

Chronoterapia hypertenzie: večerná aplikácia antihypertenzív ako reálny determinant kardiovaskulárnej prognózy?

Tomáš Baka^{1*}, Peter Stanko^{1*}, Fedor Šimko^{1, 2, 3}

¹Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

²III. interná klinika, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica, Univerzita Komenského v Bratislave

³Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied v Bratislave

*Tomáš Baka a Peter Stanko prispeli k tejto práci rovnakou mierou, a preto zdieľajú prvoautorstvo.

Hodnoty artériového tlaku krvi (TK) podliehajú počas 24 hodín variabilným zmenám v súlade s fyziologickými dennými rytmi. Narušenie prirodzeného cirkadiálneho rytmu TK sa spája so zhoršenou kardiovaskulárnou (KVS) prognózou. Zvýšenie nočného TK alebo aspoň nedostatočný pokles TK v noci, tzv. non-dipping, sa môže spájať s morfológickou a funkčnou alteráciou periférnych orgánov a dokonca s vyšším výskytom závažných KVS udalostí. Chronoterapia hypertenzie znamená aplikáciu antihypertenzívnej liečby s cieľom zachovania dennej variability TK v zmysle zníženého nočného TK (a dostatočného nočného TK dippingu), čo by mohlo priniesť aditívny benefit k bežnému rannému podávaniu antihypertenzív. Prihliadnuc na cirkadiálne rytmy vo farmakokineticke a farmakodynamike antihypertenzív, redukciu nočného TK je možné dosiahnuť podávaním aspoň časti aplikovaných antihypertenzív vo večerných hodinách. Predkladaný komentár analyzuje benefity, úskalía a perspektívy chronoterapie hypertenzie.

Kľúčové slová: hypertenzia, chronoterapia, cirkadiánnny rytmus, kardiovaskulárna prognóza, MAPEC, Hygia Chronotherapy Trial.

Hypertension chronotherapy: does dosing antihypertensive medication at bedtime determine cardiovascular prognosis?

Arterial blood pressure (BP) undergoes variable changes over 24 hours conforming to physiological daily rhythms. Disruption of the natural BP circadian rhythm is associated with worsened cardiovascular disease (CVD) prognosis. Increased nocturnal BP or at least insufficient BP decline at night, i.e. non-dipping, may be associated with morphological and functional alterations of peripheral organs and even with a higher incidence of major CVD events. Hypertension chronotherapy means the application of antihypertensive treatment in order to maintain the daily BP variability in terms of reduced nocturnal BP (thus also maintaining sufficient nocturnal BP dipping), which could bring an additive benefit to the usual morning administration of antihypertensive medications. Taking into account the circadian rhythms in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antihypertensives, the reduction of nocturnal BP can be achieved by administering at least part of the applied antihypertensive medications at bedtime. This commentary analyzes the benefits, pitfalls and perspectives of hypertension chronotherapy.

Key words: hypertension, chronotherapy, circadian rhythm, cardiovascular prognosis, MAPEC, Hygia Chronotherapy Trial.

Úvod

Hodnoty artériového tlaku krvi (TK) podliehajú počas 24 hodín variabilným zmenám v súlade s fyziologickými dennými rytmi. Počas nočnej redukcie fyzickej aktivity sa hod-

noty TK znižujú a v ranných hodinách dochádza k opätovnému nárastu TK potrebného na realizáciu denných aktivít, čo súvisí s aktiváciou neurohumorálnych mechanizmov regulujúcich TK, najmä sympatikového nervového systému,

renín-angiotenzín-aldosterónového systému a ACTH-glukokortikoidnej cesty (1, 2). Pri hypertenzii (ale nezriedka aj pri dennej normotenzii) môže byť cirkadiánnny rytmus TK narušený, čo sa odrazí v zhoršení kardiovaskulárnej (KVS)

prognózy (3). Zvýšenie nočného TK a nedostatočný pokles TK v noci, tzv. non-dipping (t.j. pokles TK v noci o menej než 10 % priemerných denných hodnôt), môžu vyústiť do funkčnej alebo morfolologickej alterácie periférnych orgánov (endotelová dysfunkcia, hypertrofia ľavej komory, albuminúria a porucha renálnej funkcie) alebo dokonca do zvýšenia výskytu závažných KVS udalostí (infarkt myokardu – IM, zlyhanie srdca – ZS, cievna mozgová príhoda – CMP a smrť z KVS príčin). Nočný TK a non-dipping sa stali súčasťou predikcie KVS rizika pri hypertenzii (4, 5). Napríklad klinická štúdia Dublin Outcome Study s 5292 neliečenými hypertonikmi po mediáne 8,4 rokov sledovania zistila, že riziko smrti z KVS príčin sa zvyšovalo o 21 % na každé zvýšenie nočného systolického tlaku krvi (sTK) o 10 mmHg a o 9 % na každé zvýšenie nočného diastolického tlaku krvi (dTK) o 5 mmHg (6). Hoci terapeutická modifikácia nočných hodnôt TK nebola súčasťou tejto štúdie, je možné predpokladať, že znížením nočného TK antihypertenzívami by sa mohla zlepšiť KVS prognóza (7).

Chronoterapia hypertenzie znamená terapeutické ovplyvnenie narušeného cirkadiálneho rytmu TK pri hypertenzii s cieľom redukcie KVS rizika (3, 8). Prihliadnuc na cirkadiálne rytmy vo farmakokinetike a farmakodynamike antihypertenzív (8), selektívnu redukciu nočného TK je možné dosiahnuť podávaním antihypertenzív vo večerných hodinách (3 – 5). Súčasné odporúčania amerických a európskych kardiologických a hypertenziologických spoločností pre manažment artériovej hypertenzie neobsahujú explicitné odporúčanie času podávania antihypertenzív (9, 10), a tak sa podľa zaužívej klinickej praxe podáva väčšina antihypertenzív ráno bez štúdiami overených podkladov podporujúcich benefit takéhoto postupu v porovnaní s inými dávkovacími schémami. Metaanalýza 136 klinických štúdií (z rokov 1976 – 2019, kumulatívne zahŕňajúca 23 751 hypertonikov), ktorá porovnávala KVS benefit podávania aspoň jedného antihypertenzíva na noc vs. konvenčné podávanie všetkých antihypertenzív ráno, priniesla prekvapujúce závery, keď 111 štúdií dokázalo signifikantne väčší benefit dosiahnutý nočným (vs. ranným) dávkovaním antihypertenzív a zvyšných 25 štúdií zistilo non-inferioritu týchto dávkovacích schém. Ani jedna štúdia nepodporila superioritu ran-

ného dávkovania všetkých antihypertenzív. KVS benefit podávania aspoň jedného antihypertenzíva na noc zahŕňal výraznejší pokles nočného sTK a zlepšenie nočného dippingu sTK, zlepšenie markerov poškodenia cieľových orgánov (napr. redukcia albuminúrie, zvýšenie alebo udržanie odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie, a redukcia hypertrofie ľavej komory), ale aj redukciu KVS udalostí (IM, koronárnej revaskularizácie, ZS, CMP a smrti z KVS príčin). Podávanie antihypertenzív na noc bolo dobre tolerované a nespájalo sa so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov (napr. nočná hypotenzia a ischemia myokardu) (11).

Klinické štúdie potvrdzujúce kardiovaskulárny benefit chronoterapie hypertenzie

V štúdii Syst-Eur (angl. Systolic Hypertension in Europe) sa randomizovalo 4695 pacientov vo veku nad 60 rokov s izolovanou systolickou hypertenziou (priemerný sTK 160 – 219 mmHg a dTK pod 95 mmHg) do dvoch terapeutických skupín: nitrendipín v dávke 10 mg na noc alebo placebo. Pri ne-

dostatočne kontrolovanej hypertenzii sa v liečenej skupine zvýšila dávka nitrendipínu až na 40 mg (z toho 20 mg sa podával ráno) a podľa potreby sa pridával enalapril (5 – 20 mg na noc) a/alebo hydrochlorotiazid (12,5 – 25 mg ráno). Po mediáne 24 mesiacov sledovania sa v liečenej skupine (v porovnaní s placebom) znížili: sTK o 10,1 mmHg a dTK o 4,5 mmHg, výskyt CMP o 42 %, smrti z KVS príčin o 27 % a všetkých KVS udalostí o 31 % (kompozit smrti, CMP, IM, ZS, disekujúce aneurizmy aorty, zlyhanie obličiek a retinálnej hemorágie alebo exsudátu) (12). Tieto výsledky potvrdila aj čínska štúdia Syst-China (angl. Systolic Hypertension in China) s 2394 hypertonikmi a s takmer identickým dizajnom a prevedením (13).

Štúdia HOPE (angl. Heart Outcomes Prevention Evaluation) randomizovala 9297 pacientov vo veku ≥ 55 rokov s vysokým KVS rizikom, t.j. s anamnézou ischemickej choroby srdca, periférneho artériového ochorenia, prekonanej CMP (alebo tranzitného ischemického ataku) alebo diabetes mellitus za prítomnosti aspoň jedného z piatich KVS rizikových

Tab. 1. Prehľad najdôležitejších klinických štúdií potvrdzujúcich kardiovaskulárny benefit chronoterapie hypertenzie

Štúdia (N, sledovanie)	Definícia pacientov	Liečba	Hlavný výsledok
Syst-Eur (4695 pac., 24 mesiacov)	syst. HTN sTK 160 – 219 mmHg, dTK < 95 mmHg, vek > 60 rokov	nitrendipín (10 mg na noc) vs. placebo	↓ 42% CMP, ↓ 27% KVS mortalita, ↓ 31% KVS udalosti
Syst-China (2394 pac., 24 mesiacov)	syst. HTN sTK 160 – 219 mmHg, dTK < 95 mmHg, vek ≥ 60 rokov	nitrendipín (10 mg na noc) vs. placebo	↓ 38% CMP, ↓ 39% KVS mortalita, ↓ 37% KVS udalosti
HOPE (9297 pac., 5 rokov)	↑ KVS riziko vek ≥ 55 rokov, anamnéza ICHS, PAO alebo DM + KVS rizikový faktor, bez ZS, priemerný TK 139/79 mmHg	ramipril (10 mg na noc) vs. placebo	↓ 22% kompozit IM, CMP a KVS smrti, ↓ 26% KVS mortalita, ↓ 20% IM, ↓ 32% CMP, ↓ 23% ZS
MAPEC (2156 pac., 5,6 rokov)	HTN denný TK ≥ 135/85 mmHg, nočný TK ≥ 120/70 mmHg, priemerný vek 56 rokov	≥ 1 anti-HTN na noc vs. všetky anti-HTN ráno	↓ 67% závažné KVS udalosti (kompozit IM, CMP a KVS smrti), ↓ 61% celkové KVS udalosti
Hygia Chronotherapy Trial (19 084 pac., 6,3 rokov)	HTN denný TK ≥ 135/85 mmHg, nočný TK ≥ 120/70 mmHg, priemerný vek 61 rokov	≥ 1 anti-HTN na noc vs. všetky anti-HTN ráno	↓ 45% kompozit IM, kor. revaskularizácie, ZS, CMP a KVS smrti, ↓ 56% KVS mortalita, ↓ 34% IM, ↓ 40% kor. revaskularizácia, ↓ 42% ZS, ↓ 49% CMP

anti-HTN – antihypertenzíva; CMP – cievna mozgová príhoda; DM – diabetes mellitus; dTK – diastolický tlak krvi; HTN – hypertenzia; ICHS – ischemická choroba srdca; IM – infarkt myokardu; KVS – kardiovaskulárny; PAO – periférne artériové ochorenie; sTK – systolický tlak krvi; TK – artériový tlak krvi; ZS – zlyhanie srdca

faktorov (hypertenzia, zvýšenie hladín celkového cholesterolu, zníženie hladín HDL, fajčenie alebo mikroalbuminúria), pričom probandi nemali ZS. Priemerný TK všetkých pacientov pri randomizácii bol 139/79 mmHg. Pacienti boli rozdelení do dvoch terapeutických skupín: ramipril v dávke 10 mg na noc alebo placebo. Po priemernom 5-ročnom sledovaní sa v liečenej skupine (v porovnaní s placebom) znížil výskyt primárneho kompozitného endpointu o 22 % (kompozit IM, CMP a smrti z KVS príčin) a samostatnej smrti z KVS príčin o 26 %, smrti zo všetkých príčin o 16 %, náhlej srdcovej smrti o 38 %, IM o 20 %, revaskularizácií o 15 %, ZS o 23 %, CMP o 32 % a komplikácií diabetu o 16 % (14). Hoci cieľom tejto štúdie nebola redukcia TK, predpokladá sa, že u pacientov s rozličnými formami aterosklerotického postihnutia orgánov sa na dosiahnutom KVS benefite podieľala okrem stabilizácie aterosklerotických plátov aj redukcia TK dosiahnutá večerným podávaním ACE inhibítora, ramiprilu.

Španielska štúdia MAPEC (špan. Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares) bola prvá prospektívna chronoterapeutická štúdia špecificky navrhnutá na porovnanie KVS benefitu chronoterapie hypertenzie s konvenčným ranným dávkovaním antihypertenzív. V štúdii sa randomizovalo 2 156 hypertonikov s priemerným denným TK $\geq 135/85$ mmHg alebo s priemerným nočným TK $\geq 120/70$ mmHg a s priemerným vekom 56 rokov do dvoch terapeutických skupín: podávanie dennej dávky aspoň jedného užívaného antihypertenzíva na noc alebo podávanie všetkých antihypertenzív ráno. Cirkadiálne zmeny krvného tlaku boli pravidelne sledované 48-hodinovým ambulantným monitorovaním TK (ABPM, angl. Ambulatory Blood Pressure Monitoring) a simultánna fyzická aktivita sa monitorovala aktigrafiou (na zápästí) s cieľom správneho stanovenia časového intervalu dennej aktivity a nočného spánku. Po priemernom 5,6-ročnom sledovaní chronoterapeutický prístup k manažmentu hypertenzie v zmysle posunu aspoň jedného antihypertenzíva do večerných hodín (v porovnaní s ranným podávaním všetkých antihypertenzív) znížil nočný TK, zlepšil nočný pokles TK (dipping), znížil prevalenciu non-dippingu a zvýšil podiel pacientov s kontrolovanou hypertenziou. Najpodstatnejšou však bola skutočnosť, že chronoterapia hypertenzie

(vs. ranné podávanie všetkých antihypertenzív) znížila výskyt závažných KVS udalostí o 67 % (kompozit IM, CMP a smrti z KVS príčin) a celkových KVS udalostí o 61 % (kompozit IM, angíny pectoris, koronárnej revaskularizácie, ZS, akútnej ischémie dolných končatín, ruptúry aneuryzmy aorty, trombotickej oklúzie artérie retiny, CMP, tranzientného ischemického ataku a smrti) (15). Subanalýza zameraná na špecifické triedy antihypertenzív zistila, že dávkovanie všetkých 6 tried sledovaných antihypertenzív (alfa- a beta-blokátory, blokátory kalciového kanála, diuretiká, ACE inhibítory a blokátory AT1 receptorov) na noc malo signifikantne väčší KVS benefit ako ich konvenčné podávanie ráno, pričom chronoterapia blokátormi AT1 receptorov sa spájala s najvýznamnejšou redukciou KVS príhod (16).

Nedávno publikovaná veľká prospektívna multicentrická španielska štúdia Hygia Chronotherapy Trial potvrdila výsledky z menšej monocentrickej štúdie MAPEC. V nej sa randomizovalo 19 084 hypertonikov do dvoch terapeutických skupín ako v MAPEC. Cirkadiálne zmeny krvného tlaku boli pravidelne sledované pomocou 48h ABPM a fyzická aktivita sa monitorovala pomocou diára (bez aktigrafie). Po mediáne 6,3 rokov sledovania chronoterapia hypertenzie (vs. ranné podávanie všetkých antihypertenzív) zlepšila kontrolu TK: znížila nočný TK, zvýšila nočný TK dipping a znížila prevalenciu non-dippingu. Chronoterapia hypertenzie (vs. ranné podávanie antihypertenzív) znížila výskyt primárneho KVS endpointu o 45 % (kombinácia smrti z KVS príčin, IM, koronárnej revaskularizácie, ZS a CMP) ako aj výskyt každého samostatného komponentu primárneho endpointu: smrti z KVS príčin o 56 %, IM o 34 %, koronárnej revaskularizácie o 40 %, ZS o 42 % a CMP o 49 % (17). Okrem toho štúdia Hygia Chronotherapy Trial potvrdila bezpečnosť chronoterapie hypertenzie, a tým vyvrátila obavy z prílišnej redukcie nočného TK, tzv. over-dipping, s následným zvýšením rizika nočnej ischémie myokardu na podklade preexistujúcej ischemickej choroby srdca a tichých infarktov mozgu najmä u seniorov (18).

Metaanalýza 7 štúdií (Syst-Eur, Syst-China, FACET, HOPE, CONVINC, MAPEC a Hygia Chronotherapy Trial) zahŕňajúca 54 608 hypertonikov s priemerným vekom 63 rokov a s priemerným sledovaním 4 roky zistila, že

podávanie aspoň jedného antihypertenzíva na noc (vs. podávanie všetkých antihypertenzív ráno) znížilo výskyt závažných KVS udalostí o 28 % (kombinácia IM, revaskularizácie alebo smrti z KVS príčin) a CMP o 32 % (19).

Perspektívy chronoterapie hypertenzie

Úspechy chronoterapie hypertenzie opísané vyššie podmieňujú dve otázky: i) Prečo niektoré štúdie nepotvrdili superioritu (potvrdili iba non-inferioritu) chronoterapie hypertenzie v porovnaní s konvenčným ranným dávkovaním antihypertenzív? a ii) Prečo sa chronoterapia hypertenzie nestala súčasťou odporúčaní pre manažment hypertenzie? Obe otázky majú pravdepodobne rovnakú odpoveď: pre nedostatok v dizajne a prevedení doterajších štúdií.

Klinické štúdie nepotvrdzujúce KVS benefit chronoterapie hypertenzie neboli navrhnuté ako a priori chronoterapeutické štúdie, a tak ich dizajn a prevedenie obsahovali určité nedostatky ovplyvňujúce výsledok. Napríklad v štúdii CONVINC (angl. Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points) sa randomizovalo 16 602 hypertonikov s aspoň jedným známym KVS rizikovým faktorom (napr. diabetes alebo fajčenie) do dvoch terapeutických skupín: verapamil s oneskoreným uvoľňovaním (COER-verapamil; angl. Controlled-Onset Extended-Release verapamil) v dávke 180 mg na noc vs. atenolol 50 mg alebo hydrochlorotiazid 12,5 mg ráno (v prípade nekontrolovanej hypertenzie sa v oboch skupinách pridávali ďalšie antihypertenzíva podľa potreby). Po priemernom 3-ročnom sledovaní sa medzi skupinami nezistili signifikantné rozdiely vo výskyte IM, CMP alebo smrti z KVS príčin (20). Za tento výsledok je pravdepodobne zodpovedný fakt, že COER-verapamil podaný na noc dosahuje najväčší TK-redukujúci účinok nasledujúce ráno. Podávanie COER-verapamilu na noc sa tak spája s dvojnásobným poklesom priemerného denného sTK a dTK v porovnaní s ich poklesom v noci, čo potenciálne vedie k relatívnej redukcii TK dippingu a k zvýšeniu prevalence non-dippingu (21).

Na druhej strane prospektívne chronoterapeutické štúdie MAPEC a Hygia Chronotherapy Trial potvrdzujúce KVS benefit chronoterapie hypertenzie boli prevedené na

relatívne homogénnej španielskej populácii kaukazskej rasy pod vedením tej istej skupiny investigátorov, čo bráni v extrapolácii výsledkov na všeobecnú diverznú populáciu (15, 17).

Záver

Z vyššie uvedeného vyplýva, že chronoterapia hypertenzie, ako ľahko implementovateľný terapeutický zásah so signifikantným KVS benefitom, nesie potenciál stať sa súčasťou odporúčaní pre manažment hypertenzie. Bude však potrebné, aby výsledky štúdií MAPEC a Hygia Chronotherapy Trial boli potvrdené nezávislými výskumnými skupinami na rasovo a etnicky diverznej populácii pri zachovaní chronoterapeutického dizajnu: monitorovanie cirkadiánnych zmien TK pomocou

24h alebo 48h ABPM a simultánne sledovanie fyzickej aktivity aktigrafiou alebo pomocou diára na stanovenie časového intervalu dennej aktivity a nočného spánku (22).

Od publikovania výsledkov MAPEC v roku 2010 sa iniciovalo niekoľko štúdií zameraných na chronoterapiu hypertenzie, s dominanciou anglickej štúdie TIME (angl. Treatment In Morning versus Evening) (23), kanadskej štúdie BedMed (ClinicalTrials.gov ID: NCT02990663) a americkej štúdie BPMedTime (angl. Blood Pressure Medication Timing Study) (24). Ani jedna štúdia z uvedených však nespĺňa všetky vyššie opísané propozície potrebné pre legitímne potvrdenie výsledkov MAPEC a Hygia Chronotherapy Trial. Navyše štúdia BPMedTime bola predčasne ukončená po tom, čo Ústav

bioetiky NIH (angl. National Institutes of Health) poukázal na dôležité etické nedostatky a spochybnil jej prínos na základe dostatku existujúcich informácií potvrdzujúcich KVS benefit chronoterapie hypertenzie (25).

Okrem TK aj hodnoty srdcovej frekvencie (SF) podliehajú denným rytmom, a tak prekonávajú fyziologické zmeny počas 24 hodín. Porušený denný rytmus SF pri hypertenzii (zvýšená nočná SF a nedostatočný nočný dipping SF) sa taktiež spája s vyšším výskytom závažných KVS udalostí a môže prispieť k predikcii KVS rizika (26, 27). Predpokladá sa, že selektívnym znížením nočnej SF (a podporou dippingu SF) by sa dosiahol aditívny KVS benefit pri manažmente hypertenzie (28, 29).

LITERATÚRA

- Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2018; 128(6): 2157–2167.
- Simko F, Paulis L. Chronotherapy beyond blood pressure reduction? *J Pineal Res*. 2008; 45(2): 227–228.
- Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(11): 97.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Smolensky MH, Portaluppi F, Fernández JR. Sleep-time ambulatory blood pressure as a novel therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *J Hum Hypertens*. 2014; 28(10): 567–574.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level—the „normotensive non-dipper“ paradox. *Chronobiol Int*. 2013; 30(1–2): 87–98.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 46(1): 156–161.
- Simko F, Pechanova O. Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertension treatment. *J Pineal Res*. 2009; 47(2): 127–133.
- Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky MH, Mojón A, Fernández JR. Ingestion-time – relative to circadian rhythms – differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypertension medications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020; 16(12): 1159–1173.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(19): e127–e248.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104.
- Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky MH, et al. Does Timing of Antihypertensive Medication Dosing Matter? *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22(10): 118.
- 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(9080): 757–764.
- 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(12 Pt 1): 1823–1829.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342(3): 145–153.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010; 27(8): 1629–1651.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Cardiovascular risk of essential hypertension: influence of class, number, and treatment-time regimen of hypertension medications. *Chronobiol Int*. 2013; 30(1–2): 315–327.
- Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020; 41(48): 4565–4576.
- Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, et al. Bedtime hypertension chronotherapy best reduces cardiovascular disease risk as corroborated by the Hygia Chronotherapy Trial. Rebuttal to European Society of Hypertension officials. *Chronobiol Int*. 2020; 37(5): 771–780.
- Gupta R, Malik AH, Popli T, Ranchal P, Yandrapalli S, Aronow WS. Impact of bedtime dosing of antihypertensives compared to morning therapy: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Feb 3; 30:47487320903611.
- 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(16): 2073–2082.
- White WB, Black HR, Weber MA, Elliott WJ, Bryzinski B, Fakouhi TD. 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 J Cardiol*. 1998; 81(4): 424–431.
- Hermida RC, Smolensky MH, Balan H, et al. Guidelines for the design and conduct of human clinical trials on ingestion-time differences – chronopharmacology and chronotherapy – of hypertension medications. *Chronobiol Int*. 2020; 1–26. (v tisku)
- Rorie DA, Rogers A, Mackenzie IS, et al. Methods of a large prospective, randomised, open-label, blinded end-point study comparing morning versus evening dosing in hypertensive patients: the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study. *BMJ Open*. 2016; 6(2): e010313.
- Carter BL, Chrischilles EA, Rosenthal G, Gryzlak BM, Eisenstein EL, Vander Weg MW. Efficacy and safety of nighttime dosing of antihypertensives: review of the literature and design of a pragmatic clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16(2): 115–121.
- Kim SY, Miller FG. Ethical complexities in standard of care randomized trials: A case study of morning versus nighttime dosing of blood pressure drugs. *Clin Trials*. 2015; 12(6): 557–563.
- Baka T, Simko F. Nondipping heart rate: A neglected cardiovascular risk factor based on autonomic imbalance? *Auton Neurosci*. 2018; 210: 83–84.
- Simko F, Baka T, Paulis L, Reiter RJ. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: a review. *J Pineal Res*. 2016; 61(2): 127–137.
- Baka T, Simko F. Ivabradine reversed nondipping heart rate in rats with L-NAME-induced hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019; 46(6): 607–610.
- Simko F, Baka T. Chronotherapy as a potential approach to hypertensive patients with elevated heart rate? *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(8): 1861–1862.