

Nadciśnienie tętnicze a udar mózgu — aktualne dane

Danuta Czarnecka, Małgorzata Kloch-Badefek

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Nadciśnienie tętnicze, najczęstszy czynnik ryzyka udaru mózgu, jest czynnikiem modyfikowalnym. W najnowszych wytycznych *European Society Hypertension* z 2007 roku podkreśla się, że u chorych po udarze lub przemijającym napadzie niedokrwinnym leczenie przeciwnadciśnieniowe wyraźnie zmniejsza częstość ponownego udaru, a także obniża ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Dane z badań klinicznych wskazują, że korzyść zależy głównie od samej redukcji ciśnienia tętniczego. Według wytycznych ESH/ESC z czerwca 2007 roku docelowe wartości ciśnienia u osób po udarach powinny wynosić poniżej 130/80 mm Hg — odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W tym celu można stosować wszystkie dostępne leki hipotensyjne, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Trwa dyskusja na temat włączania terapii hipotensyjnej w pierwszych dobach po udarze mózgu. Nie ulega wątpliwości, że po udarze wskazane jest ostrożne, umiarkowane obniżanie ciśnienia tętniczego. Leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, nitraty oraz labetalol można bezpiecznie podawać w ostrej fazie udaru. Stosowanie antagonistów receptora AT₁ może przynieść korzystne efekty rokownicze u pacjentów po udarze mózgu, co udowodniono w przypadku eprosartanu. O rokowniczej przewadze tego leku nad wyżej wymienionymi zdecydował najprawdopodobniej pozahipotensyjny efekt neuroprotekcyny. Ciekawe są również doniesienia zawarte w opublikowanych w 2007 roku wynikach badania *JIKEI Heart* dotyczącego walsartanu, w którym odnotowano 40-procentowe obniżenie ryzyka występowania udarów mózgu. Jednak, mimo dobrze udokumentowanego znaczenia redukcji ciśnienia tętniczego, trudno jest określić optymalny moment rozpoczęcia obniżania ciśnienia po niedawnym udarze mózgu, a także wybór najkorzystniejszej terapii hipotensyjnej z uwagi na brak badań, w których porównano by różne klasy leków hipotensyjnych w prewencji wtórnej udaru.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, udar mózgu, leczenie

częstszą przyczyną trwałego inwalidztwa wśród osób powyżej 40. roku życia. Szacuje się, że rocznie 20 milionów osób przeżywa udar mózgu niezakończony zgonem, a ponad 5 milionów umiera z powodu udaru. Prewencja i leczenie udaru mózgu stanowią zatem bardzo istotne zagadnienie.

PREWENCJA PIERWOTNA UDARU MÓZGU

Nadciśnienie tętnicze jest nie tylko jedną z najczęstszych przyczyn pierwszego udaru mózgu, ale również zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnego udaru u chorych, którzy przeżyli taki epizod w przeszłości, oraz ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [1]. Jak wynika z badania *Framingham*, niemal 85% wszystkich udarów ma charakter niedokrwiny, a głównym czynnikiem ryzyka ich wystąpienia jest nadciśnienie tętnicze.

Metaanaliza 7 dużych prospektywnych badań przeprowadzona przez MacMahona i wsp. [2] pozwoliła na stwierdzenie zależności między względnym ryzykiem pierwszego udaru a ciśnieniem rozkurczowym (DBP, *diastolic blood pressure*). Wyniki tego badania wskazują, że powyższa zależność jest liniowa i wolna od dolnego progu (tj. najniższej wartości ciśnienia, przy której nie byłaby już obserwowana), przy czym 75% stwierdzonych udarów wystąpiło u pacjentów uznanych za osoby z prawidłowo-

WSTĘP

Udar mózgu jest trzecią pod względem częstości, po chorobie niedokrwiennej serca i nowotworach, przyczyną zgonów na świecie oraz naj-

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Danuta Czarnecka
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Kardiologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17, 30–501 Kraków
e-mail: dczarnecka@interia.pl

wymi wartościami ciśnienia. Analiza *Prospective Studies Collaboration* (PSC) wykazała, że powyżej progu 115/75 mm Hg każdy wzrost ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg wiąże się z 2-krotnym wzrostem ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu [3]. Na podstawie tych wyników Murray i wsp. [4] szacują, że ciśnienie skurczowe powyżej 115 mm Hg odpowiada za 2/3 udarów, a terapia obejmująca zarówno postępowanie nefarmakologiczne, jaki i leczenie hipotensyjne oraz hipolipemizujące jest wysoce korzystna.

Nowych danych dostarczyły wyniki prospektywnych badań z zastosowaniem 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego. Kario i wsp. [5] stwierdzili znamienne wyższe ryzyko udaru niedokrwiennego u pacjentów z nadmiernym nocnym spadkiem ciśnienia (> 20%; *extreme dippers*), zaś u osób niewykazujących takiego spadku obserwowali zwiększone ryzyko udaru krwotocznego. W badaniu Hoshida i wsp. [6] wykazano, że korzyści z leczenia hipotensyjnego w postaci zmniejszenia ryzyka udaru odnosili jedynie pacjenci, u których nie występował nocny spadek ciśnienia.

U osób w podeszłym wieku, u których dominującą formą nadciśnienia jest izolowane nadciśnienie skurczowe, już wartości ciśnienia skurczowego 140–149 mm Hg wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pierwszego udaru [7]. W opublikowanej w 2000 roku metaanalizie 8 prospektywnych badań obejmujących chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym Staessen i wsp. [8] stwierdzili, że aktywne leczenie powoduje 30-procentowe obniżenie ryzyka udaru, a największe korzyści z terapii odnoszą osoby starsze i obciążone większą liczbą czynników ryzyka.

Leczenie nadciśnienia tętniczego znacząco zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych i umieralność ogólną, a redukcja ryzyka zależy od stopnia obniżenia ciśnienia. Wyniki najważniejszych badań prospektywnych dotyczących terapii hipotensyjnej wskazują, że uzyskanie różnicy ciśnienia rozkurczowego między grupą leczoną i nieleżoną wynoszącej około 6 mm Hg wiąże się z 40-procentową redukcją częstości udaru i 42-procentowym zmniejszeniem powodowanej nim śmiertelności. W innych analizach stwierdza się zbliżone korzyści z terapii przeciwnadciśnieniowej stosowanej w pierwotnej profilaktyce udaru — redukcja ciśnienia skurczowego o 10–12 mm Hg, a rozkurczowego o 5–6 mm Hg pozwala zmniejszyć liczbę udarów o 38% [9].

Uzyskanie w wyniku leczenia wartości ciśnienia rozkurczowego niższego lub równego 80 mm Hg powoduje 43-procentową redukcję częstości udaru w stosunku do osób z ciśnieniem niższym lub równym 90 mm Hg [10]. Być może jest to odpowiedź na pytanie, jaka jest optymalna wartość, do której należy obniżyć ciśnienie tętnicze, aby zmniejszyła się częstość udarów mózgu.

Wyniki większości badań, w których porównywano działanie różnych leków, nie wykazały znacznej przewagi żadnej grupy leków przeciwnadciśnieniowych w prewencji pierwotnej udaru mózgu. W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint Reduction* (LIFE) udowodniono, że leczenie losartanem chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory — w porównaniu z atenololem — wiązało się ze zmniejszeniem liczby udarów zakończonych i niezakończonych zgonem [11].

Inne prospektywne, randomizowane badanie — *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial* (VALUE) — miało umożliwić odpowiedź na pytanie, czy przy jednakowym obniżaniu ciśnienia tętniczego walsartan w większym stopniu redukuje ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z amlodipiną. Powyższą hipotezę oceniano u chorych z nadciśnieniem tętniczym i obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W badaniu tym pacjenci otrzymywali walsartan lub amlodipinę z możliwością dołączenia w razie konieczności hydrochlorotiazidu lub innych leków przeciwnadciśnieniowych. Średni czas obserwacji wynosił 4 lata. Już na początku badania uzyskano większe obniżenie ciśnienia w grupie przyjmującej amlodipinę niż w grupie otrzymującej walsartan, zarówno w przypadku ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego. W czasie obserwacji różnica ta zmniejszyła się, wynosząc na końcu badania 2 mm Hg. Unieвозмоżliwiło to potwierdzenie postawionej na wstępie hipotezy. Mimo różnicy ciśnienia między grupami wykazano porównywalny wpływ walsartanu i amlodipiny na zmniejszenie częstości występowania głównego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca zakończony lub niezakończony zgonem), co może wskazywać na korzyści wykraczające poza efekt związany jedynie z redukcją ciśnienia. Istotne statystycznie różnice obserwowano natomiast w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. W grupie leczonej walsartanem stwierdzono mniej zawałów serca, a także mniej nowych przypadków cukrzycy. Nie obserwowano różnic między grupami w odniesieniu do śmiertelności ogólnej,

niewydolności serca czy incydentów mózgowo-naczyniowych.

Na zainteresowanie zasługuje także najnowsze wieloośrodkowe perspektywne randomizowane badanie *JIKEI Heart*. Przeprowadzono je w grupie 3081 Japończyków z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną serca oraz niewydolnością serca. W trakcie 3-letniej obserwacji oceniano wpływ walsartanu, stosowanego w połączeniu z tradycyjnym leczeniem, w porównaniu z samą tradycyjną terapią (bez zastosowania antagonisty receptora angiotensyny II) na punkt końcowy, obejmujący zachorowania i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Po 3 latach terapii kontrola ciśnienia tętniczego w obu grupach była porównywalna, jednak u chorych przyjmujących walsartan, w porównaniu z tradycyjnym leczeniem, stwierdzono istotne różnice na korzyść walsartanu. Różnica ta wynikała głównie z redukcji liczby udarów i przejściowych napadów niedokrwiniennych (TIA, *transient ischemic attack*) (29 vs. 48), zaostżeń choroby niedokrwiennej serca (19 vs. 53) i niewydolności serca (19 vs. 36). W grupie poddanej terapii walsartanem również rzadziej niż w grupie kontrolnej obserwowano tętniak rozwarstwiający aorty. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem liczby zawałów serca, przypadków niewydolności nerek oraz zgonów. Na podstawie rekomendacji *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) badanie wstrzymano wcześniej (6 mies. po włączeniu ostatniego pacjenta, czyli po 3,1 roku obserwacji od momentu rozpoczęcia badania) z przyczyn etycznych, z powodu nieoczekiwanych korzyści ze stosowania walsartanu [12].

W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent*

Heart Attack Trial (ALLHAT), przy obserwowanym podobnym efekcie hipotensyjnym w odniesieniu do chlortalidonu, amlodipiny i lisinoprilu, terapia chlortalidonem wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia udaru niż leczenie lisinoprilem [13]. Również wyniki badania *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE) wskazują na istotne 28-procentowe ograniczenie liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu w grupie leczonej kandesartanem w stosunku do osiagającej ten sam efekt hipotensyjny grupy otrzymującej hydrochlorotiazyd [14].

Podsumowując wyniki tych badań, należy przypuszczać, że blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron niesie dodatkowe korzyści wykraczające poza obniżanie ciśnienia tętniczego.

KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO W OSTREJ FAZIE UDARU

Chociaż nie ulega wątpliwości, że leczenie nadciśnienia tętniczego powinno być jedną z podstaw prewencji udaru mózgu, opinie na temat potrzeby włączania terapii hipotensyjnej w ostrej fazie udaru są rozbieżne. Wartości ciśnienia tętniczego w pierwszych dobach udaru to istotny czynnik wpływający na stan ogólny i rokowanie — zarówno w przypadku niedokrwienia mózgu, jak i krwotoku śródmózgowego. Wartości ciśnienia przekraczające 140/90 mm Hg w ciągu pierwszych 24 godzin stwierdza się u około 80% pacjentów z udarem niedokrwinnym i u około 75% z udarem krwotocznym [15]. W 60% przypadków w pierwszym tygodniu udaru dochodzi do samoistnej normalizacji ciśnienia tętniczego, zaś u 40% chorych utrzymują się wysokie wartości [16]. Potencjalnymi przyczynami

wzrostu ciśnienia w ostrej fazie udaru mogą być mechanizmy kompensacyjne związane z niedokrwieniem tkanki mózgowej, obrzęk mózgu czy też nadmierna aktywacja układu współczulnego [17].

Niskie wartości ciśnienia w ostrej fazie udaru niedokrwinnego obserwuje się bardzo rzadko. Mogą się one wiązać z rozległą strefą uszkodzenia mózgu, niewydolnością lub niedokrwieniem mięśnia sercowego czy też z rozwojem sepsy. W grupie chorych analizowanych w badaniu *International Stroke Trial* (IST) wartości ciśnienia rozkurczowego poniżej 120 mm Hg stwierdzono zaledwie u około 5% badanych [18].

Wielokrotnie poszukiwano związku między wartościami ciśnienia tętniczego przy przyjęciu do szpitala a rokowaniem chorych. Pewne doniesienia wskazywały na lepsze rokowanie w przypadku wyższych wartości ciśnienia [19, 20], zaś inni autorzy relacjonowali niekorzystny wpływ wysokich wartości ciśnienia na rokowanie w ostrej fazie udaru. Analiza badania IST wykazała, że wysokie wartości ciśnienia skurczowego przy przyjęciu do szpitala istotnie wpływają na śmiertelność w ciągu 14 dni. Przy wzroście SBP o każde 10 mm Hg powyżej 150 mm Hg obserwowano wzrost śmiertelności o 3,8% spowodowanej występowaniem obrzęku mózgu i ponownego udaru [18]. Z kolei niskie wyjściowe wartości ciśnienia skurczowego w badaniu IST były związane z większą śmiertelnością z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego. Również w badaniu Okumura i wsp. [17] potwierdzono, że w udarze niedokrwinnym zarówno niższe (< 150/100 mm Hg), jak i bardzo wysokie (> 169/110 mm Hg) wartości ciśnienia są wykładnikiem zwiększonej

śmiertelności chorych. Najlepsze rokowanie obserwowano w przypadku wyjściowych wartości ciśnienia w granicach 150–169/100–109 mm Hg; najgorsze zaś przy wartościach poniżej 130/70 mm Hg.

W przypadku udarów krwotocznych podkreśla się niekorzystny wpływ wysokiego ciśnienia (zwłaszcza SBP) w pierwszych dobach na dalsze rokowanie. We wspomnianym badaniu śmiertelność w grupie chorych z udarem krwotocznym zwiększyła się znacząco wraz ze wzrostem ciśnienia skurczowego powyżej 190 mm Hg, zaś rozkurczowego — powyżej 120 mm Hg [17].

W 2004 roku, na podstawie 32 badań klinicznych, przeprowadzono metaanalizę mającą na celu oszacowanie wpływu wysokich wartości ciśnienia (SBP > 150–200 mm Hg, DBP > 90–115 mm Hg, ciśnienie średnie [MAP, *mean arterial pressure*] > 140–145 mm Hg) na rokowanie chorych z udarem krwotocznym, niedokrwiennym lub w przypadku wystąpienia obu rodzajów udaru [16]. Metaanaliza dowiodła, że — niezależnie od typu udaru — przy wysokich wartościach ciśnienia skurczowego, rozkurczowego lub średniego ryzyko zgonu, pogorszenia stanu neurologicznego lub niepełnosprawności wzrastało 1,5–5-krotnie. W przypadku udarów niedokrwiennych wartości ciśnienia skurczowego/rozkurczowego wyższe o 12/6 mm Hg wiązały się z większym ryzykiem zgonu lub niepełnosprawności. Natomiast w przypadku udarów krwotocznych przy wysokim ciśnieniu obserwowano wzrost częstości zgonów i niepełnosprawności, przy wysokich wartościach MAP — większą śmiertelność, a przy wysokich wartościach SBP — dodatkowo większe ryzyko powiększenia ogniska krwotocznego [2].

Niezależnie od wyników badań dotyczących wpływu wyjściowych wartości ciśnienia na rokowanie, gwałtowne i zbyt znaczne obniżanie ciśnienia tętniczego jest częstym błędem popełnianym w leczeniu ostrego udaru. Wynika to z faktu, że wskutek opóźnionej autoregulacji mózgowej przepływ krwi wokół obszaru niedokrwienia jest ściśle uzależniony od układowego ciśnienia tętniczego [15]. Gwałtowne obniżenie ciśnienia niesie ryzyko zmniejszenia przepływu krwi w obszarze penumbry i sprzyja powiększeniu obszaru niedokrwienia [18]. Szczególnie groźne może być jego szybkie obniżenie u chorych z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym (rozległy zawał i udar mózgu). Również u pacjentów z krwotokiem śródmózgowym radykalne obniżanie ciśnienia może niekorzystnie wpływać na obszar wtórnego niedokrwienia. W tej sytuacji zaleca się obniżanie ciśnienia o nie więcej niż 20% w stosunku do wartości wyjściowych [21]. Na podstawie takich obserwacji pojawiły się doniesienia dotyczące pojedynczych chorych [22, 23], a także większych grup badanych [24, 25], u których zaobserwowano korzystny wpływ farmakologicznego podwyższania ciśnienia w ostrej fazie niedokrwienia mózgu. W jednym z badań korzyść z podwyższenia ciśnienia była większa u chorych ze zwężeniem w obrębie dużych naczyń krwionośnych [26]. U pacjentów ze zwężeniem dużych naczyń stwierdza się większe zaburzenia w zakresie dyfuzji–perfuzji w badaniu metodą rezonansu magnetycznego niż u pozostałych chorych. Dlatego, traktując duże zaburzenia w zakresie dyfuzji–perfuzji (> 20%) jako kryterium doboru chorych do grupy wymagającej podwyższenia ciśnienia tętniczego, Hillis i wsp. [27] przepro-

wadzili pilotażowe randomizowane badanie dotyczące porównania strategii podwyższenia ciśnienia tętniczego i konwencjonalnego leczenia w ostrej fazie niedokrwiennego udaru mózgu w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów. Podwyższenie ciśnienia polegało na zwiększaniu MAP o 10% w odstępach 12-godzinnych do czasu, kiedy stwierdzi się poprawę stanu neurologicznego chorego w skali *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) o 2 punkty lub MAP osiągnie 140 mm Hg. Pacjenci poddani terapii lekami powodującymi wzrost ciśnienia tętniczego, w odróżnieniu od leczonych konwencjonalnie, wykazywali znaczącą redukcję objętości niedokrwionej tkanki oraz znaczną poprawę stanu neurologicznego. Wyniki tych badań wskazują, że starannie wybrani chorzy mogą odnieść korzyść z czasowego podwyższenia ciśnienia tętniczego w ciągu kilku pierwszych dni od wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu. Mechanizmem odpowiedzialnym za korzystny wpływ takiej strategii postępowania na wyniki neurologiczne i czynnościowe może być częściowe odtworzenie regionalnego przepływu krwi w obszarze penumbry [27]. Spadek wartości ciśnienia w pierwszej dobie udaru często może świadczyć o zjawisku rekanalizacji [28], co przemawia przeciw takiemu postępowaniu. Być może wyniki prowadzonego badania *Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS), oceniającego wpływ na rokowanie podwyższania ciśnienia (fenylefryna *vs.* placebo) oraz terapii hipotensyjnej (lisinopril/labetalol *vs.* placebo), stosowanych od pierwszej doby udaru, przyniesie odpowiedź w tej kwestii [29].

Według obecnie obowiązujących wytycznych leczenia udaru mózgu —

American Stroke Association (ASA) i European Stroke Initiative (EUSI) — w jego ostrej fazie obniżanie ciśnienia tętniczego jest zalecane, gdy w powtarzanych pomiarach rejestruje się wartości SBP ponad 200–220 mm Hg lub DBP powyżej 120 mm Hg w udarze niedokrwiennym oraz SBP ponad 180 mm Hg lub DBP przekraczające 105 mm Hg w udarze krwotocznym [30, 31]. Według kryteriów ASA w przypadku udaru niedokrwiennego korzystne jest obniżanie ciśnienia tętniczego o 10–15% w stosunku do wartości wyjściowych. Zgodnie z zaleceniami EUSI docelowe wartości ciśnienia powinny wynosić 180/100–105 mm Hg u osób ze stwierdzonym uprzednio nadciśnieniem tętniczym oraz 160–180/90–100 mm Hg w przypadku braku nadciśnienia w wywiadzie. Jeżeli rozważa się leczenie trombolityczne, ciśnienie musi być obniżone poniżej wartości 180/110 mm Hg.

Stwierdzenie w udarze mózgu wartości ciśnienia przekraczających 200/120 mm Hg w przypadku współistnienia stanów zagrażających życiu, takich jak encefalopatia nadciśnieniowa, rozwarstwienie aorty, ciężka niewydolność lewokomorowa lub ostre niedokrwienie mięśnia sercowego, według wytycznych jest wskazaniem do rozpoczęcia obniżania ciśnienia za pomocą leków podawanych dożylnie [31].

Spośród preparatów hipotensyjnych pewne leki są preferowane w ostrej fazie udaru mózgu. Zdecydowanie odradza się szybko działające pochodne dihydropirydyny, takie jak nifedipina, ze względu na powodowaną przez nią trudny do kontrolowania spadek ciśnienia, a co za tym idzie — zmniejszenie przepływu mózgowego. Z uwagi na obecność zwiększonej aktywności układu współczulnego

w ostrej fazie udaru nie należy stosować agonistów receptorów α_2 -adrenergicznych (klonidyna) oraz antagonistów receptorów α_1 -adrenergicznych (prazosyna), którzy mogą powodować hipotonię ortostatyczną [32]. W ostrej fazie udaru nie zaleca się podawania leków blokujących receptory β -adrenergiczne, ponieważ w badaniach stwierdzano ich niekorzystny lub obojętny wpływ na rokowanie [15]. Diuretyki tiazydowe wydają się nie przynosić korzyści w ostrej fazie udaru z uwagi na wolny początek działania i brak istotnej redukcji ciśnienia tętniczego. Stosowanie diuretyków pętlowych również nie jest rekomendowane [15].

Do leków powszechnie stosowanych w ostrej fazie udaru i rekomendowanych w wytycznych należy między innymi labetalol — nieselektywny antagonist receptorów α - i β -adrenergicznych [33]. Kolejną grupą leków hipotensyjnych o sugerowanym korzystnym działaniu w pierwszych dobach udaru są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*).

W ostatnim czasie podkreśla się korzystny wpływ stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w ostrej fazie udaru. W randomizowanym badaniu *Acute Candesartan Cilexetil Therapy In Stroke Survivors* (ACCESS) oceniano wpływ kandesartanu podawanego w pierwszych 7 dobach udaru na wartości ciśnienia tętniczego i rokowanie chorych [34]. Celem aktywnego leczenia było obniżenie ciśnienia w ciągu pierwszej doby o 10–15%. Analiza wyników badania wykazała brak istotnych różnic wartości ciśnienia tętniczego między grupą stosującą kandesartan a grupą przyjmującą placebo w ciągu pierwszych 7 dni i kolejnych 12 miesięcy. Po roku całkowita śmiertelność w grupie

chorych otrzymujących uprzednio kandesartan oraz częstość incydentów naczyniowych była blisko 2-krotnie mniejsza niż w grupie przyjmującej placebo. Należy zaznaczyć, że efekt ten obserwowano tylko w przypadku rozpoczęcia leczenia w pierwszym tygodniu udaru. Na podstawie tego badania uznano, że wczesna blokada receptorów AT₁ dla angiotensyny II ma korzystny, niezależny od działania hemodynamicznego wpływ obniżając chorobowość i śmiertelność wśród pacjentów z udarem niedokrwiennym, choć mechanizm tego działania protekcyjnego nie został w pełni wyjaśniony.

Pewne znaczenie w terapii udaru mózgu mają również nitraty. Lekiem z tej grupy o udokumentowanym działaniu w fazie ostrego udaru jest nitrogliceryna. W dotychczasowych badaniach stwierdzano raczej korzystne efekty działania tego leku, pod postacią umiarkowanej redukcji ciśnienia przy braku wpływu na przepływ mózgowy, wielkość ogniska udarowego i obszaru penumbry [35, 36]. Więcej danych dostarczy, być może, toczące się od 2001 roku międzynarodowe badanie kliniczne *Efficacy of Nitric Oxide in Stroke* (ENOS), mające na celu ocenę wpływu nitrogliceryny podawanej w postaci plastrów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego i krwotocznego na rokowanie [37]. Nitroprusydek sodu ma ograniczone zastosowanie w udarze mózgu z uwagi na niebezpieczeństwo gwałtownego spadku ciśnienia, zjawisko następowej odruchowej tachykardii i niedokrwienia mięśnia sercowego. Ponadto, ze względu na wywierane działanie przeciwpłytkowe, nie powinno się go stosować w udarze krwotocznym [31].

Obecnie, według zaleceń ASA i EUSI [30, 31], lekami rekomendowa-

nymi w udarze niedokrwiennym i krwotocznym są, podawane dożylnie, labetalol i urapidil. Labetalol często stosuje się i zaleca w leczeniu trombolitycznym, jest jednak przeciwwskazany w przypadku astmy, kardiomiopatii zastoinowej i zaburzeń przewodnictwa serca. Urapidil, jako lek wybiórczo blokujący receptory α_1 -adrenerygiczne i działający ośrodkowo, znalazł się w obowiązujących zaleceniach mimo braku udowodnionych korzyści ze stosowania α -adrenolityków w ostrej fazie udaru [15]. Do leków zalecanych przez ASA należy antagonistę wapnia — nikardypina, a EUSI zaleca nitroglicerynę w postaci dożylniej. Wśród leków rekomendowanych przez EUSI znalazł się też kaptopril podawany doustnie, mimo że cechuje go szybki początek i stosunkowo krótki czas działania. Nitroprusydek sodu, ze względu na wymienione wyżej działania niepożądane, zaleca się jedynie w pewnych sytuacjach klinicznych, takich jak bardzo wysokie wartości ciśnienia lub podejrzenie rozwarstwienia aorty. Jeśli przewiduje się leczenie trombolityczne, a wartości ciśnienia przekraczają 180/110 mm Hg, wytyczne EUSI zalecają stosowanie labetalolu we wlewie dożylnym lub nitratów [31].

Innym ważnym zagadnieniem jest problem kontynuacji lub zaprzestania dotychczas stosowanego leczenia hipotensyjnego w ostrej fazie udaru. Przyjmuje się, że około 50% pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru przyjmowało wcześniej leki hipotensyjne [15].

Na pytanie o korzyści odstawienia i ewentualnej kontynuacji dotychczasowej terapii przeciwnadciśnieniowej w ostrej fazie udaru dostarczą odpowiedzi badania ENOS i *Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study* (COSSACE) [37, 38].

PREWENCJA WTÓRNA UDARU MÓZGU

Przebyty udar mózgu lub TIA jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia ponownego udaru. Częstość nawrotu w ciągu 30 dni po przebyłym epizodzie udaru jest szacowana na około 3%, roczna waha się w granicach 4–14%, a 5-letnia wynosi około 25% [39]. Nawet przebyte tak zwane ciche udary mózgu, diagnozowane z użyciem techniki rezonansu magnetycznego, wiążą się z blisko 2-krotnie większym ryzykiem nawrotu udaru [40]. Ryzyko ponownego udaru jest również znacząco większe po przebyciu, uważanych za typowe dla nadciśnienia tętniczego i względnie dobrze rokujące, udarów lakunarnych [41]. Częstość nawrotu udaru zwiększa się także z wiekiem — o ile w całej dorosłej populacji powtórne udary stanowią 25–30%, to w populacji powyżej 75. roku życia — aż 50–70% [42].

W badaniu *United Kingdom TIA* wykazano liniową zależność między wysokością ciśnienia tętniczego po udarze lub TIA a ryzykiem wystąpienia kolejnego incydentu mózgowego. Obniżenie ciśnienia skurczowego o 12 mm Hg, a rozkurczowego o 5 mm Hg prowadziło do obniżenia ryzyka udaru mózgu o 34% [43]. Podsumowanie przez MacMahona [9] czterech najistotniejszych badań klinicznych, w których leczeniu hipotensyjnemu poddano pacjentów po przebyłym udarze, obejmujących łącznie 2742 chorych, wskazuje na korzystny wpływ terapii hipotensyjnej w zakresie zmniejszania liczby ponownych udarów w grupie leczonej w stosunku do przyjmowania placebo (12,9% vs. 15%; $p < 0,05$). Natomiast Messerli i wsp. [44] podkreślają, że to właśnie brak jednoznacznych wyników prób

klinicznych przemawiających za skutecznością leczenia hipotensyjnego w prewencji wtórnej udaru rzutuje negatywnie na częstość zlecenia tej terapii u chorych po udarze przez konsultujących neurologów.

Jednym z pierwszych badań zaprojektowanych w celu ustalenia roli leczenia hipotensyjnego w prewencji wtórnej udaru było badanie *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) [45]. Wybór perindoprilu, jako przedstawiciela grupy inhibitorów ACE, był podyktowany między innymi jego potwierdzonym korzystnym działaniem na krążenie mózgowe i jego autoregulację [46, 47]. Wyniki badania PROGRESS okazały się przełomowe dla określenia roli terapii hipotensyjnej u chorych po udarze niedokrwiennym lub TIA. W grupie leczonych perindoprilem w skojarzeniu z indapamidem uzyskano 24-procentowe zmniejszenie częstości udaru niedokrwiennego i 50-procentowe ograniczenie liczby udarów krwotocznych oraz 38-procentową redukcję liczby udarów zakończonych zgonem [48]. Skuteczność indapamidu, stosowanego w prewencji wtórnej udaru u pacjentów z nadciśnieniem, wykazano wcześniej w badaniu *Post-stroke Antihypertensive Treatment Study* (PATS), w którym u chorych leczonych indapamidem częstość ponownego udaru zmniejszyła się o 29% w stosunku do przyjmujących placebo [49]. Co istotne, korzyści z leczenia hipotensyjnego w badaniu PROGRESS, w odniesieniu do prewencji wtórnej udaru, obserwowano zarówno u osób z nadciśnieniem tętniczym, jak i u pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Obserwacje te są zgodne z wynikami badania *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), w którym minimalne

obniżenie ciśnienia w grupie przyjmującej inny lek z grupy inhibitorów ACE — ramipril powodowało istotne obniżenie ryzyka wystąpienia pierwszego udaru, zaobserwowano również korzyści ze stosowania inhibitora ACE, w porównaniu z placebo, w podgrupie chorych po przebytych udarze [50]. Dodatkowa analiza dotycząca badania PROGRESS dowiodła, że korzyść z terapii hipotensyjnej stosowanej w prewencji wtórnej udaru dotyczy zarówno udaru niedokrwienego, jak i krwotocznego oraz ściśle zależy od uzyskiwanej redukcji ciśnienia [48].

Według najnowszych wytycznych *European Society of Hypertension* (ESH) z 2007 roku, dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym, korzystne działanie leczenia hipotensyjnego w prewencji wtórnej zależy głównie od uzyskiwanej redukcji ciśnienia tętniczego, zaś w mniejszym stopniu — od rodzaju stosowanego leku lub kombinacji lekowych, a celem terapii powinno być obniżenie wartości ciśnienia tętniczego poniżej progu 130/80 mm Hg. Niemniej jednak podstawą przeprowadzonych badań były głównie dane uzyskane dla inhibitorów ACE, często stosowanych w skojarzeniu z diuretykiem, a ostatnio również dla antagonistów receptora angiotensyny II. Przewagę antagonistów receptora angiotensyny II może tłumaczyć hipoteza Fourniera zakładająca, że efekt neuroprotektoryjny jest związany nie tylko z ograniczeniem działania angiotensyny II na receptor AT_1 , ale w dużym stopniu również z pobudzeniem receptorów AT_2 . Pobudzenie receptorów AT_2 przez angiotensynę II może prowadzić do poprawy funkcji śródbłonna naczyń mózgowych, wazodylatacji, ograniczenia włóknienia i sta-

nu zapalnego w obrębie naczyń oraz ich korzystnej przebudowy. Przewaga sartanów w zakresie prewencji wtórnej udaru mózgu wiązałaby się z podwójnym działaniem — blokadą efektów pobudzenia receptora AT_1 i pobudzeniem receptora AT_2 przez nadmiar angiotensyny II. Taką hipotezę wydają się potwierdzać wyniki kilku badań, na przykład prospektywnego, randomizowanego, wielośrodkowego badania *Morbidity and mortality after stroke — Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention* (MOSES). Było to pierwsze badanie, w którym, porównując dwa leki hipotensyjne — eprosartan i nitrendipinę — stosowane u chorych na nadciśnienie tętnicze po przebytych udarze mózgu, wykazano przewagę eprosartanu — antagonisty receptora AT_1 angiotensyny II o dodatkowych właściwościach sympatykolytycznych nad nitrendipiną, czyli antagonistą wapnia o ustalonych w badaniu *Syst-Eur* korzyściach w zakresie prewencji pierwotnej udaru mózgu [51]. Podsumowując wyniki badania, należy podkreślić, że mimo uzyskania w obu grupach porównywalnej kontroli ciśnienia tętniczego (a także, u znacznego odsetka chorych — obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości docelowych), częstość występowania głównego punktu końcowego (zgon z każdej przyczyny, incydenty naczyniowe i sercowo-naczyniowe) zmniejszyła się o 21% w grupie otrzymującej eprosartan w porównaniu z grupą przyjmującą nitrendipinę. Częstość występowania drugorzędowego punktu końcowego pod postacią epizodu mózgowo-naczyniowego (udar krwotoczny, udar niedokrwieny, TIA lub przedłużające się niedokrwienie mózgu) zmalała o 25% pod wpływem eprosartanu. Wyniki te wydają się po-

twierdzać korzyści wykraczające poza sam efekt hipotensyjny tego leku. Obecnie wskazuje się na konieczność prowadzenia dalszych badań w celu porównania poszczególnych grup leków hipotensyjnych i ustalenia ich skuteczności w prewencji wtórnej udaru, przy czym badanie MOSES dostarczyło mocnego argumentu o rokowniczej wadze eprosartanu jako leku wywołującego prawdopodobnie, poza hipotensyjnym, efekt neuroprotektoryjny.

Ponownie warte cytowania są wyniki badania *JIKEI Heart*, w którym walsartan zmniejszył liczbę incydentów mózgowych — zarówno pierwotnych, jak i wtórnych — o 40% [12].

Analiza podgrupy badania *Study on COgnition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE) udowodniła znaczące zmniejszenie występowania ponownych udarów i zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów po przebytych udarze leczonych kandesartanem w porównaniu z podawaniem placebo [51].

Jednym z obecnie toczących się badań jest randomizowane badanie *Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes* (PRoFESS), w którym porównuje się działanie telmisartanu i placebo (w tym leków przeciwnadciśnieniowych nienależących do grupy antagonistów receptora angiotensyny II/inhibitorów ACE) u pacjentów po przebytych udarze w okresie 90 dni przed włączeniem do badania w stanie stabilnym pod względem klinicznym i neurologicznym. Z kolei program badawczy *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) ma na celu porównanie działania telmisartanu, ramiprilu i kombinacji tych leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia obciążonych wysokim ryzykiem (w tym po przebytych udarze)

wystąpienia głównego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu oraz hospitalizację z powodu niewydolności serca. Badanie będzie trwało 5,5 roku [53].

PIŚMIENICTWO

- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–19013.
- Murray C.J., Lauer J.A., Hutubessy R.C. i wsp. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003; 361: 717–725.
- Kario K., Pickering T.G., Matsu T. i wsp. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–857.
- Hoshida Y., Kario K., Schwartz J.E. i wsp. Incomplete benefit of antihypertensive therapy on stroke reduction in older hypertensives with abnormal nocturnal blood pressure dipping (extreme-dippers and reverse dippers). *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 844–850.
- O'Donnell C.J., Ridker P.M., Glynn R.J. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risk of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95: 1132–1137.
- Staessen J.A., Gąsowski J., Wang J.G. i wsp. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872.
- MacMahon S. Blood pressure and the prevention of stroke. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 6): S39–S46.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. i wsp. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 396: 1431–1439.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
- Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
- Bath P. International Society of Hypertension (ISH). Statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J. Hypertens.* 2001; 21: 665–672.
- Willmot M., Leonardi-Bee J., Bath P.M.W. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43: 18–24.
- Okumura K., Ohya Y., Maehara A. i wsp. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1217–1223.
- Leonardi-Bee J., Bath P.M.W., Phillips S.J. i wsp. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315–1320.
- Yong M., Diener H.C., Kaste M. i wsp. Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 26: 2619–2625.
- Vlcek M., Schillinger M., Lang W. i wsp. Association between course of blood pressure within the first 24 hours and functional recovery after acute ischemic stroke. *Ann. Emerg. Med.* 2003; 42: 619–626.
- Morgenstern L.B., Yonas H. Lowering blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: Safe, but will it help? *Neurology* 2001; 57: 5–6.
- Baron J.C., Marchal G. Functional imaging in vascular disorders. In: brain mapping: the disorders. Mazziotta J.C., Toga A.W., Frackowiak R.S. (red.). W: Brain mapping. The disorders. Academic Press, San Diego 2000; 299–311.
- Hillis A.E., Wityk R.J., Tuffiash E. i wsp. Hypoperfusion of Wernicke's area predicts severity of semantic deficit in acute stroke. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 561–566.
- Wise G., Suttcr R., Burkholder J. The treatment of brain ischemia with vasopressor drugs. *Stroke* 1972; 3: 135–140.
- Rordorf G., Cramer S.C., Efirid J.T. i wsp. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. *Stroke* 1997; 28: 2133–2138.
- Rordorf G., Koroshetz W., Ezzeddine M.A. i wsp. Apilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001; 56: 1210–1213.
- Hillis A.E., Ulatowski J.A., Barker P.B. i wsp. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16: 236–246.
- Mattle H.P., Kappeler L., Arnold M. i wsp. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 264–268.
- The CHHIPS Trial Group: CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J. Hypertens.* 2005; 23: 649–655.
- Adams H., Adams R., Del Zoppo G. i wsp. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36: 916–921.
- European Stroke Initiative Executive Committee and Writing Committee: European Stroke Initiative recommendations for stroke management—update 2003. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16: 311–337.
- Goldstein L.B. Should antihypertensive therapies be given to patients with acute ischemic stroke? *Drug Saf.* 2000; 22: 13–18.
- Rose J.C., Mayer S.A. Optimizing blood pressure in neurological emergencies. *Neurocrit. Care* 2004; 1: 287–300.
- Schrader J., Luders S., Kulschewski A. i wsp. The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703.
- Rashid P., Weaver C., Leonardi-Bee J. i wsp. The effects of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on blood pressure, cerebral and cardiac hemodynamics, and plasma nitric oxide levels in acute stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2003; 12: 143–151.
- Willmot M., Ghadami A., Whysall B. i wsp. Transdermal glyceryl trinitrate lowers blood pressure and maintains cerebral blood flow in recent stroke. *Hypertension* 2006; 47: 1209–1215.
- Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) trial. Summary of protocol (version 1.4). www.enos.ac.uk
- The COSSACS Trial Group COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J. Hypertens.* 2005; 23: 455–458.
- Sacco R.L., Benjamin E.J., Broderick J.P. i wsp. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507–1517.
- Bernick C., Kuller L., Dulberg C. i wsp. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001; 57: 1222–1229.
- Stauf G., Lindgren A., Norving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2001; 32: 2592–2596.
- Williams G.R., Jiang J.G., Matchar D.B., Samsa G.P. Incidence and occurrence of total (first-ever and recurrent). *Stroke* 1999; 30: 2523–2557.
- Rodgers A., MacMahon S., Gamble G. i wsp.; on behalf of the UKTIA Trial Investigators: Blood pres-

- sure is an important predictor of stroke risk of both the hypertensive and normotensive individuals with cerebrovascular disease. *Br. Med. J.* 1996; 313: 147–151.
44. Messerli F.H., Hanley D.F., Gorelick P.B. Blood pressure control in stroke patients. What should the consulting neurologist advise? *Neurology* 2002; 59: 23–25.
 45. PROGRESS Management Committee. PROGRESS—Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: status in July 1996. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 6): S47–S51.
 46. Dyker A.G., Grosset D.G., Lees K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischaemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 580–583.
 47. Walters M.R., Bolster A., Dyker A.G., Lees K.R. Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion in stroke patients with carotid disease. *Stroke* 2001; 32: 473–478.
 48. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
 49. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin. Med. J.* 1995; 108: 710–717.
 50. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. on behalf of the HOPE investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double-blind randomized trial. *Br. Med. J.* 2002; 324: 699–703.
 51. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. i wsp. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
 52. Trenkwalder P., Elmfeldt D., Hofman A. i wsp. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press.* 2005; 14: 31–37.
 53. The ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design and baseline characteristics of two, large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril and their combination in high-risk patients: the ONTARGET/TRANSCEND trials. *Am. Heart J.* 2004; 148: 52–61.