

Aleksander Kwater¹, Agnieszka Pelc-Nowicka²

¹Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Oddział Kardiologii, Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie

Terapia hipotensyjna w ostrej fazie udaru mózgu oraz w prewencji wtórnej udaru mózgu o etiologii niedokrwiennej

Antihypertensive therapy in acute phase and secondary prevention of the ischemic stroke

Abstract

Stroke causes disturbances in physiological homeostatic mechanisms of cerebral circulation. Hypertension developing during the acute phase of disease is a physiological reaction to maintain sufficient blood perfusion in the area of potentially reversible damage. On the other hand great increase of blood pressure can cause oedema of brain and bleeding from the apopleptic focus. However decrease in blood pressure can be blamed for ischemia of surrounding area. Guidelines of American Stroke Association recommend cautious management for hypertension in patients remaining in acute phase of disease. Of note, many randomized trials show that decreasing high blood pressure early after developing symptoms can be beneficial. However, it is still not clear when to start the treatment and which drugs should be preferred. Patients after stroke or transient ischemic attack remain in high-risk group of recurrent cerebrovascular events. That is why secondary prophylaxis is also crucial in these patients. Angiotensin receptor blockers (ARBs) seem to be the only group of hypotensive drugs having dual mechanism of action helpful in patients with stroke. Blockade of RAA system is beneficial in the prevention not only by decreasing high blood pressure but also by inducing regeneration of nerve fibres taking part in neuroprotection. This paper presents current guidelines for hypotensive management in stroke, trials and metaanalyses assessing different models of treatment in the acute phase of disease as well as in the secondary prophylaxis.

Gerontol. Pol. 2009; 17, 1: 7–15

key words: stroke, hypertension, cerebral autoregulation, hypotensive treatment

Wstęp

Pacjenci po udarze mózgu lub przemijającym niedokrwieniu mózgu pozostają w grupie bardzo dużego ryzyka powtórnego incydentu mózgowo-naczyniowego, dlatego szczególnie istotne jest zastosowanie odpowiedniej profilaktyki wtórnej. Profilaktyka ta ma

charakter wielopoziomowy i obejmuje: zmianę trybu życia, zaprzestanie palenia tytoniu, regularną aktywność fizyczną, leczenie przeciwplatekcyjne i przeciwnaczyniowe oraz terapię schorzeń współistniejących, takich jak nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca. Prezentowany artykuł ma na celu omówienie stosowania leków hipotensyjnych w ostrej fazie udaru oraz w prewencji wtórnej. W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano, że mimo aktualnych wytycznych, które jasno określają sposób postępowania u pacjentów po przebytym udarze

Adres do korespondencji:
lek. Aleksander Kwater
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CM UJ
ul. Śniadeckich 10, 31–537 Kraków
tel.: (012) 424 88 00, faks: (012) 424 88 53
e-mail: ajkwater@interia.pl

mózgu, nadal duży odsetek tych chorych nie otrzymuje odpowiedniego leczenia hipotensyjnego [1–4]. Coraz częściej porusza się sprawę tak zwanej inercji terapeutycznej, będącej silnym czynnikiem wpływającym na niepowodzenie w osiągnięciu docelowych wartości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*). W przeprowadzonym w 2008 roku badaniu IMPACT u więcej niż 50% pacjentów po udarze nie udało się osiągnąć wartości BP poniżej 140/90 mm Hg w 6- i 12-miesięcznej obserwacji. Równocześnie aż 40% chorych z podwyższonymi wartościami BP nie otrzymywało żadnego leczenia lub stosowano u nich monoterapię, choć powszechnie wiadomo, że pacjenci ci z reguły wymagają leczenia skojarzonego kilkoma lekami. Tylko u 25% pacjentów zintensyfikowano leczenie pomimo nieprawidłowych wartości BP, a mniej niż 20% chorych na cukrzycę osiągnęło wartości BP poniżej 130/80 mm Hg. U pacjentów z BP 140/90–159/99 mm Hg rzadziej intensyfikowano leczenie w porównaniu z grupą osób z większymi wartościami BP [4].

Nie do końca wyjaśniono przyczyny zjawiska terapeutycznej inercji. Stosunkowo dobra znajomość obowiązujących wytycznych wśród lekarzy nie znajduje odzwierciedlenia w ich decyzjach w codziennej praktyce lekarskiej oraz często skutkuje brakiem osiągnięcia docelowych wartości za pomocą skojarzonej terapii czy odpowiednio dużych dawek leków.

Krążenie mózgowe

Przepływ mózgowy i metody jego oceny

Do mózgu dopływa krew za pośrednictwem tętnic szyjnych wewnętrznych i tętnic kręgowych. Tętnice kręgowe łączą się w tętnicę podstawną, która wspólnie z tętnicami szyjnymi wewnętrznymi tworzy koło tętnicze mózgu Willisa. Od niego odchodzą obustronnie tętnica przednia, tętnica środkowa oraz tętnica tylna mózgu zaopatrujące półkule mózgu. Mózdzek i tylna część pnia mózgu są zaopatrywane poprzez rozgałęzienia tętnic kręgowych i tętnicy podstawnej [5]. Całkowity przepływ mózgowy krwi (CBF, *cerebral blood flow*) wynosi około 750 ml/min, co stanowi około 54 ml krwi na 100 g tkanki mózgowej na minutę (ok. 15% pojemności minutowej serca) [5, 6]. Całkowity przepływ mózgowy krwi określa się przez mózgowe ciśnienie perfuzyjne (CPP, *cerebral perfusion pressure*) oraz opór naczyń mózgowych (CVR, *cerebral vascular resistance*). Wpływ zmniejszonego CBF na tkankę mózgową zależy od wielkości redukcji przepływu oraz czasu jego trwania. Nieodwracalne zmiany pojawiają się, gdy przepływ mózgowy jest mniejszy niż 10–15 ml/100 g/min. Pojawia się wtedy zanik gradientu jonowego na powierzchni

komórki neuronalnej, powodujący cytotoksyczny obrzęk [7]. Przy wartościach 15–20 ml/100 g/min dochodzi do zaburzeń funkcjonalnych, potencjalnie odwracalnych [8, 9].

Całkowity przepływ mózgowy krwi można mierzyć, wykorzystując metodę Kety'ego opartą na oznaczeniu różnicy tętniczo-żylnego stężenia podanego w 10-minutowej inhalacji tlenkiem azotu (NO₂) [10] albo pomiar Xenonu 133 [11], a także badanie doplerowskie tętnic śródmózgowych [12].

Autoregulacja krążenia mózgowego

Zgodnie z zasadą Monro-Kelly'ego suma objętości krwi w mózgu, płynu mózgowo-rdzeniowego i samego mózgu w czaszce jest wartością stałą. Wzrost ciśnienia śródmózgowego powyżej 33 mm Hg powoduje spadek CBF i niedokrwienie mózgu wywołane pobudzeniem ośrodka naczynioskurczowego w rdzeniu przedłużonym. Negatywny wpływ na CBF ma również wzrost ciśnienia żylnego. Odruch Cushinga powoduje zwolnienie akcji serca oraz wzrost BP zapewniającego utrzymanie stałego CBF [5]. Charakterystyczną cechą CBF jest autoregulacja krążenia mózgowego (CA, *cerebral autoregulation*) odnosząca się do zdolności naczyń mózgowych do utrzymania stałego przepływu mózgowego mimo zmian systemowego ciśnienia tętniczego [13, 14]. Wzrost CPP [średnie ciśnienie tętnicze (MAP, *mean arterial pressure*)/CVR] dodatkowo wpływa na CVR, spadek wywołuje natomiast reakcje przeciwną, co zapewnia utrzymanie stałego CBF.

U osób normotensyjnych łagodne obniżenie średniego ciśnienia tętniczego krwi nie wpływa na całkowity przepływ mózgowy [15]. Efekt ten jest zauważalny poniżej 60 mm Hg [12], wartości określanej jako dolna granica autoregulacji mózgowej. W grupie pacjentów z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym dolna i górna granica autoregulacji jest przesunięta w kierunku większych wartości BP [16, 17]. Górna granica CA wynosi około 120–150 mm Hg [18] w przypadku normotensji i 155–170 mm Hg w przewlekłym nadciśnieniu tętniczym [19]. Należy zatem pamiętać, że gwałtowne obniżenie średniego BP u osób z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym grozi przekroczeniem dolnej granicy autoregulacji i spadkiem przepływu mózgowego. Początkowa redukcja BP nie powinna przekraczać 25% wyjściowych wartości w ciągu pierwszych godzin, aby uniknąć hipoperfuzji mózgu [20, 21]. Przesunięcie granic CA stanowi konsekwencję adaptacji strukturalnej naczyń do większych wartości BP związanych z pogrubieniem ścian, redukcją światła przepływu oraz upośledze-

niem rozkurczu. Reakcją obronną mózgu przed niedotlenieniem jest w tym wypadku wzrost odtlenowania krwi. Saturacja tlenu w żyłe szyjnej wewnętrznej wynosi około 60%, a na przykład w zatoce wieńcowej — już tylko 20–30% [22]. W doświadczeniu na młodych szczurach z nadciśnieniem tętniczym Vorstrup i wsp. [23] wykazali skuteczność długotrwałej terapii przeciwnadciśnieniowej w osiągnięciu prawidłowych zakresów autoregulacji, co dowodzi, że wspomniane zmiany strukturalne w łożysku mózgowym, przynajmniej częściowo, mają odwracalny charakter.

Zaburzenia autoregulacji mózgowej

Udar mózgu powoduje zaburzenie fizjologicznych mechanizmów homeostatycznych krążenia mózgowego. Istnieje hipoteza, że rozwijające się nadciśnienie tętnicze we wczesnej fazie poudarowej jest fizjologiczną odpowiedzią mającą na celu utrzymanie odpowiedniej perfuzji krwi w odwracalnie niedokrwionej penumbry. Systemowe ciśnienie tętnicze krwi samoistnie normalizuje się w ciągu 10–14 kolejnych dni po ostrym incydencie mózgowym [24]. Gdy występuje zaburzona autoregulacja mózgowej, CBF całkowicie zależy od ciśnienia tętniczego krwi, a jego zwiększenie może powodować obrzęk mózgu lub ukrwotoczenie ogniska udarowego, podczas gdy spadek — niedokrwienie penumbry [25]. W określeniu parametrów CA można się posłużyć statycznym (sCA, *static cerebral autoregulation*) lub dynamicznym (dCA, *dynamic cerebral autoregulation*) testem oceny autoregulacji. Pierwszy (sCA) dotyczy oceny CBF w odpowiedzi na długo zmieniające się BP, stanowiąc pomiar całkowitej wydolności systemu. Drugi (dCA) określa natomiast zdolność do utrzymania stałego CBF w przypadku nagłych wahań BP, z wykorzystaniem przezczaszkowego badania dopplerowskiego (TCD, *transcranial doppler*) [26, 27], charakteryzując się większą czułością w ocenie zaburzeń autoregulacji w stanach patologicznych, takich jak uraz mózgu [28], krwawienie podpajęczynówkowe [29], udar mózgu [30–32], zwężenie tętnic szyjnych [33] czy śródmózgowych [34].

Mimo dużej liczby badań klinicznych autoregulacja krążenia mózgowego budzi kontrowersje, a niektóre wyniki badań sobie zaprzeczają. Wydaje się jednak, że duże niedokrwienie jednej półkuli mózgu w zakresie tętnicy środkowej mózgu powoduje zaburzenie zarówno statycznej, jak i dynamicznej autoregulacji, głównie w niedokrwionej półkuli [31, 32]. W przypadku udaru lakunarnego, którego przyczyną w większości przypadków jest okluzja drobnych śród-

czaszkowych naczyń tętniczych, dochodzi do obustronnego zaburzenia dCA [32]. Biorąc pod uwagę występowanie niewielkiego obszaru penumbry w udarze lakunarnym, istnieje małe prawdopodobieństwo, że on sam powoduje globalne zaburzenie dCA. Przyczyn powyższych zaburzeń można upatrywać w chorobie drobnych naczyń mózgowych związanej głównie z zaawansowaną miażdżycą, a zaburzenia autoregulacji dynamicznej mogą być wczesnym wykładnikiem patologicznych procesów i przebudowy naczyń mózgowych, którego punktem końcowym jest udar mózgu.

Leczenie hipotensyjne w ostrej fazie udaru niedokrwiennego

Autoregulacja mózgowa w obszarze ostrego niedokrwienia ulega znacznemu upośledzeniu [35], a lokalnie współistniejąca kwasica prowadzi do maksymalnego rozkurczu naczyń. Sprawia to, że jakakolwiek zmiana średniego BP bezpośrednio wpływa na miejscowy przepływ mózgowy. Lisk i wsp. [36] wykazali negatywny wpływ obniżania BP na wartość CBF. Komórki nerwowe otaczające ognisko udaru, tak zwana penumbra, stanowią obszar o potencjalnie odwracalnym uszkodzeniu, który określa się jako region ze zredukowanym CBF, zwiększoną frakcją odtlenowania i przetrwałym metabolizmem tlenowym [37]. Ze względu na upośledzoną autoregulację jest on szczególnie narażony na spadki MAP, co stanowi poważny argument do nieobniżania BP w udarze niedokrwinnym.

W badaniu *The Intravenous Nimodypine West European Stroke Trial* (INWEST) pacjenci, którym podawano dożylnie nimodypinę w ciągu pierwszych 24 godzin po wystąpieniu udaru mózgu, charakteryzowali się znacząco gorszym rokowaniem niż grupa nieotrzymująca leczenia hipotensyjnego. Ponadto u leczonych osób występował duży obszar udaru z relatywnie małą penumbłą [38]. Również doustne podanie nimodypiny w ciągu 48 godzin od wystąpienia ostrego niedokrwienia mózgu wiązało się ze zwiększeniem śmiertelności pacjentów po miesiącu oraz po 3 miesiącach od pojawienia się udaru [39].

Rola blokerów kanału wapniowego w udarze niedokrwinnym jest więc kontrowersyjna; z jednej strony zaobserwowano, że zwiększają one CBF w zdrowych częściach mózgu, z drugiej — obniżają go w obszarach dotkniętych niedokrwieniem [17]. Na podstawie wyników innych badań wydaje się, że na CBF nie wpływa na umiarkowane obniżenie ciśnienia tętniczego za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) [40], blo-

kerów receptora angiotensyny (ARBs, *angiotensin receptor blockers*) [41] oraz donorów NO (nitroprusydku sodu) [42].

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, niedowładem ruchowym oraz wykluczonym w tomografii komputerowej (TK) mózgu krwotokiem wewnątrzczaszkowym zostali zakwalifikowani w badaniu *Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors* (ACCESS) do 2 grup: pierwszej, stosującej placebo, oraz drugiej, której w ciągu 24 godzin od wystąpienia udaru podawano kandesartan (docelowy spadek ciśnienia szacowano na ok. 10–15% w ciągu 24 godzin). Po 7 dniach grupę placebo również zakwalifikowano do podawania kandesartanu. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w punktach końcowych w obydwu grupach po 3 miesiącach leczenia, natomiast po 12 miesiącach uwidocznił się znaczny spadek śmiertelności oraz liczby niekorzystnych incydentów naczyniowych w grupie od początku leczonej kandesartanem (RR 0,475; $p = 0,07$). W badaniu wyraźnie wykazano długoterminowe korzyści z wczesnego włączenia do leczenia kandesartanu u osób po dopiero przeżytym udarze mózgu z nadciśnieniem tętniczym (rozpoczęcie leczenia po 7 dniach od ostrego incydentu nie wiązało się już z tymi korzyściami) [43]. W badaniach doświadczalnych na modelach zwierzęcych z użyciem ARBs stwierdzono zmniejszenie rozmiarów ogniska udarowego po 14-dniowym [44] i 5-dniowym [45] okresie stosowania leku poprzedzającym udar mózgu. Jednorazowa dawka kandesartanu podana 4 godziny przed prowokowanym niedokrwieniem nie miała znaczenia klinicznego [46], natomiast w dokonanym udarze mózgu ARBs podany w 3. godzinie (nie później niż w 24 godz.) wykazał działanie neuroprotektoryjne. Jednoczesne podanie inhibitora ACE i ARBs w ostrym niedokrwieniu mózgu znosiło działanie neuroprotektoryjne [47, 48], co potwierdza teorię Fouriera o neuroprotektoryjnej roli receptorów angiotensynowych typu 2 (AT_2) w tkance mózgowej.

Jeżeli nie uda się zapobiec udarowi, stosując terapię hipotensyjną, głównym celem staje się zmniejszenie obszaru niedokrwienia (wspomnianej penumbry) oraz zapobieganie śmierci komórek mózgu w tym właśnie obszarze [7, 49]. Szansą skutecznego leczenia jest 6-godzinny okres od początku objawów. Po tym czasie może się nie udać odzyskanie przepływu mózgowego przez podanie leków neuroprotektoryjnych [50]. Najskuteczniejszym sposobem jest zastosowanie leczenia trombolitycznego (tPA, *tissue plasminogen activator*), co, niestety, rzadko się udaje ze względu na ograniczenie czasowe (wg wytycznych terapia trombolityczna powinna być zastosowana w ciągu 3 godzin od

początku wystąpienia objawów ostrego udaru mózgu) — w praktyce jedynie 8% pacjentów otrzymuje tPA [51]. Niezbędne jest więc zastosowanie leczenia mającego na celu neuroprotekcję, alternatywnego do leczenia trombolitycznego. Ostatnie badania wykazują, że zablokowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone system*) przez ARBs jest korzystne w prewencji nie tylko poprzez obniżanie BP, ale również poprzez wzbudzenie regeneracji włókien nerwowych. W większości tkanek zdrowego dorosłego organizmu receptor AT_1 występuje gęściej niż receptor AT_2 [52]. Sytuacja ulega zmianie w tkankach podlegających naprawie, na przykład w przypadku zawału serca, przewlekłej niewydolności nerek czy udaru mózgu. W tych przypadkach ekspresja AT_2 receptora jest zwiększana, a jego pobudzenie działa antyproliferacyjnie, przeciwwzrostowo i regeneruje tkankę mózgową [53].

Nadal pozostaje zaś niejasne, jak powinno wyglądać odpowiednie leczenie hipotensyjne we wczesnej fazie udaru. Wytyczne *American Stroke Association* zalecają ostrożne obniżanie BP u osób w ostrym stadium udaru mózgu, z wyjątkiem pacjentów zakwalifikowanych do leczenia fibrynolitycznego, z encefalopatią nadciśnieniową, rozwarstwianiem aorty, ostrą niewydolnością nerek, obrzękiem płuc, ostrym zespołem wieńcowym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Za celowe uznano również wdrożenie leczenia hipotensyjnego u osób ze znacznie zwiększonymi wartościami BP ($> 220/120$ mm Hg) i stopniowe jego obniżanie o około 15% w ciągu 24 godzin od początku objawów [54]. Algorytm postępowania z podwyższonym BP w udarze mózgu zgodnie z wytycznymi *American Stroke Association* przedstawiono w tabeli 1.

Pozostaje pytanie, czy podniesienie BP u osób z ostrym niedokrwinnym udarem mózgu mogłoby być korzystne. Jak dotąd, przeprowadzono tylko kilka małych badań klinicznych, głównie z fenylefryną, w których nie wykazano działań niepożądanych podczas stosowania leków presyjnych, a terapia była dobrze tolerowana i w niektórych przypadkach korzystna dla dalszego rokowania [55, 56]. Kolejne badania w tym kierunku są potrzebne, aby wypracować jasne wytyczne; obecnie nie dopuszczają one standardowej terapii lekami presyjnymi w udarze niedokrwinnym [54].

Prewencja wtórna udaru mózgu

Terapia hipotensyjna u osób po udarze mózgu, które przeżyły ostrą fazę udaru, jednoznacznie zmniejsza ryzyko ponownego udaru. W badaniu *United Kingdom Transient Ischaemic Attack* (UK TIA) wyka-

Tabela 1. Algorytm postępowania z podwyższonym BP w udarze mózgu (wytyczne *American Stroke Association*)**Table 1.** Management of elevated BP in stroke (guidelines of *American Stroke Association*)

Sytuacja kliniczna	Rekomendacje
Jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia rtPA lub do innej interwencji reperfuzyjnej: — SBP > 185 lub DBP > 110 mm Hg	Labetalol 10–20 mg/1–2 min <i>i.v.</i> (można powtórzyć raz) lub nikardypina w infuzji 5 mg/godz. <i>i.v.</i> , dawka zwiększana o 2,5 mg/godz. w 5–15 min odstępach czasu, maks. 15 mg/godz. Po osiągnięciu prawidłowej wartości BP, redukcja dawki do 3 mg/godz.
— jeśli ciśnienie tętnicze nie spada, pozostaje > 185/110 mm Hg	Nie podawać rtPA
Postępowanie podczas stosowania rtPA oraz po jego podaniu lub innej interwencji reperfuzyjnej:	Monitorowanie ciśnienia tętniczego co 15 min podczas leczenia oraz przez kolejne 2 godz., następnie co 30 min przez 6 godz., później co godz. przez kolejne 16 godz.
— SBP = 180–230 lub DBP = 105–120 mm Hg	Labetalol 10–20 mg/1–2 min <i>i.v.</i> , powtórna dawka co 10–20 min (dawka maks. 300 mg) lub labetalol 10 mg <i>i.v.</i> , a następnie w infuzji 2–8 mg/min
— SBP > 230 lub DBP = 121–140 mm Hg	Labetalol 10–20 mg/1–2 min <i>i.v.</i> , powtórna dawka co 10–20 min (dawka maks. 300 mg) lub labetalol 10 mg <i>i.v.</i> , a następnie w infuzji 2–8 mg/min lub nikardypina w infuzji 5 mg/godz. <i>i.v.</i> , dawka zwiększana o 2,5 mg/godz. w 5 min odstępach, maks. 15 mg/godz.
— jeśli ciśnienie tętnicze niekontrolowane	Rozważyć nitroprusydek sodu

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; rtPA (recombined tissue plasminogen activator) — rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu

zono, że obniżenie skurczowego BP o każde 10 mm Hg wiąże się z 28-procentową redukcją ryzyka ponownego udaru [57].

W badaniu *Morbidity and mortality after Stroke, Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention* (MOSES) pacjentom z nadciśnieniem tętniczym po przebyciu udaru mózgu w trakcie ostatnich 24 miesięcy podawano eprosartan lub nitrendypinę, (tab. 2). Aby osiągnąć docelową wartość ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg w obu grupach dodawano do pierwotnego leczenia kolejno diuretyk, β -bloker i α -bloker. Uzyskano porównywalne wartości BP w obu grupach w podobnym czasie, co potwierdzono za pomocą pomiarów holtera ciśnieniowego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). W grupie leczonej eprosartanem uzyskano znacząco większą, w porównaniu z grupą leczoną nitrendypiną, redukcję całkowitej liczby niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR 0,75; $p = 0,014$) oraz mózgowo-naczyniowych (RR 0,75; $p = 0,03$). Spośród 236 zaobserwowanych incydentów mózgowo-naczyniowych 102 wystąpiły w grupie osób leczonych eprosartanem, a 134 — w grupie nitrendypiny; udar niedokrwienny pojawił się odpowiednio u 31 vs. 39 osób, przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient*

ischemic attack) — u 66 vs. 92 oraz krwotok śród-mózgowy — u 5 vs. 3 badanych. Badanie wykazuje oczywiste korzyści ze stosowania sartanów w porównaniu z blokerami kanału wapniowego w prewencji wtórnej zdarzeń mózgowo-naczyniowych [58].

Pozytywny wpływ inhibitorów ACE (perindopryl) i diuretyków (indapamid) na redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu wykazano w badaniu *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS). Podobne korzyści leczenia uzyskano w grupach normo- i hipertensyjnej. Dzięki terapii peryndoprylem w połączeniu z indapamidem, w takiej samej grupie osiągnięto większy spadek BP oraz 40-procentową redukcję wystąpienia udaru mózgu, nagłej śmierci sercowej i zawału serca. W terapii pojedynczym lekiem hipotensyjnym nie wykazano jednak różnic w stosunku do osób otrzymujących placebo [59].

Z kolei w badaniu *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial* (PROFESS) nie udowodniono znaczącej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia powtórnego udaru mózgu u osób leczonych telmisartanem w porównaniu z placebo [60]. Różnice pomiędzy dwoma przedstawionymi powyżej badaniami wynikają z kilku przyczyn. Po pierwsze, grupa pacjentów w badaniu PROGRESS miała wyjścio-

Tabela 2. Wybrane badania kliniczne przeprowadzone w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w aspekcie wtórnej prewencji udaru mózgu**Table 2.** Clinical trials conducted in patients with hypertension, selected in the aspect of secondary prevention of stroke

Nazwa badania	Badane leki	Wnioski
MOSES	Eprosartan vs. nitrendypina	Ryzyko powtórnego wystąpienia zdarzeń sercowo- lub mózgowo-naczyniowych było znacząco mniejsze u pacjentów po udarze mózgu stosujących eprosartan w porównaniu z osobami otrzymującymi nitrendypinę (RR 0,75; p = 0,03)
PROGRESS	Perindopryl vs. placebo perindopryl + indapamid vs. podwójne placebo	Zastosowanie skojarzonego leczenia peryndoprylem i indapamidem w prewencji wtórnej udaru mózgu powoduje 40-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu, nagłej śmierci sercowej i zawału serca. Powyższe korzyści zaobserwowano zarówno w grupie nomo-, jak i hipertensyjnej. Nie udowodniono ich zaś w grupach osób stosujących inhibitory ACE i diuretyk w monoterapii
PROFESS	Telmisartan vs. placebo	Telmisartan stosowany u osób po udarze mózgu nie wpływa znacząco na zmniejszenie ryzyka wystąpienia ponownego udaru, zdarzeń sercowo-naczyniowych czy nowo powstałej cukrzycy (RR 0,95; p = 0,23)
PATS	Indapamid vs. placebo	U osób z nadciśnieniem tętniczym w ramieniu badania otrzymującym indapamid uzyskano 29-procentowe zmniejszenie występowania incydentów ponownego udaru mózgu (RR 0,71; p = 0,0009)
ONTARGET	Telmisartan vs. ramipryl; ramipryl vs. terapia skojarzona	U osób z chorobą naczyń w wywiadzie terapia telmisartanem jest równie skuteczna jak ramiprylem w zapobieganiu ponownemu zdarzeniu sercowo- lub naczyniowo-mózgowemu oraz hospitalizacji z powodu niewydolność serca (RR 0,91; p = 0,001). Terapia skojarzona inhibitorami ACE oraz ARBs nie przynosi dodatkowych korzyści w zmniejszeniu tego ryzyka
TRANSCEND	Telmisartan vs. placebo	Telmisartan nie zapobiega wystąpieniu kolejnego zdarzenia sercowo- lub mózgowo-naczyniowego w tej grupie chorych (RR 0,83; p = 0,136)

ARBs (angiotensin receptor blockers) — blokery receptora angiotensyny; ACE (angiotensin-converting enzyme) — inhibitory konwertazy angiotensyny

wo nieco większe średnie wartości ciśnienia tętniczego (147/86 mm Hg) w porównaniu z pacjentami w badaniu PROFESS (144/84 mm Hg). Po drugie, zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu w badaniu PROGRESS obserwowano w grupie badanych otrzymujących skojarzone leczenie hipotensyjne. Po trzecie, podczas pierwszych 6 miesięcy trwania badania PROGRESS, podobnie jak i badania PROFESS, nie ujawniono korzystnego działania leków na zmniejszenie ryzyka powtórnego udaru, który później obserwowano. Być może badanie PROFESS trwało zbyt krótko (2,5 roku) w porównaniu z badaniem PROGRESS (4 lata), aby wykazać korzystny wpływ telmisartanu na wystąpienie punktów końcowych.

Odmienne wyniki otrzymano w badaniu PATS, gdzie po 3-letniej obserwacji przeprowadzonej u osób z nadciśnieniem tętniczym w ramieniu otrzymującym indapamid uzyskano 29-procentową redukcję incydentów udaru mózgu [61].

W niedawno zakończonym badaniu *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) stwierdzono, że u pacjentów z przebyłym w wywiadzie udarem mózgu lub inną chorobą naczyń telmisartan jest równie skuteczny jak ramipryl w prewencji kolejnych zdarzeń mózgowo- oraz sercowo-naczyniowych [62].

W badaniu TRANSCEND (*Telmisartan Randomized*

Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease), obejmującym podobną grupę pacjentów, nie udowodniono z kolei lepszego działania telmisartanu w stosunku do placebo w redukcji wystąpienia ponownego udaru mózgu, choć można go stosować jako opcję w leczeniu osób nietolerujących inhibitorów ACE [63].

W badaniu TIA u pacjentów z wywiadem w kierunku chorób sercowo-naczyniowych otrzymujących atenolol, pomimo redukcji BP, nie wykazano zmniejszenia ryzyka udaru mózgu w stosunku do grupy otrzymującej placebo [64].

Zgodnie z hipotezą Fourniera leczenie hipotensyjne z zastosowaniem leków, które zwiększają stężenie angiotensyny II i jednocześnie stymulują receptor AT_2 (diuretyki tiazydowe, dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, ARBs), może mieć większy wpływ protekcyjny w udarze mózgu niż leki, które obniżają jej stężenie (β -blokery i inhibitory ACE) [65].

Hipotezę Fourniera oparto na przeglądzie wyników wielu kontrolowanych badań klinicznych i poparto licznymi badaniami eksperymentalnymi u gryzoni. Trzeba jednak podkreślić, że nie we wszystkich wynikach badań naukowcy zgadzają się z tą hipotezą.

Rekomendacje postępowania w prewencji wtórnej niedokrwiennego udaru mózgu dotyczące leczenia hipotensyjnego

Leczenie hipotensyjne obecnie jest rekomendowane w zapobieganiu wystąpieniu zdarzeń sercowo- oraz mózgowo-naczyniowych u wszystkich osób po udarze mózgu oraz TIA, które nie pozostają w ostrej fazie choroby (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Korzyści z tego postępowania udokumentowano zarówno dla osób z wywiadem nadciśnienia, jak i normotensyjnych (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B). Docelowych wartości BP dotychczas dokładnie nie określono, jednak korzyści z leczenia wiążą się z redukcją wartości BP o 10/5 mm Hg, a wartość BP poniżej 120/80 mm Hg uznano za prawidłową w raporcie JNC-7 (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B).

Modyfikacja stylu życia jest niezbędna do osiągnięcia docelowych wartości (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C). Monoterapia diuretykiem lub terapia skojarzona diuretykiem i inhibitorami ACE w świetle

badania wydają się preferowanymi metodami leczenia (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Wybór odpowiedniego leku powinien jednak być zindywidualizowany oraz uwzględniać wywiad chorobowy pacjenta (np. współistnienie niewydolności nerek, choroby sercowo-naczyniowej czy cukrzycy) (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C) [66].

Uaktualnione w 2008 roku wytyczne nie wnoszą żadnych zmian dotyczących leczenia hipotensyjnego we wtórnej profilaktyce udaru mózgu [67].

Podsumowanie

Jak sugeruje się w większości wielośrodkowych badań, korzyści z obniżenia BP w ostrej fazie udaru mózgu są znaczące. Nadal zaś pozostaje kwestią otwartą, kiedy można bezpiecznie włączyć terapię hipotensyjną oraz jaki lek zastosować w celu osiągnięcia najlepszego działania. Blokery receptora angiotensyny jak dotąd wydają się jedyną grupą leków hipotensyjnych, która ma podwójny mechanizm działania, pomocny u pacjentów z udarem mózgu. Nie tylko blokują one receptor AT_1 (przez co hamują wazokonstrykcję głównych naczyń mózgu), ale również dzięki aktywacji receptora AT_2 pomagają w tworzeniu obiegu krwi poprzez naczynia kolateralne mózgu i tym samym biorą udział w neuroprotekcji [68]. W modelach zwierzęcych wykazano pozytywny wpływ ARBs na śródbłonek poprzez zmniejszenie koagulacji, nasilenie procesów zapalnych oraz zmianę struktury naczyń [49]. U pacjentów z przebyłym udarem mózgu ekspresja receptora AT_2 już jest zwiększona, dlatego leki te mogą być szczególnie pomocne we wtórnej prewencji u tych osób. Równocześnie w wynikach badań z telmisartanem nie potwierdzono tej hipotezy, a bardzo korzystne było stosowanie indapamidu w monoterapii lub skojarzeniu z peryndoprylem.

Podsumowując, w świetle dotychczasowych badań wydaje się, że w ostrej fazie udaru niedokrwiennego obniżanie ciśnienia powinno się przeprowadzać bardzo ostrożnie i spadek BP nie powinien przekraczać 15% wartości wyjściowych. Dopiero później należy dążyć do wartości prawidłowych, zawsze monitorując objawy mogące świadczyć o nadmiernym obniżeniu przepływu mózgowego oraz kontrolując reakcję ortostatyczną.

Streszczenie

Udar mózgu powoduje zaburzenie fizjologicznych mechanizmów homeostatycznych krążenia mózgowego, a rozwijające się we wczesnej fazie poddarowej nadciśnienie tętnicze jest fizjologiczną odpowiedzią mającą na celu utrzymanie odpowiedniej perfuzji krwi w obszarze o potencjalnie odwracalnym uszkodzeniu. Znaczny wzrost ciśnienia tętniczego może powodować jednak obrzęk mózgu lub ukrwotoczenie ogniska udarowego, podczas gdy spadek — niedokrwienie otaczającego obszaru. Wytyczne American Stroke Association zalecają ostrożne postępowanie w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi w osób w ostrej fazie udaru mózgu. Jak wykazano w większości wielośrodkowych badań, korzyści z obniżenia ciśnienia tętniczego w tym stadium udaru mózgu mogą być jednak znaczące. Nadal jednoznacznie nie ustalono, kiedy można bezpiecznie włączyć terapię hipotensyjną oraz jaki lek zastosować w celu osiągnięcia najlepszego efektu. Pacjenci po udarze mózgu lub przemijającym niedokrwieniu mózgu pozostają w grupie dużego ryzyka powtórnego incydentu mózgowo-naczyniowego, dlatego również ważne jest zastosowanie odpowiedniej profilaktyki wtórnej. Blokery receptora angiotensyny (ARB) wydają się jak dotąd jedyną grupą leków hipotensyjnych, która ma podwójny mechanizm działania pomocny u pacjentów z udarem mózgu. Zablokowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez ARBs jest korzystne w prewencji nie tylko dzięki obniżeniu ciśnienia tętniczego, ale również poprzez wzbudzenie regeneracji włókien nerwowych, co przyczynia się do neuroprotekcji. Artykuł ten przedstawia aktualne zalecenia dotyczące postępowania hipotensyjnego w udarze mózgu, a także stanowi zebranie dotychczas przeprowadzonych badań i metaanaliz oceniających różne modele terapii hipotensyjnej zarówno w ostrej fazie choroby, jak i w prewencji wtórnej.

Gerontol. Pol. 2009; 17, 1: 7–15

słowa kluczowe: udar mózgu, nadciśnienie tętnicze, autoregulacja krążenia mózgowego, terapia hipotensyjna

PIŚMIENNICTWO

- Ramsay S.E., Whincup P.H., Wannamethee S.G. i wsp.: *Missed opportunities for secondary prevention of cerebrovascular disease in elderly British men from 1999 to 2005: a population-based study*. J. Public Health 2007; 29: 251–257.
- Li C., Engstrom G., Janzon L., Hedblad B.: *Long-term stroke prognosis in relation to medical prevention and lifestyle factors. A prospective population-based study*. Cerebrovasc. Dis. 2008; 25: 526–32.
- Röther J., Alberts M.J., Touzé E. i wsp.: *REACH Registry Investigators: Risk factor profile and management of cerebrovascular patients in the REACH Registry*. Cerebrovasc. Dis. 2008; 25: 366–374.
- Touzé E., Coste J., Voicu M. i wsp.: *Importance of in-hospital initiation of therapies and therapeutic inertia in secondary stroke prevention: IMplementation of Prevention After a Cerebrovascular event (IMPACT) Study*. Stroke 2008; 39: 1834–1843.
- Konturek S.: *Fizjologia człowieka. T. II: Układ krążenia*. Wyd. VII. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2000; 267–271.
- Strandgaard S., Olesen J., Skinhøj E., Lassen N.A.: *Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension*. BMJ 1973; 1: 507–510.
- Astrup J., Siesjö B.K., Symon L.: *Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra*. Stroke 1981; 12: 723–725.
- Hossmann K.A.: *Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia*. Ann. Neurol. 1994; 36: 557–565.
- Ginsberg M.D.: *Injury mechanisms in the ischaemic penumbra — approaches to neuroprotection in acute ischaemic stroke*. Cerebrovasc. Dis. 1997; 7: 7–12.
- Ketty S.S., Schmidt C.F.: *The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values*. J. Clin. Invest. 1948; 27: 476–483.
- Obrist W.D., Thompson H.K., Wang H.S., Wilkinson W.E.: *Regional cerebral blood flow estimated by 133-xenon inhalation*. Stroke 1975; 6: 245–256.
- Larsen F.S., Olsen K.S., Hansen B.A., Paulson O.B., Knudsen G.M.: *Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation*. Stroke 1994; 25: 1985–1988.
- Strandgaard S., Paulsen O.B.: *Cerebral autoregulation*. Stroke 1984; 15: 413–416.
- Paulsen O.B., Strandgaard S., Edvinsson L.: *Cerebral autoregulation*. Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. 1990; 2: 161–192.
- Henriksen L., Paulson O.B.: *The effects of sodium nitroprusside on cerebral blood flow and cerebral venous blood gases. II. Observations in awake man during successive blood pressure reduction*. Eur. J. Clin. Invest. 1982; 12: 389–393.
- Strandgaard S., MacKenzie E.T., Sengupta D., Rowan J.O., Lassen N.A., Harper A.M.: *Upper limit of autoregulation of cerebral blood flow in the baboon*. Circ. Res. 1974; 34: 435–440.
- Strandgaard S., Jones J.V., MacKenzie E.T., Harper A.M.: *Upper limit of cerebral blood flow autoregulation in experimental renovascular hypertension in the baboon*. Circ. Res. 1975; 37: 164–167.
- Vaughan C., Delanty N.: *Hypertensive emergencies*. Lancet 2000; 356: 411–417.
- Kaplan N.M.: *Hypertensive crisis*. W: Kaplan N.M. (red.): *Clinical Hypertension*. Baltimore, Williams and Wilkins 1998; 265–280.
- Strandgaard S.: *Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged anti-hypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension*. Circulation 1976; 53: 720–727.
- Strandgaard S., Paulson O.B.: *Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension*. Netherlands J. Med. 1995; 47: 180–184.
- Klocke F.J., Mates R.E., Copley D.P., Orlick A.E.: *Physiology of the coronary circulation in health and coronary circulation in health and coronary artery disease*. W: Klocke F.J., Yu P.N., Goodwin J.T. (red.): *Symposium on coronary circulation*. Lea & Febiger, Philadelphia 1976; 1–17.
- Vorstrup S., Barry D.L., Jarden J.O. i wsp.: *Chronic antihypertensive treatment in the rat reverses hypertension-induced changes in cerebral blood flow autoregulation*. Stroke 1984; 15: 312–318.
- Wallace J.D., Levy L.L.: *Blood pressure after stroke*. JAMA 1981; 246: 2177–2180.
- Meyer J.S., Shimazu K., Fukuuchi Y., Ouchi T., Okamoto S., Koto A.: *Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke*. Stroke 1973; 4: 169–186.

26. Tiecks F.P., Lam A.M., Aaslid R., Newell D.W.: *Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements*. Stroke 1995; 26: 1014–1019.
27. Newell D.W., Aaslid R., Lam A., Mayberg T.S., Winn H.R.: *Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans*. Stroke 1994; 25: 793–797.
28. Czosnyka M., Smielewski P., Piechnik S., Steinem L.A., Piccard J.D.: *Cerebral autoregulation following head injury*. J. Neurosurg. 2001; 95: 756–763.
29. Steiger H.J., Aaslid R., Stooss R., Seiler R.W.: *Transcranial Doppler monitoring in head injury: relations between type of injury, flow velocities, vasoreactivity, and outcome*. Neurosurgery 1994; 34: 79–85.
30. Dawson S.L., Panerai R.B., Potter J.F.: *Serial changes in static and dynamic cerebral autoregulation after acute ischaemic stroke*. Cerebrovasc. 2003; 16: 69–75.
31. Schwarz S., Georgiadis D., Aschoff A., Schwab S.: *Effects of induced hypertension on intracranial pressure and flow velocities of the middle cerebral arteries in patients with large hemispheric stroke*. Stroke 2002; 33: 998–1004.
32. Iammink R.V., Van Montfrans G.A., Stam J., Karemaker J.M., Diamant M., Van Lieshout J.J.: *Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke*. Stroke 2005; 36: 2595–2600.
33. White R., Markus H.S.: *Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis*. Stroke 1997; 28: 1340–1344.
34. Gong X.P., Li Y., Jiang W.J., Wang Y.: *Impaired dynamic cerebral autoregulation in middle cerebral artery stenosis*. Neurol. Res. 2006; 28: 76–81.
35. Meyer J.S., Shimazu K., Fukuuchi Y., Ouchi T., Okamoto S., Koto A.: *Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke*. Stroke 1973; 4: 169–186.
36. Lisk D.R., Grotta J.C., Lamki L.M. i wsp.: *Should hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single photon emission computed tomography*. Arch. Neurol. 1993; 50: 855–862.
37. Baron J.C.: *Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment*. Cerebrovasc. Dis. 1999; 9: 193–201.
38. Ahmed N., Näsmän P., Wahlgren N.G.: *Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke*. Stroke 2000; 31: 1250–1255.
39. Kaste M., Fogelholm R., Erila T. i wsp.: *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute ischaemic hemispheric stroke*. Stroke 1994; 25: 1348–1353.
40. Dyker A.G., Grosset D.G., Lees K.: *Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke*. Stroke 1997; 28: 580–583.
41. Nazir F.S., Overell Jr, Hilditch T.E., Reid J.L., Lees K.R.: *The effect of losartan on global and focal cerebral perfusion and renal function in hypertensives in early ischaemic stroke*. Cerebrovasc. Dis. 2003; 16 (supl. 4): 31.
42. Butterworth R.J., Cluckie A., Jackson S.H.D., Buxton-Thomas M., Bath P.M.: *Pathophysiological assessment of nitric oxide (given as sodium nitropruside) in acute ischaemic stroke*. Cerebrovasc. Dis. 1998; 8: 158–165.
43. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. i wsp.: *Acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors study group. The ACCESS study evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors*. Stroke 2003; 34: 1699–1703.
44. Nishimura Y., Ito T.: *Angiotensin II AT(1) blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats*. Stroke 2000; 31: 2478–2486.
45. Groth W., Blume A., Gohlke P., Unger T., Culman J.: *Chronic pretreatment with candesartan improves recovery from focal cerebral ischaemia in rats*. J. Hypertens. 2003; 21: 2175–2182.
46. Brdon J., Kaiser S., Hagemann F., Zhao Y., Culman J., Gohlke P.: *Comparison between early and delayed systemic treatment with candesartan of rats after ischaemic stroke*. J. Hypertens. 2007; 25: 187–196.
47. Fernandez L.A., Caride V.J., Stromberg C., Naveri L., Wicke J.D.: *Angiotensin AT2 receptor stimulation increases survival in gerbils with abrupt unilateral carotid ligation*. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994; 24: 937–940.
48. Dalmay F., Mazouz H., Allard J., Pesteil F., Achard J.M., Fornier A.: *Non-AT(1)-receptor-mediated protective effect of angiotensin against acute ischaemic stroke in the gerbil*. J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. 2001; 2: 103–106.
49. Ginsberg M.D.: *Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection. The 2002 Thomas Willis Lecture*. Stroke 2003; 34: 214–223.
50. Thöne-Reinke C., Steckelings U.M., Unger T.: *Angiotensin receptor blockers and cerebral protection in stroke*. J. Hypertension 2006; 24 (supl. 1): S115–121.
51. Oureshi A.I., Kimani J.F., Sayed M.A., Safdar A., Ahmed S., Ferguson R. for the Bufflo Metropolitan Area and Erie County Stroke Study Group: *Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke*. Neurology 2005; 64: 2115–2120.
52. De Gasparo M., Catt K.J., Inagami T., Wright J.W., Unger T.: *International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors*. Pharmacol. Rev. 2000; 52: 415–472.
53. Steckelings U.M., Kaschina E., Unger T.: *The AT2 receptor — a matter of love and hate*. Peptides 2005; 26: 1401–1409.
54. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. i wsp.: *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists*. Stroke 2007; 38: 1655–1711.
55. Rordorf G., Cramer S.C., Efrid J.T., Schwamm L.H., Buonanno F., Koroshetz W.J.: *Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke. Clinical effects and safety*. Stroke 1997; 28: 2133–2138.
56. 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.
57. Rodgers A., Macmahon S., Gamble G., Slattery J., Sandercock P., Warlow C.: *Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease*. BMJ 1996; 313: 147.
58. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. i wsp.: *Morbidity and mortality after stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES)*. Stroke 2005; 36: 1218–1224.
59. PROGRESS Collaborative Group: *Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet 2001; 358: 1033–1041.
60. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. i wsp., PRoFESS Study Group: *Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events*. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 1225–1237.
61. The PATS Collaborating Group: *Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group*. Chinese Med. J. 1995; 108: 710–717.
62. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp.: *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events*. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547–1559.
63. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S., Teo K., Anderson C. i wsp.: *Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial*. Lancet 2008; 372: 1174–1183.
64. The dutch TIA Trial Study Group: *Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischaemic attack or non-disabling ischemic stroke*. Stroke 1993; 24: 543–548.
65. Sigurdsson S.T., Strandgarrd S.: *Blood pressure lowering in acute ischaemic stroke: an update on the role of angiotensin receptor blockers*. J. Hypertension 2007; 25: 743–745.
66. Sacco R. L., Adams R., Albers G. i wsp.: *Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. Stroke 2006; 37: 577.
67. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. i wsp.: *Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack*. Stroke 2008; 39: 1647–1652.
68. Messerli F.H., Chadiaka S.M.: *Stroke prevention. Not all antihypertensive drugs are created equal*. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2005; 6 (supl. 1): S4–S7.