

Ostra reakcja hipertensyjna w udarze niedokrwiennym mózgu

Acute hypertensive response in ischaemic stroke

Dariusz Gąsecki¹, Mariusz Kwarciany¹, Agnieszka Rojek², Krzysztof Narkiewicz², Walenty M. Nyka¹

¹Klinika Neurologii Dorosłych Katedry Neurologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Nadciśnienia Tętniczego Katedry Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Podwyższone ciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg) dotyczy 75% chorych z udarem niedokrwiennym mózgu, przy czym u około połowy z nich stwierdza się nadciśnienie w wywiadzie. Samo stwierdzenie podwyższonego ciśnienia tętniczego podczas udaru mózgu nie uprawnia do rozpoznania nadciśnienia tętniczego, ponieważ w okresie ostrym choroby występuje spontaniczne obniżenie ciśnienia tętniczego, mimo braku specyficznego leczenia, dlatego dla omawianego zjawiska właściwsze wydaje się pojęcie „ostrej reakcji hipertensyjnej”.

Wpływ ostrej reakcji hipertensyjnej na rokowanie po udarze nie jest jasny. Istnieją przesłanki przemawiające zarówno za obniżaniem ciśnienia tętniczego, jak i za pozostawianiem go bez leczenia w ostrej fazie udaru mózgu.

Wiadomo jednak, że obniżone ciśnienie tętnicze w udarze może się wiązać ze zwiększoną śmiertelnością. Randomizowane badania nie dostarczyły przekonujących dowodów umożliwiających wdrożenie jednoznacznej strategii postępowania z nadciśnieniem tętniczym w udarze niedokrwiennym mózgu. Konieczne są dalsze badania, w których zostaną ocenione korzyści oraz zagrożenia związane z terapią ostrej reakcji hipertensyjnej u chorych z udarem niedokrwiennym mózgu.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (3), 126–130

Słowa kluczowe: udar niedokrwienny mózgu, ciśnienie tętnicze, rokowanie

ABSTRACT

Elevated blood pressure (BP) levels ($\geq 140/90$ mm Hg) are a common complication of acute ischaemic stroke, affecting up to 75% of patients, and of them about half have a history of hypertension. Elevation of blood pressure above normal values in patients with stroke is not equal with arterial hypertension, because a spontaneous reduction of BP even without treatment in acute

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dariusz Gąsecki
Klinika Neurologii Dorosłych GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 23 00/09, faks: 58 349 23 20
e-mail: dgasecki@gumed.edu.pl

ischaemic stroke occurs, suggesting a need for defining it an acute hypertensive response in these patients.

The management of high BP in this situation is highly controversial. There are theoretical reasons for both lowering blood pressure in the acute stroke, as well as leaving raised levels untreated. Furthermore, low systolic BP levels may also be associated with increased mortality. However, still limited data exists from randomized, placebo-controlled trials to inform as to the optimum management of acute stroke BP. Further studies are required to demonstrate the clinical benefits or harms of treating the acute hypertensive response in patients with ischaemic stroke.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (3), 126–130

Key words: ischaemic stroke, blood pressure, outcome

WPROWADZENIE

Udary mózgu zajmują drugie miejsce wśród przyczyn zgonów na świecie, trzecie w krajach uprzemysłowionych, zaś pierwsze w krajach centralnej i południowo-wschodniej Azji. W Polsce rejestruje się ponad 60 000 nowych zachorowań rocznie, przy czym zapadalność na udar mózgu jest porównywalna z notowaną w innych krajach europejskich i wynosi blisko 177 przypadków na 100 000 mężczyzn i 125 na 100 000 kobiet. Alarmujący jest najwyższy w Europie wskaźnik umieralności z powodu udaru, wynoszący 106 na 100 000 w przypadku mężczyzn i 79 na 100 000 w przypadku kobiet [1]. Znaczna większość (70%) chorych, którzy przeżyli ostry okres udaru mózgu, to osoby niepełnosprawne. W tej grupie pacjentów 1/3 umiera w ciągu roku od wystąpienia pierwszych objawów, natomiast u dalszej 1/3 pozostaje znaczny deficyt funkcjonalny — głównie pod postacią porażenia (niedowładu) połowicznego, afazji oraz zaburzeń funkcji poznawczych.

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE I UDAR MÓZGU

Nadciśnienie tętnicze (≥ 140 mm Hg i/lub ≥ 90 mm Hg) jest najważniejszym z samodzielnych poddających się modyfikacji czynników ryzyka udaru mózgu. Dowody pochodzące z badań eksperymentalnych, klinicznych i populacyjnych wskazują, że właściwa terapia u osób z nadciśnieniem tętniczym cechuje się dużą skutecznością w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego — większą niż w przypadku innych modyfikowalnych czynników naczyniowych.

Na podstawie metaanalizy obejmującej około milion pacjentów z nadciśnieniem tętniczym biorących udział w badaniach klinicznych szacuje się, że wzrost ciśnienia skurczowego o 3–4 mm Hg powoduje zwiększenie ryzy-

ka zgonu w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego (zarówno udaru mózgu, jak i choroby wieńcowej). Związek ten jest znacznie silniejszy w przypadku udaru (20%) niż w przypadku choroby wieńcowej (12%) [2].

Wyniki badań obserwacyjnych dowodzą istnienia podwyższonego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych już u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym przekraczającym 115 mm Hg, a każde zwiększenie ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg powoduje 2-krotny wzrost ryzyka udaru w grupie wiekowej 40–69-letków [3].

Podwyższone ciśnienie tętnicze dotyczy około 75% chorych z udarem mózgu oraz blisko 50% osób z chorobą wieńcową. U około 20% chorych z udarem, wcześniej nieobciążonych nadciśnieniem tętniczym, stwierdza się podwyższone wartości ciśnienia [4, 5]. W populacji ogólnej podobna sytuacja jest znacznie rzadsza — występuje z częstością około 8% [6].

Tendencja do podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego we wczesnym okresie udaru mózgu nie pozwala na rozpoznanie choroby nadciśnieniowej ze względu na zmienny hemodynamicznie stan pacjenta z towarzyszącymi labilnymi wartościami ciśnienia tętniczego. W ciągu pierwszych 10 dni ciśnienie tętnicze obniża się spontanicznie (przeciętnie o 20/10 mm Hg), mimo braku specyficznego leczenia [7]. Co więcej, obecnie nie ma danych (z randomizowanych badań klinicznych) uzasadniających ustalenie proggu terapeutycznego ciśnienia tętniczego w udarze mózgu — takiego, jaki istnieje dla populacji ogólnej. Dlatego wydaje się uzasadnione wprowadzenie nowego pojęcia dla opisu ciśnienia tętniczego w udarze mózgu.

Ostra reakcja hipertensyjna jest definiowana jako występowanie, w czasie pierwszych 24 godzin od pojawienia się objawów udaru, ciśnienia tętniczego skurczowego

większego lub równego 140 mm Hg i/lub rozkurczowego równego 90 mm Hg lub więcej, stwierdzanego w przynajmniej dwóch pomiarach wykonanych w odstępie co najmniej 5 minut [8].

Ostra reakcja hipertensyjna występuje u około 75% chorych z udarem niedokrwiennym mózgu [9]. W części przypadków jest odzwierciedleniem nieleczonego lub źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego utrwalonego [10]. Fakt samoistnego obniżenia ciśnienia tętniczego u większości chorych wskazuje na istnienie dodatkowych mechanizmów regulujących odpowiedź hipertensyjną w ostrym udarze mózgu [7, 11]. Mogą to być mechanizmy związane z samym udarem. Przemawia za tym spontaniczna redukcja ciśnienia tętniczego po udrożnieniu tętnicy dozawalowej u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu [12].

Podwyższone w pierwszych godzinach udaru ciśnienie tętnicze zwiększa kilkakrotnie (1,5–5 razy) ryzyko pogorszenia stanu klinicznego, zakońzonego zgonem lub niesprawnością [13]. U pacjentów z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego obserwowano wyższe ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych. Związek ten przybiera formę krzywej U z najniższym ryzykiem powiązonym z ciśnieniem tętniczym przy wartościach ciśnienia skurczowego około 150 mm Hg. U pacjentów z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego obserwowano wyższe ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych [9]. Kwestia optymalnego czasu włączenia terapii hipotensyjnej pozostaje otwarta.

U chorych z zachowaną strefą penumbry umiarkowany wzrost ciśnienia tętniczego wydaje się korzystny. Sytuacja zmienia się w przypadku przekształcenia się strefy niedokrwienia mózgu w martwicę. Podwyższone ciśnienie tętnicze wiąże się wówczas ze zwiększonym ryzykiem obrzęku, objawowego ukrwotoczenia ogniska niedokrwiennego i nawrotu udaru [14, 15]. Wyniki nielicznych badań sugerują, że to stopień fluktuacji ciśnienia tętniczego bardziej niż jego wyjściowe wartości może wpływać na 90-dniową śmiertelność [11, 16].

PRZYCZYNY WZROSTU CIŚNIENIA TĘTNICZEGO W OSTREJ FAZIE UDARU MÓZGU

Udar mózgu często powoduje uszkodzenie części mózgu odpowiedzialnych za regulację układu sercowo-naczyniowego za pośrednictwem układu autonomicznego. Kora przedczołowa oraz kora wyspy odpowiednio hamuje i pobudza jądra pnia mózgu, szczególnie jądra

pasma samotnego oraz brzuszno-bocznej części pnia mózgu [17, 18]. Również kora zakrętu obręczy, ciało migdałowate i podwzgórze biorą udział w regulacji ciśnienia tętniczego. Nie bez znaczenia pozostaje upośledzona funkcja baroreceptorów tętniczych w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu. Ich dysfunkcja może skutkować wahaniami ciśnienia tętniczego i nieprawidłową autoregulacją krążenia mózgowego [19]. Innymi czynnikami, które mogą wpływać na ostrą reakcję nadciśnieniową, mogą być ból głowy, retencja moczu czy infekcje, powodujące aktywację układu autonomicznego, wyrażoną zwiększonym stężeniem katecholamin oraz cytokin prozapalnych we krwi [20].

LECZENIE OSTREJ REAKCJI HIPERTENSYJNEJ

Sprzeczne wyniki badań obserwacyjnych i niewystarczająca ilość danych pochodzących z badań interwencyjnych nie pozwalają na wyciągnięcie niepodważalnych wniosków odnośnie terapii ostrej fazy udaru. Zarówno *European Stroke Organization* (ESO) [21], jak i *Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) [22] w swoich wytycznych rekomendują wdrożenie leczenia hipotensyjnego, gdy ciśnienie tętnicze przekroczy 220/120 mm Hg w kolejnych pomiarach (klasa IV rekomendacji) lub 185/100 mm Hg u pacjentów leczonych trombolitycznie. Brakuje preferencji dotyczących leku hipotensyjnego pierwszego rzutu, co pozostawia ostateczną decyzję klinicyście [22].

W badaniu *Low Dose Beta Blockade in Acute Stroke Trial* (BEST) wykazano większą śmiertelność wśród pacjentów, u których w ciągu pierwszych 48 godzin od początku objawów włączono leki β -adrenolityczne [23]. W badaniu *Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial* (INWEST) dowiedziono, że u pacjentów, u których obniżono ciśnienie rozkurczowe o ponad 20% lub do wartości równych lub poniżej 60 mm Hg, po 21 dniach stwierdzono znamienne wyższe ryzyko zgonu lub niesprawności [24]. Metaanaliza dotycząca skuteczności terapii antagonistami wapnia między 6. godziną a 5. dobą od początku incydentu udarowego wykazała, że intensyfikacja leczenia w czasie pierwszych 12 godzin wiązała się z wyższym ryzykiem złego rokowania [25]. W badaniu *the Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors* (ACCESS) porównywano skuteczność leczenia kandesartanem *versus* placebo w ostrej fazie udaru mózgu. W grupie leczonej substancją aktywną zarówno 12-miesięczna śmiertelność, jak i globalne ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych były niższe, choć stan funkcjonalny w 90. dobie w obu grupach

wydawał się porównywalny [26]. Analiza *post hoc* badania *National Institutes of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen trial* (NINDS rtPA) udowodniła, że pacjenci leczeni hipotensyjnie (dożylnie labetalolem lub nitroprusydkiem sodu), ale niepoddani leczeniu trombolitycznemu w ciągu 24 godzin od randomizacji, nie różnili się w zakresie stopnia pogorszenia stanu neurologicznego oraz śmiertelności po 24 godzinach. Nie stwierdzono także rozbieżności w dobrym rokowaniu w 90. dobie w badanych grupach w porównaniu z populacją pozbawioną farmakoterapii [27]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu *Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS), w którym wykazano, że aktywne leczenie lisinopriem lub labetalolem nie wiązało się z pogorszeniem stanu chorego w 3. dobie ani zwiększeniem śmiertelności i niesprawności po 2 tygodniach od wystąpienia objawów udaru. Graniczne zmniejszenie śmiertelności w 90. dobie w grupie leczonej aktywnie nie może być jednoznacznie interpretowane na korzyść farmakoterapii z uwagi na małą liczbę działań niepożądanych [28]. Obecny stan wiedzy pobudza do dyskusji. W badaniu INWEST stwierdzono pogorszenie stanu chorego, w badaniu ACCESS — poprawę, zaś analiza *post hoc* badania NINDS rtPA oraz badanie CHIPPS nie wykazały jakiegokolwiek związku między aktywnym obniżaniem ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu a stanem funkcjonalnym w odległej analizie. Dodatkowym problemem, utrudniającym porównywanie tych badań, są różnice w zakresie średnich wartości ciśnienia tętniczego badanych populacji oraz, w przypadku zastosowania terapii aktywnej, ewentualne pojawienie się „efektu klasy”.

OSTRA REAKCJA HIPERTENSYJNA U PACJENTÓW LECZONYCH TROMBOLITYCZNIE

Ostra reakcja hipertensyjna u pacjentów leczonych trombolitycznie zazwyczaj przemija i ustępuje po rekanalizacji naczynia [12]. Udowodniono jednak, że podwyższone ciśnienie tętnicze przed podaniem dożylnego trombolizy jest związane z wyższym ryzykiem wtórnego ukrwotoczenia (SICH, *secondary intracerebral hemorrhage*). W *Australian Streptokinase Trial* wyjściowe skurczowe ciśnienie tętnicze przekraczające 165 mm Hg wiązało się ze zwiększeniem ryzyka ukrwotoczenia o 25% w grupie pacjentów leczonych trombolitycznie [15]. W audycie leczenia udarów mózgu w rejonie Cleveland w stanie Ohio w Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że zalecenia *National Institutes of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS),

dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego u osób leczonych trombolitycznie, nie były przestrzegane u 52% spośród 70 pacjentów. Odsetek SICH w tej grupie chorych wynosił aż 16% [29]. Program poprawy jakości w części z tych szpitali spowodował, że w dalszym procesie leczenia zaleceń nie przestrzegano już tylko u 6% spośród 47 pacjentów, co ograniczyło przypadki SICH do 6% [30]. W wytycznych europejskich oraz amerykańskich, dotyczących kontroli ciśnienia tętniczego u chorych leczonych trombolitycznie, stosuje się kryteria włączenia obowiązujące w badaniu rejestrowym dla rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) — NINDS rtPA (> 185/110 mm Hg przed randomizacją oraz > 180/105 mm Hg w ciągu 24 h po randomizacji) [27]. Z tego badania wyłączano pacjentów wymagających intensywnej terapii hipotensyjnej, zdefiniowanego jako konieczność podawania nitroprusydku sodu lub powtarzanych infuzji dożylnych innych leków hipotensyjnych w celu osiągnięcia pożądanego ciśnienia. W analizie *post hoc*, dotyczącej leczenia hipotensyjnego w tym badaniu, oceniającej częstość, przebieg oraz leczenie nadciśnienia stwierdzono, że pierwotną, poprzedzającą trombolizę terapię hipotensyjną zastosowano u 9% pacjentów, a wtórną — u 24%. Po 3 miesiącach obserwacji stan funkcjonalny pacjentów w obu grupach nie różnił się istotnie. Utrzymujące się po trombolizie podwyższone ciśnienie oraz konieczność stosowania leków hipotensyjnych w tym samym okresie wiązały się z gorszymi wynikami. Przyczyny tego zjawiska pozostają nieznanne. Być może, było to związane z cięższym udarem, brakiem rekanalizacji naczynia lub nadmiernym obniżeniem ciśnienia. Pacjenci leczeni hipotensyjnie byli narażeni na większy spadek ciśnienia tętniczego niż grupa kontrolna. Częstsza hipotensja u chorych leczonych aktywnie mogła się wiązać z rekanalizacją i reperfuzyją. Ryzyko SICH u pacjentów z prawidłowo kontrolowaną ostrą reakcją hipertensyjną oraz u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia były podobne.

BADANIA W TOKU

Wciąż trwają lub właśnie zakończono rekrutację do kilku randomizowanych badań oceniających możliwość modyfikacji ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru mózgu. Już zakończono rekrutację do badania *Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial* (SCAST). Wyniki poprzedzającego go badania *Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors* (ACCESS) są zachęcające. Śmiertelność po roku w grupie leczonej kandesartanem wynosiła 2,9%, a w grupie otrzymującej placebo — 7,2%.

W badaniu *Efficacy of Nitric Oxide in Stroke* (ENOS) planuje się rekrutację 5000 chorych, zarówno z udarem niedokrwiennym, jak i krwotocznym, u których stosuje się triazotan glicerylu w systemie transdermalnym.

Wstępne wyniki badania *Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study* (COSSACS), którego celem jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy kontynuować, czy przerwać leczenie hipotensyjne w ostrej fazie udaru mózgu, podane na XIX Europejskiej Konferencji Udarowej (*European Stroke Conference*) w czerwcu 2010 roku w Barcelonie, wykazały, że mimo znamienne niższego ciśnienia tętniczego w grupie kontynuującej leczenie nie uzyskano istotnej redukcji głównego punktu końcowego (śmiertelność i niesprawność po 2 tygodniach) oraz drugorzędowego punktu końcowego (6-miesięczna śmiertelność lub incydenty sercowo-naczyniowe). Jednak, z uwagi na niedostateczną siłę statystyczną tego projektu, nie można jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie postawione przez badaczy.

PODSUMOWANIE

Ostra reakcja hipertensyjna występuje u 3/4 osób z udarem niedokrwiennym mózgu w chwili rozpoznania choroby. U blisko połowy pacjentów stwierdza się nadciśnienie tętnicze w wywiadzie. Patomechanizm ostrej reakcji hipertensyjnej obejmuje zarówno czynniki specyficzne mózgowo, jak i niespecyficzne, pozamózgowe.

Prognostyczny wpływ ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru mózgu pozostaje kontrowersyjny. Zarówno dane na temat prognozy terapeutycznej, jak i optymalnych wartości ciśnienia tętniczego w udarze są bardzo ograniczone. Potrzebne są wyniki badań klinicznych, w których zostaną ocenione zarówno czas wdrożenia terapii, jak i stopień modyfikacji ciśnienia u chorych z ostrą reakcją hipertensyjną oraz różnymi postaciami patogenetycznymi udaru.

PIŚMIENICTWO

1. Raport zespołu ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 1999; 33 (supl. 4): 24–30.
2. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. 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* 2000; 356: 1955–1964.
3. Lawes C.M.M., Vander Hoorn S., Rodgers A., for International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1531–1518.
4. Rodríguez-Yanez M., Castellanos M., Blanco M.F. i wsp. New-onset hypertension and inflammatory response/poor outcome in acute ischemic stroke. *Neurology* 2006; 67: 1973–1978.

5. Qureshi A.I., Ezzeddine M.A., Nasar A. i wsp. Prevalence of elevated blood pressure in 563 704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25: 32–38.
6. Qureshi A.I., Suri M.F., Kirmani J.F., Divani A.A. Prevalence and trends of prehypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11: CR403–CR409.
7. Wallace J.D., Levy L.L. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981; 246: 2177–2180.
8. Bath P., Chalmers J., Powers W. i wsp. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on management of blood pressure in acute stroke. *J. Hypertens.* 2003; 21: 665–672.
9. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Phillips S.J., Sandercock P.A. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315–1320.
10. Arboix A., Roig H., Rossich R., Martinez E.M., Garcia-Eroles L. Differences between hypertensive and non-hypertensive ischemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 687–692.
11. Aslanyan S., Fazekas F., Weir C.J., Horner S., Lees K.R. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke* 2003; 34: 2420–2425.
12. Mattle H.P., Kappeler L., Arnold M. i wsp. Blood pressure and vessel recanalization in the first hours after ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 264–268.
13. Willmot M., Leonardi-Bee J., Bath P.M. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43: 18–24.
14. Larue V., von Kummer R.R., Müller A., Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32: 438–441.
15. Gilligan A.K., Markus R., Read S. i wsp. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2236–2242.
16. Stead L.G., Gilmore R.M., Vedula K.C., Weaver A.L., Decker W.W., Brown R.D. Jr. Impact of acute blood pressure variability on ischemic stroke outcome. *Neurology* 2006; 66: 1878–1881.
17. Hilz M.J., Devinsky O., Szczepanska H. i wsp. Right ventromedial prefrontal lesions result in paradoxical cardiovascular activation with emotional stimuli. *Brain* 2006; 129: 3343–3355.
18. Meyer S., Strittmatter M., Fischer C., Georg T., Scmitz B. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport* 2004; 15: 357–361.
19. Sykora M., Diedler J., Turcani P., Hacke W., Steiner T. Baroreflex: a new therapeutic target in human stroke? *Stroke* 2009; 40: e678–e682.
20. Chamorro A., Amaro S., Vargas M. i wsp. Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2007; 252: 29–35.
21. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25: 457–507.
22. Adams H.P. Jr, del Zoppo G., Albers M.J. i wsp. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from American Heart Association/American Stroke Association Stroke council. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
23. Barer D.H., Cruickshank J.M., Ebrahim S.B., Mitchell J.R. Low dose beta blockade in acute stroke ("Best" Trial): an evaluation. *BMJ* 1988; 296: 737–741.
24. Ahmed N., Nasman P., Wahlgren N.G. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000; 31: 1250–1255.
25. Horn J., Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001928.
26. Schrader J., Ludres S., Kulschewski A. i wsp. The ACCESS study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703.
27. Brott T., Lu M., Kothari R. i wsp. Hypertension and its treatment in the NINDS rtPA Stroke Trial. *Stroke* 1998; 29: 1504–1509.
28. Potter J.F., Robinson T.G., Ford G.A. i wsp. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 23–24.
29. Katzan I.L., Furlan A.J., Lloyd L.E. i wsp. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: the Cleveland area experience. *JAMA* 2000; 283: 1151–1158.
30. Katzan I.L., Hammer M.D., Furlan A.J. i wsp. Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003; 34: 799–800.