

A VÉRNYOMÁSKEZELÉS DILEMMÁI AKUT ISZKÉMIÁS STROKE-BAN ÉS POST-STROKE ÁLLAPOTOKBAN

Csiba László dr.

DEOEC, Neurológia Klinika,
Debrecen



A cikk online változata
megtekinthető a
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldalon).

Kevés jól tervezett, evidenciákon nyugvó vizsgálatot végeztek a stroke akut szakaszában a vérnyomáscsökkentéssel kapcsolatban. A rendelkezésre álló kisszámú vizsgálat alapján a rutinszerű vérnyomáscsökkentés nem ajánlott akut stroke-ot követően, de óvatos vérnyomáscsökkentés szükséges az ismételt mérésekkel is megerősített, extrém magas értékeknel ($>220/120$ Hgmm). A valószínű célértékek, korábban ismert hipertónia esetén $180/105$ Hgmm, korábban nem hipertóniás betegen $160-180/100-105$ Hgmm. Intravénás trombolízis esetén a szisztolés vérnyomás 185 Hgmm alá csökkentendő, mielőtt a lízist elkezdjük. Akut vérnyomáscsökkentésre ajánlott szerek: intravénás labetalol, urapidil vagy per os captopril. A stroke-ot követő állapotban kiemelten fontos a vérnyomás rendszeres ellenőrzése és a hipertónia kezelése. A legfontosabb – függetlenül a gyógyszercsoporttól – a vérnyomás csökkentése. A kezelési stratégia legyen individuális, tekintettel a társult kóros betegségekre. Az eddigi megfigyelések alapján abban van konszenzus, hogy a stroke utáni állapotban a vérnyomást csökkenteni kell, és a legerősebb bizonyítékok a diuretikum és ACE-gátló kombinációja mellett szólnak.

Évente 50.000 kórházi felvétel történik hazánkban akut stroke miatt, ezen betegek egyharmadát egy hónapon belül elvesztjük, kétharmada kisebb-nagyobb tünetekkel túlél. Mivel a vérrögoldókezelés szűk időablakhoz kötött, és csupán a betegek néhány százalékában tudjuk elvégezni, alapvető fontosságú a beteg funkcionális kimeneteli állapotát befolyásoló általános paraméterek (vérnyomás, cukorháztartás, folyadék-ionháztartás) megfelelő kezelése a stroke akut stádiumában, mivel ezek révén növelhetjük vagy csökkenthetjük a javult betegek arányát.

A VÉRNYOMÁS VÁLTOZÁSA AKUT STROKE-BAN

Akut stroke-ban a vérnyomás kezelésével kapcsolatos alapvető kérdések nem tisztázottak. Iszkémiás és vérzéses stroke-ban a vér-

nyomás legtöbbször akkor is emelkedik, ha korábban a beteg normotenziós volt. Noha a vérnyomás gyakran magától is rendeződik néhány nap alatt, de élettani megfigyelések felvetik a cerebrális autoreguláció károsodását akut stroke-ban, ami arra utal, hogy a tartós vérnyomás-emelkedés káros hatást gyakorolhat az agyszövet metabolizmusára (pl. a vér-agy-gát károsodása révén).

Nem tisztázott tehát, hogy akut stroke-ban ne befolyásoljuk, csökkentjük, esetleg később mérsékelten emeljük a vérnyomást?

A kérdés megválaszolása azért nehéz, mert legtöbbször csupán „megfigyeléses” vizsgálatok foglalkoztak az akut vérnyomáskezelés problematikájával, és ezek egy része az ictust követő első hét, mások az első egy-három hónap eseményeit vizsgálták a kimenetel szempontjából. A megfigyeléses vizsgálatok is heterogének, úgy a megfigyelési időszak, mint a végpontok szempontjából (mortalitás? klini-

kai kimenetel? visszatérő stroke?). Tovább nehezíti a kérdés megítélését, hogy a kimenetelt megítélő vizsgálati módszerek is különböznek (Barthel-index, NIHSS skála, módosított Rankin-skála stb.).

A legtöbb vizsgálat az emelkedett post-stroke vérnyomás káros hatását igazolta a klinikai kimenetre (1, 2), de elvétve olyan vizsgálatok is voltak, amelyek a klinikai kimenetel javulását észlelték (3), sőt egyes vizsgálatok szerint csökkent vérnyomáshoz rosszabb klinikai kimenetel társul (4, 5, 6). Az utóbbi időben J vagy U alakú összefüggést is megfigyeltek (7, 8, 9).

A VÉRNYOMÁS BEFOLYÁSOLÁSÁNAK DILEMMÁI

A vérnyomáscsökkentés kedvező hatása mellett szóló érvek az iszkémiához csatlakozó ödémakészséget, a vérzéses transzformáció fokozott veszélyét hozzák fel érvként, valamint az ismétlődő stroke veszélyét további magas vérnyomás esetén. A vérnyomáscsökkentő alkalmazása csökkenti az iszkémiás penumbra perfúzióját, fokozza az irreverzibilis agykárosodást. De az a teória is megvizsgálandó, hogy növeljük-e iszkémia során a vérnyomást. Az iszkémia magjában, illetve környezetében a kémiai konstellációk hatására vazodilatáció alakul ki, amely feltételezhetően csökkent autoregulációval párosul (az agy elveszti azon inherens képességét, hogy vérnyomástól függetlenül stabilan tartsa az agyi vérátáramlást). Ha az autoreguláció károsodik, akkor a sérült agyszövet áramlása passzívan követi a vérnyomásváltozást. Ha ez a teória igaz, akkor a vérnyomás növekedése esetleg javíthatja az agyi hipoperfúziót és kedvező hatása lehet az iszkémiás félárnyékokra, míg a normo- vagy hipotenzió kifejezetten káros. Szinte minden teóriára találunk valamilyen – többé-kevésbé releváns – megfigyelést.

A SCAST-vizsgálat (10) keretében 18 órával az akut stroke kialakulása után 4-16 mg candesartant adtak 1017 betegnek, 1012 placebo-t kapott, és 7 napig követték a betegek javulását, akik között 17% parenchymás agyvérzés volt. A klinikai kimenetel sem a 6 hónap múlva észlelt stroke, szívinfarktus vagy vaszkuláris halálozás gyakoriságában, sem a mRankin-skálában nem jelzett szignifikáns különbséget a kezelt és a kezeletlen csoportok között, míg szignifikánsan többen rosszabbodtak a skandináv stroke skálán 72 órán belül a candesarten csoportban, ezért a szer-

zők megállapítják, hogy a candesartannak akut stroke-ban nincs jótékony hatása, sőt lehet, hogy káros.

A „CHHIPS”-vizsgálat (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke Trial) biztonságosnak és biztatónak találta a lisinopril és a labetalol alkalmazását akut stroke-ban, de ezt a vizsgálatot is kevesebb mint 200 betegen végezték (O1).

Az ún. COSSACS-vizsgálatban – amely több mint 760 beteget involvált – a kérdés az volt, hogy folytassák vagy szüntessék meg akut stroke-ban a megelőző antihipertenzív kezelést. A tovább kezelt, illetve kezeletlen csoportban szignifikánsan különbözött a szisztolés és a diasztolés vérnyomás 8 Hgmm-rel, de nem volt lényeges különbség a súlyos mellékhatások, a 6 hónapos mortalitás vagy egyéb kardiovaszkuláris eseményben. A vérnyomáscsökkentő kezelés folytatása nem csökkentette a kéthetes halálozást vagy rokkantságot a kardiovaszkuláris események arányát vagy a mortalitást. Az antihipertenzív kezelést tovább kapott csoportban, enyhe akut stroke után a vérnyomáscsökkentés nem társult a mellékhatások szaporodásával. A negatív eredményt valószínűleg az elégtelen statisztikai erő magyarázza. Az újabb megfigyelések azt is felvetik, hogy az iszkémia súlyosbodása és a klinikai kimenetel nemcsak a vérnyomás abszolút értékétől, hanem a vérnyomás-variabilitástól is függ. Az ACCESS-en kívül (11) a többi kilenc vizsgálat kisszámú beteget foglalt magába és egyikük sem igazolt kedvező klinikai kimenetelt a placebohoz képest. A betegek száma azonban valamennyi vizsgálatban kevés volt.

Az elmúlt időszak új megfigyelései köze tartozik egy akut vérzéses stroke-ban végzett randomizált pilot vizsgálat is (12), amely során akut agyvérzéses betegekben 6 órán belül intenzív vérnyomáscsökkentést idéztek elő (több mint 200 beteg), és a célvérnyomás 180 Hgmm volt. Azt vizsgálták, hogy a hematoma volumene növekedett-e az első nap végére. A betegeket 90 napig követték. Legfontosabb megállapításuk azt volt, hogy a korai intenzív vérnyomáscsökkentést klinikailag jól tűrték a betegek, és úgy tűnik, hogy a hematoma növekedést – amely igen gyakori jelenség a stroke első három napjában – sikerült csökkenteni az intenzív vérnyomás befolyásolással.

Érdekes módon azon megfigyeléses gyógyszer vizsgálatok többsége (iszkémiás stroke-betegek, 7 vizsgálat 427 beteg), amelyekben nő-

velték a vérnyomást az akut szakban, pozitív eredménnyel zárultak (13, 14), de ezeket a megfigyeléseket is kisszámú betegen végezték. Elképzelhető, hogy nincs mindenkire érvényes optimális vérnyomás-sáv a post-stroke állapotban, hanem az optimális vérnyomás sok individuális tényezőtől függ, pl. a nagy vagy kis ér/artéria elzáródásától, attól, hogy magasvérnyomásos vagy normotenziós volt-e a beteg a stroke előtt és az egyidejű kardiovaszkuláris betegségtől is.

A jelenleg még érvényes – és a közeljövőben felülvizsgálandó – European Stroke Organisation vezérfonal (15) az amerikai terápiás ajánláshoz hasonlóan 220/120 Hgmm fölött óvatos vérnyomáscsökkentést javasol, és 185/110 Hgmm fölött olyan betegekben is akiknél trombolízist szeretnénk kezdeni. Nincs egyértelmű ajánlás, hogy melyik antitenzív szert használjuk, és ajánlás hiányában a kiválasztott gyógyszer típusa is különböző. Noha úgy tűnik, hogy a mérsékelt vérnyomáscsökkentés kedvező lehet az akut stroke kimenetelére, a végső választ a jelenleg folyó tanulmányok befejezése után fogjuk megkapni pl. ENOS-vizsgálat ('Efficacy of Nitric Oxide in Stroke' ENOS trial [O2]), amely 5000 beteget randomizál transzdermális glicerintrinitrátra vagy kontrollra, és folytatja vagy leállítja a stroke előtti vérnyomáskezelést.

ÖSSZEFOGLALÁS

Noha az artériás vérnyomás spontán csökken a legtöbb stroke-betegben, azokban, akiknél a szisztolés vérnyomás a 220 Hgmm-t, illetve a diasztolés a 120 Hgmm-t túllépi, vérnyomáscsökkentőt kell adni és óvatosan csökkenteni kb. 15%-kal az első 24 órában.

Javasolt szerek: nicardipin, labetalol vagy enalapril. Ezeket jól lehet titrálni és viszonylag rövid hatásúak. Ez azért fontos, mert rövid hipotenziós epizódusok előfordulhatnak, ami ronthatja a klinikai kimenetelt. Azokban a betegekben akiknél lízist tervezünk, ha a vérnyomás 180/115 Hgmm fölötti azt gyorsan csökkenteni kell, ezt a vérnyomásértéket tartjuk fent a líziskezelés első 24 órájában, a tünetes intrakraniális vérzés veszélye miatt.

Végül idézzük az Eü. Minisztérium 2010-ben kiadott – jelenleg is érvényes – szakmai irányelvét, amelynek részletei elérhetők (O3).

„Az akut szakban a kezelést indokló vérnyomásértékeket ismételt mérések alapján kell meghatározni. Optimális vérnyomáscélértékek akut stroke esetén:

- korábban ismert hipertónia esetén 180/105 Hgmm;
- korábban nem hipertóniás betegen 160-180/100-105 Hgmm;
- intravénás thrombolysis esetén a szisztolés vérnyomás 185 Hgmm alá csökkentendő.

Akut vérnyomáscsökkentésre ajánlott szerek: intravénás labetalol, urapidil vagy nitropruszszid-nátrium, vagy per os captopril. Végül hangsúlyozandó, hogy a jelen ajánlások patofiziológiai megfontolásokon alapulnak, azok randomizált vizsgálatokból származó adatokkal történő alátámasztása folyamatban van.”

AJÁNLÁS

- A rutinszerű vérnyomáscsökkentés nem ajánlott akut stroke-ot követően (IV, GCP);
- az óvatos vérnyomáscsökkentés ajánlott az ismételt mérésekkel is megerősített, extrém magas értékeknél (>220/120 Hgmm) (IV, GCP);
- a vérnyomáscsökkentés szükséges lehet súlyos szívelégtelenségben, aortadissectio és hipertóniás encephalopathia esetén (IV, GCP);
- a hirtelen vérnyomáscsökkentés kerülendő (II., C);
- kifejezetten kerülendő dihidropiridin kalciumcsatorna-gátlók, illetve a diuretikumok akut helyzetben történő vérnyomáscsökkentő alkalmazása (GCP).

A STROKE KRÓNIKUS FÁZISA

Noha mindenki ismeri a vérnyomáskezelés fontosságát, a másodlagos stroke prevencióban mégis viszonylag kevés vizsgálat foglalkozott post-stroke betegek krónikus vérnyomáskezelésének kimenetelével. Ez is magyarázza, hogy nincs egyértelmű konszenzus abban, mikor indítsuk a post-stroke vérnyomáskezelést. A több mint 20 ezer beteget involváló PROFESS-vizsgálat adatainak metaanalízist végeztek (aszpirin és elnyújtott hatású dipiridamol összehasonlítva clopidogrellel, termisartannal, illetve placebóval [16]).

A metaanalízis így kategorizálta a betegeket: nagyon alacsony-normális (<120 Hgmm), alacsony-normális (120-130 Hgmm), magas-normális (130-140 Hgmm), magas vérnyomás (150 Hgmm), nagyon magas vérnyomás (>150 Hgmm). Ha a magas-normális szisztolés vérnyomást használták referenciának,

akkor úgy az elsődleges (bármilyen stroke), mint a másodlagos kimenetel (stroke+szívinfarktus+vaszkuláris halálozás) megnövekedett mind a magas, mind a nagyon magas szisztolés értékeknél, és ugyanezt lehetett tapasztalni a nagyon alacsony-normális kategóriában is. Azaz, se a túl alacsony, se a túl magas vérnyomás nem jó.

Fontos azt is megjegyezni, hogy a stroke-ot követő rekurrens vaszkuláris esemény a 3. és a 6. hónap között volt a leggyakoribb. Ebben a kritikus időszakban (első hat hónap a stroke után) tehát rendkívül óvatossá kell lenni az alacsony vérnyomással, ezt követően valószínűleg nagyobb a mozgásterünk.

A néhány éve befejeződött perindopril+indapamid kombinált kezelés mind a hipertóniásokban, mind a normotenziósokban szignifikánsan csökkentette az újabb stroke valószínűségét post-stroke betegeken. Az újabb analízisek szerint az igen kedvező hatás kimutatható az izolált szisztolés, az izolált diasztolés és a szisztolés-diasztolés hipertóniás alcsoportokban is (17). További vizsgálatok eredményei fogják megszabni a klinikai teendőket. Így pl. a PODCAST-vizsgálat, Prevention Of Decline in Cognition After Stroke Trial (O4), amely azt vizsgálja, hogy az intenzív vérnyomáscsökkentés és/vagy lipidcsökkentés hatékonyabb-e mint a mérsékelt vérnyomáscsökkentés és/vagy lipidcsökkentés a stroke-ot követő kognitív hanyatlásának megelőzésére, vagy a hasonló SPS3-vizsgálat (O5) Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial, amely kis szubkortikális stroke-ot követően vizsgálja a kimenetelt és az intenzív vérnyomáscsökkentés hatását olyan betegeken, akiknél kísér okozta stroke fordult elő, 6 hónapon belül. Összehasonlítják a magasabb vérnyomásértékeket (<150 Hgmm) a másik csoporttal (<130 Hgmm). Egy összefoglaló tanulmány (18) elemezte többek között az atenolol, az indapamid, a ramipril (HOPE), a perindopril (PROGRESS) és három egyéb vizsgálat eredményeit. Az analízis több mint 15 ezer beteget involvált, akik átestek a randomizálást megelőző 3-4 héttől 4 hónapig TIA-n vagy vérzéses, iszkémiás stroke-on, és akiket 2-5 évig követtek. A relatív rizikócsökkenés a metaanalízis szerint 24%, CI 0,63-0,92 volt a rekurrens stroke vonatkozásában, és hasonlóan szignifikánsan kedvező hatást lehetett megfigyelni a szívinfarktus és az összes vaszkuláris esemény vonatkozásában (mindkét esetben 21%-os rizikócsökkenés). Érdekes módon a vérnyomáscsökkentés hatása hasonló volt a hipertóniás alcsoportban, il-

letve abban az alcsoportban is, amelybe a nem hipertóniásokat is beválogatták. Nagyobb szisztolés vérnyomáscsökkenés nagyobb rizikócsökkenést eredményezett.

A diuretikumok – egyedül, és ACE-gátlóval kombinálva is – szignifikáns rekurrens stroke rizikócsökkenést eredményeztek, míg ugyanezt nem lehetett igazolni a béta-blokkolókkal vagy az ACE-gátlókkal kapcsolatban.

A statisztikai megbízhatóság azonban korlátozott volt a tanulmányban és kalciumcsatorna-blokkolót vagy sartant nem involváltak a vizsgálatba.

A több mint 1400 beteget elemző MOSES-vizsgálat – Morbidity and Mortality After Stroke – Eprosartan vs. Nitrendipine for Secondary Prevention (19) (stroke és TIA a megelőző két hétben) – eprosartanra vagy nitrendipinre randomizált. A vérnyomáscsökkenés hasonló volt mindkét szerrel, de az összes stroke és a TIA kevesebb volt az eprosartan csoportban (szignifikáns, 25%-os relatív rizikócsökkenés) és a kombinált végpontokban is (halál, kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris esemény). Leginkább a TIA csökkent, az iszkémiás stroke nem volt szignifikáns. Egy másik analízis viszont nem igazolta az eprosartan kedvező hatását.

Egy másik, a telmisartan hatását elemző vizsgálatban (PROFESS) a telmisartan kezelés nem társult sem a rekurrens stroke rizikójának csökkenésével, sem a nagyobb kardiovaszkuláris események csökkenésével a két és fél éves követési időszak alatt. A PROFESS-vizsgálat statisztikailag nem volt megfelelően tervezve (20).

Az eddigi megfigyelések alapján abban van konszenzus, hogy a stroke utáni állapotban a vérnyomást csökkenteni kell, és a legerősebb bizonyítékok a diuretikum és ACE-gátló kombinációja mellett szólnak. A legújabb amerikai ajánlás (21) szerint:

- a vérnyomás csökkentendő iszkémiás stroke-ban vagy TIA-ban az első 24 óra után (Class I, A).
- Még az olyanokban is mérlegelendő, akiknél nincs dokumentált magas vérnyomás (Class IIa, B)
- Célvérnyomás és a csökkentés mértéke bizonytalan, ezért ezt individualizálni kell, de úgy tűnik, hogy jótékony hatású az átlagosan 10/5 Hgmm csökkenés. A normális vérnyomást 120/80 Hgmm-nél kisebbnek definiáljuk (Class 2a, B).
- Az ajánlások megerősítik az életmód fontosságát, és kiemelik a testsúlycsökkentés, a gyümölcsök, zöldségek és az alacsony

zsírtartalmú tejtermékek fogyasztását, a rendszeres fizikai aktivitást és a korlátozott alkoholfogyasztást.

- A rendelkezésre álló szegényes bizonyítékok szerint a diuretikumok vagy ezek ACE-gátlókkal való kombinációja hasznos (Class 1, A) és a terápiát individualizálni kell a beteg egyéb rizikótényezőire, valamint a gyógyszer sajátosságaira való tekintettel (vesekárosodás, kardiális problémák, diabétesz, kognitív funkciók).

Végül itt is idézzük az Eü. Minisztérium 2010-es, idevonatkozó irányelvét (O6):

- a legfontosabb – függetlenül a gyógyszer-csoporttól – a vérnyomás csökkentése (I., A),
- az első választandó szer a vízhajtó, valamint az ACE-gátló,
- a perindopril+indapamid kombináció még normotenziósokban is csökkentette az újabb stroke valószínűségét,
- akik nem tudják szedni az ACE-gátlókat, azokat angiotenzin-receptor blokkolókkal kezeljük, különösen, ha egyidejű diabétesz vagy balkamra-hipertrofia van. Diabéteszben a célérték <130/80 Hgmm.

IRODALOM

1. Armario P, Martín-Baranera M, Miguel Ceresuela L, et al. Pressure in the initial phase of acute ischaemic stroke: evolution and its role as an independent prognosis factor at discharge and after 3 months of follow-up. *Blood Press* 2008; 17: 284–290.
2. Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, et al. GAIN International Steering Committee and Investigators. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the International Trial. *Stroke* 2003; 34: 2420–2425.
3. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, et al. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003; 163: 211–216.
4. Oliveira-Filho J, Silva SC, Trabuço CC, et al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 h of acute stroke onset. *Neurology* 2003; 61: 1047–1051.
5. Stead LG, Gilmore RM, Decker WW, et al. Initial emergency department blood pressure as predictor of survival after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65: 1179–1183.
6. Vlcek M, Schillinger M, Lang W, et al. Association between course of blood pressure within the first 24 h and functional recovery after acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 619–626.
7. Keezer MR, Yu AY, Zhu B, et al. Blood pressure and anti-hypertensive therapy as predictors of early outcome in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 202–208.
8. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, et al. IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315–1320.
9. Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004; 255: 257–265.
10. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377 (9767): 741–750.
11. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. *Stroke* 2003; 34 (7): 1699–1703.
12. Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al. INTERACT Investigators. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke* 2010; 41 (2): 307–312.
13. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al. A pilot randomised trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and sub-acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 236–248.
14. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, et al. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001; 56: 1210–1213.
15. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (5): 457–507.
16. Grassi G, Quarti-Trevano F, Dell'oro R, et al. Antihypertensive treatment and stroke prevention: from recent meta-analyses to the PROFESS trial. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11 (4): 265–270.
17. Arima H, Anderson C, Omai T, et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering on major vascular events among patients with isolated diastolic hypertension: the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) trial. *Stroke* 2011; 42 (8): 2339–2341.
18. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34 (11): 2741–2748.
19. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, 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 (6): 1218–1226.
20. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359 (12): 1225–37.
21. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011; 42 (1): 227–276.

ONLINE IRODALOM

01. <http://www.strokecenter.org>
02. <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp>
03. http://www.emki-minosegfejlesztes.hu/site/conf/upload/dokumentum_12_68.pdf
04. <http://www.strokecenter.org/trials/clinicalstudies/list>
05. <http://www.strokecenter.org/trials/clinicalstudies/list>
06. http://www.emki-minosegfejlesztes.hu/site/conf/upload/dokumentum_12_68.pdf