

PROGRESS ÇALIŞMASI VE SONUÇLARI

Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Strok geçirmiş hipertansif veya normotansif 6105 hastanın 3049'unda Perindopril ± indapamid, 3056'sında ise Plasebo ± plasebo kullanılmış ve bu hastalar 4.2 yıl izlenerek sekonder strok, major vasküler hastalıklar ve kognitif bozukluk riskini önlemedeki etkinlik yönünden incelenmiştir. Genel yarar olarak sekonder strok %28, major vasküler hastalıklar %26 (MI için %38), primer strok sonrası 4.2 yıl içindeki ölüm/sakatlık %25, bellek azalması/demans %31 oranlarında, kombinasyonlu aktif ilaç kullanımı ise sekonder strok'un önlenmesinde %43 (infarktta %36, hemorajide %76), MI'nün önlenmesinde %42, ölüm/sakatlığın önlenmesinde ise % 57 oranlarında etkin sonuçlar sağlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: PROGRESS çalışması, sekonder strok, kognitif bozukluk/demans

RESULTS OF PROGRESS STUDY

The patients with or without hypertension (6105) were randomized for perindopril ± indapamide (3049) or placebo ± placebo (3056) and were observed for 4.2 years for prevention of seconder stroke, major vascular event, fatality/disability and cognitive declining/dementia from primary stroke (TIA, serebral infarct or hemorrhage). The rates of general benefit for seconder stroke were %28, for major vascular events %26, for fatality/disability %25 and for cognitive decline %31. The rates of combination active therapy benefit were %43 for seconder stroke, for major vascular events %42 and for fatality/disability %57.

Key Words: PROGRESS study, seconder stroke, cognitive decline/dementia

GİRİŞ

Geçici veya kalıcı serebral infarkt veya serebral hemoraji demek olan strok Dünya'da en sık görülen 5nci hastalık, ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında son yıllarda kalp hastalıklarından sonra gelen 2nci hastalık, sakatlıkla sonuçlanan ve kişiyi üretkenlikten uzaklaştıran ilk hastalık konumu ile önemli sosyo-ekonomik bir problemdir. Her yıl tüm Dünya'da 100.000 de 125-200 kişi (toplam 15-20 milyon), Türkiye'de ise 100.000 de 175 kişi (toplam 130.000) strok nedeniyle hastalanmaktadır. Bunların 1/3 ü (Dünya'da 5 milyon) ilk haftada ölmekte, yaşayan 2/3 ü ise hafif veya ağır sakat kalmaktadır. İşte strok'lu olarak yaşamaya devam eden Dünya'da toplam 50 milyon, Türkiye'de ise 300-400.000 kadar kişi bulunmaktadır. Bu insanların %30'u 5 yıl içinde ikinci kez (sekonder) strok geçirmekte, %30'unda kognitif bozukluk veya demans gelişmekte, %10'unda MI görülmekte, geri kalan %30'u ise stabil bir yaşam sürmektedirler. Primer strok'tan sonra yaşamına devam etmekte olan bu kişiler sürekli olarak sekonder strok, MI veya kognitif bozukluğa uğramak endişesi içinde olmaktadır.

Strok'lu hastalardaki risk faktörlerine bakıldığında iskemik strok'ta hipertansiyon (%50-60), kalp hastalığı olması (%40-60), şişmanlık (%50) ve ateroskleroz (%40), hemorajik strok'ta ise yine

hipertansiyon (%60-80), şişmanlık (%50) ve ateroskleroz (%40) ilk sırada yer alan risk faktörleridir. İskemik strok'ta hastaların %40-50'si, hemorajik strok'ta da %20-40 kadarı normotansiftir. Bu risk faktörleri hem primer, hem de sekonder strok'ta benzer oranlarda etkindirler. Bu risk faktörlerini taşıyan ve strok geçirmiş olan bireylerin Angiotensin Converting Enzyme (ACE) bazlı Indapamidli veya indapamidsiz bir uygulama ile sekonder strok'tan korunmasına ilişkin henüz bir çalışma yoktur.

ÇALIŞMA

Bu nedenlerle Sekonder Strok'a Karşı Perindopril'le Koruma çalışması (Perindopril PROtection aGainst REcurrent Stroke Study Progress) olarak tanımlanan ve Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Hipertansiyon Topluluğu Ortak Komitesi tarafından 1993 yılı Mayıs ayında Japonya'da yapılan bir toplantıda benimsenen çalışmada Strok (TIA, kalıcı serebral infarkt veya serebral hemoraji) geçirmiş hipertansif ve normotensif kişilerde kan basıncını düzenlemenin yararları araştırılmıştır.

Çalışmanın organizasyon komitesi şu üyelerden oluşmuştur;

John Chalmers (Sydney, Australia – Başkan),
Stephen MacMahon (Sydney, Australia–Başkan

Yardımcısı), Marie-Germaine Bousser ve Christophe Tzourio (Paris, Fransa), Giuseppe Mancina ve Roberto Segà (Milan, İtalya), Jeffrey Cutler (Bethesda, USA), Bruce Neal (Sydney, Australia), Geoffrey Donnan (Malbourne, Australia), Teruo Omae (Osaka, Japonya), Lennart Hansson ve Andreas Terrent (Uppsala, İsveç), John Reid ve Ken Lees (Glasgow, UK), Stephen Harrap ve Stephen Davis (Malbourne, Australia), Anthony Rodgers (Auckland, New Zeland), Charles Warlow (Edinburg, UK), Lisheng Liu (Beijing, PR China) ve Mark Woodward (Sydney, Australia).

Çalışmanın amacı, daha önce bir iskemik veya hemorajik strok veya geçici iskemik atak geçirmiş hastalarda Perindopril'in (tek veya indapamid'li) sekonder strok, fatal veya sakat bırakan strok, total major kardiyovasküler olaylar, kognitif yıkım veya demans üzerine olan etkilerini incelemektir. Ayrıca alt çalışmalar olarak 1) Genetik (ACE, anjiyotensinogen, Anjiyotensin 1 gibi seçilen genotiplerde strok ve ACE-1'ne cevapta predispozisyon olup olmadığı), 2) Magnetik Rezonans Görüntüleme (demans ile ilişkili olarak beyaz cevher lezyonlarının değerlendirilmesi) ve 3) Biyokimyasal-hematolojik (lipid, lipoprotein, homosistein, fibrinojen ve trombosit özelliklerinin ve bunların strok veya miyokard infarktüsü üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi) incelemeler de organize edilmiştir. Çalışma, strok'un sekonder önlenmesinde bugüne kadar yapılan ilk randomize klinik çalışmadır. Tüm dünya popülasyonunu yansıtacak şekilde, bölgesel koordinatörler sorumluluğunda 7 değişik coğrafi bölgeyi kapsamaktadır.

Çalışmada, kan basıncını düşürmesine rağmen eşzamanlı olarak serebral kan akımını azaltmadığı, vasküler remodelingi düzelttiği (hipertansif arterlerde M:L oranını düzelterek, damar dış çapını % 24 oranında normalize ederek remodelingi tersine çevirir), maksimal T/P oranına sahip olduğu, periarterioller kollajen alanını ve interstisyel kollajen hacim yoğunluğunu geriletmediği ve riskli hastalarda bile iyi tolere edildiği (kalp yetersizliğinde ilk doz hipotansiyonu plasebodan farklı değil) gerekçeleriyle Perindopril seçilmiştir (1, 2, 3, 4, 5).

Yedi ayrı coğrafi bölgeden olmak üzere 10 ülke bu çalışmaya 172 merkez ile katılmış ve son 5 yılda strok (TIA, iskemik veya hemorajik strok) hikayesi olan toplam 6105 hasta alınmıştır (Tablo-1).

Çalışmanın tasarımı şu sırayı izlemiştir: Tüm hastalara 2 hafta süre ile 2 mg/gün, tekrar 2 hafta daha 4 mg/gün Perindopril verilerek Run-in

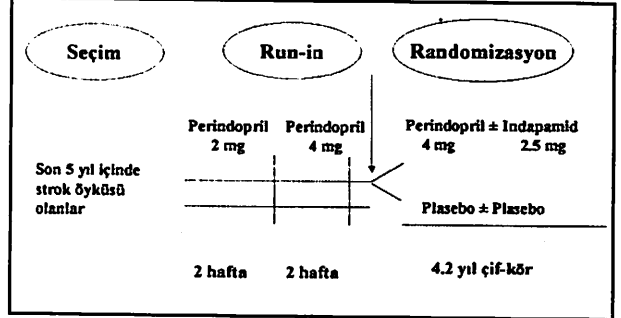
Tablo 1- Bölgesel katılım (10 ülke)

Bölge	Kayıtlı merkezler	Randomize edilen hastalar
Avustralya + Yeni Zelanda (ANZ)	25	1110
Çin Halk Cumhuriyeti	26	1520
Fransa ve Belçika	25	713
İtalya	17	557
Japonya	33	815
İsveç	23	675
İngiltere ve İrlanda Cumhuriyeti	23	715
TOPLAM	172	6105

Samsa G ve ark. STROKE 1999;30:338-349.

dönemi sağlanmış, akabinde randomizasyon uygulanarak 3049 hastada Perindopril (4mg/gün) ± Indapamid (2.5 mg/gün), 3056 hastada ise Plasebo ± Plasebo çift-kör ve 4.2 yıl süre (1996-2000) ile kullanılmıştır. (şekil-1).

Şekil: 1: Çalışmanın Tasarımı



Hastalarla ilgili yaş, cins, kan basıncı değerleri, sigara, alkol kullanımı, Akut Miyokard infarktüsü (AMI) ve Diabet özellikleri, Serebrovasküler hastalık tanıları ve başlangıçta kullanmakta oldukları ilaçlara yönelik bilgiler kaydedilmiştir (Tablo-2, 3, 4).

Tablo -2: Başlangıç karakteristikleri

Karakteristik	Tüm bölgeler (n=6105)	ANZ	Japonya
Ortalama yaş (yıl)	64	67	64
Kadın cinsiyeti (%)	30	30	25
Ortalama SKB (mm Hg)	147	144	144
Ortalama DKB (mm Hg)	86	82	84
Öncel hipertansiyon tedavisi (%)	50	39	50
HTA hikayesi ya da DKB>95mmHg SKB>160mmHg	64	53	62
Sigara kullanımı (%)	36	20	43
İçki kullanımı (%)	40	57	40
Ağırlık (kg)	72	76	60
AMI hikayesi (%)	7	15	3
Diabetes mellitus hikayesi (%)			
insüline bağımlı	2	1	1
insüline bağımlı olmayan	11	9	17

Tablo -3: Serebrovasküler tanılar

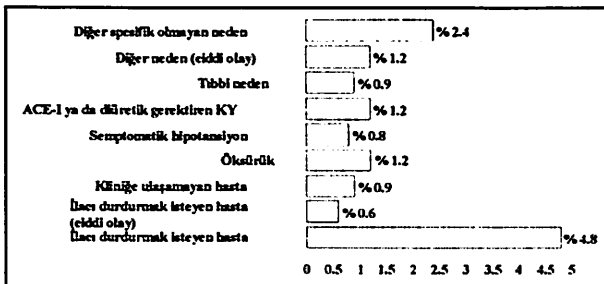
Serebrovasküler hastalık öyküsü (%)	Tüm bölgeler (n=6105)	ANZ	Japonya
Serebral infarktüs:			83
Lakuner infarkt	35	23	53
Kardiyoembolik infarkt	4	5	5
Büyük arter infarktı	18	18	16
Sınıflanmamış infarkt	18	18	9
Serebral hemoraji	11	6	15
Tipi bilinmeyen stroke	5	12	2
Geçici iskemik atak	20	30	11
Amaurosis fugax	3	4	1
Bağımlılık	13	16	7
Geçmişteki stroke sonrasında tam iyileşeme	61	64	67

Tablo -4: Başlangıçtaki ilaç tedavileri

Tedavi (%)	Tüm bölgeler (n=6105)	ANZ	Japonya
Beta-bloker	17	22	8
Kalsiyum kanal blokleri	40	25	54
Diüretik	12	13	2
Diğer antihipertansif ajanlar	12	5	7
Herhangi bir kan basıncı düşürücü	53	50	58
Aspirin	59	77	25
Diğer bir antitrombotik ajan	17	5	47
HMG KoA redüktaz inhibitörü	8	11	12
Diğer bir kolesterol düşürücü ajan	7	5	5
Nitratlar	8	6	4
Oral antikoagülanlar	9	14	7
Hormon replasman tedavisi	2	4	21

Başlangıçta 7089 hasta çalışmaya alınmış ancak 6105 hasta çalışmayı bitirmiştir. Çalışmayı bırakma nedenlerine baktığımızda tüm ACE inhibitörlerinde karşılaşılan sistemik hipotansiyon oranı 0.8, öksürük ise sadece 1.2 oranı ile çalışmayı bırakma nedeni olmuştur (şekil-2).

Şekil 2: Seçilmiş popülasyonda çalışmayı bırakma nedenleri



Hastaların 3544'ünde (%60) ve yine yarısında plasebo, yarısında ilaç olarak kombinasyon, 2561'inde (%40) ise tek tablet (yarısında plasebo, yarısında perindopril) kullanılmış olup bunların başlangıçtaki özellikleri hemen hemen aynı olmuştur (Tablo-5).

Tablo -5: Başlangıç Özellikleri

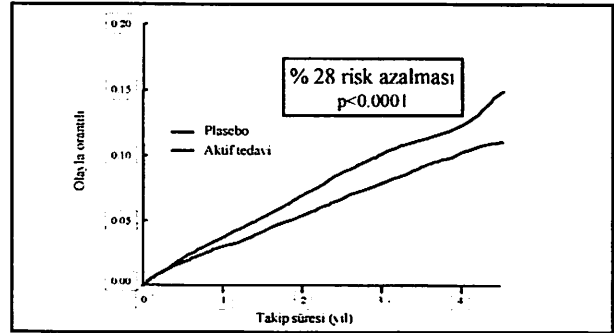
	Kombinasyon (n=3544)	Tek ilaç (n=2561)
Demografik		
Kadın %	29	32
Yaş (yıl)	63	65
Asya Irkı %	38	39
Kan Basıncı		
Sistolik (mmHg)	149	144
Diastolik (mmHg)	87	84
Hipertansiyon	54	40
Serebrovasküler öykü		
Serebral infarkt(%)	71	70
Serebral hemoraji (%)	11	11
Bilinmeyen tip Stroke (%)	4	6
GIA/amaurosis fugax (%)	23	24

SONUÇLAR

Çalışmanın sonuçları 16 Haziran 2001'de Milano'da yapılan 11 nci Avrupa Hipertansiyon Kongresi'nin ana oturumunda çalışma Komitesi tarafından açıklandı.

Aktif ilaç (tek veya kombinasyon) (Perindopril veya Perindopril+İndapamid) kullanan tüm hastalarda 4.2 yıl sonunda sekonder strok (TIA, infarkt, hemoraji) oluşmasında plaseboya göre toplam olarak %28 oranında bir risk azalması ($p<0,0001$) sağlanmıştır (şekil-3).

Şekil-3: Stroke (Tüm hastalar)



Strok şiddeti ve alt tiplerine tüm hastalarda aktif tedavinin plaseboya göre yarar oranı fatal/sakatlayıcı sekonder strok'tan %38, serebral infarkt'tan %24, serebral hemoraji'den %50 oranlarında engelleyici yararı olmuştur (Tablo-6).

Tablo-6: Stroke Şiddeti ve alt tiplerine göre (tüm hastalar)

	Stroke		Zarar oranı (CI %95)	YARAR %
	Aktif tedavi	Plasebo		
Fatal/Sakatlayıcı	93	149	0.62	38
Diğer Stroke'lar	179	238	0.74	24
Serebral infarkt	248	319	0.76	24
Serebral hemoraji	37	74	0.50	50
Toplam	307	420	0.72	28

Öyküye göre aktif ilaç kullanan tüm hastalarda sekonder strokun önlenmesi hipertansif (%33), non-hipertansif (%22), diabetik (%33), non-diabetik (%28), serebral infarktli (%24), serebral hemorajili (%50) veya geçici iskemik ataklılarda (%34) farklı oranlarda olmuştur (Tablo-7).

Tablo 7: Öyküye göre sekonder stroke (tüm hastalar)

Öyküde	Stroke		Zarar oranı (CI %95)	YARAR %
	Aktif tedavi	Plasebo		
Hipertansif	163	235	0.67	33
Nonhipertansif	144	185	0.78	22
Diabetik	48	65	0.67	33
Nondiabetik	259	355	0.72	28
GIA	33	49	0.66	34
Serebral infarkt	236	307	0.76	24
Serebral hemoraji	28	49	0.50	50
Toplam	307	420	0.72	28

Aktif ilaç kullanan tüm hastalarda major vasküler olaylarda (vasküler ölüm, non-fatal MI ve non-fatal strok) toplam olarak %26 oranında risk azalması sağlanmıştır ($p<0.0001$) (Tablo-8). Bu yararlar içinde özellikle non-fatal MI'nin önlenme oranı %38 olmuştur.

Tablo 8: Major Vasküler Olaylar (tüm hastalar)

	Olay		Zarar oranı (CI %95)	YARAR %
	Aktif tedavi	Plasebo		
Vasküler Ölüm	181	198	0.91	9
Non-fatal MI	60	96	0.62	38
Non-fatal Stroke	275	380	0.71	29
Toplam	458	604	0.74	26

Tüm hastalarda aktif tedavi sonucu demans oluşum riski %12, belirgin kognitif azalma riski ise %19 oranında engellenmiştir. Her iki değeri kognitif yıkım olarak ele alırsak, aktif tedavinin kognitif fonksiyon bozulma riskini önleme oranı %31 olmuştur (Tablo-9).

Tablo 9: Demans (DSM IV) ve Belirgin Kognitif Azalma (MMSE) (Tüm hastalar)

	Olay		Zarar oranı (CI %95)	YARAR %
	Aktif tedavi	Plasebo		
Demans	193	217	0.88	12
Belirgin kognitif azalma	276	334	0.81	19
Toplam	469	551	0.69	31

Tek veya iki tabletlili plasebo veya aktif ilaç kullanım sonuçlarına baktığımızda strokun önlenmesinde aktif ilaçlı tek tabletlili kullanım Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2001, 7:2; 51-56

%5 oranında etkin olurken kombinasyonun %43 oranında etkin olduğu, aynı şekilde major vasküler olayların önlenmesinde tekli kullanımın %4, kombinasyonlu uygulamanın ise %40 oranında etkin olduğu görülmüştür (Tablo-10).

Tablo 10: İkili veya tekli tedaviye göre

	Olay		Yarar %
	İlaç	Plasebo	
Stroke			
Kombinasyon	150	255	43
Tek	157	165	5
Total	307	420	28
Major Vask. Olaylar			
Kombinasyon	231	363	40
Tek	227	237	4
Total	458	604	26

Perindopril ve indapamid birliktelikli kombinasyon aktif tedavisi uygulananlarda sekonder strok riskinden koruma toplam yararı %43, fatal/sakatlayıcı strok'tan koruma %57, serebral infarkt'ta %36, serebral hemorajide ise %76 oranlarında olmuştur (Tablo-11).

Tablo 11: Stroke şiddeti ve alt tipleri göre (Kombinasyon ile)

	Stroke		Zarar oranı (CI %95)	YARAR %
	Aktif tedavi	Plasebo		
Fatal/Sakatlayıcı	42	95	0.43	57
Diğer Stroke'lar	87	139	0.61	39
Serebral infarkt	126	191	0.64	36
Serebral hemoraji	12	49	0.24	76
Toplam	150	255	0.57	43

Kombinasyon aktif tedavisi kullananlarda sekonder strok riskini önleme oranları 65 yaşından az olanlarla (%52) Asya kökenli olan hastalarda daha yüksek (%63) olmuş, cinsiyet farklılığı izlenmemiştir (Tablo-12).

Tablo 12: Demografik Özelliklere Göre Stroke Rekürrensi (Kombinasyon ile)

	Olay		Zarar oranı (CI %95)	YARAR %
	Aktif tedavi	Plasebo		
Yaş < 65	60	125	0.48	52
Yaş ≥ 65	90	130	0.67	33
Erkek	113	191	0.58	42
Kadın	37	64	0.55	45
Asyalı	50	124	0.37	63
Diğer	100	131	0.76	24
Toplam	150	255	0.57	43

Kombine aktif ilaç uygulaması ile sekonder strok oluşma riskine yarar özellikle sistemik kan basıncı 160 mmHg'nun (%47), diastolik basıncı ise 95 mmHg'nun (%62) üzerinde olanlarda daha yüksek oranlarda olmuştur (Tablo-13).

Tablo 13: Başlangıç Kan Basıncına Göre Stroke Rekürrensi (Kombinasyon ile)

	Olay		Zarar oranı (CI %95)	YARAR %
	Aktif tedavi	Plasebo		
SKB > 160	57	106	0.53	47
SKB 140-159	54	87	0.59	41
SKB < 140	39	62	0.61	39
DKB > 95	27	68	0.38	62
DKB 85-94	65	99	0.64	36
DKB < 85	58	88	0.63	37
Toplam	150	255	0.57	43

Kombine aktif ilaç kullanan hastalarda major vasküler olaylardan önlemedeki yarar oranı %40 (genel yarar oranı ise %26), vasküler ölüme %28 (genel yarar ise %9), non-fatal MI'yı önlemedeki yarar %42 (genel yarar ise %38) ve non-fatal strok riskindeki yarar oranı %42 (genel yarar ise %29) bulunmuştur (Tablo-14).

Tablo 14: Major Vasküler Olaylar (Kombinasyon uygulananlarda)

	Olay		Zarar oranı (CI %95)	YARAR %
	Aktif tedavi	Plasebo		
Vasküler Ölüm	88	121	0.72	28
Non-fatal MI	34	58	0.58	42
Non-fatal Stroke	138	232	0.58	42
Toplam	231	367	0.60	40

Çalışmanın sonuçlarını özetlersek; PROGRESS çalışması ile strok (GIA, serebral infarkt veya serebral hemoraji) geçirmiş hastalarda Perindopril ± Indapamide bazlı tedavinin a) Tekrarlayan strok, miyokard infarktüsü, kognitif azalma ve demans, fatalite/sakatlıklar ve hipertansiyonun zararından korunmada etkin olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca perindopril bazlı tedavi çok iyi tolere edilmiş ve plasebo ve aktif tedavi grubu ile hipertansif ve normotansiflerde tedaviyi bırakma oranları benzer olmuştur. Örneğin hipertansiyon nedeniyle tedaviyi bırakma plasebodan sadece %1, öksürük nedeniyle %1.7 fazla, kalp yetmezliği nedeniyle ise tedaviyi bırakma plasebodan %0.7 daha az olmuştur.

Strok'ta, strok'un tipi ne olursa olsun, başlangıç kan basıncı ne olursa olsun (hipertansif veya normotansif), diğer ilaçlar veya tedaviler ne olursa

olsun, hangi bölgeden veya ırktan olursa olsun ve hangi yaş ve cinsiyette olursa olsun bu tedavi uygulaması endike olarak uygulanmalıdır.

Genel olarak 4.2 yıllık izlemede sekonder korunma uygulananlarda her yıl için her 23 hastada 1 strok oluşumu, her yıl için 18 hastada 1 major vasküler olay oluşması önlenmiş olup, tüm yaş gruplarında benzer yararlar gözlenmiş, Asya ırkında yararlanım oranı daha fazla olmuş, hemorajik strok geçirmiş olanlarda yararlanım çok daha fazla bulunmuş ve kombinasyon tedavisi ile yararlanım daha fazla izlenmiştir.

Kombine tedavi ile strok tekrarından 4.2 yıllık izlemede her yıl için her 14 hastadan 1'i, major vasküler olaydan her yıl için 11 hastadan 1 hasta korunmuştur.

PROGRESS çalışmasının sonuçları strok ve hipertansiyon tedavi kılavuzları, ruhsatlandırma yetkilileri (tedavi endikasyonlarının hipertansif olmayan hastaları da kapsamı için), doktorlar (nörolog, hipertansiyonla uğraşan uzmanlar, kardiyologlar, geriatricsistler ve pratisyen hekimler) ve fatal olmayan strok geçirmiş 50 milyondan fazla hasta için önemli anlamlar içermektedir.

Aspirin, Dipiridamol ve Tiklopidin yıllardır ve çok sayıda çalışmalarla araştırılmış ve antiplatelet-antiagregan etkinlikleri belirlenmiş ilaçlardır. Antiagregan ilaç olarak en çok bilinen ve yaygın olarak kullanılan ilaç, etkinliğini plateletlerin Tromboksan A2 inhibisyonu yolu ile yapan aspirin'dir. Aspirin'in uzun süreli kullanımda gastrointestinal sisteme yönelik yan etkileri ve kadınlarda etkinliğinin erkeklere göre daha az oluşu kullanımını bazen sınırlamaktadır.

Bugüne kadar yapılmış toplam 142 randomize antiplatelet çalışmanın meta-analizi yapıldığında uzun süreli antiplatelet ilaç kullanımının iskemik strok, MI veya diğer iskemik vasküler hastalıklardan birini geçirenlerin hastalıklarının tekrarının önlenmesinde plaseboya göre %25 azalma sağlandığı belirtilmiştir.

CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of ischemic Events) çalışması 1996 Kasım'ında sonuçları açıklanmış ve çalışmada iskemik strok (6431 hasta), MI (6302 hasta) veya Periferik Arter Hastalığı bulunan (6452 hasta) hastalarda rekürrensi engellemek için ortalama 1.9 yıllık sürede etkinliğini GpIIb/IIIa reseptör kompleksini inhibe ederek gerçekleştiren Klopidoğrel (75 mg/gün) ve Aspirin'in (325 mg/gün) profilaktik etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda Aspirin'in sekonder vasküler bir hastalığı

önlemede %27, Klopidoğrel'in ise %37.5 oranında etkin olduğu bulunmuştur.

Ancak antiagregan-antiplatelet ilaçlarla yapılan bu çalışmalarda sekonder serebral hemorajiden koruma değil, aksine serebral hemoraji oluşmayı arttırıcı bir etki söz konusudur.

KAYNAKLAR

1. Dyker AG, Grosset DG and Lees K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke*, 28: 580-83
2. Thybo NK, Stephens N, Cooper A et al. *Hypertension*, 1995, 25: 474-81
3. Chillon JM, Baumbach GL. *Hypertension*. 1999, 33: 856-61

4. Rahman A, Navookarasu NT, Abdullah I. *Int J Clin Pract*. 1999, 53: 25-30
5. Samsa G et al. *Stroke*. 1999, 30: 338-349
6. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy.: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *British Med. J.* 1944, 308:81-106.
7. Fuster V, Dyken MI, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1993, 87: 679-85.
8. Özdemir G. CAPRIE çalışması ve ilk sonuçları. *Beyin Damar Hastalıkları Derg.* 1996, 2: 135-37.
9. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M and Strauer BE. Hipertansif Kalp Hastalığında Perindopril ile Tedaviden sonra Koroner Arteriyollerin Tamiri. *Hypertension*, 2000, 36: 220-225.