

# Blodtryckssänkande till natten – komplement men inte praxis

## METODOLOGISKA PROBLEM I HYGIA-STUDIEN GÖR ATT FLER RESULTAT BÖR INVÄNTAS INNAN ORDINATIONEN ÄNDRAS

Högt blodtryck är den enskilt viktigaste orsaken till kardiovaskulär sjukdom i Sverige och världen i dag [1]. Läkemedelsbehandling mot högt blodtryck för att förebygga komplikationer är synnerligen väldokumenterad för flertalet läkemedelsklasser, och många patienter behöver behandlas med mer än ett läkemedel för att uppnå målnivåer [2]. Det saknas i dag tydliga riktlinjer om när på dygnet läkemedel ska intas. I klinisk praxis ordineras de flesta blodtryckssänkande läkemedel på morgonen, ofta alla vid ett tillfälle.

Blodtryck kan mätas på olika sätt och i olika situationer. De vanligaste mätmetoderna i svensk sjukvård i dag är manuella mätningar vid vårdbesök, automatiska mätningar i hemmet eller så kallad ambulatorisk blodtrycksmätning över 24 timmar. Ambulatoriska mätningar ger inte bara ett dygnsmedelvärde, utan också medelvärden under vakentid respektive sömn samt olika mått på variabilitet över dygnet. Särskild uppmärksamhet har ägnats åt blodtryck nattetid, där ett så kallat »non-dipping«-mönster – att blodtrycket inte sjunker nattetid – är associerat med såväl diabetes och hjärtsvikt som incident aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom [3].

Huruvida blodtryck som inte sjunker nattetid även är en behandlingsbar riskfaktor har diskuterats. Flera särskilt fram-



**Mattias Brunström**, med dr,

ST-läkare kardiologi, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet  
● mattias.brunstrom@umu.se



**Per Svensson**, docent, universitetslektor/överläkare,

institutionen för klinisk forskning och utbildning, Södersjukhuset, Karolinska institutet

gångsrika studier av blodtryckssänkande behandling har använt sig av dosering till natten, vilket väckt hypoteser om att medikamentellt återställande av den fysiologiska blodtryckssänkningen nattetid skulle vara gynnsamt [4-6]. Det finns också mekanistiska resonemang om att renin-angiotensinsystemet (RAS), som är viktigt för utvecklingen av såväl hypertoni som hjärt-kärlsjukdom, är mest aktivt under de tidiga morgontimmarna och att behandling med RAS-blockad till natten därmed skulle ha en bättre effekt. Den blodtryckssänkande effekten av antihypertensiva läkemedel beror också på tiden sedan föregående dos. För vissa blodtrycks-

läkemedel kan den kvarstående effekten inför nästa dos vara så låg som 50 procent av den maximala effekten. Behandling med flera läkemedel samtidigt på morgonen kan därför bidra till en utslätning av den normala dygnsvariationen och därmed inducera att blodtrycket inte sjunker nattetid. Utifrån detta resonemang ter det sig rimligt att sprida ut olika läkemedel mellan morgon och kväll. Det finns också visst stöd för att nattlig dosering kan ge en bättre blodtryckseffekt inte bara till natten utan över hela dygnet [7].

Frågan när blodtryckssänkande läkemedel ska tas har aktualiserats sedan resultaten från Hygia-studien (Hygia chronotherapy trial) publicerades i slutet av oktober 2019 [8]. I studien undersöktes effekten av att inta ett eller flera läkemedel till natten jämfört med morgondosering. Totalt inkluderades närmare 20 000 spanska primärvårdspatienter som följdes under drygt sex år. Dagligt medelblodtryck var lika i grupperna, men kvällsgruppen hade 3/2 mm Hg lägre blodtryck nattetid, trots ett lägre antal blodtrycksläkemedel, jämfört med morgongruppen. Effekten på hårda utfall var häpnadsväckande, med en 45-procentig relativ riskreduktion av det primära utfallet, komposit hjärt-kärlsjukdom, och en lika stor effekt på total morta-

litet. Detta har givetvis väckt intresse från såväl kollegor som patienter, som nu undrar om blodtrycksläkemedel regelmässigt ska intas till natten.

### Studien bör tolkas med försiktighet

Även om resultaten från Hygia-studien är intressanta finns flera anledningar att tolka dem med försiktighet. Den presenteras som en PROBE (prospective randomized open blinded end-point)-studie, men hur randomiseringen gått till, och huruvida läkarna som inkluderade patienter var ovetande om vilken grupp patienterna skulle hamna i, framgår inte. Bortfall rapporteras överhuvudtaget inte, och flera av de utfall som prespecificerades i metodarbetet utelämnas från rapporten. Vidare presenteras inte hur många deltagare i varje grupp som drabbats av respektive utfall, utan endast resultaten från en Cox-modell, justerad för 9 olika kovariater. Detta är ett tyd-

»Bortfall rapporteras överhuvudtaget inte, och flera av de utfall som prespecificerades i metodarbetet utelämnas ...«

ligt avsteg från rekommendationerna för hur kliniska studier ska rapporteras: såväl antal som ojusterade modeller bör presenteras för att resultaten ska vara möjliga att granska [9, 10]. Slutligen innebär den anmärkningsvärda effekten på totaldöd, tillsammans med den rapporterade effekten på kardiovaskulär död, att behandlingen måste haft en påtaglig effekt också på icke-kardiovaskulär död. Sådana effekter är fysiologiskt osannolika i en blodtrycksstudie och bör i första hand inge misstanke om någon form av bias.

Intressant att notera är också de skill-

### HUVUDBUDSKAP

- Blodtryck nattetid är en viktig prognostisk markör för hjärt-kärlsjukdom.
- Hygia-studien (Hygia chronotherapy trial) fann lägre risk för hjärt-kärlsjukdom om blodtryckssänkande läkemedel intogs till natten i stället för på morgonen.
- Då studien är behäftad med en rad metodologiska problem bör den tolkas med försiktighet, och resultaten av kommande studier bör inväntas innan praxis ändras.

nader som förelåg mellan grupperna i fördelning av olika blodtryckssänkande läkemedel. I kvällsgruppen var behandling med kalciumantagonister överrepresenterad och i morgongruppen fanns en överrepresentation av diuretika, medan olika former av RAS-blockad var den vanligaste behandlingen i båda armarna. Här finns vissa likheter med ACCOMPLISH-studien, där kalciumantagonister visade sig vara överlägsna diuretika som tillägg till ACE-hämmare [11]. Likaså var betablockerare överrepresenterade i morgongruppen. Denna läkemedelsklass är inte längre förstahandsalternativ vid behandling av högt blodtryck på grund av en sämre påvisad effekt att förebygga komplikationer [12, 13]. Ytterligare en faktor som sannolikt bidrar till skillnaden mellan grupperna avseende kardiovaskulär sjukdom är den lilla men signifikanta skillnaden i sänkning av LDL-kolesterol som observeras under uppföljningstiden. Denna skillnad diskuteras inte närmare av författarna och är därför svårvärderad.

Skulle den positiva effekten ändå kunna förklaras av den förändrade dygnsrytmen av blodtrycket som observerades i studien? I genomsnitt var blodtrycket 9 procent lägre nattetid än dagtid i morgongruppen, medan kvällsgruppen hade 12 procent lägre tryck nattetid, en skillnad mellan grupperna på tre procentenheter. I en metaanalys av 10 kohortstudier med över 17 000 patienter med högt blodtryck jämfördes insjuknande i kardiovaskulär sjukdom i fyra grupper med olika sänkning av blodtryck nattetid: normal nattlig sänkning av blodtryck med 10-20 procent, extrem sänkning med > 20 procent, minskad sänkning med 0-10 procent och omvänd sänkning med ökat blodtryck nattetid [14]. I gruppen med minskad sänkning förelåg en 37-procentig relativ riskökning jämfört med normalgruppen. När dygnsvariationen studerades som en kontinuerlig variabel var skillnader på en standardavvikelse, motsvarande 8 procentenheters sänkning av blodtrycket nattetid, förenade med en 20-procentig ökning av relativ risk. I Hygia-studien skiljer det alltså bara 3 procentenheter mellan grupperna i nattlig sänkning, vilket skulle motsvara 7,5 procent relativ riskreduktion enligt den tidigare metaanalysen. De positiva effekterna som rapporteras står alltså inte i paritet med vad som kan förväntas från tidigare studier.

Studien utmärker sig även genom att alla deltagarna har följts med upprepade 48-timmars ambulatoriska blodtrycksmätningar, medan 24-timmarsmätning är det vanligaste i klinisk praxis. Detta motiveras av att man vill öka tillförlitligheten i mätningen av dygnsvariationen.



Foto: Mostphotos/Arne Trautmann

Om man önskar fördela läkemedlen över dygnet kan RAS-blockad och kalciumflödeshämmare med fördel intas kvällstid, och diuretika och betablockerare på morgonen, utifrån såväl fysiologi som biverkningsprofil.

Det är ovanligt och en styrka i studien, som ger högre precision i skattningen av blodtrycksnivåer, blodtrycksvariation över dygnet och även av interventionens effekter på blodtrycket. Detta bör också beaktas när man ska översätta hur mycket de påvisade blodtryckseffekterna kan förklara de positiva effekterna på utfallet.

Så kallad »regression dilution bias« är en mekanism där ett slumpmässigt mätfel eller annan variation i exponeringen (som blodtryck) försvagar sambandet med utfallet [15]. Genom upprepade mätningar hos samma individ förbättras precisionen i mätningen och detta fenomen motverkas. I Hygia-studien har man alltså mätt extra noggrant, och en blodtrycksskillnad på 3/2 mm Hg betyder alltså mer för skillnad i risk än en motsvarande skillnad av ett enstaka blodtryck mätt på mottagning. Å andra sidan är värdet intuitivt svårvärderat, då tidigare epidemiologiska och interventionella studier antingen har använt mottagningsblodtryck eller i bästa fall medelblodtrycket under 24 timmar.

### Kvällsintag – ett komplement

Sammanfattningsvis finns en hel del data som talar för att blodtryckssänkande läkemedel till natten är ett alternativ, eller ett komplement, till morgonintag. Många patienter behandlas i dag med samtliga läkemedel på morgonen, med en utslätad blodtrycksprofil över dygnet som följd. Om man önskar fördela läkemedlen över dygnet kan RAS-blockad och kalciumflödeshämmare med fördel intas kvällstid, och diuretika respektive betablockare på morgonen, utifrån såväl fysiologi som biverkningsprofil. Resultaten från Hygia-studien bör dock inte ligga till grund för ett paradigmskifte, där samtliga blodtrycksmediciner ordineras kvällstid. I skrivande stund pågår åtminstone två ytterligare randomiserade kontrollerade studier med

detta som frågeställning, den kanadensiska BedMed-studien och den engelska TIME-studien. TIME-studien har rekryterat färdigt och resultaten väntas till våren/försommaren 2020. Säkerhetskommittén som kontinuerligt övervakar studien har bedömt resultaten av Hygia-studien och förordat att TIME-studien inte ska avbrytas [Amy Rogers, Dundee, pers medd; 2019]. Vi förordar att invänta resultaten från dessa båda studier innan klinisk praxis ändras. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mattias Brunström är vetenskaplig sekreterare i Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM). Per Svensson är tidigare vetenskaplig sekreterare i SVM.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:FXFE

## REFERENSER

1. Global Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-94.
2. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):28-36.
3. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al; European Society of Hypertension Working Group in Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66.
4. 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(9080):757-64.
5. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9.
6. 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(6):E28-32.
7. Rossen NB, Knudsen ST, Fleischer J, et al. Targeting nocturnal hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014;64(5):1080-7.
8. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. Epub 22 okt 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz754.
9. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
10. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869.
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
12. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-53.
13. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1):CD002003.
14. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al; ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients. *Hypertension*. 2016;67(4):693-700.
15. Hutcheon JA, Chioloro A, Hanley JA. Random measurement error and regression dilution bias. *BMJ*. 2010;340:c2289.

## SUMMARY

### Evening dosing of antihypertensive drugs – future studies should be awaited before changing clinical practice

Night-time blood pressure is an independent prognostic marker for cardiovascular disease. Evening dosing of antihypertensive agents can reduce night-time blood pressure and restore night-time blood pressure dipping pattern. In the Hygia Chronotherapy Trial, evening dosing of antihypertensive agents was compared to morning dosing, with dramatic effects on cardiovascular events and total mortality. We review possible limitations of the Hygia trial, including aspects of randomization, allocation concealment, outcome reporting and imbalance between groups. Based on these limitations, the trial should be interpreted with caution and future studies should be awaited before changing clinical practice.