

## 睡眠高血压治疗的临床意义

贾圣琪<sup>1</sup> 李拥军<sup>1</sup> 田丁元<sup>2</sup>

(1. 河北医科大学第二医院, 河北 石家庄 050004; 2. 天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津 300134)

**【摘要】** 随着动态血压监测的普及, 睡眠血压的重要性被日益重视。近 20 余年来, HOPE 研究、Syst-Eur 研究、MAPEC 研究以及 Hygia 研究等均表明: 相比以往常用的日间血压、办公室血压以及随机血压, 睡眠血压对于心血管疾病的发病率及死亡率具有更加重要的意义, 是更为有效的预后标志。这些证据提示应更加关注睡眠期的高血压控制。尽管睡眠高血压治疗可有效改善睡眠血压, 但其背后有很多潜在问题尚存在争议, 尤其对于 2 型糖尿病、慢性肾脏疾病、睡眠呼吸暂停综合征等患者。现就目前睡眠高血压治疗的研究进展和临床意义进行综述。

**【关键词】** 睡眠高血压治疗; 睡眠血压; 动态血压监测; 心血管疾病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.013

## Clinical Significance of Bedtime Hypertension Treatment

JIA Shengqi<sup>1</sup>, LI Yongjun<sup>1</sup>, TIAN Dingyuan<sup>2</sup>

(1. *The Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050004, Hebei, China*; 2. *Zhu Xian Yi Memorial Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China*)

**【Abstract】** With the popularity of ambulatory blood pressure monitoring, more and more attention was paid to asleep blood pressure. In the past 20 years, the HOPE study, the Syst-Eur trial, the MAPEC study and the Hygia chronotherapy trial all showed that the asleep blood pressure is more significant for the morbidity and mortality of cardiovascular diseases and is a more effective prognostic marker compared with the common daytime blood pressure, the office blood pressure and the randomized clinical blood pressure. These evidences suggest that we should pay more attention to the clinical significance of hypertension control during sleep. Although the bedtime hypertension treatment can improve the asleep blood pressure effectively, there are still many potential problems behind it, especially for patients with type 2 diabetes, chronic kidney disease, sleep apnea syndrome and so on. This article reviews the research progress and clinical significance of bedtime hypertension treatment.

**【Key words】** Bedtime hypertension treatment; Asleep blood pressure; Ambulatory blood pressure monitoring; Cardiovascular disease

生理状态下, 正常人的血压具有晨间血压升高, 餐后小幅度下降, 夜间休息时明显下降的节律特点。而在病理条件下, 血压的昼夜节律可能被破坏。根据睡眠血压的下降率, 即  $100 \times [(清醒血压均值 - 睡眠血压均值) / 清醒血压均值]$ , 可将患者分为: 极端勺型 (睡眠期相对血压下降  $\geq 20\%$ )、勺型 ( $10\% \leq$  睡眠期相对血压下降  $< 20\%$ )、非勺型 (睡眠期相对血压下降  $< 10\%$ ) 以及反勺型或上升型 (睡眠时血压高于清醒时血压)<sup>[1]</sup>, 其中后两型为非勺型血压。有研究表明, 夜间血压水平和上升型血压模式与总心血管事件发生率独立相关, 特别是对于心力衰竭; 夜间高血压会显著增加心力衰竭的风险<sup>[2]</sup>。同时, 非勺型血压是多种疾病的危险因素, 会增加大脑、肾脏等靶器官损伤的

风险, 而将血压昼夜节律模式转为勺型模式 (正常化), 可显著降低血浆纤维蛋白原和尿蛋白排泄<sup>[3]</sup>。

诊室随机血压曾在很长一段时间被用于高血压诊断及治疗效果评估<sup>[4]</sup>, 但这种血压测量存在很大的局限性: 仅代表即时血压, 难以体现昼夜血压节律; “白大衣”效应、环境影响、仪器和技术误差等偶然因素影响大<sup>[1]</sup>; 最重要的是, 缺失夜间睡眠血压, 血压模式的潜在风险可能被忽略。

动态血压监测 (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) 可进行睡眠血压监测, 纠正传统血压测量的不足, 详细评估患者的昼夜血压节律。以此为基础已发表了多项研究结果, 促进了睡眠高血压治疗研究的不断进展, 其临床意义也更加深刻。

## 1 睡眠高血压治疗的相关研究

### 1.1 HOPE 亚试验

为评价雷米普利对 24 小时血压,尤其是夜间血压的影响,HOPE 亚试验针对 38 例周围血管疾病患者在治疗前和治疗 1 年后进行 24 小时 ABPM。

与安慰剂组相比,雷米普利组的 24 小时动态血压(ambulatory blood pressure, ABP)显著降低( $10/4$  mm Hg,  $P=0.03$ )( $1$  mm Hg =  $0.133\ 3$  kPa)。雷米普利治疗后夜间血压明显下降( $17/8$  mm Hg,  $P<0.001$ )。基线时,雷米普利组与安慰剂组的平均动脉压夜昼比值无明显差异。1 年后,雷米普利组的平均动脉压夜昼比值明显低于安慰剂组( $0.82\pm0.06$  vs  $0.89\pm0.07$ ,  $P<0.01$ )<sup>[5]</sup>。在每天睡前服用一次雷米普利的治疗期间,ABP 相比诊室血压监测,血压下降更显著,特别是晚上<sup>[5]</sup>。

笔者推测 HOPE 研究中,雷米普利对心血管发病率和死亡率的显著降低在很大程度上与改变血压模式有关,尤其与夜间血压的降低有关。

### 1.2 Syst-Eur 试验

1989 年欧洲收缩期高血压研究(Syst-Eur)旨在调查积极降压治疗能否减少单纯收缩期高血压的心血管并发症<sup>[6-7]</sup>。

在 Syst-Eur 中,积极治疗组首先睡前服用起始剂量的尼群地平,后根据降压需要可联合使用依那普利(夜间服用)、氢氯噻嗪或增加各类药物剂量;而安慰剂组使用与治疗药物相对应的安慰剂,并在必要时联合使用及加量,且给药时间与治疗组类似。每 3 个月随访一次,比较各组患者终点事件的发生情况<sup>[6-7]</sup>。

试验结果显示:在患有单纯收缩期高血压的老年患者中,睡前以尼群地平为基础抗高血压药治疗可降低心血管并发症的发生率;每有 1 000 例患者进行 5 年治疗,即可预防 29 次卒中或 53 个主要心血管终点事件。相比正常的勺型血压模式,非勺型更易发生卒中和心肌梗死<sup>[6]</sup>。治疗组的高血压患者中,睡前给药减少了非勺型血压模式的发生率。

### 1.3 MAPEC 试验

2007 年,为探究睡前服用抗高血压药是否具有更好的血压控制和降低心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)风险的效果,ABPM 在心血管事件预测中的应用研究(MAPEC)被设计出来<sup>[1,8-9]</sup>。

MAPEC 研究最终纳入 2 156 例高血压患者(男 1 044 例,女 1 112 例),年龄( $55.6\pm13.6$ )岁<sup>[7]</sup>,随机分配到晨起服药组(1 084 例)和睡前服药组(1 072 例)。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、钙通道阻滞剂、 $\beta$  受体阻滞剂以及利尿剂均可作为一线药物单独或联

合使用。患者入组前及以后每年均接受 ABPM、诊室血压等测量,如有调整治疗,则每 3 个月评估一次。

MAPEC 试验对睡眠高血压治疗的研究更具针对性。首次证明,与晨起服药相比,睡前服药不仅降低睡眠血压均值和非勺型血压的患病率,使其更接近于勺型血压模式,还显著降低 CVD 的风险<sup>[9]</sup>。

### 1.4 Hygia 时间疗法试验

2019 年,Hygia 时间疗法试验的相关结果进一步证实睡前治疗可更好地减少 CVD。共有 19 084 例高血压患者入选(男 10 614 例,女 8 470 例),年龄( $60.5\pm13.7$ )岁。按照 1:1 随机入组,分别于入组时和随后至少每年行 1 次 48 小时 ABPM<sup>[10-11]</sup>。

平均随访 6.3 年,有 1 752 例发生 CVD 死亡、心肌梗死、冠状动脉血运重建、心力衰竭或卒中等主要心血管不良事件。在调整年龄、性别、2 型糖尿病以及既往心血管事件等因素后,发现睡前治疗比晨起治疗具有更低的主要不良心血管事件危害比( $0.50\sim0.61$ ,  $P<0.001$ ),同时在 CVD 死亡( $0.34\sim0.56$ ,  $P<0.001$ )、心肌梗死( $0.52\sim0.84$ ,  $P<0.001$ )、冠状动脉血运重建( $0.47\sim0.75$ ,  $P<0.001$ )、心力衰竭( $0.49\sim0.70$ ,  $P<0.001$ )和卒中( $0.41\sim0.63$ ,  $P<0.001$ )等心血管事件各组成部分中,危害比同样较低<sup>[10-11]</sup>。

## 2 睡眠高血压治疗的临床价值

### 2.1 睡眠 ABP 是慢性肾脏病的独立预后指标

为进一步比较诊室血压和 ABP 对慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的预后价值,探究睡前服药引起的睡眠血压的下降是否可降低 CKD 风险, Hermida 等<sup>[12]</sup>前瞻性地评估了 2 763 例(男 1 343 例,女 1 420 例)无 CKD 的个体,年龄( $51.5\pm14.3$ )岁,于起始时和此后至少每年行 1 次 48 小时 ABPM,得出准确的个性化的清醒和睡眠平均血压。

研究发现,在约 5.9 年的随访研究中,404 例参与者患上 CKD;在调整了年龄、糖尿病、既往心血管事件和高血压治疗时间等因素后,发现平均睡眠收缩压是 CKD 最重要的预测因子,而平均诊室血压、平均清醒血压或 48 小时 ABP 均无明显预测价值。进一步分析发现,平均睡眠收缩压标准差每下降 1,CKD 的风险降低 27%,与平均临床血压或清醒 ABP 的变化无关<sup>[12]</sup>。总之,睡眠血压是 CKD 的一个非常显著的独立预后指标。加强睡眠血压控制并进行 ABPM 评估可能是降低 CKD 风险的重要方法。

### 2.2 睡眠高血压治疗对 CKD 患者血压的影响

在 CKD 患者中,高血压的患病率很高,且随肾功能的下降而升高。多项研究结果表明,睡眠血压下降是降低心脑血管风险的重要独立预测因子,而对于 CKD 患者的高血压,睡前服用抗高血压药效果最好<sup>[13]</sup>。

Hygia 研究纳入 2 659 例 CKD 伴高血压的患者, 1 213 例选择在睡前服药。研究结果显示: 一方面, 相比晨起时服药的患者, 睡前服药的睡眠收缩压/舒张压均值明显下降 ( $P < 0.001$ ), 睡眠期相对血压下降更显著 ( $P < 0.001$ ), 非勺型血压明显减少; 另一方面, 睡前服药 ABP 得到控制的可能性更大, 需要的抗高血压药更少<sup>[13]</sup>。除此之外, CKD 伴高血压患者的睡前降压治疗可显著降低尿白蛋白排泄量<sup>[14]</sup>、左心室重量<sup>[15]</sup>, 这对改善患者预后是一个积极的信号。

### 2.3 睡眠高血压治疗降低新发 2 型糖尿病的风险

Hermida 等<sup>[16]</sup>将睡前与晨起服用抗高血压药进行比较, 以探究二者对于降低高血压患者新发糖尿病风险的效果。该研究纳入 2 012 例(男 976 例, 女 1 036 例)无糖尿病高血压患者, 年龄 ( $52.7 \pm 13.6$ ) 岁, 后随访新发糖尿病的情况。

在约 5.9 年的随访期间, 171 例新发 2 型糖尿病。睡前治疗组中, 睡眠血压均值明显降低, 睡眠期相对血压下降幅度更大, 非勺型血压模式发生率降低 (32% vs 52%,  $P < 0.001$ ); 患者新发糖尿病的风险明显降低 (4.8% vs 12.1%,  $P < 0.001$ ), 睡前服用 ACEI、ARB 及  $\beta$  受体阻滞剂获益更大<sup>[16]</sup>。

### 2.4 高血压治疗时间对 2 型糖尿病患者 ABP 及代谢的影响

糖尿病患者中非勺型血压的患病率很高。有学者利用 48 小时 ABPM, 就高血压的用药时间对高血压合并 2 型糖尿病患者的血压及代谢的影响进行了研究。研究涉及 Hygia 项目中的 2 429 例高血压合并 2 型糖尿病的患者(男 1 465 例, 女 964 例), 年龄为 ( $65.9 \pm 10.6$ ) 岁, 其中晨起治疗组 1 176 例, 睡前治疗组 1 253 例<sup>[17]</sup>。

睡前治疗组与晨起治疗组相比, 患代谢综合征和 CKD 的可能性较低; 白蛋白/肌酐、葡萄糖、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇明显降低; 预估的肾小球滤过率和高密度脂蛋白胆固醇较高。此外, 睡前治疗组中, 睡前服用所有抗高血压药可使空腹血糖、血肌酐、尿酸以及蛋白尿和 CKD 的患病率最低。

睡前治疗组的睡眠血压的降幅明显增加 ( $P < 0.001$ )。进一步比较非勺型血压的患病率, 晨起治疗组为 68.6%, 睡前治疗组为 55.8% ( $P < 0.001$ ), 睡前服用所有药物组为 49.7% ( $P < 0.001$ )。CVD 发生率方面, 晨起治疗组为 23.6%, 睡前治疗组为 20.0%, 睡前服用所有药物组为 12.2% ( $P < 0.001$ )。与晨起治疗组相比, 睡前治疗组患者 ABP 得到妥善控制的可能性更高 ( $P < 0.001$ ), 且达标所需的抗高血压药数量更少 ( $P < 0.001$ )<sup>[17]</sup>。睡前治疗组睡眠血压控制更好, CVD 风险更低<sup>[18]</sup>, 代谢得到改善。在避免夜间低血压的基础上进行睡眠高血压药物治疗结合 ABPM 是 2 型糖

尿病合并高血压的首选治疗方案。

### 2.5 高血压时序疗法对阻塞性睡眠呼吸暂停患者高血压的治疗效果

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是高血压重要的继发性病因, 会引起患者睡眠碎片化、间歇性缺氧进而引起交感神经兴奋、全身炎症反应、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和内皮细胞功能受损等病理生理反应, 最终导致夜间高血压的发生<sup>[19-20]</sup>。因此夜间高血压在 OSA 中尤为普遍。有学者提出研究: 中重度 OSA 伴高血压患者接受培哚普利治疗, 睡前或晨起服药各 6 周; 随后在培哚普利的基础上加用持续气道正压通气治疗 8 周; 使用 24 小时 ABPM 监测睡眠收缩压, 进一步分析治疗效果<sup>[21]</sup>。

78 例患者完成了完整治疗阶段。睡前给药 ( $-6.9$  mm Hg) 和晨起给药 ( $-8.0$  mm Hg), 睡眠收缩压均较基线显著降低, 但无显著差异 (差值 1.1 mm Hg, 95% CI 0.3~2.5)。然而, 晨起给药 ( $-9.8$  mm Hg) 比睡前给药 ( $-8.0$  mm Hg) 降低清醒收缩压的幅度更大 (差值 1.8 mm Hg, 95% CI 1.1~2.5)。在使用持续气道正压通气后, 睡眠收缩压进一步降低, 但降幅相似 (睡前给药:  $-3.2$  mm Hg, 95% CI  $-5.1 \sim -1.3$ ; 晨起给药:  $-3.3$  mm Hg, 95% CI  $-5.2 \sim -1.5$ )<sup>[21]</sup>。

因此, 研究结果更支持 OSA 的降压治疗应晨起服药。

### 3 睡眠高血压治疗面临的问题

睡眠高血压治疗的效果在某些疾病中尚有争议。如针对 OSA 患者, 睡眠高血压治疗并无优势。

青光眼、非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) 与全身血压情况关系密切。正常眼压性青光眼的主要病理生理机制是视神经乳头的灌注不足<sup>[22-23]</sup>。夜间血压下降 10% 以上是视野丧失的危险因素; 动脉血压正常而夜间血压下降 >20% 的青光眼患者, 其视野恶化的风险很高。在 Hermida 等<sup>[10]</sup>的研究中, 高血压睡前治疗组中有 62.5% 的勺型血压患者, 而晨起治疗组中为 49.7% ( $P < 0.001$ ), 这说明睡眠高血压治疗有可能增加青光眼视野恶化的风险。NAION 是第二常见的视神经病变, 确切的发病机制仍未知, 但夜间低血压同样是其主要的危险因素之一。尽管使用睡眠高血压治疗可使许多患者受益于 CVD 的减少, 但在青光眼或 NAION 的患者中, 睡前治疗可能会导致严重的视力丧失<sup>[24]</sup>。

在今后的研究中, 以下问题仍需进一步明确: (1) 睡眠高血压治疗的适应证范围及在更多复杂患者群体中的治疗意义; (2) 睡眠高血压治疗的药物剂量与夜间低血压的关系; (3) 明确睡眠高血压治疗是否受

到种族因素的影响。

#### 4 睡眠高血压治疗的思考

少数专家对 Hygia 试验的数据真实性、可行性等方面提出质疑<sup>[25-26]</sup>,且认为对于深夜低血压的患者可能是危险的。夜间过度降压可能增加冠心病患者的局部缺血风险,并有导致无症状性脑梗死的风险,在老年患者中尤为严重。此外,与晨起服药相比,睡前服药的依从性会显著降低<sup>[25-26]</sup>。

而以往研究证据表明:睡前服药可明显降低睡眠血压,增加睡眠期相对血压下降的幅度,使血压模式更趋于勺型,进而明显改善 ABP,有效降低 CVD 风险。以上积极效果,在 ACEI、ARB、 $\beta$  受体阻滞剂、钙通道阻滞剂以及利尿剂类药物中均有所证实。除此之外,在高血压患者中,睡眠高血压治疗可明显减少新发 CKD 或糖尿病的风险;对于已合并 CKD 或糖尿病的患者,可明显改善其预后。

总之,虽然睡眠高血压治疗对于单纯高血压患者、高血压合并 CKD 或高血压合并糖尿病的患者利大于弊,但其在有效性及适应证等方面仍需进一步研究明确。

#### 参 考 文 献

- [1] Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study[J]. *Chronobiol Int*, 2007, 24(4): 749-775.
- [2] Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study [J]. *Circulation*, 2020, 142(19): 1810-1820.
- [3] Pickering TG. Should we be evaluating blood pressure dipping status in clinical practice?[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2005, 7(3): 178-182.
- [4] Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans; a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research[J]. *Circulation*, 2005, 111(5): 697-716.
- [5] Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy [J]. *Hypertension*, 2001, 38(6): E28-E32.
- [6] 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 [J]. *Lancet*, 1997, 350(9080): 757-764.
- [7] Amery A, Birkenhäger W, Bulpitt CJ, et al. Syst-Eur. A multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: objectives, protocol, and organization[J]. *Aging (Milano)*, 1991, 3(3): 287-302.
- [8] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study[J]. *Chronobiol Int*, 2010, 27(8): 1629-1651.
- [9] Portaluppi F, Smolensky MH. Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study [J]. *Chronobiol Int*, 2010, 27(8): 1652-1667.
- [10] Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(48): 4565-4576.
- [11] Hermida RC, Crespo JJ, Otero A, et al. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(47): 4159-4171.
- [12] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Sleep-time ambulatory BP is an independent prognostic marker of CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2802-2811.
- [13] Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, et al. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(6): 1160-1167.
- [14] Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(6): 908-917.
- [15] Wang C, Zhang J, Liu X, et al. Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, 15(1): 48-54.
- [16] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes: a randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(2): 255-265.
- [17] Moyá A, Crespo JJ, Ayala DE, et al. Effects of time-of-day of hypertension treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes [J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30(1-2): 116-131.
- [18] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1270-1276.
- [19] Crinion SJ, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea as a cause of nocturnal nondipping blood pressure: recent evidence regarding clinical importance and underlying mechanisms [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(1): 1601818.
- [20] Cuspidi C, Tadic M, Sala C, et al. Blood pressure non-dipping and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1367.
- [21] Serinel Y, Yee BJ, Grunstein RR, et al. Chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea (CHOSA): a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial [J]. *Thorax*, 2017, 72(6): 550-558.
- [22] Bowe A, Grünig M, Schubert J, et al. Circadian variation in arterial blood pressure and glaucomatous optic neuropathy—A systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(9): 1077-1082.
- [23] Pillunat KR, Spoerl E, Jasper C, et al. Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma [J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(8): e621-e626.
- [24] Sánchez-Sánchez C, López-Caballero C, Contreras I, et al. Is bedtime treatment appropriate for all hypertensive patients? [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(16): 1604.
- [25] Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, et al. Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project [J]. *Blood Press*, 2020, 29(3): 135-136.
- [26] Machado AP. Blood pressure medication should be routinely dosed at bedtime. An internist's critical appraisal of the editorial by Rainhold Kreutz et al. (2020). Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Pressure*. 29(3): 135-136 [J]. *Chronobiol Int*, 2020, 37(5): 767-770.

收稿日期: 2021-02-04