

Hipertenzivna kriza

Marijana Pejić¹, Mina Radosavljević Radovanović^{2,3}, Nebojša Radovanović^{1,3}, Zorana Vasiljević^{2,3}

¹Urgentni centar Kliničkog Centra Srbije, Beograd, Srbija, ²Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija, ³Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Hipertenzivna kriza predstavlja akutno stanje koje se karakteriše naglim, kritičnim povećanjem vrednosti krvnog pritiska iznad 180/110 mmHg, praćenim simptomima i znacima akutnog oštećenja srca, mozga, bubrega ili oka. Iako patofiziološki mehanizam do danas nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da je u osnovi poremećaj autoregulacije na nivou perifernih arterijskih krvnih sudova, a da je inicijalni proces u nastanku hipertenzivne krize naglo oslobađanje vazokonstriktornih supstanci. Kada krvni pritisak poraste iznad gornje granice autoregulacije, dolazi do ubrzanog protoka krvi i hiperperfuzije organa sa posledičnim izlaskom tečnosti iz krvnih sudova u perivaskularna tkiva. Najbitniji faktor koji redukuje morbiditet i mortalitet izazvan ovim stanjem je brza i pažljivo odabrana terapija, kojoj mora prethoditi pravovremeno postavljanje dijagnoze. Apsolutna vrednost krvnog pritiska sama po sebi ne određuje stepen hitnosti hipertenzivne krize, već, u prisustvu znakova akutnog oštećenja ciljnih organa, upućuje na adekvatan terapijski pristup i sigurnu brzinu snižavanja krvnog pritiska, u cilju sprečavanja daljeg oštećenja organa. Posebnu pažnju treba obratiti na preporučene terapijske režime u lečenju hipertenzivne krize udružene sa disekcijom aorte, akutnim infarktom miokarda, cerebrovaskularnim insultom, preeklampsijom/eklampsijom i abuzusom kokaina.

Ključne reči hipertenzivna kriza

Hipertenzivna kriza predstavlja akutno stanje koje se karakteriše naglim, kritičnim povećanjem vrednosti krvnog pritiska iznad 180/110 mmHg¹ (prema nekim autorima iznad 180/120 mmHg) praćenim simptomima. Prvi put je opisana od strane Volharda i saradnika 1914. godine, kod pacijenata sa značajno povišenim vrednostima krvnog pritiska i znacima vaskularnog oštećenja srca, mozga, bubrega i retine.^{2,3} Najbitniji faktor koji redukuje morbiditet i mortalitet izazvan ovim stanjem je brza i pažljivo odabrana terapija, kojoj mora prethoditi pravovremeno postavljanje dijagnoze.⁴ Nažalost, hipertenzivna kriza i danas spada u najneprepoznatija i često neadekvatno lečena akutna stanja.⁵

Definicija i podela

Prema izveštaju Američkog nacionalnog komiteta za hipertenziju iz 1993. godine (JNC 5) stanje naglo nastalog visokog krvnog pritiska se, u zavisnosti od postojanja simptoma i znakova akutnog oštećenja ciljnih organa (srca, mozga, bubrega, oka), deli na *hypertensive emergency* i *hypertensive urgency*,⁶ što je od strane naših autora definisano kao hipertenzivna kriza I i II reda hitnosti.⁷

Hipertenzivna kriza I reda hitnosti definiše se kao akutni porast vrednosti krvnog pritiska (KP) praćen simptomima i znacima oštećenja ciljnih organa i, samim tim, zahteva neodložno snižavanje vrednosti KP (u prvih sat vremena). Nasuprot tome, hipertenzivna kriza II reda hitnosti, uprkos simptomima, ne prezentuje se sa znacima

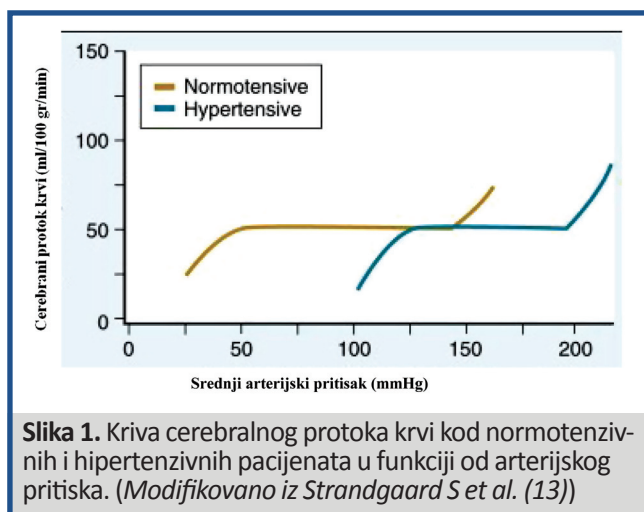
oštećenja ciljnih organa, te dozvoljava postepeniju redukciju vrednosti KP u periodu od 24 do 48 sati.

Termin maligna hipertenzija korišćen je ranije da opiše stanje povišenog KP uz prisustvo encefalopatije, akutne nefropatije uz fundoskopski nalaz papiloedema,⁸ dok se kod akcelerirajuće hipertenzije fundoskopijom moglo videti prisustvo hemoragija i eksudata na očnom dnu. Od 1986. godine ova dva termina su, s obzirom na zajedničko poreklo, kao i sličan tok i ishod, objedinjena u termin akcelerirajuća-maligna hipertenzija.⁹

Etiologija i patofiziologija

Većina hitnih hipertenzivnih stanja viđa se kod pacijenata sa hroničnom arterijskom hipertenzijom različitog porekla,¹⁰ češće muškog pola. Pacijenti sa nekim oblicima sekundarne hipertenzivne bolesti (feohromocitomom, renovaskularna bolest), češće razviju hipertenzivnu krizu, međutim pošto je kod više od 90 % bolesnika hipertenzija esencijalnog porekla, najviše hipertenzivnih kriza se upravo viđa u ovoj grupi pacijenata.¹¹ Hipertenzivna kriza na terenu sekundarne hipertenzije se pored navedenog često viđa i kod preeklampsije/eklampsije, abuzusa narkotika (kokain), kao i kod pacijenata u perioperativnom i ranom postoperativnom periodu. Kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, najčešći uzrok akutnog hipertenzivnog stanja je nekomplijantnost bolesnika ili nagli prekid uzimanja antihipertenzivne terapije.

Patofiziološki mehanizam kod hipertenzivne krize do danas nije u potpunosti razjašnjen. Izgleda da je u osnovi



Slika 1. Kriva cerebralnog protoka krvi kod normotenzivnih i hipertenzivnih pacijenata u funkciji od arterijskog pritiska. (Modifikovano iz Strandgaard S et al. (13))

samog mehanizma poremećaj autoregulacije na nivou perifernih arterijskih krvnih sudova. Mehanizam hipertenzivne encefalopatije razjašnjen je u studijama na životinjama. Merenjem kalibra pijalnih arterija normotenzivnih mačaka, pri značajnim varijacijama krvnog pritiska, postignutim davanjem vazokonstriktora ili vazodilatatora, pokazano je da je cerebralni protok ostajao konstantan, uprkos varijacijama pritiska, zahvaljujući merama autoregulacije. Naime, pri porastu krvnog pritiska arteriole bi se sužavale, a pri padu dilatirale. Međutim, kada bi srednji arterijski pritisak porastao iznad 180 mmHg, ti čvrsto stegnuti krvni sudovi, ne bi više mogli da izdrže pritisak i iznenada bi se dilatirali, izazivajući hiperperfuziju mozga pod visokim pritiskom, sa posledičnim izlaskom tečnosti iz krvnih sudova u perivaskularna tkiva, dovodeći do edema mozga i sindroma hipertenzivne encefalopatije.¹¹

U prethodno normotenzivnih osoba, čiji krvni sudovi nisu adaptirani, do poremećaja mehanizma autoregulacije i pojave simptoma hipertenzivne krize dolazi pri vrednosti srednjeg arterijskog pritiska od oko 120 mmHg, dok se kod prethodno hipertenzivnih bolesnika ovo događa pri vrednosti od oko 180 mmHg.¹¹ Ovaj *protektivni* mehanizam preegzistentne hipertenzije može se objasniti time što trajno povišene vrednosti krvnog pritiska, dovode do funkcionalnih i strukturnih promena u zidu arteriola, pomerajući u desno krivu protoka krvi u funkciji od arterijskog pritiska (Figura 1).^{12,13}

Veruje se da je inicijalni proces u mehanizmu nastanka hipertenzivne krize naglo oslobađanje vazokonstriktornih supstanci (tromboksan, endotelin 1, angiotenzin, aldosteron, vazopresin), što dovodi do porasta perifernog vaskularnog otpora. Mehanički stres na zid krvnog suda vodi daljem oslobađanju vazokonstriktornih supstanci, što dalje rezultuje endotelnom disfunkcijom, aktiviranjem koagulacione kaskade, fibrinoidnom nekrozom malih krvnih sudova, i daljim lučenjem vazokonstriktora, te započinjanjem *circulus vitiosus*.^{14,15} Relativna hipovolomija kao posledica pritiskom izazvane natriureze stimuliše aktiviranje sistema renin-angiotenzin, vodeći daljoj vazokonstrikciji i produkciji proinflammatoryh citokina kao što je interleukin-6.^{16,17} Kada krvni pritisak poraste iznad gornje granice autoregulacije, dolazi do ubrzanog protoka krvi i hiperperfuzije organa, kao što je to objašnjeno u animalnom modelu.

Početna evaluacija

Treba imati na umu da apsolutna vrednost krvnog pritiska sama po sebi ne određuje stepen hitnosti hipertenzivne krize, već je to nalaz koji potvrđuje znake akutnog oštećenja ciljnih (vitalnih) organa, i samim tim upućuje na adekvatan terapijski pristup i sigurnu brzinu snižavanja krvnog pritiska, u cilju sprečavanja daljeg oštećenja organa.

Prvi korak u evaluaciji pacijenta je uzimanje kratke i ciljane anamneze o simptomima bolesti, prethodnoj hipertenziji, renovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima, kao i dobijanje padataka o prethodnom uzimanju antihipertenzivne terapije, inhibitora monoamino oksidaze (MAO) ili nedozvoljenih supstanci (kokain, amfetamini).

Fizikalni pregled pacijenta obuhvata procenu stanja svesti i hemodinamskog stanja, uključujući i auskultaciju pluća (kongestija pluća), merenje krvnog pritiska na obe ruke, auskultaciju srca, palpaciju perifernih arterija (disekcija aorte), kao i auskultaciju bubrežnih arterija (stenozna renalne arterije).^{3,5,12} EKG bi trebalo uraditi svim pacijentima bez obzira na tegobe. Potrebno je uraditi i rutinske laboratorijske analize, kao što su kompletna krvna slika (radi isključivanja mikroangiopatske anemije), vrednosti glikemije, elektrolita, ureje, kreatinina, troponina, analizu urina na proteinuriju i hematuriju. U slučaju izmenjenog i/ili sniženog stanja svesti ili evidentnog neurološkog deficita neophodan je pregled neurologa, kao i CT endokranijuma. Pregled oftalmologa i fundoskopija, ako je dostupna, može ukazati na uznapredovalu retinopatiju i promene na očnom dnu u vidu hemoragija, eksudata ili papiloedema.^{18,19} U cilju isključivanja disekcije aorte, a zavisno od hemodinamskog stanja pacijenta i procene lekara, trebalo bi uraditi i ehokardiografski pregled srca ili MSCT aortografiju.

Na osnovu svih navedenih postupaka postavlja se dijagnoza hipertenzivne krize I reda hitnosti ili hipertenzivne krize II reda hitnosti.

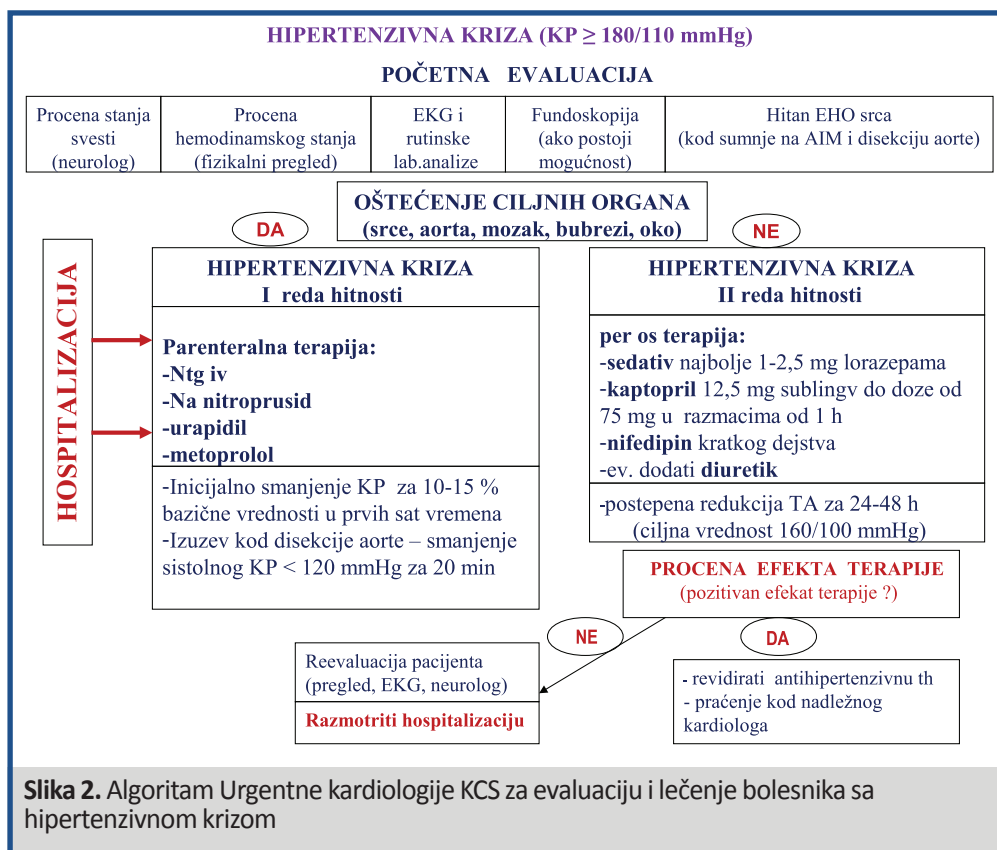
Klinička slika i lečenje

HIPERTENZIVNA KRIZA I REDA HITNOSTI (Hypertensive emergencies)

Klinička slika pacijenata sa hipertenzivnom krizom I reda hitnosti zavisi prevashodno od toga koji je ciljni organ najviše zahvaćen. Najčešće kliničke prezentacije navedene su u Tabeli 1.

Ovi pacijenti zahtevaju parenteralnu terapiju brzodelujućim, intravenskim antihipertenzivnim lekovima i dalje praćenje u odgovarajućim jedinicama intenzivne nege. S obzirom na već postojeće oštećenje ciljnih organa, cilj terapije nije normalizacija KP, jer bi to dovelo do hipoperfuzije organa i daljeg oštećenja, već brza ali kontrolisana redukcija vrednosti dijastolnog krvnog pritiska i to za 10-15 % ili do vrednosti od 110 mmHg u prvih sat vremena, pa do normalizacije krvnog pritiska u narednih 24-48 sati.¹⁰

Izuzetak od ovog pravila su pacijenti sa disekcijom aorte kod kojih je potrebno redukovati vrednost sistolnog KP do <120 mmHg, ili srednjeg arterijskog pritiska <80 mmHg za manje od 20 minuta.²⁰ Takođe, opšte su



čemu se mora misliti pri administraciji leka. Sadrži cijanid (44 %), koji se u jetri u prisustvu tiosulfata transformiše u manje toksični tiocijanat koji se izlučuje putem bubrega. To znači da je za eliminaciju cijanida potrebna očuvana funkcija jetre, bubrega i dovoljna količina bioraspoloživog tiosulfata. ACE inhibitori se manje preporučuju zbog dugog dejstva i loše titrabilnosti, kontraindikovani su u II I III trimestru trudnoće zbog nefrotoksičnosti i neželjenih dejstava na fetus. Duretici nisu lekovi izbora zbog relativne hipovolemije i preporučuju se samo kod akutnog puštanja levog srca.

Posebnu pažnju treba obratiti na preporučene terapijske režime za pojedine kliničke mani-

preporuke da kod pacijenata sa akutnim moždanim udarom ne bi trebalo redukovati KP više od 10 do 15 % u prvih 24 sata. Istraživanja su pokazala da bolji ishod nakon akutnog moždanog udara imaju pacijenti sa početno višim vrednostima krvnog pritiska^{21, 22, 23}.

Danas je dostupan veliki broj parenteralnih antihipertenzivnih lekova (Tabela 2). Izbor terapije za lečenje hipertenzivne krize I reda hitnosti zavisi od kliničke prezentacije. Idealni antihipertenzivni lek bi trebalo da ima sledeća svojsva: da je brzog, ali kratkotrajnog reverzibilnog dejstva, da je lako titrabilan i da je bez neželjenih efekata. Iako idealan lek ne postoji, u literaturi se najčešće preporučuju esmolol, labetalol, fenoldopam i nikardipin.

Esmolol je ultra-kratkodelujući kardioselektivni β blokator. Neki autori ga zbog farmakokinetičkih svojstava smatraju „idealnim β blokatorom“. Metabolizam ovog leka ne zavisi od funkcije jetre i bubrega. *Labetalol* je selektivni blokator α_1 receptora i neselektivni blokator β receptora (u odnosu 1:7). Metaboliše se preko jetre. Redukuje sistemski vaskularni otpor, bez smanjenja ukupnog perifernog protoka krvi. Može se koristiti i u eklampsiji zbog neznatnog prolaska kroz placentu. *Fenoldopam* je agonista perifernih dopaminskih-1 receptora. Metaboliše se konjugacijom u jetri bez posredstva citohroma P450. Svojom dejstvom povećava renalni protok i ekskreciju natrijuma, kako kod bolesnika sa očuvanom bubrežnom funkcijom, tako i kod onih sa bubrežnom insuficijencijom. *Nikardipin* je dihidropiridinski antagonist druge generacije sa snažnim vazodilatatornim efektom na cerebralnu i koronarnu cirkulaciju. *Natrijum nitroprusid* je potentan arterijski i venski vazodilatator. Smanjuje cerebralni protok uz povećanje intrakranijalnog pritiska, kod koronarnih bolesnika može značajno redukovati koronarni protok (fenomen krađe). Postaje neaktivan pri sunčevoj svetlosti, o-

festacije hipertenzivne krize I reda hitnosti:

- *Disekcija aorte*: beta blokator (esmolol; metoprolol) + vazodilatator (Na nitroprusid/nitroglicerol)
- *Akutni infarkt miokarda*: vazodilatator + beta blokator
- *Cerebrovaskularni insult*: labetalol, nikardipin; Na nitroprusid²⁴
- *Preeklampsija/eklampsija*: nijedan antihipertenziv nije zvanično odobren. Ranije se koristio hidralazin, danas većina autora preporučuje labetalol ili nikardipin uz održavanje vrednosti krvnog pritiska oko 140-160/90-105 mmHg²⁵⁻²⁸
- *Abusus kokaina (ekscres cirkulišućih kateholamina)*: nikardipin, fenoldopam ili verapamil u kombinaciji sa bromazepamom, alternativa je fentolamin. Beta blokatore treba izbegavati.

HIPERTENZIVNA KRIZA II REDA HITNOST (Hypertensive urgencies)

Klinička slika kod pacijenata iz ove grupe je manje dramatična i obično, pored akutno povišene vrednosti krvnog pritiska, obuhvata prisutvo glavobolje, zujanja u ušima, bola u grudima (bez elektrokardiografskih znakova akutnog infarkta miokarda), eventualno blage epistakse. Ovi pacijenti se mogu tretirati oralnom terapijom i, bar u početku, ne zahtevaju prijem u bolnicu. Fizikalni nalaz može biti normalan ili može ukazivati na hronično oštećenje ciljnih organa u sklopu preegzistentne hipertenzije. Terapija izbora obuhvata kratkododelujuće oralne lekove, kao što su sedativi, ACE inhibitori (kaptopril) ili Ca antagonisti (nifedipin). Cilj terapije je postepena redukcija krvnog pritiska u periodu od 24 do 48 h, uz stalnu reevaluaciju pacijenta.

Kako se pacijenti sa hipertenzivnom krizom često javljaju u Urgentni centar, odeljenje Urgentne kardiolo-

gije Kliničkog centra Srbije je predložilo sledeći algoritam za evaluaciju i lečenje tih bolesnika (Figura 2).

Literatura

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572.
- Volhard F, Fahr T. Die brightsche Nierenkrankheit: Klinik, Pathologie und Atlas. Berlin, Germany: Springer, 1914.
- Marik PE, Varon J. Hypertensive crisis: Challenges and management. *Chest* 2007;131:1949-1962.
- Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health* 1988, 78:636-640.
- Varon J, Marik PE. The management of hypertensive crises. *Crit Care* 2003; 7(5): 374-384.
- The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153:154–183.
- Dimković S, Kirčanski-Obrenović B. Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor 2007, vol. 12, br. 21, str. 36-46.
- Joint National Committee for the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the 1984 report. *Arch Intern Med* 1984; 114:1045–1057.
- Ahmed MEK, Walker JM, Beevers DG, et al. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br Med J* 1986; 292:235-237.
- Ivanović B, Simić D, Cvetković-Matić D. Hipertenzivna kriza I maligna akcelerirajuća hipertenzija. U knjizi: *Kardiologija*. Urednici: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B; Beograd 2011: 533-536.
- Victor R. Systemic Hypertension: Mechanisms and diagnosis. U knjizi: *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Urednici: Bonow R, Mann D, Braunwald E et al. Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2012: 935-954.
- Elliott WJ. Clinical Features in the Management of Selected Hypertensive Emergencies. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2006; 48(5): 316-332.
- Strandgaard S, Olesen J, Skinhtoi E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973; 1:507)
- Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med* 1985; 3:10–15.
- Wallach R, Karp RB, Reves JG, et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980; 46:559–56.
- Funakoshi Y, Ichiki T, Ito K, et al. Induction of interleukin-6 expression by niotensin II in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1999; 34:118–125.
- Han Y, Runge MS, Brasier AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-k B transcription factors. *Circ Res* 1999; 84:695–703.
- Hickler RB. "Hypertensive emergency": a useful diagnostic category. *Am J Public Health* 1988; 78:623–624.
- Garcia JYJ, Vidt DG. Current management of hypertensive emergencies. *Drugs* 1987; 34:263–278.
- Ouriel K: Descending thoracic aortic dissection: Clinical aspects and anatomic correlations. *Semin Vasc Surg* 15:83- 88, 2002.
- Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Guidelines for Cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Part IV, special resuscitation situations: stroke. *JAMA* 1992, 268:2242-2244.
- Adams HP, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helason CM, Marler JR: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for the healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Hear Association. *Circulation* 1994, 90:1588-1601.
- Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, Sartori M, Rocchi R, Giantin V, Forte PL, Pessina AC: Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003, 163:211-216.
- Adams H, Adams R, Del ZG, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update; a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36:916–923.
- Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105:402–410.
- Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: ACOG Practice Bulletin No. 33. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159–167.
- Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, et al. Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. *J Hypertension* 2005; 23:2319–2326.
- Elatrous S, Nouira S, Ouanes BL, et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. *Intensive Care Med* 2002; 28:1281–1286.

Abstract

Hypertensive crisis

Marijana Pejić¹, Mina Radosavljević Radovanović^{2,3}, Nebojša Radovanović^{1,3}, Zorana Vasiljević^{2,3}

¹Emergency center, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, ²Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, ³Medical Faculty, University of Belgrade, Beograd, Srbija

Hypertensive crisis is characterized by sudden, critical increase of blood pressure above 180/110 mmHg, accompanied by symptoms and signs of acute target organ damage (heart, brain, kidney or eye). Although pathophysiological mechanisms of hypertensive crisis have not been fully elucidated, it is accepted that the main disorder is at the level of autoregulation of peripheral arteries and the initial process is sudden release of vasoconstrictors. When blood pressure rises above the upper limits of autoregulation, a rapid, exaggerated blood flow occurs with organs' hyperperfusion and subsequent leakage of fluid from blood vessels in the perivascular tissue. The most important factor to reduce morbidity and mortality caused by this condition is fast and carefully chosen therapy, which must be preceded by timely diagnosis. The absolute value of blood pressure by itself does not determine the urgency of hypertensive crisis; rather it confirms signs of acute target organ damage, and thus leads to an adequate and safe therapeutic regimen of lowering blood pressure, in order to prevent further organ damage. Special attention should be paid to the treatment regimens of hypertensive crisis associated with aortic dissection, acute myocardial infarction, stroke and cocaine abuse.

Key words: hypertensive crisis