

# Комбинираната терапия с калциеви антагонисти и ангиотензин-рецепторни блокери в профилактиката на мозъчния инсулт

Д-р Борислав Георгиев, г-р Атанас Генов, г-р Иван Иванов, доц. Нина Гочева  
Университетска национална кардиологична болница

*Инсултът е сред водещите причини за смърт и инвалидизация по света. Известно е, че понижението на артериалното налягане редуцира риска от инсулт. Това особено бе подчертано в представеното наскоро проучване INTERSTROKE. Не всички благоприятни ефекти на антихипертензивната терапия по отношение на инсулта са съпроводени от редукция на артериалното налягане и вероятно съществуват разлики между отделните класове антихипертензивни медикаменти. Дихидропиридиновите калциеви антагонисти и ангиотензин-рецепторните блокери имат доказана ефективност в превенцията на инсулта.*

Изследователите очакват значително нарастване на честотата на инсулта през следващите две десетилетия.<sup>1</sup> В световен мащаб 15 милиона души годишно получават инсулт и 30% от тях умират.<sup>2</sup> 1/3 от пациентите с инсулт остават с постоянна инвалидност, засягаща съществено начина им на живот и поставяйки ги в тежест на семействата им и обществото.<sup>2</sup> По данни на Световната здравна организация се очаква броят на инсултите да нарасне от 1.1 милиона през 2000 г. до 1.5 милиона през 2025 г.<sup>3</sup> Честотата на инсулта достига пандемични размери в резултат на бързата урбанизация и индустриализация.<sup>4</sup>

## Рискови фактори за инсулт

Рисковите фактори за инсулт са модифицируеми и немодифицируеми. Немодифицируеми рискови фактори са възрастта, мъжкият пол, принадлежността към азиатската и черната раса и фамилната анамнеза. Сред добре документиранияте модифицируеми рискови фактори за инсулт са хипертонията, тютюнопушенето, диабета, дислипидемията, затлъстяването, преходната исхемична атака, стеноза на сънната артерия, преходен инсулт и сърдечна атака.<sup>5</sup> Левокамерната хипертрофия и абнормната геометрия на лявата камера също са асоциирани с повишен риск за инсулт в мултиетнически популации.<sup>6</sup> На Световния конгрес по кардиология през 2010 г. бе представено проучването INTERSTROKE, което дефинира тежестта на отделните рискови фактори по отношение на риска от инсулт.

Преживеният инсулт и преходната исхемична атака са свързани с много висок риск за повторен мозъчно-съдов инцидент.<sup>7</sup> Популационно проучване на ранния риск след преходна исхемична атака или лек инсулт показва риск за настъпване на повторен инцидент в 3-месечен период съответно 17.3% и 18.5%.<sup>8</sup> Китайско проучване установи честота на рекурентните инциденти през първата година 11.2%; тези данни са от изключителна важност поради ограничената информация за азиатските популации.<sup>9</sup>

Сред модифицируемите рискови фактори за инсулт хипертонията е най-разпространеният и мощен предиктор на риска,<sup>10</sup> независимо от географското положение и етническите особености. Около 54% от инсултите в световен мащаб се дължат на повишено артериално налягане.<sup>11</sup> При пациентите с хипертония рискът за инсулт е 3–4 пъти по-висок в сравнение с пациентите без хипертония.<sup>12</sup> Зависимостта между артериалното налягане и инсулта е директна, непрекъсната и независима, като рискът нараства непрекъснато над ниво 115/75 mmHg.<sup>10</sup> Хипертонията повишава и риска за настъпване на повторни инсулти и при 25–30% от пациентите с инсулт се установява повишено артериално налягане при изписване от болницата.<sup>13</sup>

Понижението на повишеното артериално налягане е важна терапевтична цел в първичната и вторичната превенция на инсулта, независимо от възрастта, пола и етническата принадлежност.<sup>14</sup>

## Антихипертензивна терапия за първична и вторична превенция на инсулта

### Калциеви антагонисти

Много проучвания сравняват ефектите на калциевите антагонисти с плацебо или групи медикаменти в превенцията на мозъчно-съдовите инциденти. Две плацебо-контролирани проучвания – Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) и Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur), изследват ефектите на терапията с калциев антагонист спрямо плацебо по отношение на редуцията на риска за инсулт.<sup>16–18</sup> Мета-анализ на резултатите от тези проучвания показва редукция на риска за инсулт при терапия с калциеви антагонисти спрямо плацебо с 39%.<sup>19</sup> В проучването ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) терапията с калциев антагонист редуцира риска от инсулт или преходна исхемична атака с 30% в сравнение с плацебо при пациенти с хипертония и стабилна ангина.<sup>20</sup> Терапията с калциев антагонисти понижава и смъртността след преживян инсулт (честотно отношение 0.38, 0.17–0.88).<sup>21</sup>

Освен плацебо, калциевите антагонисти осигуряват и по-добра протекция по отношение на фаталните и нефаталните инсулти в сравнение с групи класове медикаменти, като бета-блокери и диуретици<sup>22, 23</sup> и дори срещу АСЕ-инхибитори (понижение на относителния риск 11%) в мета-анализ на 4 проучвания (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes [ABCD], Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [ALLHAT], Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial [FACET] и Swedish Trial in Old Patients with Hypertension [STOP-2]).<sup>19</sup> Мета-регресионен анализ потвърди предимството на калциевите антагонисти спрямо АСЕ-инхибиторите в превенцията на инсулта.<sup>24</sup>

### Амлодипин

В рамките на артериалното налягане в проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) терапията с амлодипин води до понижение на фаталните и нефаталните инсулти с 23% (HR 0.77, 0.66–0.89; P<0.0003) в сравнение с терапията с атенолол при пациенти с висок сърдечно-съдов риск (с преживян инсулт или преходна исхемична атака) и неконтролирано артериално налягане.<sup>25</sup> Средното ниво на артериалното налягане е по-ниско в групата на амлодипин в сравнение с атенолол (средна разлика 2.7/1.9 mmHg).

В проучването ALLHAT са сравнени 3 различни антихипертензивни режима (амлодипин, хлорталидон и лизиноприл) при 33 357 пациенти с хипертония в I и II стадий и поне един рисков фактор за коронарна болест.<sup>26</sup> 23% от пациентите са с преживян инсулт или миокарден инфаркт. Инсултите са проследени като вторичен критерий на проучването и честотата на инсултите е сигнификантно по-ниска в групата на

лизиноприл в сравнение с амлодипин (RR 1.23, 1.08–1.41; P<0.003).<sup>27</sup> Средното артериално налягане е по-високо с 1.5/1.1 mmHg при пациентите на терапия с лизиноприл в сравнение с пациентите на амлодипин. Не е установена сигнификантна разлика в честотата на инсултите между групите на амлодипин и хлорталидон.<sup>26</sup>

В проучването Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT), изследващо ефектите на амлодипин спрямо еналаприл и плацебо при 1991 пациенти с коронарна болест на сърцето и диастолно артериално налягане <100 mmHg, амлодипин редуцира риска от инсулт и преходна исхемична атака с 50% в сравнение с плацебо (HR 0.50, 0.19–1.32) и с 24% в сравнение с еналаприл (HR 0.76, 0.26–2.20).<sup>28</sup>

Анализ на 6 активно-контролирани проучвания, включващи група на терапия с амлодипин (ASCOT, ALLHAT, CAMELOT, Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan [CASE-J], Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation [VALUE] и Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial [IDNT]) показва, че амлодипин осигурява по-изразена протекция по отношение на настъпването на инсулт в сравнение с групи антихипертензивни медикаменти (OR 81, 95% CI 0.75–0.87; P<0.0001).<sup>29</sup> Терапията с амлодипин статистически значимо понижава риска от инсулт в сравнение с терапията с групи антихипертензивни медикаменти (различни от АРБ) (OR 0.79, 95% CI 0.72–0.87; P<0.0001) и в сравнение с терапията с АРБ (OR 0.84, 95% CI 0.73–0.97; P=0.02).

### Ангиотензин-рецепторни блокери

Ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РАС) е свързана с развитието и прогресията на мозъчно-съдовата болест при пациентите с хипертония.<sup>30, 31</sup> Ангиотензин II индуцира развитието на мозъчно-съдова хипертрофия и ремоделиране, инхибира ендотел-зависимата релаксация и уврежда кръвно-мозъчната бариера.<sup>30</sup> Смята се, блокадата на РАС осигурява мозъчна протекция.

В проучването Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) терапията с рамиприл редуцира честотата на инсулта с 32% (RR 0.68, 0.56–0.84) и на фаталния инсулт с 61% (RR 0.39, 0.22–0.67) в сравнение с плацебо при 9297 пациенти с висок сърдечно-съдов риск, 11% от които с анамнеза за преживян инсулт.<sup>32, 33</sup>

Резултатите от проучванията на АСЕ-инхибитор спрямо друг активен медикамент са по-слабо убедителни. В проучването Captopril Prevention Project (CAPPP) честотата на фаталните и нефаталните инсулти е 1.25 пъти по-висока в групата на каптоприл спрямо конвенционална терапия с диуретици, бета-блокери или комбинация,<sup>34</sup> въпреки че субанализ не показва разлика между групите пациенти с диабет.<sup>35</sup> В проучването ALLHAT терапията с лизиноприл е по-слабо ефективна спрямо терапията с хлорталидон (RR 1.15, 1.02–1.30; P<0.02).<sup>26</sup>

В анализ на 26 проспективни рандомизирани проучвания, по време на които са настъпили 7108 инсулта при 206 632 пациенти, Boutitie et al. забелязват, че промяната в артериалното налягане не съответства напълно

на промяната на риска за инсулт и че относителният риск за настъпване на инсулт е по-висок със 17% при терапия с медикаменти, понижаващи нивото на ангиотензин II (бета-блокери и АСЕ-инхибитори), в сравнение с медикаментите, повишаващи нивото на ангиотензин II (тиазидни диуретици, дихидропиридинови калциеви антагонисти и АРБ).<sup>36,4</sup> Изследователите предполагат, че ангиотензин II действа върху ангиотензиновите рецептори тип 2 (AT2) и медира позитивни ефекти, като подобрене на колатералната циркулация и невронална резистентност към аноксия.<sup>36</sup> Липсват обаче данни за такива ефекти в мозъчната циркулация при човек.

### Превенция на инсулта с АРБ

Според хипотезата на Boutitie et al. АРБ трябва да осигуряват протекция по отношение на инсулта, като освен понижението на артериалното налягане те понижават и негативните ефекти на ангиотензиновите рецептори тип 1 (AT1) върху мозъчната циркулация, но позволяват потенциално протективните AT2-ефекти.

В проучването Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) лосартан значително понижава честотата на фатални и нефатални инсулти с 25% спрямо атенолол (HR 0.75, 0.63–0.89; P<0.001) при 9193 пациенти с хипертония и левокамерна хипертрофия.<sup>37</sup> Малка, но сигнификантна разлика в нивото на артериалното налягане (1.1 mmHg) е наблюдавана в полза на лосартан. Предсърдно мъждене е известен рисков фактор за инсулт и лосартан понижава честотата на инсулт с 51% (HR 0.49, 0.29–0.86; P<0.01) при пациенти с новопоявила се предсърдно мъждене в проучването LIFE.<sup>38</sup>

Проучването VALUE сравнява ефектите на ангиотензин-рецепторния блокер валсартан и калциевия антагонист амлодипин върху сърдечната заболеваемост и смъртност при 15 245 пациенти с хипертония и висок сърдечно-съдов риск.<sup>40</sup> Почти 20% от пациентите имат анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака в началото на проучването. Не е установена сигнификантна разлика в честотата на инсултите между двете групи,<sup>39, 40</sup> но валсартан редуцира честота на случаите на предсърдно мъждене в по-голяма степен спрямо амлодипин, въпреки че това не е свързано със сигнификантна редукция на честотата на инсултите.<sup>40</sup>

Мозъчно-съдовите протективни ефекти на АРБ изглежда са класов ефект.<sup>41</sup> Всички АРБ редуцират риска от инсулт.

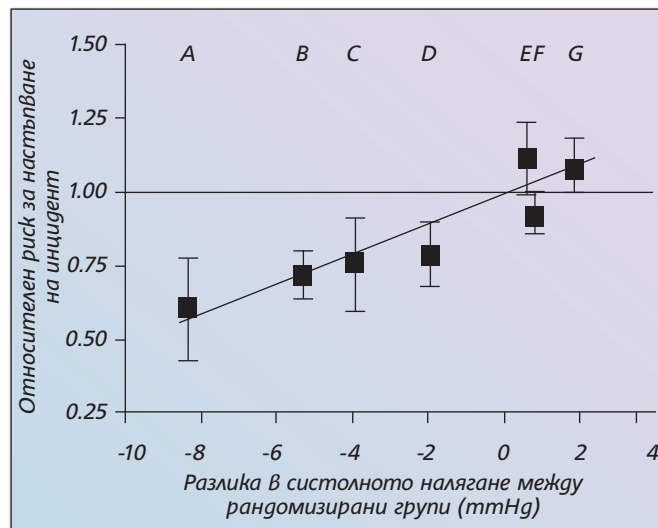
### АРБ и калциеви антагонисти в превенцията на инсулта

Понижението на артериалното налягане е най-важният прогностичен фактор за сърдечно-съдовия изход и инсулта в частност.<sup>24</sup> Благоприятният ефект на амлодипин върху инсулта се дължи на контрола върху артериалното налягане.<sup>29</sup> Зависимостта между артериалното налягане и инсулта е силна и дори малки промени в артериалното налягане понижават риска от

инсулт (фиг. 1).<sup>15, 42, 43</sup> Калциевите антагонисти също понижават риска от инсулт чрез ефект върху артериалното налягане.<sup>29</sup> Понижението на честотата на инсулта при терапия с АРБ в някои проучвания (MOSES, ACCESS) е независимо от редуцията на артериалното налягане, което показва, че ефектът на АРБ има и независимо от артериалното налягане компонент.

АРБ и калциевите антагонисти реализират инсулт-протективния си ефект, независимо от артериалното налягане, по няколко механизма. Повишената дебелина интима-медия на каротидната артерия е асоциирана с повишение на риска за инсулт;<sup>44</sup> калциевите антагонисти редуцират дебелината интима-медия в по-голяма степен от АСЕ-инхибиторите, въпреки сходното по степен понижението на артериалното налягане.<sup>45</sup> АРБ също понижават дебелината интима-медия на каротидната артерия при пациенти с хипертония, като ефектът е по-изразен от този на атенолол при сходно понижението на артериалното налягане.<sup>46</sup> Предполага се, че този ефект на АРБ се реализира чрез стимулиране на продукцията на азотен оксид и понижението на оксидативния стрес.<sup>47</sup>

Повишената левокамерна маса също е рисков фактор за инсулт,<sup>6</sup> а така също и за предсърдно мъждене – известна причина за инсулт.<sup>48, 49</sup> Калциевите антагонисти и АРБ имат благоприятни ефекти върху левокамерната хипертрофия. Мета-анализ посочва редукция на индекс на левокамерна маса съответно с 11% и 13% при терапия с калциеви антагонисти и АРБ, която е значително по-голяма от тази, наблюдавана при групи антихипертензивни медикаменти.<sup>50</sup>



Фиг. 1. Зависимост между систолното артериално налягане и инсулта. Ефекти на различни антихипертензивни режими върху тежките сърдечно-съдови инциденти: резултати от проспективни рандомизирани проучвания.

По Lancet, 362, Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.

A: калциев антагонист vs. плацебо; B: АСЕ-инхибитор vs. плацебо; C: по-интензивен vs. по-слабо интензивен антихипертензивен режим; D: ангиотензин-рецепторен блокер vs. контрола; E: АСЕ-инхибитор vs. калциев антагонист; F: калциев антагонист vs. диуретик или бета-блоккер.

Промяната в централното аортно налягане без промяна в периферното артериално налягане може да обясни някои от разликите между калциевите антагонисти и другите антихипертензивни медикаменти. При сходно брахиално налягане амлодипин редуцира централното систолно налягане повече от атенолол в проучването ASCOT Conduit Artery Function Evaluation (CAFE).<sup>51</sup> Ефектите върху централното налягане и сърдечната честота определят разликите между ефектите на атенолол и амлодипин в проучването ASCOT.

Проучвания при животни показваха, че АРБ и калциевите антагонисти могат да имат независими от артериалното налягане ефекти върху инсулта. Проучвания при спонтанно хипертензивни плъхове показваха, че терапията с АРБ понижава възпалението в мозъчната микроциркулация<sup>52</sup> и нормализира мозъчния кръвоток след исхемия.<sup>53</sup> В модел на мозъчна исхемия терапията с АРБ редуцира дебелината на медията на средната мозъчна артерия и размера на инфаркта след оклузия на същата артерия.<sup>54</sup> Протекцията на мозъчната циркулация чрез подобрене на авторегулацията на мозъчния кръвоток и редукция на продукцията на кислородни радикали настъпва при дози, при които артериалното налягане не се понижава.<sup>55</sup> Подобен ефект е наблюдаван и при апо Е-дефицитен миши модел на инсулт при терапия с амлодипин.<sup>56</sup> Тези механизми обаче все още не са потвърдени при хора.

Въпреки наличието на допълнителни ефекти, понижението на артериалното налягане е основният церебропротективен механизъм на калциевите антагонисти и АРБ.

## Комбинирана терапия

Зависимостта между понижението на артериалното налягане и риска от инсулт е добре известна (фиг. 1).<sup>42</sup> Поради това бе предположено, че бързото понижение на артериалното налягане е необходимо за оптималната превенция на инсулта при пациенти с хипертония.<sup>57</sup> В проучването VALUE отговорът на артериалното налягане към 1 месец е предиктор на сърдечно-съдовия изход и преживяемостта.<sup>39</sup> Комбинираната терапия се смята за подход, осигуряващ бързо понижение на артериалното налягане и позволяващ оптимизирано понижение на риска за инсулт.<sup>57</sup>

В проучването JIKEI HEART добавката на валсартан към конвенционалната терапия е по-ефективна по отношение на редукцията на честотата на инсултите в сравнение с терапията без АРБ.<sup>58</sup> В проучването PROGRESS комбинираната терапия с периндоприл и индапамид понижава нивото на артериалното налягане с 12/5 mmHg и понижава риска от рекурентен инсулт с 43% в сравнение с плацебо. Монотерапията с периндоприл редуцира артериалното налягане само с 5/3 mmHg и не води до сигнификантна редукция на риска от рекурентен инсулт.<sup>59</sup>

Въз основа на тези данни JNC VII препоръчва терапия с диуретик, АСЕ-инхибитор или диуретик + АСЕ-инхибитор в комбинация за превенция на повторния инсулт.<sup>60</sup> Тези препоръки обаче датират преди появата на резултатите от проучванията, изследващи приложението на АРБ в превенцията на вторичния инсулт (MOSES, ACCESS и PROFeSS). В препоръките на ESH-ESC е отбелязано, че антихипертензивната терапия значително редуцира честотата на инсулта при пациенти с анамнеза за инсулт или преходна исхемична атака и се препоръчва целева стойност за артериалното налягане 130/80 mmHg.<sup>61</sup>

Резултатите от проучванията показват, че благоприятните протективни ефекти зависят основно от понижението на артериалното налягане, поради което ESH-ESC посочва, че могат да бъдат използвани всички налични на пазара медикаменти и одобрени комбинации.<sup>61</sup> Благоприятният ефект на понижението на артериалното налягане при остър инсулт се нуждае от допълнителни изследвания и настоящите препоръки посочват, че антихипертензивната терапия трябва да започне при стабилизиране на състоянието на пациента след инсулта, обикновено няколко дни след инцидента.<sup>61</sup> И препоръките на JNC VII, и препоръките на ESH-ESC посочват необходимостта от комбинирана терапия за понижение на артериалното налягане до препоръчителните нива при преобладаващата част от пациентите.<sup>60, 61</sup>

## Калциев антагонист+АРБ за превенция на инсулта

Много пътища са включени в регулацията на артериалното налягане. Комбинираната терапия позволява повлияване на различни механизми, които имат комплементарно действие, и има по-висока ефективност от монотерапията по отношение на редукцията на артериалното налягане.<sup>62</sup> Медикаментите, които се комбинират, трябва да: 1) имат комплементарни ефекти; 2) понижават ефективно артериалното налягане; 3) притежават независими от артериалното налягане ефекти, и 4) са ефективни в превенцията на инсулта. Както вече бе споменато, протективната ефективност на АРБ по отношение на инсулта е по-изразена от тази на АСЕ-инхибиторите.<sup>63</sup>

Клинични проучвания доказаха, че комбинирането на валсартан и амлодипин е ефективна антихипертензивна стратегия с по-висок потенциал за понижение на артериалното налягане.<sup>64-66</sup> Тази комбинирана терапия редуцира артериалното налягане при всички стадии на хипертонията. По-изразената редукция на артериалното налягане е свързана с по-изразен протективен ефект и тази комбинация може да бъде използвана като ефективна стратегия в превенцията на инсулта. В проучването JIKEI HEART 67% от пациентите са получавали терапия с валсартан и калциев антагонист и при тях е установено понижение на риска за инсулт с 40% в сравнение с другите групи.<sup>58</sup>

Комбинирането на калциев антагонист и АРБ има и индиректни благоприятни ефекти. По-малкото странични ефекти на валсартан подобряват съпричастността на пациентите към терапията. Установено е понижаване на относителния риск за инсулт с 28% при пациентите, които се придържат към своята терапия.<sup>67</sup>

Антихипертензивните медикаменти могат да редуцират риска от инсулт основно чрез понижаването на артериалното налягане. Между отделните класове антихипертензивни медикаменти съществуват разли-

ки по отношение на протективния им ефект, които не се дължат само на антихипертензивния им ефект. Възможни допълнителни механизми са понижаването на дебелината на каротидната интима-медия, левокамерната хипертрофия и централното артериално налягане, подобрене на авторегулацията на мозъчната циркулация. Съществуват множество силни доказателства за протективния ефект на калциевите антагонисти и ангиотензин-рецепторните блокери по отношение на инсулта. Изборът на тези медикаменти в комбинация може да оптимизира мозъчно-съдовата протекция.

### Книгопис

1. Meairs S, Wahlgren N, Dirnagl U, Lindvall O, Rothwell P, Baron JC, et al. Stroke research priorities for the next decade – a representative view of the European scientific community. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22(2–3):75–82.
2. WHO atlas of heart disease and stroke. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/cvd\\_atlas\\_15\\_burden\\_stroke.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf). Accessed July 8, 2009.
3. Truelsen T, Piechowski-Jy wiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13(6):581–598.
4. Paul SL, Srikanth VK, Thrift AG. The large and growing burden of stroke. *Curr Drug Targets* 2007; 8(7):786–793.
5. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006; 113(24):e873–e923.
6. Di Tullio MR, Zwas DR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34(10):2380–2384.
7. Luders S. Drug therapy for the secondary prevention of stroke in hypertensive patients: current issues and options. *Drugs* 2007; 67(7):955–963.
8. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328(7435):326.
9. Singh RB, Suh IL, Singh VP, Chaithiraphan S, Laothavorn P, Sy RG, et al. Hypertension and stroke in Asia: prevalence, control and strategies in developing countries for prevention. *J Hum Hypertens* 2000; 14(10–11):749–763.
10. 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(9349):1903–1913.
11. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371(9623):1513–1518.
12. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol* 2002; 1(3):149–156.
13. Mancia G, Grassi G. Secondary prevention of stroke: old and new evidence. *Aging Clin Exp Res* 2002; 14(3):216–220.
14. Grassi G, Arenare F, Trevano FQ, Dell’Oro R, Mancia AG. Primary and secondary prevention of stroke by antihypertensive treatment in clinical trials. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(4):299–304.
15. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9290):1305–1315.
16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102(13):1503–1510.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350(9080):757–764.
18. Staessen JA, Thijs L, Fagard RH, Birkenhger WH, Arabidze GG, Babeanu S, et al. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis in the European trial on isolated systolic hypertension. *Hypertension* 1998; 32(3):410–416.
19. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35(4):1024–1033.
20. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23(3):641–648.
21. Dowlathshahi D, Fang J, Kawaja M, Hakim A. Use of calcium channel blockers after stroke is not associated with poor outcome: a cohort from the registry of the Canadian stroke network. *J Neurol* 2006; 253(11):1478–1483.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.