

# AKUTT HJERNESYKDOM VED BEHANDLING FOR HJERTESYKDOM

*Helle Eilertsen, Guri Hagberg, Kristian Kraglund, Rajiv Advani og Hege Ihle-Hansen,  
Seksjon for hjerneslag, Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus*

Behandling gitt for hjertesykdom kan potensielt gi akutte cerebrovaskulær komplikasjoner som krever rask diagnostikk for vurdering av reversering av medikamenter og reperfusjonsbehandling.

Akutte symptomer kan oppstå i relasjon til kardielle prosedyrer, eller under behandling med eller pausering av antitrombotika.

Symptomer som kan gi mistanke om akutt hjerneslag siste 24 timer, bør vurderes i akuttmottaket der rask diagnostikk og akuttbehandling vil kunne begrense hjerneskadene. Trombolysealarm skal utløses og pasienten transporteres til i akuttmottak for rask undersøkelse inkludert bildediagnostikk.

## Hjernekomplikasjoner grunnet hjerterintervensjoner

Alle kirurgiske prosedyrer innebærer en viss risiko for iskemiske cerebrovaskulære hendelser (1). Risikoen for iskemiske hendelser er størst ved åpen hjertekirurgi (2, 3). Iskemiske hendelser kan også inntreffe under elektrofysiologiske prosedyrer, hjertekaterisering og transkutan aortaklaffimplantasjon (TAVI), men risikoen er forholdsvis lav (4). Ved hjertekaterisering er risikoen for hjerneslag ca. 0,1 % ved diagnostisk angiografi og 0,1-0,4 % ved perkutan intervensjon (5). Ved transkutan aortaklaffimplantasjon er det varierende forekomst i ulike studier, fra 0,6-5 %.

Ved isolert aortokoronar bypasskirurgi (CABG) er risikoen for iskemisk hjerneslag om lag 2-5 % (6, 7). Insidensen er sammenlagt og reflekterer både større og mindre symptomatiske hendelser. Når det utføres klaffekirurgi samtidig med en CABG-prosedyre, er risikoen ytterligere økt.

Tall fra norsk hjertekirurgiregister oppgir forekomsten av hjerneslag som komplikasjon til 0,7 % for aortokoronar bypasskirurgi, 1 % for aortaklaffoperasjon og 0,6 % når inngrepene kombineres (8). Den reelle forekomsten kan imidlertid være noe høyere, som vist i en observasjonsstudie der man fant symptomer på klinisk hjerneslag hos 17 % postoperativt, med størst risiko ved kirurgi på aortaklaffen (9). Alder er en viktig risikofaktor, og ved isolert klaffekirurgi hos dem over 80 år sees iskemiske hendelser hos cirka 10 % (10). Det er mindre risiko for cerebrovaskulære hendelser ved TAVI, og derfor er dette fortrukket hos eldre. Utover iskemiske cerebrovaskulære hendelser kan pasienter også utvikle en perioperativ encefalopati (6).

Pasienter som får akutt oppståtte cerebrovaskulære symptomer i et perioperativt forløp utgjør en utfordring med tanke på akutt reperfusjonsbehandling. Cerebrovaskulære symptomer oppdages ofte sent inne på et sykehus (11), og på bakgrunn av tidsvinduet kan intravenøs reperfusjonsbehandling da være utelukket. I tillegg behandles disse pasienter ofte med både blodplatehemmere og antikoagulantia. Den sistnevnte utgjør en kontraindikasjon for behandling med intravenøs trombolyse (12). På grunn av den nylig gjennomgåtte kirurgiske prosedyren kan trombolytisk behandling også være kontraindisert i noen tilfeller (12). I denne settingen kan ikke effekten av pågående enkel- eller dobbel blodplatehemmende behandling undervurderes.

Hvis symptomene er oppdaget raskt nok, kan reperfusjonsbehandling vurderes. Denne behandling kan innebære reversering av potente antikoagulasjonsmidler som er viktig for å unngå kardielle komplikasjoner av kirurgi/prosedyren (12). Det er derfor meget viktig at behandlingsbeslutning tas i

samråd med kardiologer og thoraxkirurger. Det bør alltid foretas en nytte-risiko-vurdering, og i slike tilfeller bør pasientbehandling være skreddersydd den enkelte. Det er viktig at kardiolog medfølger ved hjerneslag som oppstår under en prosedyre slik at indikasjon og eventuelle kontraindikasjoner for reperfusjonsbehandling kan diskuteres med slagteamet. Heparin kan reverseres med protaminsulfat, og det bør måles activated clotting time (ACT) på CT-laboratoriet. Det finnes imidlertid ingen konsensus rundt ved hvilke verdier det kan være trygt å gi trombolyse, og det er også usikkert om ACT gjenspeiler effekten av andre antitrombotika som pasienten måtte være behandlet med. Dette er et spennende felt som bør utvikles videre. I slike tilfeller blir ofte spørsmålet om det foreligger blødning som bør forsøkes reverseres, eller om det foreligger en trombe som kan være aktuell for mekanisk trombektomi.

Mekanisk trombektomi er indisert ved påviste karokklusjoner i sentrale kar i fremre og bakre sirkulasjon, innen 24 timer etter akutt hendelse. Trombektomi kan gjennomføres tross pågående behandling med platehemming og/eller antikoagulasjon (13).

## Hjernekomplikasjoner grunnet blodplatehemmer

Både ved koronarsykdom og hjerneinfarkt er blodplatehemmer en del av standard behandling, men varigheten av behandling med dobbel blodplatehemmer og valg av blodplatehemmer er ulik. Ved akutt koronarsykdom er det anbefalt dobbel blodplatehemmer i 12 måneder hos de fleste, mens noen anbefales inntil 3 år og andre kortere enn 12 måneder. For cerebrovaskulær sykdom er dobbel platehemming kun anbefalt for mindre hjerneslag (NIHSS < 3) og høyrisiko TIA (ABCD2-score  $\geq$  4) og med varighet i kun 10-21 dager. Ved lengre behandling enn dette er det vist økt risiko for blødning, både ekstra- og intrakranielt (14).

For behandling av hjerneinfarkt er det best evidens ved bruk av acetylsalisylsyre (ASA) og klopidogrel i kombinasjon, men det er nylig publisert resultater fra THALES-studien der man har sammenliknet ASA og ticagrelor versus ASA alene

(15). Man fant at det var lavere insidens av hjerneslag eller død i løpet av første 30 dager i gruppen som fikk ASA og ticagrelor enn ASA alene, men det var ingen forskjell i funksjonsnedsettelse (vurdert ved modified Rankin score > 1). Det var også hyppigere forekomst av alvorlige både ekstra- og intrakranielle blødninger i gruppen som fikk ticagrelor. Det er foreløpig ikke tilstrekkelig evidens til at retningslinje endres med tanke på valg av blodplatehemmer ved hjerneinfarkt, men da metaboliseringen av klopidogrel er nedsatt hos en av fem, kan vi nå lettere vurdere ticagrelor hos denne relativt store gruppen (16). Nasjonale retningslinjer for hjerneslag anbefaler enten acetylsalisylsyre og dipyridamol i kombinasjon eller klopidogrel i monoterapi som ledd i sekundærprofylakse (17). Det finnes foreløpig ingen dokumentasjon av nytten ved CYP-testing etter hjerneinfarkt, og det anbefales derfor ikke rutinemessig testing. Testing kan likevel være relevant hos høyrisikopasienter med planlagt klopidogrel i monoterapi da man ser økt risiko for iskemiske hendelser hos pasienter med påviste polymorfismer i CYP2C19 (18).

Ved indikasjon for langvarig bruk av mer potente blodplatehemmere der indikasjonen er koronarsykdom, bør man vurdere risikoen for hjerneblødning svært nøye, da dette er en alvorlig komplikasjon, ofte med stort funksjonstap for pasienten.

Blodplatehemmer gir økt risiko for cerebral blødning, både mikroblødninger og større intracerebrale blødninger. Mikroblødninger er < 1 mm i diameter. De er uttrykk for lekkasje fra cerebrale småkar og markør for økt risiko for blødning og småkarsykdom i hjernen (19). Studier har vist at blodplatehemmer øker risikoen for mikroblødninger (20, 21) og da primært utviklingen av lobære mikroblødninger (22). Slike sees hyppigst ved cerebral amyloid angiopati, i motsetning til dype mikroblødninger som er typisk for hypertensiv encefalopati. Forekomst av  $\geq$  5 mikroblødninger ga 3 ganger økt risiko for nytt hjerneinfarkt og 13 ganger økt risiko for intracerebral blødning. Store cerebrale blødninger var hyppigere forekommende hos dem med lobære blødninger enn hos dem med dypere blødninger. Det diskuteres i studien om man bør vurdere å seponere blodplatehemmer etter ett år etter

hjerterinfarkt med tanke på å redusere faren for blødning. I klinikken brukes aktivt MR caput med SWI-sekvens for å se etter forekomst og lokalisasjon av mikroblødninger, og vi styrer valg av trombolytisk behandling og valg av sekundærforebyggende behandling med blodplatehemmer og varighet av behandlingen ut fra disse funnene.

Når pasienter innlegges akutt med intracerebral blødning og står på platehemmer fra tidligere, vurderes medikamenter for å reversere effekten av platehemmer. Studier på bruk av traneksamsyre ved ikke-traumatiske hjerneblødning viser at det kan redusere blødningsvolum og ekspansjon av hematom, men viser ingen effekt på mortalitet og funksjon, og kan føre til iskemiske hendelser (23, 24). Traneksamsyre gis rutinemessig ved subarknoidalblødninger. Det er gjort flere studier med tanke på effekt av trombocyttransfusjon, alle med sprikende resultater. I PATCH-studien kom først gruppen som fikk trombocyttransfusjon dårligere ut, men da det ble korrigert for ICH-score, var det ingen forskjell (25). Trombocyttransfusjon gis derfor ikke som rutine ved plateassosierte hjerneblødninger.

## Hjernerkomplikasjoner grunnet antikoagulasjon

Den vanligste årsaken til bruk av antikoagulasjon er atrieflimmer. Indikasjonen stilles ved bruk av CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-skår. Dersom man finner indikasjon, er denne langvarig, og eventuell seponering må vurderes ut fra blødningsrisiko, komorbiditet og levevaner. Videre er antikoagulasjon indisert ved blant annet mekanisk klaff, mistanke om kardial trombe og kan vurderes sekundærprofylaktisk ved hjerneslag som følge av persisterende foramen ovale (PFO) og venøs emboli i påvente av PFO-lukking.

Ved akutt hjerterinfarkt under pågående antikoagulasjonsbehandling er det kontraindisert med trombolyse dersom man har INR > 1,7 eller inntak av et direktevirkende perorale antikoagulasjonsmiddel (DOAK) siste 48 timer eller lavmolekylært heparin (LMWH) i fulldose siste 24 timer. Tidsgrensen for DOAK har vært gradvis økende etter hvert som man har fått mer erfaring (26). Det er viktig med rask vurdering med tanke på behandling dersom

det tilkommer infarktsymptomer under pågående antikoagulasjonsbehandling, da mekanisk trombektomi kan være aktuelt. For dabigatran kan det også være aktuelt å reversere effekten med idarucizumab, mens det for øvrige NOAK per nå ikke er aktuelt med reversering. Pasientnære raske undersøkelser for effekten av de nye DOAK vil være et stort fremskritt i behandlingen, og det jobbes aktivt med dette flere steder.

10-15 % av alle hjerneslag skyldes hjerneblødning, der over 35 % er assosiert med antitrombotisk behandling (27). Hjerneblødninger under pågående antikoagulasjonsbehandling er større, har hyppigere gjennombrudd til ventrikler og har hyppigere forekomst av hematomekspansjon enn blødninger som ikke er relatert til antikoagulasjon. Alle disse faktorene er negative prediktorer for prognose (28).

Man kan ikke skille mellom hjerneblødning og infarkt på klinikk alene. Ved påvist hjerneblødning er behandling av høyt blodtrykk og reversering av antikoagulasjon de viktigste tiltakene, der behandling skal initieres raskt.

Ved hjerneblødning er det ønskelig å reversere effekten av antikoagulasjon. For warfarin er det lang klinisk erfaring med bruk av vitamin K1 og humant protrombin-konsentrat. For dabigatran finnes etablert antidot, idarucizumab (Praxbind®), men vi har lite klinisk erfaring med bruk av denne. For faktor Xa-hemmere er andeksanet alfa godkjent som antidot, men er foreløpig ikke etablert i klinisk praksis. Andeksanet alfa binder seg til FXa-hemmere og lavmolekylært heparin og etterlikner endogent humant faktor Xa. Det er flere utfordringer ved bruk av antidot, både ved hjerneblødning og kanskje i enda større grad ved reversering av antikoagulasjonsbehandling i forbindelse med akutt reperfusjonsbehandling. Sentrale spørsmål er om antidoten er tilstrekkelig effektiv til å hemme antikoagulasjonseffekten og om den gir økt risiko for tromboembolisme. ANNEXA-4-studien viser at tross behandling med andeksanet alfa var nivået av faktor Xa-hemmere i blodet over terskelen for antikoagulasjonseffekt samt at man har sett rebound effekt der man får tilbake antikoagulasjonseffekten grunnet kort halveringstid på andeksanet. I en studie hadde 75 % av pasientene

rivaroksaban-konsentrasjoner over terskelverdien 4 timer etter andeksanetinfusjon (29).

I praksis brukes traneksamsyre og humant protrombinkompleksskonsentrat ved hjerneblødninger under pågående DOAK-behandling.

Som for blodplatehemmer, ser man også ved antikoagulasjonsbehandling økt risiko for mikroblødninger. Mikroblødninger finnes hos cirka 30 % av pasienter med iskemisk hjerneslag og atrieflimmer (30). Antikoagulasjon ser ut til å fremme dannelsen av cerebrale mikroblødninger, uten at mekanismen bak dette er klarlagt. Risikoen for symptomatisk intracerebral blødning er også ved antikoagulasjonsbehandling størst ved lobære mikroblødninger på bakgrunn av cerebral amyloid angiopati. Forekomsten av symptomatisk intrakraniell blødning er i denne gruppen likevel betydelig lavere enn forekomsten av iskemiske slag i samme populasjon (30). Det er derfor oftest indisert å kontinuere antikoagulasjonsbehandling tross forekomst av mikroblødninger, men dette bør tas med i totalvurderingen når man veier kost-nytte med antikoagulasjon. I tillegg anbefales å være ekstra påpasselig med modifiserbare risikofaktorer for intrakraniell blødning i denne gruppen.

## Antihypertensiv behandling og samtidige stenoser pre- og intracerebralt

Hypertensjon er den hyppigst forekommende risikofaktor, og ses hos 64 % av pasienter med hjerneinfarkt. Antihypertensiv behandling reduserer risikoen betydelig for nye hjerneslagepisoder og bør derfor anbefales til alle pasienter etter hjerneinfarkt med vedvarende blodtrykk > 140/90 mm Hg. Behandlingsmål bør være BT < 130/80 mm Hg uavhengig av alder, hvis man tolererer behandlingen (31). Når det gjelder valg av medikament, finnes ingen klare føringer, men dette bør tilpasses eventuelle komorbide tilstander (32).

Arteriosklerotiske forandringer, med innsnevring av blodårer ekstra- eller intrakranielt, kan ha betydning for blodtrykksbehandlingen grunnet fare for hypoperfusjon og i verste fall utvikling av hjerneinfarkter. Samtidig synes høyt blodtrykk å

være assosiert med økt risiko for hjerneslag - også i territoriet for den symptomatiske stenosen, både ekstrakranielt og intrakranielt (33, 34).

For ekstrakranielle signifikante stenoser anbefales generelt reduksjon i blodtrykk med mindre det foreligger bilaterale alvorlige carotisstenoser. Dette baserer seg blant annet på COSS-studien, der man fant lavere risiko for nytt ipsilateral iskemisk hjerneslag i pasientgruppen allokert til blodtrykk  $\leq$  130/85 mm Hg sammenliknet med gruppen allokert til blodtrykk > 130/85 mm Hg (HR 0,27, 95 % KI 0,08-0,94) (35). Studier har vist at pasienter med koronarsykdom ofte har samtidig arteriosklerose på halskar. For intracerebrale stenoser er både økt systolisk og diastolisk blodtrykk assosiert med økt risiko for nye iskemiske hendelse i territoriet for den symptomatiske stenosen, særlig hos pasienter med systolisk blodtrykk  $\geq$  160 mm Hg (36).

Oppsummert må derfor pasienter med pre- og intracerebrale stenoser vurderes med tanke på hemodynamiske forhold, herunder kollateralforsyning, forut for valg av antihypertensiv strategi. Dette gjelder også for pasienter som blir satt på antihypertensiva i forbindelse med hjertesykdom. Dette inkluderer bl.a. angiografi og perfusjonsundersøkelser med CT/MR og ultralydundersøkelse pre- og intracerebralt. Behandlingsmålet er ovenstående blodtrykksmål, men må planlegges individuelt ut fra hemodynamiske forhold, behandlingseffekt og bivirkninger.

## Oppsummering

De fleste større studier i kardiologien har hjerneslag som et av flere endepunkter. Både for pasient og behandlere, i klinikk og forskning, er det viktig med team-kompetanse om potensielle komplikasjoner ved profylakse og intervensjoner. Vi har fremdeles for lite kunnskap om langtidsbehandling og blødningsrisiko med dobbel blodplatehemmer og kombinasjon av blodplatehemmer og oral antikoagulantia gitt både på indikasjon hjerte- og hjerne-karsykdom. Det vi imidlertid vet, er at økende alder og skrøpeligheit er assosiert med økt blødningsrisiko, noe som krever tydelig indikationsstilling og plan for behandlingens lengde.

Vi vet også for lite om optimalt blodtrykk ved ekstra- og intrakranielle stenoser.

Symptomer på akutt hjerneslag må gjenkjennes raskt, og hele behandlings-teamet må møtes i mottak. Bare da vil vi kunne sikre riktig behandlingsbeslutning for både hjerte og hjernen til det beste for pasientene våre.

## Referanser

1. Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, et al. Perioperative acute ischemic stroke in non-cardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes. *Anesthesiology* 2009; 110: 231-8.
2. Wong SC, Minutello R, Hong MK. Neurological complications following percutaneous coronary interventions (a report from the 2000-2001 New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol.* 2005;96(9):1248-50.
3. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-72.
4. Armijo G, Nombela-Franco L, Tirado-Conte G. Cerebrovascular Events After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2018;5:104.
5. Werner N, Zahn R, Zeymer U. Stroke in patients undergoing coronary angiography and percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, outcome and therapeutic options. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(10):1297-305.
6. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, Jr., et al. Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction. *Arch Neurol* 2002; 59: 1422-8.
7. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-705.
8. Hjertekirurgiregisteret, Årsrapport. 2019 (<https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-hjertekirurgiregister>).
9. Messé SR, Acker MA, Kasner SE, et al. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. *Circulation* 2014; 129: 2253-61.
10. Vasques F, Messori A, Lucenteforte E, et al. Immediate and late outcome of patients aged 80 years and older undergoing isolated aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 48 studies. *Am Heart J* 2012; 163: 477-85.
11. Alberts MJ, Brass LM, Perry A, et al. Evaluation times for patients with in-hospital strokes. *Stroke* 1993; 24: 1817-22.12.
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344-e418.13. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11-21.
14. Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 363: k5130.
15. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020; 383: 207-17.
16. Ihle-Hansen H, Hagberg G, Molden E, et al. [Who should receive clopidogrel after stroke?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2018; 138.
17. Nasjonale retningslinjer for hjerneslag, Helsedirektoratet. 2017 (<https://www.helsedirektoratet.no/tema/hjerneslag>).
18. Pan Y, Chen W, Xu Y, Yi X, Han Y, Yang Q, et al. Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2017;135(1):21-33.
19. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 165-74.
20. Liu S, Li C. Antiplatelet Drug Use and Cerebral Microbleeds: A Meta-analysis of Published Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(10):2236-44.
21. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010; 41: 1222-8.
22. Qiu J, Ye H, Wang J, Yan J, et al. Antiplatelet therapy, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 2018; 49: 1751-4.
23. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018; 391: 2107-15.
24. Hu W, Xin Y, Chen X, et al. Tranexamic acid in cerebral hemorrhage: a meta-analysis and systematic review. *CNS drugs* 2019; 33: 327-36

25. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605-13.
26. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: 581-641.
27. Gulati S, Solheim O, Carlsen SM, et al. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One* 2018; 13: e0202575.
28. Kuramatsu JB, Sembill JA, Huttner HB. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 2019;23(1):206.
29. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-35.
30. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* 2018; 17: 539-47.
31. Chopra HK, Ram CVS. Recent Guidelines for Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):984-6.
32. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bet al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-236.
33. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003;34(11):2583-90.
34. Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, et al. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 2007; 69: 2063-8.
35. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, Jr., et al. Lower stroke risk with lower blood pressure in hemodynamic cerebral ischemia. *Neurology* 2014; 82: 1027-32.
36. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007; 115: 2969-75.