

Antihypertenzívna liečba a prevencia cievnych mozgových príhod

Z. Mikeš

Súhrn

Artériová hypertenzia sa zaraďuje medzi hlavné rizikové faktory aterosklerózy. Následky artériovej hypertenzie sú závažné, cievne mozgové príhody (CMP) spolu s hypertrofiou ľavej komory srdca, zlyhaním srdca, infarktomyokardu, obličkovými a očnými komplikáciami prispievajú vo významnej miere k nárastu morbidity a mortality populácie. Cievne mozgové príhody postihujú celosvetovo ročne až 20 miliónov osôb. Štvrtina postihnutých zomiera, zvyšok trpí na poruchy sebestačnosti a iné závažné následky. Výsledky medicíny dôkazov potvrdili vplyv liečby hypertenzie na redukciu CMP. Nie všetky antihypertenzíva majú pri rovnakom poklese krvného tlaku zhodný účinok na prevenciu CMP. Ich preventívny účinok závisí od schopnosti ovplyvniť renin-angiotenzín-aldosteronový a sympatikový nervový systém.

Kľúčové slová

artériová hypertenzia – cievne mozgové príhody – primárna a sekundárna prevencia – angiotenzín II – sympatikový nervový systém

Summary

Treatment of hypertension and prevention of cerebrovascular events. Arterial hypertension is among the main risk factors of atherosclerosis. Consequences of arterial hypertension are serious, cerebrovascular events (CVE), together with left ventricular hypertrophy, heart failure, myocardial infarction, renal and ocular complications, contribute importantly to increased morbidity and mortality in the population. Every year, cerebrovascular events affect up to 20 million people globally. One fourth dies, the rest suffers from self-care deficiency and other important consequences. Evidence-based medicine has confirmed that treatment of hypertension significantly contributes to CVE reduction. Even though the same blood pressure reduction is achieved, the effects of different antihypertensives on CVE prevention vary. Their preventive effect depends on their ability to impact on renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system.

Keywords

arterial hypertension – cerebrovascular events – primary and secondary prevention – angiotensin II – sympathetic nervous system

Artériová hypertenzia je od čias Framinghamskej štúdie všeobecne uznávaný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení. Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) približne 62 % cievnych mozgových príhod a 49 % ischemickej choroby srdca možno pripísať nedostatočnej liečbe hypertenzie [1]. Celosvetovo je hypertenzia ročne zodpovedná približne za 7,1 milióna úmrtí, čo predstavuje približne 13 % celkovej mortality.

Artériovou hypertenziou označujeme stav, keď tlak krvi presahuje hodnoty 140/90 mmHg. Za **optimálnu hodnotu sa považujú hodnoty systolického tlaku krvi nižšie ako 120 mmHg, diastolického nižšie ako 80 mmHg** [2]. Za normálny sa označuje tlak krvi 120 – 129/80 – 84 mmHg. Za hraničné hodnoty (vysoký normálny tlak) sa považuje tlak v rozmedzí 130 – 139/85 – 89 mmHg.

Táto definícia je jednotná pre všetky vekové kategórie, včítane geriatrickej populácie.

Osobitnú kategóriu predstavuje **izolovaná systolická hypertenzia (ISH)**, pri ktorej hodnoty systolického tlaku dosahujú alebo sú vyššie ako 140 mmHg, kým diastolický tlak krvi je nižší ako 90 mmHg. Tento typ hypertenzie je charakteristický pre geriatrickú populáciu. Stretávame sa s ňou asi v 12,3 % 70-ročných a 25 % 80-ročných, o 45 % častejšie u žien, ako u mužov. U ISH je významným prognostickým faktorom hodnota tzv. **pulzového tlaku** (rozdiel systolického a diastolického tlaku krvi), ktorý je markerom zvýšeného rizika mozgových a koronárnych príhod [3]. Horná hranica normálnych hodnôt pulzového tlaku je do 50 – 55 mmHg, niet jednoty v názore na hranicu, ktorá oddeľuje normálnu a patologickú hodnotu [4].

V súčasnosti sme svedkami dramatického nárastu počtu starých ľudí v celosvetovom meradle. Incidencia a prevalencia hypertenzie a jej cievnych následkov sa zvyšuje vo všetkých vekových kategóriách, najzávažnejšie následky má vo vyšších vekových skupinách. Systolický tlak krvi sa zvyšuje s pribúdajúcim vekom takmer lineárne u mužov aj u žien. Medzi 35. – 44. rokom je vyšší u mužov asi o 9 mmHg, v strednom veku sa rozdiel znižuje na cca 2 mmHg, vo veku staršom sú hodnoty vyššie u žien o 4 – 7 mmHg. Diastolický tlak krvi stúpa u oboch pohlaví v strednom veku, u mužov medzi 65. – 75. rokom sa mení iba nepatrne a po 75. roku mierne klesá. Vo veku nad 60 rokov hypertenzia postihuje až dve tretiny populácie.

Znalosti o **etiopatogenéze hypertenzie** majú zásadný význam z hľadiska

adekvátnej terapie ochorenia a jeho následkov.

Z hľadiska **etiologického** rozoznávame dve formy ochorenia:

1. esenciálnu,
2. sekundárnu.

Najčastejšie príčiny **sekundárnej** hypertenzie sú nasledovné:

1. ochorenia obličkového parenchýmu,
2. renovaskulárna hypertenzia,
3. feochromocytóm,
4. primárny hyperaldosteronizmus,
5. Cushingov syndróm,
6. syndróm spánkového apnoe,
7. koarktácia aorty,
8. liekmi vyvolaná hypertenzia (liekorica, steroidy, amfetamín, nesteroidné antiflogistiká, erytropoetin, cyklosporíny, takrolimus, orálne kontraceptíva, kokaín).

Sekundárnu hypertenziu diagnostikujeme asi v 5 % hypertonikov. Podstata liečby spočíva v odstránení vyvolávajúcej príčiny.

U **esenciálnej** hypertenzie je primárna etiopatogenetická príčina neznáma, známe sú však mechanizmy, ktoré sa na jej vzniku podieľajú. Radíme sem 1. faktory genetické; 2. poruchy vonkajšieho prostredia a 3. poruchy vnútorných regulačných mechanizmov.

Jestvovanie **genetických** faktorov potvrdzuje rodinný výskyt hypertenzie, i keď nemožno vylúčiť ani pôsobenie identických vonkajších faktorov (stravovacie návyky, životospráva a i.).

Z **vonkajších** faktorov sa podieľa zvýšený prívod soli, nedostatok kalcia a magnézia, fajčenie, telesná inaktivita, zvýšený konzum alkoholu a psychické stresy.

Vnútorné regulačné mechanizmy tvorí súbor vazokonstrikčných a vazodilatačných faktorov. K vazokonstrikčným radíme katecholamíny, renin-angiotenzín-aldosteronový systém, vazopresín, endotelín a tromboxan. Vazorelaxačný účinok má dopamín, kalikrein-kininový systém, atriový natriuretický peptid, od endotelu odvodený relaxačný systém (EDRF/NO) a prostaglandíny. Významnú úlohu v poruche regulačných mechanizmov zohráva **dysfunkcia endotelu**.

Ovplyvňuje nielen hypertrofiu, hyperpláziu a remodeláciu hladkého svalstva ciev, ale aj agregabilitu a adhezivitu trombocytov a migráciu monocytov.

Na začiatku ochorenia charakterizuje hypertenziu zvýšený minútový objem pri normálnej periférnej rezistencii, neskôr sa minútový objem srdca normalizuje a zvyšuje sa periférna rezistencia v dôsledku vazokonstrikcie. V ďalšom období dochádza k štrukturálnym zmenám (hypertrofia a remodelácia cievnej steny).

U starších pacientov vzostup krvného tlaku podporuje aj pribúdajúca rigidita cievnej steny pravdepodobne v dôsledku zhrubnutia medie. Príčinou tejto zmeny sú zmeny skladby kolagénu, elastínu a iných štrukturálnych proteínov, ku ktorým dochádza s pribúdajúcim vekom [5]. Uvedené zmeny sú charakteristické najmä pre priemyslove rozvinuté krajiny a sú pravdepodobne spôsobené životným štýlom. Významným faktorom pre vznik hypertenzie je napr. zvýšený príjem soli [6], obezita, nadmerné užívanie alkoholu, ako aj nedostatok telesnej aktivity [7].

Ako je z predchádzajúceho výpočtu zrejme, kľúčovú úlohu pri vzniku a progresii hypertenzie a vývoji komplikácií má renin-angiotenzínový systém (RAAS) a sympatikový nervový systém (SNS). Súborne sú tieto mechanizmy zobrazené na schéme 1. Je preto zrejme, že aj cieľná liečba hypertenzie a účinná prevencia jej komplikácií musí byť orientovaná na ovplyvnenie RAAS a SNS.

Liečba esenciálnej hypertenzie spočíva v 1. zmene životného štýlu a 2. adekvátnej farmakoterapii.

Zmena životného štýlu zahŕňa:

1. zákaz fajčenia,
2. redukciu telesnej hmotnosti (normalizácia, resp. snaha dosiahnuť pokles aspoň o 10 kg),
3. zníženie nadmerného príjmu alkoholu. Denný konzum alkoholu by nemal prekročiť u mužov dávku 20 – 30 g etanolu, u žien 10 – 20 g etanolu,
4. obmedzenie príjmu sodíka pod 5 g/deň [8],

5. denný konzum 500 – 750 g ovocia a zeleniny, bohatý prísun rýb (1 – 2× týždenne),

6. konzum stravy s nízkym obsahom tukov, najmä nasýtených.

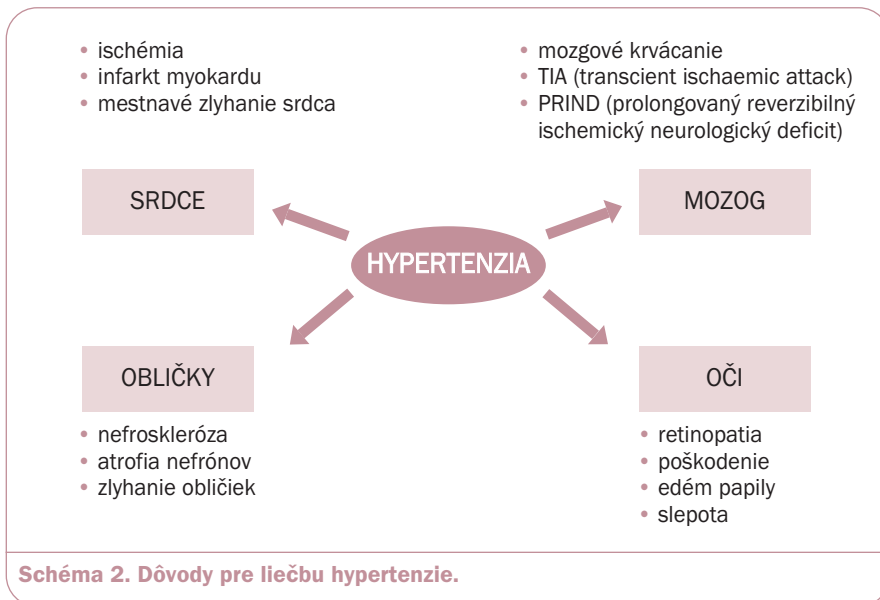
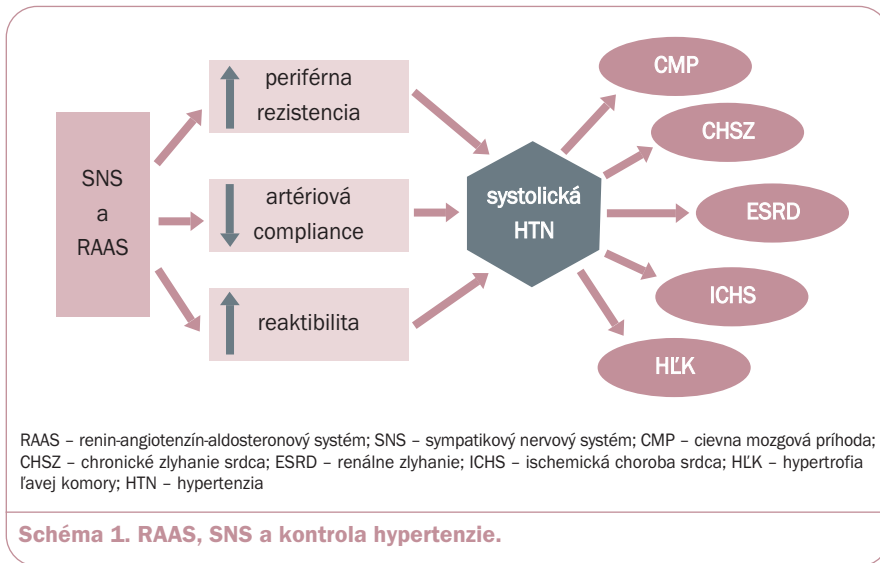
Telesná aktivita je indikovaná aj v starších vekových skupinách. Odporúča sa minimálne chôdza vykonávaná aspoň 5× týždenne po dobu 30 – 45 min, rýchlosťou 4 – 6 km/hod. Odporúča sa ju vykonávať v prírode na čerstvom vzduchu, riziko pádov znižuje technika nordic-walking.

Farmakoterapia hypertenzie má k dispozícii:

1. tiazidové diuretiká,
2. blokátory kalciového vstupu,
3. inhibitory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI),
4. antagonisty receptorov pre angiotenzín II (ARB, sartany),
5. beta-blokátory.

Štúdie medicíny dôkazov potvrdili, že každá z týchto kategórií spĺňa základnú požiadavku, t.j. umožňuje dosiahnuť adekvátny pokles tlaku krvi. Štúdia STOP-2 zistila možnosť dosiahnutia primeraného poklesu tlaku krvi po podaní antagonistov kalcia, inhibítorov ACE, diuretík a betablokátorov [9] podobne štúdia ALLHAT ukázala pozitívny efekt diuretík aj blokátorov kalciových kanálov [10]. Štúdia LIFE potvrdila anti-hypertenzívny efekt antagonistu receptorov pre angiotenzín II Losartanu, štúdia SCOPE dokázala antihypertenzívny účinok candesartanu [11].

Liečba hypertenzie nie je samoúčelná a nesmeruje iba na dosiahnutie poklesu samotného krvného tlaku. Hlavnou požiadavkou je zníženie výskytu následkov hypertenzie (hypertrofia ľavej komory srdca, zlyhanie srdca, cievne mozgové príhody, koronárne príhody, kardiovaskulárne úmrtia) (schéma 2). Liečba hypertenzie umožní znížiť výskyt renálnych komplikácií (nefroskleróza, atrofia nefrónov, zlyhanie obličiek), ako aj očných komplikácií (retinopatia, edém papily, slepota). Schopnosť znížiť výskyt komplikácií hypertenzie je v súčasnosti kritériom úspešnosti moderného antihypertenzíva. Graf 1 zob-



razuje vplyv antihypertenzívnej liečby na pokles kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Cievne mozgové príhody (CMP) sú treťou najčastejšou príčinou úmrtia v rozvinutých krajinách. Štatistiky udávajú incidenciu 2 – 2,5/1 000 obyvateľov západnej Európy, 3 – 3,5/1 000 obyvateľov východnej Európy. Ročný výskyt je celosvetovo 20 miliónov [12]. Následky CMP sú závažné: mortalita je 25 %, prežívajúci sú postihnutí vo vysokom percente disabilitou, stratou sebestačnosti a zvýšeným rizikom demencie [13]. Vysoká incidencia CMP, vysoká mortalita a závažné následky u prežíva-

júcich sú príčinou toho, že problematike primárnej a sekundárnej prevencie CMP sa venuje veľká pozornosť.

Štúdia SHEP (The Systolic Hypertension in the Elderly) bola prvá štúdia, ktorá sledovala vplyv liečby izolovanej systolickej hypertenzie na morbiditu a mortalitu na kohorte 4 736 osôb starších 60 rokov. Dokázala 36% pokles fatálnych aj nefatálnych mozgových príhod po 45 rokoch u pacientov liečených chlortalidonom a atenololom, resp. reserpinom oproti skupine liečenej placebom. Výskyt veľkých kardiovaskulárnych príhod klesol o 32 % a úmrtia zo všetkých príčin poklesli o 23 % [14].

Podobne štúdia Syst-Eur dosiahla po štyroch rokoch liečby nitrendipinom pokles výskytu mozgových príhod o 42 % [15]. Obe štúdie potvrdili význam antihypertenzívnej liečby v primárnej prevencii cievnych mozgových príhod v porovnaní s placebom. Z oboch štúdií vyplynul jednoznačný poznatok o tom, že liečba hypertenzie v porovnaní s placebom chráni pred vznikom cievnej mozgovej príhody. Štúdia SHEP dokázala navyše potrebu liečiť aj izolovanú systolickú hypertenziu, ktorej liečba redukovala relatívne riziko CMP až o 36 %.

Epidemiologické aj experimentálne údaje priniesli poznatky o význame RAAS pri vzniku kardiovaskulárnych príhod [16]. Angiotenzín II má výrazný vazokonstrikčný a proliferatívny účinok, čím prispieva k poruche funkcie ľavej komory srdca a progresii zlyhania srdca. Navyše, angiotenzín II má dlhodobý účinok na štrukturálne zmeny srdca a ciev.

Snahy o ovplyvnenie renin-angiotenzínového systému (RAAS) priniesli vývoj inhibítorov ACE a blokátorov receptorov pre angiotenzín II.

Inhibitory ACE blokujú aktiváciu RAAS zábranou premeny angiotenzínu I na angiotenzín II, čím bránia progresii zlyhania srdca a ateroskleroze. Účinok tejto formy blokády je iba čiastočný, lebo angiotenzín II môže vzniknúť aj alternatívnou cestou. **Blokátory angiotenzínu II** bránia jeho účinku na úrovni AT_1 receptorov na bunkovej membráne. K ich výhodám patrí skutočnosť, že nezvyšujú hladinu bradykinínu, a preto majú lepšiu tolerabilitu v porovnaní s ACEI (ktorých podávanie môže byť spojené s výskytom suchého kašľa) [17].

Štúdia LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) na kohorte 9 193 pacientov porovnávala účinok losartanu a atenololu na pacientov so systolickou hypertenziou. Po štyroch rokoch sledovania bol potvrdený významný hypotenzný účinok losartanu aj atenololu; pokles cievnych mozgových príhod bol však výraznejší v skupine liečenej losartanom [18].

Štúdia SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) porov-

návala na kohorte 964 pacientov účinnosť oproti skupine pacientov liečených diuretikom, beta-blokátorom, blokátorom kanálov kalciového vstupu, inhibítorom ACE alebo iným sartanom. Pokles tlaku krvi bol porovnateľný v oboch skupinách; v skupine liečenej candesartanom pokles nefatálnych cievnych mozgových príhod dosiahol 27,8 % [11].

Väčšina štúdií bola spočiatku orientovaná na primárnu prevenciu CMP. Po už prekonanej mozgovej príhode riziko CMP stúpa. Až 8 % pacientov je postihnutých opakovanou CMP v priebehu roka po prvej príhode [19], 17 % pacientov v priebehu piatich rokov. Preto je vysoko aktuálna otázka sekundárnej prevencie CMP. Okrem zmien životného štýlu, antitrombotickej, antikoagulačnej a chirurgickej liečby je antihypertenzívna terapia základnou súčasťou sekundárnej prevencie mozgových príhod.

Štúdia PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) dokázala po štyroch rokoch podávania perindoprilu (podľa potreby v kombinácii s indapamidom) hypertonikom, ale aj normotonikom, ktorí už prekonalí cievnu mozgovú príhodu, 43 % pokles opakovaných cievnych mozgových príhod v porovnaní s placebom [20]. Liečbou sa dosiahol pokles tlaku krvi o 12,3/5,0 mmHg. Pokles recidív

cievnych mozgových príhod bol rovnaký u hypertonikov aj normotonikov.

Angiotenzín II okrem väzby na receptory AT₁ stimuluje uvoľňovanie noradrenalinu z presynaptických priestorov, čím podporuje vazokonstrikciu a vzostup periférnej rezistencie [21]. Až do objavenia eprosartanu sartany tento mechanizmus pôsobenia angiotenzínu II nedokázali dostatočne ovplyvniť. Eprosartan, ktorý bol uvedený do praxe v r. 1997, okrem blokády AT₁ receptorov pre angiotenzín II dokáže efektívne redukovať aj aktivitu sympatikového nervového systému [22]. Preto sa s napätím očakávali výsledky štúdie MOSES (Morbidity and mortality after Stroke-Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention). Porovnával sa v nej eprosartan oproti nitrendipinu, ktorý svoju účinnosť v prevencii CMP dokázal už v štúdiu Syst-Eur. Štúdia sledovala 1 405 pacientov do 85 rokov, ktorí v minulosti prekonalí mozgovú príhodu (ischemickú alebo hemoragickú) a nemali kontraindikáciu podávania eprosartanu alebo nitrendipinu. 710 pacientov užívalo eprosartan, 695 nitrendipin, štúdiu ukončilo 681 osôb v eprosartanovom ramene a 671 v ramene nitrendipinovom. V priebehu 48 mesiacov sledovania sa dosiahol v oboch ramenách rovnaký pokles systolického aj diastolického tlaku krvi,

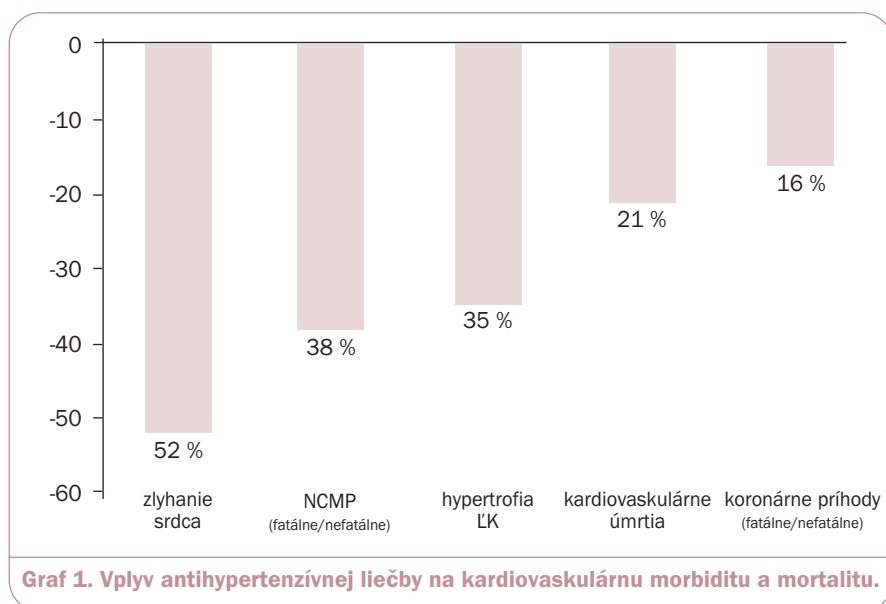
identické bolo aj percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty tlaku krvi (menej ako 140/90 mmHg). Monoterapia eprosartanom, resp. nitrendipinom bola úspešná asi u jednej tretiny pacientov, v dvoch tretinách bola potrebná kombinovaná liečba (použité druhy liekov identické v oboch skupinách). Napriek tejto zhode bola mortalita a morbidita v eprosartanovom ramene nižšia o 21 % a percento výskytu cievnych mozgových príhod bolo v eprosartanovom ramene nižšie až o 25 % [23].

Výsledky prezentovaných štúdií poskytujú niekoľko zaujímavých poznatkov:

1. Antihypertenzívna liečba per se znižuje percento kardiovaskulárnych komplikácií, včítane cievnych mozgových príhod.
2. O redukcii komplikácií nerozhoduje iba pokles tlaku krvi, ale aj mechanizmus účinku použitého antihypertenzíva. Výhodné sú lieky, ktoré dokážu znížiť aktivitu renin-angiotenzín-aldosteronového systému.
3. Výhodnou kombináciou v sekundárnej prevencii CMP u vysokorizikových pacientov je súčasné ovplyvnenie renin-angiotenzín-aldosteronového systému a sympatikového nervového systému (v tejto indikácii je výhodné použitie eprosartanu).

Literatúra

1. Elliott P, Law M, Lawes C et al. Quantifying selected major risks to health-high blood pressure. In: Murray CJ, Lopez AD (eds). The World Health Report 2002-Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2002.
2. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28(12): 1462-1536.
3. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA et al. Indiana project collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. J Hypertens 2002; 20(1): 145-151.
4. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L et al. European network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27(21): 2588-2605.



Graf 1. Vplyv antihypertenzívnej liečby na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu.

5. Lakatta EG. *Vascular Disease in the Older Person*. New York, London: Novartis Foundation for Gerontological Research Series 1998.
6. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24(2): 215–233.
7. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46(4): 667–675.
8. Otten J, Pitzel Helliwig J, Meyers LD. *The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: National Academies Press 2006.
9. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354(9192): 1751–1756.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981–2997.
11. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21(5): 875–886.
12. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361(9): 878–887.
13. Hénon H. Neuroimaging predictors of dementia in stroke patients. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24(7–8): 677–686.
14. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265(24): 3255–3264.
15. Staessen JA, Fagard R, Thijs L 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.
16. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001; 345(23): 1667–1675.
17. Lacourcière Y. A multicenter, randomized double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients ages > or = 65 years with mild to moderate hypertension. *Clin Ther* 2000; 22(10): 1213–1224.
18. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 995–1003.
19. Lees KR, Bath PM, Naylor AR. ABC of arterial and venous disease. Secondary prevention of transient ischemic attack and stroke. *BMJ* 2000; 320(7240): 991–994.
20. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287): 1033–1041.
21. Rayner B, Jaeger B, Verboom CN et al. Potential renoprotective effects of the angiotensin receptor blocker eprosartan: a review of preliminary renal studies. *Cardiovasc J S Afr* 2004; 15(1): 32–37.
22. Blankestijn PJ, Rupp H. Clinical profile of eprosartan: a different angiotensin II receptor blocker. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008; 6(4): 253–257.
23. Dowlathshahi D, Hill MD. Angiotensin receptor blockers and secondary stroke prevention: the MOSES study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(5): 459–464.

prof. MUDr. Zoltán Mikeš, DrSc., FESC

I. Klinika geriatrickej Lekárskej fakulty UK
a UNsP Bratislava
zoltan.mikes@fmed.uniba.sk