

# Διαχείριση της Αρτηριακής Πίεσης στη χρόνια φάση του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

**Χ. Μηλιώνης<sup>1</sup>  
Κ. Μακαρίτσας<sup>2</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αποτελεί τον ισχυρότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), αλλά και την υποτροπή του. Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες δευτερογενούς πρόληψης και οι μετα-αναλύσεις τους επιβεβαιώνουν ότι η μείωση της ΑΠ μειώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ καθώς και μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ. Τα διαθέσιμα δεδομένα μελετών που υποστηρίζουν μια στρατηγική εντατικοποιημένης μείωσης των επιπέδων της ΑΠ έναντι μιας λιγότερο επιθετικής στρατηγικής είναι περιορισμένα, ιδιαίτερα προκειμένου για ασθενείς με νόσο των μεγάλων αγγείων. Γενικά, η επίτευξη επιπέδων συστολικής ΑΠ μεταξύ 120 και 140 mmHg αποτελεί συνετή επιλογή στη χρόνια φάση των ΑΕΕ, η οποία βασίζεται σε εκ των υστέρων (post-hoc) αναλύσεις μελετών παρέμβασης. Σε ασθενείς με νόσο των μικρών αγγείων (κενοτοπιώδη έμφρακτα), προτείνεται η μείωση της συστολικής ΑΠ σε επίπεδα <130 mmHg με βάση τα ευρήματα μιας μεγάλης μελέτης. Κατά συνέπεια, παραμένει επιτακτική η ανάγκη για τη διενέργεια μεγάλων τυχαίοποιημένων μελετών για την απόκτηση δεδομένων υψηλής ποιότητας σχετικά με στόχο της ΑΠ στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ.

**🔑 Λέξεις-κλειδιά:** Αρτηριακή πίεση, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια φάση, δευτερογενής πρόληψη

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αποτελεί τον ισχυρότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), αλλά και την υποτροπή του<sup>1</sup>. Υπολογίζεται ότι σχεδόν το 50%-70% των ΑΕΕ μπορεί να αποδοθεί στην αρτηριακή υπέρταση, και η συσχέτιση αφορά τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική ΑΠ, καθώς και την εμφάνιση πρώτων επεισοδίων αλλά και υποτροπών ΑΕΕ<sup>2-4</sup>.

Ενώ η θέση της ανθυπερτασικής θεραπείας στην πρωτογενή πρόληψη εμφάνισης ΑΕΕ είναι καλά τεκμηριωμένη<sup>5</sup>, παραμένει διαρκές το ενδια-

φέρον και οι προβληματισμοί που αφορούν θέματα της ρύθμισης της ΑΠ και της ανθυπερτασικής αγωγής στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με ιστορικό ΑΕΕ. Δεν υπάρχει κάποια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που να έχει διερευνήσει κατά πόσον τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ. Ωστόσο, τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες δευτερογενούς πρόληψης του ΑΕΕ και οι μετα-αναλύσεις τους επιβεβαιώνουν ότι η μείωση της ΑΠ μειώνει τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ καθώς και μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επιπρόσθετα, οι εκ των υστέρων (post-hoc) αναλύσεις μελετών παρέμβασης, εκτός

<sup>1</sup> Τομέας Παθολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

<sup>2</sup> Τομέας Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

✉ **Αλληλογραφία:** Χαράλαμπος Μηλιώνης, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 45110 Ιωάννινα • Τηλ.: 2651099904  
• Fax.: 2651007016 • Email: hmillioni@uoi.gr

της μείωσης της ΑΠ, έδειξαν ότι η υψηλή ΑΠ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ.

Η συγκριτική έλλειψη μια σαφούς στρατηγικής για τη μείωση της ΑΠ ύστερα από ένα ΑΕΕ αποδίδεται στις θεωρητικές ανησυχίες για ζητήματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κατά την οξεία φάση, αλλά και στην έλλειψη επαρκών δεδομένων από μελέτες παρέμβασης. Σημαντικά ερωτήματα που εγείρονται αφορούν κυρίως την επίδραση που μπορεί να έχει η ανθυπερτασική θεραπεία στην άρδευση του εγκεφάλου, τον κατάλληλο χρόνο έναρξης ή επανέναρξης της θεραπείας, την «καταλληλότερη» κατηγορία φαρμάκων καθώς και τα βέλτιστα επίπεδα-στόχους της ΑΠ.

### **ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΕΕ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ**

Γενικά, υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το όφελος που προκύπτει από τη μείωση (ρύθμιση) της ΑΠ σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ. Ωστόσο, παραμένει αντικείμενο συνεχούς προβληματισμού και συζήτησης ο καθορισμός στόχων (ή ουδών) της ΑΠ στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ.

Πράγματι, αποτελεί αντικείμενο συνεχούς διερεύνησης κατά πόσον η μακροχρόνια ανθυπερτασική αγωγή μπορεί να επιδεινώσει την αιματική ροή στον εγκέφαλο σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα με αθηρωματική νόσο καρωτίδων.

Η αγγειακή εγκεφαλική αυτορρυθμιση είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση σταθερής αιματικής ροής στο εγκεφαλικό παρέγχυμα για ένα ευρύ φάσμα τιμών μέσης ΑΠ (μεταξύ 50 και 150 mmHg). Η χρόνια αύξηση της ΑΠ μετατοπίζει τα κατώτερα όρια της αυτορρυθμισης υψηλότερα. Η αποκατάσταση της αγγειακής αυτορρυθμισης δεν είναι πάντα εφικτή, ακόμη και μετά τη χορήγηση εντατικοποιημένης και αποτελεσματικής ανθυπερτασικής αγωγής, με τα κατώτερα όρια ρύθμισης να παραμένουν σε υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα. Υποστηρίζεται η άποψη ότι η «υπέρμετρη» μείωση της ΑΠ (με ή χωρίς θεραπευτική παρέμβαση), ιδιαίτερα κατά τις νυκτερινές ώρες, είναι πιθανό να οδηγήσει σε εκδηλώσεις ισχαιμίας, όπως η εμφάνιση υποφλοιικού εμφράκτου (ισχαιμική λευκοεγκεφαλοπάθεια) ή συμπτωμάτων από τους οφθαλμούς (πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια). Αυτό είναι ιδιαίτερα σημα-

ντικό σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό ΑΕΕ, στους οποίους έχει επηρεαστεί η αγγειακή εγκεφαλική αυτορρυθμιση. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ που αφορά τη μέση εγκεφαλική αρτηρία έχουν σημαντική διαταραχή της εγκεφαλικής αιμάτωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς η ταχύτητα της εγκεφαλικής αιματικής ροής έχει βρεθεί ότι είναι μικρότερη κατά 30% σε σύγκριση με άτομα χωρίς ιστορικό ΑΕΕ και εξαρτάται κυρίως από τις τιμές της ΑΠ.

Οι ασθενείς με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση των καρωτίδων αποτελούν μια ιδιαίτερος ευπαθή ομάδα στη μείωση της αρτηριακής πίεσης περιφερικότερα της στένωσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, όταν και εφόσον δεν υπάρχει «ικανοποιητική» παράπλευρη κυκλοφορία (για παράδειγμα σε ασθενείς με ατελή διαμόρφωση του κύκλου του Willis ή απόφραξη της ετερόπλευρης καρωτίδας ή της βασικής αρτηρίας), η χαμηλή εγκεφαλική πίεση διηθήσεως μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία στις μεθοριακές ζώνες του εγκεφάλου.

Θεωρείται, συνεπώς, ως συνετή η κλινική προσέγγιση που συνίσταται στη σταδιακή μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με γνωστή εγκεφαλοαγγειακή νόσο, και ειδικότερα σε ασθενείς με μακροχρόνως αρρυθμιστη υπέρταση.

### **ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΑΝΘΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΕΕ**

Είναι σχετικά περιορισμένος ο αριθμός των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που αφορούν τη χορήγηση ανθυπερτασικής θεραπείας για τη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ.

Η πρώτη επίσημα καταγεγραμμένη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που εκτίμησε κατά πόσον ο έλεγχος της ΑΠ ύστερα από ΑΕΕ μειώνει τα συμβάματα διεξήχθη στη δεκαετία του 1960. Πράγματι σε ένα σύνολο 99 υπερτασικών ασθενών με ιστορικό ΑΕΕ η χορήγηση ανθυπερτασικής αγωγής μείωσε τη θνητότητα και την υποτροπή του ΑΕΕ σε ένα διάστημα παρακολούθησης που κυμαινόταν από 2-5 έτη<sup>6</sup>. Στη συνέχεια μελέτες με μικρό ή μέτριο δείγμα ασθενών δεν επιβεβαίωσαν τα ευρήματα. Ωστόσο, μια σειρά από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές τεκμηριώνει σήμερα το σημαντικό ρόλο της μείωσης της ΑΠ στη δευτερογενή πρόληψη του ΑΕΕ (Πίνακας 1).

Σε μια μετα-ανάλυση 7 τυχαιοποιημένων μελετών που δημοσιεύθηκαν ως το 2002 με 15.527 ασθενείς με ιστορικό εγκατεστημένου ή παροδικού

**Πίνακας 1.** Τυχαίοποιημένες μελέτες που διερεύνησαν το όφελος της ανθυπερτασικής θεραπείας στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ)

Μελέτη	N	Τύπος ΑΕΕ	Αρχικά επίπεδα ΑΠ	Αγωγή	Διάρκεια παρακολούθησης (έτη)	Μείωση ΑΠ (mmHg) ΣΑΠ/ΔΑΠ	Μείωση κινδύνου υποτροπής
PATS <sup>21</sup>	5.665	αιμορραγικό, ισχαιμικό, ΤΙΑ	154/93	Ινδαπαμίδα vs. placebo	2	5/2	29%
PROGRESS <sup>20</sup>	6.105	αιμορραγικό, ισχαιμικό, ΤΙΑ	147/86	Περινδοπρίλη ± ινδαπαμίδα vs. placebo	3,9	9/4	28%
MOSES <sup>27</sup>	1.405	αιμορραγικό, ισχαιμικό, ΤΙΑ	151/87	Επρωσαρτάνη vs. νιτρενδιπίνη	2,5	13/3 16/7	25%
PRoFESS <sup>22</sup>	20.332	ισχαιμικό	144/84	Τελμισαρτάνη vs. placebo	2,5	3,8/2	5%
SPS3 <sup>17</sup>	3.020	κενοτοπιώδες (MRI)	143/79	Διάφορα ανθυπερτασικά	3,7	ΣΑΠ <130 mmHg vs. 130-140 mmHg	29%

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, MOSES: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention, MRI, PATS: Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study, PRoFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, PROGRESS: Perindopril protection against recurrent stroke study, SPS3: Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes, ΤΙΑ: παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

(ΤΙΑ, transient ischemic attack) ΑΕΕ, η μείωση της ΑΠ οδήγησε σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης νέου ΑΕΕ (odds ratio, OR 0,76, 95% CI 0,63-0,92), μη θανατηφόρου ΑΕΕ (0,79, 0,65-0,95), εμφράγμα-τος του μυοκαρδίου (0,79, 0,63-0,98), καθώς και αγγειακών συμβαμάτων (0,79, 0,66-0,95)<sup>7</sup>.

Μια επικαιροποιημένη μετα-ανάλυση με συνολικά 38.421 ασθενείς από 10 τυχαίοποιημένες μελέτες που δημοσιεύθηκαν έως το 2009 έδειξε, επίσης, ότι η ανθυπερτασική θεραπεία μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ (OR 0,78, 95% CI 0,68-0,90)<sup>8</sup>.

Τέλος, άλλη μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (που δημοσιεύθηκαν ως τον Ιούλιο του 2016) έδειξε ότι η ανθυπερτασική θεραπεία μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής ΑΕΕ (risk ratio, RR 0,73, 95% CI 0,62-0,87), ΑΕΕ που κατέλειπε αναπηρία ή θανατηφόρου ΑΕΕ (0,71, 0,59-0,85) και θανάτων από αγγειακά αίτια (0,85, 0,75-0,96)<sup>9</sup>.

#### ΕΚ ΤΩΝ ΥΣΤΕΡΩΝ (POST-HOC) ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΟΥ ΕΚΤΙΜΗΣΑΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠ

Σε μια post-hoc ανάλυση της μελέτης VISP (Vitamin Intervention for Stroke Prevention) ασθενών

με πρόσφατο ιστορικό ΑΕΕ, η μείωση της ΑΠ <140/90 mmHg σε σύγκριση με την επίτευξη υψηλότερων τιμών συσχετιζόταν με μικρότερο κίνδυνο νέου ΑΕΕ (hazard ratio, HR 0,76, 95% CI 0,59-0,98) και μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (0,76, 0,62-0,92)<sup>10</sup>.

Ας σημειωθεί ότι οι ασθενείς με συμπτωματική εξωκράνια ή ενδοκράνια στένωση των εγκεφαλικών αγγείων έχουν διαταραχή της περιοχικής εγκεφαλικής αιμάτωσης. Σε αυτούς προτείνεται από ορισμένους η διατήρηση υψηλών σχετικά τιμών ΑΠ. Ωστόσο, τα δεδομένα μελετών υποδεικνύουν ότι η υψηλή ΑΠ συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ, ακόμη και στην περιοχή της συμπτωματικής στένωσης.

Στη συνδυασμένη ανάλυση των μελετών European Carotid Surgery Trial (ECST) και North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) σε ασθενείς με συμπτωματική εξωκράνια στένωση η υψηλή ΑΠ συσχετιζόταν με αύξηση του κινδύνου υποτροπής, και αυτό δεν επηρεαζόταν από την παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας. Μόνο στους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση ≥70% παρατηρήθηκε η αντίστροφη συσχέτιση. Σε ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση ≥70% υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και του κινδύνου ΑΕΕ<sup>11</sup>.

Τέλος, και στις περιπτώσεις ασθενών με συμπτωματική ενδοκράνια στένωση, η αρρυθμιστή υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων. Έτσι, στη μελέτη of Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID), η παραμονή τιμών συστολικής ΑΠ >140 mmHg στη διάρκεια της μελέτης αύξησε τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ (HR 1,63, 95% CI 1,11-2,40) και μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (1,79, 1,27-2,52). Επιπρόσθετα, στη μελέτη SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis) η επίτευξη του στόχου συστολικής ΑΠ <140 mmHg μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, εμφράγματος ή αγγειακών θανατηφόρων συμβαμάτων σε σύγκριση με υψηλότερες τιμές ΑΠ. Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική μεμονωμένα για τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ<sup>12,13</sup>.

### ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΝΘΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΕΕ

Αν και τα δεδομένα των μελετών καταδεικνύουν το όφελος από τη μακροχρόνια ανθυπερτασική θεραπεία ως προς τη μείωση του κινδύνου υποτροπής του ΑΕΕ, η ετερογένεια όσον αφορά την παθοφυσιολογία και οι αιμοδυναμικές επιπτώσεις ύστερα από ένα πρόσφατο ΑΕΕ καθιστούν απαραίτητη την περαιτέρω διερεύνηση για την απόκτηση υψηλής ποιότητας δεδομένων με εστίαση στον τύπο του ΑΕΕ, την οξύτητα της εμφάνισης των συμπτωμάτων και το είδος αλλά και την ισχύ της ανθυπερτασικής αγωγής. Επιπρόσθετα, τα δεδομένα που συνηγορούν για την έναρξη αγωγής σε ασθενείς με ΑΕΕ ή ΤΙΑ και τιμές συστολικής ΑΠ  $\geq 140$  mmHg ή διαστολικής ΑΠ  $\geq 90$  mmHg χρειάζονται επιβεβαίωση με ισχυρότερα τεκμήρια. Ωστόσο, πολλοί θεωρούν ότι τα όρια αυτά είναι ενδεχομένως πολύ αυστηρά για ασθενείς με πρόσφατο (οξύ) ή υποξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, και η χορήγηση θεραπείας θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπόταση, ιδιαίτερα κατά τις νυκτερινές ώρες, με επακόλουθο επιπρόσθετο κίνδυνο για αυτούς τους ασθενείς.

Τα τελευταία χρόνια έχει επανέλθει η συζήτηση για την ύπαρξη καμπύλης J σχετικά με τη συσχέτιση της ΑΠ μετά το ΑΕΕ και του κινδύνου υποτροπής.

Επιδημιολογικά δεδομένα από μελέτες παρατήρησης είναι ενδεικτικά ύπαρξης τέτοιας καμπύλης τονίζοντας ότι το μεγαλύτερο όφελος αφορά την επίτευξη επιπέδων συστολικής ΑΠ μεταξύ 125-134 mmHg σε ασθενείς με ΑΕΕ ή ΤΙΑ<sup>14</sup>.

Σε μια post-hoc ανάλυση της μελέτης PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), δεν ανεδείχθη καμπύλη J. Πράγματι, όταν οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 4 υποομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της συστολικής ΑΠ στη διάρκεια της παρακολούθησης (<120, 120-139, 140-159 και  $\geq 160$  mmHg), η ομάδα με τα χαμηλότερα επίπεδα είχε μικρότερο κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ, κίνδυνος που αυξανόταν με την αύξηση των τιμών της ΑΠ ( $p$  for trend <0,0001). Η συσχέτιση ήταν σημαντική τόσο για τα ισχαιμικά όσο και για τα αιμορραγικά ΑΕΕ και ήταν ισχυρότερη για τα αιμορραγικά<sup>15</sup>. Αντίθετα, δεδομένα από τη μελέτη PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes), ανέδειξαν καμπύλη τύπου J για τη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων της ΑΠ και του κινδύνου ΑΕΕ και μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ο κίνδυνος υποτροπής ΑΕΕ ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς με τιμές συστολικής ΑΠ 130-139 mmHg (ομάδα αναφοράς) και ήταν σημαντικά υψηλότερος σε εκείνους με χαμηλότερα επίπεδα (<120 mmHg, HR 1,29, 95% CI 1,07-1,56), αυξημένα (140-149 mmHg, 1,23, 1,07-1,41) ή πολύ αυξημένα ( $\geq 150$  mmHg, 2,08, 1,83-2,37), υποδεικνύοντας ότι το μεγαλύτερο όφελος προκύπτει από μειώσεις της συστολικής ΑΠ σε τιμές <140 mmHg, και μάλιστα με επίτευξη επιπέδων ΣΑΠ μεταξύ 140 και 120 mmHg, παρά με επιθετικότερους στόχους<sup>16</sup>.

Στη μελέτη SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) η επίτευξη επιπέδων συστολικής ΑΠ <130 mmHg σε σύγκριση με τιμές 130-149 mmHg σε ασθενείς με κενотоπιώδη έμφρακτα δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση των υποτροπών ΑΕΕ (HR 0,81, 95% CI 0,64-1,03). Ωστόσο, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας (0,37, 0,15-0,95)<sup>17</sup>.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση και ανασκόπηση έδειξε ότι η εντατικοποίηση της ανθυπερτασικής αγωγής σχετιζόταν γραμμικά με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής ΑΕΕ ( $p=0,049$ ), εμφράγματος του μυοκαρδίου ( $p=0,024$ ), συνολικής θνησιμότητας ( $p=0,001$ ) και καρδιαγγειακής θνητότητας ( $p<0,001$ ). Όταν έγινε κατηγοριοποίηση ανάλογα με τα επίπεδα της συστολικής ΑΠ που ελετευχθή, σε σύγκριση με τους ασθενείς που πέτυχαν ΑΠ 130-140 mmHg και τους ασθενείς με ΑΠ >140 mmHg εκείνοι που πέτυχαν τιμές ΑΠ <130 mmHg είχαν το μικρότερο κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ (8,3% vs. 9,2% vs. 11,7%,  $p=0,048$ ) και καρδιαγγειακής θνητότητας (0,8% vs. 3,3% vs. 5,5%,  $p=0,049$ ). Τα ευ-



ρήματα αυτά συνηγορούν στην προσπάθεια επίτευξης στόχου συστολικής ΑΠ  $P < 130$  mmHg στους ασθενείς με ΑΕΕ<sup>9</sup>.

### ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ «ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΕΡΟΥ» ΑΝΘΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΑΕΕ

Δεδομένα από κλινικές και πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η αγγειοτενσίνη ΙΙ μπορεί να έχει βλαπτικές επιδράσεις, πέραν του μηχανικού τραυματισμού των αγγείων από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ, ανεξαρτήτως της επίδρασής της επί της αρτηριακής πίεσης. Στις μελέτες HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)<sup>18</sup> και LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)<sup>19</sup> διαπιστώθηκε ότι οι αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης ενδεχομένως έχουν προστατευτική επίδραση ως προς την εμφάνιση ΑΕΕ, ανεξαρτήτως των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Έχει προταθεί ότι η ενεργοποίηση των AT2 υποδοχέων από την αγγειοτενσίνη ΙΙ (καθώς οι AT1 υποδοχείς είναι δεσμευμένοι από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) προκαλεί αγγειοδιαστολή και ασκεί νευροπροστατευτική δράση, καθώς επάγεται η παράπλευρη κυκλοφορία στον εγκέφαλο, βελτιώνεται η ανοχή των νευρώνων στην ανοξία, περιορίζεται η προθρομβωτική διεργασία, μειώνεται η φλεγμονή και βελτιώνεται η λειτουργία του ενδοθηλίου, παράγοντες οι οποίοι αποτελούν μεσολαβητές της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και οδηγούν στην εμφάνιση ΑΕΕ.

Ωστόσο, υπό το φως πρόσφατων δεδομένων των μελετών παρέμβασης, δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι αυτές οι δύο κατηγορίες ανθυπερτασικών υπερέχουν ως προς το όφελος στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ. Για παράδειγμα, η μελέτη PROGRESS δεν ανέδειξε την ανωτερότητα της περindoπρίλης ως μονοθεραπεία για την πρόληψη της υποτροπής ισχαιμικού ΑΕΕ. Πράγματι, μόνο στην ομάδα η οποία ελάμβανε συνδυασμό περindoπρίλης και ινδαπαμίδης διαπιστώθηκε μείωση της εμφάνισης υποτροπής των ισχαιμικών ΑΕΕ<sup>20</sup>. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν δεδομένα, έως σήμερα, που να επιβεβαιώνουν ότι ο συνδυασμός περindoπρίλης με ινδαπαμίδη είναι πιο αποτελεσματικός από τη χρήση ινδαπαμίδης ως μονοθεραπεία. Έτσι, στη μελέτη PATS (Post-Stroke Anti-

hypertensive Treatment Study), η μείωση της αρτηριακής πίεσης με ινδαπαμίδη ως μονοθεραπεία ήταν 5/2 mmHg. Παρόμοια μικρή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης επετεύχθη και στη μελέτη PROGRESS με περindoπρίλη ως μονοθεραπεία<sup>21</sup>. Ωστόσο, η χορήγηση ινδαπαμίδης συνδυάστηκε με μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ, ενώ η χορήγηση περindoπρίλης, παρότι οδήγησε σε παρόμοια μείωση της αρτηριακής πίεσης, δεν συσχετίστηκε με ελάττωση του κινδύνου υποτροπής ΑΕΕ.

Η μελέτη PROGRESS δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της υποτροπής των ισχαιμικών ΑΕΕ ούτε των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη χορήγηση τελμισαρτάνης. Οι ερευνητές επισήμαναν περιορισμούς, όπως η σχετικά μικρή διάρκεια παρακολούθησης (2,5 έτη), και η χαμηλή συμμόρφωση (68% στην ομάδα της τελμισαρτάνης). Ωστόσο, σε μια εκ των υστέρων υποανάλυση διαπιστώθηκε ότι μετά την παρέλευση 6 μηνών, η τελμισαρτάνη μείωσε στατιστικά σημαντικά τον αριθμό των ισχαιμικών ΑΕΕ έναντι του εικονικού φαρμάκου (533 vs. 608, HR 0,88, 95% CI 0,78-0,99,  $p=0,042$ ) τονίζοντας την ανάγκη της μακροχρόνιας θεραπείας για την εμφάνιση οφέλους<sup>22</sup>.

Σε μία μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων μελετών με 108.286 ασθενείς με ΑΕΕ διαπιστώθηκε ότι οι αναστολείς του AT1 υποδοχέα της αγγειοτενσίνης έχουν όφελος συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ως προς την πρόληψη υποτροπής ΑΕΕ (OR 0,91, 95% CI 0,84-0,98). Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά σε σύγκριση με τη χορήγηση αναστολέων μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (0,93, 0,84-1,03) ή ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου (1,16, 0,91-1,48)<sup>23</sup>. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι όλες οι κύριες κατηγορίες των ανθυπερτασικών μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ. Ο βαθμός μείωσης της αρτηριακής πίεσης φαίνεται ότι παίζει σημαντικότερο ρόλο σε σύγκριση με την επιλογή συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκου.

### ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ

Στις πιο πρόσφατες αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές επισημαίνονται τα παρακάτω<sup>24</sup>:

1. Σε ενήλικες με ιστορικό υπέρτασης υπό θεραπεία, οι οποίοι υφίστανται ΑΕΕ ή ΤΙΑ, πρέπει να γίνεται επανέναρξη της ανθυπερτασικής αγωγής λίγες ημέρες μετά το συμβάν, έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.
2. Οι ανθυπερτασικοί παράγοντες με όφελος είναι

τα θειαζιδικά διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και οι συνδυασμοί θειαζιδικού διουρητικού με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

3. Σε ασθενείς που υπέστησαν ΑΕΕ ή ΤΙΑ και που δεν ελάμβαναν ανθυπερτασική θεραπεία και έχουν αποδεδειγμένα ΑΠ  $\geq 140/90$  mmHg πρέπει να γίνεται έναρξη ανθυπερτασικής αγωγής λίγες ημέρες μετά το συμβάν, έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ και των λοιπών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.
4. Η επιλογή της ανθυπερτασικής αγωγής πρέπει να εξατομικεύεται και να βασίζεται στις συννοσηρότητες του ασθενούς και τις ιδιότητες της κάθε κατηγορίας ανθυπερτασικών.
5. Σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι υφίστανται ΑΕΕ ή ΤΙΑ φαίνεται ότι αποτελεί λογικό στόχο η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα  $< 130/80$  mmHg.
6. Σε ασθενείς με κενотоπιώδες ΑΕΕ, συνιστάται η μείωση της συστολικής ΑΠ σε επίπεδα  $< 130$  mmHg.
7. Σε ασθενείς με ΑΕΕ ή ΤΙΑ που δεν ελάμβαναν ανθυπερτασική θεραπεία και έχουν συστολική ΑΠ  $< 140$  mmHg και διαστολική ΑΠ  $< 90$  mmHg, η χρησιμότητα έναρξης ανθυπερτασικής αγωγής δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα δεδομένα επιδημιολογικών μελετών επιβεβαιώθηκαν από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης που έδειξαν ότι η μείωση της ΑΠ μειώνει τον κίνδυνο ΑΕΕ και υποτροπών καθώς και τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ. Μεταξύ των κατηγοριών των ανθυπερτασικών παραγόντων δεν έχει αποσαφηνισθεί ποια είναι η βέλτιστη για την πρόληψη των ΑΕΕ. Η επαρκής ρύθμιση της ΑΠ είναι μείζονος σημασίας. Στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ τα δεδομένα που υποστηρίζουν την εντατικοποιημένη μείωση των επιπέδων της ΑΠ έναντι μιας λιγότερο επιθετικής στρατηγικής είναι περιορισμένα, ιδιαίτερα προκειμένου για ασθενείς με νόσο των μεγάλων αγγείων. Επίτευξη επιπέδων συστολικής ΑΠ μεταξύ 120 και 140 mmHg αποτελεί συνετή επιλογή. Η μελέτη ESH/CHL – SHOT (Stroke in Hypertension Optimal Treatment) διερευνά τρία διαφορετικά επίπεδα/στόχους της συστολικής ΑΠ σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ, και τα αποτελέσματά της αναμένονται με ενδιαφέρον<sup>25,26</sup>.

Ωστόσο, σε ασθενείς με νόσο των μικρών αγγείων (κενотоπιώδη έμφρακτα), η μείωση της συστολικής ΑΠ σε επίπεδα  $< 130$  mmHg αυξάνει το όφελος σύμφωνα με τα ευρήματα μιας μεγάλης μελέτης<sup>17</sup>. Παραμένει, επομένως, επιτακτική η ανάγκη για τη διενέργεια μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με το στόχο της ΑΠ στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ.

## SUMMARY

Milionis H, Makaritsis K

### Management of the arterial blood pressure in the chronic phase of the ischemic stroke

*Arterial Hypertension 2018; 27: 87-93.*

Elevated blood pressure (BP) is the strongest modifiable risk factor for first and recurrent stroke. Randomized clinical trials (RCTs) in the secondary prevention and their meta-analyses confirm that BP-reduction reduces the risk of recurrent stroke and major cardiovascular events in patients with a history of stroke. There is limited available data from RCTs supporting a strategy of intensified BP-lowering treatment over a less aggressive strategy, particularly for patients with large vessel disease. Generally, achieving systolic BP levels between 120 and 140 mmHg is a considered a prudent choice in the chronic phase of stroke, which is based on post-hoc analysis of intervention studies. In patients with small vessel disease (lacunar strokes), it is proposed to reduce systolic BP to levels  $< 130$  mmHg based on the findings of a large RCT. Consequently, large randomized trials to obtain high-quality data on BP targets in the secondary prevention of stroke are warranted.

Key-words: Blood pressure, ischemic stroke, chronic phase, secondary prevention.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388: 761-75.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
3. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62: 569-73.
4. Whelton PK, Carey RM. The 2017 Clinical Practice

- Guideline for High Blood Pressure. *JAMA* 2017; 318: 2073-4.
5. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 315-53.
  6. Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet* 1970; 1: 485-9.
  7. 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: 2741-8.
  8. Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009; 32: 1032-40.
  9. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, et al. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension* 2017; 69: 171-9.
  10. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Consistency of blood pressure control after ischemic stroke: prevalence and prognosis. *Stroke* 2014; 45: 1313-7.
  11. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, Carotid Endarterectomy Trialists C. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003; 34: 2583-90.
  12. Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, et al. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2007; 69: 2063-8.
  13. Turan TN, Lynn MJ, Nizam A, et al. Rationale, design, and implementation of aggressive risk factor management in the Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: e51-60.
  14. Xie X, Xu J, Gu H, et al. The J-curve Association between Systolic Blood Pressure and Clinical Outcomes in Ischemic Stroke or TIA: The BOSS Study. *Sci Rep* 2017; 7: 14023.
  15. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201-8.
  16. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011; 306: 2137-44.
  17. Group SPSS, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507-15.
  18. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 699-702.
  19. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
  20. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
  21. Group PC. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108: 710-7.
  22. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37.
  23. Lu GC, Cheng JW, Zhu KM, Ma XJ, Shen FM, Su DF. A systematic review of angiotensin receptor blockers in preventing stroke. *Stroke* 2009; 40: 3876-8.
  24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017.
  25. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *J Hypertens* 2014; 32: 1888-97.
  26. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens* 2016; 34: 393-6.
  27. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-26.