

## Arterijska hipertenzija i moždani udar

### *Hypertension and Stroke*

**Zvonko Rumboldt**

Interna klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu  
21000 Split, Spinčićeva 1

**Sažetak** Povišen arterijski tlak višestruko povećava opasnost od moždanog udara, a rizik je to veći što je tlak viši. Hipertenzija je od posebne javnozdravstvene važnosti zbog visoke prevalencije (u Hrvatskoj ima više od 500.000 hipertoničara), a u pravilu se može jednostavno, uspješno i jeftino liječiti. Svrhovitim antihipertenzivnim liječenjem incidencija apopleksije se može smanjiti za više od 40%, a visoki rizik moždanog udara se već nakon 3-5 godina odgovarajućeg liječenja vraća na razinu prosjeka populacije. Ipak, hipertenzija se često ne prepoznaje i nedovoljno liječi. Kad se jednom razvila apopleksija, antihipertenzivi se u pravilu propisuju prečesto, prerano i u previsokim dozama, kao da se želi nadoknaditi ono što je u pravo vrijeme propušteno. Hipertenziju treba liječiti i nakon preboljelog inzulta ili TIA, premda su tu efekti slabiji; rizik se snižava za 20-30%. Uz farmakoterapiju arterijske hipertenzije treba provoditi opće mjere (posebno prestanak pušenja, smanjenje tjelesne mase, tjelovježba) i suzbijati druge čimbenike aterosklerotskog rizika, kako umjesto unapređivanja kakvoće i trajanja života ne bismo liječili tek visinu živina stupca u tlakomjeru!

**Ključne riječi:** hipertenzija, moždani udar, terapija

**Summary** Elevated blood pressure increases the risk of stroke several times, proportionally to the pressure level. The condition is important for public health because of its high prevalence (there are over 500,000 hypertensives in Croatia) and its simple, successful and rather inexpensive management. Indeed, appropriate antihypertensive treatment reduces the incidence of all strokes by more than 40 per cent, and after 3-5 years of adequate therapy the high risk decreases to an average level for general population. Unfortunately, hypertension mostly proceeds undetected and undertreated. In acute stroke, on the other hand, antihypertensives are prescribed too often, too early, and in excessive dosage, as in a vain attempt at repairing the undone at the right time. Arterial hypertension should be treated after a stroke or TIA as well, but the results are less favorable: the risk of recurrent stroke is decreased by some 20-30 per cent. In addition to pharmacotherapy, essential general measures (particularly smoking cessation, weight reduction, physical activity) and the control of additional risk factors should be implemented, in order to improve the overall quality and quantity of life, instead of just treating the elevated column of mercury!

**Key words:** hypertension, stroke, treatment

Između arterijske hipertenzije i cerebrovaskulne bolesti postoji uska uzročno-posljedična veza. Relativni rizik od moždane kapi u hipertoničara je 2-5 puta viši nego u normotoničara i upravo je razmjernan visini arterijskog tlaka, što je od posebne javnozdravstvene važnosti zbog visoke prevalencije hipertenzije u populaciji (25-30% među odraslima!) (1). Dok je fibrilacija atrija opterećena čak 6-18 puta većim individualnim rizikom od moždanog udara, učestalost te aritmije ne doseže ni 1% u općoj populaciji, pa joj je ukupna društvena opasnost manja za 1-2 reda veličine. Relativni rizik pušenja, kao i prevalencija te štetne navike slični su onima za hipertenziju, što upućuje na važnost prosudbe cjelokupnog rizika pojedinca i individualiziranja terapijskog pristupa (2-5).

Kakve su posljedice hipertenzije na središnjem živčevlju? Kronična hipertenzija uzrokuje neurološke promjene na dvjema važnim strukturama: na mozgu i na mrežnici. Kako je retina jedini dio ljudskog tijela gdje se

krvne žilice mogu izravno promatrati, *oftalmoskopija lako i brzo otkriva žilne posljedice hipertenzije* (6) (tablica 1). Ipak, pregled očne pozadine u našoj se sredini provodi izuzetno, a vrše ga u pravilu samo oftalmolozi, iako bi ta vrijedna tehnika trebala biti dio svakodnevnoga dijagnostičkog repertoara, kako internista ili neurologa, tako i obiteljskog liječnika. Kliničke posljedice navedenih promjena očituju se skotomima, zamagljenim vidom, ambliopijom, pa i sljepoćom, navlastito uz edem papile ili krvarenja u blizini maculae luteae. Uz djelotvorno antihipertenzivno liječenje spomenute se fundoskopske promjene povlače razmjerno brzo, dok se aterosklerotske lezije, koje i nastaju sporije od hipertenzivnih, povlače sporo ili nikako.

Prvi klinički znak moždanog oštećenja povišenim arterijskim tlakom bude nerijetko glavobolja, navlastito jutarnja, pretežito zatiljna. Treba ipak ponoviti poznatu činjenicu da je većina hipertoničara asimptomatska te da je

Tablica 1. Razlike između hipertenzivnih i aterosklerotskih promjena očne pozadine

Stupanj	Hipertenzivne promjene	Aterosklerotske promjene
<b>0.</b>	Uredan nalaz	Uredan nalaz
<b>I.</b>	Suženje terminalnih arteriola	Zadebljanje arterija s pojačanim refleksom i početnim fenomenom križanja (Gunn-Salus)
<b>II.</b>	I. + difuzno suženje i segmentni spazmi	I. + srebrnast refleks arterija uz izrazite fenomene a-v križanja
<b>III.</b>	II. + plamičasta krvarenja i pamučasti eksudati	II. + teška skleroza sa segmentiranjem arterija i nevidljivim podležećim dijelom vena
<b>IV.</b>	III. + edem papile vidnog živca	III. + venske tromboze i obliteriranje arterija

učestalost glavobolje tek nešto viša u hipertenzivnom nego u ostalom dijelu populacije. Javljaju se i vrtoglavica, zujanje u ušima i omaglica, no najteže su posljedice žilna opstrukcija (ishemijski inzult), krvarenje (hemoragijski inzult) i hipertenzivna encefalopatija. Moždani infarkt većinom je posljedica tromboze u sklopu aterosklerotskih promjena, a rjeđe embolije, dok je krvarenje u moždano tkivo izravna posljedica visokog tlaka i

Tablica 2. Razlike između srčanog i moždanog udara

- Embolije često (do 20%) uzrokuju moždani udar, a rijetko (<1%) infarkt
- Začepljenje koronarne arterije mnogo češće uzrokuje infarkt miokarda nego što opstrukcija karotidne ili veće intrakranijske arterije dovodi do moždanog infarkta (Willisov krug, kortikalne anastomoze)
- Hemoragija je čest uzrok moždanog udara (do 15%), a vrlo rijetko srčanog (<0,1%)

Tablica 3. Nekoliko hipotetskih tumačenja izdašnije prevencije hemoragijskih nego ishemijskih komplikacija hipertenzije

1. Razmjerno kasno počinjanje liječenja u razvoju aterosklerotske angiopatije
2. Hipertenzija je samo jedan od čimbenika rizika ateroskleroze
3. Razmjerno kratko praćenje hipertoničara u kliničkim studijama (3-5 godina) ne stigne pokazati sve blagodati terapije
4. Izdašno i brzo suzbijanje hemoragijske apopleksije prekriva kasnije učinke na trombozu
5. Veza hipertenzija-ateroskleroza nije ni uska ni linearna, pa valja utjecati na više čimbenika rizika, a ne samo na jedan
6. Nedovoljna kontrola hipertenzije ne zaustavlja ateriogenezu, ali suzbija hemoragijske inzulte
7. Pretjerano snižavanje tlaka pogoduje cerebralnoj i koronarnoj hipoperfuziji i trombozi
8. Metaboličke nuspojave antihipertenziva mogu biti ateriogene (↑GUK, LDL, uricemija; ↓K+, HDL)
9. Jutarnji skokovi hipertenzije pogoduju tromboogenezi (↑agregabilnost trombocita)

stvaranja tzv. Charcot-Bouchardovih mikroaneurizama (1). Zato visina hipertenzije bolje korelira s hemoragijskim inzultom nego s infarktom, bio on moždani ili miokardni (tablice 2. i 3).

Nepobitno je dokazano da se primjerenim liječenjem povišenog arterijskog tlaka učestalost svih moždanih udara može sniziti za više od 40%, što je i najizdašniji učinak takve terapije (7). Kao što je spomenuto, hipertenzija ponekad uzrokuje glavobolju, a u rijetkim slučajevima i hipertenzivnu encefalopatiju: oba se stanja isto tako uspješno preveniraju svrhovitim antihipertenzivnim liječenjem. Ipak, glavobolja je mnogo češće uzrokovana drugim čimbenicima, a neki je antihipertenzivi (npr. amlodipin, dihidralazin, nifedipin) mogu i sami izazvati.

Budući da mozak kritički ovisi o dopremi kisika i glukoze, cerebralni se protok stalno održava u razmjerno uskim granicama, između 50 i 55 ml/100 g tkiva/min. U tu se svrhu moždane žile brzo olabave pri padu i stegnu pri porastu sistemnog arterijskog tlaka, što se naziva autoregulacijom. Zato ljudski mozak dobro podnosi kolebanja srednjeg arterijskog tlaka između 70 i 120 mmHg. U hipertoničara su ti pragovi pomaknuti udesno, na 90-160 mmHg. Ipak, ako srednji arterijski tlak naglo probije tu gornju granicu, što je tipično za hipertenzivnu encefalopatiju, kontrahirane se arterije nepravilno šire, osobito na mjestima najtanje medije, pa ubrzo poprimaju izgled niza kobasica ili bisera. Dolazi do pretjerane perfuzije s ekstravazacijom i edemom mozga. Istovremeno se, zbog nejednakog autoregacijskog otpora, opažaju fokalne ishemijske promjene te razbacane mikrotromboze. Ponekad dolazi i do hipertenzivne hemoragijske apopleksije, pa i do cerebralne hernijacije, češće kroz tentorij, rjeđe kroz foramen occipitale magnum (1).

Osim što ubrzava aterosklerotski proces, kako u ekstrakranijskim tako i u intrakranijskim žilama, kronična hipertenzija dovodi i do mikroinfarkta s gubitkom periventrikulske mozgovine (tzv. lakunarna bolest). Strukturno hipertenzivno remodeliranje uzrokuje zadebljanje medije i suženje arterijskog lumena. Te su promjene dijelom odgovorne i za spomenuto pomicanje autoregacijskog odgovora udesno, čime se povećava tolerancija na povišen tlak, ali i sklonost ishemijski mozga, navlastito ako takvo sniženje nastupi naglo (npr. neprimjerenom farmakološkom intervencijom) (8).

Većina, do 70% moždanih kapi posljedica je cerebralnog infarkta, bio on uzrokovan trombozom (više od 50%) ili embolijom (više od 10% svih). Na primarno intracerebralno krvarenje otpada do 15% moždanih udara, a na subarahnoidno krvarenje do 10%. Približno 10% inzultra tranzitorne su ishemijske atake (TIA). Valja istaknuti da se unapređenjem dijagnostike, posebno kompjutoriziranom tomografijom i magnetnom rezonancijom, sve više otkrivaju asimptomatske apopleksije, tako da se u oko 30% bolesnika s TIA i u bar 10% bolesnika s akutnom apopleksijom otkrivaju stari infarkti, za koje nema anamnestičkih podataka. Moždani udar može biti posljedica patologije velikih (u pravilu aterotrombotske promjene) ili malih žila (u pravilu lakunarne lezije, odnosno intracerebralna krvarenja). Potonja se stanja često povezuju sa spomenutim Charcot-Bouchardovim mikroaneurizmama, koje se mahom nalaze duboko u bijeloj supstanciji hemisfera. Ove mikroaneurizme, koje su većinom izravno uzrokovane hipertenzijom, valja razlučivati od većih, vrećastih aneurizama u sklopu Willisova kruga, koje su odgovorne za subarahnoidno krvarenje (1, 8). Dio ovih razmatranja rezimira tablica 4.

Kontrolirani klinički pokusi pokazali su da se djelotvornim antihipertenzivnim liječenjem za svega nekoliko godina rizik hemoragijskih apopleksija može gotovo eliminirati, a incidencija TIA bitno smanjiti, dok je učinak na učestalost velikih infarkta nešto skromniji (7, 8), sukladno razmatranjima s tablica 2, 3. i 4. Prema nekim podacima iz naše sredine, incidencija hemoragijskih apopleksija se nažalost u posljednje vrijeme ne smanjuje, nego čak povećava (u zadnjih 10 godina je npr. incidencija svih moždanih udara u splitskoj regiji porasla s 2,0 na 2,5/100.000/godinu; u istom je razdoblju relativna učestalost hemoragijskog udara porasla s otprilike 10% na približno 15%) (9), što pobuđuje sumnju na nesvrhovitost liječenje hipertenzije. Treba međutim istaknuti da je STOP-Hypertension studija (10) pokazala kako je rizik od apopleksije u neadekvatno liječenih hipertoničara ipak znatno niži nego u kontrolnoj skupini koja je primala placebo (razine arterijskog tlaka bile su podjednake). Čini se, prema tome, da uz kontrolu povišenog tlaka antihipertenzivna terapija ima i druge vazoprotektivne učinke, pa je bolje i loše nego nikakvo liječenje!

Procjenjuje se da u Hrvatskoj danas ima oko 20%, tj. više od 500.000, a manje od 1.000.000 hipertoničara (3, 5). Važnost suzbijanja povišenog arterijskog tlaka je deklarativno široko prihvaćena, ne samo u medicinskim

krugovima nego i u građanstvu. Ipak, liječenje ovog važnog čimbenika nepovoljne kardiovaskulne prognoze nije ni u nas ni u svijetu na poželjnoj i mogućoj razini zbog niza provedbenih i organizacijskih razloga. Zato je Hrvatsko društvo za hipertenziju 1999. godine uz opće stavove, utemeljene na međunarodnim dokumentima (2, 4) razradilo vlastite dijagnostičko-terapijske smjernice, kako za opću populaciju hipertoničara tako i za određene podskupine (npr. trudnice, djeca, starije osobe, refraktorni hipertoničari, hipertenzivne emergencije, hipertoničari sa šećernom bolešću ili s pratećim oštećenjem bubrega) (5).

**Dijagnostički kriteriji.** Arterijski tlak treba odrediti svakoj odrasloj osobi bar jednom u 2 godine. Posebnu pažnju valja posvetiti osobama iznad 35 godina života, osobito ako su usto pretile, te ženama na estrogenskoj supstitucijskoj ili kontracepcijskoj terapiji. Mjerenje se u pravilu provodi živinim sfigmomanometrom na standardni način (6, 11). Aneroidni su tlakomjeri manje pouzdani, a digitalni, navlastito zapeščajni i napsni, često su samo orijentacijski prihvatljivi. Ambulantno 24-satno mjerenje arterijskog tlaka, premda ima niz prednosti (provjera terapijski refraktornih bolesnika, otkrivanje alarmne reakcije, odnosno hipertenzije "bije le kute", procjena dnevnog ritma tlaka te epizodne hipertenzije ili hipotenzije, klinička istraživanja antihipertenziva), zbog još uvijek visoke cijene, nedostupnosti, nedovoljno utvrđene dijagnostičke i prognostičke vrijednosti te niske propusne moći za sada ne dolazi u obzir pri standardnoj dijagnostičko-terapijskoj obradi (12). Razina izmjerenog arterijskog tlaka iskazuje se u milimetrima živina stupca, a zaokružuje na najbliži parni iznos (npr. 174/98 mmHg). Temeljem dobivenih vrijednosti, normotoničari i hipertoničari se danas razvrstavaju (2-5) kako je prikazano na tablici 5.

U obzir se uzima i sistolički i dijastolički tlak, a klasificiranje se provodi temeljem onoga koji je viši (npr. osoba s tlakom 166/114 mmHg ide u III. stupanj). Normotenzivnim je osobama dovoljno provjeravati arterijski tlak jednom u 1-2 godine, hipertoničarima I. stupnja svakih 6-12 mjeseci uz opće mjere, a onima pod farmakoterapijom početka jednom na tjedan (teškim i hospitaliziranim bolesnicima dakako svakodnevno ili više puta u istom danu), nakon stabilizacije tlaka jednom na mjesec, a nakon toga svakih 3-6 mjeseci: prečesta mjerenja opterećuju zdravstvene djelatnike, a ne poboljšavaju prognozu.

Nakon dobro uzete anamneze i primjerenog fizikalnog pregleda, svakako uz fundoskopiju, standardne laboratorijske pretrage uključuju elektrokardiogram, analizu mokraće i krvnu sliku te utvrđivanje razina glukoze, kalija, kolesterola, kreatinina i mokraćne kiseline. Poželjno je odrediti i razinu HDL-kolesterola, dok sve ostalo, uključujući i analize triglicerida, LDL-kolesterola, drugih elektrolita, odnosno ehokardiogram, pripada u elektivne pretrage. U standardnoj obradi esencijalnog odraslog hipertoničara nema mjesta ni rendgenogramu prsnog koša. Dodatnu podjelu, prema razini ukupnog kardiovaskulnog rizika i vjerojatnoj terapijskoj intervenciji (2-5), prikazuje tablica 6.

Tablica 4. Moždane osobitosti hipertenzije

- Ubrzavanje aterosklerotskog procesa u moždanim žilama
- Hipertrofija medije (leukoarajoza, Binswangerova encefalopatija)
- Oštećenje malih arterija, pomak autoregulacije
- Mikroaneurizme (Charcot-Bouchard: promjer 0,2-1 mm na arterijama dijametra <0,03 mm) → intracerebralno krvarenje
- Velike aneurizme → subarahnoidno krvarenje
- Akutna hipotenzija → cerebralna ishemija → moždani infarkt

Tablica 5. Stupnjevanje hipertenzije prema razini arterijskog tlaka

Kategorija tlaka	Sistolički RR		Dijastolički RR
Optimalan	≤120	i	≤80 mmHg
Normalan	<130	i	<85 mmHg
Visoko normalan	130-139	ili	85-89 mmHg
Hipertenzija			
I. stupanj	140-159	ili	90-99 mmHg
II. stupanj	160-179	ili	100-109 mmHg
III. stupanj	≥180	ili	≥110 mmHg

Tablica 6. Terapijska podjela hipertenzije na osnovi cjelokupnog rizika

Razina tlaka	Rizična skupina A*	Rizična skupina B+	Rizična skupina C#
Do 130/89	Opće mjere	Opće mjere	Elektivna farmakoterapija
Do 160/100 (I. stupanj)	Opće mjere (do 12 mjeseci)	Opće mjere (do 6 mjeseci)	Farmakoterapija
>160/100 (II. i III. stupanj)	Farmakoterapija	Farmakoterapija	Farmakoterapija

\* Bez drugih faktora rizika (pušenje, hiperlipidemija, dijabetes, muški spol, dob >60 god., pozitivna obiteljska anamneza) i bez oštećenja ciljnih organa (stenokardija, zatajivanje srca, hipertrofija lijeve klijetke, raniji infarkt ili revaskulariziranje miokarda; apopleksija, nefropatija, retinopatija, periferna arteriopatija).

+ Bar jedan faktor rizika (osim dijabetesa), bez oštećenja ciljnih organa.

# Oštećenje ciljnih organa ± šećerna bolest ± dodatni čimbenici rizika.

Opravdana sumnja na sekundarnu hipertenziju u pravilu nalaže specijalističku obradu uz odgovarajuće ciljne pretrage, dok standardnu obradu i liječenje provode liječnici primarne zdravstvene zaštite - obiteljske medicinare. Dok se ne uspostavi Republički registar arterijske hipertenzije i drugih kardiovaskulnih rizika, svakog liječnika primarne zaštite zato treba motivirati, npr. bodovanjem za relicenciranje ili dopunskim financiranjem, da:

- vodi registar svojih hipertoničara,
- audit metodom analizira svoj rad s hipertoničarima i eventualno ga korigira,
- organizira i potiče rad sa skupinama hipertoničara (hipertoničarski klubovi, uključivanje drugih zdravstvenih radnika, educiranje o općim mjerama, o ciljevima i o provedbi terapije itd.).

**Opće terapijske mjere.** Cilj liječenja je normotenzija, dakle arterijski tlak ispod 140/90 mmHg. Optimalna razina arterijskog tlaka u liječenih hipertoničara iznosi prema podacima poznate HOT studije (13) 138-142/82-85 mmHg, a za podskupine dijabetičara i nefropata optimalne su razine 130/85 mmHg ili niže (4).

Opće mjere trebaju provoditi svi hipertoničari jer su one osnova za eventualne dodatne intervencije. Iako je individualni doprinos svake pojedine mjere (prestanak pušenja, ograničenje unosa soli, suzbijanje pretilosti, tjelovježba) razmjerno malen i srednji arterijski tlak snižava u

prosjeku za svega nekoliko milimetara živina stupca, njihov je aditivni učinak mnogo veći. Stoga je poticanje na provođenje navedenih promjena životnog stila, kao i podržavanje hipertoničara u tim nastojanjima, jedan od temeljnih zadataka zdravstvenih radnika na ovom polju. Posebno je važno obratiti pažnju na *globalni rizik* svakog pojedinog hipertoničara (vidi tablicu 6) te primjereno liječiti druga prateća stanja, poput šećerne bolesti ili hiperlipoproteinemije.

**Farmakoterapija.** Sigurno je da svi hipertoničari ne moraju uzimati antihipertenzive jer su mnogima dovoljne dobro provedene opće mjere. Za ostale je dostupno više skupina djelotvornih lijekova, od kojih prvi izbor obično pada na diuretike, β-blokatore, ACE-inhibitore, blokatore angiotenzinskih receptora, antagoniste kalcija ili α<sub>1</sub>-blokatore. Ostali antihipertenzivi, poput izravnih vazodilatatora (npr. minoksidil) ili centralnih antihipertenziva (npr. moksonidin) rezervirani su za posebne oblike. Premda je djelotvornost navedenih skupina lijekova slična, na osnovi individualnih osobina svakog hipertoničara (npr. hemodinamika, prateće bolesti, očekivane nuspojave, cijena, doziranje, dostupnost) provodi se odabir najprihvatljivijeg lijeka.

*Diuretici* su najčešći lijekovi prvog izbora, navlastito nisko dozirani tiazidi i srodnici. Posebno su pogodni za starije osobe, uz sistoličku hipertenziju, volumnu ekspanziju ili zatajivanje srca. Smanjuju, osim toga, vjerojatnost osteoporoze. Ne treba ih propisivati ghtičarima

ili hiperkalcemičnim osobama, a u niskim dozama (npr. 8-12,5 mg klortalidona na dan Hygroton, PLIVA) vrlo rijetko mogu pogoršati dislipidemiju, toleranciju glukoze ili izazvati hipokalijemiju.

**Blokatori  $\beta$ -adrenergičkih receptora** su posebno indicirani u hipertoničara s koronarnom bolešću, nakon infarkta miokarda i pri tahiaritmijama, odnosno u mladih osoba s hiperkinetskim sindromom. Dolaze u obzir i u trudnoći, uz šećernu bolest (prednost imaju kardioselektivni predstavnici, npr. atenolol) i u srčanoj dekompenzaciji (npr. karvedilol; u takvim je slučajevima početno doziranje vrlo nisko). Kontraindicirani su u astmatičara i u bolesnika s višim stupnjem a-v bloka. Ne preporučuju se u slučaju hiperlipoproteinemije (navlastito fenotip IV) ili opstruktivne arteriopatije, starijim osobama, a ni kompetitivnim sportašima.

**Inhibitori konvertaze angiotenzina (ACEI)** osobito su korisni pri zatajivanju srca, nakon infarkta, uz dijabetičku nefropatiju, mikroalbuminuriju ili proteinuriju. Ne smiju se davati u trudnoći, a samo s izuzetnim oprezom pri bilateralnoj stenozu bubrežnih arterija. Davanje kaptopri-la nije se, međutim, pokazalo djelotvornijim od liječenja diureticima ili  $\beta$ -blokatorima (ACE-inhibitor se pokazao boljim u zaštiti dijabetičara, a lošijim u prevenciji apopleksija) (14). Slični su im antagonisti angiotenzinskih receptora (All antagonisti, npr. losartan); ovi su lijekovi danas namijenjeni bolesnicima koji ne podnose ACEI, posebno zbog kašlja (15).

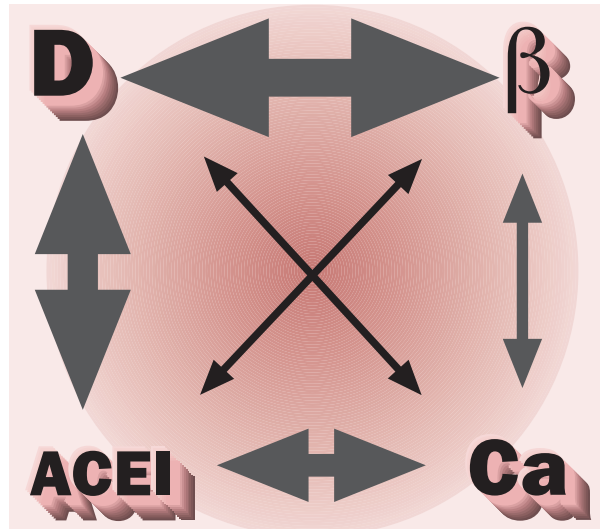
**Antagonisti kalcija** dolaze u obzir u prvom redu za starije bolesnike, pri sistoličkoj hipertenziji, uz koronarnu bolest te pri opstruktivskoj arteriopatiji. Dugodjelujući dihidropiridinski predstavnici su lijekovi prvog izbora i pri hipertenziji uzrokovanoj ciklosporinom. Ne valja ih davati pri višem stupnju a-v bloka ili zatajenju srca (to je posebno važno za nedihidropiridine).

**Blokatori  $\alpha$ -adrenergičkih receptora** su posebno korisni u hipertoničara s hipertrofijom prostate, a određene metaboličke prednosti imaju i u dijabetičara te dislipidemičara. Zbog sklonosti izazivanju ortostatske hipotenzije potreban je oprez, posebno u starijih osoba te u početku doziranja. Manje se propisuju nakon što se pokazalo da doksazosin u usporedbi s klortalidonom značajno povećava vjerojatnost srčane dekompenzacije (16).

**Kombinacije antihipertenziva**, pa i fiksni pripravci, navlastito diuretika s ACEI i  $\beta$ -blokatorima te antagonista kalcija s ACEI, danas se s pravom mnogo više propisuju nego ranije, osobito pri refraktornosti na monoterapiju ili u težim oblicima hipertenzije. Farmakokinetičke i farmakodinamske osobitosti suvremenih kombiniranih formulacija mnogo su, naime, povoljnije nego prije desetak i više godina, kada se njihovo davanje rijetko preporučivalo. Shematski prikaz najpovoljnijih kombinacija donosi sl. 1.

Pri nezadovoljavajućem odgovoru na propisani lijek, ordinarius ima nekoliko izbora:

- provjeriti suradljivost pacijenta ("compliance") na dosadašnjem terapijskom planu i eventualno je korigirati,
- prvom antihipertenzivu dodati drugi, tj. ići na kombinirano liječenje,



Slika 1. Shematski prikaz kombiniranja antihipertenziva. Debele strelice označavaju najpovoljnije, a tanke nešto lošije kombinacije.

Legenda:

D = diuretici,  $\beta$  = beta-blokatori, ACEI = ACE-inhibitori, Ca = antagonisti kalcija (za ovu shemu samo dihidropiridini jer je kombinacija nedihidropiridina, npr. diltiazema ili verapamila s  $\beta$ -blokatorima neprihvatljiva zbog previsokog rizika od ekstremne bradikardije ili asistolije).

- prvi lijek zamijeniti nekim drugim, za koji se očekuje povoljniji odgovor (npr. zamjena diuretika  $\beta$ -blokatorom pri nedovoljnom odgovoru i znakovima hiperkinetskog sindroma),
- povećati dozu već propisanog antihipertenziva.

Redoslijed izbora ide navedenim redom, pa prvo treba provjeriti poštivanje preskripcije, dok je povišenje monoterapijske doze vjerojatno najmanje korisno.

**Refraktorna hipertenzija** je većinom posljedica nesuraljivosti - neprimjerenog uzimanja antihipertenziva ("non-compliance"), rjeđe grešaka u mjerenju tlaka ili uzimanju prohipertenzivnih lijekova. Ponekad je ipak dovoljan razlog za složenu obradu na sekundarne oblike.

**Hipertenzivne krize** su danas rijetke i u praksi se većinom hiperdijagnosticiraju. To se osobito često događa pri akutnim anksioznim stanjima te u akutnoj fazi cerebrovaskulnog inzulta, kad je od brzopletog davanja parenteralnih antihipertenziva obično više štete nego koristi (17). Hitna terapijska intervencija potrebna je, dakako, uz hipertenzivnu encefalopatiju: tada od parenteralnih antihipertenziva u našim okolnostima prvi izbor pada na urapidil ili enalaprilat. Neprihvatljiva je nedostupnost labetalola i diazoksida (potonji je čak formalno registriran u Hrvatskoj). Sublingvalno ili oralno davanje nifedipina je opsoletno zbog nepredvidivog učinka i potencijalno teških hipotenzivnih nuspojava (18).

*Hipertenzija u starijih osoba* se danas bitno aktivnije liječi, čemu je pridonio niz velikih kliničkih pokusa (npr. EWPGHE, SHEP, STOP, Syst-Eur, CASTEL), koji su pokazali da terapijska intervencija znatno poboljšava, kako prognozu tako i kvalitetu življenja hipertoničara iznad 65. godine. Štoviše, u tom smislu postoje dokazi i za osobe starije od 80 godina (19). Utvrđena je znatna terapijska korist i od suzbijanja izolirane sistoličke hipertenzije, koja je u starijih osobito česta. Posebnu pažnju valja obratiti na opće stanje i prateće bolesti (neprijmjereno je npr. inzistirati na normaliziranju tlaka u dementne ili onemoćale osobe), na moguću pseudohipertenziju te na opasnost ortostatske hipotenzije. Lijekovi izbora su nisko dozirani diuretici i antagonisti kalcija dugog djelovanja.

*Dijabetičari* su izloženi posebno visokom kardiovaskulnom riziku pa pripadaju u rizičnu skupinu C (vidi tablicu 6), bez obzira na visinu hipertenzije ili druge čimbenike nepovoljne kardiovaskulne prognoze. Uz opće mjere i adekvatno liječenje šećerne bolesti, povišen arterijski tlak treba spustiti na 130/85 mmHg ili niže. Lijekovi izbora su ACEI, antagonisti kalcija, nisko dozirani diuretici (dostupan je i indapamid, koji ima dodatne metaboličke prednosti u dijabetičara) te  $\alpha$ -adrenergički blokatori (doksazosin - Tonocardin, PLIVA) zbog povoljnog učinka na glikemiju i lipidogram. Treba ipak istaknuti da se u poznatoj UKPDS studiji atenolol (Atenolol, PLIVA) nije pokazao lošijim, nego čak nešto djelotvornijim od kaptoprila (20).

*Acetilsalicilna kiselina* (ASK) u niskoj dozi, tj. ispod 100 mg/dan (Andol 100, PLIVA), korisna je u primarnoj i sekundarnoj prevenciji aterosklerotskih komplikacija hipertoničara, kao što je nedavno nedvojbeno potvrdila već spomenuta HOT studija (13). Stoga se svim visokorizičnim hipertoničarima, tj. osobama koje uz povišen arterijski tlak imaju šećernu bolest, oštećenje ciljnih organa ili još dva čimbenika kardiovaskulnog rizika, preporuča davanje ASK (npr. 50 mg/dan).

Kako ove općenite stavove primijeniti u prevenciji i liječenju moždanog udara?

Korist od liječenja arterijske hipertenzije radi *primarne prevencije* cerebrovaskulne bolesti danas je izvan svake sumnje: prognoza se poboljšava za bar 40%, pa se ciljne vrijednosti terapijske intervencije spuštaju ispod 140/90 mmHg, čak na 130/85 mmHg u osoba posebno visokog rizika, kao što su dijabetičari (2-5).

U *sekundarnoj prevenciji*, tj. u suzbijanju recidiva moždanog udara, terapijski su rezultati nešto slabiji: smanjenje rizika je otprilike upola manje i rijetko premašuje 20%. Riječ je, međutim, o posebno rizičnim bolesnicima, s godišnjom stopom ponovne kapi od 10 do 20% prve godine i 5-10% kasnije, pa je očekivana terapijska korist ipak velika: na 1.000 liječenih prve se godine preduhitri oko 50, a kasnije više od 20 moždanih udara (1,7,8). Noviji podaci, navlastito HOPE studije, gdje je osobama visokog rizika profilaktički davan ramipril (21), pokazuju da se ovakvom sekundarnom prevencijom relativni rizik od apopleksije može sniziti i do 30%. Ove stavove rezimira tablica 7.

U *akutnoj fazi apopleksije* pitanje antihipertenzivnog liječenja mnogo je teže. Porast arterijskog tlaka je u tom

Tablica 7. Utjecaj liječenja hipertenzije na moždani udar

- U prevenciji moždanog udara: vrlo djelotvorno (7), sniženje rizika za oko 45%
- Uz istu razinu tlaka (loše) liječeni imaju bolju prognozu od neličenih (10)
- Nakon inzulta rizik se snižava za prosječno 22%; na 1000 liječenih prevenira se 21 recidiv CVI (23)
- U akutnoj fazi inzulta korist antihipertenzivne terapije nije dokazana, a opasnosti su realne

razdoblju posljedica niza čimbenika, među koje idu alarmna reakcija na incident i na hospitalizaciju, poremećena autoregulacija moždanog protoka, povećan intrakranijski tlak i porast inkrecije katekolamina, osobito pri lezijama onih dijelova mozga koji nadziru autonomne funkcije, poput hipotalamusa ili inzularnog korteksa. Niz neurotoksina i autokoida oslobođenih moždanim udarom pridonosi stvaranju sloja neurona koji nisu definitivno razoreni, ali su jako podložni ishemijskom oštećenju (tzv. penumbra). Brzopleto antihipertenzivno liječenje može potaknuti širenje tromba i pogoršati hipoperfuziju penumbre te tako proširiti apopleksiju. Kliničke posljedice preagresivnog obaranja tlaka, poput dodatnog suženja svijesti, širenja neuroloških ispada, javljanja koronarnih incidenata ili trajne sljepoće dobro su poznate (1,8). Prema jednom danskom istraživanju (22) viši sistolički tlak pri hospitaliziranju upućuje štoviše na manju vjerojatnost pogoršanja ili napredovanja inzulta (40% manji rizik za svako povišenje od 20 mmHg). Ipak, vrlo visoka hipertenzija povećava intrakranijski tlak, može izazvati edem mozga i dovesti do hipertenzivne encefalopatije. Zato se u ranom razdoblju moždanog udara danas preporučuje:

- Umjerenu hipertenziju je tada najbolje ne liječiti, bez obzira na prirodu kapi (npr. ishemijski prema hemoragijskom inzultu). Ranije početa, peroralna antihipertenzivna terapija može se oprezno nastaviti nakon nekoliko dana, kad se stanje bolesnika stabilizira (16).
- Obaranje hipertenzije je vjerojatno indicirano pri vrijednostima od 220/120 mmHg ili višima, no ni tada nisu opravdana prebrza i preizdašna sniženja. Terapijski cilj tu nije nagla normotenzija, već postupno spuštanje na vrijednosti oko 180/105 mmHg. Budući da peroralna terapija u takvih bolesnika često nije moguća, a davanje nitroprusida je većinom nedostupno i dosta složeno, naš izbor obično pada na urapidil (polagana iv. infuzija od 0,5 do 2 mg/min prema razini tlaka) ili na enalaprilat (1,25 mg iv. svakih 6 h), dok peroralno ili sublingvalno davanje nifedipina nije opravdano zbog nepouzdanosti apsorpcije i nepredvidivih, ponekad katastrofalno hipotenzivnih učinaka (18).
- U našoj se sredini u sklopu moždanog udara olako i neutemeljeno hiperdijagnosticira "hipertenzivna encefalopatija", pa se prečesto ide na brzopleto obaranje povišenog tlaka (nerijetko baš neprijmjereno davanjem nifedipina), od čega nema objektivne koristi, dok su opasnosti realne.

Tablica 8. Liječenje hipertenzije u akutnoj fazi udara te u rekonvalescenciji

- Prvih dana CVI liječiti samo izrazito tešku hipertenziju ( $\geq 220/120$  mmHg)
- Tlak ne obarati naglo, osim uz jasnu hipertenzivnu encefalopatiju
- Za davanje t-PA tlak treba biti stalno  $<185/110$  mmHg
- Počinjanje trajnog antihipertenzivnog liječenja odgoditi za 7-14-21 dan (?)

- Ipak, radi i nakon primjene t-PA ili drugog trombolitika u ishemijskom inzultu (u nas se provodi tek izuzetno), razine tlaka treba dovesti ispod  $185/110$  mmHg (23).

Izneseni su stavovi rezimirani na tablicama 8. i 9.

Proizlazi da je primarna prevencija moždanog udara liječenjem povišenog arterijskog tlaka daleko najkorisnija. Nema dvojbe da je evidentna cerebrovaskulna bolest daljnja, očita indikacija za antihipertenzivno liječenje, dok je vrijednost takve intervencije u akutnoj fazi dvojben.

Među liječenim hipertoničarima s cerebrovaskulnom bolešću treba posebno paziti na one koji su skloni noćnom padu tlaka (tzv. night dippers), jer su zbog prolazne hipoperfuzije mozga osobito skloni recidivu ishemijskog inzulta. Za otkrivanje i praćenje takvih bolesnika potrebno je, međutim, 24-satno monitoriranje arterijskog tlaka, što je mnogo lakše savjetovati nego provoditi u praksi. Ipak, većinu nedoumica ove prirode rješava savjesno praćenje bolesnika.

Ostaje otvoreno pitanje počinjanja antihipertenzivnog liječenja nakon inzulta. Jasnih poruka kliničkih pokusa nema; većinom se smatra da je primjereno pričekati 2-3 tjedna (8, 23).

Nema odgovora ni na pitanje da li hipertoničare nakon različitih oblika kapi treba različito liječiti. Vjerojatno ne.

I dalje je nesiguran izbor optimalnog antihipertenziva u prevenciji kapi. Premda je HOPE studija pokazala veliku korist od ramiprila (21), u CAPPK pokusu se u prevenciji fatalnog i nefatalnog moždanog udara jedan drugi ACE-

inhibitor, kaptopril, pokazao za oko 25% lošijim od konvencionalnog liječenja diureticima i  $\beta$ -blokatorima (14). Valja pretpostaviti da su svi raspoloživi antihipertenzivi tu podjednako korisni ako imaju dovoljno dugačak biološki poluvijek i ne uzrokuju nagle, navlastito noćne hipotenzije (1, 23), da malu prednost imaju nisko dozirani diuretici,  $\beta$ -blokatori i dugodjelujući antagonisti kalcija (24), a konkretni izbor valja provesti na temelju individualnih hemodinamskih i humoralnih osobina svakoga pojedinog hipertoničara (4).

Koje opće primjedbe treba istaknuti na kraju ovog prikaza?

- Još se dovoljno ne naglašava važnost prosudbe *globalnog rizika*, koja mnogo više utječe na prognozu i na terapijske odluke nego sama razina arterijskog tlaka.
- Većim sniženjem povišenog tlaka postižu se bolji terapijski rezultati, no obaranje dijastoličkog tlaka ispod nekih 85 mmHg ne pruža dodatni boljitak (ipak, pogoršanje prognoze pri još nižim tlakovima prije je teorijska nego praktična prijetnja) (13). Stoga postavljanje pretjeranih terapijskih ciljeva nije opravdano: vrijednosti arterijskog tlaka od  $130/85$  mmHg ili niže dokazano su korisne samo za dijabetičare, vjerojatno i za nefropate, za sve ostale hipertoničare su vrijednosti ispod  $140/90$  mmHg sasvim dovoljne.
- Analiza podskupina HOT studije (13) pokazala je da hipertoničari osobito visokog rizika, posebno bolesnici s povišenim razinama kreatinina u plazmi, bitno popravljaju svoju prognozu dodavanjem niskih doza ASK (ovo ne vrijedi za pušače, što je dodatni dokaz kako je prestanak pušenja jedan od imperativa suvislog liječenja arterijske hipertenzije).
- Za asimptomatske hipertoničare *lijekovi prvog izbora ostaju i dalje diuretici i  $\beta$ -blokatori*, ne samo zbog već poznatih razloga (npr. niska cijena, dokazano suzbijanje komplikacija (25)) nego i zbog niže incidencije nuspojava: u nedavno objavljenoj STOP-2 studiji (26) na više od 6.500 hipertoničara starijih od 70 godina, antagonisti kalcija su uz identične terapijske efekte značajno češće izazivali glavobolju, palpitacije i crvenilo, a edeme gležnjeva u čak 25,5% eksponiranih (ostali lijekovi ispod 9%), dok su ACE-inhibitori u čak

Kliničke okolnosti	Terapijska korist	Terapijski rizik
Akutni inzult	Mala	Znatan
Liječenje nakon udara	Velika	Nizak
Prevencija moždanog udara	Vrlo velika	Vrlo nizak

Tablica 9. Prednosti i nedostaci antihipertenzivne terapije u odnosu na moždani udar

30,1% izazivali suhi kašalj (ostali lijekovi ispod 6%); učestalost drugih nuspojava bila je slična među ispitivanim lijekovima ("konvencionalni" agensi su bili  $\beta$ -blokatori i diuretici).

- Glavni problem u praktičnom suzbijanju povišenog arterijskog tlaka ostaje nerazmjer između kratkoročnog otkrivanja, ponekad i hiperdijagnosticiranja arterijske hipertenzije (nažalost, dobar dio hipertoničara se i dalje ne otkriva) i dugoročno neadekvatnog liječenja većine otkrivenih hipertoničara: nakon dokazivanja perzistentne hipertenzije osnovni je zadatak *motiviranje i nadzor dugotrajne terapije*. Zato valja:

- a) Organizirati povremenu, ali obveznu, dodatnu edukaciju iz arterijske hipertenzije, kako za liječnike primarne zaštite tako i za specijaliste (npr. interniste), s provjerom usvojenih znanja i stavova. Terapijske intervencije moraju biti što ugodnije i jednostavnije: često se zaboravlja da je riječ o višegodišnjem propisivanju lijekova osobama koje su u pravilu asimptomatske!
- b) Usvojene smjernice trebaju poštivati svi liječnici, sve dok se argumentirano ne pokaže (npr. objavljivanjem u "Liječničkom vjesniku" (25)) da ih treba mijenjati. Isto vrijedi i za neutemeljeno modificiranje terapije, obično u korist novih i snažno propagiranih medikamena. Takve neracionalne postupke, koji su stručno, etički i financijski teško prihvatljivi, treba osuditi.

Koja su pitanja još ostala otvorena? Osim već spomenutih, provedbenih (npr. razina tlaka pri moždanom udaru koja opravdava antihipertenzivnu intervenciju, razdoblje čekanja od udara do davanja antihipertenziva, izbor optimalnog lijeka), neriješeno je više konceptualnih pitanja. Primjerice, prognostički nomogrami hipertenzivnog

rizika, koji uzimaju u obzir samo 20%-tnu vjerojatnost komplikacija tijekom 10 godina (2-4) (podaci mahom iz framinghamske studije (27)), a na kojima se temelje današnje preporuke, pomalo su arbitrarni, utemeljeni na važnim, ali razmjerno kratkoročnim komplikacijama (npr. smrt, apopleksija, infarkt). Ne uzimaju, naime, u obzir dugoročne (npr. više od 10 godina) ni relativne rizike (npr. liječenje adolescenata s vrlo niskim kratkoročnim rizikom), kao ni supklinička oštećenja organa (npr. početna hipertrofija lijeve klijetke), nove čimbenike rizika (npr. homocistein, HDL-kolesterol, trigliceridi), ni očekivani invaliditet ni kvalitetu života, što je do daljnjega prepušteno individualnoj procjeni liječnika u pojedinačnom slučaju.

S farmakoekonomskog je stajališta prilično jasno kolika je društvena cijena prevencije moždanog udara pri pojedinim stupnjevima hipertenzije, ali organizirane društvene zajednice, pa ni naša, politički se baš ne izjašnjavaju o cijeni koju su spremne odgovorno platiti za takav ili neki drugi boljitak. Moguć je i niz dodatnih, dokazano korisnih terapijskih zahvata, dakako s pratećim troškovima. Primjerice, jedna metaanaliza je nedavno pokazala da se davanjem statina vjerojatnost apopleksije među hiperkolesterolemičkim osobama može sniziti za gotovo 30% (28). Hoće li ljudi poslušno uzimati sve potencijalno korisne lijekove? Možemo li si mi priuštiti sve ili mnoge od takvih farmakoloških intervencija na nekoliko stotina tisuća naših državljana? Ako ne možemo, a po svemu se čini da je tako, koje ćemo granice odrediti za solidarno snošenje troškova, iznad kojih plaćanje postaje individualno? Zato su u dogljedno vrijeme moguće daljnje modifikacije iznesenih stavova.



## Literatura

1. WOLF PA. Cerebrovascular risk. U: Izzo JL, Black HR, ur. Hypertension primer. 2. izd. Dallas: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:203-7.
2. JNC. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
3. Anonimno. Uz šesti izvještaj Nacionalnog odbora SAD o prevenciji, dijagnostici i terapiji arterijske hipertenzije (JNC VI): novosti i moguće implikacije za našu sredinu. Glasnik HDH 1998;6 (siječanj):1-4.
4. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
5. Anonimno. Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije 1999. godine. Glasnik HDH 1999;7 (travanj):1-4.
6. RUMBOLDT Z. Praktikum interne medicine. Split: JZR OB Split, 1985:16-21.
7. COLLINS R, PETO R, McMAHON S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-38.
8. STRANDGAARD S, PAULSON OB. Cerebrovascular consequences of hypertension. Lancet 1994;344:519-21.
9. LUŠIĆ I, JANKOVIĆ S, ANĐELINOVIĆ Š. Incidencia de ictus en la región de la Dalmacia media durante la guerra en la República de Croacia (1991-1995). Rev Neurol 1999;29:23-6.
10. EKBOM T, DAHLÖF B, HANSSON L et al. The stroke preventive effect in elderly hypertensives cannot be fully explained by the reduction in office blood pressure: insight from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Blood Pressure 1992;1:168-72.
11. JELAKOVIĆ B. Mjerenje arterijskog tlaka živinim tlakomjerom - više od tehnike. Glasnik HDH 2000;8 (siječanj):1-6.
12. RUMBOLDT Z. Novosti u mjerenju arterijskog tlaka. U: Hadžić N, Goldner V, ur. Izabrana poglavlja iz gastroenterologije i kardiologije. Zagreb: Azinović, 1999: 222-34.
13. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998;351:1755-62.
14. HANSSON L, LINDHOLM LH, NISKANEN L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999;353:611-6.
15. KUZMANIĆ D. Blokatori receptora za angiotenzin II. Glasnik HDH 2000;8 (ožujak):1-4.
16. DAVIS BR, FURBERG CD, WRIGHT JT i sur. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000;283:1967-75.
17. RUMBOLDT Z. Hipertenzija i cerebrovaskulna bolest. Glasnik HDH 1999;7 (prosinac):1-4.
18. GROSSMAN E, MESSERLI FH, GRODZICKI T, KOWEY P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? JAMA 1996;276:1328-31.
19. GUEYFFIER F, BULPITT C, BOISSEL JP et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet 1999;353:793-6.
20. UK Prospective Diabetes study group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. BMJ 1998;317:713-20.
21. The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
22. CALBERG B, ASPLUND K, HÄGG E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. Stroke 1993;24:1372-5.
23. BROWN RD. Management of hypertensive patients with cerebrovascular disease. U: Izzo JL, Black HR, ur. Hypertension primer. 2. izd. Dallas: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:396-7.
24. STAESSEN JA, FAGARD R, THIJS L et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European trial in isolated systolic hypertension in the elderly. Arch Intern Med 1998;158:1681-91.
25. RUMBOLDT Z. Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije iz 1999.: osvrt nakon godine dana. Liječ Vjesn 2000;122:155-9.
26. HANSSON L, LINDHOLM LH, EKBOM T et al. Randomized 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;354:1751-6.
27. ANDERSON KM, WILSON PWF, ODELL PM, KANNEL WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. Circulation 1991;83:356-62.
28. HEBERT PR, GAZIANO JM, CHAN KS, HENNEKENS CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. JAMA 1997;278:313-21.