




Βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων: Συστηματική ανασκόπηση και Κείμενο Συμφωνίας της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης σε συνεργασία με την Παγκόσμια Ένωση για την Υπέρταση και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης

A. Μέντν¹
A. Κόλλιας¹
Κ.Γ. Κυριακούλης¹
A. Ντινέρν¹

A. Θεοδοσιάδη¹
B. Ντουσόπουλος¹
Π. Σταθοπούλου¹
Γ.Σ. Στεργίου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρταση αποτελεί τον ισχυρότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια και θανάτους παγκοσμίως και η αντιυπερτασική θεραπεία είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην πρόληψή τους. Τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας προκύπτουν από πληθώρα μελετών, κατά κανόνα με πρωινή χορήγηση των φαρμάκων. Η νυκτερινή υπέρταση [νυκτερινή συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ≥ 120 ή/και ≥ 70 mmHg], η μη ικανοποιητική νυκτερινή πτώση της ΑΠ ($\leq 10\%$) και η απότομη αύξησή της κατά τις πρώτες πρωινές ώρες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής έχει προταθεί από κάποιους ερευνητές ως πιθανώς αποτελεσματικότερη στρατηγική για την επίτευξη 24ωρης ρύθμισης της ΑΠ και κατ'επέκταση αποτελεσματικότερη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης πραγματοποίησε συστηματική ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας για την βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής και δημοσίευσε συναινετικό κείμενο με σκοπό να ενημερώσει τους επιστήμονες υγείας και να παράσχει αναγνωσμένες οδηγίες για την κλινική πράξη. Οκτώ μεγάλες μελέτες έκβασης με βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής εντοπίστηκαν (έως Σεπτέμβριο 2021). Όσον αφορά στο ερευνητικό ερώτημα της υπεροχής της βραδινής χορήγησης των φαρμάκων, όλες είχαν σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα και επομένως τα αποτελέσματά τους είναι υπό αμφισβήτηση. Η πρόσφατα δημοσιευμένη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη TIME έδειξε ότι η βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής δεν υπερέρχει έναντι της πρωινής στη μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων. Η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης συνιστά να μην εφαρμόζεται συστηματικά η βραδινή χορήγηση στην κλινική πράξη, αλλά προτιμάται η πρωινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής (μονοθεραπείας ή συνδυασμών) με πλήρη 24ωρη διάρκεια δράσης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** αντιυπερτασική αγωγή, βραδινή χορήγηση, χρονοθεραπεία

¹Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου, Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: stergiougs@gmail.com

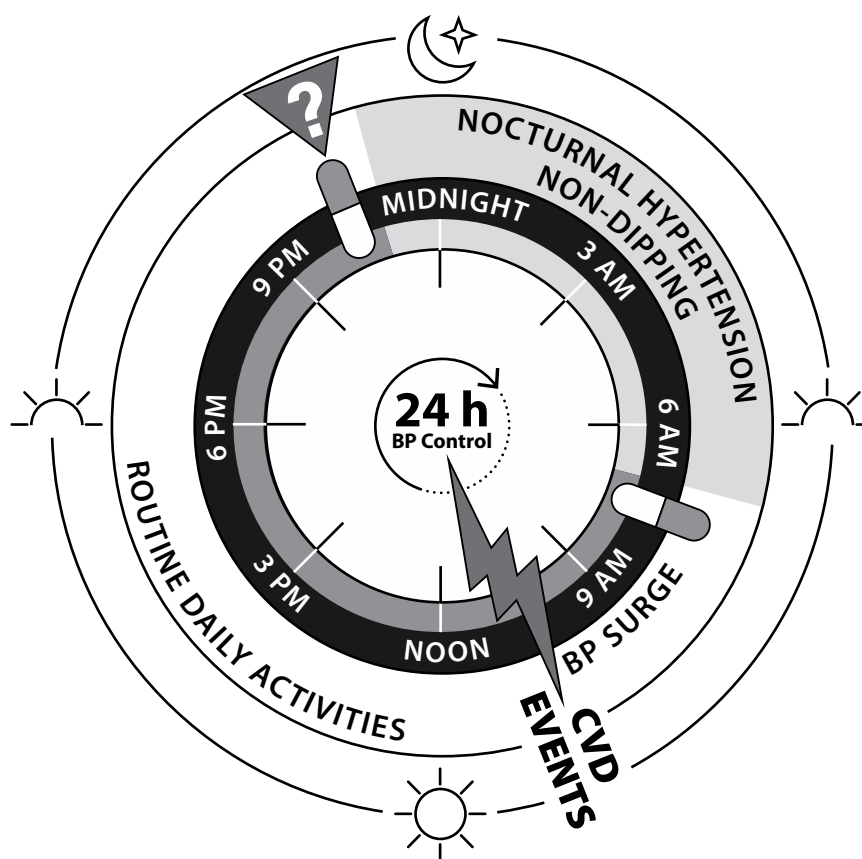
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση αποτελεί τον ισχυρότερο τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια και θανάτους παγκοσμίως. Τα οφέλη από τη ρύθμισή της προκύπτουν από πληθώρα μελετών παρέμβασης με χορήγηση διαφόρων αντιυπερτασικών. Κατά τη διάρκεια του 24ώρου, η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) εμφανίζει διακύμανση, η οποία επηρεάζεται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες¹ και εκτιμάται μέσω της 24ωρης καταγραφής. Η νυκτερινή υπέρταση (νυκτερινή συστολική/διαστολική ΑΠ ≥ 120 ή/και ≥ 70 mmHg), η μη ικανοποιητική νυκτερινή πτώση της ΑΠ ($\leq 10\%$) και η απότομη αύξησή της κατά τις πρώτες πρωινές ώρες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Εικόνα 1)^{1,2}. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν τη σημασία της ρύθμισης της ΑΠ καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου.

Η απογευματινή ή βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής έναντι της πρωινής, έχει προταθεί από κάποιους ερευνητές, ως ιδανική για την επίτευξη της 24ωρης ρύθμισης της ΑΠ και κατ' επέ-

κταση τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτων (Εικόνα 1), επηρεάζοντας ιατρούς, ασθενείς και κάποιους επιστημονικούς φορείς. Παρ' όλα αυτά, η τοποθέτηση αυτή αμφισβητήθηκε καθώς (i) τα διαθέσιμα δεδομένα για τα οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής έχουν προέλθει από μελέτες με πρωινή χορήγηση, (ii) η βραδινή χορήγηση ίσως να μην είναι απαραίτητη με τα νεότερα αντιυπερτασικά που διαθέτουν 24ωρη διάρκεια δράσης και (iii) ενέχονται κίνδυνοι όπως μεγάλη πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου¹. Τα διαθέσιμα δεδομένα για τις ενδείξεις και τα οφέλη της βραδινής χορήγησης παραμένουν υπό συζήτηση.

Η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης πραγματοποίησε συστηματική ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και δημοσίευσε τον Οκτώβριο 2022 συναινετικό κείμενο για τη βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής με σκοπό να πληροφορήσει τους επιστήμονες υγείας και να παρέχει ανανεωμένες συστάσεις¹. Το κείμενο παρουσιάζει (α) τις διαθέσιμες μελέτες με βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής, (β) την αξιολόγησή τους ως προς



Εικόνα 1. Απεικόνιση ερευνητικού ερωτήματος για την πιθανή υπεροχή της βραδινής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων¹.

το ερευνητικό ερώτημα για υπεροχή της βραδινής χορήγησης και (γ) συστάσεις για την κλινική πράξη¹. Το κείμενο συμφωνίας υποστηρίζεται από την Παγκόσμια Ένωση για την Υπέρταση και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης¹.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας από δύο ερευνητές ανεξάρτητα (ΚΚ, ΑΜ) σύμφωνα με το PRISMA 2020^{3,4}. Ως ερευνητικά ερωτήματα ορίστηκαν: (α) η ανεύρεση διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με τη βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής και τα αποτελέσματά της και (β) η ανάδειξη των δεδομένων που προκύπτουν από τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης πρωινής έναντι βραδινής χορήγησης ως προς μείζονα καταληκτικά σημεία.

Δημοσιευμένες PubMed μελέτες έως τον Σεπτέμβριο 2021 που περιελάμβαναν βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής και μείζονα καταληκτικά σημεία [έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιαγγειακός θάνατος] ή/και θνησιμότητα από κάθε αίτιο] εντοπίστηκαν. Κάθε ένας από τους δυο ερευνητές επέλεξε ανεξάρτητα τις σχετικές με τα ερευνητικά ερωτήματα μελέτες, ενώ οποιαδήποτε δια-

φωνία προέκυψε επιλύθηκε από τρίτο ερευνητή (ΓΣ).

Οι μελέτες αξιολογήθηκαν ως προς τον σχεδιασμό τους και την ικανότητά τους να απαντήσουν τα προαναφερθέντα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν. Ως σημεία-κλειδιά της αξιολόγησης των μελετών ορίστηκαν: (α) τυχαιοποίηση των 2 ομάδων (πρωινή/βραδινή χορήγηση), (β) χορήγηση ίδιας αγωγής στις 2 ομάδες, (γ) σχεδιασμός διπλής-τυφλής μελέτης και (δ) αξιολόγηση υπεροχής θεραπευτικής παρέμβασης ως προς τα μείζονα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 1).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις 758 μελέτες που εντοπίστηκαν, 8 μελέτες θεωρήθηκαν σχετικές (Πίνακας 1)¹. Τρεις ήταν πολυκεντρικές σε >1 χώρα⁵⁻⁷, 2 διενεργήθηκαν στην Ισπανία^{8,9} και οι υπόλοιπες 3 στην Πολωνία¹⁰, Ιταλία¹¹ και Κίνα¹². Οι περισσότερες μελέτες αφορούσαν υπερτασικούς ασθενείς και ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 2 έως 6,6 έτη. Η σημαντική ετερογένεια των μελετών ως προς (α) τον σχεδιασμό, (β) τον σκοπό, (γ) τη στρατηγική παρέμβασης, (δ) τη στατιστική ανάλυση και (ε) την αναφορά των αποτελεσμάτων απαγόρευσε τη διενέργεια μετα-ανάλυσης. Σε όλες τις μελέτες ο κίνδυνος μερολη-

Πίνακας 1. Μεθοδολογία μεγάλων μελετών έκβασης για τη διερεύνηση του ερευνητικού ερωτήματος της χρησιμότητας της νυκτερινής χορήγησης αντιυπερτασικής θεραπείας

Μελέτες	Έτος	N	Παρακολούθηση (έτη)	Τυχαιοποίηση βράδυ-πρωί	Ίδια αγωγή βράδυ-πρωί	Διπλή τυφλή	Μείζονα καταληκτικά σημεία	Κίνδυνος μεροληψίας*	Αξιολόγηση
Hermida et al. (HYGIA) ⁸	2019	19.084	6,3 (διάμεση)	+	-	-	+	Υψηλός	Μερικώς επαρκής
Hermida et al. (MAPEC) ⁹	2010	2.156	5,6 (διάμεση)	+	-	-	+	Υψηλός	Μερικώς επαρκής
Black et al. (CONVINCE) ⁷	2003	16.476	3 (διάμεση)	+	-	+	+	Υψηλός	Μερικώς επαρκής
HOPE Study Investigators (HOPE) ⁶	2000	9.297	5 (μέση)	-	-	+	+	Υψηλός	Ανεπαρκής
Tatti et al. (FACET) ¹¹	1998	380	2,5 (μέση)	+	-	-	-	Υψηλός	Ανεπαρκής
Staessen et al. (Syst-Eur) ⁵	1997	4.695	2 (διάμεση)	-	-	+	+	Υψηλός	Ανεπαρκής
Sobiczewski et al. ¹⁰	2014	1.345	6,6 (διάμεση)	-	-	-	+	Υψηλός	Ανεπαρκής
Liu et al. (Syst-China) ¹²	1998	2.394	3 (διάμεση)	-	-	-	+	Υψηλός	Ανεπαρκής

*Υπολογισμός βάσει του Cochrane για την αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας σε τυχαιοποιημένες μελέτες (RoB 2)¹³.

ψίας για την απάντηση του ερευνητικού ερωτήματος της πιθανής υπεροχής της βραδινής λήψης αγωγής κρίθηκε υψηλός (Πίνακας 1)¹³.

Τέσσερις μελέτες είχαν σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα ως προς την ικανότητά τους να αναδείξουν την υπεροχή της βραδινής χορήγησης^{5,6,10,12}, αφού είτε δεν υπήρχε συγκριτική ομάδα με πρωινή χορήγηση^{5,6,12} είτε υπήρχε ετερογένεια στην αγωγή και στην ώρα χορήγησης¹⁰.

Οι υπόλοιπες 4 μελέτες τυχαιοποίησαν ασθενείς σε πρωινή ή βραδινή χορήγηση^{7-9,11}. Από αυτές, σε 2 μελέτες η αγωγή διέφερε ανάμεσα στις 2 ομάδες (βεραπαμίλη έναντι ατενολόλης ή υδροχλωροθειαζίδης, βράδυ/πρωί αντίστοιχα⁷, αμιλοδιπίνη έναντι φοσινοπρίλης, βράδυ/πρωί¹¹), με αποτέλεσμα την ανισότητα και αδυναμία σύγκρισης των 2 ομάδων. Στις υπόλοιπες 2 τυχαιοποιημένες μελέτες^{8,9}, περίπου οι μισοί ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί για βραδινή χορήγηση λάμβαναν και πρωινή αγωγή, ενώ πιθανώς δεν υπήρχε ομοιογένεια στην αγωγή των 2 ομάδων. Οι τελευταίες έδειξαν δυσανάλογη πτώση στα καρδιαγγειακά συμβάματα (50%-60%) στην ομάδα με τη βραδινή χορήγηση συγκριτικά με την πτώση της ΑΠ στην 48ωρη καταγραφή (Συστολική/Διαστολική: 1,6/1,2 mmHg⁸, 1,1/0,2 mmHg⁹). Ταυτόχρονα, τα ευρήματά τους είναι υπό αμφισβήτηση δεδομένου ότι και οι 2 προέκυψαν από το ίδιο ερευνητικό κέντρο και ο σχεδιασμός τους δεν ήταν κατάλληλος (Πίνακας 1).

Αντίθετα με τις προαναφερθείσες μελέτες, η πρόσφατα δημοσιευμένη προοπτική μελέτη TIME σχεδιάστηκε κατάλληλα για να διερευνήσει την υπεροχή της βραδινής χορήγησης¹⁴. Τυχαιοποιήθηκαν 21.104 υπερτασικοί σε πρωινή ή βραδινή λήψη και παρακολούθηθηκαν περισσότερο από 5 έτη για την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά έκβασης στις 2 ομάδες ως προς τα καταληκτικά σημεία, ενώ αποδείχτηκε ότι η βραδινή χορήγηση δεν ενέχει κινδύνους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανάγκη για 24ωρη ρύθμιση της υπέρτασης είναι αδιαμφισβήτητη και συστήνεται ισχυρά από τη Διεθνή Εταιρεία Υπέρτασης. Η βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής που έχει προταθεί από μεμονωμένο αριθμό ερευνητών, δεν αποδεικνύεται ως περισσότερο προστατευτική στρατηγική, καθώς οι έως τώρα διαθέσιμες μελέτες για να απαντήσουν

αυτό το ερευνητικό ερώτημα δεν διέθεταν κατάλληλο σχεδιασμό με αποτέλεσμα τα συμπεράσματά τους να είναι αμφίβολα. Αντίθετα, η πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη TIME απέδειξε ότι η βραδινή χορήγηση δεν υπερέχει έναντι της πρωινής.

Η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης συγκέντρωσε τα βασικά συμπεράσματα και συστάσεις σχετικά με τη βέλτιστη ώρα χορήγησης της αγωγής όπως φαίνεται παρακάτω:

1. Οι διαθέσιμες μελέτες που δείχνουν υπεροχή της βραδινής έναντι της πρωινής χορήγησης έχουν σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα και κατ'επέκταση αμφίβολα αποτελέσματα.
2. Η βραδινή λήψη της αντιυπερτασικής αγωγής δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται ως ρουτίνα στην κλινική πράξη.
3. Προτιμάται η πρωινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής με 24ωρη διάρκεια δράσης.
4. Οι θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να βασίζονται στις διαθέσιμες μελέτες έκβασης που στην πλειονότητά τους περιελάμβαναν πρωινή χορήγηση της αγωγής.
5. Παραμένει υπό διερεύνηση και αποτελεί πεδίο για μελλοντική έρευνα εάν ορισμένες ομάδες πληθυσμού με νυχτερινή υπέρταση και συννοσηρότητες (π.χ. καρδιαγγειακή νόσος, υπνική άπνοια, διαβήτης ή χρόνια νεφρική νόσος) θα ωφελούνταν από τη βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής τους αγωγής.

SUMMARY

A. Menti, A. Kollias, K.G. Kyriakoulis, A. Ntineri, A. Theodosiadi, V. Ntousopoulos, P. Stathopoulou, G.S. Stergiou

Bedtime dosing of antihypertensive medications: Systematic review and Consensus Statement by the International Society of Hypertension endorsed by the World Hypertension League and the European Society of Hypertension

Arterial Hypertension 2023; 32: 16-20.

Hypertension remains a major modifiable risk factor globally, whereas antihypertensive drug treatment is one of the most efficient medical interventions for preventing disability and death. Most of the evidence supporting its benefits has been derived from outcome trials with morning dosing of medications. Night-time hypertension [nighttime systolic/diastolic blood pressure (BP) ≥ 120 and/or ≥ 70 mmHg], nondipping BP profile ($\leq 10\%$) and morning BP surge are also independently associated with cardiovascular events. Bedtime

compared to morning administration of antihypertensive drugs has been proposed by some investigators as an ideal treatment strategy for reducing cardiovascular mortality. The International Society of Hypertension reviewed the published evidence on the clinical relevance of the diurnal variation in BP and the timing of antihypertensive drug treatment and provided consensus recommendations for clinical practice. Eight published outcome hypertension studies involving bedtime dosing of antihypertensive drugs were identified until September of 2021. All had major methodological issues and a high risk of bias in testing the impact of bedtime compared to morning treatment. The recently published, well designed, prospective, randomized controlled outcome trial "TIME" proved that bedtime drug dosing did not outperform compared to morning. The International Society of Hypertension states that complete 24-h control of BP should be targeted using readily available, long-acting antihypertensive medications as monotherapy or combinations administered in a single morning dose. Bedtime drug dosing of antihypertensive drugs should be avoided on a routine basis.

Key-words: Antihypertensive drugs, bedtime administration, chronotherapys

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, et al. 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. *J Hypertens* 2022; 40: 1847-58.
2. Hassler C, Burnier M. Circadian variations in blood pressure: implications for chronotherapeutics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 7-15.
3. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n160.
4. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
5. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
7. 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: 2073-82.
8. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2020; 41: 4565-76.
9. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629-51.
10. Sobczewski W, Wirtwein M, Gruchala M, Kocic I. Mortality in hypertensive patients with coronary heart disease depends on chronopharmacotherapy and dipping status. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 448-52.
11. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
12. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. 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: 1823-9.
13. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 2019; 366: 14898.
14. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. 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. *Lancet* 2022; 400(10361): 1417-25.