky veľmi významná. Viaceré nezávislé klinické štúdie a ich metaanalýzy preukázali, že hodnota priemerného krvného tlaku v noci (určená ambulantným monitorovaním krvného tlaku) je významne lepším (citlivejším) prognostickým markerom rizika vzniku KV ochorenia, než je priemerný TK v priebehu dňa (tiež zistený ambulantným monitorovaním) (9, 10, 11, 12). Rozsah orgánových komplikácií pri AH nie je podmienený a ovplyvnený iba samotnou hodnotou systémového krvného tlaku, ale i variabilitou krvného tlaku a diurnálnym rytmom. Z klinického pohľadu majú práve poruchy diurnálneho rytmu rozhodujúci vplyv na výskyt orgánových komplikácií (13, 14). Viaceré klinické štúdie z nedávnej minulosti, ako HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) (15), Syst-Eur (16) a CONVINCe (Controlled Onset Extended-Release Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints) (17), vyhodnocovali účinky podania antihypertenzív večer na výskyt KV príhod. Podávali ramipril (štúdia HOPE), nitrendipin (štúdia Syst-Eur) a verapamil s kontrolovaným uvoľňovaním (štúdia CONVINCe) vo večerných hodinách,

ale do štúdie nezaradili rameno liečby s podaním týchto liekov ráno. Štúdia HOPE (s pridaním ramiprilu večer versus placebo, súbor v počte 9 297 osôb, vysoko rizikových hypertonikov, vo veku ≥ 55 rokov) preukázala významnú redukciu výskytu KV úmrtí, infarktov myokardu a cievnych mozgových príhod (14). Podštúdia HOPE (s použitím AMTK vyšetrenia, počtom zaradených menšia štúdia) preukázala významnú redukciu o 17/8 mmHg nočných tlakov (systolického i diastolického) v ramene liečby ramiprilom podanom vo večernej dávke (predstavovalo to 8 % prídavok v redukcii nočného tlaku oproti placebo) (18). Štúdia Syst-Eur (4 695 starších hypertonikov s izolovanou systolickou hypertenziou, meranie TK klasickou metódou v ambulancii) preukázala, že podanie nitrendipínu večer oproti placebo redukovalo primárny end-point štúdie (výskyt cievnych mozgových príhod) o 42 % ($p = 0,003$), KV mortalitu o 27 % ($p = 0,007$) a výskyt všetkých KV príhod o 31 % ($p < 0,001$) (16). Štúdia Syst-China (identický protokol ako v prípade Syst-Eur) preukázala redukciu cievnych mozgových príhod o 38 % ($p = 0,01$), celkovej mortality o 39 % ($p = 0,003$), KV mortality o 39 % ($p = 0,003$) a výskytu všetkých príhod o 37 % ($p = 0,004$) (19). Inak to bolo v štúdii CONVINCENCE, ktorá nepreukázala rozdiel vo výskyte primárneho end-pointu „infarkt myokardu, cievnych mozgových príhod, KV úmrtí“ medzi podskupinami hypertonikov, ktorí užívali verapamil (tzv. formu COER, t. j. špeciálnu formu liečiva, ktoré uvoľňuje účinnú látku tak, aby po večernom podaní lieku bola ráno pri prebúdzaní najvyššia sérová koncentrácia verapamilu). Štúdia teda nepotvrdila hypotézu, že večerné podanie lieku redukuje primárny end-point výraznejšie ako podanie liekov ráno (atenolol alebo hydrochlórotiazid) (17). Avšak bolo preukázané, že COER-verapamil významne redukoval ranný systolický i diastolický TK, ale len mierne redukoval priemerný systolický a diastolický nočný TK, a teda vlastne neovplyvnil výskyt „dippingu“ (20).

Štúdia MAPEC (Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Prediction of Cardiovascular Events) bola prvou štúdiou (prospektívnou a randomizovanou), ktorá testovala, či používané antihypertenzíva podávané večer pred spaním lepšie redukujú KV riziko (príhody), ako keď sa lieky používajú ráno (ako je to väčšinou v rutinej klinickej praxi) (21). Medián trvania štúdie bol 5,6 rokov a ukázalo sa, že večerné podávanie antihypertenzív viedlo k významne väčšej redukcii nočného tlaku, k redukcii výskytu non-dipperov, ale tiež aj k nižšej incidencii KV príhod. Tento významný výsledok, získaný analýzou súboru 2 156 hypertonikov, bolo potrebné validizovať na väčšom súbore a v rámci primárnej (klinickej) starostlivosti. To sa udialo v rámci sledovania s názvom „Hygia Chronotherapy Trial.“ Hygia projekt je výskumným projektom, kde sa hodnotenie krvného tlaku uskutočňuje jednak klasickým meraním krvného tlaku, ale aj prostredníctvom AMTK, ktorého použitie zvyšuje presnosť diagnostiky AH, ale aj presnosť kontroly TK pri liečbe

(22). Autori (23) projektu informovali o výsledkoch štúdie „Hygia Chronotherapy“, kde primárnou hypotézou bolo preskúmať či večerné podanie antihypertenzívnej liečby oproti podávaniu ráno, zlepši kontrolu krvného tlaku a redukuje výskyt KV príhod.

Metodológia štúdie Hygia Chronotherapy

Prospektívny multicentrický Hygia Projekt, ktorý povolila celoštátna španielska etická komisia, pozostáva zo siete 40 centier primárnej starostlivosti v severnom Španielsku (292 investigátorov ovládajúcich aplikáciu vyšetrením AMTK a súčasne skúsených klinických odborníkov, koordinujúce centrum bolo na Univerzite v meste Vigo). Do štúdie Hygia Chronotherapy zahrnuli osoby oboch pohlaví, vo veku ≥ 18 rokov, belochov, ktorí podpísali informovaný súhlas, a ktorí mali potvrdenú artériovú hypertenziu (48-hodinové vyšetrenie AMTK s priemerným tlakom počas dňa ≥ 135 / ≥ 85 mmHg a počas noci ≥ 120 / ≥ 70 mmHg (24, 25). Vylúčení z účasti boli: gravidné ženy, alkoholici a osoby užívajúce drogy, pracujúci v nočných smenách, osoby so syndrómom deficitu imunity, osoby so sekundárnou AH, osoby s KV ochorením (nestabilná angína pectoris, srdcové zlyhávanie, život ohrozujúce arytmie, predsieňová fibrilácia), ako i s obličkovým zlyhávaním alebo retinopatiou III. – IV. stupňa. Cieľom bolo sledovať pacientov v priemere päť rokov a zaradená osoba musela byť v štúdii minimálne ≥ 1 rok, aby sa údaje od nej v štúdii aj vyhodnotili (22). V období rokov 2008 – 2018 získali centrá do štúdie 22 654 osôb, ale po vyradení (podľa vstupných kritérií a vylučovacích kritérií) ich napokon bolo 19 084 (10 614 mužov a 8 470 žien), hypertonikov, s priemerným vekom 60,5 rokov. Štúdia mala všetky atribúty odborne a eticky dobre vedenej štúdie a porovnávali v nej podskupinu hypertonikov s liečbou antihypertenzívami ≥ 1 denne (spomedzi sartanov, ACE inhibítorov, kalciových blokátorov a/alebo diuretik) pred spaním večer (9 552 osôb) oproti podskupine s podobnou liečbou, kde však boli lieky použité ráno (9 532 osôb). Lekár (investigátor) mohol použiť antihypertenzívnu liečbu ako usúdil (t. j. jedno, dve či tri liečivá, najlepšie v kombinácii v jednej tabletke, aby bola dobrá compliance s liečbou, a lieky boli podávané naraz, alebo ráno, alebo večer, nie systémom, že časť liekov ráno a časť večer). Ak v priebehu štúdie vstupná liečba hypertenzie nestačila, bolo možné ju upraviť (navýšiť) podľa platných Odporúčaní ESC/ESH pre manažment artériovej hypertenzie (25) a účinnosť liečby bola kontrolovaná vyšetrením AMTK. Liečba iných komorbidít (statíny, antidiabetiká a podobne) tiež prebiehala podľa platných odporúčaní. Pri kontrolách sledovali klinický stav zaradených, liečbu a jej prípadné nežiaduce prejavy a výskyt KV príhod. Pri vstupe do štúdie a pri každoročných kontrolách sa TK meral klasicky, t. j. trikrát po sebe, predtým odpočinok vsede ≥ 10 minút, merač

TK bol Omron Health Care (Inc, USA), a hneď následne sa pristúpilo ku AMTK vyšetreniu (48 hodín, prístroj SpaceLabs 90 207 z USA, cez deň boli merania každých 20 minút od 07:00 do 23:00 hodín a v noci každých 30 minút). Zaradení boli inštruovaní, aby zachovali v čase AMTK merania svoje aktivity tak, ako obvykle po iné dni. Pri kontrolách pacientov sa striktnie dbalo i na zistenie výskytu KV príhod, t. j. infarktu myokardu, angíny pectoris, koronárnej revaskularizácie, prejavov srdcového zlyhávania, prejavov periférneho arteriálneho ochorenia, prítomnosti trombotickej oklúzie retinálnej artérie, hemoragickej a ischemickej cievnej mozgovej príhody a tranzitórnej mozgovej ischémie. Primárnym end-pointom boli tieto príhody: „myokardiálny infarkt, koronárna revaskularizácia, srdcové zlyhávania, cievne mozgové príhody a KV úmrtie“. Ako „dipper“ boli klasifikovaní tí pacienti, ktorým pri AMTK vyšetrení poklesol priemerný systolický TK v nočnej fáze o $> 10\%$ z priemeru merania počas dňa.

Výsledky štúdie Hygia Chronotherapy sú pozoruhodné:

A) Demografické a klinické charakteristiky (vrátane AMTK nálezov), podľa zaradenia do liečebného režimu

Neboli štatisticky významné rozdiely vo vstupných charakteristikách medzi oboma režimami (lieky ráno vs. lieky večer), liečby v prevalenciách diabetu 2. typu, obštrukčného sleep apnoe syndrómu, chronickej obličkovej choroby, anamnézy prekonaných KV ochorení, obezity a tiež všetkých antropometrických, klinických a laboratórnych testoch. Vyberáme podstatné informácie: vek (60,5 r), muži (55,6 %), výška/hmotnosť (162,9/79 cm, kg), BMI (29,7), trvanie spánku (8,8 h), diabetici (23,9 %), pacienti s obštrukčným spánkovým apnoe (4,1 %), fajčiari (15,2 %), výskyt obezity (43 %), pacienti s chronickou obličkovou chorobou (29,4 %), pacienti s prekonanými KV príhodami (10,4 %), pacienti s predchádzajúcou liečbou AH (57,4 %), priemerné trvanie AH (8,7 r). Vybraté laboratórne údaje: glykémia v priemere (5,97 mmol/l), kreatinín (93,7 μ mol/l), urikémia (339,04 μ mol/l), celkový cholesterol (5,26 mmol/l), LDL-Ch (3,2 mmol/l), HDL-Ch (1,37 mmol/l), triacylglyceroly (3,43 mmol/l), eGF (glomerulárna filtrácia 79 ml/min), hemoglobín (141 g/l), hodnoty TK v ambulancii (149,4/86,1 mmHg, 72,8/minútová frekvencia), hodnoty AMTK (cez deň: 136/81,3 mmHg, v noci: 123,6/70,2 mmHg, 48-hodinový priemer: 131,6/77,4 mmHg; percentuálny pokles systolického TK v noci bol 9 % a diastolického TK 13,3 %), výskyt non-dipperov kedy v noci TK nepoklesol $> 10\%$ bol 49,3 %.

Na konci štúdie bol počet antihypertenzív (obvykle každé antihypertenzívum v maximálnej dávke) o málo (ale štatisticky významne) nižší ($p < 0,001$) v ramene liečby s večerným podaním liekov (1,71 liekov vs. 1,8 liekov pri rannom podávaní). Hodnoty TK (večerná vs. ranná dávka liečiv) v ambulancii (140/81,4 vs. 143,2/82,4 mmHg, pulzový tlak:

58,6 vs. 60,8 mmHg, srdcová frekvencia: 72,4 vs. 71,9/min), hodnoty ABPM (rameno s nočným podávaním liekov: cez deň 129,2/76,3 mmHg a v noci 114,7/64,5 mmHg, priemer za 48 hodín: 124,3/72,2 mmHg, versus rameno s ranným podávaním liekov: cez deň 129,5/76,7 mmHg a v noci 118/66,1 mmHg, priemer za 48 hodín: 125,6/73,1 mmHg; percento poklesu TK bolo vyššie pri podávaní liekov večer oproti rannému podávaniu liekov – 12,2 % vs. 8,5 % pri systolickom TK a 15,3 % vs. 13,3 % pri diastolickom TK), výskyt non-dipperov bol nižší v ramene liečby večer (37,5 % vs. 50,3 % v ramene liečby ráno). Charakteristiky podávaných antihypertenzív boli tieto: 1. Monoterapia – najviac sa využívali sartany (obvykle valsartan a telmisartan) alebo ACE inhibítory (obvykle enalapril alebo ramipril) (spolu to bolo 69 % pacientov) a potom kalciové blokátory (obvykle amlodipín) (13 % pacientov). 2. Dvojkombinácia – sartan/ACE inhibítor s diuretikom (obvykle hydrochlórotiazid v dávke do 25 mg/denne) (43 % pacientov) alebo s kalciovým blokátorom (26 % pacientov). Medzi porovnávanými podskupinami liečby (podávané lieky večer vs. ráno) nebol rozdiel v liečbe statínmi (38,1 % vs. 36,8 %, NS) a ani v liečbe aspirínom v dávke 100 mg/denne (25,5 % vs. 25 %, NS).

B) Výskyt kardiovaskulárnych príhod u hypertonikov podľa zaradenia do podskupín s užívaním antihypertenzív (večer alebo ráno)

Počas 6,3 rokov (4,1 – 8,3 r) sledovania (medián) sa u 3 246 osôb registrovala KV príhoda: 1 752 pacientov malo KV príhodu primárneho end-pointu (infarkt myokardu: 274 osôb, koronárnu revaskularizáciu: 302 osôb, srdcové zlyhávania: 521 osôb, cievnu mozgovú príhodu: 345 osôb a KV úmrtie: 310 osôb). Podskupina pacientov užívajúcich antihypertenzívnu liečbu večer mala významne nižšie relatívne riziko (RR) výskytu príhod primárneho end-pointu (aj s adjustáciou na vek, pohlavie, diabetes, chronickú obličkovú chorobu, fajčenie, HDL cholesterol v sére, predchádzajúcu KV príhodu) oproti podskupine pacientov, ktorí liečbu užívali ráno – a RR tu bolo 0,55 (95 % KI: 0,50 – 0,61, $p < 0,001$) v prospech podskupiny užívajúcich liečbu večer pred spaním. K poklesu príhod (významne) došlo aj v prípade sekundárnych end-pointov u užívateľov liekov večer pred spaním, pri KV mortalite bolo RR 0,44 (0,34 – 0,56, $p < 0,001$), pri hemoragickej mozgovej príhode bolo RR 0,39 (0,23 – 0,65, $p < 0,001$), pri srdcovom zlyhávaní to bolo 0,58 (0,49 – 0,70, $p < 0,001$) a pri periférnom arteriálnom ochorení bolo RR 0,52 (0,41 – 0,67, $p < 0,001$). Na už uvedené výsledky nemali vplyv tieto skutočnosti: predchádzajúca liečba hypertenzie, prítomnosť „dipping“ stavu (dipper alebo non-dipper), v čase zaradenia vstupná (ne)prítomnosť diabetu, (ne)prítomnosť obličkovej choroby či predchádzajúceho výskytu KV príhody. Ale viac z liečby večernou dávkou liekov profitovali osoby, ktoré pred štúdiou antihypertenzíva neužívali, ako aj osoby, ktoré pred štúdiou neprekonali KV príhodu.

C) Bezpečnosť liečby v podskupinách pacientov podľa doby podania liekov

Neboli rozdiely v prevalencii výskytu nežiaducich účinkov liečby počas trvania štúdie, t. j. 6,7 % týchto účinkov bolo v ramene liečby ráno versus 6,0 % ich výskytu v ramene liečby večer (rozdiel NS). Podobne to bolo i so zlou adherenciou k liečbe, ktorá bola u 2,8 % zaradených v ramene liečby ráno a 2,9 % u zaradených k liečbe večer (rozdiel NS). V dôsledku striktných klinických kontrol pacientov (najmä aj pomocou AMTK) sa vyskytlo málo prípadov nočnej hypotenzie u zaradených, bolo to u 39 pacientov v ramene liečby ráno a 26 pacientov v ramene liečby večer (rozdiel NS).

Aké posolstvo štúdia Hygia Chronotherapy ponúka klinickej praxi

Hygia Chronotherapy Trial je prvou štúdiou, ktorá aj s využitím metódy AMTK v dlhodobom časovom režime a s dostatočným počtom zaradených pacientov porovnávala efekt antihypertenzívnej liečby podávanej večer pred spaním, oproti farmakologickým zložením podobnej liečbe, podávanej ráno.

1. Účinnosť liečby

Štúdia preukázala lepšiu antihypertenzívny účinok v podskupine hypertonikov užívajúcich liečbu večer, pričom bola i jasná asociácia s redukciami výskytu KV príhod. Títo pacienti dosiahli lepšiu kontrolu TK s významne nižším nočným priemerným TK, čím značne klesol i výskyt non-dipperov, ale dôležitou je i skutočnosť, že antihypertenzívny efekt tejto modality antihypertenzívnej liečby pretrvával i v priebehu dňa. Uvedený pokles nočného TK významne a silno asocioval so 45 % redukciami výskytu KV príhod, t. j. s redukciami KV rizika u hypertonikov a efekt tohto benefitu sa neznížil ani zohľadnením (adjustáciou) komorbidít a demografických parametrov. Užívanie antihypertenzívnej liečby večer pred spaním je jednoduchou stratégiou ako úspešne redukovať krvný tlak v noci (ktorý významne asocioje s KV rizikom pacienta), a to aj u rizikových „non-dipperov, prípadne aj riserov.“ Súčasťou efektívnej redukcie krvného tlaku bolo i zlepšenie renálnych funkcií a parametrov sérových lipidov (pokles LDL-Ch a vzostup HDL-Ch), čo sú významné biomarkery zvýšeného KV rizika.

2. Bezpečnosť liečby

Aplikácia antihypertenzívnej liečby večer pred spaním mala málo nežiaducich účinkov, pričom aj výskyt nočnej hypotenzie bol zriedkavý a bez štatistického rozdielu medzi oboma terapeutickými ramenami. To znamená, že táto liečba bola bezpečná a pacienti si udržali i dobrú liekovú compliance. Významnou je i skutočnosť, že ku kontrole efektívnosti antihypertenzívnej liečby sa použila metóda AMTK a samotná

liečba artériovej hypertenzie s voľbou medikácie bola plne v intenciách investigátorov.

Literatúra

1. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731-1768.
2. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res* 2016;39:277-292.
3. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, et al. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:97-107.
4. Zhao P, Xu P, Wan C, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004184.
5. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, et al. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev* 2012;16:151-166.
6. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring. *Hypertension* 2007;49:1235-1241.
7. Routledge F, McPetridge-Durdle J. Nondipping blood pressure patterns among individuals with essential hypertension: a review of the literature. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007;6:9-26.
8. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003;26:177-189.
9. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219-1229.
10. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1165-1173.
11. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in 9 cohorts on 13.844 patients with hypertension. *J Hypertens* 2014;32:2332-2340.
12. Hermida RC, Crespo JJ, Otero A, et al. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Eur Heart J* 2018;39:4159-4171.
13. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, et al. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes Care* 2013;36,Suppl2:S312-S324.
14. Dlesk A, Kamenský G. Chronoterapia v liečbe hypertenzie. *Via pract.* 2011;8:9-12.
15. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764.
17. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.

18. Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures. A HOPE substudy. *Hypertension* 2001;38:e28-e32.
19. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998;16:1823-1829.
20. White WB, Black HR, Weber MA, et al. Comparison of effects of controlled-onset extended-release verapamil at bedtime and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on arising on early morning blood pressure, heart rate, and the heart rate-blood pressure product. *Am Cardiol* 1998;81:424-431.
21. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1629-1651.
22. Hermida RC. Sleep-time ambulatory blood pressure as a prognostic marker of vascular and other risks and therapeutic target for prevention by hypertension chronotherapy: rationale and design of the Hygia Project. *Chronobiol Int* 2016;33:906-936.
23. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy trial. *Eur Heart J* 2019;Oct 1st.
24. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Joint recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM). *Chronobiol Int* 2013;30:355-410.
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EHS Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.