

# FORMATION CONTINUE

Un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant

## L'importance de la diminution de la pression artérielle nocturne

**La pression artérielle nocturne est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant et un meilleur indicateur d'atteinte d'organes cibles que la pression artérielle moyenne sur 24 heures ou la pression artérielle diurne. La perte du rythme tensionnel circadien avec une baisse physiologique de la pression la nuit a aussi un impact négatif sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire. A l'heure actuelle, il y a encore peu d'évidence qu'une baisse thérapeutique de la pression artérielle nocturne réduise les événements cardiovasculaires. Il faudra attendre les résultats d'études sur la chronothérapie visant à restaurer un rythme circadien avec «dipping» nocturne normal qui sont en cours.**

Le rythme circadien de la pression artérielle (PA) est connu depuis maintenant plus de 50 ans: une élévation rapide de la PA le matin au lever, un plateau l'après-midi et une importante chute de la PA pendant le sommeil appelé le dipping nocturne (1). La baisse nocturne physiologique est de 10% à 20% de la PA moyenne diurne. L'introduction de la mesure ambulatoire de la PA (MAPA) a permis d'identifier l'importance pronostique de la PA nocturne (2-4). L'évaluation de la PA nocturne est par ailleurs l'une des indications retenues par les guidelines européennes à réaliser une MAPA (5). Cet examen permet aussi de détecter les patients avec une hypertension masquée, qui est définie comme une PA normale chez le médecin mais une hypertension hors du cabinet médical (5).

### L'hypertension nocturne: définition et valeur pronostique

L'hypertension nocturne est définie par une PA nocturne  $\geq 120/70$  mmHg indépendamment de la valeur de la PA mesurée au cabinet ou de la PA ambulatoire diurne (5, 6). L'hyperten-



**Dr Philippe Braconnier**  
Lausanne

sion nocturne augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique, de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale chronique (IRC) et de mort subite (7-11). Dans une étude incluant 23 865 patients hypertendus traités, une PA systolique augmentée de 10 mmHg entraînait une augmentation du risque de 16% (hazard ratio [HR]: 1,16) pour la mortalité globale et de 19% (HR: 1,19) pour les événements cardio-vasculaires (CV) (2). A noter que la PA de nuit avait une valeur pronostique supérieure à la PA du jour. En effet, la PA durant le sommeil est un meilleur facteur pronostique d'événements CV et de l'atteinte d'organes cibles que la PA diurne ou la PA moyenne sur 24h (12,13). Chez la personne âgée, l'hypertension nocturne est associée à des troubles cognitifs, à l'atrophie cérébrale et à la présence de lésions cérébrales ischémiques asymptomatiques sur imagerie par résonance magnétique (14, 15).

L'hypertension nocturne isolée, dont la prévalence est estimée entre 6 et 21% (16), correspond à une PA nocturne  $\geq 120/70$  mmHg avec une PA diurne normale ( $< 135/85$  mmHg) sur MAPA (17). Une analyse du registre IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes) a montré qu'en comparaison à des sujets

normotendus, l'hypertension nocturne isolée est aussi associée à un risque augmenté d'événements CV de 48% (hazard ratio 1.48 [intervalle de confiance à 95 %: 1.03–2.12], P = 0.034) (18).

### Le rythme circadien de la pression artérielle: définition et valeur pronostique

Le concept de «dipping» a été introduit en 1988 par O'Brien qui a relevé pour la première fois que des patients hypertendus qui ne baissaient pas leur PA la nuit avaient une prévalence accrue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (19).

Actuellement, le dipping nocturne de la PA est définie de la manière suivante (5):

► Dipping nocturne de la PA (%):  $(1 - \text{PA moyenne nocturne} / \text{PA moyenne diurne}) \times 100$

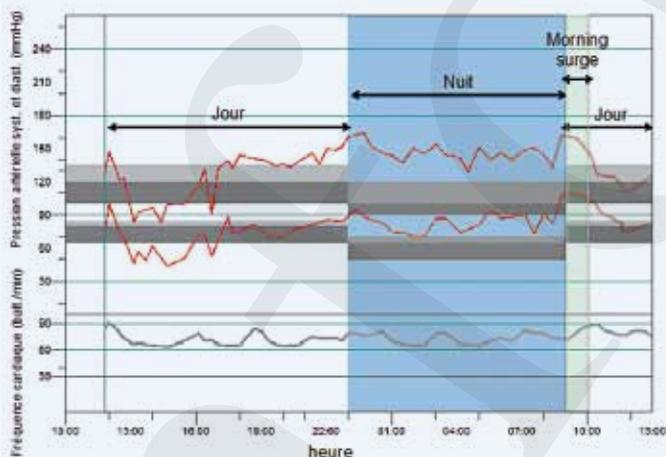
Sur base des différents phénotypes de dipping nocturne de la PA, on peut faire une classification de 4 sous-groupes: dipper normal, dipper extrême, non-dipper et reverse-dipper (tableau 1). Dans la cohorte « Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension » (ABC-H) (20) qui a inclus 17 312 patients de 3 continents la PA nocturne était un facteur de risque indépendant pour la morbidité et mortalité CV ainsi que la mortalité globale (tableau 1). Les « non-dippers », après ajustement pour la PA systolique de 24h, avaient un risque augmenté de 57 % de mortalité CV par rapport aux patients avec un dipping normal. Les « reverse-dippers », c'est à dire les patients dont la PA est plus élevée la nuit que la journée, avaient le plus mauvais pronostic avec un risque majoré de 57 % pour un événement coronarien et de 89 % pour un AVC ischémique (figure 1). Les patients avec une hypertension résistante (13), un diabète (21), une IRC (22) ou un syndrome d'apnées de sommeil (23) sont les plus à risque d'être des « non-dippers ».

Même chez des sujets normotendus, le profil « non-dipper » est associé au développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche et d'une augmentation de la mortalité CV (24,25). En outre, les phénotypes « non-dippers » et « reverse-dippers » sont associés à l'apparition d'une microalbuminurie chez de jeunes patients diabétiques de type 1 (26), à un déclin de la fonction de filtration glomérulaire (27) et chez les patients IRC à une augmentation de la mortalité et du risque de progression vers une insuffisance rénale terminale (28). A noter que chez les personnes âgés, le phénotype « extrême-dipper » augmente le risque d'AVC et de troubles cognitifs (29–31).

### Physiopathologie de la PA nocturne

La pression nocturne dépend de nombreux facteurs dont le volume circulant à cause d'une diminution du débit cardiaque la nuit et de la structure vasculaire dont la résistance est normalement réduite (32). Le phénomène de « non-dipper » de la PA nocturne pourrait donc être un mécanisme compensatoire chez des patients avec une rétention sodique pour maintenir une balance sodée adé-

**FIG. 1** Exemple de «Reverse-dipper» sur une mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h



Exemple de mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 h chez un homme de 65 ans caractéristique d'un « reverse-dipping » avec hypertension nocturne isolée. La PA moyenne diurne est normale à 125/70 mmHg (PA moyenne: 82 mmHg). Par contre, la PA moyenne nocturne est élevée à 146/83 mmHg (PA moyenne: 96 mmHg). A noter, la montée rapide de la PA au lever correspondant au « morning surge ».

quate. En effet, il a été montré que l'administration de diurétiques ou l'adaptation d'un régime pauvre en sel permet de rétablir un phénomène de dipping normal (33,34). Une autre classe d'anti-hypertenseurs (AHT) ayant montré un effet sur le dipping sont les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ce qui traduit une activation anormale du SRAA la nuit chez certains patients avec une hypertension nocturne (35,36). Dans une analyse de patients avec une hypertension résistante, la dénervation rénale a réduite de manière significative la PA nocturne ce qui indique également un rôle de l'activité nerveuse sympathique dans l'hypertension nocturne, probablement par une augmentation des résistances vasculaires périphériques (37). L'absence de dipping dans la pré-éclampsie ou le syndrome d'apnées du sommeil qui se caractérise également par une perturbation du rythme circadien semble aussi être liée à une augmentation de l'activité sympathique (38).

### Principes de chronothérapie

Le traitement AHT doit viser un contrôle circadien de la PA et une prescription adaptée au patient afin de favoriser la persistance au traitement. En général, la prise matinale d'AHT couvrant le nyctémère est recommandée. Il existe cependant des données d'études qui pourraient soutenir le concept de chronothérapie, défini comme

**TAB. 1** Classification et valeur pronostique du dipping nocturne

Type de dipping	% de dipping nocturne de la pression artérielle	Prévalence	Mortalité globale	Mortalité CV	Événement CV
Dipper normal	> 10 % et ≤ 20 %	27–54 %	–	–	–
Extrême-dipper	> 20 %	4–20 %	–	–	–
Non-dipper	> 0 % et ≤ 10 %	32–46 %	–	++	++
Reverse-dipper	≤ 0 %	5–19 %	+++	+++	+++

l'administration des AHT de telle manière à diminuer la PA sur 24 heures tout en préservant un dipping normal (39). Pour cette raison, plusieurs auteurs et les recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) de 2013 ont suggéré d'administrer un ou tous les AHT le soir dans le but d'améliorer le profil de dipping nocturne et de prévenir le « early morning surge », c'est à dire la montée rapide de la PA au lever le matin qui est aussi associée à des événements CV (40).

On sait que l'administration d'AHT le soir peut convertir des patients « non-dippers » en « dippers » (39, 41). Une revue Cochrane de 2011 incluant 21 études avec 1993 patients a montré que l'administration d'AHT le soir comparé à une prise au matin fait baisser de manière significative la PA nocturne et la PA moyenne sur 24 heures (42).

Une étude espagnole publiée sous l'acronyme MAPEC (Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares) en 2010 a été la première étude prospective randomisée comparant une prise de tous les AHT le matin par rapport à la prise d'au moins un AHT le soir (43). Un total de 2156 patients hypertendus a été inclus avec un suivi médian de 5.6 ans. La PA systolique nocturne était significativement plus basse ( $110.9 \pm 13.9$  versus  $116.1 \pm 17.9$  mmHg,  $P < 0.001$ ) et la prévalence de « non-dippers » réduite (34 % versus 62 %,  $p < 0.001$ ) dans le groupe recevant au moins un AHT le soir. La PA moyenne ambulatoire était contrôlée ( $< 135/85$  mmHg) chez 62.2 % de patients dans le groupe ayant pris un AHT le soir par rapport à 52.8 % de patients dans le groupe de traitement le matin ( $P < 0.001$ ). D'autre part, les événements CV majeurs (décès CV, infarctus du myocarde, AVC ischémiques ou hémorragiques) étaient significativement réduits en cas de prise d'au moins un AHT le soir (hazard ratio 0.33 [95 % CI 0.19–0.55];  $P < 0.001$ ). L'étude dont les résultats sont spectaculaires présente néanmoins plusieurs limitations, notamment un nombre restreint d'événements, un caractère monocentrique et l'absence de double aveugle. Des résultats similaires ont été confirmés dans deux études de sous-groupes de la cohorte MAPEC, une sur 448 sujets avec un diabète (44) et la deuxième chez 661 patients avec IRC (45).

Actuellement plusieurs études randomisées à plus grande échelle sont en cours afin de confirmer ces résultats prometteurs (46), notamment l'étude espagnole multicentrique HYGIA incluant plus de 18000 patients et dont les résultats sont attendus en décembre 2020 (47). Les résultats du groupe MAPEC sont encourageants, mais il n'est pas sûr que l'effet bénéfique persiste dans la population générale, car on sait que l'adhérence diminue avec deux prises par jour en particulier le soir (48) et que la prise matinale d'un traitement est mieux suivie qu'une prise vespérale avec une différence de l'ordre de 15 à 20 % (49).

Il y a par ailleurs des risques théoriques d'administrer un AHT plutôt le soir que le matin, en particulier chez les patients avec un dipping nocturne typique où la PA peut chuter de manière excessive. Il a été démontré que l'hypotension nocturne réduit le flux sanguin au niveau du nerf optique chez certains patients vulnérables ce qui peut précipiter une neuropathie optique ischémique antérieure (50, 51) ou induire des lésions dégénératives du nerf optique chez des patients avec un glaucome à angle ouvert (52).

## Conclusion

La MAPA permet le diagnostic d'une HTA nocturne et permet une meilleure estimation du risque. Son diagnostic doit faire évoquer des facteurs de risques ou des maladies associées. Le traitement d'une hypertension nocturne par le médecin reste pour l'instant un choix individuel basé sur les caractéristiques des patients et des recommandations d'experts plus que sur des évidences solides.

## Take-Home Message

- ◆ La mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h permet de diagnostiquer une hypertension masquée, une hypertension nocturne isolée et de calculer le dipping
- ◆ L'hypertension nocturne isolée est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant qui a une valeur pronostique sur la mortalité et la survenue d'événements cardio-vasculaires plus élevée que d'autres mesures de la pression artérielle
- ◆ Le non-dipping ou le reverse-dipping doivent faire évoquer des conditions comme l'insuffisance rénale chronique, le diabète et le syndrome d'apnées du sommeil
- ◆ L'administration d'au moins un antihypertenseur le soir pourrait restaurer un dipping normal et réduire le risque cardio-vasculaire
- ◆ Des études sur la chronothérapie sont en train d'être réalisées

**Dr Philippe Braconnier**

**Dr Valentina Forni Ognà**

**Dr Grégoire Wuerzner**

**Pr Michel Burnier**

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois  
Service de Néphrologie et Hypertension,  
Rue du Bugnon 17, 1011 Lausanne  
philippe.braconnier@chuv.ch

**+ Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Références:

1. Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Wesseling KH, van Montfrans GA. Circadian profile of systemic hemodynamics. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1995 Jul;26(1):55-9.
2. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2011 Jan;57(1):3-10.
3. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2407-15.
4. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2005 Jul;46(1):156-61.
5. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731-1768.
6. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013 Oct;31(10):1925-38.
7. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. 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 Apr 12;111(14):1777-83.
8. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2007 Oct 6;370(9594):1219-29.
9. Hoshida S, Ishikawa J, Eguchi K, Ojima T, Shimada K, Kario K. Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well-controlled self-measured home blood pressure. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2007 Feb;30(2):143-9.
10. Komori T, Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J, Hoshida S, Shimada K, et al. Factors associated with incident ischemic stroke in hospitalized heart failure patients: a pilot study. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2008 Feb;31(2):289-94.
11. Yano Y, Hoshida S, Shimizu M, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, et al. Association of home and ambulatory blood pressure changes with changes in cardiovascular biomarkers during antihypertensive treatment. *Am J Hypertens*. 2012 Mar;25(3):306-12.
12. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyl M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2007 Jun;49(6):1235-41.
13. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008 Jan;51(1):55-61.
14. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008 Aug;26(8):1636-41.
15. Yano Y, Inokuchi T, Hoshida S, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high nocturnal blood pressure level in treated elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2011 Mar;24(3):285-91.
16. Li Y, Wang J-G. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2013 Feb;61(2):278-83.
17. Li Y, Staessen JA, Lu L, Li L-H, Wang G-L, Wang J-G. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2007 Aug;50(2):333-9.
18. Fan H-Q, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*. 2010 Oct;28(10):2036-45.
19. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet Lond Engl*. 1988 Aug 13;2(8607):397.
20. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2016 Apr;67(4):693-700.
21. Sturrock ND, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2000 May;17(5):360-4.
22. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2009 Jan;53(1):20-7.
23. Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2010 Sep;33(9):867-71.
24. Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens*. 2003 Jun;16(6):434-8.
25. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002 Nov;20(11):2183-9.
26. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):797-805.
27. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med*. 2006 Apr 24;166(8):846-52.
28. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006 Apr;69(7):1175-80.
29. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2001 Oct;38(4):852-7.
30. 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. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1996 Jan;27(1):130-5.
31. Kario K, Pickering TG. Blood pressure variability in elderly patients. *Lancet Lond Engl*. 2000 May 6;355(9215):1645-6.
32. Kario K. Perfect 24-h management of hypertension: clinical relevance and perspectives. *J Hum Hypertens*. 2017 Apr;31(4):231-43.
33. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1859-62.
34. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1999 Oct 12;100(15):1635-8.
35. Polónia J, Diogo D, Caupers P, Damasceno A. Influence of two doses of irbesartan on non-dipper circadian blood pressure rhythm in salt-sensitive black hypertensives under high salt diet. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003 Jul;42(1):98-104.
36. 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*. 2010 Aug;15(4):173-80.
37. Kario K, Bhatt DL, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Bakris GL. Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure: Insights From SYMPLICITY HTN-3 and SYMPLICITY HTN-Japan. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2015 Dec;66(6):1130-7.
38. Metsaers WP, Ganzvoort W, Karemaker JM, Rang S, Wolf H. Increased sympathetic activity present in early hypertensive pregnancy is not lowered by plasma volume expansion. *Hypertens Pregnancy*. 2006;25(3):143-57.
39. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverses the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008 Jan;51(1):69-76.
40. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1:S11-66.
41. Minutolo R, Gabbaï FB, Borrelli S, Scigliano R, Trucillo P, Baldanza D, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2007 Dec;50(6):908-17.
42. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD004184.
43. 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 Sep;27(8):1629-51.
44. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1270-6.
45. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Dec;22(12):2313-21.
46. 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 Conn*. 2014 Feb;16(2):115-21.
47. Hermida RC. Sleep-time ambulatory blood pressure as a prognostic marker of vascular and other risks and therapeutic target for prevention by hypertension chronotherapy: Rationale and design of the Hygia Project. *Chronobiol Int*. 2016;33(7):906-36.
48. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*. 1989 Jun 9;261(22):3273-7.
49. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1114-7.
50. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol*. 1994 May 15;117(5):603-24.
51. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999 Dec;10(6):474-82.
52. Krasinska B, Karolczak-Kulesza M, Krasiński Z, Pawlaczyk-Gabriel K, Lopatka P, Gluszek J, et al. Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press*. 2012 Aug;21(4):240-8.