

Αρτηριακή Υπέρταση στην οξεία φάση ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου

**Μ. Μπατatzή
Χ. Σαββόπουλος
Ε. Καρλάφτη
Α. Χατζητόλιος**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γνωστό ότι τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν την τέταρτη αιτία θανάτου και την πρώτη αιτία αναπηρίας ηλικιωμένων στις ΗΠΑ, με το 85% αυτών να είναι ισχαιμικά. Η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου ΑΕΕ, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς που προσέρχονται στην οξεία φάση ΑΕΕ εμφανίζουν ΑΥ. Είναι σημαντικό για τον θεράποντα ιατρό στην οξεία φάση ισχαιμικού ΑΕΕ να κατανοήσει τον μηχανισμό βλάβης και να ρυθμίσει την ΑΠ, ώστε να αποφύγει την υποάρδρευση και υποξαιμία της πάσχουσας περιοχής. Η αιφνίδια μεγάλη μείωση της ΑΠ στη φάση αυτή μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα και να αυξήσει το νευρολογικό έλλειμμα. Η American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) προτείνει αγωγή σε ασθενείς που δεν θα υποβληθούν σε θρομβόλυση, όταν ΣΑΠ >220 ή/και ΔΑΠ >120 ή συνυπάρχουν καταστάσεις οξείας βλάβης οργάνου-στόχου. Αν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε θρομβόλυση, θα πρέπει να εφαρμοστεί αντιυπερτασική αγωγή αν ΣΑΠ >180 και/ή ΔΑΠ >105 mmHg. Οι κυριότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες ρύθμισης της ΑΠ στα επίπεδα που προαναφέρθηκαν είναι η Νικαρδιπίνη, η Λαβηταλόλη, η Εσμολόλη, το Νιτροπρωσσικό Νάτριο και η Φενολντοπάμη, δεδομένου ότι παρουσιάζουν ελεγχόμενη μεν αλλά ταχεία έναρξη δράσης, γρήγορο μεταβολισμό και ελάχιστες παρενέργειες όταν χορηγούνται ενδοφλέβια.

🔑 **Λέξεις-κλειδιά:** Αρτηριακή Υπέρταση, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, οξεία φάση ισχαιμικού ΑΕΕ, υποξαιμία, θρομβόλυση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου και την πρώτη αιτία αναπηρίας ηλικιωμένων στις ΗΠΑ¹. Οι κυριότερες μορφές της αγγειοεγκεφαλικής νόσου είναι το ισχαιμικό ΑΕΕ (σε ποσοστό 85%), η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία και η υπαραχνοειδής αιμορραγία.² Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου είναι αδιαμφισβήτητα η ΑΥ, σημαντικοί επίσης το κάπνισμα, η υπερχοληστερόλαια, η μεγάλη κατανάλωση οινοπνεύματος και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ), ενώ ολόένα και περισσότεροι νέοι παράγοντες, όπως η αναιμία, συνδέονται με την παθοφυσιολο-

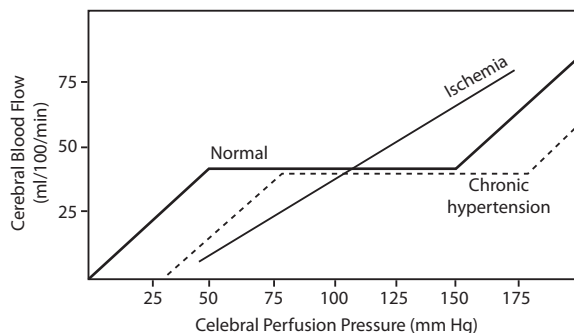
γία ΑΕΕ^{1,3-5}. Οι περισσότεροι ασθενείς που προσέρχονται στην οξεία φάση ΑΕΕ εμφανίζουν ΑΥ, και η επιθετική μείωση της ΑΠ μπορεί να επιδεινώσει την εγκεφαλική ισχαιμία⁶.

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΑΤΩΣΗ - ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Κύριο μέλημα είναι η αποφυγή υποξαιμίας και υποάρδρευσης της εγκεφαλικής περιοχής που πάσχει. Πίεση διήθησης του εγκεφάλου (cerebral perfusion pressure - CPP) ορίζεται ως η διαφορά της μέσης αρτηριακής πίεσης (mean arterial pressure - MAP) από την ενδοκράνια πίεση (intracranial pressure - ICP). Η φυσιολογική εγκεφαλική αιμα-

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Μπατatzή, MD, PHD, Στ. Κυριακίδου 1, Θεσσαλονίκη 546 36 • Τηλ: 6944295982 • Email: mpaltatzimaria@gmail.com



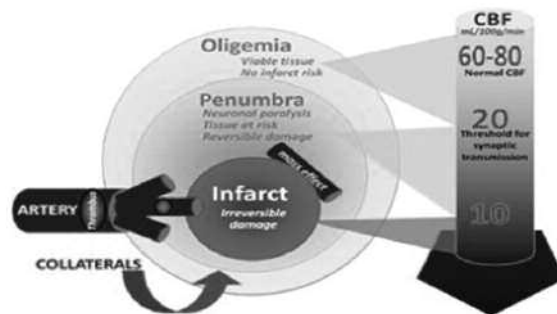
Σχήμα 1. Πίεση Διήθησης Εγκεφάλου σε νορμοτασικά άτομα, υπεртаσικούς ασθενείς και κατά την εγκεφαλική ισχαιμία⁸.

τική ροή (CBF) είναι περίπου 50 ml/100 g εγκεφαλικού ιστού το λεπτό και παραμένει σταθερή παρ' όλες τις μεταβολές της συστηματικής ΑΠ, όταν η CPP είναι μεταξύ 50 και 150 mmHg. Όταν η CPP μειωθεί κάτω από 50 mmHg, η εγκεφαλική αιματική ροή μειώνεται με γραμμικό τρόπο και όταν αυξηθεί πάνω από 150 mmHg, εμφανίζεται εγκεφαλικό οίδημα. Η χρόνια ΑΥ μετατοπίζει αυτήν την καμπύλη δεξιά. Η αυτορύθμιση καταργείται στο οξύ ΑΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας και η εγκεφαλική αιμάτωση σχετίζεται με γραμμικό τρόπο με τη CPP (Σχήμα 1)⁷.

Κατά την οξεία φάση, ο ιατρός θα πρέπει να στηρίζεται στη MAP και στην κλινική εξέταση. Σε ασθενείς που υποπτευόμαστε μειωμένη εγκεφαλική άρδρευση, χορηγούνται υγρά ενδοφλέβια και αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες⁸.

ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ

Κατά την οξεία απόφραξη ενός εγκεφαλικού αγγείου, εμφανίζονται δύο είδη βλάβης στους νευρώνες. Κεντρικά εμφανίζεται μη αναστρέψιμη νεκρωτική κυτταρική βλάβη και γύρω από αυτή μία περιφερική ισχαιμική ζώνη (Penumbra), όπου ο ιστός είναι βιώσιμος (νεκροβιωτική περιοχή) και η λειτουργική διαταραχή δυνητικά αναστρέψιμη, εάν η ισχαιμία αναστραφεί εγκαίρως. Ο ισχαιμικός εγκεφαλικός ιστός συνήθως εμφανίζει σημαντική υποάρδρευση (CBF < 10 ml/100 gr/min) και η penumbra εμφανίζει CBF περίπου 10-20 ml/100 gr/min. Με την πάροδο του χρόνου, εάν δεν αναστραφεί η ισχαιμία, μέρος της penumbra μεταπίπτει στον νεκρωτικό πυρήνα. Η penumbra περιστοιχίζεται από εγκεφαλικό ιστό σε κίνδυνο για ισχαιμία με καλοήγη ολιγαμία, CBF > 20 ml/100 gr/min (Εικόνα 1)⁹.



Εικόνα 1. Νεκρωτικός πυρήνας, ισχαιμικός penumbra, καλοήγη ολιγαμία⁹.

Η penumbra είναι ο στόχος όλων των θεραπευτικών ενεργειών στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ. Η περιοχή αυτή δεν είναι συνήθως ευδιάκριτη με την Αξονική Τομογραφία (Computed Tomography - CT), αλλά μπορεί να αναγνωριστεί με τη Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging - MRI). Η τυπική εικόνα είναι η ασυμβατότητα των diffusion-weighted images - DWI, που αντιπροσωπεύουν το κυτταροτοξικό οίδημα, την πρώτη εκδήλωση ισχαιμίας, στον νεκρωμένο πυρήνα του εμφράκτου με τις perfusion-weighted images - PWI, που αντιπροσωπεύουν την υποαιμάτωση στην ισχαιμική αλλά δυνητικά βιώσιμη penumbra. Μεγαλύτερη έκταση στην PWI σημαίνει μεγαλύτερο εύρος της penumbra, άρα και μεγαλύτερο προσδοκώμενο όφελος από τη θρομβόλυση. Πρόσφατα εξετάζεται εάν η MRI μπορεί να δώσει σαφείς πληροφορίες για την έναρξη του επεισοδίου, οπότε να διενεργείται θρομβόλυση και σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατό να καθοριστεί επακριβώς η έναρξη του επεισοδίου¹⁰⁻¹².

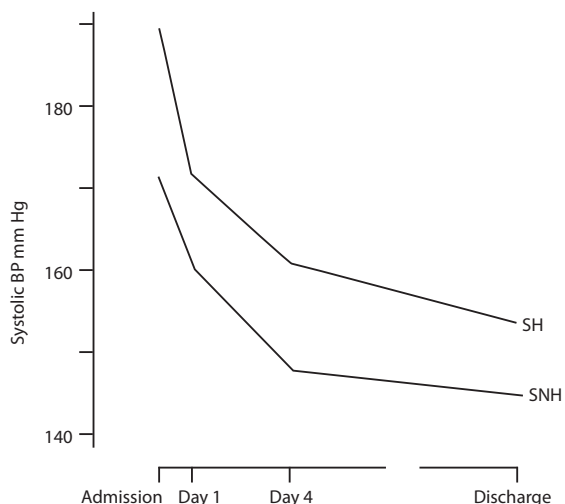
ΑΠ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΑΕΕ

Περισσότερο από το 80% των ασθενών που εμφανίζουν οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ εμφανίζει αυξημένη ΑΠ¹³. Φαίνεται ότι και χωρίς αντιμετώπιση η ΑΠ θα μειωθεί τις επόμενες 24 ώρες, καθότι αποτελεί αντιδραστική απάντηση του οργανισμού, ενώ η μείωση αυτή θα συνεχιστεί και για τις επόμενες 7 ημέρες (Σχήμα 2).

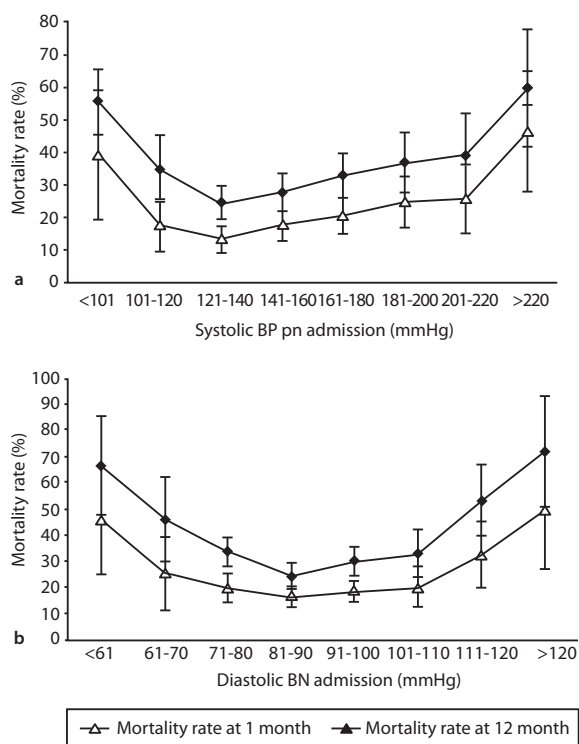
Τόσο η χαμηλή, όσο και η υψηλή ΣΑΠ και ΔΑΠ σχετίζονται ανεξάρτητα με πρώιμο ή όψιμο θάνατο ή αναπηρία (Σχήμα 3)¹⁵⁻¹⁹.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΠ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ/ΧΩΡΙΣ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ

Η ΑΗΑ/ΑΣΑ προτείνει αγωγή σε ασθενείς που δεν



Σχήμα 2. Μείωση ΑΠ από την εισαγωγή για 7 ημέρες¹⁴.



Σχήμα 3. Συσχέτιση ΣΑΠ και ΔΑΠ εισαγωγής με τη θνητότητα σε 1 και 12 μήνες¹⁸.

θα υποβληθούν σε θρομβόλυση, όταν ΣΑΠ >220 ή/και ΔΑΠ >120 ή συνυπάρχουν καταστάσεις οξείας βλάβης οργάνου-στόχου (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου - OEM, οξύ πνευμονικό οίδημα, διαχωριστικό ανεύρυσμα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια)²⁰. Γενικά, στην οξεία φάση (1η εβδομάδα), στόχος ΑΠ είναι η προοδευ-

τική εξατομικευμένη μείωση αυτής <15% την ημέρα, με μικρότερη μείωση σε προϋπάρχουσα ΑΥ, χωρίς εμφάνιση ορθοστατικών φαινομένων και υπότασης. Προτιμώνται φάρμακα που αποκλείουν το Σύστημα Ρενίνης Αγγειοτασίνης Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)²¹.

Όμως, η υψηλή ΣΑΠ σχετίζεται με κακή έκβαση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θρομβόλυση, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής του εμφράκτου, αλλά και τα ποσοστά θνητότητας και μειωμένης λειτουργικότητας στο διάστημα 3 μηνών από το επεισόδιο (Σχήμα 4)^{22,23}.

Αν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε θρομβόλυση (ενδοφλέβια ή ενδαρτηριακή) θα πρέπει να εφαρμοσθεί αντιπερτασική αγωγή σε ΣΑΠ >180 και/ή ΔΑΠ >105 mmHg²⁴⁻²⁷.

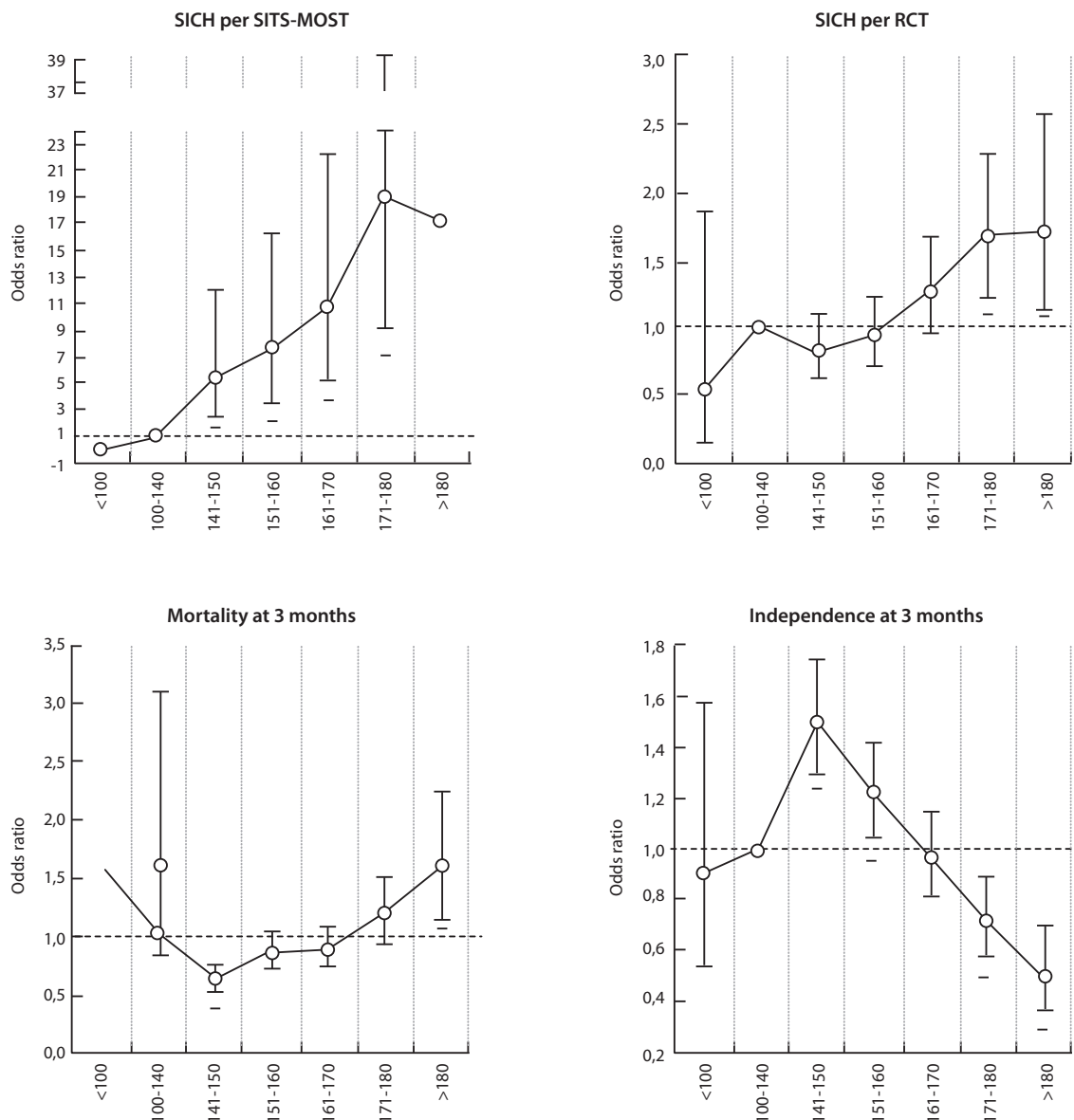
Η θρομβόλυση αποκλείεται σε ασθενείς με:

- Πρόσφατη χρήση αντιπηκτικών από του στόματος INR >1,80
- Χορήγηση ηπαρίνης τις προηγούμενες 48 ώρες
- Αιμοπετάλια <100.000 mm³
- Μεγάλη χειρουργική επέμβαση τις τελευταίες 14 ημέρες
- Αιμορραγία από το ΓΕΣ ή το ουροποιητικό τις προηγούμενες 21 ημέρες
- Πρόσφατο OEM
- Προηγούμενη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία
- Ταχέως βελτιούμενη ή ήπια νευρολογική εικόνα
- Αμυγές αισθητικό, αταξικό επεισόδιο (μικρά έμφρακτα στην έσω κάψα και παρεγκεφαλίδα και χωρίς προσδοκώμενο όφελος)
- Επιληπτικές κρίσεις στην έναρξη του επεισοδίου (φλοιικό έμφρακτο, πιθανή επιδείνωση κρίσεων)
- ΣΑΠ >180, ΔΑΠ >110 mmHg
- GLU >400 mg ή <50 mg/dl²⁰

Σύμφωνα με τις νεότερες οδηγίες της AHA/ASA 2013 μπορεί να χορηγηθεί θρομβόλυση σε συγκεκριμένες περιπτώσεις σε ασθενείς με έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Ταχέως βελτιούμενη ή ήπια νευρολογική εικόνα
- Εγκυμοσύνη
- Έναρξη επιληπτικών κρίσεων με υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία
- Μεγάλη χειρουργική επέμβαση τις τελευταίες 14 ημέρες
- Αιμορραγία από το ΓΕΣ ή το ουροποιητικό τις προηγούμενες 21 ημέρες
- Πρόσφατο OEM (εντός 3 μηνών)²⁸

Η θρομβόλυση εμφανίζει όφελος με μείωση της



Σχήμα 4. Συσχέτιση ΑΠ και επιπλοκών κατά τη θρομβόλυση.

θνητότητας και αναπηρίας στους 3-6 μήνες κατά 29%, εφόσον γίνει τις 3 πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αντίθετα, εάν η θρομβόλυση γίνει στις 6 πρώτες ώρες το όφελος είναι μικρότερο (19%) και στατιστικά σημαντική είναι η αύξηση θανατηφόρων και μη εγκεφαλικών αιμορραγιών²⁹⁻³³. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να εμφανίζουν μεγάλο νευρολογικό έλλειμμα, αλλά ΔΕΝ πρέπει:

- Να είναι άνω των 80 ετών
- Να εμφανίζουν βαρύ ΑΕΕ (National institutes of Health Stroke Scale- NIHSS>25)
- Να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή ασχέτως INR

– Να έχουν ιστορικό ΣΔ ή προηγηθέντος ισχαιμικού ΑΕΕ¹²

Ο ιδανικός φαρμακευτικός παράγοντας για τη ρύθμιση της ΑΠ στην οξεία φάση του ΑΕΕ, θα πρέπει να είναι ταχέως δρών, γρήγορα μεταβολιζόμενος, συνδεδεμένος με μικρή 24ωρη μεταβλητότητα της ΑΠ και με τις ελάχιστες δυνατές παρενέργειες. Κυριότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες με τις προαναφερόμενες ιδιότητες είναι η Νι-καρδιπίνη, η Λαβηταλόλη, η Εσμολόλη, η Φενολντοπάμη και το Νιτροπροσοϊκό Νάτριο^{8,34-37}.

SUMMARY

Baltatzis M, Savvopoulos Ch, Karlafti H, Xatzitolios A

Arterial Hypertension in acute ischemic stroke

Arterial Hypertension 2018; 27: 113-118.

Acute cerebrovascular diseases are the fourth leading cause of death and the leading cause of adult disability in USA, 85% of them being ischemic (IS). Hypertension (HT) is one of the most important risk factors for IS and IS frequently presents with HT, but aggressive treatment of HT can compromise collateral perfusion of the ischemic penumbra. American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) recommends the systemic blood pressure should not be treated unless systolic pressure exceeds 220 mmHg and/or diastolic pressure exceeds 120 mmHg, unless acute target organ damage exists. In those patients who will receive thrombolysis, blood pressure target should be SBP <180 mmHg and /or DBP <105 mmHg, since excessively high blood pressure is associated with intracerebral hemorrhage. Specific drug therapy should be labetalol, nicardipine, esmolol, nitroprusside, felodopam.

Key-words: PHypertension, stroke, acute ischemic stroke, perfusion, thrombolysis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rosamound W. Heart disease and stroke statistics 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117(4): e25-e146.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the AHA/ASA. *Stroke* 2015; 46(10): 3020-35.
- Bansal S, Sangha KS, Khatri P. Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13(1): 10.1007/s40256-013-0007-6.
- Kotsaftis P, Ntaios G, Savopoulos C, et al. Trend in incidence of cardiovascular risk factors in elderly and over-aged stroke patients between 2003 and 2007 in Greece. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50(3): e31-5.
- Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, et al. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *Int J Cardiol* 2015; 186: 117-24.
- Hocker S, Morales-Vidal S, Schneck MJ. Management of arterial blood pressure in acute ischemic and hemorrhagic stroke. *Neurol Clin* 2010; 28(4): 863-86.
- Owens WB. Blood pressure control in acute cerebrovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(3): 205-11.
- Rose JC, Mayer SA. Optimizing blood pressure in neurologic emergencies. *Neurocrit Care* 2004; 1(3): 287-299.
- El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, et al. Imaging of Acute Ischemic Stroke. *Eur Neurol* 2014; 72: 309-316.
- Ebinger M, Galinovic I, Rozanski M, et al. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: a reliable tissue clock? *Stroke* 2010; 41(2): 250-5.
- Breuer L, Köhrmann M. Treatment for ischaemic stroke within an unknown time window: how much imaging do we need? *Eur J Neurol* 2011; 18(7): 933-4.
- Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011; 10(11): 978-86.
- Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, et al. IST Collaborative Group Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33(5): 1315-20.
- Britton M, Carlsson A, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986 Sep-Oct; 17(5): 861-4.
- Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. Blood pressure course in acute ischaemic stroke in relation to stroke subtype. *Blood Press Monit* 2004; 9(3): 107-14.
- Castillo J, Leira R, Garcia MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35(2): 520-6.
- Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, et al. IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33(5): 1315-20.
- Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med* 2004; 255(2): 257-65.
- Kakaletsis N, Ntaios G, Milionis H, et al. Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2015; 10(7): 1000-7.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007; 38(5): 1655-1711.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34(7): 1699-703.
- Lansberg MG, Albers GW, Wijman CAC. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of Risk Factors. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 1-10.

23. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. SITS Investigators. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 2009; 40(7): 2442-9.
24. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 236-246.
25. Marzan AS, Hungerbühler HJ, Studer A, et al. Feasibility and safety of norepinephrine induced arterial hypertension in acute ischemic stroke. *Neurology* 2004; 62: 1193-1195.
26. Stead LG, Bellolio F, Gilmore RM, et al. Pharmacologic elevation of blood pressure for acute brain ischemia. *Neurocrit Care* 2008; 8: 259-261.
27. Papanagiotou P, Ntaios G, Papavasileiou V, et al. Recommendations for Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Clinical Guide by the Hellenic Stroke Organization. *Clin Neuroradiol* 2018; 28(1): 145-151.
28. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3): 870-947.
29. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
30. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695-1703.
31. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 6: 363(9411): 768-74.
32. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. SITS-MOST investigators Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 27; 369(9558): 275-82.
33. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 25; 359 (13): 1317-29.
34. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000; 118: 214-227.
35. Gray RJ. Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short acting beta adrenergic blocke. *Chest* 1988; 93: 398-403.
36. Weiss MH, Spence J, Apuzzo ML, et al. Influence of nitroprusside on cerebral pressure autoregulation. *Neurosurgery* 1979; 4: 56-59.
37. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, et al. No Association Observed Between Blood Pressure Variability During the Acute Phase of Ischemic Stroke and In-Hospital Outcomes. *Am J Hypertens* 2016; 29(7): 841-6.