

# I FARMACI ANTIIPERTENSIVI VANNO ASSUNTI LA SERA?

*P. Verdecchia\**, *M. Garofoli\**, *E. Ramundo\**,  
*G. Mazzotta\**, *A. Crocetti\**, *F. Angeli°*, *G. Reboldi+*

**\*Dipartimento di Medicina, Ospedale di Assisi.**

**°Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Media Valle del Tevere.**

**+Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia.**

Numerosi studi clinici osservazionali eseguiti nella popolazione generale<sup>1</sup> ed in coorti di pazienti con ipertensione arteriosa essenziale<sup>2</sup>, hanno dimostrato che il rischio di eventi cardiovascolari maggiori aumenta maggiormente con l'incremento della pressione arteriosa (PA) notturna rispetto a quella diurna. In altri termini, per ogni incremento unitario di PA, l'aumento di rischio di eventi cardiovascolari è maggiore se si analizza la PA notturna e minore se si analizza la PA diurna. L'interpretazione generale, forse un po' semplicistica, di questi risultati è stata la seguente: 'la PA notturna è più importante della PA diurna come fattore di rischio cardiovascolare'<sup>3,4</sup>, con la conseguente potenziale implicazione che l'abbassamento della PA notturna potrebbe essere più importante, rispetto all'abbassamento della PA diurna, ai fini della prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti ipertesi.

## **Direct Vs Reverse Epidemiology**

Qualsiasi risultato epidemiologico che dimostri una relazione tra una variabile e l'incidenza di una misura di esito, qualora emerso da studi nei quali quella variabile venga misurata una sola volta in ciascun individuo (che poi viene seguito nel tempo solo allo scopo di verificare l'insorgenza, o meno, di eventi), non dimostra necessariamente l'esistenza di una '*reverse epidemiology*', ovvero di una modificazione del rischio di futuri eventi *a seguito delle modificazioni, nel tempo, di quella variabile negli stessi individui*. Pertanto, una dimostrazione convincente sulla maggiore importanza della PA notturna rispetto alla PA diurna dovrebbe richiedere studi di lunga durata, con misurazioni ripetute della PA ambulatoriale nelle 24 ore e successiva valutazione degli eventi cardiovascolari in relazione alle precedenti modificazioni nel tempo della PA diurna e della PA notturna.

## Terapia mattutina e serale

Nella pratica clinica quotidiana, la maggior parte dei pazienti ipertesi assume il trattamento antiipertensivo la mattina, sebbene un paziente su cinque lo assuma, del tutto o in parte, la sera<sup>5</sup>. Ci si può aspettare che la terapia assunta la sera sia più efficace della terapia assunta la mattina nel ridurre la PA notturna, e pertanto si potrebbe ipotizzare una maggiore entità del calo pressorio giorno-notte nei pazienti trattati con somministrazione serale rispetto a quelli trattati con somministrazione mattutina. Tuttavia, in un vasto studio osservazionale spagnolo, eseguito su ben 42.947 pazienti sottoposti a monitoraggio pressorio nelle 24 ore, i pazienti in trattamento antiipertensivo serale non hanno mostrato differenze significative, in termini di PA nelle 24 ore o di entità del calo pressorio giorno-notte, rispetto ai pazienti trattati la mattina<sup>5</sup>.

In effetti, la somministrazione mattutina dei farmaci antiipertensivi nasce da un'abitudine ampiamente consolidata, non suffragata tuttavia da dimostrazioni derivate da studi clinici controllati (una sorta di raccomandazione di classe I con livello di evidenza C). Un razionale della somministrazione mattutina potrebbe stare nel profilo pressorio abituale nella maggior parte dei pazienti ipertesi, che vede livelli più elevati di PA durante le ore diurne rispetto a quelle notturne. La somministrazione mattutina potrebbe quindi comportare un effetto antiipertensivo massimale ('peak effect') proprio nelle ore caratterizzate da più elevati livelli di PA.

## Confronti tra somministrazione mattutina e serale

Una serie di studi clinici controllati, eseguiti con diversi farmaci antiipertensivi, ha dimostrato, con qualche eccezione, che la somministrazione del trattamento la sera produce un più spiccato effetto antiipertensivo nelle 24 ore, ed in particolare nelle ore notturne, rispetto alla somministrazione mattutina. La tabella I<sup>6</sup> mostra una sintesi di questi studi. Gli studi riportati in tabella 1 sono importanti poiché in tutti i casi la PA ambulatoriale veniva misurata su un arco temporale di 48 ore, anziché di 24 ore. Inoltre, la definizione dei periodi di veglia e di sonno veniva valutata in maniera obiettiva mediante l'impiego del *wrist actigraphy* (uno strumento da polso in grado di definire con una certa esattezza se il paziente è a riposo oppure in attività). Un lato piuttosto 'debole' di questi studi è quello di essere stati eseguiti tutti nel medesimo Centro, un Centro Spagnolo molto produttivo in questo tipo di ricerche cliniche.

D'altra parte, studi eseguiti in altri Centri non hanno sempre confermato questi risultati. Ad esempio, uno studio Italiano che ha confrontato la somministrazione mattutina con quella serale di benazepril negli stessi pazienti ipertesi, indagati addirittura con monitoraggio intra-arterioso 24 ore della PA, non ha mostrato differenze tra i due schemi di trattamento: la PA media nelle 24 ore è stata di 155/93 mmHg con placebo, 131/83 mmHg con benazepril somministrato la mattina, e 138/86 mmHg con benazepril somministrato la sera<sup>7</sup>. Analogamente, uno studio eseguito con perindopril, somministrato la mattina oppure la sera negli stessi pazienti, non ha mostrato differenze nella PA ambulatoriale media nelle 24 ore (145/90 mmHg quando il farmaco veniva somministrato la mattina; 147/91 mmHg quando il farmaco veniva somministrato la sera)<sup>8</sup>. In questo studio, tuttavia, la PA notturna risultava significativamen-

Tabella 1 - Studi di confronto tra somministrazione mattutina e somministrazione serale eseguiti nel centro del Prof. Hermida. I numeri indicano la modificazione pressoria, in mmHg, tra l'inizio e la fine del periodo di trattamento. Da Smolensky et al<sup>6</sup>. Modificata.

Farmaco	Dose (mg/die)	Durata (settimane)	Numero pazienti	Effetto sulla PA diurna		Effetto sulla PA notturna	
				Somministr. mattutina (mmHg)	Somministr. serale (mmHg)	Somministr. mattutina (mmHg)	Somministr. serale (mmHg)
Doxazosina GITS	4	12	39	-2.9/-3.7	-6.0/-5.4	0.7/-1.3	-8.2/-6.5
Doxazosina GITS	4	12	52	-3.4/-2.9	-5.9/-4.4	0.1/-0.5	-4.9/-5.3
Nebivololo	5	8	173	-14.7/-12.4	-13.4/-10.9	-7.9/-7.4	-10.2/-8.1
Torasemide	5	6	113	-7.3/-3.7	-15.6/-9.9	-4.3/-2.5	-12.5/-8.0
Ramipril	5	6	115	-10.1/-6.9	-10.5/-9.0	-4.5/4.1	-13.5/-11.5
Spirapril	6	12	165	-9.9/-8.0	-8.5/-5.7	-5.7/-4.6	-12.8/-8.6
Valsartan	160	12	90	-17.0/-11.1	-12.0/-9.8	-15.9/-10.8	-17.9/-13.3
Valsartan	160	12	100	-12.8/-6.6	-13.0/-8.5	-10.9/-5.5	-20.5/-11.1
Valsartan	160	12	200	-13.1/-8.3	-12.6/-9.3	-12.9/-8.1	-21.1/-13.9
Olmesartan	20	12	123	-14.5/-12.1	-13.3/-9.6	-11.2/-8.7	-15.2/-11.5
Telmisartan	80	12	215	-11.7/-8.8	-11.3/-8.2	-8.3/-6.4	-13.8/-9.7
Nifedipina GITS	30	8	180	-9.9/-6.4	-12.7/-7.6	-7.8/-4.7	-12.6/-7.8

te più bassa, seppure di poco, dopo somministrazione serale (130/77 mmHg) rispetto alla somministrazione mattutina (127/75 mmHg) del trattamento <sup>8</sup>. In uno studio eseguito con quinapril, la somministrazione serale è invece risultata più efficace di quella mattutina nella riduzione della PA per l'intero arco delle 24 ore <sup>9</sup>. Al contrario, in uno studio di Kohno eseguito su 20 pazienti trattati con l'ACE inibitore imidapril, la somministrazione mattutina non ha mostrato differenze significative rispetto alla somministrazione serale, sia sul totale della popolazione sia nei pazienti con diversa entità del calo pressorio notturno <sup>10</sup>. In un recentissimo studio, eseguito su 150 pazienti di razza nera con nefropatia, i pazienti sono stati randomizzati a tre regimi di trattamento, ciascuno per la durata di 6 settimane: somministrazione solo mattutina, somministrazione solo serale, somministrazione inizialmente mattutina e terapie associate la sera <sup>11</sup>. La PA ambulatoriale notturna, l'endpoint primario dello studio, è stata di 125.6 mmHg dopo somministrazione mattutina, 123.9 mmHg dopo somministrazione serale e 123.5 mmHg dopo somministrazione inizialmente mattutina e successivamente serale, in assenza di differenze significative tra i tre gruppi <sup>11</sup>.

### **Il caso degli studi HOPE e Syst-Eur**

Due importanti studi prognostici che hanno dimostrato senza ombra di dubbio la superiorità del trattamento antiipertensivo prevedevano la somministrazione serale del trattamento. Nello studio Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) <sup>12</sup>, in cui 9.297 pazienti ad alto rischio cardiovascolare sono stati randomizzati al ramipril o al placebo, il trattamento veniva somministrato la sera, decisione presa probabilmente allo scopo di minimizzare gli episodi di ipotensione diurna, trattandosi di pazienti in larga misura normotesi. Come sappiamo, il trattamento ha prodotto risultati straordinari, riducendo del 22% il rischio di endpoint primario, del 26% il rischio di morte cardiovascolare, del 20% il rischio di infarto miocardico, del 32% il rischio di stroke e del 16% il rischio di morte da tutte le cause <sup>12</sup>. In un sottogruppo di pazienti HOPE sottoposti a monitoraggio pressorio nelle 24 ore (fig. 1), il trattamento non ha ridotto in misura significativa la PA diurna, ma ha ridotto in misura importante la PA notturna (di 16/7 mmHg [ $p<0.001$ ], contro una riduzione di soli 1/1 mmHg [ $p=n.s.$ ] con placebo) <sup>13</sup>. La PA diurna è pure diminuita, ma in minor misura (10/4 mmHg con ramipril contro 4/2 mmHg con placebo;  $p=n.s.$ ) <sup>13</sup>.

Anche lo studio Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur), che ha messo a confronto nitrendipina con placebo in 4.695 pazienti di età  $\geq 60$  anni ed ipertensione sistolica isolata, prevedeva la somministrazione del trattamento la sera, probabilmente allo scopo di minimizzare l'edema indotto da nitrendipina. Come è noto, la nitrendipina ha ridotto del 42% il rischio di ictus cerebrale, e del 31% il rischio di eventi cardiovascolari complessivi <sup>14</sup>. Ovviamente, non sappiamo quali sarebbero stati i risultati degli studi HOPE e Syst-Eur se i trattamenti fossero stati somministrati la mattina.

### **L'unico studio clinico controllato**

Lo studio "Ambulatory BP Monitoring in the Prediction of Cardiovascu-

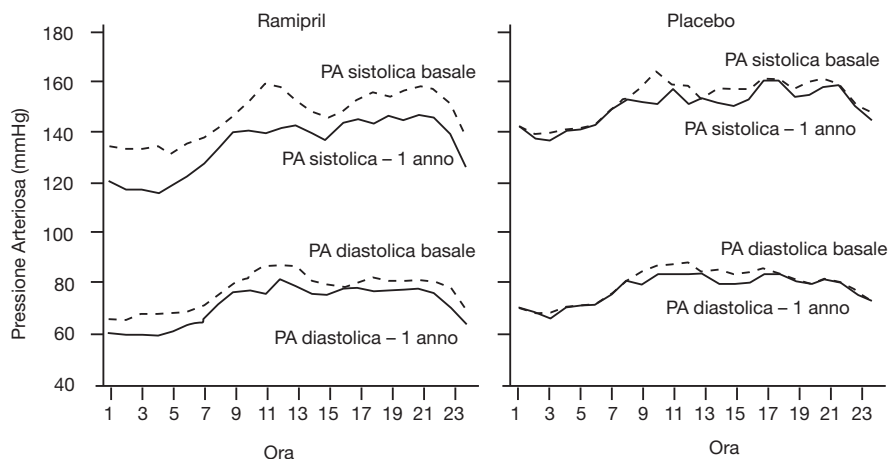


Fig. 1. Pressione arteriosa ambulatoriale nelle 24 ore in un sottogruppo di pazienti dello studio HOPE. A distanza di un anno, il ramipril ha ridotto significativamente la PA notturna (16/7 mmHg;  $p < 0.001$ ), ma non la pressione diurna. Da Svensson et al, modificata<sup>13</sup>.

lar Events and Effects of Chronotherapy” (MAPEC) (NCT00295542), eseguito presso il Centro Spagnolo di Vigo, ha esaminato 2.156 pazienti ipertesi sottoposti, tutti nel medesimo Centro, a monitoraggio ambulatoriale della PA per 48 ore e *wrist actigraph*<sup>15</sup>. Questi pazienti sono stati randomizzati ad iniziare il trattamento antiipertensivo la mattina oppure la sera. La randomizzazione è stata stratificata per tipo di trattamento antiipertensivo iniziale (valsartan, olmesartan, telmisartan, ramipril, spirapril, amlodipina, nifedipina, neivololo, torasemide)<sup>15</sup>. Da notare, il monitoraggio ambulatoriale della PA per 48 ore veniva ripetuto almeno ogni anno o anche più frequentemente qualora ritenuto necessario. Nel corso del follow-up, i pazienti potevano continuare la monoterapia iniziale, somministrata la mattina oppure la sera sulla base della randomizzazione, oppure aggiungere altre terapie, per le quali i medici erano liberi di consigliare la somministrazione mattutina oppure serale. Pertanto, almeno uno dei trattamenti veniva somministrato la mattina, oppure la sera<sup>15</sup>. Al termine di un periodo medio di follow-up di 5.6 anni, 255 pazienti hanno manifestato un evento cardiovascolare maggiore (morte, infarto miocardico, angina pectoris, rivascolarizzazione coronarica, scompenso cardiaco, arteriopatia occlusiva periferica, occlusione arteria retinica, ictus cerebrale o attacco ischemico transitorio). Come si vede in fig. 2, l’incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è stata del 12% nei pazienti randomizzati ad almeno una somministrazione la sera, contro il 28% nei pazienti randomizzati ad almeno una somministrazione la mattina ( $p < 0.01$ ). La minore incidenza di eventi maggiori nei pazienti randomizzati alla somministrazione serale è rimasta statisticamente significativa anche dopo aggiustamento per vari fattori confondenti. La PA diurna si è ridotta di 9/7 mmHg e di 9/6 mmHg, rispettivamente, nei gruppi randomizzati alla somministrazione mattutina o serale, mentre la PA notturna si è ridotta di 7/5 mmHg e di 12/8 mmHg ( $p < 0.001$  sia per la PA sistolica, sia per la PA diastolica) nei due gruppi. Per ogni riduzione di 5 mmHg della PA not-

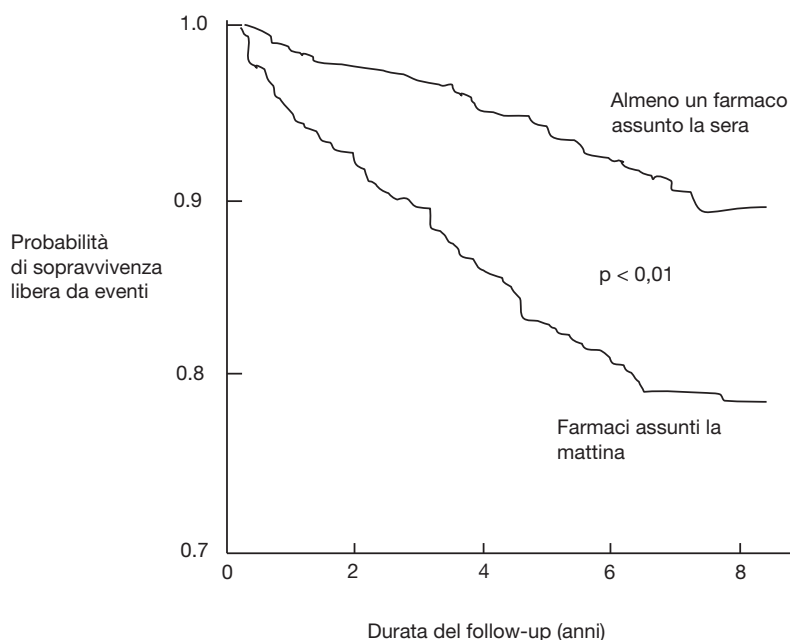


Fig. 2. Sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ipertesi randomizzati a ricevere almeno una somministrazione la sera, oppure la mattina. Da Hermda et al, modificata<sup>15</sup>.

turna, il rischio di eventi cardiovascolari si è ridotto dell'8% ( $p < 0.001$ ), contro il 4% se si prendeva in considerazione la PA diurna ( $p = n.s.$ )<sup>15</sup>.

Questi risultati suggeriscono che la somministrazione serale del trattamento antiipertensivo potrebbe essere maggiormente vantaggiosa rispetto alla somministrazione mattutina. Vanno tuttavia considerate attentamente alcune importanti limitazioni dello studio sopra menzionato. L'impiego del monitoraggio pressorio per 48 ore e l'uso del *wrist actigraph* per la definizione del periodo di veglia e di sonno in tutti i pazienti, nonché la ripetizione dell'esame una o più volte l'anno, pongono importanti problemi pratici di sostenibilità in qualsiasi Centro. Inoltre, lo studio prevedeva l'esame di un pool composto di eventi cardiovascolari tra i quali alcuni relativamente soft. Infine, non è chiaro se l'analisi delle relazioni tra modificazioni della PA ambulatoriale e gli eventi cardiovascolari sia stata eseguita sugli eventi insorti solo successivamente, e non anche anteriormente, ai monitoraggi della PA in corso di follow-up. È evidente che l'analisi andrebbe limitata agli eventi insorti successivamente alle modificazioni della PA in corso di follow-up.

## Conclusioni

Al momento attuale, le evidenze disponibili non sono ancora sufficienti per esprimere una chiara preferenza nei riguardi della somministrazione serale, anziché mattutina, del trattamento antiipertensivo. Gli studi di confronto tra somministrazione mattutina e somministrazione serale di vari farmaci in ter-

mini di efficacia antiipertensiva hanno portato a risultati discordanti. L'unico studio prognostico disponibile<sup>15</sup> presenta alcune evidenti limitazioni metodologiche ed andrebbe comunque confermato. Esistono, d'altra parte, studi che suggeriscono che un'eccessiva ipotensione notturna potrebbe essere dannosa in termini di lesioni ischemiche cerebrali<sup>16,17</sup> ed incidenza di ictus cerebrale<sup>17</sup>. In considerazione dell'importanza dell'argomento e delle implicazioni nell'attività clinica quotidiana, andrebbe dunque pianificato ed eseguito un vasto studio multicentrico, peraltro di non difficile esecuzione da un punto di vista pratico, né eccessivamente costoso, che randomizzi una somministrazione mattutina contro una somministrazione serale del trattamento antiipertensivo.

#### *Ringraziamenti*

*Studio in parte finanziato dalla Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione - ONLUS.*

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G.* Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the "pressioni arteriose monitorate e loro associazioni" (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111:1777-83
- 2) *Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156-161
- 3) *Verdecchia P.* Prognostic value of ambulatory blood pressure: Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35:844-851
- 4) *O'Brien E.* Ambulatory blood pressure measurement: The case for implementation in primary care. *Hypertension* 2008; 51:1435-41
- 5) *de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Sobrino J, Llisterri JL, Alonso J, Vinyoles E, Pallares V, Sarria A, Aranda P, Ruilope LM.* Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 53:466-472
- 6) *Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F.* Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: Basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 15:173-180
- 7) *Palatini P, Mos L, Motolese M, Mormino P, Del Torre M, Varotto L, Pavan E, Pessina AC.* Effect of evening versus morning benazepril on 24-hour blood pressure: A comparative study with continuous intraarterial monitoring. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31:295-300
- 8) *Morgan T, Anderson A, Jones E.* The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J Hypertens* 1997; 15:205-211
- 9) *Palatini P.* Can an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a short half-life effectively lower blood pressure for 24 hours? *Am Heart J* 1992; 123:1421-25
- 10) *Kohno I, Ijiri H, Takusagawa M, Yin DF, Sano S, Ishihara T, Sawanobori T, Komori S, Tamura K.* Effect of imidapril in dipper and nondipper hypertensive patients: Comparison between morning and evening administration. *Chronobiol Int* 2000; 17:209-219
- 11) *Rahman M, Greene T, Phillips RA, Agodoa LY, Bakris GL, Charleston J, Contre-*

- ras G, Gabbai F, Hiremath L, Jamerson K, Kendrick C, Kusek JW, Lash JP, Lea J, Miller ER, 3rd, Rostand S, Toto R, Wang X, Wright JT, Jr., Appel LJ.* A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension* 2013
- 12) *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. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153
  - 13) *Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J.* Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: A HOPE substudy. *Hypertension* 2001; 38:E28-32
  - 14) *Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A.* 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; 350:757-764
  - 15) *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
  - 16) *Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K.* Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27:130-135
  - 17) *Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K.* Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38:852-857