


KHUYẾN CÁO KIỂM SOÁT HUYẾT ÁP CHO BỆNH NHÂN ĐỘT QUỲ CẤP

PGS. TS. NGUYỄN ĐẠT ANH

BM HSCC-ĐHY HÀ NỘI

ĐẠI CƯƠNG

THA  Đột quy

- THA có trước khi đột quy (*JNC 7*)
- Đáp ứng THA cấp (**Acute Hypertensive Response**) ở BN bị đột quy
- THA sau khi xử trí ổn định đột quy (Dự phòng tai biến mạch não tái phát - Dự phòng cấp I và dự phòng cấp II \Rightarrow *Ng/c Progress*)

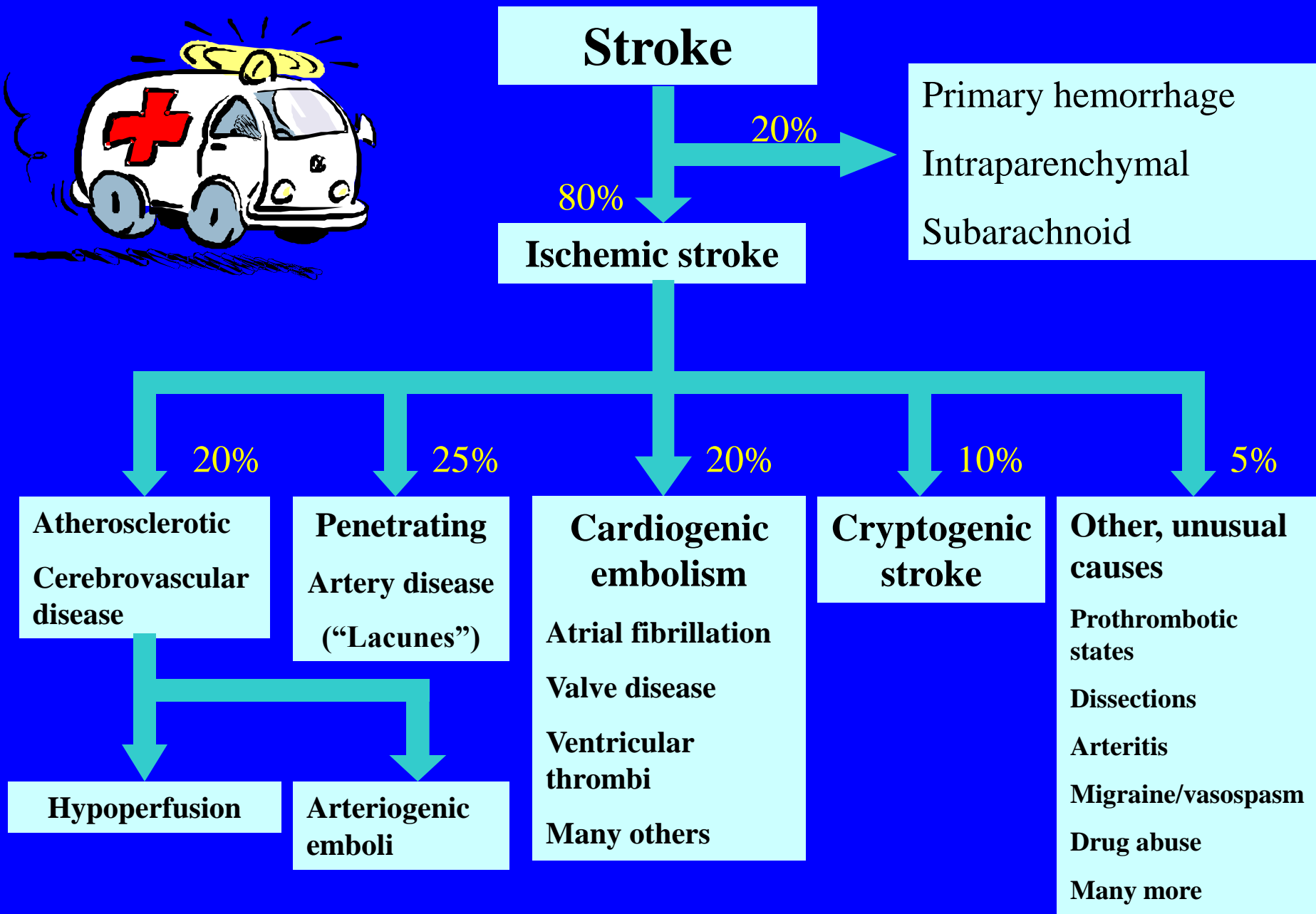
MỘT VÀI CON SỐ

- ☺ Stroke là ng/n gây tử vong đứng hàng thứ 2 trên phạm vi toàn cầu ⁽¹⁾
- ☺ Là một trong các b/c thường gặp của THA có liên quan trực tiếp nhất với con số HA
- ☺ THA tác động cho khoảng 30% dân số thế giới ⁽²⁾ → Kiểm soát tốt THA là điểm cốt lõi để dự phòng đột quỵ



(1): Lopez AD, et al . Global and regional burden of disease and risk factors, 2001:systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–57

(2): American Heart Association. Heart disease and stroke statistic-2004



ĐÁP ỨNG THA CẤP

(ACUTE HYPERTENSIVE RESPONSE)

- Tăng HA > mức giá trị “*bình thường*” (>140/90) và/hoặc giá trị HA trước khi đột quy (tiền sử THA) và tình trạng THA này bắt đầu xảy ra trong vòng 24 h kể từ khi khởi phát tr/c đột quy.
- 2003 WHO/International Society of Hypertension (ISH) statement ⁽¹⁾ và JNC7 định nghĩa THA: Có HA liên tục $\geq 140/90$ mmHg (multi readings on separate day) ⁽²⁾

(1) :Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* 2003

(2): Chobanian AV, 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

ACUTE HYPERTENSIVE RESPONSE

- ➡ *Định nghĩa THA phù hợp khi áp dụng cho BN đột quỵ cấp ?*
 - “*Ngưỡng*” HA để *quyết định chỉ định điều trị THA dài ngày* dựa trên KQ các bằng chứng từ các thử nghiệm và dữ liệu LS ngẫu nhiên chứng minh lợi ích làm ↓ biến cố tim mạch khi chọn ngưỡng này để điều trị .
- ➡ Để duy trì tình nhất quán với đ/n của ISH, *Đáp ứng THA cấp hay “THA cấp”* được định nghĩa: *“systolic BP \geq 140 mmHg or diastolic BP \geq 90 mmHg demonstrated on 2 recordings taken 5 mins apart with 24 hrs of symptoms onset”*
 - ➡ HA tâm thu 150-200
 - ➡ HA tâm trương 90-115

Gánh nặng của “Đáp ứng THA cấp” ở BN đột quy cấp khi tới khoa Cấp cứu

😊 Theo ISH tình trạng THA ($>140/90$) rất thường gặp sau đột quy (được ước tính xảy ra ở $\approx 75\%$ sau đột quy TMCB và $>80\%$ sau ICH) ⁽¹⁾

🌟 Ng/c hồi cứu các trường hợp đột quy tại một Khoa Cấp cứu trong 3 năm (2001-2003):

❖ 77% BN có HA tâm thu $> 140\text{mmHg}$

❖ 58% có HA tâm trương $> 95\text{ mmHg}$

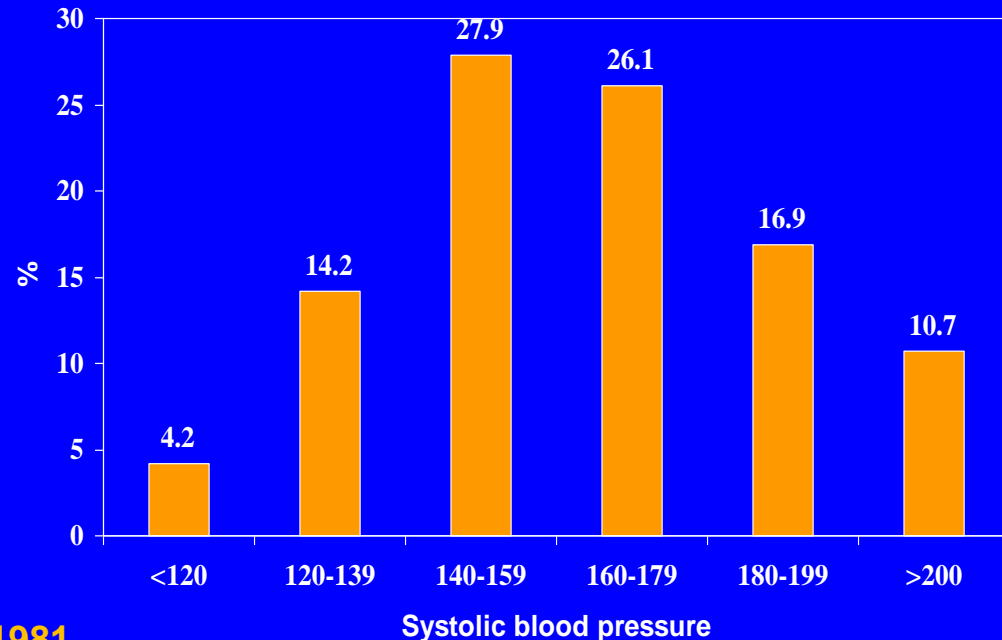
(1): Bath P, et al. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens*. 2003

(2): Fransen M et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 pts with cerebrovascular disease: a randomized controlled trial. *Stroke* . 2003

Đặc điểm của “Đáp ứng THA” sau đột quỵ cấp

- **Đáp ứng THA cấp** trong đột quỵ được đặc trưng:
 - High prevalence
 - Self-limiting nature
 - Prognostic significance

HA tâm thu trong đột quỵ cấp do TMCB (n=17.398)



Wallace JI. Blood pressure after stroke. JAMA 1981

Leonardi-Bee et al. Stroke 2002;33:1315-20

Đặc điểm của “đáp ứng THA” sau đột quỵ cấp

High prevalence

- Theo tiêu chuẩn THA của WHO và JNC 7, sau khi điều chỉnh tuổi, giới và chủng tộc, hiện tượng này được gặp ở > 60% BN đột quỵ và >14% dân số Mỹ qua một ng/c báo cáo tình hình bệnh tật quốc gia ở Hoa kỳ năm 1999-2000 ⁽¹⁾
- “**New-onset “high BP**” ở BN không có TS bị THA trước đó được gặp ở 20% BN đột quỵ và 8% dân số nói chung ⁽²⁾

(1): Qureshi AI, et al. Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. *Med Sci Monit.* 2005.

(2) Rodriguez-Yanez M, et al . New-onset hypertension and inflammatory response/poor outcome in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2006.

Đặc điểm của “đáp ứng THA” sau đột quỵ cấp

Self-limiting nature

- 😊 Tình trạng ↓ HA “*có ý nghĩa*” xảy ra ở 1/3 các BN trong vòng vài giờ đầu sau khi bị đột quỵ ⁽¹⁾
- 😊 Tình trạng *giảm dần tự nhiên tiếp theo THA ban đầu (tb khoảng 20/10)* trong vòng 10 ngày đầu sau biến cố mà không cần bất kỳ một dt đặc hiệu gì , thấy rõ nhất trong vòng 24-48h sau đột quỵ ^(2,3)
- 😊 Tốc độ ↓HA tự nhiên ở những ngày đầu sau đột quỵ có tương quan với mức độ nặng ban đầu của đột quỵ và subtyp đột quỵ TMCB ⁽³⁾

(1): Broderick, Ann Emerg Med, 1993

(2): Christensen H et al. The course of blood pressure in acute stroke is related to the severity of the neurological deficits. Acta Neurol Scand 2002

(3): Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. JAMA. 1981

(3): Vemmos KN et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. J Hum Hypertens 2004

Đặc điểm của “đáp ứng THA” sau đột quy cấp

Prognostic significance

- Ý nghĩa tiên lượng được thấy rõ qua nghiên cứu gộp hệ thống bao gồm 18 ng/c ⁽¹⁾ chứng minh các BN bị đột quy có mức HA ban đầu cao sẽ gia tăng từ 1,5-5 lần nguy cơ tử vong và/hoặc sống phụ thuộc và tiến triển lâm sàng tồi đi

Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004.

THA sau đột quy - Các cơ chế được đề xuất

- **Nguyên nhân chính**

- Tổn thương hoặc chèn ép các vùng đặc hiệu trong não có chức năng điều hòa hoạt tính hệ TK tự động (prefrontal, insular, nuclei, thalamus) ⁽¹⁾

- **Yếu tố kết hợp hay thúc đẩy đáp ứng THA:**

- THA có từ trước (điều trị không thỏa đáng) 50-60% - ĐTD ⁽²⁾
- Suy thận ⁽²⁾
- Phản xạ Cushing (khi có tăng ICP) ⁽³⁾

- **Các yếu tố góp phần khác:** Đau đầu, bí tiểu, nhiễm trùng và stress khi nằm viện có thể \Rightarrow

- Mất cân bằng trong hoạt động của hệ thống TK tự động ⁽⁴⁾
- Hoạt hóa con đường giao cảm tủy thượng thận (sympathetic adrenomedullary pathway) ⁽⁵⁾ \Rightarrow \uparrow nồng độ catecholamin và các cytokine gây viêm

(1) Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke. Pathophysiology and management. *Circulation* 2008.

(2): Toyoda K, et al . High blood pressure in acute ischemic stroke and underlying disorders. *Cerebrovasc Dis* 2006.

(3): Fodstad H, et al . History of the Cushing refl ex. *Neurosurgery* 2006

(4) Dutsch M, et al . Cardiovascularautonomic function in poststroke patients. *Neurology* 2007.

(5) : Chamorro A, et al. Catecholamines, infection,and death in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2007.

Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke

Role of blood pressure at the onset of stroke as a predictor of outcome for patients with ischaemic or haemorrhagic stroke

HA lúc nhập viện và tiên lượng

Phân tích trên 1.398 BN trong “*International Stroke Trial*”:
THA trong vòng 72h đầu sau đột quỵ đi kèm với tiên lượng
LS “*less favorable*” vào ngày 90.

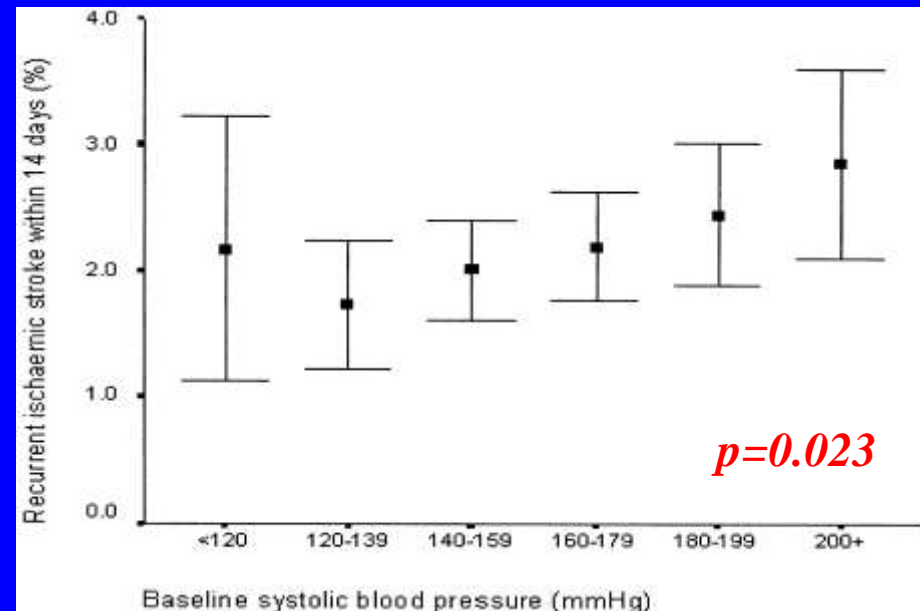
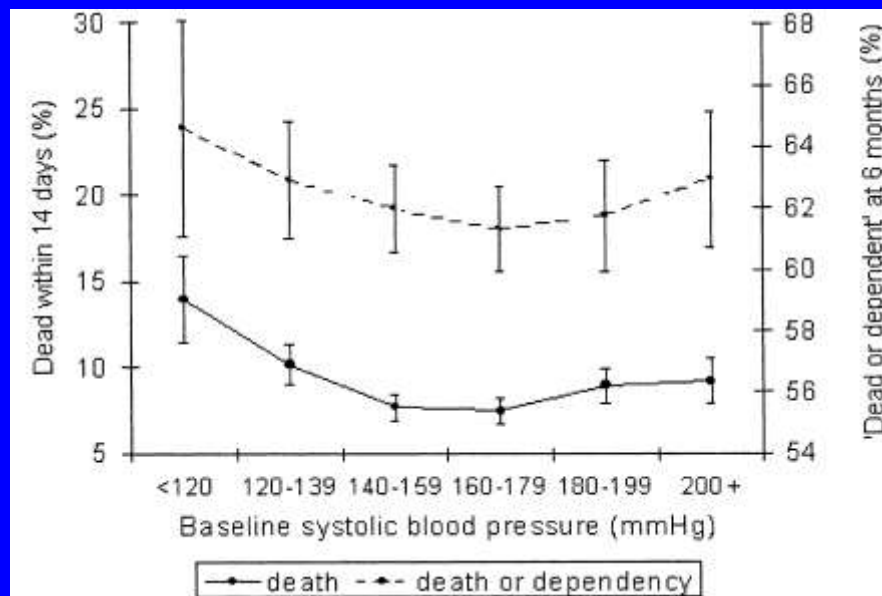


Figure 1. Proportion of patients who died within 14 days (solid lines) or were dead or dependent at 6 months (dashed lines) by baseline SBP.

HA lúc nhập viện và tiên lượng

- **Ng/c ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study)** - thử nghiệm LS ngẫu nhiên có nhóm chứng vs điều trị tiêu sợi huyết bằng tPA (tissue plasminogen activator) và giả dược trên 620 BN cho thấy: *Có và gia tăng tần suất THA cấp ngay sau đột quy gây tác động xấu tới tiên lượng lâu dài của đột quy* ^[1].

HA lúc nhập viện và tiên lượng

- Hai ng/c hồi cứu lớn chứng minh: *Tăng tỷ lệ tử vong* xảy ra ở các *mức HA thấp hơn bình thường*

(1): Okumura K, Ohya Y et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. J Hypertens 2005.

(2): Vemmos KN, Tsivgoulis S et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. J Intern Med 2004.

Blood pressure as a prognostic factor

Đối với đột quỵ loại TMCB (Ischaemic Stroke)

- *THA ở thời điểm nhập khoa Cấp cứu:*
 - Là yếu tố nguy cơ có ý nghĩa dự đoán tình trạng chuyển dạng xuất huyết của ổ nhồi máu [1,2]
 - Làm ↑ nguy cơ chuyển từ vùng giảm tưới máu thành vùng nhồi máu thực sự [3]
- Với **mỗi mức tăng thêm 10 mmHg** khi HA tâm thu >180 ⇒ nguy cơ bị suy đồi chức năng TK **tăng thêm 40%** và nguy cơ có kết cục kém **tăng thêm 23%**
 - Do tổn thương não và phù não khi mức HA ban đầu cao (4)

(1): Levy DE et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 1994.

(2): Panzer RJ et al. Predicting the likelihood of hemorrhage in patients with stroke. *Arch Intern Med* 1985.

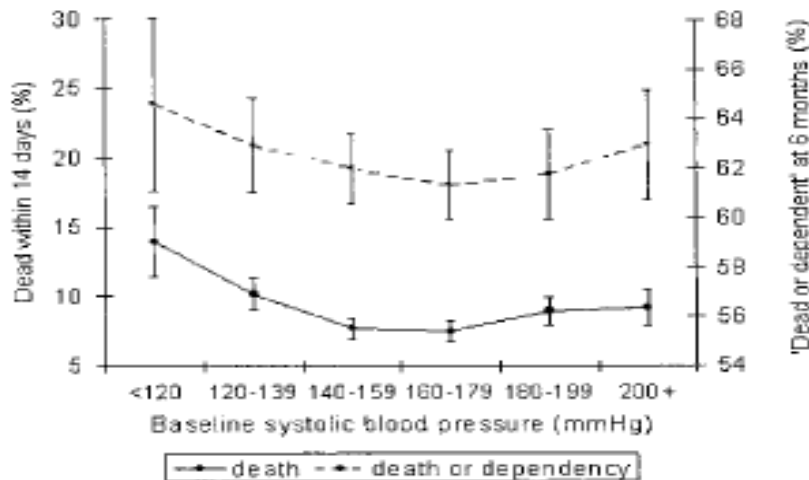
(3): Ay H, Koroshetz WJ et al. Conversion of ischemic brain tissue into infarction increases with age. *Stroke* 2005.

(4) Vemmos KN, et al . Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. *J Hum Hypertens*. 2004

Ý nghĩa tiên lượng của HA sau đột quỵ

Blood Pressure and Clinical Outcomes in the International Stroke Trial

Jo Leonardi-Bee, MSc; Philip M.W. Bath, FRCP; Stephen J. Phillips, FRCPC;
Peter A.G. Sandercock, FRCP; for the IST Collaborative Group



- Mối tương quan giữa kết cục của đột quỵ cấp và HA khi xảy ra đột quỵ có dạng hình chữ U (U-shaped) tức là cả HA thấp hoặc tăng cao đều kết hợp độc lập với gia tăng TV sớm và muộn hoặc một kết cục xấu sau đột quỵ

Stroke

EXPLANATION OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Blood Pressure and Clinical Outcomes in the International Stroke Trial
Jo Leonardi-Bee, Philip M.W. Bath, Stephen J. Phillips and Peter A.G. Sandercock

Stroke. 2002;33:1315-1320
doi: 10.1161/01.STR.0000014509.11540.66
Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2002 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

Ý nghĩa tiên lượng của HA sau đột quy

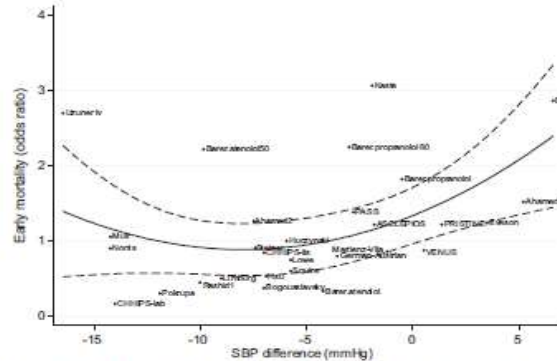


Figure 3. Relationship between death within 1 month and on-treatment SBP difference (active-control).

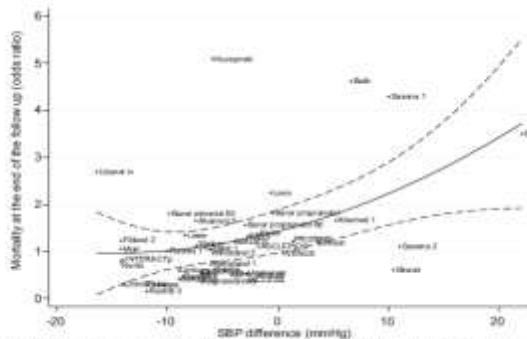


Figure 4. Relationship between death at the end of follow-up and on-treatment SBP difference (active-control).

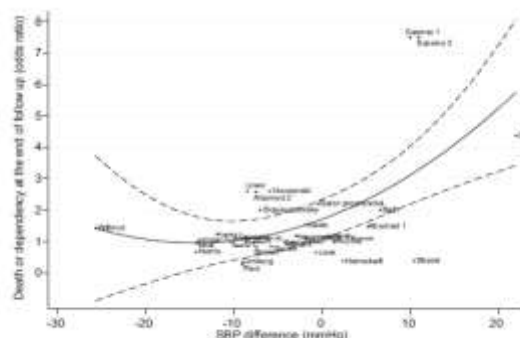


Figure 5. Relationship between death or dependency at end of follow-up and on-treatment SBP difference (active-control).

- Mối tương quan giữa kết cục của đột quy cấp và HA có dạng hình chữ U (U-shaped), với **kết cục tốt nhất tương ứng với mức HA tâm thu giao động trong khoảng từ 140 -180 mmHg**

Relationship Between Therapeutic Changes in Blood Pressure and Outcomes in Acute Stroke

A Metaregression

Chamila M. Geeganage, Philip M.W. Bath

Ý nghĩa tiên lượng của HA sau đột quỵ

Đối với đột quỵ loại chảy máu

- HA thường bị tăng lên và tăng lên rõ rệt ở BN bị đột quỵ cấp loại chảy máu
- Tình trạng THA này cũng được gặp *nhiều hơn* và *mức độ tăng cao hơn* so với THA sau đột quỵ loại TMCB ⁽¹⁾.
- Mặc dù HA thường giảm xuống tự phát trong vòng vài ngày sau ICH, song THA bền bỉ tiếp tục tồn tại ở một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân XHN (>30%) ⁽²⁾

(1): Qureshi AI, Ezzeddine MA, et al. 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.

(2): Zhang Y, Reilly KH, et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J Hypertens.* 2008

Ý nghĩa tiên lượng của HA sau đột quy

Đối với đột quy loại chảy máu

□ **Về lý thuyết**, THA có thể góp phần gây:

- Tăng thể tích khối máu tụ (hydrostatic expansion of the hematoma)
- Phù quanh khối máu tụ
- Chảy máu lại

Tất cả các RL nói trên có thể tham gia gây kết cục xấu đối với ICH

□ **Thực tế**:

- 1/3 số BN bị ICH sẽ có \uparrow V khối máu tụ trong vòng vài giờ đầu sau khởi phát đột quy \rightarrow Suy đồi chức năng TK và tử vong
- HA tâm thu khởi đầu ≥ 200 mmHg kết hợp với tăng V máu tụ và TV

Davis SM. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006.
Kazui S, et al. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*. 1997
Dandapani BK, et al. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1995
Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A,
Kotsis V, et al. Association between 24-h blood pressure monitoring variables and brain oedema in patients with hyperacute stroke. *J Hypertens*. 2003

Blood pressure as a prognostic factor Đối với đột quỵ loại chảy máu

- ❑ *Về lý thuyết*, làm ↓ HA cho BN ICH có thể giúp:
 - Giảm tỷ lệ khối máu tụ bị tăng thể tích
 - Có thể được BN dung nạp tốt
 - Làm giảm chuyển hóa TB thần kinh (hibernation)
 - Bảo tồn cơ chế tự điều hòa ở vùng quanh khối máu tụ
- ❑ So sánh với đột quỵ TMCB, chỉ có duy nhất 1 ng/c đối với đột quỵ chảy máu não cho thấy kết cục tồi liên quan với mức HA tâm thu khi nhập viện thấp (<140 mmHg) → *U shaped* ?

Kim-Han JS, et al. Perihematoma mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006;

Powers WJ, et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001

Jauch EC, Lindsay CJ, et al. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006

(3): Okumura K et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens* 2005

Quan điểm điều THA trong đột quỵ cấp

YES OR NO ?



Caring for today
Researching for tomorrow
Working for change

Controversies in Neurology

Hypertension in Acute Ischemic Strokes Not to Treat

Frank M. Yatsu, MD, Justin Zivin, MD

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Stroke
Association

A Division of American
Heart Association



Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Lewis B. Morgenstern, J. Claude Hemphill III, Craig Anderson, Kyra Becker, Joseph
P. Broderick, E. Sander Connolly, Jr, Steven M. Greenberg, James N. Huang, R. Loch
Macdonald, Steven R. Messé, Pamela H. Mitchell, Magdy Selim and Rafael J.
Tamargo

Review

Hypertension in Acute Ischemic Strokes Treat

J. David Spence, MD, FRCP(C), Rolando F. Del Maestro, MD, PhD, FRCS(C)

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Acute Hypertensive Response in Patients With Stroke : Pathophysiology and Management
Adnan I. Qureshi

Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke

Valérie Tikhonoff, Haifeng Zhang, Tom Richard, Jan A Staessen

Hypertension

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Blood Pressure Management in Patients With Acute Ischemic Stroke
Larry B. Goldstein

XỬ TRÍ THA TRONG ĐỘT QUY-

Câu hỏi đầy thách thức ?

✿ Mặc dù lợi ích của kiểm soát lâu dài THA đã được xác nhận trong dự phòng cấp 1 và cấp 2 đối với đột quy ⁽¹⁾ ⇒ *làm ↓ cấp con số HA có mang lại lợi ích ở BN đột quy cấp ?* vẫn là câu hỏi chưa có câu trả lời chắc chắn do:

- ✿ Các bất cập hiện gặp trong vấn đề này
- ✿ Còn thiếu các bằng chứng tin cậy từ các thử nghiệm LS ngẫu nhiên đủ sức mạnh để đưa ra các khuyến cáo điều trị ⁽²⁾

(1) Staessen Ja et al. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens 2003.

(2): Willmot M . High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. Hypertension 2004.

XỬ TRÍ THA TRONG ĐỘT QUY CẤP

Bắt cập thực tại

- ❶ Xử trí “THA” trong gđ cấp của đột quy thường do một nhóm “**ô hợp**” các thầy thuốc thực hiện (ER, intensivists, internists, primary care physicians, neurologists, neurosurgeons and cardiologists...)
- ❷ Các thử nghiệm lâm cơ sở để hướng dẫn điều trị chủ yếu ng/c “**tính khả thi và tính an toàn**” trong kiểm soát HA trong đột quy cấp thay vì ng/c kết cục lâu dài kết hợp với can thiệp
- ❸ Thuốc điều trị và các chiến lược xử trí rất thay đổi
- ❹ Còn nhiều quan điểm khác biệt trong điều trị cũng như có quá nhiều hướng dẫn điều trị và **đội quân “ô hợp”** thường không tuân thủ đúng theo khuyến cáo khi điều trị

XỬ TRÍ THA TRONG ĐỘT QUY CẤP

Bất cập thực tại

- Một ng/c điều tra trên toàn cầu với tham gia của 117 chuyên gia đột quy thường xuyên tham gia điều trị cho BN ICH cấp
 - 56% BS trả lời họ sử dụng “*a uniform BP goal*” trong suốt giai đoạn điều trị cấp cứu BN đột quy
 - Đích HA tâm thu lại khác biệt một cách rõ rệt giữa các BS (>50% không biết đích kiểm soát HA cho BN đột quy)
- Ng/c “*Project for Improvement of Stroke Care Management*” từ 1.181 BN đột quy cấp TMCB gợi ý việc sử dụng thuốc điều trị THA trong vòng 24h sau khởi phát đột quy đã “*không tuân thủ đúng theo hướng dẫn điều trị của Hiệp hội Đột quy Hoa kỳ (ASA)*” ở >55% BN

XỬ TRÍ THA TRONG ĐỘT QUY CẤP

- Xử trí “THA cấp” ở giai đoạn cấp của đột quy, có thể xảy ra các tình huống khi dự kiến đáp ứng điều trị HA:
 1. HA giảm tự nhiên không cần dùng thuốc
 2. HA không ↓ rõ rệt, hoặc thậm chí ↑, mặc dù đã tiến hành dùng thuốc hạ áp
 3. Giảm “kín đáo” khi dùng thuốc hạ áp “đúng cách” (↓ 10% -15% so với mức HA nền)
 4. Giảm “quá mức” khi dùng thuốc hạ áp (↓ > 20% so với mức HA nền).

XỬ TRÍ HA Ở BN BỊ ĐỘT QUY CẤP

- Liên quan với xử trí HA ở BN bị đột quy cấp, các quan điểm điều trị sau có thể gặp trên lâm sàng:
 1. Cần làm tăng HA ở BN bị đột quy cấp loại TMCB
 2. Cần làm giảm HA ở BN bị đột quy cấp:
 - 1.1. Đột quy TMCB
 - 1.2. Đột quy chảy máu não
 3. Xử trí BN có tiền sử THA được biết hiện đang bị đột quy

XỬ TRÍ THA TRONG ĐỘT QUỴ CẤP

- Nhóm công tác của Hiệp hội THA quốc tế (ISH) đã tóm tắt các **câu hỏi ng/c** cần được giải quyết:
 - ① Trong đột quỵ TMCB: Có cần hạ HA ở BN có THA hoặc nâng HA khi có bằng chứng giảm tưới máu mô ?
 - ② Có cần hạ HA trong chảy máu não tiên phát (primary ICH) ?
 - ③ Ở mức HA nào cần bắt đầu điều trị
 - ③ Ở BN trước đó đã được điều trị HA có tiếp tục dùng hoặc cần ngừng dùng thuốc điều trị HA mà BN đang sử dụng trong những giờ đầu sau đột quỵ (thuốc nào bị chống chỉ định, thuốc nào nên ưu tiên chọn....)

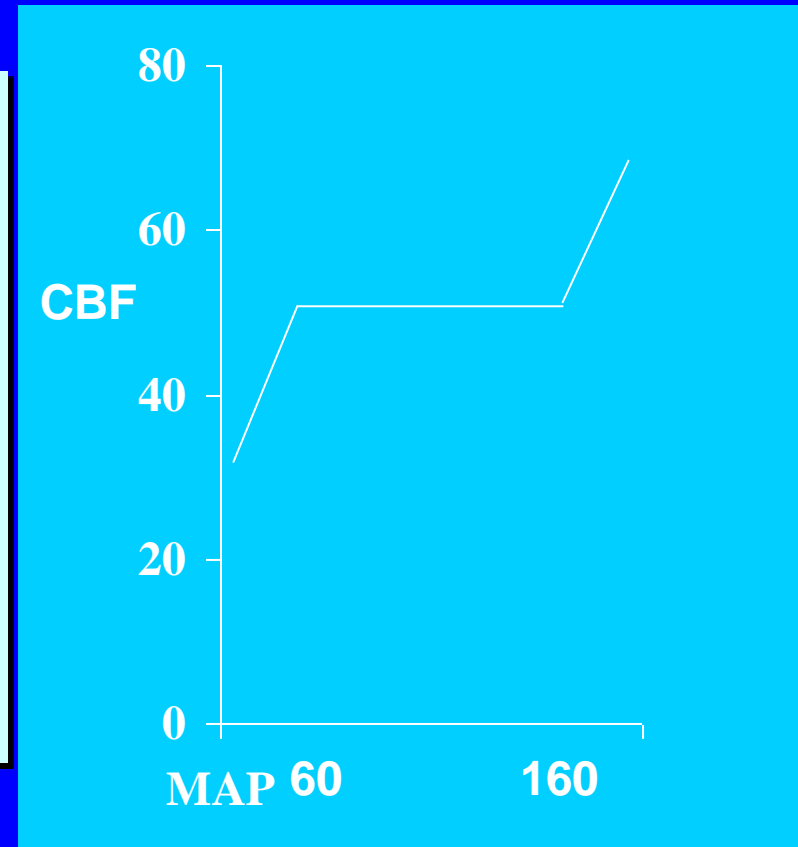
Cerebrovascular physiology and Implications for treatment

Các câu hỏi lớn cần được giải quyết là:

- ▣ Làm ↓ HA ở BN bị THA có nguy cơ là giảm dòng máu từ tuần hoàn bàng hệ đến vùng “ischaemic penumbra” → ↑ mất tế bào thần kinh *hay ngược lại*
- ▣ Làm ↑ HA khi không có THA có giúp cải thiện tưới máu cho vùng não bị TMCB song không là tăng nguy cơ chảy máu

Cơ chế “tự điều hòa” của não (Cerebral autoregulation)

- ĐK sinh lý bt, dòng máu não (CBF) được điều hòa trong *một giới hạn hẹp* mặc dù có những thay đổi trong AL tưới máu não (CPP): Quá trình được gọi là **Cerebral autoregulation**
- $CPP = MAP - ICP$
- $HATB(MAP) = HATTr + 1/3 (HATT - HATTr)$
- Khi tuần hoàn não không bị tổn thương → ICP thấp (5 mmHg) → $CPP \approx MAP$



CEREBROVASCULAR PHYSIOLOGY

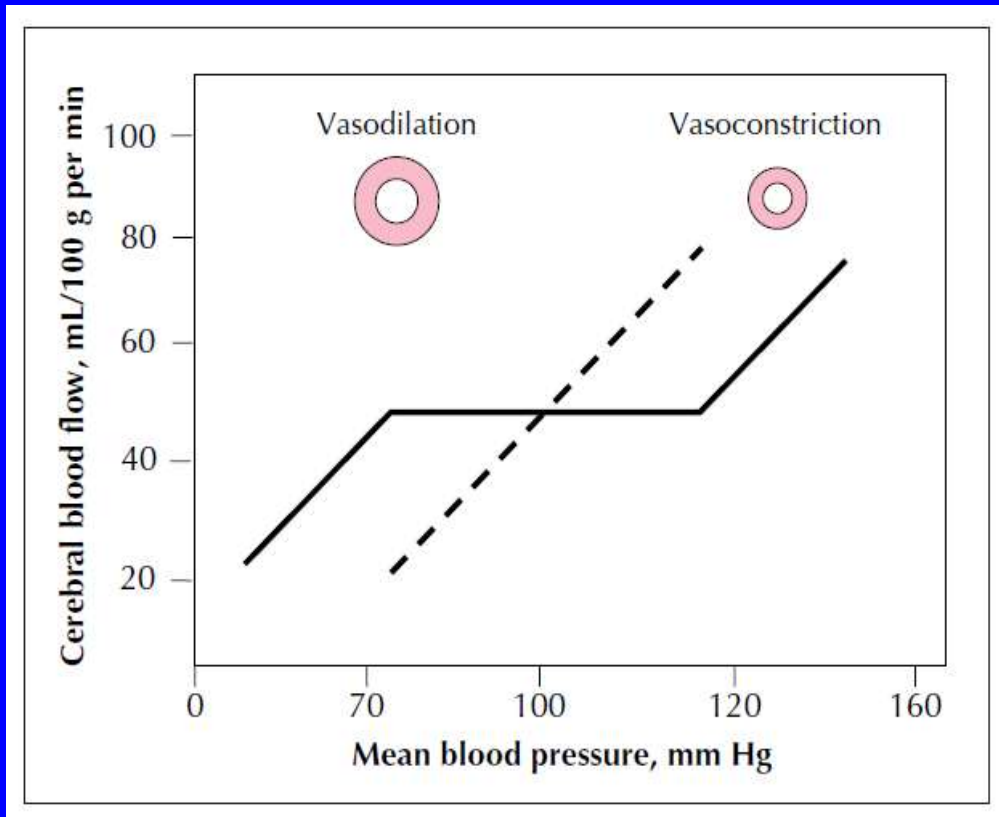
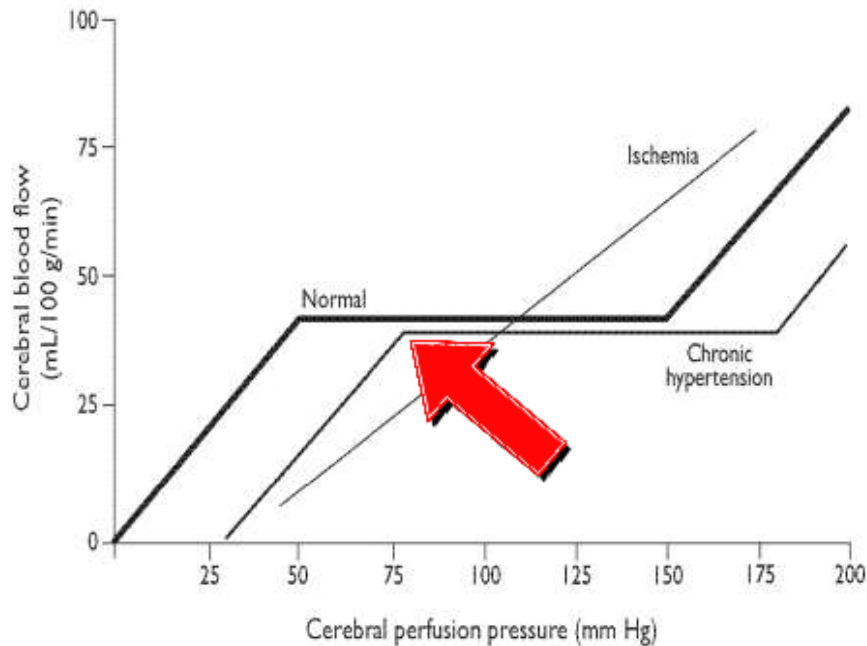


Fig. 1: Autoregulation of cerebral blood flow in a normal brain and in the ischemic penumbra (the tissues surrounding the ischemic core after a stroke)

- ❑ **Khi có \downarrow HA** \rightarrow Giãn tiểu ĐM tới mức tối đa có thể \rightarrow \downarrow dòng máu não
- ❑ **Khi có \uparrow HA** \rightarrow Co tiểu ĐM tới khi HA > giới hạn trên của cơ chế “autoregulation” \rightarrow “break-through vasodilation” \rightarrow \uparrow CBF song đổi lại bằng \pm rối loạn chức năng hàng rào máu não và phù não .

Cơ chế tự điều hòa của não (Cerebral autoregulation)



- Trong **THA mạn tính**: Đường cong dịch chuyển sang phải (về phía áp lực cao) ⁽¹⁾
- Được giải thích là do dày thành mạch và hẹp lòng mạch máu → Hạn chế khả năng giãn của các mạch có sức cản

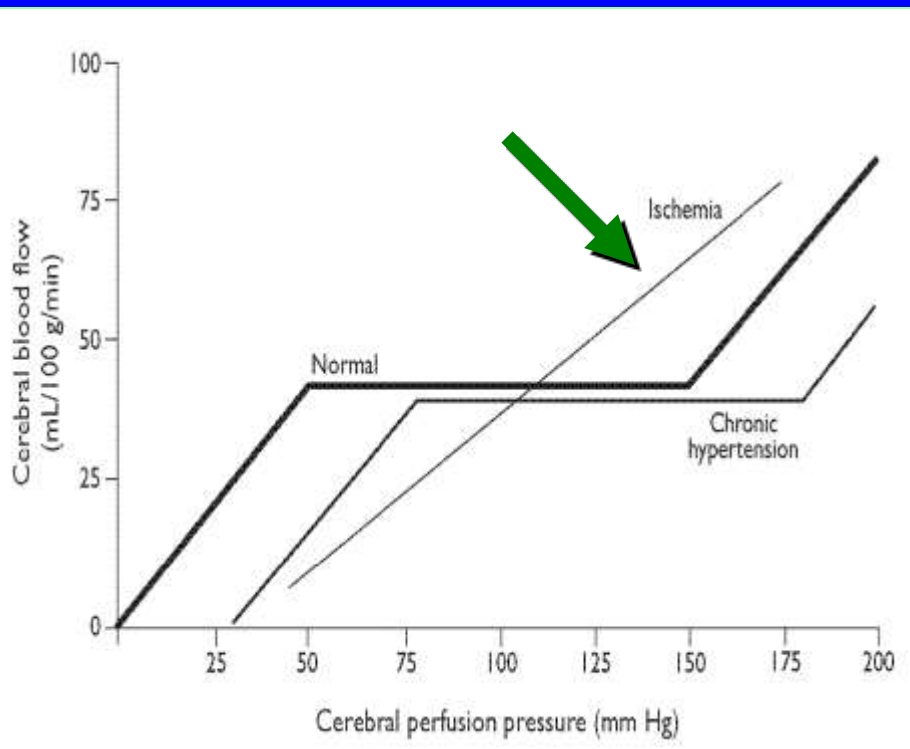
Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation*. 1976

Cơ chế tự điều hòa của não (Cerebral autoregulation)

- Trong đột quỵ cấp, **cơ chế tự điều hòa** bị suy giảm ở vùng bao quanh vị trí tổn thương cấp do giãn các mạch não có sức kháng nhằm làm \uparrow dòng máu khi đáp ứng với tình trạng TMCB mô và toan hóa (*).

Vì vậy

- Tưới máu tại chỗ phụ thuộc vào HA
- RL này có thể mở rộng ra ngoài vùng nhồi máu tới các vùng não lân cận



(*): Olsen TS, et al. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue: evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke* 1983

Cerebrovascular Physiology and Implications for Treatment

Đột quy loại TMCB

- ❑ Là hậu quả của tắc nghẽn một ĐM → ↓ dòng máu não tới vùng mạch tổn thương chi phối
- ❑ Vùng não bị tác động bao gồm ⁽¹⁾ :
 - Vùng lõi nhồi máu (core)
 - Vùng “Penumbra”
- ❑ Vùng “*penumbra*” vẫn còn khả năng sống “ngắc ngoải” trong một số giờ do vẫn được cấp máu ở một mức độ nào đó qua tuần hoàn bàng hệ, song rất dễ bị “tổn hại thêm” khi có thêm TMCB do ↓ HA hệ thống nhất là khi làm giảm HA quá nhanh (do suy giảm cơ chế tự điều hòa vùng)

Janardhan V. Mechanisms of ischemic brain injury. *Curr Cardiol Rep.* 2004

Astrup J. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke.* 1977

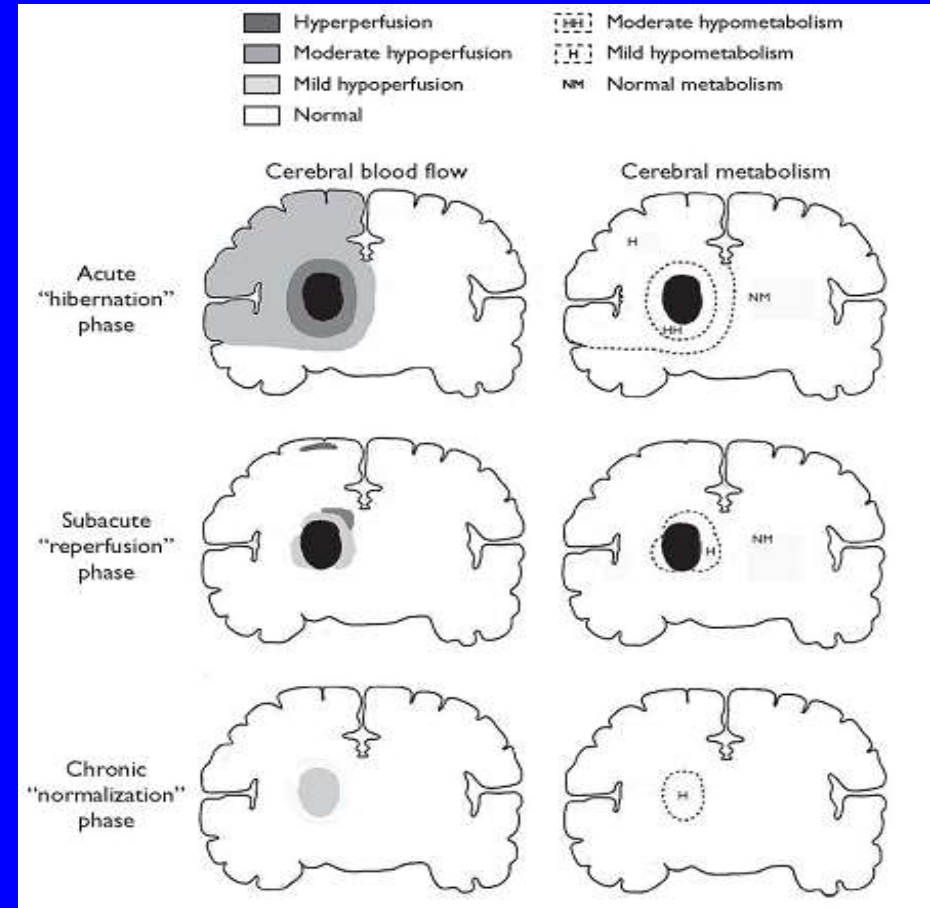
Olsen TS. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue: evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke* 1983.

Elewa HF. Blood pressure lowering after experimental cerebral ischemia provides neurovascular protection. *J Hypertens.* 2007

Induced hypertension

- Dòng máu não tại chỗ tại vùng ischemic penumbra có tình trạng *phụ thuộc vào áp lực* (1).

☞ **Giả thuyết:** Induced hypertension có thể làm \uparrow CPP và làm \uparrow dòng máu ở vùng não bị TMCB, nhất là khi có suy giảm cơ chế tự điều hòa.



Olsen TS et al. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue. Evidence of an ischemic penumbra in pts with acute stroke. Stroke 1983.

Ba giai đoạn thay đổi trong dòng máu não vùng và chuyển hóa sau đột quỵ. (Theo Qureshi AI et al. Cerebral blood flow changes associated with intracerebral hemorrhage. Neurosurg Clin N Am 2002);

Blood Flow and Vascular Reactivity in Collaterally Perfused Brain Tissue

Evidence of an Ischemic Penumbra in Patients with Acute Stroke

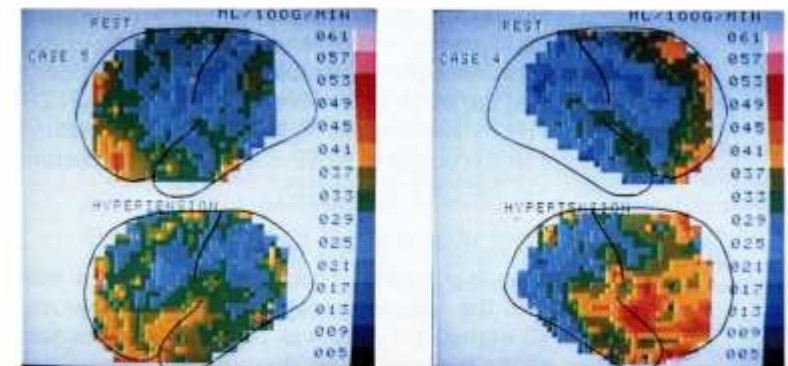
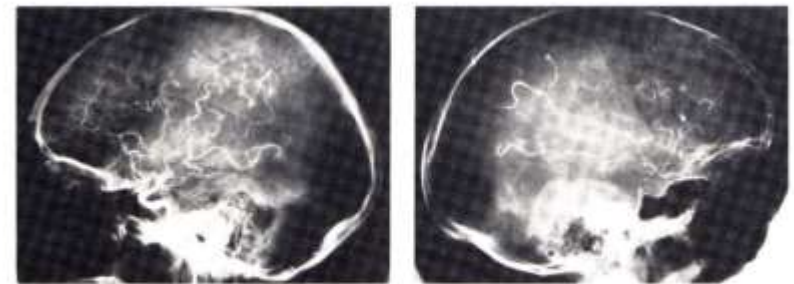
TOM SKYHØJ OLSEN, M.D., BO LARSEN, M.D., MARGRETHE HERNING, M.D.,
ELISABETH BECH SKRIVER, M.D., AND NIELS A. LASSEN, M.D.

A pilot study of drug- induced hypertension for treatment of acute stroke

Article abstract—The aim of this pilot study was to use of induced hypertension in acute stroke is feasible neurologic improvement. Phenylephrine was used to increase pressure in patients with acute stroke by 20%, not to 13 patients treated, 7 improved by 2 points on the systemic or neurologic complications were seen. The induced hypertension in acute stroke is feasible an improve the neurologic examination in some patients.

NEUROLOGY 2001;56:1210–1213

G. Rordorf, MD; W.J. Koroshetz, MD; M.A. Ezzeddine, MD; A.Z. Segal, MD; and F.S.



Changes in rCBF by induced hypertension

Olsen et al. *Stroke* 1983;14:332-341

Cerebrovascular Diseases

Original Paper

Cerebrovasc Dis 2003;16:236–246
DOI: 10.1159/000071122

A Pilot Randomized Trial of Induced Blood Pressure Elevation: Effects on Function and Focal Perfusion in Acute and Subacute Stroke

A.E. Hillis^{a,d} J.A. Ulatowski^{a,b} P.B. Barker^c M. Torbey^b W. Ziai^b
N.J. Beauchamp^c S. Oh^e R.J. Wityk^a

Departments of ^aNeurology, ^bAnesthesiology and Critical Care Medicine and ^cRadiology, Johns Hopkins University School of Medicine and Department of Cognitive Science, Johns Hopkins University, Baltimore, Md., and ^dSaint Louis University Medical School, St. Louis, Mo., USA

Induced Hypertension

- Năm 2006, Mistri ⁽¹⁾ tiến hành một khảo sát hồi cứu hệ thống các bài báo đã đăng về **điều trị vận mạch** trong đột quy:
 - Tổng cộng 12 bài báo liên quan với tổng số 319 BN (tuổi tb 42-88)
 - Các thuốc vận mạch đã được sử dụng bao gồm: phenylephrin, noradrenalin , adrenalin, dobutamin, dopamin, và diaspirin cross-linked haemoglobin
 - Phenylephrin là thuốc thường được dùng nhất (62 /194 BN).

➡ **Kết luận bước đầu:** *Pressor therapy (increasing blood pressure) in acute ischaemic stroke seemed feasible and well tolerated, but that the benefit and risk in terms of clinical outcomes remained to be elucidated.*

(1): Mistri AK, et al. Pressor therapy in acute ischemic stroke. Systematic review. *Stroke* 2006

(2): Rordoff G et al. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke: clinical effects and safety. *Stroke* 1997.

(3) Koenig MA, et al. Safety of induced hypertension therapy in patients with acute ischemic stroke. *Neurocrit Care* 2006

Cerebrovascular Physiology and Implications for Treatment

Điều trị hạ HA cho BN đột quỵ loại TMCB

- ☺ Về lý thuyết, lý do cần làm ↓ HA bao gồm:
 - ☺ Làm ↓ hình thành phù não
 - ☺ Làm ↓ nguy cơ chuyển dạng xuất huyết của ổ nhồi máu
 - ☺ Dự phòng tổn thương mạch máu thêm và ngăn chặn tái phát đột quỵ xảy ra sớm
- ☺ Điều trị THA quá tích cực có thể → suy đồi chức năng TK do làm ↓ áp lực tưới máu cho các vùng não bị TMCB ⁽¹⁾

Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two-edged sword? *Neurology*. 2003
Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology*. 1993
Goldstein LB. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. *Hypertension*. 2004

Reducing blood pressure in patients with acute stroke

Table 1. Summary of Completed and Ongoing Prospective Clinical Trials That Evaluated or Are Evaluating Various Aspects of Antihypertensive Treatment in the Acute Period of Stroke

Trial(s)	Design	Patients Included	Intervention	Primary Outcome	No. of Patients	Comments
Interventions for deliberately altering BP in acute stroke ⁵⁶	Meta-analysis (5 trials)	Any stroke within 2 wk of symptom onset	Nimodipine (n=66), nifedipine (n=5), captopril (n=3), clonidine (n=2), nitroglycerin (n=16), perindopril (n=14), and placebo/control (n=92)	BP reduction and case fatality	218	Oral calcium channel blockers reduced SBP (weighted mean difference 10.9 mm Hg) at 48 h; ACEI reduced SBP (weighted mean difference 15.0 mm Hg) at 24 h; Nitroglycerin showed a nonsignificant reduction in BP at 24 h
Low Dose Beta Blockade in Acute Stroke (BEST) ⁵⁵	Randomized trial	Hemispheric stroke presenting within 48 h of symptom onset	Atenolol (50 mg/d), slow-release propranolol (80 mg/d), or matching placebo capsules for 3 wk or until discharge	Neurological assessment at entry, day 8, and 1 and 6 mo	302	Deaths more common among patients taking β -blockers. Neurological recovery and functional outcome at 6 mo did not differ
Acute Candesartan Cilxetil Evaluation in Stroke Survivors (ACCESS) ⁴⁷	Double-blind, randomized multicenter trial	Initial BP >200/110 mm Hg, acute cerebral ischemia and motor paresis	Candesartan or placebo for 7 d initiated over a mean period of 30 h after symptom onset	Functional status assessed by mRS and Barthel Index and mortality rates after 3 mo	339	Total mortality, cerebral complications, and cardiovascular complications reduced by 47.5% with candesartan initiated within 24 h of admission
Nitroglycerin for acute stroke ⁵⁷	Meta-analysis (2 studies)	Any stroke within 4 d of symptom onset	Nitroglycerin (5–10 mg/d) by transdermal patch	BP change on day 1	127	No clear effect on end-of-treatment death, combined death or deterioration, or end-of-trial death, combined death, or dependency
Calcium antagonists for acute ischemic stroke ⁵⁸	Meta-analysis (28 trials)	Any stroke 6 h to 5 d after symptom onset (ischemic stroke only in 23 trials)	IV isradipine (1 trial); oral nimodipine (16 trials); IV nimodipine (5 trials); IV flunarizine (3 trials); oral PY108-608 (1 trial); and IV and oral nimodipine (2 trials)	Poor outcome, defined as death or dependency in activities of daily living	7521	No overall effect on outcome at the end of follow-up. IV administration, higher doses, and administration within 12 h of symptom onset were associated with an increased rate of poor outcome
NINDS rt-PA Stroke Trial ⁴²	Post hoc analysis of randomized trial	Ischemic stroke within 3 h of symptom onset and BP >180/105 mm Hg after receiving IV rt-PA or placebo	IV labetalol or nitroprusside infusion if DBP >140 mm Hg or inadequate response to labetalol; treatment for 24 h; 80/195 placebo-treated patients and 65/177 rtPA-treated patients received antihypertensive treatment	Neurological deterioration, ICH, and good outcome (multiple scales at 3 mo)	372	All outcome measures similar for those patients who received postrandomization antihypertensive therapy and those who did not among placebo-treated patients; among rtPA patients, those who received antihypertensive therapy had worse outcomes than those who did not
Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke Trial (CHHIPS) ⁵⁹	Prospective, multicenter, randomized, double-blind, titrated-dose trial	(1) Hypotensive (SBP <140 mm Hg) nonhemorrhagic stroke patients treated within 12 h of symptom onset; (2) Hypertensive (SBP >160 mm Hg), nondysphagic within 36 h of stroke onset; (3) Hypertensive, dysphagic within 36 h of stroke onset	(1) IV phenylephrine at 80 μ g/min titrated to target SBP 150 mm Hg or 15 mm Hg increase above baseline; (2) oral lisinopril 5 mg or labetalol 50 mg to target SBP 150 mm Hg or 15 mm Hg reduction from baseline; (3) sublingual lisinopril 5 mg and/or IV labetalol 50 mg to target SBP 150 mm Hg or 15 mm Hg reduction from baseline	Death or dependency (mRS >3) at 14 d	2050	Ongoing

(Continued)

Reducing blood pressure in patients with acute stroke

Table 1. Continued

Trial(s)	Design	Patients Included	Intervention	Primary Outcome	No. of Patients	Comments
Efficacy of Nitric Oxide in Stroke Trial (ENOS) ⁵⁹	Prospective, international, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial	Any stroke treated within 48 h	Transdermal nitroglycerin or placebo for 7 d. Patients taking antihypertensive drugs will be randomized to continue or discontinue their medication for 7 d	Mortality rate and mRS at 3 mo	5000	Ongoing
Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) ⁵⁹	Randomized, controlled multicenter trial	Acute stroke within 30 h and SBP ≥ 140 mm Hg	Candesartan (dose increasing from 4 to 16 mg/d) or placebo for 7 d	Death or disability at 6 mo; combination of vascular death, myocardial infarction, or stroke during first 6 mo	2500	Ongoing
Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS) ⁵⁹	Multicenter, prospective, randomized, open, blinded end-point ascertainment study	Any stroke within 24 h of symptom onset	Patients will receive antihypertensive therapy for a 2-wk period	Death or disability (mRS ≥ 2) at 14 d after stroke	2900	Ongoing
Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) ⁶⁰	Prospective, open-label, multicenter safety and tolerability study	Supratentorial ICH within 6 h of symptom onset and SBP ≥ 200 mm Hg	Stepwise, interventional design to test 3 tiers of SBP reduction: 170–200 mm Hg, 140–170 mm Hg and 110–140 mm Hg with IV nicardipine	Ability to achieve and maintain treatment goals (SBP range for the 18–24-h period) and any neurological deterioration	60	Recruitment complete; no safety concerns
Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage — (INTERACT) Pilot Study ⁵⁹	Randomized, open-label, active-control, parallel-assignment, safety/efficacy study	ICH within 6 h of symptom onset and SBP ≥ 150 mm Hg and ≤ 200 mm Hg	Intensive SBP lowering; control group receives ASA guideline-based BP management	Mortality and dependency (mRS of 3 to 5) at 3 mo	400	Recruitment complete; no safety concerns
Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial (ICH ADAPT) ⁵⁹	Multicenter, randomized, open-label, blinded-point trial	Primary ICH and SBP ≥ 150 mm Hg	IV labetalol to reduce SBP to <150 mm Hg within 1 h of treatment; control group receives ASA guideline-based BP management	Perihematomal rCBF measured with CT scan perfusion 2 h after treatment	82	Ongoing
Nicardipine for the Treatment of Hypertension in Patients with Ischemic Stroke, Intracerebral Hemorrhage or Subarachnoid Hemorrhage (CARING) ⁵⁹	Phase IV, prospective, open-label study	Ischemic stroke, ICH, or SAH patients who require BP control	25 Patients will receive double-concentrate dose; 25 will receive triple-concentrate dose	Rate of peripheral IV phlebitis, time, and dosage adjustment needed to reach target BP range	50	Double-concentrated IV nicardipine can be given safely

Đột quy TMCB

Ng/c BEST

(Low Dose **B**eta Blockade in Acute **S**troke [BEST])

- Tỷ lệ TV cao hơn ở các BN được điều trị bằng beta blocker bắt đầu trong vòng 48h sau khởi phát tr/c đột quy
- Không thấy có khác biệt trong tỷ lệ phục hồi TK và kết cục chức năng vào tháng thứ 6

Đột quy TMCB

Thử nghiệm INWEST

(**I**ntravenous **N**imodipine **W**est **E**uropean **S**troke **T**rial)

- ❑ Kết cục không thuận lợi (tình trạng TK tiến triển xấu đi trong vòng 24 h sau khởi phát đột quy) có mối tương quan có ý nghĩa với điều trị làm ↓ HA
 - BN được làm giảm HA tâm trương $\geq 20\%$ hoặc HA tâm trương ↓ xuống ≤ 60 mmHg có nguy cơ TV và sống phụ thuộc cao hơn có ý nghĩa vào ngày 21
- ❑ Phân tích lại dữ liệu ng/c sử dụng nimodipin, *Fogelholm* lại thấy có một kết cục thuận lợi kết hợp với mức HA cao hơn ở BN đột quy từ nhẹ tới vừa được dùng nimodipin

Ahmed N, et al. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke*

Oliveira-Filho J, et al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24hours of stroke onset. *Neurology*. 2003

Fogelholm R, et al. Blood pressure, nimodipine, and outcome of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2004

Tóm tắt kết quả của một số thử nghiệm lâm sàng

Tác động bất lợi trên kết cục khi tiến hành làm hạ HA dường như có liên quan với

- ❑ Mức độ và tốc độ giảm HA
- ❑ Stroke subtype và giai đoạn tiến triển của đột quỵ
- ❑ Thời điểm để bắt đầu kiểm soát “tích cực HA”:

Tóm tắt kết quả của một số thử nghiệm lâm sàng

- Trong một ng/c tiền cứu trên 115 BN đột quy cấp, gây ↓ HA tâm thu sẽ kết hợp một cách độc lập với kết cục LS xấu
 - Cần làm giảm HA từ từ cho BN có bệnh lý mạch máu não được biết hoặc bị THA lâu ngày song không được kiểm soát.
 - Làm ↓ HA nhanh hoặc quá mức là không cần thiết và có thể gây hại cho BN bị THA mạn không có tr/c thần kinh cấp do có thể gây ↓ tưới não não

CME Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset

J. Oliveira-Filho, MD, PhD; S.C.S. Silva, MD; C.C. Trabuco, MD; B.B. Pedreira, MD; E.U. Sousa, MD; and A. Bacellar, MD

Abstract—Background: High blood pressure, although the main modifiable risk factor for stroke, may have a beneficial effect in maintaining brain perfusion after acute ischemia. The authors assessed the effects of blood pressure variation in the first 24 hours of stroke onset. **Methods:** The authors prospectively studied consecutive patients admitted in the first 24 hours after stroke onset. Patients were classified according to the NIH Stroke Scale (NIHSS) and Oxfordshire Stroke Classification Scale (OSCS). Stroke etiology was defined according to Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment classification. After 3 months, outcome was assessed using Rankin and Barthel scales, with poor outcome defined as Rankin score > 2 or Barthel score < 70. **Results:** A total of 115 patients were admitted between January 2001 and October 2002. Median NIHSS was 4.5; main stroke etiology was cardioembolism (30%). After 3 months, 44 (39%) patients had a poor outcome. Predictors of poor outcome in univariable analyses ($p < 0.05$) were as follows: total anterior circulation classification on OSCS, nonlacunar stroke etiology, older age, higher NIHSS score, lack of antiplatelet use, higher body temperature, lower diastolic blood pressure on admission, and a larger degree of systolic blood pressure reduction. In the multivariable analysis, remaining predictors of poor outcome included the following: NIHSS score (OR = 1.55 per 1 point increase; 95% CI = 1.29 to 1.87; $p < 0.001$) and degree of systolic blood pressure reduction in the first 24 hours (OR = 1.89 per 10% decrease; 95% CI = 1.02 to 3.52; $p = 0.047$). **Conclusion:** Blood pressure reduction in the first 24 hours of stroke onset is independently associated with poor outcome after 3 months.

NEUROLOGY 2003;61:1047-1051

Câu hỏi ng/c được đặt ra là:

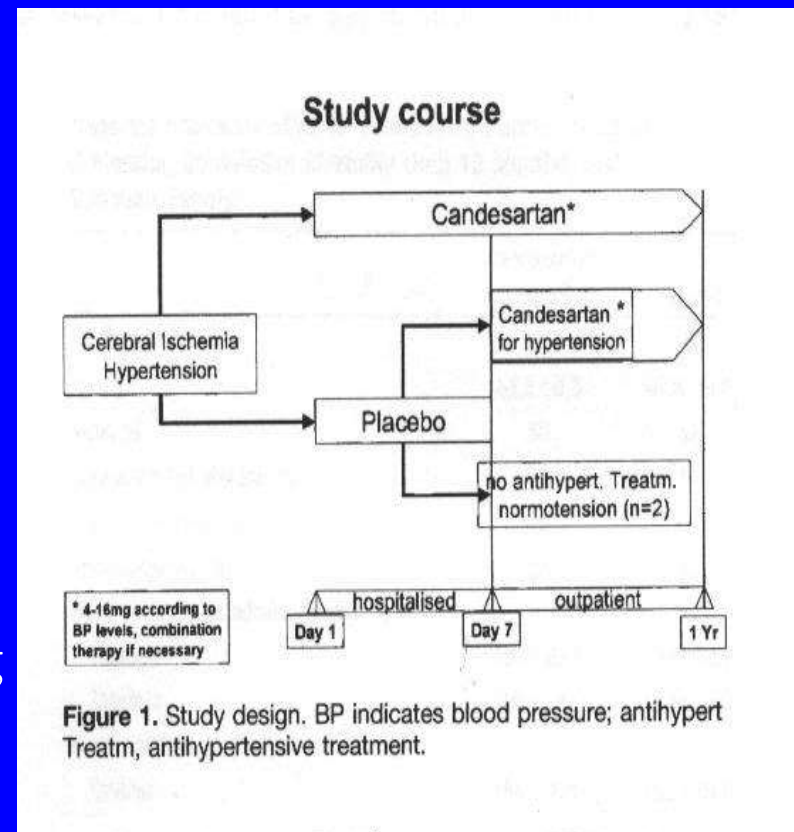
**Gia tăng nguy cơ gây một kết cục xấu cho
BN có thể chỉ gặp ở các BN được điều trị
quá tích cực hoặc với một số thuốc điều trị
THA chuyên biệt nào đó ?**

Đột quy TMCB

Ng/c ACCESS

(*Acute Candesartan Cilexetil Evaluation Study in Stroke Survivors Trial*)

- Ng/c mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm chứng-giả được, đa trung tâm điều trị bằng một ARA (candesartan 4-16 mg/ngày) hoặc giả được cho BN đột quy TMCB + HA $\geq 200/100$ mmHg trong t/g trung bình 30h sau khi khởi phát tr/c
- Đích làm giảm HA:** 10-15% trong 24h
- Primary endpoint:** TV hoặc tàn phế tháng thứ 3 sau giai đoạn chia nhóm ngẫu nhiên



The ACCESS Study : Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors

Joachim Schrader, Stephan Lüders, Anke Kulschewski, Jürgen Berger, Walter Zidek, Johannes Treib, Karl Einhäupl, Hans Christoph Diener and Peter Dominiak

Stroke. 2003;34:1699-1703; originally published online June 19, 2003;

Ng/c ACCESS- Kết quả chính

- Tổng số TV, b/c não và b/c tim mạch ↓47,5% ở các BN dùng cadesartan trong vòng 24h nhập viện
- Không có khác biệt HA giữa nhóm dùng thuốc và nhóm giả dược trong tuần đầu tiên
- Không có khác biệt về kết cục đột quỵ (primary outcome of disability measured by Barthel index) ở tháng thứ 3.

BN bị đột quỵ TMCB được chỉ định dùng tiêu huyết khối

- 😊 Đáp ứng THA xảy ra ở BN đột quỵ TMCB cấp được chỉ định dùng tiêu huyết khối thường thoáng qua và hết sau khi tái thông mạch não bị tắc
- 😊 THA trước khi dùng thuốc tiêu huyết khối (tPA) cho thấy có kết hợp với tăng nguy cơ bị ICH sau khi điều trị
 - “*Australian Streptokinase Trial*” các BN có HA tâm thu nền >165 mmHg sẽ có gia tăng thêm 25% nguy cơ bị biến chứng ICH nặng khi được điều trị bằng streptokinase
 - Trong một điều tra đa trung tâm từ 1.205 BN được điều trị rtPA theo quy trình chuẩn trong vòng 3h sau khi khởi phát tr/c đột quỵ: ↑ MAP trước điều trị sẽ kết hợp với gia tăng tỷ lệ bị biến chứng ICH sau tiêu huyết khối

Gilligan AK, et al. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002.

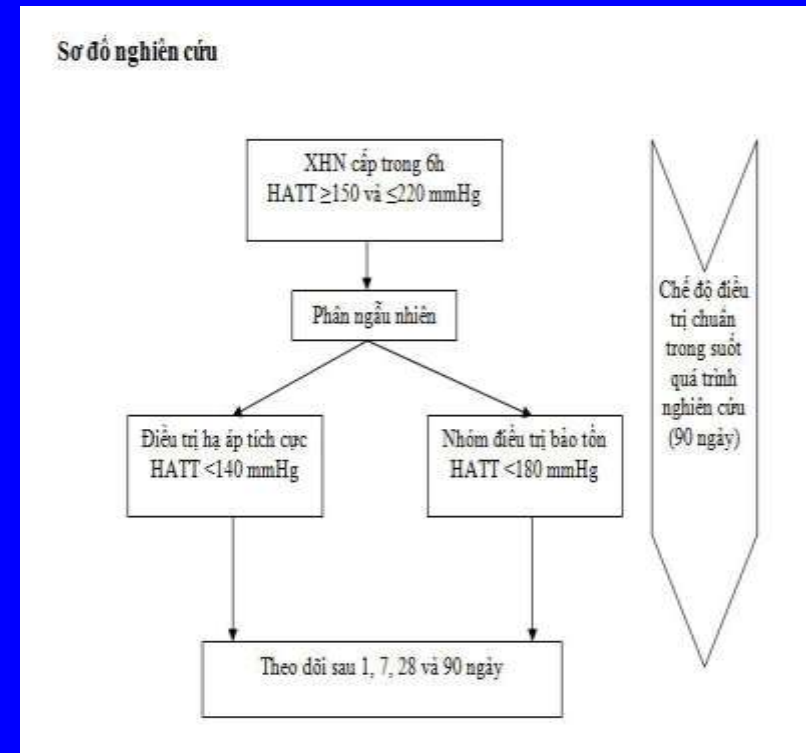
Tanne D, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the multicenter rt-PA stroke survey. *Circulation*. 2002

Đột quy chảy máu não

Ng/c INTERACT

(*Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage*)

- Ng/c mở với đánh giá các tiêu chí nghiên cứu mù trên 404 BN bị chảy máu não tự phát cấp được chẩn đoán bằng CT trong vòng 6h từ khi khởi phát. BN có THA tâm thu (150-220mmHg) và không có chống chỉ định điều trị thuốc hạ
- BN được phân ngẫu nhiên điều trị :
 - Hạ HA tâm thu tích cực và sớm (<140)
 - Theo guidelines của ASA (<180)



Effects of Early Intensive Blood Pressure-Lowering Treatment on the Growth of Hematoma and Perihematomal Edema in Acute Intracerebral Hemorrhage

The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT)

Craig S. Anderson, MD; Yining Huang, MD; Hisatomi Arima, MD; Emma Heeley, PhD; Christian S. Sheth, MD; Mark W. Parsons, MD; Bin Peng, MD; Qiang Li, BSc; Steve Su, PhD; Qing Ling Tao, MD; Yue Chun Li, MD; Jian Dong Jiang, MD; Li Wen Tai, MD; Jin Li Zhang, MD; En Xu, MD; Yan Cheng, MD; Lewis B. Morgenstern, MD; John Chalmers, MD; Ji Guang Wang, MD; for the INTERACT Investigators

Ng/c INTERACT - Kết quả chính

- So sánh với **nhóm điều trị chuẩn**, HA tâm thu ở **nhóm điều trị tích cực** được làm giảm thấp hơn 13,3 mmHg (95% CI 8,9–17,6) trong giờ đầu và là 10,8 mmHg (7,7–13,9) trong 23 h tiếp theo (153 vs 167mmHg và 146 vs 157 mmHg).
- Tỷ lệ khối máu tụ bị tăng thể tích** là 36,3% ở **nhóm điều trị chuẩn** so với 13,7% ở nhóm được **điều trị tích cực**.
- Làm giảm tích cực HA tâm thu không làm tăng thêm nguy cơ bị các sự cố không mong muốn khi đánh giá vào ngày 90

Kết luận: early intensive lowering of blood pressure in haemorrhagic stroke is clinically feasible, well tolerated, and probably reduces haematoma growth.

Ongoing trials

	Design	Interventions	Endpoints	Entry criteria	Sample size
COSSACS* (2002–ongoing) ⁷⁰	Randomised, open-label, blinded endpoints, age stratification (<75 vs ≥75 years)	BP-lowering drugs continued vs discontinued within 48 h of stroke onset	Primary: death or dependency at 2 weeks Secondary: functional status and BP at 2 weeks; discharge destination; death or dependency, stroke recurrence, and QoL at 6 months	Stroke (<24 h), age >18 years, receiving antihypertensive drugs, BP <200/<120 mm Hg (if HS)	Planned: 2900 Actual: 573 Recruiting
ENOS (2001–ongoing) ^{71,72}	Randomised, single-blind, blinded endpoints, placebo-controlled	Transdermal glyceryl trinitrate vs placebo	Primary: mortality and Rankin score (3 months) Secondary: recurrent stroke; deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and intracranial haemorrhage (<7 days); major extracranial haemorrhage (<10 days); BP over 7 days; length of hospital stay; functional status and QoL at discharge and at 3 months	Stroke, age >18 years, BP 140–220 mm Hg, Rankin score >3	Planned: 1300 Actual: 932 Recruiting
INTERACT 2 (2008–ongoing) ⁷³	Randomised, open-label	Intravenous BP-lowering drugs vs treatment according to ASA guidelines	Primary: death and dependency (3 months) Secondary: neurological deterioration (<72 h); haematoma expansion and cerebral oedema (24 h and 72 h); death, functional status, and QoL at discharge and at 1 and 3 months	HS (<6 h), age >18 years, systolic BP 150–220 mm Hg	Planned: 2800 Actual: 450 Recruiting
SCAST (2005–ongoing) ⁷⁴	Randomised, double-blind, placebo-controlled	Candesartan vs placebo	Primary: death or disability and combination of vascular death, myocardial infarction, or stroke (6 months) Secondary: functional status and QoL at discharge and at 6 months	Stroke (<30 h), age >18 years, systolic BP ≥140 mm Hg	Planned: 2500 Actual: 1371 Recruiting

ASA=American Stroke Association. BP=blood pressure. COSSACS=Continue Or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study. ENOS=Efficacy of Nitric Oxide in Stroke Trial. HS=haemorrhagic stroke. INTERACT 2=Second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial. QoL=quality of life. SCAST=Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial. *Trial registration number could not be found. More information is available in references 71 and 77. For updated information on trials with registration numbers provided, readers can search using the website or trial number provided in the reference list.

Table 4: Ongoing outcome trials of blood-pressure interventions in acute stroke

1. COSSACS (Continue Or Stop Post- Stroke Antihypertensives Collaborative Study) : 2002--
2. ENOS (Efficacy of Nitric Oxide in Stroke) : 2001--
3. INTERACT2 (*The Second INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage*): 2008---
4. ENCHANTED (*Enhanced Control of Hypertension and*

NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ HẠ ÁP TÍCH CỰC TRONG XUẤT HUYẾT NÃO CẤP

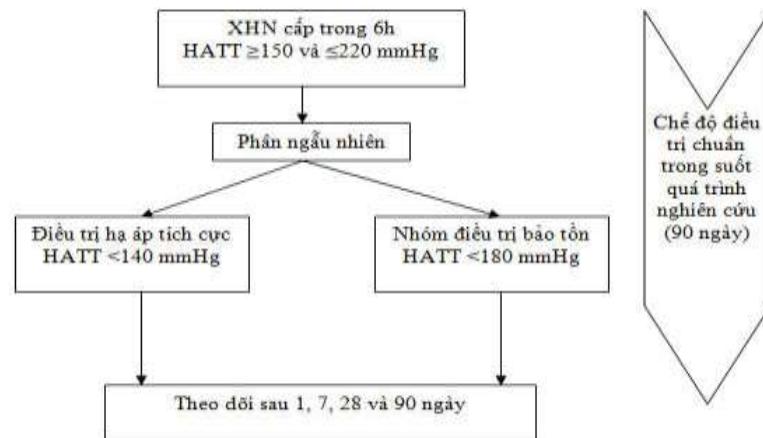
– GIAI ĐOẠN 2 –

(THE SECOND INTENSIVE BLOOD PRESSURE REDUCTION IN ACUTE CEREBRAL HAEMORRHAGE TRIAL - INTERACT2)

PROTOCOL TÓM TẮT

Đây là nghiên cứu (NC) tiền cứu, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, với mục đích đánh giá sự cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích trong nhóm điều trị hạ áp sớm và tích cực so với nhóm điều trị hạ áp bảo tồn ở những bệnh nhân (BN) xuất huyết não (XHN) cấp nguyên phát kèm theo tăng huyết áp (THA) và không có các chống chỉ định (CCĐ) hoặc chỉ định (CD) điều trị đặc biệt nào khác.

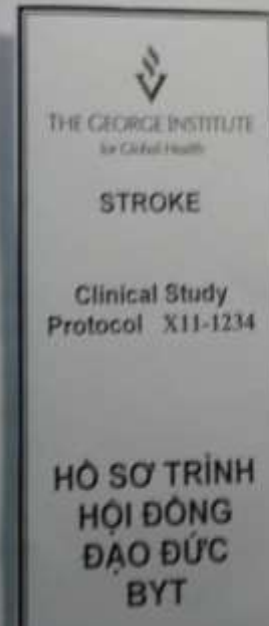
Sơ đồ nghiên cứu



NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ HẠ ÁP TÍCH CỰC TRONG XUẤT HUYẾT NÃO CẤP

– GIAI ĐOẠN 2 –

(THE SECOND INTENSIVE BLOOD PRESSURE REDUCTION IN ACUTE CEREBRAL HAEMORRHAGE TRIAL - INTERACT2)



Enchanted

Enhanced Control of Hypertension
and Thrombolysis Stroke Trial

Nghiên cứu Kiểm soát Huyết áp tích cực
và Thuốc tiêu sợi huyết

ENCHANTED là một nghiên cứu quốc tế ngẫu nhiên có kiểm chứng để thiết lập
tác dụng của liều thấp rtPA và tác dụng của việc làm giảm huyết áp tích cực ở
những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp.

ĐỀ CƯƠNG NGHIÊN CỨU

(Phiên bản 3.0 – 27 Tháng 02 năm 2012)

Enchanted

Enhanced Control of Hypertension
and Thrombolysis Stroke Trial

Nghiên cứu Kiểm soát Huyết áp tích cực
và Thuốc tiêu sợi huyết

ENCHANTED là một nghiên cứu quốc tế ngẫu nhiên có kiểm chứng để thiết lập
tác dụng của liều thấp rtPA và tác dụng của việc làm giảm huyết áp tích cực ở
những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp.

ĐỀ CƯƠNG NGHIÊN CỨU

(Phiên bản 3.0 – 27 Tháng 02 năm 2012)

RGS. Nguyễn Đạt Anh

HỒ SƠ TRÌNH HỢI ĐỒNG
ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH
BỘ Y TẾ

Đề tài: Kiểm soát huyết áp tích cực trong điều trị bằng
thuốc tiêu huyết khối ở đột quỵ thiếu máu não cấp tính

(Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis
Stroke Trial – ENCHANTED)
Mã số đề tài: X11-1234;

BỘ Y TẾ

Thuyết minh đề tài nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng

I. Thông tin chung về đề tài thử nghiệm lâm sàng (TNLS)

1. Tên đề tài: Kiểm soát huyết áp tích cực trong điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối ở đột quỵ thiếu máu não cấp tính (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis stroke study- ENCHANTED)	2. Mã số đề cương: X11-1234
3. Thời gian thực hiện: Từ tháng 01/2012 đến tháng 6/2017	4. Cấp quản lý: NN <input type="checkbox"/> Bộ <input type="checkbox"/> CS <input type="checkbox"/> Tỉnh <input type="checkbox"/>
5. Kinh phí: Tổng số: 6.400.000.000 – sáu tỷ bốn trăm triệu Việt Nam đồng) Trong đó, từ Ngân sách SNKH: 0 VNĐ Tư nguồn khác (ghi rõ nguồn): Viện George Vi Súc Khỏe Toàn cầu (The George Institute for Global Health) tài trợ	
6. Đề tài đề nghị được NC TNLS giai đoạn (ghi rõ): 4	
7. Chủ nhiệm đề tài:	

CHI TIẾT LIÊN LẠC

Trung tâm điều phối quốc tế ENCHANTED
Viện George vì Sức khỏe toàn cầu
University of Sydney Đại Học Sydney
PO Box M201, Missenden Road
NSW 2050, Australia

ĐT: +61 2 9993 4541
Fax: +61 2 9993 4501
Email: ENCHANTED@georgeinstitute.org.au

Các hướng dẫn điều trị THA trong đột quy theo khuyến cáo

**Các hướng dẫn điều trị hiện hành hướng dẫn
xử trí tình trạng THA ở BN bị đột quy cấp
không phải là các hướng dẫn dựa trên cơ sở
bằng chứng**

American Stroke Association, Stroke 2003

Các hướng dẫn điều trị THA trong đột quỵ cấp theo khuyến cáo

”Mặc dù thường gặp THA sau đột quỵ, nhưng vẫn chưa đưa ra được mục tiêu điều trị huyết áp tối ưu .”

American Stroke Association, Stroke 2003

Webtable 1: Current guidelines for the management of increased blood pressure in acute ischaemic stroke

	Indications for lowering blood pressure	Recommended drugs
European Stroke Initiative recommendations for stroke management (2003; ¹ updated in 2008 by the European Stroke Organisation) ²	SBP >220 mm Hg or DBP 120–140 mm Hg (on repeated measurement); heart failure; aortic dissection; acute myocardial infarction; hypertensive encephalopathy; acute renal failure; thrombolysis and SBP >185 mm Hg or DBP >110 mm Hg	Captopril 6.25–12.5 mg po, labetalol 5–20 mg iv, urapidil 10–50 mg iv (followed by 4–8 mg/h), clonidine 0.15–0.3 mg sc or iv, dihydralazine 5 mg plus metoprolol 10 mg iv
	DBP ≥140 mm Hg	Nitroglycerin 5 mg iv (followed by 1–4 mg/h), sodium nitroprusside 0.5–10 µg/kg/min iv
AHA/ASA Scientific Statement. Guidelines for the early management of adults with ischaemic stroke (2007) ³	SBP >220 mm Hg or DBP >120 mm Hg; pulmonary oedema; aortic dissection; acute myocardial infarction; hypertensive encephalopathy; thrombolysis and SBP >185 mm Hg or DBP >110 mm Hg	Lower BP by 15% within the first 24 h, labetalol 10–20 mg iv over 1–2 min (repeat every 10–20 min to a maximum of 300 mg), nicardipine 5 mg/h iv (titrate by increasing 2.5 mg/h every 5–15 min to maximum of 15 mg/h and at goal BP reduce to 3 mg/h)
New Zealand guideline for management of stroke (2003) ⁴	SBP >220 mm Hg or DBP >120 mm Hg; thrombolysis and SBP >185 mm Hg or DBP >110 mm Hg	Labetalol (dosage unspecified)
American Academy of Neurology stroke coding guide (2008) ⁵	SBP >220 mm Hg or DBP 121–140 mm Hg or MAP >130 mm Hg (2 readings 20 min apart); heart failure, aortic dissection, or acute myocardial infarction and SBP 185–220 mm Hg or DBP 105–120 mm Hg; thrombolysis and SBP >185 mm Hg or DBP >110 mm Hg	Labetalol 10–20 mg iv over 1–2 min (repeat every 10–20 min to a maximum of 300 mg), enalapril 1.25 mg iv over 5 min (to be repeated every 6 h; 0.625 mg in the elderly)
	DBP >140 mm Hg (2 readings 5 min apart)	Sodium nitroprusside 0.5–10 µg/kg/min iv

Webtable 1: Current guidelines for the management of increased blood pressure in acute ischaemic stroke

	Indications for lowering blood pressure	Recommended drugs
NICE guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and TIA (2008) ⁶	Heart failure, aortic dissection, acute myocardial infarction, hypertensive encephalopathy, acute renal failure, preeclampsia/eclampsia and SBP >200 mm Hg; thrombolysis and SBP >185 mm Hg or DBP >110 mm Hg	β blockers (not further specified), calcium-channel blockers (not further specified)
Australian National Stroke Foundation. Clinical guidelines for acute stroke management (2007) ⁷	SBP >220 mm Hg or DBP >120 mm Hg	Lower BP no more than 10–20%
China Guidelines for cerebrovascular disease prevention and treatment (2007) ⁸	SBP >220 mm Hg or DBP >120 mm Hg; haemorrhagic transformation and SBP >180 mm Hg or DBP >105 mm Hg, reperfusion intervention and SBP >180 mm Hg or DBP >105 mm Hg	..
The Hong Kong Neurological Society and Hong Kong Stroke Society consensus statement on ischaemic stroke care in Hong Kong (2004) ⁹	SBP \geq 220 mm Hg or DBP \geq 120 mm Hg (on repeated measurements 20 min apart) and hypertensive emergency (heart failure or aortic dissection or hypertensive encephalopathy)	..

AHA=American Heart Association. ASA=American Stroke Association. DBP=diastolic blood pressure. iv=intravenous. MAP=mean arterial blood pressure. NICE=National Institute for Health and Clinical Excellence. po=peroral. SBP=systolic blood pressure. sc=subcutaneous. TIA=transient ischaemic attack. ..These guidelines do not include specific recommendations on the drugs to be used.

Webtable 2: Current guidelines for the management of increased blood pressure in acute haemorrhagic stroke

	Indications for lowering blood pressure	Recommended drugs
European Stroke Initiative recommendations for stroke management (2003) ¹	SBP >180 mm Hg or DBP >105 mm Hg (on repeated measurement)	Captopril 6.25–12.5 mg po, labetalol 5–20 mg iv, urapidil 10–50 mg iv (followed by 4–8 mg/h), clonidine 0.15–0.3 mg sc or iv, dihydralazine 5 mg plus metoprolol 10 mg iv Sublingual nifedipine to be avoided
AHA/ASA Scientific Statement: guidelines for the management of spontaneous intracerebral haemorrhage in adults (2007) ¹⁰	SBP >200 mm Hg or MAP >150 mmHg; increased ICP and SBP >180 mm Hg or MAP >130 mm Hg; SBP >180 mm Hg or MAP >130 mm Hg	Continuous iv infusion of labetalol 2 mg/min (up to 300 mg/day) or esmolol 25 to 300 µg/kg/min or hydralazine 1.5–5 µg/kg/min or nicardipine 5–15 mg/h or nitroglycerin 20–400 µg/min; to keep CPP >60 to 80 mm Hg intermittent iv infusion of labetalol 5–20 mg every 15 min or esmolol 250 µg/kg or enalapril 0.625–5 mg every 6 h or hydralazine 5–20 mg every 30 min or continuous iv infusion as outlined above; intermittent or continuous iv infusion of medications (see above) until MAP 110 mm Hg or target BP 160/90 mm Hg
New Zealand guideline for management of stroke (2003) ⁴	History of hypertension and MAP ≥130 mmHg	..
China guideline for cerebrovascular disease prevention and treatment (2008) ⁸	SBP >200 mm Hg or DBP >110 mm Hg	..
NICE guideline for diagnosis and initial management of acute stroke and TIA (2008) ⁶	SBP >200 mm Hg	..
Australian National Stroke Foundation clinical guidelines for acute stroke management (2007) ⁷	History of hypertension and MAP ≥130 mm Hg	..

AHA=American Heart Association. ASA=American Stroke Association. BP=blood pressure. CPP=cerebral perfusion pressure. DBP=diastolic blood pressure. ICP=intracranial pressure. iv=intravenous. MAP=mean arterial blood pressure. NICE=National Institute for Health and Clinical Excellence. po=peroral. SBP=systolic blood pressure. sc=subcutaneous. TIA=transient ischaemic attack. ..These guidelines do not include specific recommendations on the drugs to be used.

Các hướng dẫn điều trị đối với đột quỵ TMCB

Xử trí THA trong giai đoạn cấp của đột quỵ TMCB vẫn còn là vấn đề gây tranh luận do còn thiếu các bằng chứng tin cậy từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng.

Các dữ liệu được sử dụng để xây dựng hướng dẫn điều trị hiện hành còn chưa đủ để kết luận hoặc mâu thuẫn nhau.

Tới khi có các bằng chứng xác nhận, quan điểm đồng thuận chung là cần tiếp cận thận trọng trong điều trị THA ở BN đột quỵ.

Cần điều trị cho BN có chỉ định nội khoa rõ ràng đòi hỏi được điều trị tích cực THA (vd: bệnh não do THA, bóc tách ĐMC, suy tim, NMCT cấp, suy thận cấp tiền sản giật)

Class I Recommendations: Level of Evidence C-
Khuyến cáo này không thay đổi so với các hướng dẫn

Các hướng dẫn điều trị

- Các khuyến cáo hiện tại về xử trí THA trong đột quỵ cấp dựa trên 2 cực quan điểm ⁽¹⁾:
 - Làm ↓ HA kết hợp với ↑ nguy cơ bị suy đồi chức năng TK và kết cục tồi hơn ở BN bị đột quỵ TMCB qua kết quả một số ng/c ^(2,3) mặc dù mối quan hệ nhân quả còn chưa thực sự được chứng minh
 - Lợi ích của làm ↓ HA cấp ở BN bị đột quỵ TMCB cũng chưa thực sự rõ ràng ⁽⁴⁾
 - Điều trị sớm bằng thuốc ARB II có thể kết hợp với làm ↓ tỷ lệ sự cố tim mạch; tuy nhiên lợi ích này cũng chưa được chứng minh chắc chắn là nhờ làm giảm HA

Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. *Circulation*. 2007

Oliveira-Filho J, Set al. Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology*

Castillo J, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke*. 2004;

Broderick J, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke*. 2007;

Các hướng dẫn điều trị theo ASA và ESI

- Do còn chưa chứng minh được lợi ích một cách thực sự thuyết phục cả ASA và ESI (European Stroke Initiative) thống nhất không khuyến cáo chỉ định điều trị hạ HA thường quy trừ khi BN liên tục có HA tâm thu ≥ 200 -220 mmHg và HA tâm trương ≥ 120 mmHg trong giai đoạn cấp
- Hướng dẫn này có thể thay đổi trong t/g tới tùy thuộc vào kết quả của một số thử nghiệm LS lớn đang được tiến hành

Các hướng dẫn điều trị của ASA

- ❑ Khuyến cáo *không điều trị* THA ở các BN đột quy TMCB trừ khi HA tâm thu $>200-220$ và/hoặc HA tâm trương $>120-140$ (*Class I, Level of Evidence C*)
- ❑ Trong giai đoạn cấp của đột quy, cần làm giảm HA một cách từ từ với theo dõi sát tác dụng không mong muốn do điều trị hạ áp gây ra đối với BN
- ❑ Tốc độ làm giảm HA không được quá 20% mức HA ban đầu để tránh gây nguy cơ giảm tưới máu đối với vùng não bị tổn thương do đột quy (*Class I, Level of Evidence C*)

Hướng dẫn điều trị của ASA

- ✿ Việc kiểm soát HA *đặc biệt quan trọng* đối với BN đang chuẩn bị để tiến hành điều trị tiêu huyết khối.
- ✿ Không được điều trị tiêu huyết khối cho BN bị đột quỵ có con số HA > 185/110 mmHg do ↑ nguy cơ chảy máu. BN được chọn điều trị tiêu huyết khối song có HA lớn hơn giá trị yêu cầu cần được làm hạ HA xuống giá trị yêu cầu
- ✿ Sau khi tiến hành điều trị tiêu huyết khối, phải duy trì HA tâm trương của BN < 105mmHg và HA tâm thu < 180mmHg trong vòng 24h sau khi điều trị tiêu huyết khối

Class I Recommendations: Level of Evidence B-
Khuyến cáo này thay đổi so với các hướng dẫn trước

Điều trị THA cho BN đột quỵ TMCB cấp song không được chọn điều trị tiêu huyết khối

Ischemic stroke

Not eligible for thrombolytic therapy

SBP <220 mm Hg and DBP <120 mm Hg

No specific treatment unless other or systemic indication

OR

evidence of hypertensive encephalopathy

SBP >220 mm Hg or DBP <121–140 mm Hg

Labetalol 10–20 mg IV for 1–2 min, may repeat or double every 10 min (max dose 300 mg)

OR

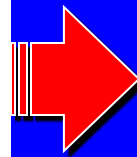
Nicardipine 5 mg/h IV, titrate to desired effect by increasing 2.5 mg/h every 5 min to max of 15 mg/h

Aim for a 10%–15% reduction in BP

DBP >140 mm Hg

Nitroprusside 0.5 µg/kg/min IV infusion as initial dose with continuous BP monitoring

Aim for a 10%–15% reduction of BP



Bảng 1.14. Thái độ xử trí tình trạng tăng huyết áp ở bệnh nhân bị đột quỵ cấp do thiếu máu cục bộ

Mức huyết áp (mmHg)	Xử trí
A. Không đủ tiêu chuẩn để chọn vào điều trị tiêu huyết khối	
HA tâm thu ≤ 220 hay HA tâm trương ≤ 120	<ul style="list-style-type: none"> Theo dõi sát trừ khi có tình trạng tổn thương cơ quan đích khác (ví dụ, phình tách động mạch chủ, NMCT cấp, phù phổi, bệnh não do tăng HA) Điều trị các triệu chứng khác của đột quỵ (ví dụ, đau đầu, đau, vật vã, buồn nôn và nôn) Điều trị các biến chứng cấp khác của đột quỵ kể cả giảm oxy mô, tăng áp lực nội sọ, co giật hay hạ đường huyết
HA tâm thu > 220 hay HA tâm trương từ 121 đến 140	<ul style="list-style-type: none"> Labetalol 10–20 mg TM trong vòng 1–2 phút. Có thể tiêm nhắc lại liều hay tăng liều gấp đôi x 10 phút/lần (liều tối đa là 300 mg) <p>HAY</p> <ul style="list-style-type: none"> Nicardipin 5 mg /giờ truyền TM như liều khởi đầu; Điều chỉnh liều để đạt được tác dụng mong muốn bằng cách tăng mỗi lần 2,5 mg/h x 5 phút/lần tới liều tối đa là 15 mg/giờ Đích điều trị cần đạt là làm giảm HA xuống 10–15% so với mức trước đó
HA tâm trương > 140	<ul style="list-style-type: none"> Nitroprusside 0,5 µg/kg/phút truyền TM như liều khởi đầu + theo dõi liên tục huyết áp Đích điều trị cần đạt là làm giảm HA tâm trương xuống 10–15% so với mức trước đó

Điều trị THA cho BN đột quỵ TMCB cấp được chọn điều trị tiêu huyết khối

TABLE 10. Approach to Arterial Hypertension in Acute Ischemic Stroke

Indication that patient is eligible for treatment with intravenous rtPA or other acute reperfusion intervention

Blood pressure level

Systolic >185 mm Hg or diastolic >110 mm Hg

Labetalol 10 to 20 mg IV over 1 to 2 minutes, may repeat $\times 1$;
or

Nitropaste 1 to 2 inches;

or

Nicardipine infusion, 5 mg/h, titrate up by 2.5 mg/h at 5- to 15-minute intervals, maximum dose 15 mg/h; when desired blood pressure attained, reduce to 3 mg/h

If blood pressure does not decline and remains $>185/110$ mm Hg, do not administer rtPA

Management of blood pressure during and after treatment with rtPA or other acute reperfusion intervention

Monitor blood pressure every 15 minutes during treatment and then for another 2 hours, then every 30 minutes for 6 hours, and then every hour for 16 hours

Blood pressure level

Systolic 180 to 230 mm Hg or diastolic 105 to 120 mm Hg

Labetalol 10 mg IV over 1 to 2 minutes, may repeat every 10 to 20 minutes, maximum dose of 300 mg;

or

Labetalol 10 mg IV followed by an infusion at 2 to 8 mg/min

Systolic >230 mm Hg or diastolic 121 to 140 mm Hg

Labetalol 10 mg IV over 1 to 2 minutes, may repeat every 10 to 20 minutes, maximum dose of 300 mg;

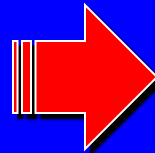
or

Labetalol 10 mg IV followed by an infusion at 2 to 8 mg/min;

or

Nicardipine infusion, 5 mg/h, titrate up to desired effect by increasing 2.5 mg/h every 5 minutes to maximum of 15 mg/h

If blood pressure not controlled, consider sodium nitroprusside



B. Chỉ tiêu chuẩn để chọn vào điều trị tiêu huyết khối

Trước điều trị

HA tâm thu >185 hay

HA tâm trương >110

- Labetalol 10-20 mg TM trong vòng 1 đến 2 phút

- Có thể dùng nhắc lại 1 lần hay dùng miếng dán nitropaste kích thước 1-2 inches

Trong /sau điều trị

Theo dõi huyết áp

- Kiểm tra HA 15 phút/lần trong vòng 2 giờ, sau đó 30 phút/lần trong vòng 6 giờ và cuối cùng 1 giờ/lần trong vòng 16 giờ

HA tâm trương >140

- Natri nitroprussid 0,5 $\mu\text{g/kg/phút}$ truyền TM như liều khởi đầu và điều chỉnh tới mức HA mong muốn

HA tâm thu >230 hay

HA tâm trương từ 121 đến 140

- Labetalol 10 mg TM trong vòng 1-2 phút. Có thể tiêm nhắc lại liều hay tăng liều gấp đôi x 10 phút/lần (liều tối đa là 300 mg) hoặc cho liều khởi đầu labetalol sau đó bắt đầu truyền labetalol với liều 2-8 mg/phút

HAY

- Nicardipin 5 mg /giờ truyền TM như liều khởi đầu; Điều chỉnh liều để đạt được tác dụng mong muốn bằng cách tăng mỗi lần 2,5 mg/h x 5 phút/lần tới liều tối đa là 15 mg/giờ. Nếu nicardipin không kiểm soát được huyết áp, xem xét dùng natri nitroprusside

HA tâm thu 180 đến 230 hay

HA tâm trương từ 105 đến 120

- Labetalol 10 mg TM trong vòng 1-2 phút.

- Có thể tiêm nhắc lại liều hay tăng liều gấp đôi x 10 phút/lần (liều tối đa là 300 mg) hoặc cho liều khởi đầu labetalol sau đó bắt đầu truyền labetalol với liều 2-8 mg/phút

Hướng dẫn điều trị của ASA & ESI

- *Until other data become available, consensus exists that the previously described blood pressure recommendations should be followed in patients undergoing other acute interventions to recanalize occluded vessels, (Class I, Level of Evidence C).*

❑ In pts *with* previous oral antihypertensive therapy:

- ✓ Antihypertensive therapy should be given to avoid rebound hypertensive
- ✓ Aim is to maintain a:
 - SBP 180-220 mmHg, and
 - DBP <120 mmHg

Các hướng dẫn điều trị của ASA

No data are available to guide selection of medications for the lowering of blood pressure in the setting of acute ischemic stroke. (*Class IIa, Level of Evidence C*).

- Các thuốc được ASA khuyến cáo để điều trị THA được dùng theo đường TM hoặc dán qua da với tác dụng xuất hiện nhanh và t/g có tác dụng ngắn (Labetalol, Nicardipin TM), để cho phép chỉnh liều thuốc chính xác và đích kiểm soát nhanh HA nhưng tránh gây tình trạng thay đổi HA quá đột ngột.
- *Không nên sử dụng nifedipine dưới lưỡi* do nguy cơ gây tụt HA đột ngột, gây phản ứng kích thích quá mức hệ thống thần kinh giao cảm và nifedipin tác dụng ngắn có thể gây NMCT ở BN có bệnh mạch vành

Table 2. Pharmacological Characteristics of Antihypertensive Agents Recommended in the Stroke Council, American Heart Association's Statements for Healthcare Professionals

Agent	Mechanism of Action	CBF	ICP	Autoregulation	Platelet Activity‡	Cardiac Contractility‡	Dose	Onset of Action	Half-Life	Ischemic Stroke	ICH
Labetalol	α - and β -Adrenergic blocker	—	...	5–20-mg bolus every 15 min up to 300 mg	5–10 min	3–6 h	SS, CS, ⁴² ES ⁸⁷	SS, CS, ^{82,88} ES ⁸⁹
Hydralazine	Direct relaxation of arteriolar smooth muscle	++	++	—	—	...	5–20-mg bolus every 15 min	10–20 min	1–4 h	SS, ES ⁵³	SS, CS ⁸²
Nitroprusside	Releases nitric oxide	++	++	—	—	...	Infusion of 0.2 to 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Within seconds	2–5 min	SS, CS, ⁴² ES ⁹⁰	SS, CS ⁸²
Nitroglycerine	Releases nitric oxide	+	—	...	20 to 400 $\mu\text{g}/\text{min}$	1–2 min	3–5 min		SS, CS ⁹¹
Nitropaste	Releases nitric oxide	+	—	...	0.2–0.4 mg/h up to 0.8 mg/h	1–2 min	3–5 min	SS, CS ⁸²	SS, CS ⁸²
Nicardipine	Calcium channel blocker	+	...	—	—	...	5–15 mg/h	5–10 min	0.5–4 h	SS, CS ⁵⁸	SS, CS ^{81,83}
Esmolol†	β -Adrenergic blocker	+	—	250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus followed by 25 to 300 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	5 min	9 min		SS
Enalapril*	ACE inhibitor	++	—	...	1.25–5 mg every 6 h	15 min	1–4 h	CS, ⁹³ ES ⁵³	SS, ES ⁹⁴

CBF indicates cerebral blood flow; SS, scientific statement; CS, clinical study; ES, experimental study; ACE, angiotensin-converting enzyme; +, increase or favorable effects; ++, substantial increase or favorable effects; —, decrease or negative effects; and ..., no documented direct effect.

No conclusive evidence is present at this point to avoid any particular class of antihypertensive medication (including β -blockers⁹⁵). In general, medications with slow onset of action, long half-lives, or those known to cause precipitous BP reduction (sublingual nifedipine⁹⁶) should be avoided in the first 24 hours because they cannot be titrated to ensure controlled BP reduction.

*Data predominantly derived from other ACE inhibitors; †limited data available; ‡not derived from studies performed in acute stroke settings and unclear direct relevance.

Hướng dẫn điều trị của ASA & ESI đối với chảy máu nội sọ

- Hạ thấp HA ở BN bị ICH xuống mức HA tâm thu < 180 mmHg
- Cả 2 Hiệp hội đều đồng thuận là: *có thể có một phân nhóm BN “who can tolerate more aggressive BP reduction”* như BN có tình trạng chức năng thần kinh tốt hoặc người không bị THA mạn tính.
- Một báo cáo quan sát gần đây gợi ý “điều trị làm hạ HA tích cực hơn” có thể mang lại lợi ích làm giảm tăng kích thước khối máu tụ lớn hơn nữa.
- Một số ng/c đang được tiến hành giúp trả lời câu hỏi: Liệu là điều trị hạ HA tích cực hơn nữa có an toàn và giúp làm giảm tỷ lệ tăng kích thước khối máu tụ không ?

Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists.

The American Association of Neurological Surgeons and the Congress of Neurological Surgeons have reviewed this document and affirm its educational content.

Lewis B. Morgenstern, MD, FAHA, FAAN, Chair;

J. Claude Hemphill III, MD, MAS, FAAN, Vice-Chair; Craig Anderson, MBBS, PhD, FRACP;

Kyra Becker, MD; Joseph P. Broderick, MD, FAHA; E. Sander Connolly, Jr, MD, FAHA;

Steven M. Greenberg, MD, PhD, FAHA, FAAN; James N. Huang, MD; R. Loch Macdonald, MD, PhD;

Steven R. Messé, MD, FAHA; Pamela H. Mitchell, RN, PhD, FAHA, FAAN;

Magdy Selim, MD, PhD, FAHA; Rafael J. Tamargo, MD; on behalf of the American Heart Association

Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing

Table 6. Suggested Recommended Guidelines for Treating Elevated BP in Spontaneous ICH

1. If SBP is >200 mm Hg or MAP is >150 mm Hg, then consider aggressive reduction of BP with continuous intravenous infusion, with frequent BP monitoring every 5 min.
2. If SBP is >180 mm Hg or MAP is >130 mm Hg and there is the possibility of elevated ICP, then consider monitoring ICP and reducing BP using intermittent or continuous intravenous medications while maintaining a cerebral perfusion pressure ≥ 60 mm Hg.
3. If SBP is >180 mm Hg or MAP is >130 mm Hg and there is not evidence of elevated ICP, then consider a modest reduction of BP (eg, MAP of 110 mm Hg or target BP of 160/90 mm Hg) using intermittent or continuous intravenous medications to control BP and clinically reexamine the patient every 15 min.

Note that these recommendations are Class C. SBP indicates systolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure.

Khuyến cáo:

BN bị chảy máu nội sọ tiên phát cần được điều trị THA khi HA tâm thu > 180 kết hợp với HA tâm trương > 105 hoặc MAP > 130 -140 mmHg

Hạ thấp HA tâm thu xuống 140-150 mmHg có thể an toàn (***Class IIa; level of Evidence B***)

Treatment Algorithm for Hypertension in Acute Intracerebral Hemorrhage

(1999)

SBP > 230 mm Hg
or DBP > 140 mm Hg on 2 readings 5
minutes apart

SBP is 180 to 230 mm Hg, DBP = 105 to
140 mm Hg, or MAP = 130 mm Hg on 2
readings 20 minutes apart
-IV labetalol, esmolol, enalaprilat,
or other smaller doses of *easily
titratable IV medications*

BP is < 180 mm Hg
and DBP < 105 mm Hg
-Defer antihypertensive therapy

(2007)

SBP > 200 or MAP > 150, consider
aggressive reduction of BP
with IV medication

SBP > 180 or MAP > 130 and inc.
ICP, keep CPP > 60-80

SBP > 180 or MAP > 130 and no inc.
ICP, consider modest reduction (MAP
110 or BP 160/90)

- Choice of medication depends on other medical conditions
 - Avoid labetalol in patients with asthma, COPD, or bradycardia
 - Consider fenoldopam in patients with acute hypertensive nephropathy

Hướng dẫn điều trị THA của ASA

Evidence from one clinical trial indicates that initiation of antihypertensive therapy within 24 hours of stroke is relatively safe. Thus, it is generally agreed that antihypertensive medications should be restarted at 24 hours for patients who have preexisting hypertension and are neurologically stable unless a specific contraindication to restarting treatment is known (Class IIa, Level of Evidence B).

Bắt đầu điều trị hạ huyết áp trong vòng 24 giờ sau đột quỵ là tương đối an toàn. Nên bắt đầu dùng thuốc hạ huyết áp trong vòng 24 giờ cho các bệnh nhân trước đó có THA và tình trạng thần kinh ổn định trừ khi có chống chỉ định được biết rõ

Guidelines for Target Levels of Blood Pressure Control

❑ Joint National Committee (JNC VII-2003)

- General <140/90
- Diabetics < 130/80

❑ British Hypertensive Society-1999

- Minimal acceptable < 150/90
- Optimal <140/85
- Diabetics <140/85

❑ WHO/Int'l Hypertension Society-1999

- Elderly < 140/90
- Middle-aged < 130/85
- Diabetics < 130/85

ĐIỀU TRỊ THA SAU ĐỘT QUY

- 😊 Một khi tình trạng đột quy đã ổn định , kiểm soát “chặt” HA là một yêu cầu bắt buộc .
- 😊 Đột quy cần được quan niệm như một *bệnh có thể dự phòng được* nếu tập trung giải quyết các yếu tố nguy cơ được biết
- 😊 Có thể dự phòng được tới *80% các trường hợp đột quy* bằng các biện pháp điều trị hiện có (điều trị THA) (*Gorelick và cs*)
- 😊 Ở các BN đã từng bị đột quy , kiểm soát HA lâu dài sẽ mang lại nhiều cơ may làm ↓ có ý nghĩa nguy cơ bị đột quy tái phát và các sự cố TM khác

Chalmers J et al. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. J Hypertens 2003

Pedelt L, Gorelick PB. Chronic management of blood pressure after stroke. Hypertension 2004;

Gorelick PB. Stroke prevention. Arch Neurol 1995;52:347–55

ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG SAU ĐỘT QUY CẤP - THỰC TẠI ?

☹ Trong ng/c hồi cứu đánh giá dự phòng đột quy trên các BN đột quy sau xuất viện, *Holloway* và cs ước tính chỉ 53-80% BN tuân thủ nghiêm phác đồ điều trị chống huyết khối, 27- 44% tuân thủ phác đồ điều trị THA và 67% BN bỏ thuốc lá

Holloway RG et al. Stroke prevention: narrowing the evidence-practice gap. Neurology 2000

Arora S, et al. Acute stroke care in the US: results from 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. Stroke 2005.

ĐIỀU TRỊ THA SAU ĐỘT QUY-

Lựa chọn thuốc điều trị THA

Vẫn còn có nhiều tranh luận trong lựa chọn thuốc điều trị THA đặc hiệu để dự phòng đột quy:

- ☺ Thử nghiệm **ALLHAT** ⁽¹⁾ thấy ít có khác biệt giữa các thuốc điều trị THA (ức chế ACE, lợi tiểu và chặn kênh calci) song thuốc lợi tiểu dường như tốt hơn đôi chút
- ☺ Ng/c **VALUE** ⁽²⁾ cũng thấy hiệu quả tương đương giữa thuốc chặn kênh calci, amlodipine, so với ARB (valsartan) trong dự phòng đột quy

(1): 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 (ALLHAT). JAMA 2002;288.

(2): AHA/ASA. Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack: an advisory statement from the Stroke Council, AHA and American Stroke Association. Stroke 2002;35.

Lựa chọn thuốc điều trị THA đặc hiệu để dự phòng đột quy.

- ❁ Thử nghiệm **PROGRESS** và **ACCESS** gợi ý thuốc ức chế ACE hay angiotensin II receptor blockers (ARBs) rất có hiệu quả trong dự phòng cấp 2 đột quy.
- ❁ Thử nghiệm **HOPE** ⁽¹⁾ cũng khẳng định hiệu quả của một thuốc ức chế ACE (ramipril) trong dự phòng đột quy, cũng như NMCT và TV do tim ở BN >55 tuổi có kèm các yếu tố nguy cơ khác về mạch máu.
- ❁ Thử nghiệm **LIFE** ⁽²⁾ gợi ý ARB (losartan) tốt hơn thuốc chẹn beta (atenolol) để dự phòng đột quy .

The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. NEJM.2000.

Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002

PRoFESS

Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes

Mục tiêu:

(1): Để so sánh hiệu quả và độ an toàn của Aggrenox® với Clopidogrel + Aspirin (ASA)

(2): Để so sánh telmisartan (Micardis) với placebo trong dự phòng đột quỵ tái phát .

Hai giả thuyết ng/c trên sẽ được test nếu

1) Aggrenox® tốt hơn Clopidogrel + ASA và

2) Micardis® tốt hơn Placebo trong việc làm giảm nguy cơ đột quỵ tái phát .

PRoFESS trial

Các kết quả chính

- HA trung bình của nhóm telmisartan là khoảng 135/79 mmHg
- Telmisartan có tác dụng làm giảm trung bình HA là 3.8/2.0 mmHg (> so với giả dược) .

PRoFESS trial

Các kết quả chính

- Sau tb 2,5 năm theo dõi, không thấy có khác biệt giữa nhóm telmisartan và nhóm dùng placebo khi đánh giá tiêu chí :
 - Primary outcome: Đột quy tái phát
 - Secondary outcomes kể cả sự cố tim mạch

MOSES trial

- ★ Ng/c lợi ích tương đối của các thuốc điều trị THA khác nhau
- ★ 1.405 BN THA có nguy cơ cao (tuổi tb 68) có sự cố mạch máu não trong vòng 2 năm trở lại đây được phân điều trị ngẫu nhiên bằng ARB II (eprosartan) hoặc thuốc ức chế kênh canxi (nitrendipin)
- ★ *Primary end point:*
 - ★ Composite of total mortality and all cardiovascular
 - ★ Cerebrovascular events, including all recurrent events.

MOSES trial

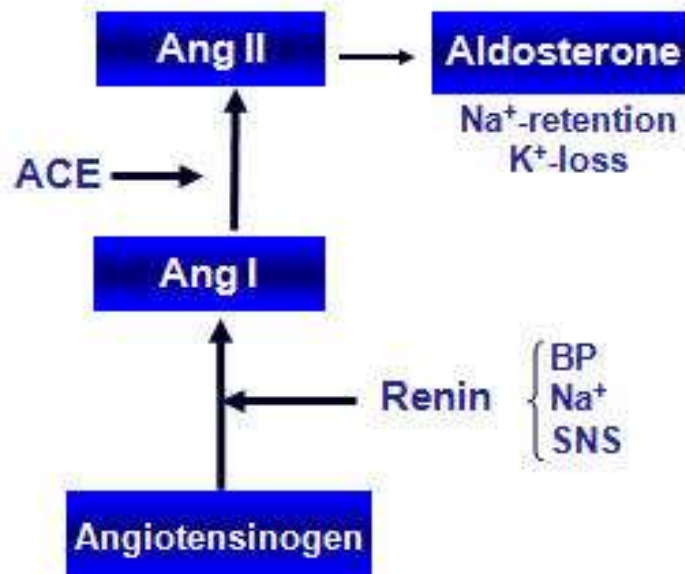
- Sau t/g theo dõi trung bình là 2.5 năm, tác dụng làm ↓ HA tương tự ở cả hai nhóm trong toàn bộ t/g nghiên cứu (151/84 - 138/81 mmHg với *eprosartan* vs 152/87 - 136/80mmHg với nitrendipin).
- Eprosartan làm giảm thấp có ý nghĩa ***nguy cơ ng/c cấp 1***, đặc biệt là biến cố đột quy (95% CI: 0.58 - 0.97).
- Tuy nhiên, KQ ng/c có nhiều điểm bị coi là “confounded “ (gộp biến cố đột quy tái phát (recurrent events) vào tiêu chí ng/c cấp một)

Hệ renin-angiotensin

Classical "circulating" system

acute and short-term effects
and BP control

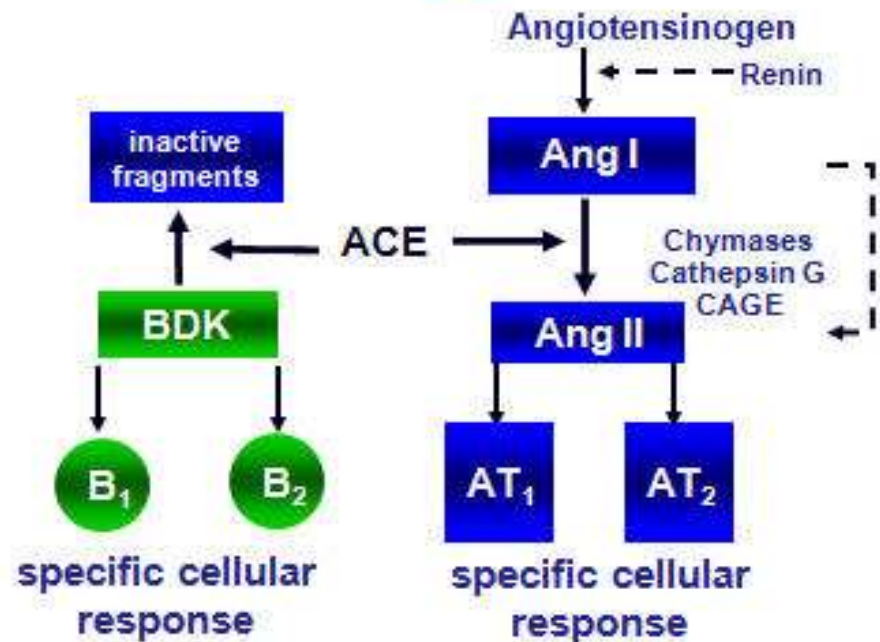
10 %



Local "tissue-bound" system

long-term effects
and tissue homeostasis

90 %



The logo for the PROGRESS trial, featuring the word "PROGRESS" in a large, red, serif font. Below it, in a smaller, green, sans-serif font, is the text "PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY". The entire logo is set against a white background with a green border.

PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY

PROGRESS trial

- Thử nghiệm PROGRESS tiến hành ở > 6000 BN (tuổi tb 64) chủ yếu bị đột quỵ loại TMCB, một số bị đột quỵ loại chảy máu não hoặc TIA trong vòng 5 năm trở lại (Tb 8 tháng) được chia ngẫu nhiên điều trị bằng *perindopril* hoặc giả dược; \pm *indapamid* nếu cần .
- HA nền trung bình là 147/86 mmHg;
 - Khoảng 50% BN bị THA (Tb: 159/94 mmHg),
 - Số còn lại có HA bình thường cao (Tb 136/79 mmHg).



Các kết quả chính:

- Làm ↓ con số HA 9/4 mmHg ở nhóm perindopril sẽ giúp làm giảm tần số bị đột quỵ gây chết và không gây chết (primary end point) (10 vs 14% với placebo (RRR 28 %, 95% CI 17 -38 %).
- Điều trị tích cực cũng giúp làm giảm có ý nghĩa tần số xuất huyết não tới 50%, song số lượng còn nhỏ (1.2 vs 2.4%).



Các kết quả chính

- ❑ Lợi ích dự phòng đột quỵ có liên quan với mức độ làm giảm HA, được thấy rõ hơn và đạt tới khác biệt có ý nghĩa thống kê (relative risk reduction 43%) ở các BN được điều trị kết hợp (*Perindopril + Indapamid*) là đối tượng được làm giảm HA trung bình 12/5 mmHg.



Các kết quả chính

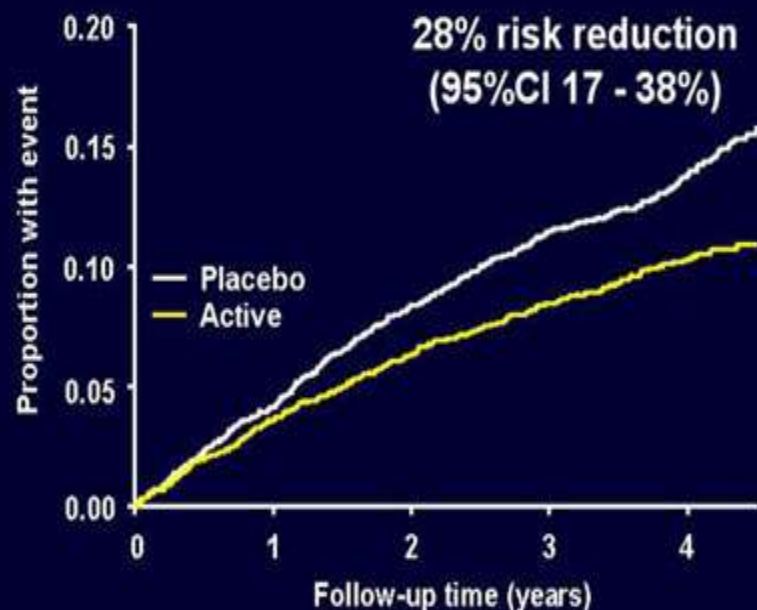
- Giảm đột quy nhờ điều trị THA được thấy ở cả BN THA (11,1% vs 16,2%, RRR 3%) và BN không bị THA (9,1 vs 11,5% RRR 27%)
- Như vậy, mặc dù tác dụng làm giảm nguy cơ tương tự ở cả hai nhóm, song ở BN THA có được lợi ích lớn hơn trong giảm nguy cơ đột quy lần lợi ích tuyệt đối nhờ điều trị THA

Articles

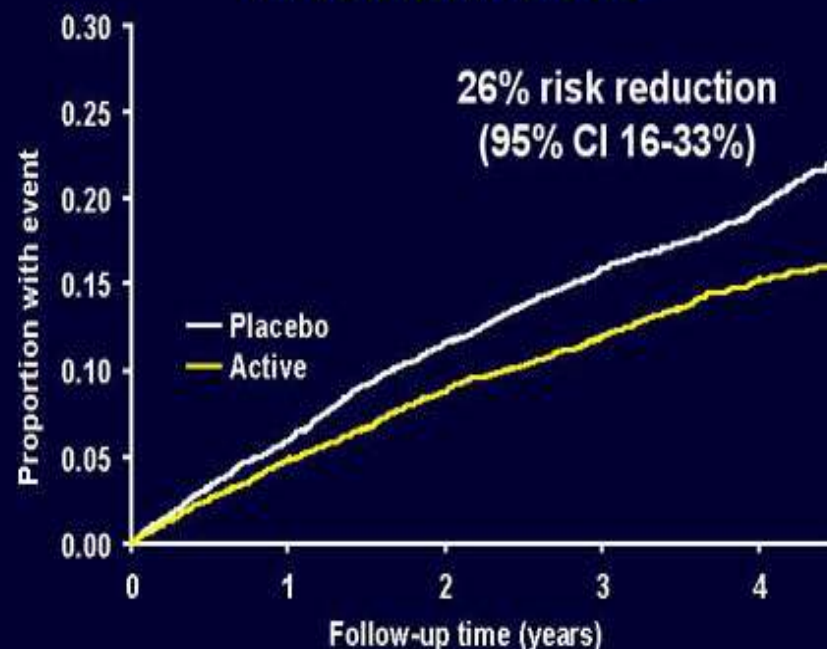
Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack

PROGRESS Collaborative Group*

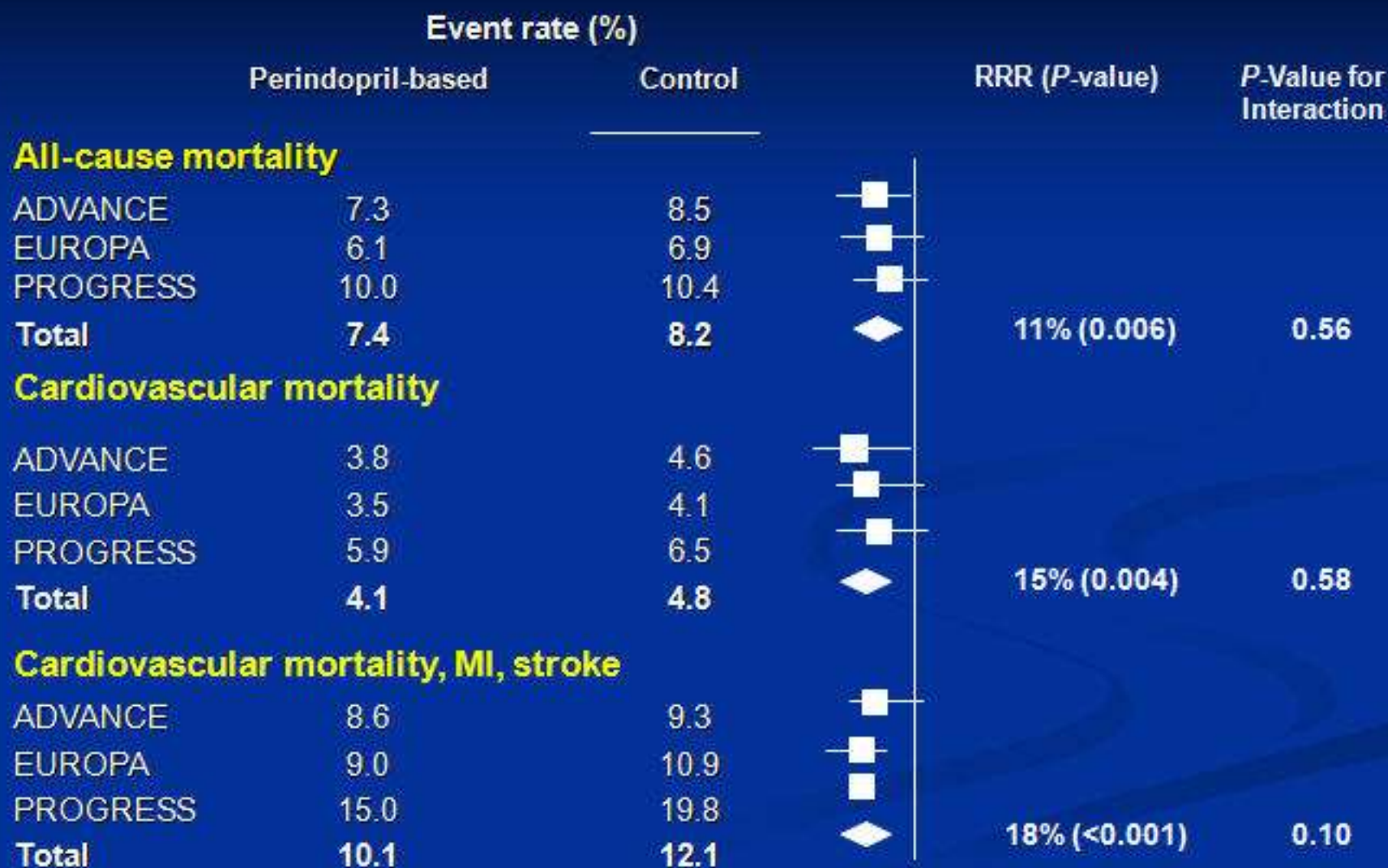
PROGRESS Primary Outcome Stroke



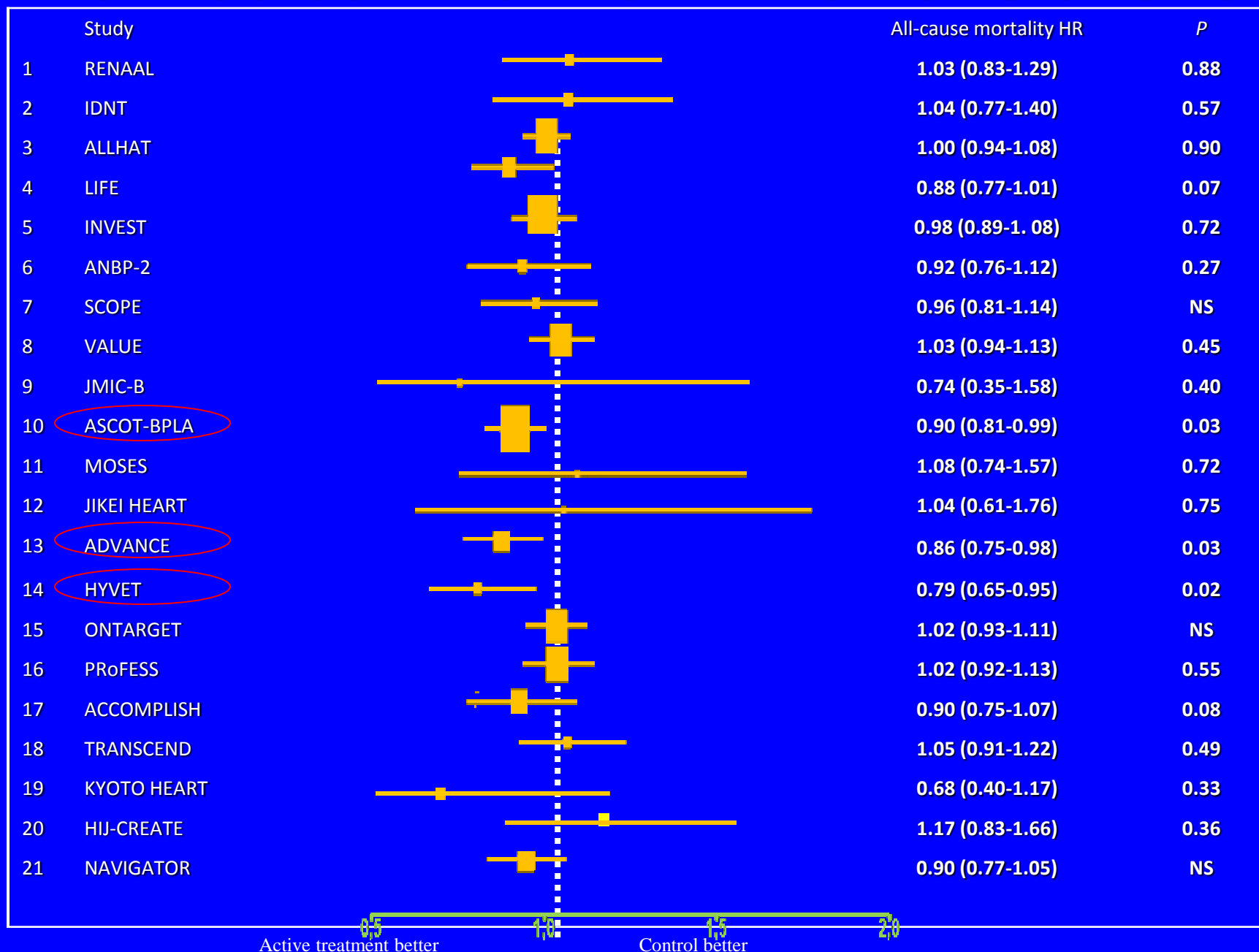
PROGRESS Secondary Outcome Stroke, heart attack or death from cardiovascular disease



ADVANCE / EUROPA / PROGRESS meta-analysis



CHỈ CÓ COVERSYL GIẢM TỬ VONG CHUNG



KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN CÁO

- ❑ Các hướng dẫn điều trị hiện tại để xử trí THA ở BN bị đột quỵ cấp không phải là các khuyến cáo dựa trên bằng chứng
- ❑ Quan điểm *không cần điều trị* THA ở BN đột quỵ TMCB trừ khi HA tâm thu >200-220 mmHg và/hoặc HA tâm trương > 120-140 mmHg có thể được xem xét lại trong thời gian tới
- ❑ BN ICH tiên phát cần được điều trị THA khi HA tâm thu > 180 ± HA tâm trương >105 hoặc MAP HA > 130-140 mmHg
- ❑ Chỉ được dùng tPA (Alteplase) khi đã kiểm soát “tích cực” HA (HA tâm thu <185 và HA tâm trương <105-110mmHg)

KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN CÁO

- ❁ Quan điểm cần kiểm soát và kiểm soát “tích cực hơn” HA cho BN đột quy đang chờ thêm bằng chứng để áp dụng chuẩn hóa:
 - ❁ Đích kiểm soát HA ở BN đột quy và phác đồ dùng thuốc điều trị THA đặc hiệu cần được sự đồng thuận
 - ❁ Cần bắt đầu việc kiểm soát này ngay trong t/g BN nằm BV để lựa chọn được phác đồ điều trị tối ưu và bảo đảm BN sẽ tuân thủ điều trị sau khi ra viện .

KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN CÁO

- ❑ Trong giai đoạn cấp của đột quy, cần làm giảm HA một cách từ từ với theo dõi sát các tác dụng không mong muốn do điều trị hạ áp gây ra đối với bệnh nhân
- ❑ Tốc độ làm giảm HA phải không được quá 20% mức HA ban đầu để tránh gây nguy cơ giảm tưới máu đối với vùng não bị tổn thương do đột quy

ĐIỀU TRỊ THA SAU ĐỘT QUY

- ☺ Kiểm soát chặt và bền vững THA sau khi ổn định giúp làm giảm nguy cơ bị đột quy tái phát
- ☺ Trong ng/c **PROGRESS** điều trị tích cực THA bằng *perindopril* ± lợi tiểu (indapamide) để làm giảm HA 12/5 mmHg → giúp làm giảm nguy cơ bị đột quy tái phát tới 43%

(1): Gueyffier F, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA Project Collaborators. Stroke 1997

(2): PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or TIA . Lancet 2001

Tỷ lệ tử vong

COVERSYL

-13%

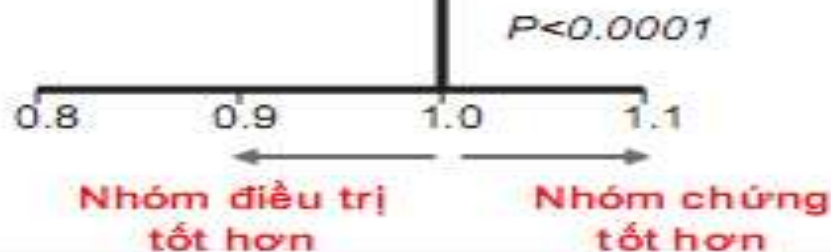


CÁC ĐIỀU TRỊ KHÁC
(không có ý nghĩa thống kê)

**CHỈ CÓ COVERSYL GIẢM TỬ VONG CHUNG,
CHO BỆNH NHÂN SAU ĐỘT QUỴ CÓ THA**

ACCOMPLISH¹⁵
KYOTO¹⁷
NAVIGATOR¹⁸

n= 210 432



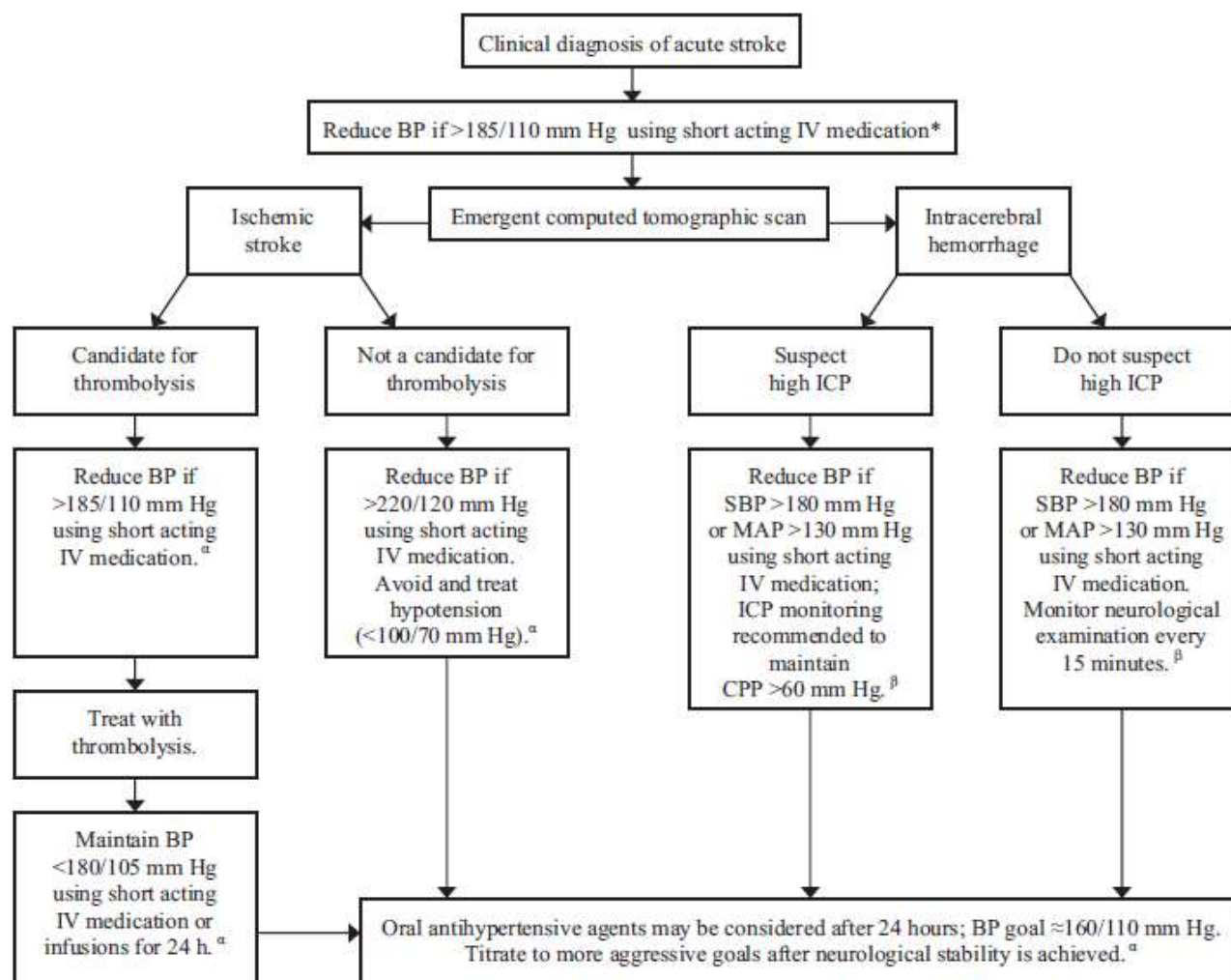


Figure. Algorithm for treatment of acute hypertensive response among patients with stroke and stroke subtypes. IV indicates intravenous; SBP, systolic BP; DBP, diastolic BP; and CPP, cerebral perfusion pressure. *Based on the NINDS rtPA prethrombolytic protocol⁴² for patients with acute ischemic stroke, for short-term BP management by Emergency Medical Services without delaying early diagnosis and differentiation. The Emergency Medical Services BP management practices vary considerably in the absence of distinction between ischemic stroke and ICH.⁴³ ^αBased on recommendations of the ASA, Stroke Council,^{44,46} and/or European Stroke Initiative.⁴⁵ ^βThe recommended BP treatment threshold is similar to the existing ASA and European Stroke Initiative recommendations for patients with ICH.^{44,45} ^γBased on recommendations of JNC 7⁷ and the ACCESS protocol.⁴⁷