

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ, ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ȘI RISCURILE DEZVOLTĂRII DEMENTEI

ARTERIAL HYPERTENSION, CEREBROVASCULAR ACCIDENT AND THEIR RISK IN DEMENTIA DEVELOPMENT

Rezumat

Complicațiile cerebro-vasculare determina soarta celor suferinzi de hipertensiune arterială (HTA), prin invalidizare și deces. Accidentele vasculare cerebrale induc la rândul sau și dezvoltarea tulburărilor cognitive. HTA - una dintre cauzele dezvoltării celor mai răspândite tipuri de demențe

Angela MARINA¹, Ion MARINA²,
Alexandru CARAUȘ³, Liuba POPESCU¹,
Rodica NEGRU-CEMORTAN¹
*Laboratorul "Hipertensiuni arteriale" IMPS,
Institutul de Cardiologie; CNȘPMU*

¹ - cercetător științific

² - medic neuro-chirurg

³ - doctor habilitat în medicina

Abstract

Cerebrovascular complications determine the destiny of the patients suffering with hypertensive disease – from invalidity inclusive the death. The cerebrovascular accidents generate cognitive perturbations. Hypertensive disease is one of the main causes of different types of dementia.

Introducere

Accidentele vasculare cerebrale sunt o maladie cu o rată de mortalitate înaltă, circa 25% de bolnavi decedând în prima lună. Se cere a fi menționate și gradul înalt de invalidizare post - AVC. Necesitatea unei reabilitări intensive și nursing-ul constituie încă un domeniu de cercetare pentru sistemele de sănătate din întreaga lume. Analiza modificării morbidității efectuată recent în mai multe țări în paralel, a demonstrat o creștere semnificativă a cardiopatiei ischemice (CI) și stroke în statele dezvoltate, datorată urbanizării, industrializării și a stilului de viață. Raportul de Sănătate întocmit la cererea Băncii Mondiale a relevat că la acest moment maladiile cardio-vasculare sunt cauza mortalității în circa 30% de cazuri ^[1].

În acest raport se accentuează faptul că spre anul 2020 maladiile cardio-vasculare vor exclude bolile infecțioase din capul listei ca principala cauză de decese și de invalidizare, în timp ce cardiopatia ischemică va fi pe primul loc, iar stroke-ul pe locul 4 în lume. Rezultatele studiului Global Burden of Disease Project au arătat că în anul 1990 în țările dezvoltate economic au fost înregistrate 5,2 milioane decese prin maladii cardio-vasculare și în țările în curs de dezvoltare - 9,1 milioane (țărilor ex-socialiste revenindu-le - 2,1 milioane). Totodată, dacă în țările dezvoltate aproape un sfert din aceste decese revin persoanelor mai tinere de 70 de ani, în țările subdezvoltate acestei categorii de vârstă îi revin aproape o jumătate din cazurile de deces prin boli cardio-vasculare. Deci, chiar dacă în țările subdezvoltate mortalitatea din cauza bolilor cardio-vasculare este mai mare doar cu o treime decât în cele dezvoltate, cantitatea anilor "sănătoși" de viață pierduți din cauza decesului ori invalidizării este aproape de trei ori mai mare comparativ cu țările dezvoltate ale lumii. Pronosticul ne demonstrează că spre anul 2020 răspândirea generală a bolilor cardio-vasculare va spori cu aproape trei pătrimi ^[1]. Practic aproape totalmente această creștere se va produce din contul țărilor în curs de dezvoltare, cauza esențială fiind tendința generală de îmbătrânire a populației, țărilor ex-socialiste revenindu-le 26% din numărul total de cazuri ^[1].

Medicina bazată pe dovezi – repere farmacoterapeutice

Este bine cunoscută relația dintre hipertensiunea arterială și insuficiența circulației cerebrale, mai ales vizavi de stroke. Riscul dezvoltării unui accident este dependent logaritmically liniar de nivelurile tensiunii arteriale (TA) sistolice și diastolice. Astfel reducerea TA la hipertensivii fără de insuficiență a circulației cerebrale duce la diminuarea frecvenței stroke, "profilaxia

Tabelul 1

Mortalitatea cauzată de patologia cardio-vasculară în diverse zone geografice, 1990 și 2020 aa.

	Cantitate (x1.000.000)	Ca urmare CPI	Ca urmare Stroke	Pronostic a.2020(%)
Țările dezvoltate	3,2	53	25	15
Țările ex-socialiste	2,1	50	31	26
India	2,3	52	20	111
China	2,6	30	50	77
Alte țări din Asia	1,3	34	29	106
Țările Africii	0,8	26	47	114
America Latina și Țările Caraibelor	0,8	44	32	120
Țările Orientului apropiat	1,3	47	16	129
In total în lume	14,3	44	31	73

primară "efectuându-se într-un termen relativ scurt^[2]. Conform datelor studiilor analitice, efectul vădit pozitiv al terapiei antihipertensive se atinge după 2-3 ani, totodată reducerea TA diastolice cu 5-6 mm Hg este însoțită de diminuarea dezvoltării stroke cu 40%. Valorile tensionale crescute cronic conduc, fapt binecunoscut, la dezvoltarea modificărilor structurale și funcționale ale vaselor craniene. În HTA remodelarea, determinată de factorii neuroumoral și endoteliali, cu un rol important al sistemului renin-angiotensină-aldosteron, reprezintă modificările structurale fundamentale care se produc în peretele arterial. Nu se exclude și factorul genetic care poate contribui la remodelarea vasculară cerebrală. În peretele arterial, remodelarea constă în hipertrofia celulelor mușchiului neted vascular și în creșterea colagenului extracelular. La nivelul arterelor mici, aceste modificări structurale și funcționale sunt responsabile de scăderea diametrului lumenului și, prin urmare, de creșterea permanentă a rezistenței periferice. Alți doi factori posibili ai remodelării sunt creșterea presiunii intravasculare și a activității simpatice, însă rolul lor pare să fie minim. HTA, în special cea sistolică, constituie un factor major pentru AVC primare și recurente și pentru accidentele ischemice tranzitorii determinate de ateroscleroza extracraniană. HTA asociată, de obicei, cu masa crescută a ventriculului stâng (VS) ecografic a fost corelată cu un risc progresiv mai mare de AVC într-un grup de vârstnici^[3].

Datele obținute în studiul britanic al AVC tranzitorii (UK Transient Ischaemic Attack Study) confirmă dependența logaritmic liniară dintre nivelul TA și frecvența stroke recurent. Conform datelor lui J.S.Meyer și colab., menținerea TA sistolice în limitele 135-150 mm Hg este însoțită de ameliorarea ori stabilizarea indicilor funcțiilor intelectuale la bolnavii cu demență vasculară, pe când în cazurile similare, fără controlul eficient al valorilor TA, acești indici se reduc.

Dat fiind faptul că o parte de AVC se dezvoltă la pacienții cu TA normală există o necesitate reală de dovezi că scăderea TA la pacienții normotensivi ar putea conduce la diminuarea AVC repetat.

Endpointul primar al studiului (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) PROGRESS 1-a constituit frecvența dezvoltării AVC (ischemic ori hemoragic) recurent, iar la secundar - complicațiile cardio-vasculare și invalidizarea^[4]. Încă un indiciu de importanță este funcția cognitivă, dat fiind că studiul a inclus adăugător datele efectelor terapiei antihipertensive și frecvența dezvoltării demenței. Preparatul de bază a fost ales perindoprilul, bazându-se pe faptul că el nu reduce gradul de perfuzie cerebrală la scăderea TA sistemice la diferite categorii de bolnavi, inclusiv la cei cu stroke. În afară de aceasta, în cercetările experimentale efectuate pe animale și în cele clinice s-a arătat că perindoprilul are o acțiune protectoare asupra arterelor și arteriolelor creierului independent de efectul său hipotensiv. Printre inhibitorii ECA, perindopril dispune la ora actuală de cele mai puternice argumente științifice care îl ridică de la gradul de preparat antihipertensiv la cel de agent terapeutic complex, pluripotent, cu capacități de contracarare a disfuncției endoteliale și a procesului aterotrombotic în ansamblu.

Hipertensiunea arterială este și un factor bine cunoscut în dezvoltarea demenței, în special a multiinfarctului demenței. Totodată, această formă de demență este mai rar întâlnită, iar rolul hipertensiunii arteriale în dezvoltarea altor forme de demență de tip vascular (maladia Binswanger și infarctele cerebrale

multiple trombotice ori embolice) necesită investigații suplimentare. Cauzele demențelor sunt : 50-60% - boala Alzheimer, 15-20% - demența după mai multe infarctele cerebrale, 15% forme mixte ale primelor două entități patologice și 15% - ca urmare a altor afecțiuni, de obicei, din cauza bolilor interne. Rezultatele unor cercetări recente demonstrează rolul factorilor de risc vasculari și în dezvoltarea maladiei Alzheimer. Datele obținute par să confirme faptul că un șir întreg de factori vasculari, pe lângă nivelul TA, joacă rolul de cofactori în dezvoltarea și în progresarea demenței, inclusiv a maladiei Alzheimer, la un spectru larg de pacienți^[4,5].

Maladiile cerebro-vasculare și boala Alzheimer reprezintă o patologie răspândită la vârstnici. În ultimul timp se acumulează tot mai multe date despre existența unei relații între aceste două patologii și a faptului că AVC-ul poate avea un rol important în debutul (ori pe durata perioadei latente) nu numai în demența de tip vascular, dar și în maladia Alzheimer. Aceste date pot fi prezentate astfel:

a) Maladia Alzheimer și bolile cardio-vasculare au câțiva factori cheie ce determină un risc mai mare ori mai mic de dezvoltare a bolii. Spre exemplu, s-a demonstrat că prezența alelei e4 din gena ApoE și polimorfismul genei fermentului transformator de angiotensină sunt un factor de risc atât pentru CI, cât și pentru demență, pe când preparatele antitrombotice, aspirina și antiinflamatoarele nesteroidiene, ca și terapia hormonală de substituție au un efect de prevenire în aceste maladii^[5].

b) La bolnavii cu alela e4 ale genei ApoE, unul dintre pușinii factori de risc determinați în dezvoltarea maladiei Alzheimer, riscul de a dezvolta demența post-stroke este mult mai mare, decât la cei ce nu au această alelă. Ba mai mult, riscul demenței post-stroke la bolnavii homoziți pe alela e4 a genei ApoE este de trei ori mai mare decât la bolnavii heterozigoți pe această alelă^[6].

c) Pacienții cu risc înalt de maladii cardiovasculare prezintă și un risc înalt de boala Alzheimer. Spre exemplu, conform datelor cercetării de la Rotterdam, la pacienții cu manifestări clinice ale aterosclerozei riscul de a dezvolta maladia Alzheimer a fost de trei ori mai mare, pe când în studiul lui Snowdon și colab. a fost relevat că la bolnavii cu criterii neurologice de maladia Alzheimer probabilitatea dezvoltării demenței crește de 20 de ori în prezența stroke-urilor mici asimptomatice^[7,8].

d) Posibil cele mai convingătoare sunt datele obținute în studiul Syst-Eur (Hipertensiunea Sistolică în Europa), care confirmă că terapia antihipertensivă poate diminua riscul dezvoltării demenței de toate tipurile. În acest studiu verificat placebo, dublu orb, au fost incluși peste 4000 de bolnavi, cu o vârstă mai mare de 60 de ani, cu hipertensiune izolat sistolică. Ca preparat de bază a fost selectat antagonistul de calciu - nitrendipină, în caz de necesitate a fost permisă utilizarea enalaprilului și a hidroclortiazidei. În cadrul studiului Syst-Eur a fost inclusă suplimentar și studierea efectului tratamentului antihipertensiv în dezvoltarea demenței, care a format un subgrup din 2418 bolnavi. La momentul finalizării studiului, încheiat înainte de termen, peste doi ani, în grupul placebo au fost depistate 21 de cazuri de demență, iar în grupul activ tratat - 11 cazuri. Astfel, în cadrul tratamentului s-a constatat reducerea frecvenței dezvoltării demenței cu 50%, dintre care majoritatea de tip Alzheimer și nu de tip vascular. Totuși este necesar ca rezultatele obținute să fie interpretate cu precauție, din cauza existenței unei incertitudini vizavi de efectele tratamentului,

din cauza unui număr mic de bolnavi cu demență. Ca rezultat, efectul posibil al medicației antihipertensive poate varia de la lipsa de efect până la 76% de reducere a frecvenței dezvoltării demenței. În afară de aceasta, din cauza unui număr mare de bolnavi ieșiți din studiu, exactitatea rezultatelor efectului tratamentului se reduce și mai mult ^[9].

Astfel, complexitatea de date acumulate pe parcursul studiilor clinice, epidemiologice și neurologice ne demonstrează ipoteza corelației între factorii vasculari diverși și modificările degenerative care pot determina durata perioadei latente și rapiditatea progresării demenței ^[10]. Există câteva mecanisme potențiale prin intermediul cărora factorii vasculari pot juca un rol determinant în etiologia demențelor la un spectru larg de bolnavi. Ipoteza de bază de astăzi este că afectarea funcției cognitive este determinată de depozitele de amiloid și de alte modificări cerebrale care sunt secundare în raport cu ischemia cerebrală la pacienții predispuși - cu alela e4 a genei ApoE prezentă. Deci, afectarea funcției cognitive poate fi legată de suprapunerea focarelor izolate, afectate ori de efectul sumar al diferitor tipuri de afectare ischemică, cerebrală pe fundal de modificări neurologice, ce includ plăcile senile și ghemulețele neurofibrilare, specifice maladiei Alzheimer și care se atestă frecvent la vârstnici ^[11]. Rezultatele trialurilor recent efectuate, în care unui număr mare de pacienți li s-a efectuat Rezonanța magnetică nucleară (RMN), par să confirme acest mecanism ^[12]. S-a observat faptul că stroke-ul asimptomatic (adică AVC fără un tablou clinic manifestat, dar ce induce afectare de focar al parenchimului cerebral) reprezintă o stare frecventă la vârstnici. În afară de această, la oamenii în etate se înregistrează frecvent afectări multiple ale substanței albe ori modificări ale semnalului de intensitate înaltă în substanța albă. Chiar dacă etiologia afectării substanței albe este în cea mai mare parte necunoscută, de obicei, se presupune că aceste afectări sunt markerii unei ischemii cerebrale cronice, ca urmare a prezenței relației cu factorii de risc, generali pentru AVC ca vârsta, HTA, și afectarea funcției cognitive. Toate aceste date reiau o discuție începută mai demult, nefinalizată nici în prezent, despre diferențele dintre demența degenerativă (de obicei maladia Alzheimer) și demența de tip vascular. Spre regret, este foarte dificilă stabilirea demenței în cadrul maladiei Alzheimer, sau este vorba despre așa numita „afectare progresivă a funcției cognitive în demența multiinfarct”. Actualmente există câteva definiții ale demenței de tip vascular, fapt ce produce confuzii în acest domeniu. În afară de demența multiinfarct semne de demență tip Alzheimer pot avea și alte tipuri de demențe vasculare cu o evoluție mult mai agresivă. În pofida eforturilor de elaborare a criteriilor diagnostice, până astăzi nu există o clasificare unanim acceptată, care ar permite diferențierea diferitor tipuri de demențe de tip vascular. În consecință, rezultatele diferitor trialuri, efectuate în grupele de vârstnici, se deosebesc printr-o variabilitate înaltă, creând o fluctuație a indicilor gradului de răspândire de la 3% la 30% ^[13]. Cel mai probabil, în varianta “curată”, aceste stări sunt deosebit de rare, de aceea în majoritatea cazurilor demența poate fi apreciată ca o combinație a factorilor degenerativi și vasculari. În cazul în care această ipoteză este adevărată, atunci efectul pozitiv al corecției factorilor vasculari de risc, ca de exemplu TA, va conduce nu numai la prevenirea dezvoltării demenței de tip vascular, ci poate chiar va exclude factorul vascular, prezent la mulți pacienți cu maladia Alzheimer. Dacă această strategie preventivă va fi aptă să amâne, măcar cu câteva luni, dezvoltarea

demenței, se va diminua semnificativ și gradul de răspândire a demențelor în general. Demența este una dintre principalele cauze ale pierderii capacității de autoîngrijire și principala cauză a plasamentului vârstnicilor în instituții specializate. Rezultatele analizelor epidemiologice efectuate în ultimii 10 ani au arătat că gradul de răspândire a demenței la persoanele de peste 65 de ani este de 5% și este strâns corelat cu vârsta ^[12,13]. Astfel, luând în considerare tendința generală de îmbătrânire a populației, în anii apropiați următori se poate aștepta o creștere semnificativă a persoanelor afectate de demență. În baza analizei datelor vizând tendințele demografice pentru persoanele în vârstă de 80 de ani și mai mult se presupune că în SUA, spre mijlocul secolului, de la 10 la 15 milioane de oameni vor fi suferinzi de maladia Alzheimer. Ba mai mult, bazându-se pe ritmul rapid de îmbătrânire a populației din Japonia și din alte țări asiatice, numărul total de bolnavi per global poate depăși cifra de 100 de milioane. Unul dintre principalele scopuri ale studiului PROGRESS, fixat în protocolul de bază, este cel de confirmare a ipotezei că pe fundal de tratament antihipertensiv se poate atesta reducerea frecvenței de dezvoltare a demenței la bolnavii cu AVC. Evaluarea afectării funcției cognitive se efectua la momentul includerii bolnavilor în studiu, însă în anul 1999 a fost planificată introducerea unor criterii ameliorate de diagnostic al demenței. Astfel, PROGRESS Demența nu prezintă ca atare un studiu nou separat, pentru că aprecierea s-a efectuat în baza metodelor existente deja și s-a aplicat la întreaga populație aflate în studiu în toate cele 172 de centre incluzând 6105 de bolnavi. Pacienții au fost randomizați în grupul terapiei active, beneficiind de perindopril +/- diuretic (indapamid) și în grupul de control, unde li s-a administrat placebo. Informația despre funcția cognitivă a pacientului s-a efectuat la 6 luni, apoi la fiecare an de studiu de la momentul randomizării bolnavilor în grupuri de tratament. La fiecare vizită pacientul efectua examinarea pe scala Mini-mental (MMSE) + opinia subiectivă a cercetătorului ^[14]. Diagnosticul de demență era validat de o comisie prin metoda dublu orb. Rezultatele trialurilor epidemiologice și clinice au demonstrat, că frecvența dezvoltării demenței la hipertensivii vârstnici variază de la 7 până la 10 per 1000 oameni – ani ^[15]. Criteriul de eficacitate relativă în ceea ce privește riscul dezvoltării demenței s-a bazat pe analiza comparativă a efectelor a două scheme de tratament. Astfel, conform rezultatelor studiului PROGRESS, terapia bazată pe perindopril reduce semnificativ riscul dezvoltării unui stroke repetat. Aceste rezultate completează beneficiile de protecție cerebrală și cardiacă la pacienții cu istoric de accident vascular cerebral și determină atât o reducere importantă a AVC recurent – 28%, cât și o scădere semnificativă a evenimentelor cardiace (infarct miocardic și deces cardiac – 26%, insuficiență cardiacă – 26%). În studiul SCOPE ca obiectiv secundar a fost evaluată reducerea incidenței AVC non-fatal, care a fost semnificativ scăzut (-29%) în grupul aflat în tratament cu candesartan. Conform datelor multor studii clinice pe fundal de tratament antihipertensiv riscul dezvoltării AVC scade efectiv până la 40% ^[16]. Aceleași date vine să le confirme și studiul MOSES (2004) - tratamentul cu eprosartan reduce la fel de semnificativ riscul de stroke recurent. Ba mai mult, tratamentul antihipertensiv cu eprosartan a fost net superior în prevenirea AVC, comparativ cu nitrendipina – un preparat dintre cele mai eficient utilizat în prevenirea bolilor cerebro-vasculare. Studiul PATS, studiul randomizat, dublu orb, cu control placebo a demonstrat pe 5665 pacienți cu accidente ischemic tranzitoriu (AIT) sau istoric de

AVC, fără sechele severe ca scăderea TA cu 5/2 mm Hg cu un diuretic (indapamid) a redus incidența AVC fatal cu 29%, cu un beneficiu absolut la 3 ani de 29 evenimente la 1000 participanți; rezultatele au fost similare la hipertensivi și normotensivi. Un interes aparte îl reprezintă și rezultatele pe care le-a obținut Z.Gio și colab., studiind apariția și progresarea demenței la vârstnicii de peste 75 ani. Din 1810 pacienți incluși în studiu, 651 au beneficiat de tratament antihipertensiv înainte de includere și prezentau un număr cert mai mic de demențe decât pacienții care nu administrau tratament antihipertensiv; la 584 de pacienți, fără semne de demență în timpul tratamentului, s-a redus cert numărul de cazuri de apariție a tulburărilor cognitive. Totodată, cercetătorii au încercat să efectueze o analiză comparativă a efectelor medicamentelor din diferite grupe în frecvența dezvoltării demenței la vârstnicii hipertensivi. Drept unitate a fost stabilit riscul dezvoltării demenței la hipertensivii netratați.

Cel mai mic risc relativ de apariție a demenței (0,6) s-a constatat în grupul de pacienți tratați în monoterapie cu diuretice. În același timp, în grupul de pacienți tratați cu medicamente din alte grupe (50%- antagoniști de calciu, 45% - betablocanți), riscul relativ al dezvoltării de tulburări cognitive a fost de 0,9. Deci utilizarea diferitor grupe de medicamente antihipertensive la vârstnicii cu TA 160/95mmHg în mod cert reduce riscul dezvoltării demenței [17, 18].

Concluzie

Suntem departe de a fi câștigat războiul cu boala cardiovasculară și cea cerebrovasculară. Totuși este evident pentru întreaga lume medicală că s-a câștigat o bătălie importantă cu aceste flagele ale civilizației moderne. Numai de noi depinde modul cum de aceste achiziții terapeutice vor beneficia în viitor pacienții vasculari pe care îi avem în îngrijire.

Bibliografie:

1. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard: Harvard School of Public Health, on behalf of the WHO and the World Bank; 1996
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebich NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335:827-839.
3. Prospective Studies Colaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653.
4. PROGRESS Management Committee. Blood pressure lowering for the secondary prevention of stroke: rational and design for PROGRESS. *J Hypertens* 1996;14(suppl 2):S41-S46
5. Van Bockxmeer FM, Mamotte CDS. Apolipoprotein e4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet* 1992;340:879-880
6. Amouyel P, Richard F, Cotel D. The deletion allele of the angiotensin 1 converting enzyme as a genetic susceptibility factor for cognitive impairment. *Neurisci Lett* 1996;217:203-205
7. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, Bots ML, Sliiter AJC, Van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-154
8. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Reiley KP, Greiner PA, Markyesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The nun study. *JAMA* 1997;277:813-817
9. Sassen JA Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Brikenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; **352** : 757-764
10. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Brikenhager WH, Babarskine MR, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; **352**: 1347-1351.
11. Drachman D. New criteria for the diagnosis of vascular dementia: do we know enough yet? *Neurology*. 1993;43: 243-245.
12. Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995; **346**: 931-934.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini- Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12** : 189-198.
14. Tatchimi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology* 1994; **44**: 1885-1891.
15. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; **360**: 1903-1913.
16. Neal B., MacMahon., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. *Lancet*. 2000; **356** : 1995-1964
17. Chobanian AV, Bakris GL., Black HR .et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure : The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003; **289**(19): 2560-2571.