

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Στην πλειοψηφία των ασθενών με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) παρατηρούνται υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), θέτοντας επιτακτικά το ερώτημα εάν στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται άμεση φαρμακευτική παρέμβαση και εάν ναι, τότε με ποιον τρόπο και με τη χρήση ποιων αντιυπερτασικών ουσιών. Τα υπάρχοντα δεδομένα επιτρέπουν διαφορετικές προσεγγίσεις στο θέμα αυτό, οδηγώντας έτσι σε μια ενδιαφέρουσα αντιπαράθεση. Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τα πιο πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, προσπαθώντας να συνοψίσει την πλέον σύγχρονη τεκμηριωμένη γνώση πάνω σε ένα πολύ ειδικό, αλλά συγχρόνως πολύ συχνά στην κλινική πράξη εμφανιζόμενο πρόβλημα. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα και οι διαφορετικές στρατηγικές, όπως θα παρουσιαστούν, καθιστούν προφανή την άμεση ανάγκη διενέργειας προοπτικών, τυχαιοποιημένων, ικανού μεγέθους μελετών, οι οποίες θα συνεκτιμήσουν τις διάφορες υποομάδες ασθενών καθώς και τις ποικίλες δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης, έτσι ώστε να αποσαφηνιστεί ο ενδεδειγμένος τρόπος ρύθμισης της ΑΠ σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), όπως ορίζονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και τη Διεθνή Εταιρεία Υπέρτασης (συστολική ΑΠ >140 mmHg ή και διαστολική ΑΠ >90 mmHg), αποτελούν το σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ).¹ Τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών παρατήρησης έδειξαν ότι οι τιμές ΑΠ σχετίζονται θετικά και με τρόπο γραμμικό με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ.² Με τη χρήση διαφόρων αντιυπερτασικών φαρμάκων έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια σημαντική πρόοδος στα πλαίσια τόσο της πρωτογενούς, όσο και της δευτερογενούς πρόληψης αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων. Αυτό έχει ως συνέπεια να θεωρείται πλέον επαρκώς τεκμηριωμένο το γεγονός ότι η ελάττωση της ΑΠ προφυλάσσει από την εμφάνιση πρώτου ή υποτροπιάζοντος ΑΕΕ, ανεξάρτητα από το ύψος των αρχικών τιμών ΑΠ.³⁻⁶ Πιο συγκεκριμένα, η συστηματική ανασκόπηση δεδομένων προερχόμενων από 17 μελέτες πρωτογενούς πρόληψης, που συμπεριέλαβαν συνολικά 47.000 ασθενείς, ανέδειξε ότι η ελάττωση της συστολικής ΑΠ κατά 10–12 mmHg και της διαστολικής ΑΠ κατά 5–6 mmHg επιτυγχάνει ελάττωση κατά 38% του κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ.³ Εκτός

αυτού, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, που βασίστηκε στα δεδομένα 7 μελετών δευτερογενούς πρόληψης οι οποίες συμπεριέλαβαν 15.527 ασθενείς, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ κατά 24%.⁵

Αντιθέτως, τα αντικρουόμενα αποτελέσματα διαφόρων μελετών παρατήρησης, καθώς και η έλλειψη δεδομένων προερχόμενων από τυχαιοποιημένες μελέτες, έχουν ως συνέπεια να μην έχει αποσαφηνιστεί ακόμη ποια είναι η βέλτιστη ρύθμιση της ΑΠ στην οξεία φάση ενός ΑΕΕ, οδηγώντας έτσι σε σοβαρή ασυμφωνία και διχογνωμία μεταξύ των ειδικών.^{7,8} Αυξημένες τιμές ΑΠ (>140/90 mmHg) παρατηρούνται μέχρι και στο 80% των ασθενών με οξύ ΑΕΕ.^{9,10} Σχεδόν κάθε τέταρτος ασθενής παρουσιάζει σημαντικά αυξημένες τιμές συστολικής ΑΠ (>180 mmHg). Τα στοιχεία αυτά καθιστούν προφανές το πόσο συχνά καλείται ο ιατρός στην καθημερινή κλινική πράξη να αντιμετωπίσει το δίλημμα εάν θα πρέπει να χορηγήσει αντιυπερτασική αγωγή ή όχι σε ασθενείς κατά την οξεία φάση ενός ΑΕΕ.

Για τις ανάγκες της ανασκόπησης αυτής έγινε καταγραφή όλων των φαρμακευτικών μελετών φάσης 2Α και 2Β στην οξεία φάση ΑΕΕ, των αντίστοιχων μελετών παρατήρησης και άλλων σχετικών άρθρων ανασκόπησης που αναφέρονται

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(1):33–40
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(1):33–40

Κ. Σπέγγος,¹
Γ. Τσιβγούλης,¹
Ν. Ζακόπουλος²

¹Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο,
Αθήνα

²Θεραπευτική Κλινική, Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»,
Αθήνα

Blood pressure management
in patients with acute stroke

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Αρτηριακή πίεση
Αρτηριακή υπέρταση

Υποβλήθηκε 13.12.2005

Εγκρίθηκε 23.4.2007

στη Medline τα τελευταία 30 χρόνια. Στη συνέχεια και μετά από συμφωνία και των τριών συγγραφέων, έγινε η επιλογή των πλέον αντιπροσωπευτικών και καλύτερα τεκμηριωμένων δημοσιεύσεων, που τελικά συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση με βάση τα ακόλουθα κριτήρια: (α) το πλήθος των ασθενών, (β) τη διάκριση μεταξύ ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ και (γ) τη καταγραφή του χρονικού διαστήματος μεταξύ της εκδήλωσης του ΑΕΕ και της πρώτης καταγεγραμμένης τιμής ΑΠ.

2. ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

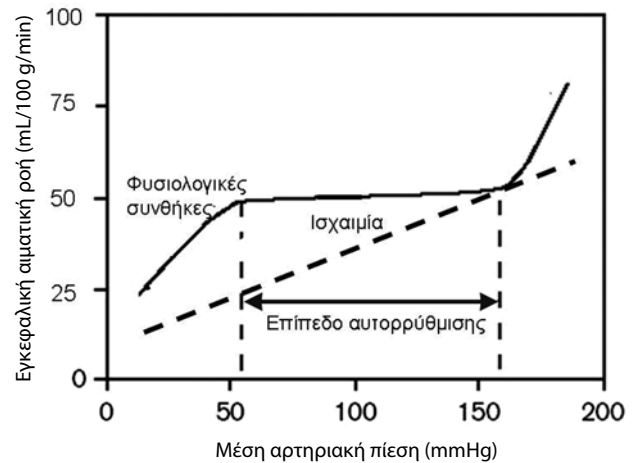
Κατά τη φυσική πορεία της νόσου, οι τιμές ΑΠ τείνουν να επανέλθουν αυτόματα εντός των φυσιολογικών ορίων μετά από την πάροδο μερικών ωρών ή το πολύ λίγων ημερών.^{11,12} Το φαινόμενο αυτό δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά και μόνο σε ένα μηχανισμό ή ένα αίτιο. Στους κυριότερους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση των μεταβολών αυτών συγκαταλέγονται το ιστορικό προϋπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης,¹³ η ενεργοποίηση του νευρο-ενδοκρινούς συστήματος (συμπαθητικό, γλυκοκορτικοειδή),^{14,15} το stress λόγω της εισαγωγής στο νοσοκομείο,¹⁶ η εντόπιση του εγκεφαλικού εμφράκτου,¹⁷ ο τύπος του ΑΕΕ^{13,18,19} και το αντανακλαστικό Cushing (αντιδραστική αύξηση της συστηματικής ΑΠ ως συνέπεια της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης).²⁰

2.1. Υπομνήσεις παθοφυσιολογίας

Η αγγειακή αυτορρύθμιση του εγκεφάλου εξασφαλίζει υπό φυσιολογικές συνθήκες την επαρκή αιμάτωση του εγκεφαλικού παρεγχύματος για ένα ευρύ φάσμα τιμών συστολικής ΑΠ. Κατά την οξεία φάση, μετά από την εγκατάσταση ισχαιμικού ΑΕΕ παρατηρείται δυσλειτουργία του μηχανισμού αυτορρύθμισης, με συνέπεια η αιμάτωση του εγκεφάλου να εξαρτάται παθητικά από την αιματική παροχή από τη συστηματική κυκλοφορία (cerebral perfusion pressure) (εικ. 1).²¹ Στο δεδομένο αυτό στηρίζεται η επιχειρηματολογία κατά της χορήγησης φαρμάκων για την ελάττωση των τιμών ΑΠ, η οποία, σύμφωνα με τα παραπάνω, θα μπορούσε να προκαλέσει περαιτέρω μείωση της αιματικής ροής του εγκεφάλου, οδηγώντας ενδεχομένως στην επέκταση του ισχαιμικού εμφράκτου και την επιβάρυνση της κλινικής πορείας.^{6,20}

2.2. Επιχειρήματα κατά της χορήγησης αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Βασιζόμενοι στις παραπάνω παθοφυσιολογικές μεταβο-



Εικόνα 1. Εγκεφαλική αιματική ροή σε συνάρτηση με τα επίπεδα της μέσης αρτηριακής πίεσης.

λής, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων στην οξεία φάση του ΑΕΕ μπορεί να αποβεί επιβλαβής. Σε μια σειρά ασθενών με οξύ ΑΕΕ που έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή εντός του πρώτου 24ώρου από την εγκατάσταση των συμπτωμάτων καταγράφηκε σε περισσότερες από τις μισές των περιπτώσεων αρνητική κλινική έκβαση.²² Πέραν αυτών, η μελέτη INWEST κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επιθετική μείωση των τιμών ΔΑΠ (>20%) με την ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων νιμοδιπίνης σχετίζεται με επιδείνωση του νευρολογικού ελλείμματος σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ.^{23,24} Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η απότομη και μεγάλη πτώση της ΑΠ σε ασθενείς με ήδη διαταραγμένη αρτηριακή εγκεφαλική αυτορρύθμιση μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω ελάττωση της πίεσης διήθησης και της αιματικής ροής, επιφέροντας έτσι και ανεπάρκεια της παράπλευρης κυκλοφορίας. Κάτι τέτοιο οδηγεί σε ισχαιμική νέκρωση νευρώνων στη λυκοφωτική περιοχή (penumbra), με συνέπεια την περαιτέρω επέκταση του ισχαιμικού εμφράκτου. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι η πορεία των αυξημένων τιμών συστολικής ΑΠ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαρτηριακή θρομβόλυση είναι αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού αγγειακής επαναδιάνοιξης. Με άλλα λόγια, στις περιπτώσεις όπου η χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής ήταν επιτυχής, οδηγώντας στην επαναδιάνοιξη της αρχικά αποφραγμένης και υπεύθυνης για το ΑΕΕ αρτηρίας, παρατηρήθηκε σημαντικά ταχύτερη ελάττωση των τιμών συστολικής ΑΠ σε σύγκριση με τις περιπτώσεις όπου δεν επιτεύχθηκε τελικά αρτηριακή επαναδιάνοιξη.²⁵ Οι συγγραφείς λοιπόν υπέθεσαν ότι, στις περιπτώσεις όπου υφίσταται αρτηριακή απόφραξη, η αύξηση της ΑΠ αποτελεί ουσιαστικά έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό. Η μελέτη International Stroke Trial ανέδειξε μια συσχέτιση τύπου "U" μεταξύ των αρχικών τιμών συστολικής

ΑΠ και της πρώιμης και όψιμης θνητότητας και αναπηρίας.²⁶ Τόσο οι υψηλές όσο και οι χαμηλές τιμές ΑΠ αποτέλεσαν προγνωστικούς παράγοντες για πτωχή κλινική έκβαση. Αυτό φαίνεται να αποδίδεται αφενός στα υψηλά ποσοστά πρώιμων υποτροπών και εγκεφαλικού οιδήματος μεταξύ των ασθενών με υψηλές αρχικές τιμές ΑΠ και αφετέρου στο συσχετισμό των χαμηλών αρχικών τιμών ΑΠ με βαριά ΑΕΕ λόγω εκτεταμένης βλάβης (πλήρης έμφρακτο προσθίας κυκλοφορίας) και αυξημένη θνητότητα λόγω στεφανιαίας νόσου.²⁶ Πρόσφατα, οι Βέμμος και συν περιέγραψαν μια παρόμοια συσχέτιση τύπου "U" παρατηρώντας την καλύτερη κλινική έκβαση μεταξύ των ασθενών με φυσιολογικές ή ελαφρώς αυξημένες τιμές ΑΠ εισόδου, προτείνοντας έτσι ότι τόσο οι πολύ υψηλές όσο και οι πολύ χαμηλές τιμές ΑΠ εισόδου έχουν αρνητική επίδραση στην κλινική έκβαση των ασθενών.²⁷ Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι καρδιαγγειακές αιτιολογίες θάνατοι ήταν πιο συχνόι μεταξύ των ασθενών με χαμηλές τιμές ΑΠ εισόδου και υπέθεσαν συσχέτιση μεταξύ της κλινικής έκβασης και των συνυπαρχουσών καρδιακών παθήσεων, όπως π.χ. της καρδιακής ανεπάρκειας.

Όλα αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την άποψη ότι δεν θα πρέπει να χορηγείται ή θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ.

2.3. Επιχειρήματα υπέρ της χορήγησης αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Από την άλλη όμως πλευρά, υπάρχει σειρά επιχειρημάτων που συνηγορούν υπέρ της φαρμακευτικής ελάττωσης της ΑΠ σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Οι παρατεταμένα υψηλές τιμές ΑΠ έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος στη συνέχεια ή με θάνατους λόγω του αναπτυσσόμενου εγκεφαλικού οιδήματος.^{26,28} Επιπλέον, έχει δείχθει ότι οι αυξημένες τιμές ΑΠ αυξάνουν τον κίνδυνο διόγκωσης του αιματώματος σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.²⁹ Πέραν αυτών, στοιχεία προερχόμενα από μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι οι τιμές ΑΠ εισόδου σχετίζονται με την πρώιμη^{26,30,31} και την όψιμη υποτροπή ΑΕΕ.^{31,32} Δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι υψηλές τιμές ΑΠ σε περιπτώσεις οξέος ισχαιμικού ή αιμορραγικού ΑΕΕ σχετίζονται με υψηλότερη θνητότητα και μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας. Προτείνεται έτσι ότι η ήπια ελάττωση της ΑΠ πιθανόν να μπορούσε να επηρεάσει θετικά την κλινική έκβαση των ασθενών.^{7,8}

Αξίζει όμως εδώ να επισημανθεί ότι η ύπαρξη των θετικών αυτών συσχετίσεων μεταξύ των αυξημένων τιμών ΑΠ και του αυξημένου κινδύνου λειτουργικής αναπηρίας

ή/και θανάτου, όπως αυτός αποτυπώθηκε στις διάφορες μελέτες παρατήρησης, δεν σημαίνει ότι απαραίτητα η παρέμβαση για τη μείωση της ΑΠ επιτυγχάνει ταυτόχρονα μείωση του κινδύνου.

2.4. Αντιυπερτασικά φάρμακα και οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Υπάρχουν ποικίλες κατηγορίες αντιυπερτασικών ουσιών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ελάττωση της ΑΠ σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Η καθεμιά έχει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Θα πρέπει εδώ να επισημανθεί ότι τα προερχόμενα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεδομένα σχετικά με την ωφελιμότητα της ελάττωσης των τιμών ΑΠ στην υπεροξεία φάση είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα. Ειδικότερα, δεν υπάρχουν αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών για τη δράση κεντρικά δραστικών ουσιών, αναστολέων των α-αδρενεργικών υποδοχέων ή άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως είναι η υδραλαζίνη. Μια μικρή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη απέδειξε τη δραστηριότητα και ασφάλεια των διαδερμικά χορηγούμενων νιτρωδών.³³ Μια ανάλογη πιλοτική μελέτη έδειξε ότι η από του στόματος χορήγηση του θειαζιδικού διουρητικού βεντροφλουαζιδίου δεν επιτυγχάνει ελάττωση των τιμών ΑΠ κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας μετά από την εγκατάσταση ΑΕΕ.³⁴ Οι μελέτες PROGRESS³⁵ και HOPE,³⁶ οι οποίες εξέτασαν τη δραστηριότητα της περινδοπρίλης και της ραμιπρίλης σε ό,τι αφορά στον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ, δεν έδωσαν τεκμηριωμένα στοιχεία σχετικά με τη χρονική στιγμή κατά την οποία μπορεί να αρχίσει με ασφάλεια η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου. Άλλωστε, καμιά από τις δύο αυτές μελέτες δεν εξέτασε το θέμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης κατά την οξεία φάση αμέσως μετά την εγκατάσταση ΑΕΕ. Μια άλλη μικρότερη τυχαιοποιημένη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η από του στόματος χορήγηση περινδοπρίλης μειώνει κατά 11% τις τιμές ΑΠ, χωρίς να επηρεάζει αρνητικά τη συνολική αιμάτωση του εγκεφάλου ή την ταχύτητα αιματικής ροής εντός της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.³⁷ Η προοπτική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II ACCESS εξέτασε πρόσφατα την αποτελεσματικότητα της χορήγησης αναστολέων του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και σημαντικά αυξημένες τιμές ΑΠ (συστολική ΑΠ >180 mmHg ή και διαστολική ΑΠ >105 mmHg).³⁸ Τα πρώτα δημοσιευμένα αποτελέσματα, προερχόμενα από 342 ασθενείς, ανέδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση κανδεσαρτάνης μειώνει κατά 52,5% το συνδυασμό θνητότητας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αξίζει όμως να σημειωθεί το γεγονός ότι κατά την πρώτη εβδομάδα παρακολούθησης, κατά την οποία οι μισοί ασθενείς ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, οι

καταγραμμένες τιμές ΑΠ δεν παρουσίασαν κάποια διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν κανδεσαρτάνη και εκείνων που έλαβαν placebo. Σε αντίθεση με τους αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτασίνης, οι β-αναστολείς (προπρανολόλη, ατενολόλη) επιτυγχάνουν σημαντική μείωση της ΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, χαρακτηρίζονται όμως από μια τάση προς χειρότερη κλινική έκβαση.³⁹ Στα πλαίσια της μελέτης θρομβόλυσης NINDS διαπιστώθηκε η ασφάλεια και η δραστηριότητα της λαβηταλόλης, ενός συνδυασμένου β- και α-αδρενεργικού ανταγωνιστή, που επιτυγχάνει ταχεία και αποτελεσματική μείωση της ΑΠ.⁴⁰ Σε ό,τι αφορά στη δράση των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στην οξεία φάση του ΑΕΕ, η ανασκόπηση συνολικά 29 τυχαιοποιημένων μελετών απέτυχε να αναδείξει κάποια θετική ή αρνητική επίδραση στην επιβίωση ή στη λειτουργική έκβαση των ασθενών.⁴¹ Αντιθέτως, η μελέτη INWEST έδειξε ότι η κλινική πορεία των ασθενών επιβαρυνόταν ανάλογα με το βαθμό πτώσης της ΑΠ.^{23,24}

2.5. Αύξηση της αρτηριακής πίεσης ως εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση

Στηριζόμενοι στα δεδομένα που συνιστούν την αποφυγή χορήγησης αντιυπερτασικών ουσιών σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και με τη λογική της κατά το δυνατόν διάσωσης του ισχαιμούντος ιστού της λυκοφωτικής περιοχής (penumbra), ορισμένοι ερευνητές προχώρησαν ένα βήμα πιο πέρα. Σύμφωνα λοιπόν με τα αποτελέσματα τριών μικρών πιλοτικών μελετών, κατά τις οποίες εκτιμήθηκαν η κλινική πορεία των ασθενών και οι ταχύτητες αιματικής ροής εντός της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, φαίνεται ότι η πρόκληση αρτηριακής υπέρτασης με τη βοήθεια αγγειοσυσταλτικών ουσιών κατά την οξεία φάση ισχαιμικού ΑΕΕ θα μπορούσε να αποβεί ευεργετική.⁴²⁻⁴⁴ Αναμένεται συνέχεια και επίταση του ενδιαφέροντος για τη μελέτη της θεραπευτικής αυτής στρατηγικής, η οποία πιθανόν να έχει ευεργετικές συνέπειες για συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών με οξύ ΑΕΕ.

3. ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Μελέτες που διεξάγονται αυτή την εποχή πιθανόν να δώσουν απάντηση σε κάποια από τα θέματα που παραμένουν ανοικτά. Μια τέτοια είναι και η διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη CHHIPS, η οποία εξετάζει τα αποτελέσματα της άμεσης χορήγησης αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου μετά από την εγκατάσταση ΑΕΕ, καταγράφοντας τη θνητότητα και το βαθμό αναπηρίας μετά την πάροδο δύο εβδομάδων.⁴⁵ Η μελέτη ENOS διερευνά την αποτελεσματικότητα της διαδερμικά χορηγούμενης τρινιτρικής γλυκερίνης.⁴⁶ Τέλος, χρήσιμα στοιχεία αναμένονται

από τη μελέτη COSSACS, η οποία εξετάζει την επίδραση που τυχόν έχει η διακοπή της ήδη χορηγούμενης αντιυπερτασικής αγωγής στην έκβαση ασθενών με οξύ ΑΕΕ.⁴⁷

4. ΙΣΧΥΟΥΣΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Αν και πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα, σύμφωνα με τις σχετικές δημοσιευμένες συστάσεις τόσο του Ευρωπαϊκού (European Stroke Initiative, EUSI)⁴⁸ όσο και του Αμερικανικού ειδικού επιστημονικού φορέα (Stroke Council of the American Stroke Association),⁴⁹ η ΑΠ δεν θα πρέπει να ελαττώνεται με τη χορήγηση φαρμάκων σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που δεν είναι υποψήφιοι να λάβουν θρομβολυτική αγωγή (σύσταση βαθμού τεκμηρίωσης Γ, που στηρίζεται σε στοιχεία προερχόμενα από μη τυχαιοποιημένες μελέτες ή σειρές περιστατικών) (πίν. 1). Συμβατικά, έχουν καθοριστεί οι οριακές τιμές ΑΠ, η υπέρβαση των οποίων απαιτεί την άμεση φαρμακευτική παρέμβαση, καθώς επίσης και συγκεκριμένες καταστάσεις, κατά τις οποίες συνιστάται η φαρμακευτική παρέμβαση ακόμη και εάν τα προαναφερθέντα όρια δεν έχουν ξεπεραστεί. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει να χορηγείται αντιυπερτασική θεραπεία εφόσον επανειλημμένες μετρήσεις σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ καταγράψουν τιμές συστολικής και διαστολικής ΑΠ >200–220 mmHg και >120 mmHg, αντίστοιχα. Για τις περιπτώσεις αιμορραγικών ΑΕΕ τα όρια αυτά είναι χαμηλότερα και καθορίζονται στα 180 mmHg και τα 105 mmHg, αντίστοιχα (επίπεδο τεκμηρίωσης V) (πίν. 2). Τόσο κατά τη διάρκεια της θρομβόλυσης όσο και στη χρονική περίοδο αμέσως μετά, οι τιμές συστολικής και διαστολικής ΑΠ δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 185 mmHg και τα 110 mmHg, αντίστοιχα. Ανεξάρτητα από τις καταγραμμένες τιμές ΑΠ, η άμεση έναρξη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής συνιστάται σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ που εμφανίζουν προσβολή και άλλου οργάνου-στόχου (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, βαριά αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, διαχωρισμός της αορτής, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και υπερτασική εγκεφαλοπάθεια) (πίν. 3). Στόχο θα πρέπει να αποτελεί η ελάττωση της ΑΠ κατά 10–15% της αρχικής τιμής.⁴⁹ Ακολουθώντας τις οδηγίες αυτές μπορεί να χορηγηθούν λαβηταλόλη, ουραπιδίλη ή νιτρώδη ενδοφλεβίως. Η ενδοφλέβια χορήγηση αντιυπερτασικών υπερέχει έναντι της από του στόματος χορήγησης λόγω της ευκολότερης τιτλοποίησης και της καλύτερης ρύθμισης της ΑΠ. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί ότι η λαβηταλόλη, αν και με βάση τα παραπάνω θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής για την επιτυχή ρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, δεν διατίθεται στην Ελλάδα σε ενέσιμη μορφή. Εναλλακτικά, μπορεί στη θέση της να χορηγηθεί εσμολόλη ενδοφλεβίως, η οποία είναι επίσης αποτελεσματική και

Πίνακας 1. Ισχύουσες οδηγίες για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Τιμές αρτηριακής πίεσης (mmHg)	Προτεινόμενη αγωγή
<i>Stroke Council of the American Stroke Association</i> ⁴⁹	
ΣΑΠ ≤220 ή ΔΑΠ ≤120	A. Αποφυγή χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων B. Δεν συνιστάται η φαρμακευτική αύξηση της πίεσης
ΣΑΠ >220 ή ΔΑΠ =121–140	– Λαβηταλόλη 10–20 mg IV εντός 1–2 min, επανάληψη ή διπλασιασμός κάθε 10 min (μέγιστη δόση 300 mg)* – Νικαρδιπίνη 5 mg/ώρα IV αρχικά, τιτλοποίηση αυξάνοντας κατά 2,5 mg/ώρα ανά 5 min (μέγιστη δόση 15 mg/ώρα) Στόχος: Μείωση της πίεσης κατά 10–15%
ΔΑΠ >140	– Νιτροπρωσσικό 0,5 mg/kg/min IV, με διαρκή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης Στόχος: Μείωση της πίεσης κατά 10–15%
<i>European Stroke Initiative</i> ⁴⁹	
ΣΑΠ=180–220 ή και ΔΑΠ=105–140	Αποφυγή χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων
ΣΑΠ >220 ή ΔΑΠ=121–140 σε επανειλημμένες μετρήσεις	– Λαβηταλόλη 5–20 mg IV* – Ουραπιδίλη 10–50 mg IV, στη συνήθεια 4–8 mg/ώρα IV – Καπτοπρίλη 6,25–12,5 mg PO ή IM – Κλονιδίνη 0,15–0,30 mg IV ή SC – Διυδραλαζίνη 5 mg IV και μετοπρολόλη 10 mg IV
ΔΑΠ>140	– Νιτροπρωσσικό 1–2 mg – Νιτρογλυκερίνη 5 mg IV, στη συνήθεια 1–4 mg/ώρα IV

ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, IV: Ενδοφλεβίως, IM: Ενδομυϊκά, PO: Από το στόμα, SC: Υποδόρια
* Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η λαβηταλόλη και η ουραπιδίλη δεν διατίθενται στην ελληνική αγορά. Στη θέση τους μπορεί να χορηγηθεί εσμολόλη ενδοφλεβίως (500 μg/kg IV δόση εφόδου, 50–200 μg/kg/min δόση συντήρησης)

επιπλέον διαθέσιμη στην Ελλάδα.⁵⁰ Θα πρέπει να αποφευχθεί τόσο η ενδοφλέβια όσο και η υπογλώσσια χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου (νιμοδιπίνη, νιφεδιπίνη), δεδομένης της απότομης και έντονης ελάττωσης της ΑΠ και των δυσμενών επιπτώσεών τους σε ό,τι αφορά στο νευρολογικό έλλειμμα ασθενών με οξύ ΑΕΕ.^{23,24}

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, με βάση τα δεδομένα διαφόρων

Πίνακας 2. Ισχύουσες οδηγίες για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με οξύ αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Τιμές αρτηριακής πίεσης (mmHg)	Προτεινόμενη αγωγή
<i>Stroke Council of the American Stroke Association</i> ⁴⁹	
ΣΑΠ <90	A. Αποκατάσταση ενδαγγειακού όγκου (ισότονα ή κολλοειδή διαλύματα) ως πρώτη επιλογή B. Χορήγηση αγγειοσυσταλτικών (εφόσον παραμένει η υπόταση παρά την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου) ως δεύτερης σειράς επιλογή: – Φενυλεφρίνη 2–10 μg/kg/min IV – Ντοπαμίνη 2–20 μg/kg/min IV – Νορεπινεφρίνη 0,05–0,20 μg/kg/min IV
ΣΑΠ=91–179 και ΔΑΠ <105	Αποφυγή χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων
ΣΑΠ=180–230 ή ΔΑΠ=105–140 (2 μετρήσεις με απόσταση 20 min μεταξύ τους)	– Λαβηταλόλη 5–100 mg IV με ενδιάμεσες εφάπαξ δόσεις 10–40 mg ή συνεχή έγχυση (2–8 mg/min)* – Εσμολόλη 500 μg/kg IV δόση εφόδου, δόση συντήρησης 50–200 μg/kg/min – Εναλαπρίλη 0,625–1,2 mg IV – Άλλες εύκολα τιτλοποιήσιμες, ενδοφλεβίως χορηγούμενες ουσίες (διλτιαζέμη, λισινοπρίλη, βεραπαμίλη)
ΣΑΠ >230 ή ΔΑΠ >140 (2 μετρήσεις με απόσταση 5 min μεταξύ τους)	– Νιτροπρωσσικό 0,5–1,0 mg/kg/min IV

ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση, IV: Ενδοφλεβίως
* Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η λαβηταλόλη δεν διατίθεται στην ελληνική αγορά. Στη θέση της μπορεί να χορηγηθεί εσμολόλη ενδοφλεβίως

Πίνακας 3. Ενδείξεις άμεσης χορήγησης αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

<i>Stroke Council of the American Stroke Association</i> ⁴⁹	Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου Οξεία νεφρική ανεπάρκεια Διαχωρισμός αορτής Οξύ πνευμονικό οίδημα Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια
<i>European Stroke Initiative</i> ⁴⁸	Οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου Οξεία νεφρική ανεπάρκεια Διαχωρισμός αορτικού τόξου Καρδιακή ανεπάρκεια

μελετών παρατήρησης καθώς και δύο πρόσφατων μετα-αναλύσεων φαίνεται να υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών τιμών ΑΠ και της κακής κλινικής έκβασης των

ασθενών με οξύ ΑΕΕ.^{7,8} Αυτό μπορεί να οφείλεται στις πρώιμες υποτροπές ή το σχηματισμό εγκεφαλικού οιδήματος σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ ή στην επέκταση του αιματώματος και την υποτροπή της αιμορραγίας σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η συσχέτιση αυτή να είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες, όπως τη βαρύτητα του ΑΕΕ και τη χρονική στιγμή κατά την οποία έγιναν οι μετρήσεις της ΑΠ. Θα μπορούσε κάποιος να υποθέσει ότι η μετρίου βαθμού ελάττωση των τιμών ΑΠ σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ θα ήταν σε θέση να περιορίσει τόσο την πρώιμη θνητότητα και την κλινική επιβάρυνση, όσο και την απώτερη θνητότητα και αναπηρία. Μια πιο επιθετική παρέμβαση πιθανόν να ήταν επιβλαβής, προκαλώντας χαμηλή αιματική παροχή και έμμεσα επέκταση της ισχαιμικής βλάβης. Με δεδομένο ότι προς το παρόν δεν υπάρχουν στοιχεία προερχόμενα από τυχαioποιημένες μελέτες και ακολουθώντας τις ισχύουσες οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών με οξεία ισχαιμικά ΑΕΕ, η ΑΠ θα πρέπει να ρυθμιστεί φαρμακευτικά εφόσον οι συστολικές και οι διαστολικές τιμές υπερβούν τα όρια των 220 mmHg και 120 mmHg, αντίστοιχα, ή εφόσον συνυ-

πάρχει προσβολή οργάνου-στόχου ή εάν, τέλος, ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε θρομβόλυση. Εφόσον κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου από την εγκατάσταση του ΑΕΕ κριθεί απαραίτητη η ελάττωση των τιμών ΑΠ, αυτή θα πρέπει να γίνει με εξαιρετική προσοχή και κάτω υπό συνεχή παρακολούθηση. Συνιστάται η χορήγηση εύκολα τιτλοποιήσιμων, βραχέως δραστηκών ουσιών (λαβηταλόλη, νικαρδιπίνη), προκειμένου να αποφευχθούν απότομες πτώσεις (>20%) των επιπέδων ΑΠ. Καθίσταται λοιπόν προφανής η ανάγκη διενέργειας προοπτικών τυχαioποιημένων μελετών ικανού μεγέθους, οι οποίες θα λάβουν υπόψη αφενός τις ειδικές ομάδες ασθενών με βάση την ηλικία, το φύλο, τον αιτιολογικό τύπο του ΑΕΕ, την εκάστοτε συννοσηρότητα και τις τιμές ΑΠ εισόδου, και αφετέρου τα διάφορα μοντέλα φαρμακευτικής παρέμβασης (αύξηση ή ελάττωση της ΑΠ, επιλογή της κατάλληλης ουσίας, του χρόνου έναρξης της θεραπείας και της οδού χορήγησης αυτής). Μόνο έτσι θα μπορέσουν να δοθούν απαντήσεις στα ποικίλα ερωτήματα που παραμένουν ανοικτά σχετικά με τη βέλτιστη δυνατή αντιμετώπιση της υπέρτασης στην οξεία φάση ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

ABSTRACT

Blood pressure management in patients with acute stroke

K. SPENGOS,¹ G. TSIVGOULIS,¹ N. ZAKOPOULOS²

¹Department of Neurology, "Eginition" Hospital, University of Athens, Athens, ²Department of Clinical Therapeutics, "Alexandra" Hospital, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(1):33–40

The majority of patients with acute stroke present with elevated blood pressure values. Physicians face the therapeutic dilemma of treating or not treating hypertension in acute stroke, and also the challenge of selecting the most appropriate antihypertensive drug. Current supportive evidence is conflicting, prolonging this longstanding debate. This review presents the most recent literature on this highly specific, but very common, therapeutic problem. The different methodological approaches and the conflicting results underline the urgent need for new prospective randomized trials of sufficient power to evaluate the different strategies of blood pressure management in defined stroke subtype groups. This might be the only way to find reliable answers and to define guidelines for an effective blood pressure regulation in the setting of acute stroke.

Key words: Acute stroke, Blood pressure, Hypertension

Βιβλιογραφία

1. COLLINS R, PETO R, McMAHON S, HEBERT P, FIEBACH NH, EBERLEIN KA 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, 335:827–838
2. McMAHON S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R, SORLIE P, NEATON J ET AL. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990, 335:765–774
3. CHALMERS J, TODD A, CHAPMAN N, BEILIN L, DAVIS S, DONNAN G ET AL. International Society of Hypertension Writing Group: International Society of Hypertension (ISH): Statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hyper-*

- tens* 2003, 21:651–663
4. DONNAN GA, DAVIS SM, THRIFT A. The role of blood pressure lowering before and after stroke. *Curr Opin Neurol* 2003, 16:81–86
 5. RASHID P, LEONARDI-BEE J, BATH P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: A systematic review. *Stroke* 2003, 34:2741–2748
 6. BATH P, CHALMERS J, POWERS W, BEILIN L, DAVIS S, LENFANT C ET AL. International Society of Hypertension Writing Group: International Society of Hypertension (ISH): Statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003, 21:665–672
 7. ROBINSON TG, POTTER JF. Blood pressure in acute stroke. *Age Ageing* 2004, 33:6–12
 8. WILLMOT M, LEONARDI-BEE J, BATH PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: A systematic review. *Hypertension* 2004, 43:18–24
 9. CAST (CHINESE ACUTE STROKE TRIAL) COLLABORATIVE GROUP. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997, 349:1641–1649
 10. INTERNATIONAL STROKE TRIAL COLLABORATIVE GROUP. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997, 349:1569–1581
 11. BRODERICK J, BROTT T, BARSAN W, HALEY EC, LEVY D, MARLER J ET AL. Blood pressure during the first minutes of focal cerebral ischemia. *Ann Emerg Med* 1993, 22:1438–1443
 12. CARLBERG B, ASPLUND K, HAGG E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* 1991, 22:527–530
 13. BRITTON M, CARLSSON A, De FAIRE U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986, 17:861–864
 14. MYERS MG, NORRIS JW, HACHNISKI VC, SOLE MJ. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981, 12:200–204
 15. OLSSON T, MARKLUND N, GUSTAFSON Y, NASMAN B. Abnormalities at different levels of the hypothalamic-pituitary adrenocortical axis early after stroke. *Stroke* 1992, 23:1573–1576
 16. CARLBERG B, ASPLUND K, HAGG E. High blood pressure in acute stroke – is it white coat hypertension? *J Intern Med* 1990, 228:291–292
 17. ITO A, OMAE T, KATSUKI S. Acute changes in blood pressure following vascular diseases in the brain stem. *Stroke* 1973, 4:80–84
 18. HARPER G, CASTLEDEN CM, POTTER JF. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke* 1994, 25:1726–1729
 19. VEMMOS KN, TSIVGOULIS G, SPENGOS K, MANIOS E, TOUMANIDIS S, ZAKOPOULOS N ET AL. Blood pressure course in acute ischaemic stroke in relation to stroke subtype. *Blood Press Monit* 2004, 9:107–114
 20. YATSU FM, ZIVIN J. Hypertension in acute ischemic strokes. Not to treat. *Arch Neurol* 1985, 42:999–1000
 21. POWERS WJ. Acute hypertension after acute stroke: The scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993, 43:461–467
 22. OLIVEIRA-FILHO J, SILVA SC, TRABUCO CC, PEDREIRA BB, SOUSA EU, BACELLAR A. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* 2003, 61:1047–1051
 23. WAHLGREN NG, McMAHON DG, DE KEYSER J, INDREDAVIK B, RYMAN T. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994, 4:204–210
 24. AHMED N, NASMAN P, WAHLGREN NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000, 31:1250–1255
 25. MATTLE HP, KAPPELER L, ARNOLD M, FISCHER U, NEDELTCHEV K, REMONDA L ET AL. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke* 2005, 36:264–268
 26. LEONARDI-BEE J, BATH PM, PHILLIPS SJ, SANDERCOCK PA. IST Collaborative Group: Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002, 33:1315–1320
 27. VEMMOS KN, TSIVGOULIS G, SPENGOS K, ZAKOPOULOS N, SYNETOS A, MANIOS E ET AL. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004, 255:257–265
 28. VEMMOS K, TSIVGOULIS G, SPENGOS K, ZAKOPOULOS N, SYNETOS A, KOTSIS V ET AL. Association between 24-hour blood pressure monitoring variables and oedema formation in patients with hyperacute stroke. *J Hypertens* 2003, 21:2167–2173
 29. OHWAKI K, YANO E, NAGASHIMA H, HIRATA M, NAKAGOMI T, TAMURA A ET AL. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: Relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004, 35:1364–1367
 30. SACCO RL, FOULKES MA, MOHR JP, WOLF PA, HIER DB, PRICE TR ET AL. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke* 1989, 20:983–989
 31. ERIKSSON SE, OLSSON JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: A fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2001, 12:171–180
 32. HIER DB, FOULKES MA, SWIONTONIOWSKI M, SACCO RL, GORELICK PB, MOHR JP ET AL. Stroke recurrence within 2 years after ischaemic infarction. *Stroke* 1991, 22:155–161
 33. BATH PM, PATHANSALI R, IDDENDEN R, BATH FJ. The effect of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on blood pressure and platelet function in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001, 11:265–272
 34. EAMES PJ, ROBINSON TG, PANERAI R, ROTTER JF. Bendrofluzide fails to reduce elevated blood pressure levels in the immediate post-stroke period. *Cerebrovasc Dis* 2005, 19:253–259
 35. PROGRESS COLLABORATIVE GROUP. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001, 358:1033–1041
 36. BOSCH J, YUSUF S, POGUE J, SLEIGHT P, LONN E, RANGOONWALA B ET AL. HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation: use of ramipril in preventing stroke: Double blind randomised trial. *Br Med J* 2002, 324:699–702

37. DYKER AG, GROSSET DG, LEES K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke* 1997, 28:580–583
38. SCHRADER J, LUDERS S, KULSCHEWSKI A, BERGER J, ZIDEK W, TREIB J ET AL. Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors Study Group: The ACCESS study: Evaluation of acute candesartan cilxetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003, 34:1699–1703
39. BARER DH, CRUICKSHANK JM, EBRAHIM SB, MITCHELL JR. Low dose beta blockade in acute stroke (“BEST” trial): An evaluation. *Br Med J* 1988, 296:737–741
40. BROTT T, LU M, KOTHARI P, FAGAN SC, FRANKEL M, GROTTA JC ET AL. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA stroke trial. *Stroke* 1998, 29:1504–1509
41. HORN J, LIMBURG M. Calcium antagonists for ischemic stroke: A systematic review. *Stroke* 2001, 32:570–576
42. RORDORF G, CRAMER SC, EFIRD JT, SCHWAMM LH, BUONANNO F, KOROSHETZ WJ. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke: Clinical effects and safety. *Stroke* 1997, 28:2133–2138
43. RORDORF G, KOROSHETZ WJ, EZZEDDINE MA, SEGAL AZ, BUONANNO FS. A pilot study of drug induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology* 2001, 56:1210–1213
44. SCHWARZ S, GEORGIADIS D, ASCHOFF A, SCHWAB S. Effects of induced hypertension on intracranial pressure and flow velocities of the middle cerebral arteries in patients with large hemispheric stroke. *Stroke* 2002, 33:998–1004
45. THE CHHIPS TRIAL GROUP. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) pilot trial: Rationale and design. *J Hypertens* 2005, 23:649–655
46. BATH PM, WILLMOT MR, WEAVER CLEONARDI-BEE J. Efficacy of nitric oxide in stroke (ENOS) trial – a prospective randomised controlled trial in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002, 13(Suppl 3):79
47. THE COSSAC TRIAL GROUP. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): Rationale and design. *J Hypertens* 2005, 23:455–458
48. THE EUROPEAN STROKE INITIATIVE EXECUTIVE COMMITTEE AND THE EUSI WRITING COMMITTEE. European stroke initiative recommendations for stroke management – update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003, 16:311–337
49. ADAMS HP Jr, ADAMS RJ, BROTT T, DeI ZOPPO GJ, FURLAN A, GOLDSTEIN CD ET AL. Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003, 34:1056–1083
50. TSIVGOULIS G, MANIOS E, SPENGOS K, SYNETOI M, TSIVGOULIS A, ZAKOPOULOS N ET AL. Esmolol and blood pressure management in candidates for thrombolytic treatment. *Cerebrovasc Dis* 2004, 17(Suppl 5):109

Corresponding author:

K. Spengos, 82 Vasilissis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: spengos@hol.gr

.....