

## Αρτηριακή υπέρταση και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Α.Ι. Χατζητόλιος

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) είναι η τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου και η κύρια αιτία σοβαρής αναπηρίας. Εκτός από την άμεση βλάβη του ασθενούς και του περιβάλλοντός του προκαλούν και σημαντικότερη κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση. Ιδιαίτερη σημασία έχει η αναγνώριση των παραγόντων που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ή υποτροπή ΑΕΕ, καθώς και της αντιμετώπισής τους στα πλαίσια της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης. Η μεγάλη ηλικία αποτελεί το σημαντικότερο μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για τα ΑΕΕ, ενώ η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) τον ισχυρότερο τροποποιήσιμο παράγοντα, αφού απαντάται περίπου στο 70% όλων των περιπτώσεων όπως έχει αποδειχθεί από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (Framingham, Rochester, PROCAM). Εξάλλου η επίπτωση των ΑΕΕ αυξάνεται ανάλογα τόσο με τη ΣΑΠ όσο και τη ΔΑΠ κατά τρόπο γραμμικό, συνεχή και ανεξάρτητο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών θεραπευτικής παρέμβασης σε επίπεδο πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση εκδήλωσης ή υποτροπής ΑΕΕ, της τάξεως του 40% μετά συστηματική θεραπεία της ΑΥ (SHEP, Syst-Eur, HOT, μετα-αναλύσεις Prospective Studies Collaboration και INDANA). Η αντιμετώπιση της ΑΥ στους ασθενείς με ΑΕΕ εμφανίζει ιδιαιτερότητες. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες στο οξύ ΑΕΕ η ΑΥ αντιμετωπίζεται έως την 3η ημέρα, μόνο όταν υπερβεί συγκεκριμένα υψηλά όρια (200/110 mmHg), ενώ αποφεύγεται ταχεία πτώση της ΑΠ < 160/90 mmHg που δυνατόν να προκαλέσει κρίσιμη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Στη συνέχεια 1-2 εβδομάδες μετά το επεισόδιο επιδιώκεται προοδευτικά η μείωση της ΑΠ στο φυσιολογικό με αυστηρότερη ρύθμιση 120/65 < ΑΠ < 130/85 mmHg σε ειδικές ομάδες ασθενών (διαβητικοί, καρδιοπαθείς, νεφροπαθείς), ενώ αποφεύγονται οι μεγάλες απότομες πτώσεις της ΑΠ και τα ορθοστατικά φαινόμενα λόγω κινδύνου θρομβωτικού ΑΕΕ. Πρόσφατα ευρεία έρευνα γίνεται σχετικά με τυχόν πλεονεκτήματα πέραν του αντιυπερτασικού τους αποτελέσματος νεοτέρων αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως οι ανταγωνιστές ασβεστίου (NORDIL), κυρίως όμως οι α-MEA και οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II (αν και άλλες μελέτες αμφισβητούν την υπεροχή αυτή έναντι συμβατικής αγωγής, INSIGHT, ALLHAT). Η μεγαλύτερη μείωση των ΑΕΕ αλλά και η ευνοϊκή επίδραση στη γνωσιακή λειτουργία που παρατηρήθηκε σε μεγάλες μελέτες αποδίδεται στην προστατευτική δράση των φαρμάκων αυτών ενάντια στις επιβλαβείς επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II, εκτός από τα αγγεία και στους νευρώνες του εγκεφάλου (τοπικό σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, μέγεθος εστιακής βλάβης, νευρωνική αναγέννηση), αλλά και στην καρδιά (HOPE, STOP-2 και PROGRESS με α-MEA, LIFE, SCOPE και ACCESS με ανταγωνιστές της ΑII). Επιμέρους αποτελέσματα των μελετών αυτών έδειξαν ότι η αγωγή με τα συγκεκριμένα φάρμακα προκαλεί όφελος από πλε-

Α' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική ΑΠΘ  
Τμήμα Αγγειακών παθήσεων &  
Υπέρτασης – Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

ράς δευτερογενούς πρόληψης εκτός από τους υπερτασικούς ακόμη και σε νορμοτασικούς ασθενείς, βελτιώνει την πρόγνωση των υπερηλικών χωρίς να επιβαρύνει τη γνωσιακή τους λειτουργία, ενώ είναι δυνατή η ασφαλής χορήγησή τους και σε πρώιμο στάδιο μετά το ΑΕΕ (τις 3 πρώτες ημέρες) με βελτίωση μάλιστα της κινητικής και λειτουργικής ικανότητας.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν τη συνηθέστερη εκδήλωση της εγκεφαλοαγγειακής νόσου, όντας η τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου στις δυτικές χώρες (10-14%, ενώ στην Ελλάδα έως 20%), μετά τις παθήσεις της καρδιάς και τον καρκίνο, και η συνηθέστερη αιτία βαριάς αναπηρίας. Εκτός από την άμεση βλάβη του ασθενούς και του περιβάλλοντός του προκαλούν και σημαντικότερη κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση (κόστος νοσηλείας διπλάσιο αυτού της στεφανιαίας νόσου, στην Ελλάδα 176 εκατομμύρια Ευρώ ετησίως), ενώ μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κατάλληλες και αποτελεσματικές φαρμακευτικές δυνατότητες για την αντιμετώπισή τους. Το 25-30% των ασθενών που υπέστησαν ΑΕΕ θα πεθάνουν εντός έτους, ενώ περισσότεροι από το 1/3 των ασθενών θα εμφανίσουν νέο και συχνά βαρύτερο ΑΕΕ. Ιδιαίτερη σημασία ως εκ των ανωτέρω αποκτά η αναγνώριση των παραγόντων που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ή υποτροπή ΑΕΕ, καθώς και της αντιμετώπισής τους στα πλαίσια της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης. Τα ισχαιμικά επεισόδια αποτελούν το 80% περίπου του συνόλου των ΑΕΕ και οφείλονται σε στενωτική ή αποφρακτική βλάβη ενός εγκεφαλικού αγγείου σε έδαφος αθηροσκληρωτικής εξεργασίας ή σε εμβολή (~20%) θρόμβου από την καρδιά, το αορτικό τόξο και τα μεγάλα αγγεία του τραχήλου ή σε βλάβη-λιπουαλίωση μικρών εν τω βάθει αγγείων (κενοχωριώδη-lacunar εμφρακτα). Αναστρέψιμη διαταραχή της αιματικής ροής στον εγκέφαλο, οδηγεί σε παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΠΙΕ ~20% των ισχαιμικών) που αποτελούν ειδική κατηγορία των ισχαιμικών ΑΕΕ και στα οποία, σε αντίθεση με τα μόνιμα ΑΕΕ όπου καταλείπεται μόνιμη νευρολογική βλάβη, η εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία υποχωρεί μέσα στις πρώτες 24 ώρες. Τα αιμορραγικά ΑΕΕ διακρίνονται σε ενδοεγκεφαλική και υπαραχνοειδή αιμορραγία, αποτελούν περίπου το 20% των ΑΕΕ και οφείλονται σε λέπτυνση, ανευρυσματοειδή διάταση και ρήξη του τοιχώματος των μικρών αγγείων. Ανεξαρτήτως υποτύπου, στην

παθογένεια των ΑΕΕ η αθηρωμάτωση κατέχει κεντρικό ρόλο, κατά συνέπεια δε και οι παράγοντες που την προάγουν. Οι προδιαθεσικοί αυτοί παράγοντες κινδύνου των ΑΕΕ περιλαμβάνουν μη τροποποιήσιμους (ηλικία, φύλο, εθνικότητα, οικογενειακό ιστορικό) με σημαντικότερο τη μεγάλη ηλικία και τροποποιήσιμους (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, καρδιακές παθήσεις, στένωση των καρωτίδων, προηγηθέντα ΠΙΕ, υπερομοκυστεϊναιμία, κ.ά) με σημαντικότερο την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ)<sup>1-3</sup>.

## ΣΧΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΑΕΕ

Όπως είναι γνωστό η ΑΥ λόγω της συστηματικής επίδρασής της στα αγγεία, έχει ως συνέπεια διάφορες επιπλοκές από τα λεγόμενα όργανα-στόχους μεταξύ των οποίων και ο εγκέφαλος. Έχει μάλιστα αποδειχθεί ότι η υπέρταση αποτελεί στη μέση και μεγάλη ηλικία τον κυρίαρχο παράγοντα κινδύνου τόσο για τα ισχαιμικά όσο και για τα αιμορραγικά ΑΕΕ (έως 70% συνολικά, ενώ περίπου 80% σε αιμορραγικά), εν αντιθέσει με το έμφραγμα του μυοκαρδίου στο οποίο πρωταρχικό ρόλο διαδραματίζει η υπερχοληστερόλαια. Έτσι σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών (Framingham, MRFIT, PROCAM, κ.ά) η ΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ 7 φορές και τον κίνδυνο θανάτου από ΑΕΕ 6 φορές, ενώ από στεφανιαία νόσο 3 φορές. Εξάλλου ακόμη και μικρές αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) πάνω από το φυσιολογικό μπορούν να αυξήσουν υπερβολικά τον κίνδυνο για ΑΕΕ. Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι ασθενής με ΣΑΠ 170 mmHg εμφανίζει 84% μεγαλύτερο κίνδυνο για ΑΕΕ απ' ότι κάποιος με ΣΑΠ <140 mmHg<sup>4,5</sup>.

Η μεγαλύτερη σχέση ΑΥ με τα ΑΕΕ συγκριτικά με τη ΣΝ, όπως προκύπτει και από το μεγαλύτερο όφελος (40% έναντι μόλις 14%) που παρατηρήθηκε στις μελέτες θεραπευτικής παρέμβασης της ΑΥ δυνατόν να αποδοθεί στο ότι τα ΑΕΕ είναι συχνότερα στους ηλικιωμένους στους οποίους και η συχνότητα της ΑΥ είναι πολύ μεγαλύτερη, καθώς και στο αθροιστικό όφελος που προκύπτει για τα ΑΕΕ από την σύγχρονη μείωση με την αγωγή της ΣΝ, άλλων καρδιακών παθήσεων και της αθηροσκληρυνσης-αθηροθρόμβωσης των μεγάλων αγγείων. Αντίθετα το μικρότερο όφελος που παρατηρήθηκε με την αντιυπερτασική αγωγή στη ΣΝ δυνατόν να αποδοθεί στην πολυπαραγοντική φύση της

ΣΝ, που συσχετίζεται στενότερα απ' ότι τα ΑΕΕ με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου (υπερχοληστερολαιμία, κάπνισμα, υπερχολερυθρία αριστεράς κοιλίας, ταχυκαρδία), καθώς και στην μεγαλύτερη επίπτωση στη ΣΝ ανεπιθυμητών ενεργειών της αντι-υπερτασικής αγωγής που εξουδετερώνουν εν μέρει το προκύπτον όφελος (ηλεκτρολυτικές διαταραχές, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη)<sup>6-8</sup>.

Η επίπτωση των ΑΕΕ αυξάνεται ανάλογα με τη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ κατά τρόπο γραμμικό, συνεχή και ανεξάρτητο. Έτσι στοιχεία από τη μελέτη Framingham έδειξαν, ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ στα υπερτασικά άτομα ήταν 1,9 σε σύγκριση με τα νορμοτασικά και ότι το 60% των ΑΕΕ στους υπερτασικούς ανήκαν στην κατηγορία των αθηροθρομβωτικών εμφράκτων. Επίσης, ότι ακόμη και αυξήσεις της ΑΠ στα όρια της υψηλής φυσιολογικής ΑΠ, δηλαδή ΣΑΠ από 130 σε 139 mmHg και ΔΑΠ από 85 σε 89 mmHg συνδέονται με αύξηση του συνολικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένου του ΑΕΕ, κατά 2,5 φορές, παρατήρηση με ιδιαίτερη σημασία δεδομένου ότι πάνω από το ήμισυ όλων των ΑΕΕ σημειώνονται σε άτομα που είναι νορμοτασικά ή έχουν ήπια υπέρταση. Τέλος, ότι η αυξημένη ΑΠ των μεσηλίων αυξάνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ στα ηλικιωμένα άτομα<sup>9-11</sup>. Επίσης στη μελέτη του Rochester<sup>12</sup> η υπέρταση βρέθηκε να ενέχει τετραπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ ενώ στη μελέτη PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study)<sup>13</sup> η επίπτωση ΑΕΕ βρέθηκε 2,4 φορές υψηλότερη σε άτομα με ιστορικό υπέρτασης.

Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται από την διεθνή βιβλιογραφία στη συσχέτιση των ΑΕΕ με τη συστολική υπέρταση, δεδομένης της σημασίας που αποκτά με την δυσανάλογη αύξησή της η ΣΑΠ σε σχέση με τη ΔΑΠ μετά τη μέση ηλικία. Η αυξημένη ΣΑΠ έχει αποδειχθεί, ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, είτε συνοδεύεται από αύξηση της ΔΑΠ, είτε εμφανίζεται ως μεμονωμένη συστολική υπέρταση ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα. Έτσι μεμονωμένη αύξηση της ΣΑΠ ακόμη και κατά 10-14 mmHg αυξάνει το σχετικό κίνδυνο ΑΕΕ έως και 40%, ενώ γενικά υπολογίζεται ότι σε ηλικιωμένους με μεμονωμένη συστολική υπέρταση η επίπτωση του ΑΕΕ είναι 2-4 φορές μεγαλύτερη απ' ότι σε νορμοτασικούς<sup>14-17</sup>. Στη μελέτη PROCAM<sup>13</sup> διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της επίπτωσης των ΑΕΕ ανάλογα με τα επίπεδα της ΣΑΠ. Έτσι άτομα με ΣΑΠ >140 mmHg παρουσίασαν 5πλάσιο κίνδυνο συγκριτικά με τα άτομα που είχαν

ΣΑΠ<120 mmHg, ενώ ακόμη και τα άτομα που σύμφωνα με τις οδηγίες της WHO είχαν ΣΑΠ μέσα στα αποδεκτά όρια των 121-140 mmHg παρουσίασαν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Συσχέτιση της αυξημένης ΣΑΠ, αλλά ακόμη και της υψηλής φυσιολογικής ΣΑΠ διαπιστώνεται και από τα στοιχεία της Αμερικανικής Εθνικής Επιθεώρησης Υγείας και Τροφίμων (National Health and Nutrition Survey)<sup>18</sup>. Αλλά και σε ότι αφορά τη ΔΑΠ, υπολογίζεται ότι για κάθε αύξηση αυτής κατά 7,5 mmHg, ο κίνδυνος για ΑΕΕ διπλασιάζεται και στα δύο φύλα. Επιβεβαίωση της ιδιαίτερης σχέσης της ΔΑΠ με τα ΑΕΕ σε σχέση και με τη συγκριτικά μικρότερη σημασία της ΔΑΠ στην πρόκληση στεφανιαίων συμβαμάτων, έχουμε σε συγκριτική μεταανάλυση 14 μελετών η οποία έδειξε ότι ενώ η μείωση της ΔΑΠ κατά 5-6 mmHg προκαλεί μείωση των μη θανατηφόρων ΑΕΕ κατά 42%, η μείωση των θανατηφόρων και μη στεφανιαίων επεισοδίων έφτασε μόλις το 14%<sup>19,20</sup>. Αντίθετα με τη ΣΑΠ η σημασία της σχέσης μεταξύ της ΔΑΠ και του κινδύνου ΑΕΕ εξασθενεί με την αύξηση της ηλικίας, λόγω της γνωστής αύξησης της διαφορικής πίεσης (Pulse Pressure, ΣΑΠ μείον ΔΑΠ) στους ηλικιωμένους, ενώ ιδιαίτερη σημασία σ' αυτούς αποκτά και η μεμονωμένη ΣΑΠ. Έτσι στη μεταανάλυση Prospective Studies Collaboration ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης ΑΕΕ για τις ομάδες ηλικιών <45, 45-64 και >64 ετών υπολογίστηκε, ότι ανάλογα με την αύξηση των τιμών της ΔΑΠ αυξάνεται έως το δεκαπλάσιο σε άτομα <45 ετών, λιγότερο, δηλαδή έως το πενταπλάσιο, σε άτομα 45-64 ετών και μόνο έως το διπλάσιο σε άτομα >64 ετών<sup>21,22</sup>.

Η σημασία της υπέρτασης ως παράγοντα κινδύνου αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ΑΕΕ, αποδεικνύεται και αντίστροφα από τη σημαντική μείωση τόσο των αιμορραγικών όσο και των ισχαιμικών ΑΕΕ, που παρατηρήθηκε με τη συστηματική θεραπεία της ΑΥ και τις προόδους στη θεραπεία αυτή κατά τα τελευταία χρόνια, αλλά και με την αγωγή υγείας του πληθυσμού για τη μείωση της πρόσληψης άλατος και αλκοόλ, τη διακοπή του καπνίσματος και την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Την αποτελεσματικότητα των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων εκτός από τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις κατέγραψαν και μελέτες όπως η TONE (Trial Of Non-pharmacologic interventions in the Elderly) ή η μελέτη Trial of Modest Salt Restriction of Older People<sup>23-25</sup>.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΟΞΥ ΑΕΕ

Η αντιμετώπιση της ΑΥ στους ασθενείς με ΑΕΕ εμφανίζει ιδιαιτερότητες. Έτσι ενώ στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εξαρχής επιδιώκεται η ρύθμιση της ΑΠ στα φυσιολογικά επίπεδα, στο οξύ ΑΕΕ η ΑΥ αντιμετωπίζεται στην μεν υπεροξεία φάση μόνο όταν υπερβεί συγκεκριμένα υψηλά όρια, στη συνέχεια δε επιδιώκεται προοδευτικά η βαθμιαία μείωσή της στο φυσιολογικό. Μία αντιδραστική αύξηση της ΑΠ παρουσιάζεται συχνά αμέσως μετά την εκδήλωση του ΑΕΕ, η οποία είναι αναγκαία για την καλύτερη αιμάτωση των στενωμένων αγγείων και της παράπλευρης κυκλοφορίας και την αποκατάσταση της αιματικής ροής στην κρίσιμη για την έκταση της βλάβης ισχαιμύσα γύρω από το έμφρακτο «λυκοφωτική» περιοχή (penumbra). Η αρχική αυτή αύξηση της ΑΠ που είναι εντονότερη στους υπερτασικούς απ' ότι στους νορμοτασικούς δυνατόν να μειώνεται αυτόματα τις επόμενες ημέρες. Η παροδική αντιδραστική αυτή αύξηση της ΑΠ συμβαίνει διότι λόγω κατάργησης της εγκεφαλικής αυτορρυθμικής στην περιοχή του εμφράκτου, επέρχεται άμεση εξάρτηση της αιμάτωσης από το επίπεδο της συστηματικής ΑΠ. Φυσιολογικά η εγκεφαλική αιματική ροή (55 ml/100g/min) είναι σταθερή σε ένα επίπεδο μέσης ΑΠ 60-140 mmHg (μετατοπιζόμενο προς τα άνω στους υπερτασικούς, έως 180 mmHg), επίπεδο που ως εκ τούτου πρέπει να υπερβαίνει η συστηματική ΑΠ, ώστε να αποφευχθεί επέκταση της εγκεφαλικής βλάβης στην υπεροξεία φάση του ΑΕΕ.

Λόγω της απουσίας σχετικών μελετών δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για την ιδανική αντιμετώπιση της ΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ. Γενικά η Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης (AHA) συστήνει στην υπεροξεία φάση του ΑΕΕ (έως την 3<sup>η</sup> ημέρα από το επεισόδιο) μείωση της ΑΠ όταν η ΑΠ υπερβαίνει τα 220/120 mmHg, ενώ στην Ευρώπη η European Stroke Initiative (EUSI) καθώς και η Γερμανική Εταιρεία Υπέρτασης συστήνουν μείωση της ΑΠ όταν τα επίπεδά της υπερβαίνουν τα 200/110 mmHg. Η μείωση της ΑΠ μάλιστα πρέπει να είναι βραδεία με στόχο επίπεδα όχι <160/90 mmHg ενώ επιθυμητά είναι τα επίπεδα ΑΠ 160-180/90-110 mmHg ανάλογα με την ύπαρξη ή μη ιστορικού ΑΥ. Αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις των καρωτίδων ή αποφράξεις πρέπει να αποκλείονται πριν από την έναρξη της αντιυπερτασικής θεραπείας στη φάση αυτή. Ωστόσο η ΑΠ πρέπει να μειώνεται περισσότερο στα αιμορραγι-

κά ΑΕΕ ή εφόσον αυτό απαιτείται από συνυπάρχουσες οξείες καρδιακές καταστάσεις (ΟΕΜ, καρδιακή ανεπάρκεια), διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) και οξεία υπερτασική εγκεφαλοπάθεια. Παρουσία τιμών ΑΠ >185/110 mmHg κατά το επεισόδιο αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση θρομβολυτικής αγωγής. Βασικά όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης επιλογής ενδείκνυνται, εφόσον τηρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις, αποφεύγεται για παράδειγμα η χορήγηση νιφεδιπίνης υπογλωσσίως λόγω της απότομης πτώσης της ΑΠ που μπορεί να προκαλέσει, ενώ συνιστώνται φάρμακα με ομαλή έναρξη δράσης. Η αρχική δοσολογία πρέπει να είναι χαμηλή διότι μία ταχεία πτώση της ΑΠ (>25%) δυνατόν να προκαλέσει κρίσιμη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής στην περιοχή του εμφράκτου και ως εκ τούτου επέκτασή του. Σε επείγουσες καταστάσεις ως δόκιμα φάρμακα αναφέρονται μεταξύ άλλων ανάλογα και με τις επιμέρους αντενδείξεις, από το στόμα η χορήγηση του α-MEA καπτοπρίλης (6,25-12,5 mg υπογλωσσίως) ενώ ενδοφλεβίως η χορήγηση του α/β- αναστολέα λαβηταλόλης (20-80 mg bolus ή 2 mg/min σε στάγδην έγχυση), του κεντρικού συμπαθηολυτικού κλονιδίνης (4 amp των 0,15 mg/1ml σε 500ml ορού στάγδην σε ροή 20 σταγόνες/λεπτό, δηλ. σε 8 περιόδους ώρες ή υποδορίως ή ενδομυϊκώς 0,075-0,15 mg ανά 3-5 ώρες) ή και των αγγειοδιασταλτικών νιτρογλυκερίνης (5-100 μg/kg/min) και νιτροπρωσικού (0,25-10 μg/kg/min), υπό συνεχή παρακολούθηση της ΑΠ. Μέτρια ΑΥ (160-179/105-114 mmHg) θεραπεύεται το πρώτον 1-2 εβδομάδες μετά το επεισόδιο με στόχο την προοδευτική μείωση στο φυσιολογικό (<140/90 mmHg ή <130/85 mmHg σε ΣΔ, νεφροπάθεια και καρδιαγγειακό ιστορικό) (Πίν. 1)<sup>26-30</sup>. Η επιλογή της κατάλληλης αγωγής περιλαμβάνει 24ωρη διατήρηση φυσιολογικών τιμών ΑΠ, με έμφαση τις πρώτες προϋπάρχουσες ώρες μετά την έγερση από τον ύπνο (ή και μετά τον μεσημεριανό ύπνο), λόγω της γνωστής απότομης κιρκάδιας αύξησης της ΑΠ που ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακών συμβαμάτων και ΑΕΕ. Επίσης πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική μείωση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου που δυνατόν να συνεπάγεται κίνδυνο θρομβωτικού επεισοδίου στους υπερτασικούς ασθενείς<sup>31-33</sup>.

Τις παραπάνω γενικές αρχές ακολουθούμε και εμείς στην κλινική μας με τη διαφορά ότι «ανεχόμαστε» λιγότερο υψηλές τιμές ΑΠ, πρακτική που φαίνεται ότι ακολουθείται και γενικότερα στη

**Πίνακας 1.** Αντιυπερτασική θεραπεία στην οξεία φάση του ΑΕΕ. Συστάσεις της European Stroke Initiative σε συνδυασμό με της Γερμανικής Εταιρείας Υπέρτασης (Έκδοση 2000)

- Γενικά δεν απαιτείται παρέμβαση μείωσης των υψηλών τιμών ΑΠ.
- Η ΑΠ αρχικά μειώνεται μόνο όταν διατηρείται τις πρώτες 2-3 ημέρες  $>200/110$  mmHg. Μειώνεται περισσότερο στη αιμορραγία ΑΕΕ ή εφόσον συνυπάρχουν οξείες καρδιακές καταστάσεις, ΟΝΑ ή υπερτασική εγκεφ/πάθεια.
- Σε επείγουσες καταστάσεις χορήγηση κλονιδίνης iv στάγδην.
- Η μείωση της ΑΠ πρέπει να είναι βραδεία με χαμηλές δόσεις αντιυπερτασικών και όχι  $<160/90$  mmHg. Επιθυμητά επίπεδα  $160-180/90-100$  mmHg ανάλογα με την ύπαρξη ή μη ιστορικού ΑΥ.
- Αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις ή αποφράξεις των καρωτίδων συνεκτιμώνται πριν την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής (Doppler ECHO).
- Μέτρια ΑΥ ( $160-179/105-114$  mmHg) θεραπεύεται το πρώτον 1-2 εβδομάδες μετά το επεισόδιο. Στόχος προοδευτική μείωση στο φυσιολογικό ( $<140/90$  ή  $<130/85$  mmHg σε ΣΔ, νεφροπάθεια και καρδιαγγειακό ιστορικό).
- Αποφυγή ορθοστατικών φαινομένων.
- Σε ΣΑΠ  $<120$  mmHg αύξηση ΑΠ με αύξηση του ενδαγγειακού όγκου και κατά περίπτωση χορήγηση νορεπινεφρίνης.

χώρα μας. Έτσι παρέμβαση για ελάττωση της ΑΠ έως την 3<sup>η</sup> ημέρα επιχειρείται εφόσον η ΑΠ εμμένει σε επίπεδα  $\geq 165/100$  mmHg σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΑΥ και  $\geq 185/110$  mmHg σε ασθενείς με ιστορικό ΑΥ<sup>34</sup>.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΕΕ

Στην πρωτογενή πρόληψη των ΑΕΕ που αφορά περίπου στο 70% όλων των ΑΕΕ (50% από τα οποία σε άτομα  $>75$  ετών), η σημασία της αποτελεσματικής αντιμετώπισης της ΑΥ είναι αναμφισβήτητη. Όπως έχει αποδειχθεί από καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες αντιυπερτασική αγωγή κατά μέσο όρο 2-5 ετών οδηγεί σε μείωση των θανατηφόρων και μη ΑΕΕ κατά 40%.

Η μείωση της επίπτωσης των ΑΕΕ με την αντιυπερτασική θεραπεία τεκμηριώθηκε σε μεγάλες κλινικές μελέτες παρέμβασης. Η πρωτογενής αυτή πρόληψη αποδείχθηκε ακόμη και με την αγωγή της ήπιας υπέρτασης στη μελέτη MRC (Medical Research Council Trial of treatment of mild hypertension)<sup>35</sup> με προπρανολόλη και θειαζιδικό διουρητικό, στη μελέτη CAPPP (Captopril Preven-

tion Project)<sup>36</sup> και στη μελέτη HOT (Hypertension Optimal Treatment)<sup>37</sup> με φελοδιπίνη. Επίσης αποδείχθηκε στους ηλικιωμένους στη μελέτη EWPHE (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial)<sup>38</sup> με διουρητικά, στη μελέτη MRC Older (Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in Older adults)<sup>39</sup> με διουρητικά και ατενολόλη, στη μελέτη STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension)<sup>40</sup> με διουρητικά και β-αποκλειστές (στην οποία παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη ελάττωση ΑΕΕ, 47%) και στη μελέτη STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly)<sup>41</sup>.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με υπέρταση αντιμετωπίζονται συχνά δύσκολα και βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος όπως ΑΕΕ ή ΟΕΜ, αφού η ηλικία από μόνη της είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Στους ηλικιωμένους με ΑΥ οι τιμές ΑΠ είναι συγκριτικά υψηλότερες και εμφανίζουν ευρύτερες διακυμάνσεις, η μεμονωμένη ΣΑΠ και η αλατοευαισθησία είναι συχνές, τα αντανακλαστικά του αυτόνομου νευρικού είναι διαταραγμένα, υπάρχει τάση για ορθοστατική και μεταγευματική υπόταση, παρατηρούνται δομικές και λειτουργικές μεταβολές στην καρδιά και στην κυκλοφορία, οι επιπλοκές από τα όργανα στόχους είναι συνηθέστερες, συνυπάρχουν και άλλες παθήσεις που απαιτούν θεραπεία [συντά με φάρμακα όπως τα ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) που αυξάνουν την ΑΠ] ή επιβάλλουν την τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνότερες και βαρύτερες και η συμμόρφωση είναι δυσκολότερη, ιδίως όταν υπάρχει πολυφαρμακία, με αποτέλεσμα λόγω των ιδιαιτεροτήτων αυτών η ΑΥ συχνά να υποθεραπεύεται στους ηλικιωμένους. Υπολογίζεται ότι 5 χρόνια αντιυπερτασικής θεραπείας σε 1000 ηλικιωμένους ασθενείς αναμένεται να προλάβει 103 καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με 18 τέτοια συμβάματα σε μεσήλικες υπερτασικούς<sup>26,27,42-44</sup>. Το πρόγραμμα EISBERG (Evaluation and Interventions for Systolic Blood pressure Elevation Regional and Global) σε 7 χώρες έδειξε, ότι μόνο στο 50-70% των θεραπευόμενων ασθενών ελέγχεται η ΑΥ, ενώ ακόμη λιγότερο (40%) η μεμονωμένη συστολική ΑΥ. Το πρόβλημα επιτείνεται στους ηλικιωμένους, αφού συχνά σ' αυτούς οι γιατροί χρησιμοποιούν μόνο τη ΔΑΠ ως οδηγό της θεραπείας, αλλά και θέτουν υψηλότερες τιμές στόχους ΑΠ απ' ότι στους νεότερους. Ενώ από παλαιότε-

ρες παρατηρήσεις εθεωρείτο ότι η δραστική μείωση της ΑΠ σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδίως της ΔΑΠ <70 mmHg συνδέετο (με σχέση τύπου καμπύλης J) με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ΑΕΕ, η μελέτη HOT και η μελέτη του Rotterdam έδειξαν ότι η μείωση της ΔΑΠ κάτω από 80 και μέχρι 65 mmHg είναι ασφαλής. Ωστόσο φαίνεται να υπάρχει συμφωνία, ότι λόγω της παρατηρηθείσας αύξησης των ΑΕΕ, αλλά και της συνολικής (συμπεριλαμβανομένης της μη καρδιαγγειακής) θνησιμότητας σε πολύ χαμηλά επίπεδα ΔΑΠ, ο θεραπευτικός στόχος «όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα» δεν είναι η ιδανική στρατηγική στους ηλικιωμένους, στους οποίους η θεραπεία μάλλον θα πρέπει να στοχεύει στη μείωση της αυξημένης ΣΑΠ χωρίς πολύ μεγάλη μείωση της ΔΑΠ<sup>45-50</sup>.

Εξάλλου σημαντική μείωση της επίπτωσης των ΑΕΕ αποδείχθηκε με τη θεραπεία της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης και κατά συνέπεια και της αυξημένης διαφορικής πίεσης που συνυπάρχει. Η μελέτη SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) σε ηλικιωμένους ασθενείς (>60 ετών) με μεμονωμένη συστολική υπέρταση έδειξε, ότι η αγωγή για 5 χρόνια με διουρητικό (χλωροθαλιδόνη) ή/και β-αποκλειστή (ατενολόλη), μείωσε τη ΣΑΠ κατά 12 mmHg και τη ΔΑΠ κατά 4 mmHg με αντίστοιχη ελάττωση του κινδύνου ΑΕΕ κατά 35% έναντι της ομάδας placebo (ΣΑΠ <160 mmHg μείωση ΑΕΕ κατά 36%, που μεταφράζεται σε ελάττωση 30 ΑΕΕ ανά 1000 ασθενείς σε 5 έτη)<sup>51</sup>. Η μελέτη Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) επίσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση και αγωγή με τον διϋδροπυριδινικό ανταγωνιστή ασβεστίου νιτρενδιπίνη ή και συμπληρωματικά με α-MEA (εναλαπρίλη) και υδροχλωροθειαζίδη, έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με σχετική μείωση των ΑΕΕ κατά 42%.<sup>52</sup> Η μελέτη μάλιστα αυτή, διακόπηκε πρόωρα για λόγους δεοντολογίας, ακριβώς διότι η προκαταρκτική ανάλυση των αποτελεσμάτων, έδειξε ένα σημαντικό όφελος στην πρόληψη των ΑΕΕ υπό αγωγή. Ανάλογα αποτελέσματα μείωσης των ΑΕΕ με την θεραπεία της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης (επίσης με νιτρενδιπίνη) στην πρωτογενή πρόληψη έδειξε και η μελέτη Syst-China (Systolic Hypertension in China Trial)<sup>53</sup> στην άπω Ανατολή. Τέλος η ευνοϊκή επίδραση της αντιϋπερτασικής αγωγής στην πρωτογενή πρόληψη των ΑΕΕ τεκμηριώθηκε και στους διαβητικούς με τη μελέτη UKPDS (United Kingdom

Prospective Diabetes Study)<sup>54</sup>.

Ενώ οι κλινικές μελέτες τεκμηριώσαν γενικά τα οφέλη της θεραπείας της ΑΥ στους «νεαρότερους» ηλικιωμένους ασθενείς (>60-65 ετών), εξακολουθεί να παραμένει ανοικτό το ερώτημα αναφορικά με την ένδειξη θεραπείας της υπέρτασης στους πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (≥80 ετών). Μετα-ανάλυση των μελετών παρέμβασης στους ασθενείς αυτούς έδειξε μία υπό προϋποθέσεις (σχετικά με τα ανεκτά όρια πτώσης της ΑΠ) μείωση των ΑΕΕ, αλλά και μία μεγαλύτερη πιθανότητα αυξημένης συνολικής θνησιμότητας. Προκειμένου να διευκρινισθεί ο λόγος οφέλους/κινδύνου της αντιϋπερτασικής αγωγής στους ασθενείς αυτούς βρίσκεται ήδη υπό εξέλιξη η 5ετούς διάρκειας μελέτη HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), στην οποία εκτιμώνται τα αποτελέσματα της χορήγησης συνδυασμού μικρών δόσεων του α-MEA περινδοπρίλης και του διουρητικού ινδαπαμίδης σε σύγκριση με placebo σε ασθενείς ≥80 ετών με ΑΠ 160-199/90-109 mmHg σε καθιστή θέση και ΣΑΠ ≥140 mmHg σε όρθια θέση. Ήδη πιλοτική ομάδα της μελέτης αυτής (HYVET pilot) έδειξε 35% σχετικό όφελος μεταξύ των δύο ομάδων στον πρωτεύοντα στόχο, δηλαδή τη μείωση των ΑΕΕ χωρίς να εκτιμηθεί όμως ο δευτερεύων στόχος της μελέτης, που αφορά την καρδιακή και συνολική θνησιμότητα. Ευνοϊκά αποτελέσματα από την αντιμετώπιση της υπέρτασης στους υπερήλικες έδειξαν και τα προσφάτως ανακοινωθέντα (2002) αποτελέσματα της μελέτης SCOPE που αναλύονται παρακάτω<sup>55-57</sup>.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΕΕ

Στη δευτερογενή προφύλαξη ασθενών με ΑΕΕ η αντιμετώπιση της ΑΥ αποτελεί πρωταρχικό μέλημα. Ωστόσο σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ η ΑΥ δεν ρυθμίζεται καλά. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση INDANA τα δεδομένα πολλών μεγάλων μελετών θεραπευτικής παρέμβασης με αντιϋπερτασικά εμφανίζουν σχετική μείωση του κινδύνου για επανεμφάνιση ΑΕΕ κατά 42%, ένα ανάλογο δηλαδή όφελος για τη δευτερογενή πρόληψη με αυτό της πρωτογενούς<sup>5,58</sup>.

Συγκεκριμένα από παλαιότερες ήδη μελέτες όπως η Ολλανδική Dutch-TIA (Dutch-Transient Ischaemic Attack Trial)<sup>59</sup> με αγωγή με τον β-αποκλειστή ατενολόλη μετά από ΠΠΕ και η PATS

(Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study)<sup>60</sup> με το διουρητικό ινδαπαμίδη, είχε φανεί η ευνοϊκή επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην αποτροπή επανεμφάνισης ΑΕΕ. Επιπλέον όμως από διάφορες εργασίες διαπιστώθηκε ότι ορισμένες ομάδες αντιυπερτασικών φαρμάκων παρουσιάζουν πλεονεκτήματα, έναντι άλλων αντιυπερτασικών στη μείωση των ΑΕΕ. Έτσι η μελέτη NORDIL (Nordic Diltiazem Study)<sup>61</sup> έδειξε μεγαλύτερη μείωση (περίπου 20 %) της εμφάνισης ΑΕΕ υπό αγωγή με τον μη διϋδροπυριδινικό ανταγωνιστή ασβεστίου διλτιαζέμη συγκριτικά με συμβατική αγωγή με β-αναστολέα ή/και διουρητικό παρά την ανάλογη μείωση της ΑΠ και το παρόμοιο αποτέλεσμα στην μείωση των καρδιακών επεισοδίων που παρατηρήθηκε στις δύο ομάδες. Το ευνοϊκότερο αυτό αποτέλεσμα αποδόθηκε στην πιθανώς μεγαλύτερη ευαισθησία των εγκεφαλικών αγγείων στη διλτιαζέμη από εκείνη των περιφερικών αγγείων.

Όσον αφορά τους ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν εκφρασθεί αντιφατικές απόψεις σχετικά με το εάν, παρά την ανάλογη μείωση της ΑΠ, υπερέχουν (ή υπολείπονται, ιδιαίτερα οι ταχείας δράσης) έναντι άλλων αντιυπερτασικών στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΕ. Ενώ υπεροχή των ανταγωνιστών ασβεστίου θεωρητικά θα μπορούσε να υποστηριχθεί από το γεγονός ότι η παρατεινόμενη εγκεφαλική ισχαιμία οδηγεί σε μείζονα διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου, την οποία ανταγωνίζονται τα φάρμακα αυτά αποτρέποντας την ισχαιμική βλάβη, τα κλινικά αποτελέσματα μετα-ανάλυσεων δεν υπήρξαν εξίσου ενθαρρυντικά. Έτσι οι Pahor και συν.<sup>62</sup> στην μετα-ανάλυσή τους υποστηρίζουν ότι αυτοί υπολείπονται, ενώ οι Neal και συν.<sup>63</sup> καθώς και οι Staessen και συν.<sup>64</sup> στη μεταγενέστερη μετα-ανάλυσή τους, θεωρούν ότι οι ανταγωνιστές ασβεστίου εμφανίζουν τουλάχιστον ίση ωφέλεια. Επίσης η πρόσφατη μετα-ανάλυση της Cochrane Collaboration<sup>65</sup> (47 μελετών χορήγησης ανταγωνιστών ασβεστίου μετά ισχαιμικό ΑΕΕ) δεν έδειξε κάποιο σημαντικό κλινικά πλεονέκτημα των φαρμάκων αυτών. Τέλος και η μελέτη INSIGHT (International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)<sup>66</sup> σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (συνύπαρξη ΣΔ, ΣΝ, καπνίσματος ή υπερούριχαιμίας), ηλικίας 55-80 ετών με ΑΠ >150/90 ή αμιγώς ΣΑΠ >160 mmHg, έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση των ΑΕΕ της αγωγής με νιφεδιπίνη (μορφή βραδείας αποδέσμευσης) συγκριτικά με διουρητι-

κά (συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης και αμιλοριδης). Συγκεκριμένα δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μείωση των ΑΕΕ στις δύο ομάδες. Παρά ταύτα φαίνεται να υπάρχει κάποια αποδοχή για σχετική υπεροχή των φαρμάκων αυτών τουλάχιστον έναντι της συμβατικής αντιυπερτασικής αγωγής (διουρητικά και β-αναστολείς), ειδικά στην προφύλαξη από ΑΕΕ, αντίθετα με τη μικρότερη προφύλαξη που παρέχουν από στεφανιαία συμβάματα<sup>60-67</sup>.

### ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΠΟΥ ΔΡΟΥΝ ΣΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΕΕ

Τελευταία ευρεία έρευνα γίνεται σχετικά με την υπεροχή των α-MEA και των ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II στην δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ λόγω της προστατευτικής δράσης τους ενάντια στις επιβλαβείς επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II, εκτός από τα αγγεία και στους νευρώνες του εγκεφάλου (τοπικό-ιστικό Σύστημα Ρενίνης Αγγειοτενσίνης/ΣΡΑ, μέγεθος εστιακής βλάβης, νευρωνική αναγέννηση), αλλά και στην καρδιά (υποστροφή καρδιαγγειακού remodeling)<sup>68</sup>. Τα φάρμακα αυτά παρέχουν και άλλα κλινικά πλεονεκτήματα για τους ασθενείς με διαταραχές της εγκεφαλικής αιμάτωσης λόγω της ομαλής έναρξης δράσης, του παρατεταμένου αποτελέσματος, της καλύτερης διατήρησης της αιματικής ροής στον εγκέφαλο και της αποφυγής αιφνιδίων πτώσεων της ΑΠ που μπορούν να την επηρεάσουν. Επίσης λόγω μειωμένων ανεπιθυμητών ενεργειών συγκριτικά με τις άλλες ομάδες αντιυπερτασικών, κάτι ιδιαίτερα επιθυμητό στους ηλικιωμένους<sup>69,70</sup>. Έτσι η κλινική μελέτη HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study) ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μέσης ηλικίας και άνω ( $\geq 55$  ετών) έδειξε υπό αγωγή με τον α-MEA ραμπριλίλη σε σύγκριση με placebo, μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ κατά 33% (38% για ισχαιμικά και 28% για αιμορραγικά ΑΕΕ, παρά την μικρή σχετικά μείωση της ΑΠ 3,8/2,8 mmHg), που ήταν και σημαντικά μεγαλύτερη από την μείωση που παρατηρήθηκε στον κίνδυνο για καρδιακά συμβάματα (OEM κατά 20%, καρδιακή ανεπάρκεια κατά 23% και καρδιαγγειακός θάνατος κατά 26%). Η μελέτη μάλιστα αυτή έδειξε ότι ακόμη και νορμοτασικοί ασθενείς (<129/79 mmHg) υψηλού αγγειακού κινδύνου ωφελήθηκαν από την αγωγή με ραμπριλίλη από πλευράς δευτερογενούς πρόληψης<sup>71,72</sup>. Επίσης η

μελέτη STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) στην υποομάδα της οποίας συγκρίθηκαν οι α-MEA εναλαπρίλη ή λισινοπρίλη με τους β-αποκλειστές ατενολόλη, μετοπρολόλη ή πινδολόλη σε ηλικιωμένους υπερτασικούς (70-84 ετών με ΑΠ  $\geq 180/105$  mmHg), έδειξε ότι η συχνότητα θανατηφόρων και μη ΑΕΕ ήταν μικρότερη στην ομάδα των α-MEA<sup>73,74</sup>.

Εντυπωσιακά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη δευτερογενούς πρόληψης PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), με βάση τα δεδομένα της οποίας μάλιστα φαίνεται ότι δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η χαμηλότερη τιμή ΑΠ κάτω από την οποία ο κίνδυνος για ΑΕΕ δεν υφίσταται, αφού η χορήγηση του α-MEA περινδοπρίλης σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ και η μέση ελάττωση κατά 8,4/4,1 mmHg της ΑΠ, συνοδευτήκε από μείωση κατά 28% του μέσου κινδύνου εμφάνισης νέων ΑΕΕ (33% των προκαλούντων θάνατο ή αναπηρία και 24% των υπολοίπων) κατά την 4ετή παρακολούθηση, ακόμη και στους ασθενείς (42% του πληθυσμού) που εμφάνιζαν αρχικές τιμές ΑΠ εντός των φυσιολογικών ορίων (μείωση 32% στους υπερτασικούς και 27% στους μη υπερτασικούς). Στην πράξη αυτό σημαίνει ότι δυνατόν να αποφευχθεί ένα ΑΕΕ ανά 23 ασθενείς υπό αγωγή για 5 χρόνια. Αντίθετα με άλλες μελέτες με α-MEA και ΑΤ<sub>1</sub> ανταγωνιστές στις οποίες η μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με την μείωση των καρδιακών συμβαμάτων, η μελέτη PROGRESS έδειξε μία συγκριτικά μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου των μη θανατηφόρων ΟΕΜ (38%). Επιπρόσθετα η μείωση αυτή αποτελεί ιδιαίτερα ευνοϊκό εύρημα για τους ασθενείς με ΑΕΕ αφού η καρδιαγγειακή νόσος είναι η συνηθέστερη αιτία θανάτου σ' αυτούς μετά τον πρώτο χρόνο. Σημαντικότερη επίσης από πλευράς εγκεφαλικής επίπτωσης ήταν, εκτός από τη μείωση των ΑΕΕ και η προστασία που παρατηρήθηκε από την άνοια (34%) μετά από υποτροπιάζον ΑΕΕ<sup>75,76</sup>.

Αναφορικά με τους ανταγωνιστές των ΑΤ<sub>1</sub> υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ πειραματικά ευρήματα σε ζώα υποστηρίζουν ότι τα φάρμακα αυτά διαθέτουν ειδικές δράσεις στον εγκέφαλο (ρύθμιση εγκεφαλικής κυκλοφορίας, νευροπροστασία και νευροαναγέννηση) και εκτός από την ελάττωση της συχνότητας ΑΕΕ, μειώνουν το μέγεθος του εγκεφαλικού εμφράκτου και του επακόλουθου νευρολογικού ελλείμματος και βελτιώνουν την πρόγνωση. Αγωγή με ανταγωνιστές των ΑΤ<sub>1</sub> υποδοχέων

με εκλεκτικό αποκλεισμό των ΑΤ<sub>1</sub> (νευρωνικών και αγγειακών) στον εγκέφαλο έδειξε, ότι αυτή περιορίζει την μείωση της αιματικής ροής και βελτιώνει τη νευρολογική εξέλιξη μετά από πειραματική πρόκληση εστιακής εγκεφαλικής ισχαιμίας σε πειραματόζωα. Άλλα πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές των ΑΤ<sub>1</sub> υποδοχέων διευκολύνουν την αγγειοτενσίνη ΙΙ να προάγει την νευρωνική αναγέννηση μέσω διέγερσης των ΑΤ<sub>2</sub> υποδοχέων. Οι ΑΤ<sub>1</sub> υποδοχείς της αγγειοτενσίνης στον εγκέφαλο μεσολαβούν στη δράση της αγγειοτενσίνης ΙΙ που αφορά στον έλεγχο της ωσμωτικότητας των υγρών του σώματος και στη ρύθμιση της ΑΠ (διέγερση συμπαθητικού, αίσθημα δίψας και έκλυση βάζοπρεσσίνης), ενώ οι ΑΤ<sub>2</sub> υποδοχείς φαίνεται να εμπλέκονται στην εξέλιξη του εγκεφάλου και την νευρωνική προστασία και αναγέννηση, δυνατόν όμως να τροποποιούν και μερικά αποτελέσματα της διέγερσης των ΑΤ<sub>1</sub>. Τοπικό και κυκλοφορούν ΣΡΑ αλληλεπιδρούν στον εγκέφαλο: έτσι φαίνεται αφενός ότι το ιστικό ΣΡΑ που ρυθμίζεται ανεξάρτητα από το ΣΡΑ της περιφέρειας, συμμετέχει στη γενικότερη ρύθμιση λειτουργιών (ΑΠ, ομοιοστασία των υγρών), ενώ αφετέρου η κυκλοφορούσα αγγειοτενσίνη ΙΙ ασκεί ορισμένες από τις συστηματικές δράσεις της διεγείροντας υποδοχείς ΑΤ<sub>1</sub> και ΑΤ<sub>2</sub> στον εγκέφαλο. Η χορήγηση εκλεκτικών μη πεπτιδικών ΑΤ<sub>1</sub> ανταγωνιστών ενδέχεται να αναστέλλει τόσο τους περιφερικούς όσο και τους εγκεφαλικούς ΑΤ<sub>1</sub> υποδοχείς. Έτσι σε γενετικά υπερτασικούς επίμυες βρέθηκε ότι η αναστολή των ΑΤ<sub>1</sub> υποδοχέων του εγκεφάλου μπορεί να συμβάλλει στο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των ΑΤ<sub>1</sub> ανταγωνιστών. Επίσης έχει βρεθεί ότι ο εκλεκτικός αποκλεισμός των ΑΤ<sub>1</sub> υποδοχέων του εγκεφάλου (με τη χρήση του ΑΤ<sub>1</sub> ανταγωνιστή καντσαρτάνη) δυνατόν να ομαλοποιεί τη συμπαθητική δραστηριότητα του εγκεφάλου και την καρδιαγγειακή αυτορρύθμιση<sup>69,77</sup>. Εξάλλου γενετικές μελέτες έχουν συσχετίσει τα ΑΕΕ με πολυμορφισμούς του γονιδίου του ΜΕΑ και του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου<sup>78-80</sup>.

Η μελέτη LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) έδειξε πρόσφατα, ότι η χορήγηση λοσαρτάνης σε υπερτασικούς ασθενείς (>55 ετών) με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος), μείωσε σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη ΑΕΕ σημαντικότερα και μάλιστα κατά 25% περισσότερο συγκριτικά με τον β-αποκλειστή ατενολόλη. Η διαφορά αυ-



τή μάλιστα παρατηρήθηκε παρά το γεγονός ότι η μείωση της μέσης ΑΠ καθώς και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και τα OEM ήταν παρόμοια στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν την λοσαρτάνη και την ατενολόλη. Το γεγονός αυτό αποτελεί σοβαρή ένδειξη για πρόσθετη ευνοϊκή επίδραση της λοσαρτάνης στην πρόγνωση των ΑΕΕ, πέραν του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον από πλευράς πρόληψης των ΑΕΕ εμφανίζει το γεγονός ότι η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε σε ασθενείς με υπερτροφία-δυσλειτουργία της ΑΡ κοιλίας, κατάσταση που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ<sup>81,82</sup>. Παράλληλα στα πλαίσια της μελέτης LIFE, η παρακολούθηση υποομάδας ασθενών με μεμονωμένη συστολική υπέρταση (υπομελέτη LIFE in Hypertension) έδειξε ακόμη μεγαλύτερη υπεροχή της λοσαρτάνης έναντι της ατενολόλης (κατά 40%), στη μείωση του κινδύνου θανατηφόρου και μη ΑΕΕ<sup>83</sup>.

Εξάλλου δύο ακόμη πρόσφατες μελέτες με έναν άλλο ΑΤ<sub>1</sub> ανταγωνιστή, την καντεσαρτάνη έδειξαν ιδιαίτερα ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στην πρωτογενή, όσο και στην δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ. Ειδικότερα η μελέτη SCOPE<sup>42,55</sup> σε υπερήλικες ασθενείς (70-89 ετών) με μέτρια υπέρταση (160-179/90-99 mmHg) έδειξε ότι η χορήγηση καντεσαρτάνης ή συμπληρωματικά και υδροχλωροθειαζίδης επί 3 έτη, προκάλεσε σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης σημαντική μείωση των μη θανατηφόρων ΑΕΕ σε ποσοστό 28% συγκριτικά με placebo, βελτιώνοντας έτσι την πρόγνωση των ηλικιωμένων ασθενών, αλλά διατηρώντας συγχρόνως και τη γνωσιακή τους λειτουργία. Σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης η μελέτη ACCESS (Acute Candesartan Cilxetil Evaluation in Stroke Survivors)<sup>84</sup> έδειξε ότι η χορήγηση καντεσαρτάνης και μάλιστα με έναρξη σε πρώιμο στάδιο (εντός 36-72 ωρών) μετά το ΑΕΕ ή στη συνέχεια συμπληρωματικά και διουρητικού, β-αποκλειστού ή ανταγωνιστή ασβεστίου, οδήγησε σε σύγκριση με placebo σε σχετική μείωση της επανεμφάνισης θανατηφόρου ή μη ΑΕΕ ή άλλου καρδιαγγειακού συμβάματος κατά 47,5% τους πρώτους 12 μήνες μετά το επεισόδιο, καθώς και σε αντίστοιχη μείωση της νοσηρότητας με βελτίωση της κινητικής και λειτουργικής ικανότητας των ασθενών, παρά το γεγονός ότι, όπως προαναφέρθηκε οι κλασικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΥ στην υπερωξεία και οξεία φάση του ΑΕΕ συνιστούν θεραπεία της ΑΥ μόνο όταν αυτή υπερβαίνει συγκεκριμένα υψηλά επίπεδα ΑΠ. Τα αποτελέσματα της ACCESS

θέτουν έτσι υπό συζήτηση το ερώτημα εάν και πότε πρέπει να χορηγηθεί αντιυπερτασική θεραπεία μετά το ΑΕΕ, έτσι ώστε να προστατευθεί το δυνατόν καλύτερα ο εγκέφαλος από την μεταίσχαμική βλάβη, ερώτημα όμως που παραμένει ανοικτό για περαιτέρω έρευνα.

Αντίλογο στην προτεινόμενη υπεροχή των φαρμάκων που δρουν στο ΣΡΑ (ή τουλάχιστον των α-MEA) αποτελούν τα προσφάτως ανακοινωθέντα αποτελέσματα της μελέτης ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial)<sup>85,86</sup> σε υπερτασικούς υψηλού κινδύνου  $\geq 55$  ετών που εμφάνιζαν επιπλέον έναν ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με αυτά μετά παρακολούθηση 5 περιόδων ετών προέκυψε αντίθετα υπεροχή του διουρητικού χλωροθαλιδόνη έναντι του α-MEA λισινοπρίλη στην πρόληψη των ΑΕΕ. Πρέπει πάντως εν προκειμένω να επισημανθούν ορισμένες ιδιαιτερότητες του πληθυσμού της μελέτης. Συγκεκριμένα 58% του πληθυσμού της ALLHAT αφορούσε ηλικιωμένους 65 ετών, ενώ μεγάλο ποσοστό (35%) ήταν Μαύροι ασθενείς, ομάδες που αμφότερες ως γνωστόν εμφανίζουν πολύ συχνότερα νατριοευσαισθησία και ογκοεξααρτώμενη (χαμηλής ρενίνης) ΑΥ<sup>87,88</sup>. Εξάλλου και το 47% του πληθυσμού αφορούσε γυναίκες, οι οποίες προιούσης της ηλικίας εμφανίζουν σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι οι άνδρες αύξηση του ενδαγγειακού όγκου<sup>89</sup>.

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν από τα αποτελέσματα των μελετών με α-MEA και με ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II στην προστασία των ζωτικών οργάνων στόχων μεταξύ των οποίων και ο εγκέφαλος, οδήγησαν πρόσφατα την έρευνα στην εκτίμηση πιθανής μεγιστοποίησης του ευεργετικού αποτελέσματος από τον συνδυασμό των φαρμάκων αυτών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Και τούτο διότι παρά το επιτυχές αντιυπερτασικό αποτέλεσμα ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με α-MEA δυνατόν να εμφανίζουν αντιδραστική αύξηση της αγγειοτενσίνης II λόγω αντισταθμιστικής διέγερσης των εναλλακτικών οδών της παραγωγής της (φαινόμενο διαφυγής της αγγειοτενσίνης II). Η αύξηση αυτή μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω βλάβες στα ζωτικά όργανα μέσω επίδρασης στους υποδοχείς ΑΤ<sub>1</sub>. Εξάλλου οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II δεν εμφανίζουν το παραπάνω φαινόμενο, στερούνται όμως των ιστοπροστατευτικών ιδιοτήτων που σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης ή

και ακετυλοχολίνης που ως γνωστόν παρέχει η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου. Στην κατεύθυνση αυτή ήδη ευρίσκεται σε εξέλιξη από το 2001 η μεγάλη πολυκεντρική διάρκειας 5,5 περίπου ετών μελέτη ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), που συγκρίνει σε ασθενείς υψηλού κινδύνου >55 ετών τη χορήγηση του α-MEA ραμιπρίλη με τον AT<sub>1</sub> ανταγωνιστή τελμισαρτάνη και τον συνδυασμό τους, στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΕ<sup>90,91</sup>.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΕΕ

Αναφορικά με τους ασθενείς με ΑΕΕ που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο και στους οποίους η πρόληψη υποτροπής ΑΕΕ, συνεπώς και η αυστηρή ρύθμιση της ΑΥ επιβάλλεται να είναι απόλυτης προτεραιότητας, η επιδημιολογική μελέτη του Perth στην Αυστραλία (Perth Community Stroke Study) που κατέγραψε την έκβαση των πρωτογενών ΑΕΕ στην περιοχή αυτή κατά τη διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης, παρατήρησε ότι ο μειζων μεταβλητός προάγγελος αρνητικής μακροπρόθεσμης έκβασης (θάνατος, αναπηρία, εισαγωγή σε ίδρυμα) είναι το υποτροπιάζον ΑΕΕ. Στην περίπτωση αυτή παρατηρήθηκε αύξηση κάθε μιας από τις τρεις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες εκβάσεις κατά 5-15 φορές, ενώ άλλοι παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης ήταν η αυξανόμενη ηλικία και ο βαθμός αρχικής αναπηρίας μετά το ΑΕΕ<sup>92</sup>.

Εξάλλου η σύγχρονη έρευνα στρέφεται και προς τον καθορισμό ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ με βάση τη γενετική τους προδιάθεση, καθώς και προς την πιθανότητα ύπαρξης γενετικής συσχέτισης της ΑΥ και των ΑΕΕ. Έτσι έχουν συσχετισθεί συγκεκριμένες γονιδιακές θέσεις με τα ΑΕΕ και παράγοντες κινδύνου αυτών, όπως η ΑΥ, ενώ έχει διαπιστωθεί και γενετική προδιάθεση για ΑΕΕ σε συγγενείς υπερτασικών<sup>93,94</sup>. Ήδη σε εξέλιξη βρίσκεται η μελέτη GenHAT (Genetics of Hypertension Associated Treatment study)<sup>95</sup> που αποτελεί συμπληρωματική φαρμακογενετική μελέτη της ALLHAT και επιχειρεί να καθορίσει κατά πόσον η διαφορετική φαρμακευτική αγωγή (διουρητικό χλωροθαλιδόνη, ανταγωνιστής ασβεστίου αμιλοδιπίνη, α-MEA λισινοπρίλη και α<sub>1</sub>-αποκλειστής δοξαζοσίνη) είναι δυνατόν να αλληλεπιδρά με γονιδιακές θέσεις υπεύθυνες για

την ΑΥ και να τροποποιεί τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους υπερτασικούς ασθενείς.

Λόγω της σημασίας, της όσο το δυνατόν καλύτερης ρύθμισης της ΑΠ στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με ΑΕΕ, δυνατόν οι συνιστώμενες για αυτούς, όπως και για άλλες ειδικές ομάδες υπερτασικών ασθενών υψηλού αγγειακού κινδύνου (καρδιοπαθείς, διαβητικοί, νεφροπαθείς) τιμές της ΑΠ να είναι χαμηλότερες ( $\leq 130/85$  mmHg). Η συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να αποτελεί την αντιμετώπιση εκλογής όπως έχουμε παρατηρήσει και σε δική μας μελέτη<sup>96</sup>. Συνιστάται αυστηρότερη ρύθμιση της ΑΠ όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, γεγονός που αυξάνει το συνολικό κίνδυνο για ΑΕΕ. Ειδικά στους ασθενείς με ΣΔ στους οποίους η συχνότητα της υπέρτασης κυμαίνεται κατά μέσο όρο στο 40%, έχει αποδειχθεί από τη μελέτη HOT ότι υπό αγωγή (με τον ανταγωνιστή ασβεστίου φελοδιπίνη ή συμπληρωματικά και α-MEA ή β-αποκλειστή και υδροχλωροθειαζίδη), μία περαιτέρω μείωση της ΔΑΠ και μόνο από 90 σε 80 mmHg, οδηγεί σε ελάττωση των σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 51%<sup>37</sup>. Επίσης και στη μελέτη UKPDS αποδείχθηκε ότι στους διαβητικούς μία καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ (<150/85 mmHg) με καπτοπρίλη ή ατενολόλη, ελάττωσε την νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΕ (κατά 42,5%). Ιδιαίτερο όφελος στους διαβητικούς έδειξε και η μελέτη HOPE στην οποία η χορήγηση του α-MEA ραμιπρίλης σε σύγκριση με placebo, μείωσε στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης τον κίνδυνο για ΑΕΕ έως 38% ακόμη και σε ασθενείς με οριακά υψηλή ΑΠ<sup>26,27,54,97</sup>. Πρόσφατη μελέτη για την έκβαση και την θνητότητα των ΑΕΕ της Αμερικανικής National Health and Nutrition Survey II (Mortality Follow-up Study) έδειξε μετά παρακολούθηση 13 ετών ότι η ύπαρξη ανεπαρκούς ρύθμισης δύο παραγόντων κινδύνου (ΑΠ >140/90 mmHg, χοληστερόλη >200 mg/dl ή κάπνισμα) πριν την έναρξη του ΑΕΕ, αυξάνει κατά 1,6 φορές τον μέσο κίνδυνο θανατηφόρου έκβασης αυτού, ενώ αν συνυπάρχει και ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ή OEM ο κίνδυνος για μοιραίο ΑΕΕ είναι 3,6 φορές υψηλότερος. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής τονίζουν την ιδιαίτερη σημασία της ρύθμισης της ΑΠ στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει και άλλος παράγοντας αγγειακού κινδύνου<sup>18</sup>.

Τέλος ιδιαίτερη σημασία για τον αυξημένο

κίνδυνο ΑΕΕ έχει η συνύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας, όπως διαπιστώθηκε και στην Αμερικανική μελέτη Northern Manhattan Stroke Study. Σε δική μας μελέτη έχουμε διαπιστώσει ότι η συνύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας με άλλους παράγοντες κινδύνου αυξάνει συνεργικά τον κίνδυνο για ισχαιμικό ΑΕΕ. Ειδικότερα η συνύπαρξή της με ΑΥ φαίνεται να τριπλασιάζει τον κίνδυνο αυτό, καθιστώντας αναγκαία την συστηματική αντιμετώπιση της υπέρτασης στην ομάδα των ασθενών αυτών<sup>98,99</sup>.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Από την εκτεταμένη παράθεση των μελετών που προαναφέρθηκαν φαίνεται ότι η ιδανική αντιμετώπιση της ΑΥ στους ασθενείς με ΑΕΕ, αλλά και σε όσους εμφανίζουν κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ (ή άλλης εγκεφαλοαγγειακής επιπλοκής όπως η αγγειακή άνοια), στα πλαίσια τόσο της δευτερογενούς όσο και της πρωτογενούς πρόληψης απαιτεί χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων τα οποία εκτός από την μείωση της ΑΠ, παρουσιάζουν και άλλες ευνοϊκές επιδράσεις αναφορικά με την παθογένεια, εξέλιξη και πρόγνωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών<sup>5,58,64,68,74,100</sup>.

Συμπερασματικά η τρέχουσα συζήτηση στη βιβλιογραφία αναφορικά με την αντιμετώπιση της ΑΥ στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ (και της αγγειακής άνοιας) εστιάζεται στους παρακάτω προβληματισμούς: Περιορίζεται το όφελος από την αντιυπερτασική θεραπεία στην αριθμητική μείωση των τιμών της ΑΠ ή επεκτείνεται με δράσεις ορισμένων φαρμάκων πέραν του αντιυπερτασικού τους αποτελέσματος; Υπάρχουν συγκεκριμένοι ασθενείς με ΑΕΕ (και υψηλό εγκεφαλοαγγειακό κίνδυνο) που ωφελούνται περισσότερο από μία ιδανική ρύθμιση της ΑΠ τους (ακόμη και στα όρια της υψηλής φυσιολογικής ΑΠ); Διαφοροποιούνται τα επίπεδα-στόχοι μείωσης της ΑΠ στους ηλικιωμένους/υπερήλικες σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς; Ποιός είναι ο ενδεικνυόμενος χρόνος έναρξης συστηματικής αντιμετώπισης της μέτριας ΑΥ μετά το οξύ ΑΕΕ; Ποιο το όφελος στην γνωσιακή λειτουργία από τη θεραπεία της ΑΥ και αν συνδέεται αυτό με συγκεκριμένες δράσεις αντιυπερτασικών παραγόντων πέραν του αντιυπερτασικού τους αποτελέσματος; Και τέλος, δικαιολογεί ο λόγος κόστους (κινδύνου) / οφέλους από τη μείωση της ΑΠ, μία σύσταση για γενικευμένη χρήση ορισμένων αντιυπερτασικών παραγόν-

των στην πρόληψη των ΑΕΕ ακόμη και σε νορμοτασικούς, όπως συστήνεται από ορισμένους και για άλλα φάρμακα (αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες και στατίνες);

## SUMMARY

**Hatzitolios AI. Hypertension and Stroke. Arterial Hypertension 2003; 12: 15-29.**

Stroke is the third leading cause of death and the leading cause of serious long term disability worldwide. It causes direct damage to the patients and their families, while it continues to carry a heavy socioeconomic burden. Major emphasis has been placed on the identification and treatment of the risk factors that predispose to first or recurrent stroke. Age is the major unchangeable risk factor, while hypertension is the strongest and modifiable risk factor. According to large randomized studies (Framingham, Rochester, PROCAM), hypertension is present in 70% of stroke patients. There is a continuous, graded relation between blood pressure (systolic and diastolic) and the risk of stroke. According to several studies of treatment of risk factors and primary and secondary prevention (SHEP, Syst-Eur, HOT, Prospective Studies Collaboration meta-analysis and INDIANA meta-analysis), treatment of arterial hypertension lead to a significant reduction of 40% in first or new stroke. Blood pressure (BP) monitoring and treatment in stroke patients is a critical issue. Current guidelines state that systolic values over 200 mm Hg or diastolic values over 110 mmHg constitute an indication for early (until the third day after the onset of stroke) drug treatment. Even here, the reduction in BP should not be too drastic and it should be kept above the levels of 160/90 mmHg, because a drop below these levels could cause a reduction of cerebral blood flow. Lowering of BP to normal values is attempted during the first two weeks gradually. Moreover, stricter thresholds ( $120/65 \leq BP \leq 130/85$  mmHg) are posed in certain subgroups (eg. diabetics, patients with coronary heart disease and renal failure). Sudden reductions of BP should be avoided because of the risk of a new ischemic stroke. Recent studies (NORDIL) suggest that newer antihypertensive drugs (eg. calcium channel) antagonists and especially angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists) reduce stroke risk by means beyond blood pressure lowering. On the other hand, other studies (INSIGHT, ALLHAT) argue against the superiority of these drugs over conventional antihypertensives. Large studies have attributed the reduction in stroke incidence and the beneficial effect in cognitive performance to the protective actions of the newer agents

against the deleterious effects of angiotensin II on the vessels, neurons (local RAS, neuronal regeneration) and heart (HOPE, STOP-2, PROGRESS with ACE inhibitors, and LIFE, SCOPE, ACCESS with angiotensin II receptor antagonists). The above mentioned studies with the newer antihypertensive drugs showed that the benefit in the field of the secondary prevention was evident not only to the hypertensives, but to the normotensives as well. They also suggested that these drugs improve the outcome of the elderly without aggravating their cognitive function, while their use is safe in the early stage (during the first 3 days) of stroke, improving the motor and functional ability of patients.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bogousslavsky J, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Hacke W, Orgogozo JM. Risk factors and stroke prevention. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (Suppl 3): 12-21.
2. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration. Stroke* 1997; 28: 491-499.
3. Γείτονα Μ, Παπαδημητρίου Αλ, Κυριόπουλος Ι. Οικονομική αξιολόγηση της προληπτικής αντιμετώπισης των παθήσεων των αγγείων του εγκεφάλου με τη χορήγηση του συνδυασμού διπυριδαμόλης (200 mg) και ασπιρίνης (25 mg) δύο φορές ημερησίως. *Νευρολογία* 1999; 8: 250-257.
4. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Pressure* 2001; 10: 1-3.
5. Messerli FH, Hanley DF Jr, Gorelick PB. Blood pressure control in stroke patients: what should the consulting neurologist advise? *Neurology* 2002; 59: 23-25.
6. Collins R, Peto R, MacMahon S, 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.
7. MacMahon S, Peto R, Cutler 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.
8. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5): 1214-1218.
9. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: The Framingham Study. *Stroke* 1992; 23: 1551-1555.
10. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
11. Seshadry S, Wolf PA, Beiser A. Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2343-2350.
12. Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM, et al. A population-based model of risk factors of ischemic stroke: Rochester, Minnesota. *Neurology* 1996; 47: 1420-1428.
13. Berger K, Schulte H, Stogbauer F, Assmann G. Incidence and risk factors for stroke in an occupational cohort: The PROCAM-Study. *Stroke* 29 1998: 1562-1556.
14. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 393-405.
15. Keli S, Bloemberg B, Kromhout D. Predictive value of repeated systolic blood pressure measurements for stroke risk: The Zutphen Study. *Stroke* 1992; 23: 347-351.
16. Shaper AG, Phillips AN, Pocock SJ, et al. Risk factors for stroke in middle aged British men. *Br Med J* 1991; 302: 111-115.
17. Safar ME, Cloarec-Blanchard L, London GM. Arterial alterations in hypertension with a disproportionate increase in systolic over diastolic pressure. *J Hypertens* 1996; 14(suppl 12): 103-110.
18. Qureshi AI, Suri MF, Mohammad Y, Guterman LR, Hopkins LN. Isolated and borderline isolated systolic hypertension relative to long-term risk and type of stroke: a 20-year follow-up of the national health and nutrition survey. *Stroke* 2002; 33(12): 2781-2788.
19. Mc Mahon S, Rodgers A. The epidemiologic association between blood pressure and stroke: Implication for primary and secondary prevention. *Hypertens Res* 1994; 17(suppl 1): S23-32.
20. Collins R, Mc Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-298.
21. *Prospective Studies Collaboration*: Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653.
22. Ni Mhurchu C, Rodgers A, MacMahon S. The associations of diastolic blood pressure with the risk of stroke in Western and Eastern populations. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21(5-6): 531-542.
23. Cappuccio FP, Markandu ND, Sagnella GA, Mac Gregor GA. Double-blind randomized trial of modest salt restriction of older people. *Lancet* 350 1997: 850-4.
24. Shinton R, Sagar G, Beevers G. Body fat and stroke: unmasking the hazards of overweight and obesity. *J. Epidemiol Community Health* 1995; 49: 259-264.
25. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279: 839-846.
26. *Guidelines Subcommittee*. World Health Organisation-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
27. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.

- The JNC 7 Report, *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
28. *Motz W.* Einstellung des Blutdrucks bei Infarkt-und Schlaganfallpatienten. *Der Internist* 2002; 43 3: 3-4.
  29. *Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Bogousslavsky J, Orgogozo JM.* Acute treatment of ischemic stroke. European Stroke Initiative (EUSI). *Cerebrovasc Dis* 2000; 10 (Suppl 3): 22-33.
  30. *Tuhrim S.* Management of hemorrhagic stroke. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 158-163.
  31. *Ohkubo T, Imai Y, Nagai TK, et al.* Prognostic significance of nocturnal blood pressure reduction for stroke incidence: the Ohasama Study (Abstract). *J Hypertens* 1996; 14(Suppl 1): S208.
  32. *Delivoria Ch, Ziakas A, Savopoulos Ch, et al.* Circadian rhythm in sudden cardiac deaths: an autopsy analysis of 2.665 cases. *Clinical Cardiology* 2003; (in press).
  33. *Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Moutokalakis TD.* Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke* 2002; 33: 1480-1486.
  34. *Καλφάκης Ν, Πανάς Μ, Βασιλόπουλος Δ.* Πως αντιμετωπίζεται η εστιακή εγκεφαλική ισχαιμία; στο Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια, 14 σημεία προσανατολισμού, 2η έκδοση, Αθήνα: Trial Publishing 2002.
  35. *Waal-Manning HJ, Paulin JM, Simpson FO.* MRC trial of treatment of mild hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 529: 972.
  36. *Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
  37. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
  38. *Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al.* Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985 15; 1349-1354.
  39. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *Br Med J* 1992; 304: 405-412.
  40. *Johannesson M, Dahlof B, Lindholm LH, et al.* The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people: an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension). *J Intern Med* 1993; 234: 317-323.
  41. *Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al.* Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-1245.
  42. *Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al.* Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Baseline Characteristics. *Blood Press* 2000; 9: 146-151.
  43. *Sander GE.* High blood pressure in the geriatric population: treatment considerations. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 223-232.
  44. *Ferrari AU.* Modifications of the cardiovascular system with aging. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 30-33.
  45. *Voko Z, Bots ML, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JC, Breteler MM.* J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1181-1185.
  46. *Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP.* J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438-448.
  47. *Rigaud S, Seux ML, Staessen JA, Birkenhager WH, Forette F.* Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14): 605-616.
  48. *European Stroke Initiative recommendations for stroke management.* European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis.* 2000; 10: 335-351.
  49. *Swales JD.* Current clinical practise in hypertension: The EISBERG (Evaluation and Interventions for Systolic Blood pressure Elevation Regional and Global) project. *Am Heart J* 1999; 138: 231-237.
  50. *Duggan S, Ford GA, Eccles M.* Doctors' attitudes towards the detection and treatment of hypertension in older people. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 271-276.
  51. *SHEP Cooperative Research Group.* Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic Hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
  52. *Staessen JA, Fagard R, Thijs L for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators:* Randomized Double-Blind Comparison of Placebo and Active Treatment for Older Patients with Isolated Systolic Hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
  53. *Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA.* Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group *J Hypertens* 1998; 16: 1823-1829.
  54. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group *Br Med J* 1998; 317: 703-713.
  55. *Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al.* The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Proceedings of the 19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH) and 12th European Meeting on Hypertension (ESH), Prague 2002.
  56. *Rigaud AS, Hanon O, Bouchacourt P, Forette F.* Cerebral complications of hypertension in the elderly. *Rev Med Intern* 2001; 22: 959-968.
  57. *Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, et al.* Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging.* 2001; 18: 151-164.
  58. *Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, et al.* Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The IN-DA-

- NA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997; 28: 2557-2562.
59. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group *Stroke* 1993; 24: 543-548.
  60. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108(9): 710-717.
  61. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000 29; 356: 359-365.
  62. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954.
  63. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000 ; 356: 1955-1964.
  64. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001; 358: 1305-1315.
  65. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 85S-93S.
  66. Brown MJ, Palmer CR, Casteine A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
  67. Horn G, Limburg M. Calcium antagonists for ischaemic stroke. A systematic review. *Stroke* 2001; 32: 570-576.
  68. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment "Ttrialists" Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
  69. Saavedra JM, Ito T, Nishimura Y. The role of angiotensin II AT1- receptors in the regulation of cerebral blood flow and brain ischaemia. *JRAAS* 2001; 2(Suppl 1): S102-109.
  70. Dyker AG, Grosset DG, Lees K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 580-583.
  71. Yusuf S, Phil D, Sleight P, et al. Effects of an Angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high -risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
  72. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; 324: 699-702.
  73. Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. *Blood Press (Suppl)* 2000; 2: 17-20.
  74. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
  75. Psaty BM, Weiss NS, Furberg C. The PROGRESS trial: questions about the effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibitors. Perindopril protection a Gainst REcurrent Stroke Study. *Am J Hypertens* 2002; 15: 472-474.
  76. Tzourio C, Anderson C. Blood pressure reduction and risk of dementia in patients with stroke: rationale of the dementia assessment in PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). PROGRESS Management Committee. *J Hypertens Suppl*. 2000; 18: S21-4.
  77. Culman J, Blume A, Gohlke P, Unger T. The renin-angiotensin system in the brain: possible therapeutic implications for AT(1)-receptor blockers. *J Hum Hypertens* 2002; 16(Suppl 3): S64-70.
  78. Markus HS, Barley J, Lunt R, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism. A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. *Stroke* 1995; 26(8): 1329-1333.
  79. Doi Y, Yoshinari M, Yoshimuzi H, et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with thrombotic brain infarction. *Atherosclerosis* 1997; 132: 145-150.
  80. Schmidt H, Fazekas F, Kostner GM, van Duijn CM, Schmidt R. Angiotensinogen gene promoter haplotype and microangiopathy-related cerebral damage: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 2001; 32: 405-412.
  81. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 2039-2044.
  82. Dahloef 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.
  83. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-1498.
  84. Schraeder J, Luders S, Kulschewski A, et al. ACCESS-Study: Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors-final results. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001; 126 (Suppl 3) 155, Abs V1-2.
  85. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium

- Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
86. *Appel JL* The verdict from ALLHAT: Thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002; 288(23): 3039-3042.
  87. *Weinberger MH, Fineberg NS*. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18: 67-71.
  88. *Jamerson K, DeQuattro V*. The impact of ethnicity on response to antihypertensive therapy. *Am J Med* 1996; 101(Suppl 3A): 22S-32S.
  89. *de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al*. Gender differences in LV anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. *Am J Cardiol* 1991b; 68: 1704-8.
  90. *Sleight P*. Angiotensin II and trials of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2002; 89(2A): 11A-17A.
  91. *Yusuf S*. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002; 89(2A): 18A-26A.
  92. *Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst R, et al*. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke* 2002; 33: 1034-1040.
  93. *Gretarsdottir S, Sveinbjornsdottir S, Jonsson HH, et al*. Localization of a susceptibility gene for common forms of stroke to 5q12. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 593-603.
  94. *Nikolaou M, DeStefano AL, Gavras I, et al*. Genetic predisposition to stroke in relatives of hypertensives. *Stroke* 2000; 31: 487-492.
  95. *Arnett DK, Boerwinkle E, Davis BR, Eckfeldt J, Ford CE, Black H*. Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: design and rationale for the Genetics of Hypertension Associated Treatment (GenHAT) study. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 309-317.
  96. *Hatzitolios A., Savopoulos Chr., Kounanis A, et al*. Benefits of combined antihypertensive treatment in patients with heart disease, nephropathy, diabetes melitus and stroke. *Journal of Heart Disease* 2001; 7: 76, (Abstract).
  97. *Sacco RL*. Reducing the risk of stroke in diabetes: what have we learned that is new? *Diabetes Obes Metab* 2002; 4 (Suppl 1): S27-34.
  98. *Hatzitolios AI, Savopoulos ChG, Markoglou NCh, et al*. Correlation between abdominal obesity with other cardiovascular risk factors in patients over 65 years with ischaemic stroke. *Int J Cardiol* 2002; 82 (Suppl): 536 (Abstract).z
  99. *Hartmann A, Rundek T, Mast H, et al*. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 2001; 57(11): 2000-2005.
  100. *Trenkwalder P*. Potential for antihypertensive treatment with an AT(1)-receptor blocker to reduce dementia in the elderly. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl 3): S71-5.