

Le moment d'administration des antihypertenseurs a-t-il une influence significative sur la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique?

Annie Charbonneau et Jasmine Mian

Titre : Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2313-21¹.

Auteurs : Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR.

Commanditaires : Les auteurs citent plusieurs organismes publics espagnols, tels que le ministère de la Science et de l'Innovation, le ministère présidentiel des Relations institutionnelles et de l'Administration publique, le ministère de l'Économie et de l'Industrie ainsi que le vice-rectorat de l'Université de Vigo.

Cadre de l'étude : Cette étude unicentrique ne mentionne pas le lieu spécifique où s'est déroulée l'étude. Cependant, les chercheurs sont associés aux laboratoires de Bio-ingénierie et Chronobiologie de l'Université de Vigo en Espagne. La période de recrutement s'est échelonnée entre 2000 et 2007. Parmi les 695 patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion, 661 d'entre eux ont été inclus dans l'étude après avoir fourni un consentement éclairé.

Protocole de recherche : Étude prospective à répartition aléatoire, dont le protocole de recherche est ouvert pour les participants mais à l'aveugle pour les évaluateurs ne réalisant pas les évaluations cliniques et les analyses statistiques, avec groupe témoin sans placebo (protocole PROBE).

Patients : La population à l'étude devait répondre aux critères d'inclusion suivants : être hypertendue (diagnostic basé sur des critères « approuvés » de suivi ambulatoire de pression artérielle, c'est-à-dire une valeur moyenne de pression artérielle durant la période d'éveil $\geq 135/85$ mmHg ou $\geq 120/70$ mmHg durant la période de repos), avoir ≥ 18 ans et être atteinte d'insuffisance rénale chronique (définie par un taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m², la présence de microalbuminurie caractérisée par l'excrétion urinaire d'albumine ≥ 30 mg/24 h ou les deux lors d'au moins deux moments distincts séparés ≥ 3 mois)²⁻⁴.

Quant aux critères d'exclusion, ils consistaient en une grossesse, des antécédents d'abus de drogues ou d'alcool, un emploi de nuit, la présence d'antécédents médicaux suivants : SIDA, diabète de type I,

hypertension secondaire, maladies cardiovasculaires ou ses complications (angine instable, insuffisance cardiaque, arythmie potentiellement fatale, fibrillation auriculaire, insuffisance rénale terminale, rétinopathie de grade III-IV), une intolérance à la procédure de mesure par moniteur ambulatoire de la pression artérielle et une incapacité de se soumettre aux critères de l'étude.

Interventions : Les patients ont été répartis aléatoirement en fonction des classes d'inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et de bloqueurs des canaux calciques (BCC), ainsi que de la prise de leurs antihypertenseurs, c'est-à-dire au réveil pour le groupe témoin (n = 332) ou au moins l'un d'entre eux au coucher pour le groupe du coucher (n = 329). Chaque agent devait absolument être administré sur une base unique quotidienne. Après la répartition aléatoire ainsi que lors de chaque suivi, les valeurs de pression artérielle ambulatoires étaient mesurées à intervalles de 20 minutes entre 7 h et 23 h et toutes les 30 minutes pendant la nuit sur des périodes de 48 heures consécutives à l'aide d'un moniteur calibré. Avant d'entamer ladite période, les chercheurs obtenaient six valeurs cliniques consécutives de pression artérielle à l'aide d'un tensiomètre oscillométrique automatisé. Tous les sujets portaient un actigraphe au poignet dominant de façon à déterminer avec exactitude le cycle éveil-sommeil. De plus, un échantillon sanguin et urinaire a été prélevé dans un laps de temps de 24 heures lors de la semaine du suivi.

Chaque patient rencontrait les chercheurs annuellement ou dans les trois mois suivant tout changement apporté au régime antihypertenseur. Le suivi médian des participants était de 5,4 ans.

Annie Charbonneau, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne clinicienne associée en gériatrie, Hôpital Royal Victoria

Jasmine Mian, B.Pharm., DPH, pharmacienne clinicienne associée en gériatrie, Hôpital Royal Victoria

Points évalués : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'influence potentielle du moment d'administration des médicaments antihypertenseurs sur le risque cardiovasculaire des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Quant à la maîtrise de la pression artérielle nocturne, elle consistait en un objectif secondaire. L'issue primaire initialement définie par les auteurs comprenait les éléments composites de morbidité ou mortalité cardiovasculaires suivants : mortalité toutes causes confondues, infarctus du myocarde (IM), angine, revascularisation coronarienne, insuffisance cardiaque, occlusion artérielle des membres inférieurs, occlusion thrombotique de l'artère rétinienne, accident vasculaire cérébral (AVC) et ischémie cérébrale transitoire. De plus, l'autre issue primaire, ajoutée par les auteurs en cours de route, comportait le composite d'événements majeurs cardiovasculaires (décès cardiovasculaire, IM et AVC). L'issue secondaire prenait en compte chaque événement cardiovasculaire étudié sur une base individuelle.

Résultats : Les deux groupes de traitement étaient similaires quant à leurs caractéristiques de départ selon les auteurs. À la fin du suivi, aucune différence significative n'a été détectée entre les groupes concernant les classes et le nombre d'antihypertenseurs, excepté une utilisation statistiquement moins importante de diurétiques dans le groupe prenant ≥ 1 antihypertenseur au coucher. Les patients du groupe du coucher ont connu un ajustement du calcul du risque (ajustement qui a été fait selon la régression de Cox pour l'âge, le sexe et le diabète). Ainsi le risque d'incidence composite d'événements cardiovasculaires a significativement diminué (rapport de cotes [RC] ajusté 0,31, IC 95 % 0,21-0,46 $p < 0,001$) comparativement au groupe témoin. En outre, le groupe du coucher a démontré un abaissement significatif de l'issue composite de décès cardiovasculaire, IM et AVC (RC ajusté 0,28, IC 95 % 0,13-0,61 $p < 0,001$). Quant à la régulation de la pression artérielle nocturne, il y avait moins de patients « non dipper » (chute de la valeur de pression artérielle systolique < 10 % pendant la nuit) dans le groupe du coucher par rapport au groupe témoin (respectivement 41,0 % *versus* 71,1 %, $p < 0,001$)^{5,6}. La proportion de sujets ayant maîtrisé leur pression artérielle à la fois pendant les périodes d'éveil et de sommeil était significativement plus importante parmi les personnes prenant ≥ 1 agent antihypertenseur au coucher *versus* tous les agents pris au réveil (56,5 % *versus* 45,2 %, $p = 0,003$). Chaque diminution de 5 mmHg de la pression artérielle systolique dans le groupe du coucher était liée à une réduction significative de 14 % du risque cardiovasculaire (RC 0,86, IC 95 % 0,77-0,96 $p < 0,001$) alors que la tendance était non significative dans le groupe témoin

(RC 0,95, IC 95 % 0,87-1,04 $p = 0,247$). Finalement, la réduction de l'excrétion d'albumine n'était pas un prédicteur significatif de la survie ($p = 0,172$).

Conclusion : Les patients hypertendus et insuffisants rénaux chroniques prenant ≥ 1 antihypertenseur au coucher ont significativement démontré une meilleure stabilisation de leur pression artérielle et ont vu le risque cardiovasculaire considérablement abaissé comparativement aux patients prenant tous leurs antihypertenseurs au réveil.

Discussion

Hermida et son équipe ont publié plusieurs articles sur la chronothérapie de l'hypertension au cours des dernières années. En effet, la chronobiologie, soit la science de l'étude des rythmes biologiques, est en plein essor. La chronothérapie, quant à elle, consiste en l'application de ces concepts de façon à maximiser l'effet thérapeutique d'un médicament et à en diminuer les effets indésirables^{5,6,9}. Toutefois, son application en hypertension continue de susciter la controverse. Par exemple, bien que des données tirées de la littérature scientifique soulignent l'élévation de la pression artérielle nocturne dans la population insuffisante rénale chronique, ce qui contribue, par le fait même, à une augmentation significative du risque cardiovasculaire, il est rare que l'équipe soignante procède à la modification du moment d'administration des agents antihypertenseurs avant d'en ajouter un autre^{5,6,9}.

La présente étude a démontré que l'administration d'au moins un antihypertenseur au coucher, par rapport à la prise de tous les antihypertenseurs au réveil, résultait en une diminution significative du nombre total d'événements cardiovasculaires parmi les patients hypertendus avec insuffisance rénale chronique. Les patients du groupe du coucher avaient une plus grande incidence de profil « dipper », soit une diminution de la pression artérielle nocturne < 10 % (59,0 % dans le groupe du coucher *versus* 28,9 % dans le groupe témoin)^{5,6}. La pression artérielle ambulatoire au sein de chaque groupe durant le cycle d'éveil était plus basse à la fin de l'étude comparativement au commencement (respectivement 137/82 mmHg *versus* 129/77 mmHg au début et à la fin dans le groupe du coucher et 138/80 mmHg *versus* 128/66 mmHg dans le groupe témoin). Par contre, étonnamment, à la fin de l'étude, les valeurs en clinique étaient plus hautes que la cible canadienne actuellement recommandée (147/82 mmHg dans le groupe du coucher *vs* 147/81 mmHg dans le groupe témoin)⁹. Bien que l'objectif de l'étude ne consistait pas en l'atteinte de cibles de pression artérielle, nous pouvons constater hors de tout doute que l'abaissement de la pression artérielle ambulatoire a un effet significatif sur la réduction du risque cardiovasculaire. Il semble cependant y avoir un manque de corrélation entre les valeurs cliniques de pression

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?	
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?	OUI. La cohorte a été répartie aléatoirement entre chacun des deux groupes à l'étude. Les auteurs rapportent que la répartition aléatoire a été effectuée pour les antihypertenseurs suivants [classe des IECA : ramipril et spirapril, classe des ARA : valsartan, telmisartan et olmesartan et classe des BCC : amlodipine et nifédipine] de manière à équilibrer chaque agent dans chaque groupe. Ils passent cependant sous silence tout autre agent antihypertenseur.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?	Les auteurs mentionnent que les séries de valeurs de pression artérielle recueillies lors de chaque suivi n'étaient pas incluses dans l'analyse si $\geq 30\%$ des mesures étaient manquantes, s'il manquait des mesures s'échelonnant sur un intervalle > 2 heures, si le participant avait un cycle éveil-sommeil irrégulier durant la période de 48 heures consécutives ou finalement si le sujet avait une période de sommeil < 6 heures ou > 12 heures. Ainsi, nous ne savons pas si toutes les séries ont été compilées.
Le suivi des patients a-t-il été assuré jusqu'à la fin?	OUI. Dans le tableau des caractéristiques finales, le n de chaque groupe est le même que celui du départ. Nous en déduisons qu'aucun patient n'a quitté en cours de route.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. L'analyse des caractéristiques des patients de chaque groupe a été effectuée selon une intention de traiter.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?	NON concernant les patients, tout chercheur réalisant l'évaluation clinique lors de chaque suivi et tout chercheur assigné aux analyses statistiques. OUI pour tout autre évaluateur selon l'article.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI en ce qui a trait à l'ensemble des caractéristiques de départ présentées : l'âge, le sexe, le poids, l'indice de masse corporelle, les antécédents cardiovasculaires, la présence de tabagisme, de diabète et d'apnée du sommeil, les valeurs de laboratoire (glucose, créatinine, acide urique, bilan lipidique, hémoglobine, albumine et taux de filtration glomérulaire) et les valeurs ambulatoires de pression artérielle.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	INCONNU. Bien que nous disposions des données sur la répartition entre les groupes de certains agents pouvant contribuer à réduire le risque cardiovasculaire, tels que les antiplaquetaires et les statines, nous n'avons aucune donnée en ce qui a trait aux agents hypoglycémiant ²⁻⁴ . De plus, l'observance du traitement antihypertenseur ou des mesures non pharmacologiques n'a pas été rapportée lors des suivis. De plus, le protocole de recherche ouvert aurait pu très certainement influencer l'analyse des données.

Grille d'évaluation critique (suite)

Quels sont les résultats?	
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Lorsque la prise d'au moins un des antihypertenseurs a été déplacée du réveil au coucher pour les patients insuffisants rénaux chroniques hypertendus, il y a eu une réduction significative de la proportion de patients « non dippers » (respectivement 41,0 % vs 71,1 %, $p < 0,001$) ce qui a contribué à une diminution significative (RC ajusté 0,31, IC 95 % 0,21-0,46 $p < 0,001$) du nombre total d'événements cardiovasculaires.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Des intervalles de confiance de 95 % ont été employés.
Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des mes soins pharmaceutiques?	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	OUI ET NON. Étant donné que la population à l'étude était atteinte d'insuffisance rénale chronique, les résultats ne sont applicables qu'à ce contexte. L'insuffisance rénale chronique est une pathologie touchant principalement la population gériatrique. Des statistiques de 2007 provenant du <i>U.S. Renal Data System</i> viennent appuyer cette constatation, puisqu'elles ont rapporté une incidence d'insuffisance rénale chronique de 14 à 18 % dans la population générale comparativement à une incidence de plus de 38 % parmi les personnes âgées de plus de 60 ans. Cependant, les résultats tirés de cette étude ne peuvent pas être extrapolés à la gériatrie ⁷ . En effet, la population gériatrique comporte par définition des individus âgés de plus de 65 ans et elle est associée à de multiples comorbidités cardiovasculaires ⁷ . Quant à cette étude, elle a été menée dans un seul centre auprès d'une cohorte âgée en moyenne de 60 ans, la personne la plus âgée ayant 73 ans. Par ailleurs, les patients enrôlés dans l'étude étaient tous considérés à haut risque cardiovasculaire. La maîtrise de la pression artérielle des participants était loin d'être considérée comme optimale avant de commencer l'étude, puisque la cible clinique canadienne actuellement recommandée pour la néphropathie chronique non diabétique est $\leq 140/90$ mmHg alors que la valeur moyenne de pression artérielle clinique se situait aux alentours de 157-158/87-88 mmHg ⁸ . Par ailleurs, les valeurs de pression artérielle prises avec un tensiomètre oscillométrique automatisé sont peu fiables lorsque le pouls est irrégulier, ce qui peut expliquer certains critères d'exclusion (exemple : fibrillation auriculaire). Finalement, la classification du groupe de traitement était vague (administration d'au minimum un antihypertenseur au coucher) et l'ajustement de la thérapie antihypertensive en cours de traitement s'est déroulé dans le cadre d'un protocole ouvert.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	NON. Le nombre d'antihypertenseurs administrés par patient au départ n'était pas rapporté. Les agents étaient administrés sur une base unique quotidienne, mais nous ne savons pas s'ils possédaient tous une longue demi-vie ⁹ . Par ailleurs, les auteurs ont omis de mentionner quels agents antihypertenseurs ont été administrés au coucher dans le groupe d'intervention et à quelle proportion. Finalement, la maîtrise du diabète de type II au cours du déroulement de l'étude n'a pas été évaluée, cet élément étant fortement corrélé avec la survenue d'insuffisance rénale chronique ²⁻⁴ .
Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI. Une diminution de 5 mmHg de la pression artérielle systolique dans le groupe du coucher a été associée à une réduction significative de 14 % du risque cardiovasculaire parmi des patients hypertendus atteints d'insuffisance rénale chronique.

artérielle et le risque cardiovasculaire. Quant au taux d'albuminurie, un marqueur d'envergure pour la détermination des dommages causés aux organes cibles dans le cadre de maladies cardiovasculaires, bien qu'il ne prédisse pas significativement la survie selon ce qui a été démontré, il a diminué de > 10 mg/24 heures d'urine chez 61 % des patients du groupe du coucher *vs* 39 % dans le groupe témoin^{2,4}. Les résultats obtenus ici corrélaient avec les résultats tirés de l'étude de Minutolo et al.¹⁰. En effet, ces derniers avaient aussi évalué, dans une étude prospective de huit semaines, le changement d'horaire d'administration d'un antihypertenseur du réveil au coucher auprès de 32 patients « non dippers » âgés en moyenne de 67 ans avec insuffisance rénale chronique (taux de filtration glomérulaire estimé moyen de 46 mL/min/1,73 m²). Ces patients avaient une pression artérielle moyenne ambulatoire de \geq 135/85 mmHg mais un ratio ambulatoire nuit-jour supérieur à 0,9 et étaient traités en moyenne avec 2,4 agents antihypertenseurs. Le ratio nuit-jour a significativement diminué chez 94 % des patients, et le rythme circadien a été restauré dans 88 % des cas. En outre, le taux d'excrétion urinaire de protéines était significativement moins élevé dans le groupe du coucher¹⁰. De plus, l'étude MAPEC (*Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares*), conduite par Hermida en 2007, a évalué auprès de 2156 patients si la prise d'au moins un antihypertenseur au coucher entraînait une meilleure maîtrise de la pression artérielle et par conséquent du risque cardiovasculaire comparativement à la prise de tous les antihypertenseurs au réveil. Les données étaient collectées en ambulatoire sur des périodes de 48 heures consécutives sur une base annuelle ou plus fréquemment si des modifications étaient apportées au traitement antihypertenseur. Après un suivi médian de 5,4 ans, le groupe du coucher a vu sa prévalence de patients « non dippers » diminuer significativement (34 % dans le groupe du coucher *vs* 62 % dans le groupe témoin, $p < 0,001$), une meilleure régulation de leurs valeurs de pression artérielle ambulatories (62 % *vs* 53 % dans le groupe témoin, $p < 0,001$) et une réduction significative du risque relatif cardiovasculaire de 61 % ($p < 0,001$)^{11,12}.

Parmi les découvertes intéressantes de cet article, citons entre autres la détermination du phénomène de la courbe en *J*. Ce phénomène, encore hypothétique, indique que si on abaisse trop la pression artérielle (< 120-125/70-75 mmHg) d'une population à haut risque cardiovasculaire, il y a au contraire une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires résultant en une hypoperfusion des organes vitaux². En effet, ici, lorsque la population à l'étude est divisée en quintiles, nous pouvons observer sans contredit que plus la pression artérielle nocturne est réduite, plus le risque cardiovasculaire baisse. Ce qui n'est pas le cas avec la pression artérielle obtenue en clinique, le premier quintile étant associé avec une augmentation d'événements cardiovasculaires⁹.

Ces constats laissent entendre que le déplacement d'au moins un antihypertenseur au coucher contribue à diminuer le risque d'hypotension menant au phénomène de la courbe en *J*.

Les limites de cette étude sont nombreuses, quelques-unes d'entre elles étant reconnues par les auteurs eux-mêmes. Les données de cette étude proviennent d'un seul centre. De plus, cette étude a été conduite exclusivement auprès d'une population espagnole. Nous ne savons pas si les données seraient différentes pour d'autres ethnies⁹. Il n'y a pas de mention de calcul de taille d'échantillon fait au préalable pour déterminer la puissance statistique et par conséquent assurer la validité des résultats obtenus. Le protocole PROBE constitue aussi une importante limite. En effet, ce protocole a été conçu pour mener des études de morbidité et de mortalité à long terme⁹.

Une des principales forces de l'étude est sans doute la longueur de son suivi. Elle est une des premières études d'envergure à évaluer spécifiquement l'horaire d'administration des antihypertenseurs avec un groupe témoin et la première à rapporter des données ambulatories de pression artérielle prises sur plusieurs segments à l'aide d'un moniteur calibré^{5,9}. De plus, la durée des segments de 48 heures permettait d'assurer la reproductibilité des valeurs.

Pour l'instant, la mesure ambulatoire de pression artérielle est réservée à des cas spécifiques en pratique. Le diagnostic de l'hypertension ainsi que son traitement sont généralement axés sur des valeurs prises à l'état d'éveil. Le statut « dipper », « non dipper » ou « extreme-dipper » de nos patients nous est encore inconnu¹³. Fait intéressant, les nouvelles lignes directrices canadiennes sur l'hypertension offrent maintenant au patient la possibilité d'avoir recours à des mesures ambulatories de pression artérielle sur une période de 24 heures pour l'établissement d'un diagnostic d'hypertension⁸. Cette nouvelle recommandation aura sans aucun doute des répercussions sur la prise en charge de l'hypertension.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Annie Charbonneau
Centre universitaire de santé McGill
Hôpital Royal Victoria
687, avenue des Pins Ouest
Montréal (Québec) H3A 1A1
Téléphone : 514 934-1934
Télécopieur : 514 843-1474
Courriel : annie.charbonneau.5@umontreal.ca

Références

1. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*;22:2313-21.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et coll. 2009 Reappraisal of European guidelines on hypertension management. A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
3. Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Khan NA, Grover SA, Hackam DG et coll. The 2011 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for the Management of Hypertension: Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, and Therapy. *Can J Cardiol* 2011;27:415-33.
4. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M et coll. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008;179:1154-62.
5. Portaluppi F, Smolensky MH. Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1652-67.
6. Labrecque G, Sirois-Labrecque M. Chronopharmacologie : Rythmes biologiques et administration des médicaments. *Les Presses de l'Université de Montréal*;2003 :420 p.
7. Hutchison LC, Sleeper RB. Fundamentals of Geriatric Pharmacotherapy: An Evidence-Based Approach. *American of Society of Health-System Pharmacists*;2010:463 p.
8. Programme Éducatif Canadien sur l'Hypertension (PECH). Recommandations 2012. [en ligne] <http://www.hypertension.ca/fr/pech-lignes-directrices> (site visité le 11 juillet 2012).
9. Orias M, Correa-Rotter R. Chronotherapy in Hypertension: A Pill at Night Makes Things Right? *J Am Soc* 2011;22:2152-5.
10. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, Scigliano R, Trucillo P, Baldanza D et coll. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:908-17.
11. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2007;24:749-75.
12. 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; 27:1629-51.
13. Kazuomi K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996;27:130-5.