

# MANAGEMENTUL FACTORILOR DE RISC MODIFICABILI PENTRU ACCIDENTE VASCULARE CEREBRALE

*Membru corespondent al A.Ș.M.*

**Stanislav GROPPA,**

*conferențiar universitar*

**Eremei ZOTA,**

*USMF „Nicolae Testemițanu”*

## MANAGEMENT OF MODIFIABLE STROKE

### RISK FACTORS

*Stroke is a leading cause of morbidity and mortality in West and East countries. Primary prevention of stroke includes lifestyle modifications and measures to control blood pressure, cholesterol levels, diabetes mellitus, and atrial fibrillation.*

*Primary prevention trials have shown that reducing blood pressure in hypertensive subjects reduces their vascular risk, including stroke. Lowering serum cholesterol with statins or gemfibrozil in patients with hypercholesterolemia or coronary heart disease reduces the risk of stroke. However, no trial of cholesterol-lowering therapy has been completed in stroke patients. Cigarette smoking is associated with an increased risk of stroke and should be avoided. Careful control of all risk factors, especially arterial hypertension in type 1 and type 2 diabetics is recommended, together with a strict glycemic control to reduce systemic microvascular complications. It is also recommended to reduce alcohol consumption and obesity, and to increase physical activity in patients at risk for first-ever or recurrent stroke. An optimal management of risk factors for stroke is crucial to reduce the risks of first ever stroke, recurrent stroke, any vascular event after stroke and vascular death. One of the major public health issues for the coming years will be to focus more on risk factor recognition and management.*

Accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă circa 2/3 din bolile neurologice la vârsta de peste 60 ani; ele constituie, de asemenea, o cauză majoră de moarte, situându-se pe locul 3, după bolile de inimă și cancer.

În țările occidentale la un milion de populație anual se înregistrează 500 cazuri noi de atac ischemic cerebral tranzitoriu (AICT) și 2400 cazuri de accidente vasculare cerebrale. Din cei 2400 – 700 vor deceda după un an de la debut. Mai puțin de 50 la sută vor fi capabili să revină la un mod de viață independent după un an, majoritatea din ei vor rămâne, însă, cu schimbări reziduale fizice, cognitive sau comportamentale.

În țările din sud-estul Europei, mortalitatea cauzată de această afecțiune este de 6-7 ori mai mare decât în țările din est. Pentru Republica Moldova accidentele vasculare cerebrale în structura mortalității populației ocupă locul doi cu 194,2 cazuri, după cardiopatia ischemică cu 407,5 cazuri, fiind urmate de tumori, afecțiuni digestive, traume și intoxicații, afecțiuni respiratorii ș.a.

În anul 2006, în Republică Moldova au decedat 6964 de bolnavi cu AVC, inclusiv bărbați 3066 (44,02%) și femei 3898 (55,97%). Mortalitatea prin boli cerebrovasculare a crescut de la 176,5 cazuri în 2000 la 194,2 cazuri în 2006 la 100 mii locuitori. Se observă o dinamică ascendentă a mortalității în populația urbană de la 143,8 cazuri la 152,0 cazuri și o mortalitate crescută în populația rurală de la 199,8 la 224,0 cazuri (sau cu 12,1%) la 100 mii locuitori. Fiecare al 6-lea decedat este cauzat de AVC (43137: 6964 = 6,2), inclusiv fiecare al 7-lea bărbat (22620: 3066 = 7,4) și fiecare a 5-ea femeie (20517: 3898 = 5,3) decedează în urma AVC.

Conform datelor epidemiologice, impactul AVC asupra sănătății publice probabil va fi în continuă creștere, fapt explicat de îmbătrânirea populației, creșterea numărului de supraviețuitori după AVC și infarct miocardic (IM), populație cu un risc major de dezvoltare a unor evenimente vasculare noi.

Strategiile moderne ce permit micșorarea mortalității și handicapului în faza acută a AVC ischemic se reduc la administrarea de *aspirină* și *rt-PA* și organizarea unităților de *stroke* de care ar beneficia pacienții cu AVC ischemic și hemoragic. Însă, cu părere de rău, impactul strategiilor date la nivel comunitar rămâne a fi minimal. Mai mult decât atât, nu avem speranțe că în timpul apropiat va fi descoperită o panacee contra AVC.

Studiile recente au demonstrat că reducerea factorilor de risc influențează favorabil potențialul de apariție a unui AVC. Managementul factorilor de risc poate conduce la diminuarea incidenței AVC.

Factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral pot fi divizați în două grupe:

**A. Factori de risc care pot fi controlați:** hipertensiunea arterială, diabetul zaharat,

dizlipemiile, fumatul, inclusiv fumatul pasiv, sedentarismul, obezitatea, consumul excesiv de alcool, folosirea anticoncepționalelor orale.

**B. Factori de risc care nu pot fi modificați:** vârsta - 66% din persoanele cu AVC au peste 65 de ani; rasa – americanii negri și hispanici, comparativ cu albi, au risc de două-trei ori mai mare; sexul - AVC este mai frecvent la bărbați decât la femei până la vârsta de 75 de ani, după care femeile sunt mai afectate (la toate vârstele mai multe femei decât bărbați decedează prin AVC); istoricul familial – riscul de AVC este mai mare dacă un părinte, un frate sau o soră a avut AVC; prezența în trecut a unui AVC.

**Scopul** lucrării noastre constă în a evalua eficacitatea managementului celor mai frecvenți factori de risc modificabili pentru AVC ischemic.

### HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Hipertensiunea arterială, boala care nu provoacă prin ea însăși durere, este tolerată cu inadmisibilă indiferență; bolnavul află prea târziu că hipertensiunea este principalul factor cauzal al paraliziei prin accident vascular cerebral.

În Republica Moldova morbiditatea prin AVC cu hipertensiune arterială a crescut de la 12 068 cazuri în 2000 la 19 052 cazuri în 2006, sau cu 57,9%. Circa 40% dintre bolnavi nu-și cunosc boala, iar majoritatea nu fac aproape nimic pentru a o trata. De asemenea, se atestă o morbiditate înaltă a populației prin AVC fără hipertensiune arterială – 16 564 cazuri în 2000 și 15 796 cazuri în 2006. Din 9 196 cazuri noi de AVC, 3 986 (43,35%) au fost în asociere cu hipertensiune arterială și 5 210 (56,65%) cazuri de AVC fără hipertensiune arterială.

Studiile epidemiologice au demonstrat o legătură continuă, pozitivă liniară dintre hipertensiune (atât sistolică cât și diastolică) și incidența oricărui subtip de AVC ischemic sau hemoragic. Riscul de dezvoltare a unui AVC se dublează la fiecare majorare a TA diastolice cu 7,5 mm Hg. Hipertensiunea arterială izolată sistolică (TA sys >160 mmHg TA dia <90 mmHg) de asemenea este un factor de risc important pentru AVC la vârstnici.

#### Studii clinice randomizate

##### Studii de profilaxie primară

Studiile de profilaxie primară au prezentat evidențe convingătoare că tratamentul antihipertensiv va reduce riscul evenimentelor vasculare, inclusiv AVC. Meta-analiza a 14 studii randomizate a demonstrat că reducerea tensiunii arteriale diastolice cu 5-6 mm Hg va micșora rata AVC cu 42 % după perioada de 5 ani de tratament.

Importanța controlului izolat al tensiunii arteriale sistolice la vârstnici a fost dovedită în mai multe studii randomizate. Astfel, în studiul SHEP incidența generală a AVC a fost redusă cu 36%. Rezultate similare au fost obținute și în studiul Syst-Eur: studiul a fost oprit când incidența AVC a fost redusă cu 42% în grupul activ tratat.

Meta-analiza a 27 de studii ce au inclus 136 124 pacienți a demonstrat că preparatele antihipertensive au un efect benefic durabil, cel mai important efect asupra incidenței AVC fiind consecințele directe ale reducerii tensiunii arteriale.

##### Studii de profilaxie secundară

Până nu demult nu au existat dovezi că reducerea tensiunii arteriale după AVC ar micșora și rata noilor evenimente vasculare sau a deceselor.

Studiul PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), efectuat pe un număr de 6 105 pacienți care au suportat AVC sau AIT în ultimii 5 ani, a arătat că după perioada de 4 ani s-a observat o reducere cu 29% a riscului AVC în grupul activ tratat, iar combinația *perindopril* plus *diuretic* a condus la reducerea cu 43% a riscului AVC recurent și cu 40% a evenimentelor cardiovasculare majore.

##### Concluzii

Într-o populație de 1 mln, circa 12 000 au suportat AIT sau AVC. Din ei 6 000 (50%) sunt hipertensivi. Reducerea TA la ei va scădea numărul anual de AVC de la 420 (7%) la 288 (4,8%). Aceasta va preveni dezvoltarea AVC primar la 132 (5,5%) din cei 2 400 menționați mai sus.

##### Recomandări

Se recomandă o evaluare multidisciplinară a unui pacient cu hipertensiune arterială. Măsurarea tensiunii arteriale este esențială în urmărirea medicală sistematică. Presiunea arterială trebuie reglată la valori normale (<140/90 mm Hg sau <135/80 mm Hg la pacienții diabetici) prin modificarea stilului de viață, tratament farmacologic sau prin ambele aceste metode.

### HIPERCOLESTEROLEMIA

Majoritatea studiilor au constatat o asociere neînsemnată sau lipsa ei între valorile colesterolului și riscul de AVC. Însă e de menționat că trei pătrimi din studii au luat în considerație numai AVC fatal, neglijând subtipul de AVC; pe când majoritatea pacienților cu hemoragii cerebrale aveau nivele normale sau chiar scăzute ale colesterolului, totodată hemoragiile cerebrale erau mai frecvent asociate cu AVC fatal. Toate acestea, probabil, au și influențat concluziile.

Studiile mai recente au demonstrat un risc majorat de dezvoltare a AVC ischemic în caz de nivele ridicate ale colesterolului total, lipoproteidelor de densitate joasă (LDL), trigliceridelor, sau nivele joase ale lipoproteidelor de densitate înaltă (HDL).

#### **Studii randomizate**

Analiza a 41 studii de profilaxie primară și secundară, cu o durată medie de observare de 4 ani, a constatat o reducere de 16% (OR 0,84) a incidenței AVC, fără reducerea incidenței AVC fatal (OR 1,09). Cele mai bune rezultate au fost constatate în studiile de profilaxie secundară (OR 0,80), în studiile cu administrarea statinelor (OR 0,77) și în caz de reducere a colesterolului total cu 10% (OR 0,77) sau 20% (OR 0,75).

În studiile de profilaxie secundară cu administrarea statinelor, 144 de pacienți necesitau să fie tratați pe o perioadă de 3 ani pentru a evita un AVC. Analiza rezultatelor studiilor date a indicat o reducere a mortalității (OR 0,85), a bolilor coronariene fatale (OR 0,79) și o creștere nesemnificativă de 9% a riscului AVC fatal. Aceasta ar putea fi explicat prin faptul că majoritatea studiilor luau în considerație ambele subtipuri de AVC, cel ischemic și cel hemoragic. Totodată, cunoaștem că AVC hemoragic are o rată de mortalitate mai mare și este asociat cu nivele mai joase de TCh.

Și totuși, chiar dacă incidența AVC hemoragice e crescută după tratamentul cu statine, riscul dat este incomparabil cu reducerea semnificativă a evenimentelor vasculare (OR 0,69) și a mortalității generale (OR 0,79).

#### **Concluzii**

Reducerea valorilor colesterolului seric diminuează riscul AVC la pacienții cu hipercolesterolemie sau maladii coronariene. O scădere semnificativă a incidenței AVC poate fi observată numai în studiile cu administrarea de statine sau studii de profilaxie secundară.

Dacă statinele vor fi administrate la 4 800 (40%) din pacienți cu AVC/AIT și hipercolesterolemie (> 7 mmol/L) într-o populație de 1 mln, rata anuală de AVC se va reduce de la 336 (7%) la 255 (5%) – o reducere de 81 (3,4%) din cele 2 400 cazuri noi de AVC.

#### **Recomandări**

Conform Programului de Educație Națională pentru tratamentul hipercolesterolemiei (NCEP), decizia de a iniția un tratament hipolipemiant se bazează pe prezența factorilor de risc cardiovasculari și depinde de valorile lipidice actuale. În absența manifestărilor clinice ale aterosclerozei sau diabetului, și fără sau numai cu un singur factor de

risc cardiovascular, valoarea recomandată pentru LDL este de 160 mg/dL (4,15 mmol/L). La pacienții cu ateroscleroză clinic manifestată (inclusiv stenoza carotidiană asimptomatică) sau diabet, valoarea țintă pentru LDL este sub 100 mg/dL (2,6 mmol/L). La pacienții cu risc foarte înalt sau cu multipli factori de risc valorile date trebuie reduse sub 70 mg/dL.

### **FUMATUL DE ȚIGĂRI**

Efectele fumatului sunt multifactoriale, modificând vasele și hemodinamica. Efectele vasculare ale fumatului se manifestă prin reducerea elasticității vasculare și creșterea rezistenței peretelui vascular, toate acestea favorizând formarea ateromei. Efectele asupra hemodinamicii constau în majorarea valorilor de fibrinogen, hematocrit și agregarea trombocitelor, reducerea valorilor de HDL.

#### **Epidemiologia**

Meta-analiza a 22 de studii a confirmat că tabagismul dublează riscul de AVC ischemic. Aproximativ 25% din populația adultă sunt fumători activi de țigări, însă datele variază în funcție de țară, vârstă, educație și sex. Riscul relativ de dezvoltare a unui AVC la foștii fumători de asemenea este ușor majorat: 1,34 în Nurses Health Study și 1,26 în Physicians Health Study. Riscul dat descrește în funcție de timpul trecut de la încetarea fumatului.

Aproximativ la 90% din nefumători se vor determina valori serice de nicotină cauzată de expunerea la fumul de țigară. Faptul dat explică creșterea riscului relativ pentru AVC la persoanele nefumătoare. După ajustarea datelor după sex, vârstă, tensiune arterială, maladii cardiace și diabet se observă o creștere a riscului de AVC cu 1,82 la persoanele nefumătoare sau la ex-fumători expuși la fumul de țigară.

#### **Studii observaționale**

Reducerea riscului are loc rapid după încetarea fumatului, independent de vârstă. Astfel, riscul bolilor coronariene descrește cu 50% timp de un an și devine egal cu cel la nefumători după 5 ani de la întreruperea obiceiului.

Renunțarea la fumat este asociată cu o reducere semnificativă și timpurie a riscului AVC. Trecerea la fumatul pipei sau trabuc confirmă un beneficiu nesemnificativ, ce subliniază necesitatea renunțării complete la fumat.

#### **Concluzii**

Pentru populația fumătoare riscul atributiv populațional este estimat la 18%, pentru foști fumători la 6%, și la 12% pentru cei expuși la fumul de țigară.

În cazul dacă toți 3 600 pacienți cu AVC/AIT în anamneză care fumează dintr-o populație de 1 mln vor stopa fumatul, numărul anual de AVC s-ar putea reduce de la 252 (7%) la 168 (4,7%), se vor evita 84 (3,5%) din cele 2 400 de AVC anuale noi.

### **Recomandări**

Totuși, chiar și în cazul în care persoana renunță la fumat, riscul AVC rămâne crescut. De aceea eforturile majore trebuie să fie îndreptate la prevenirea fumatului de către adolescenți.

Pentru toți fumătorii este recomandată renunțarea la deprimerea dată.

### **DIABETUL ZAHARAT**

Persoanele ce suferă de diabet zaharat tip II au un risc sporit pentru AVC cel puțin din următoarele motive - prevalența majorată a aterosclerozei, prevalența majorată a altor factori de risc independenți cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea, hiperlipidemia.

Studiile efectuate au demonstrat o asociere independentă dintre diabet și AVC ischemic, riscul relativ variind de la 1,8 până la 6. Tensiunea arterială majorată este comună pentru pacienții cu diabetul zaharat tip II, cu prevalența de 60% și mai sus la adulți, contribuind la creșterea riscului de AVC.

### **Studii clinice**

#### **Controlul tensiunii arteriale la diabetici**

Controlul strict al hipertensiunii arteriale (reducerea TA până la 144/82 mm Hg) a rezultat în reducerea riscului relativ pentru AVC fatal și non-fatal cu 44% comparativ cu cei ce au primit un tratament mai liberal (reducerea TA până la 154/87 mm Hg).

Studiul SHEP a demonstrat o reducere a riscului AVC cu 20% la pacienții diabetici tratați cu preparate antihipertensive.

În studiul HOPE, substudiul cu includerea pacienților diabetici menționează o reducere a evenimentelor primare combinate (IM, AVC, sau moarte cardiovasculară) cu 25% și o reducere cu 33% a riscului AVC. De asemenea, s-a menționat o reducere a complicațiilor diabetice (nefropatiilor, necesitatea dializei).

#### **Controlul glicemiei serice**

Controlul strict al glicemiei nu a demonstrat o reducere semnificativă a ratei AVC chiar și după 9 ani de observații. Terapia intensivă pentru controlul glicemiei în diabetul zaharat insulino-dependent (tip I) a redus rata complicațiilor microvasculare, nefropatiilor, retinopatiilor, și polineuropatiilor. Astfel, controlul strict al hipertensiunii arteriale la diabetici e mai eficient în reducerea riscului AVC decât normalizarea glicemiei.

### **Concluzii**

Controlul tensiunii arteriale la diabetici și tratamentul pacienților diabetici cu risc major cu inhibitorii ACE reduce riscul AVC.

### **Recomandări**

Se recomandă controlul strict al hipertensiunii arteriale la toți pacienții cu DZ tip I și II.

Controlul glicemiei este recomandat pentru reducerea complicațiilor sistemice micro-vasculare.

### **CONSUMUL DE ALCOOL**

Consumul de alcool are o relație doză-dependentă pentru AVC hemoragic. Alcoolicii cronici și adulții tineri cu intoxicații acute cu alcool au un risc crescut pentru ischemii cerebrale. Majoritatea studiilor sugerează că relația dintre cele două poate fi înscrisă sub forma unei curbe de „J” în care cantitățile mici și moderate de alcool au efect protectiv, iar marii băutori au un risc mai mare de AVC. Efectul protector a fost observat la cei ce utilizează 2 doze mici (1 doză = 12 g sau 15 ml de alcool) pe zi, iar cei ce utilizează mai mult de 5 doze pe zi sunt supuși unui risc sporit pentru AVC.

### **Recomandări**

Pentru scăderea riscului de AVC s-ar putea recomanda consumul moderat (1-2 doze pe zi) al alcoolului pentru cei ce nu consumă. Pacienților, mari consumatori de alcool, li se recomandă de a exclude sau a reduce consumul de alcool.

### **INACTIVITATEA FIZICĂ**

#### **Epidemiologia**

Inactivitatea fizică ar putea fi un factor de risc pentru bolile cardiovasculare și AVC, la fel de important ca și tabagismul și hipertensiunea arterială.

Persoanele ce exercită activități fizice au puțini factori de risc. Riscul AVC în cazul lor depinde de intensitatea și regularitatea antrenamentelor. Beneficiile sunt evidente chiar și după o activitate moderată sau ușoară cum ar fi plimbatul. Protecția în cadrul activității fizice parțial poate fi explicată prin controlul unor factori de risc cum ar fi:

- ✓ hipertensiunea arterială
- ✓ maladiile cardiovasculare
- ✓ diabetul
- ✓ obezitatea
- ✓ reducerea activității plachetare și fibrinogenului plasmatic
- ✓ creșterea activității activatorului plasminogenului tisular endogen
- ✓ creșterea concentrației HDL

Însă exercițiile abuzive frecvente pot spori mortalitatea cardiacă, mai cu seamă la cei cu maladii cardiace în anamneză.

**Recomandări**

Sunt recomandate antrenamentele moderate cel puțin de 30 min în majoritatea zilelor din săptămână. Implementarea programului de exerciții trebuie să fie gradual și sub supravegherea medicală la cei vârstnici.

**OBEZITATEA****Epidemiologia**

Obezitatea definită ca indicele masei corporale BMI peste 30 kg/m<sup>2</sup>) este direct asociată cu riscul de AVC sau maladiei cardiovasculare.

Obezitatea deseori este asociată cu alți factori de risc, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și dislipidemia.

Obezitatea abdominală este mai strâns legată cu riscul de AVC. Obezitatea abdominală se definește clinic ca o circumferință a abdomenului de peste 80 cm la femei și peste 94 cm la bărbați.

Riscul relativ variază în funcție de indexul BMI și constă în RR 1,8 pentru BMI 27-28,9 kg/m<sup>2</sup>, 1,9 pentru BMI 29-31,9 kg/m<sup>2</sup>, și 2,4 pentru BMI mai mare de 32 kg/m<sup>2</sup>.

**Recomandări**

Este recomandată tuturor pacienților supraponderali sau obezi scăderea ponderală până la atingerea unui BMI de 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup> și unei circumferințe abdominale de sub 80 cm la femei și sub 94 cm la bărbați.

**Concluzii**

Astfel, avem deja la dispoziție schema verigilor patogenice ale AVC: stil de viață nesănătos - obezitate - și/sau diabet - ateroscleroză - hipertensiune arterială și celelalte boli de inimă.

Înainte ca medicul să devină necesar, fiecare poate să influențeze factorii de risc vasculari, cu condiția să-i cunoască și să fie suficient de înțelept și perseverent pentru a-și modifica stilul de viață dintr-unul care provoacă boala, într-unul care promovează sănătatea.

Una din activitățile majore ale sănătății publice în următorii ani ar trebui focusată asupra recunoașterii și managementului factorilor de risc, care este crucială în reducerea primului AVC, AVC recurent, altor evenimente vasculare și a morții vasculare.

**Bibliografia**

1. American Heart Association. *Heart and stroke statistical update*. Dallas, Texas: American Heart Association, 2001.
2. Anestiadi V., Zota Ie., Groppa St., Melnic E., Foca E., Zota E. *Unele aspecte în patogenia aterosclerozei*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei științe medicale. Revistă științifico-practică Nr.2, 2005 pag. 37-43.

3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials*. Lancet 2000; 356:1955-64.

4. Bonita R. *Stroke prevention: a global perspective*. In: Norris JW, Hachinsky V, eds. *Stroke Prevention*. New York, NY: Oxford University Press; 2001:259-74.

5. Bosch J., Yusuf S., Pogue J., et al, on behalf of the HOPE Investigators. *Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial*. BMJ 2002;324:699-702.

6. Dahlof B, Devereux EB, Kjeldsen SE, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality in the Lisartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. Lancet 2002;359:995-1003.

7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

8. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. *Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association*. Circulation 2001;103:163-82.

9. Groppa S., Zota E., Manea D. *Profilaxia accidentului vascular cerebral ischemic Monografie*. Chișinău, 2006. 143 p.

10. Groppa S., Zota E., Pisarenco I. *Statinele în tratamentul acut al stroke-ului*. Conferința a VI-a Națională de Epileptologie. Conferința a II-a Națională de boli vasculare cerebrale. 11-13 Mai, 2005, Chișinău.

11. Haffner SM. *Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? A possible role for inflammatory factors*. Circulation 2001;103:346-7.

12. Manea D., Groppa St., Zota E., Ciobanu G. *Stroke as public health impact in Republic of Moldova*. European journal of neurology, Vol.12, Supplement 2, September 2005, Abstract of the 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Pag.184.

13. Munford RS. *Statins and the acute-phase response*. N Engl J Med 2001;344:2016-8.

14. PROGRESS Collaborative Group. *Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 patients with previous stroke or transient ischaemic attack*. Lancet 2001;358:1033-41.

15. Staessen J, Wang J-G, Thijs L. *Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis*. Lancet 2001;358:13-05-15.