

STRATEGII ȘI CONTROVERSE ÎN MANAGEMENTUL CRIZELOR HIPERTENSIVE

Șerban Marinescu

Hipertensiunea arterială (HTA) este una din cele mai comune probleme clinice. Medici de toate specialitățile se pot întâlni în condiții de urgență cu pacienți care vin cu criză hipertensivă (toți caracterizați printr-o creștere acută severă a TA). În aceste condiții este necesară o strategie clară de tratament spre a limita morbiditatea și mortalitatea. Din păcate criza hipertensivă este printre cele mai greșit interpretate și tratate probleme medicale acute văzute în medicina intensivă. Majoritatea terapeuților se concentrează rapid spre reducerea presiunii arteriale crescute fără a înțelege principiile de patofiziologie implicate și consecințele posibile.

TERMINOLOGIE ȘI DEFINIȚIE

În prezent este acceptată o clasificare în concordanță cu gradul de creștere a presiunii arteriale (Anonymous-1977).

Stadiul 1. TA sistolică = 140 – 159 mmHg sau TA diastolică = 90-99 mmHg

Stadiul 2. TA sistolică = 160 – 179 mmHg sau TA diastolică = 100-109 mmHg

Stadiul 3. TA sistolică >180 mmHg sau TA diastolică >110 mmHg

Termeni numeroși și diferiți au fost folosiți spre a defini creșterea severă acută a TA. Totuși majoritatea autorilor definesc criza hipertensivă ca pe o creștere bruscă a TA sistolice și diastolice asociată cu leziuni organice importante la nivelul SNC, inimă și/sau rinichi.

Termenul de urgență hipertensivă a fost aplicat pacienților cu o creștere acută, severă a TA fără leziuni acute de organe (dar cu posibilitate existentă). Criza hipertensivă însă presupune mai degrabă

prezența leziunilor de organ decât nivelul absolut al TA. Deci este important a face o diferențiere clinică între „hypertensive emergencies” (criza HTA) și „hypertensive urgencies”.

Creșterea acută severă a TA este definită ca HT emergencies și urgencies bazată pe prezența (emergency) or absența (urgency) leziunilor de organ țintă (Chobanian AV, et al. 2003).

Ambele implică o creștere acută, severă a TA cu TAS > 180 mm Hg și TAD > 110 mm Hg. Mai important decât nivelul absolut al TA este rata de creștere (Alper AB, Calhoun DA, 2002). O creștere modestă dar bruscă, a TA poate compromite funcția organelor țintă la pacienții care până atunci au fost normotensivi (cum e cazul în preeclampsie sau glomerulonefrita acută). În contrast, pacienții cu o istorie hipertensivă de lungă durată pot tolera chiar creșteri severe ale TA cu riscuri mai mici de leziuni organice. Pentru pacienții peste 50 ani, TA (S) este primul factor de clasificare; pentru pacienții tineri se iau în considerație ambii factori (TAs + TAd).

De asemenea pacienții au fost împărțiți în 3 clase de risc: grupul de risc A – fără alți factori de risc (cardiaci sau renali); grupul de risc B – cu un alt factor de risc (fumatul sau hiperlipidemia); grupul de risc C – cu alți 2 factori de risc (diabet+/ori boală cardiacă sau renală).

Ca prioritate, nivelul TA poate să fie același în ambele situații dar criza hipertensivă necesită o reducere a TA rapidă prin administrarea i.v. de droguri în T.I. pe pacient monitorizat, pe când într-o urgență HTA controlul TA se poate face în ore sau zile, de cele mai multe ori utilizând droguri orale (Zampaglione B, et al. 1996).

Tabelul următor listează condițiile clinice care îndeplinesc criteriul de diagnostic pentru crizele hipertensive (Alper AB, Calhoun DA, 2002).

- Encefalopatia hipertensivă
- Hemoragia intracerebrală
- Edemul pulmonar acut (insuficiența cardiacă cu EPA)
- Infarctul miocardic acut/ ischemia miocardică
- Eclampsia
- Insuficiența renală acută
- Anemia hemolitică microangiopatică

Un termen frecvent folosit este „hipertensiunea malignă” definită ca un sindrom caracterizat prin creșterea TA acompaniat de encefalopatie, retinopatie și nefropatie (Anonymous – 1997). Alți autori consideră eronat termenul și preferă să evite a-l utiliza.

HTA postoperatorie este arbitrar definită ca TA sistolică >190 mm Hg și/sau TA diastolică >100 mm Hg consecință a intervențiilor chirurgicale.

O TA sistolică > 169 mm Hg sau TA diastolică > 100 mm Hg la o femeie gravidă este considerată o urgență hipertensivă și necesită tratament farmacologic imediat.

EPIDEMIOLOGIE. ETIOLOGIE. PATOGENIE

HTA este una din cele mai comune boli ale lumii moderne. 60 mil. de locuitori din SUA suferă de această boală; din aceștia cca 90% au HTA esențială iar majoritatea nu au TA bine controlată. Majoritatea pacienților ce prezintă criză hipertensivă au fost anterior diagnosticați ca hipertensivi și au avut un control inadecvat al TA. Incidența crizei hipertensive postoperatorii variază și este raportată la 4-35% la scurt timp după intervenția chirurgicală.

Și în aceste situații antecedentele hipertensive sunt comune.

Din punct de vedere patofiziologic, criza hipertensivă se datorește unei creșteri brutale a rezistenței sistemice vasculare în relație cu o vasoconstricție umorală. O dată cu creșterea severă a TA apar leziuni endoteliale ce au ca rezultat necroză fibrinoidă la nivelul arteriolelor. Injuriile vasculare sunt urmate de depozite de plachete și fibrină cu perturbare a funcției normale de autoreglare. Toate aceste perturbări au ca rezultat ischemia, la rândul ei urmată de eliberarea de substanțe vasoactive ce completează cercul vicios.

Trebuie remarcat că majoritatea pacienților care se prezintă la spital cu HTA sunt hipertensivi cronici cu o deplasare spre dreapta a curbei de autoreglare presiune/flux (cerebral sau renal). Cu toate acestea majoritatea pacienților cu hipertensiune severă (presiune diastolică > 120 mmHg) nu prezintă leziuni acute de organe.

Criza hipertensivă - Patofiziologie.

Modularea tonusului vascular, homeostazia Ca^{2+} și resetarea permanentă a autoreglării sunt implicate în patofiziologie.

Modularea tonusului vascular. La nivelul peretelui arteriolar, tonusul vascular este modulată de o interacțiune complexă între endoteliu și celulele musculaturii netede vasculare. În condiții stabile, endoteliul secretă oxid nitric (NO), prostaciclina și substanțe vasoactive ce modulează vasoconstricția (Vougham CJ et al – 2000). NO este un potent vasodilatator eliberat sub influența agoniștilor endotelium – derivați (ach, norepinefrină, subst.P) și ca răspuns la modularea vasomotricității peretelui vascular. Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) reduce sinteza de NO (Enseleit F et al – 2001). O creștere brutală a TA apare probabil ca răspuns compensator la anumiți triggeri inclusiv activarea RAAS. Dacă TA inițială are o creștere severă sau prelungită, abilitatea compensatorie a endoteliului este pierdută. Decompensarea conduce la creșterea pe mai departe a TA, eliberarea de citokine inflamatorii și inițierea dezechilibrului homeostazic. Va rezulta necroză fibrinoidă arteriolară ce va cauza pierderea funcției de autoreglare și ischemia organelor țintă (Alper A.B. et al -2002). Dacă nu este oprit, ciclul se autoperpetuează, ischemia se prelungește având ca finalitate infarctul organelor.

Homeostazia Ca^{2+} . Vasoconstricția este dependentă de homeostazia Ca^{2+} intracelular la nivelul musculaturii netede vasculare. Aceasta este modulată prin numeroase semnale. Norepinefrina, angiotensina II și endotelina 1 acționează prin receptorii $\mu 1$ – adrenergici, AT2 și ETA spre a activa fosfolipaza C ca prim pas al căii fosfatidilinozitol. Eliberarea de Ca^{2+} se face la nivelul reticulului sarcoplasmatic. Catecolii activează proteina G care va inhiba sau stimula adenylciclaza ce catalizează formarea de cAMP (care generează relaxare la nivelul musculaturii netede vasculare). De aceea drogurile care cresc cAMP (agoniști $\beta 2$ – adrenergici, inhibitori de fosfodiesterază) cauzează vasodilatație. Creșterea activității NO pe de altă parte, activează guanylil ciclaza ce va duce la creșterea formării de cGMP care inhibă influxul de Ca^{2+} . Această inhibiție contribuie la vasodilatație.

Autoreglarea. În final, la nivelul țesutului ischemic, autoreglarea este pierdută. La pacienții cu HTA cronică, curba de autoreglare este deviată spre dreapta. Când presiunea arterială medie (MAP) este crescută peste limita de autoreglare (120 mm Hg la normotensivi și ~ 160 mm Hg – la hipertensivi) pot apare tulburări importante de perfuzie. La pacienții

cu HTA cronică deoarece nivelul de setare al auto-reglării este crescut, tentativa de scădere a TA spre valorile normale la pacienți nemonitorizați poate să cauzeze ischemie și să accelereze leziunile de organ.

Manifestări clinice

În criza hipertensivă sunt cele ale disfuncției de organe interesate. Este important să menționăm că nivelul absolut al TA nu este important, ci rata de creștere. De ex. pacienții cu o HTA ce evoluează de multă vreme, pot tolera bine o presiune sistolică de 200 mm Hg sau o presiune diastolică de 150 mm Hg fără să dezvolte o encefalopatie hipertensivă în timp ce tinerii sau femeile însărcinate pot dezvolta encefalopatie la o presiune diastolică de cca 100 mm Hg.

Cefaleea, alterarea nivelului stării de conștiență și alte manifestări ale disfuncției SNC sunt manifestări clinice clasice ale encefalopatiei hipertensive. Retinopatia avansată cu modificări arteriolare, hemoragii și exudate, edem cerebral, se observă la examenul fundului de ochi la pacienții cu encefalopatie hipertensivă. Manifestările cardio-vasculare ale crizei hipertensive pot include angina sau infarctul acut de miocard. Decompensarea cardiacă poate conduce la simptome ca dispnee, ortopnee sau edem pulmonar franc. Leziuni severe ale rinichiului pot conduce la insuficiență renală cu oligurie sau hematurie.

Un sindrom care necesită o considerație specială este disecția de aortă. Propagarea disecției este dependentă nu numai de creșterea TA însăși, dar și de rata de creștere a undei de presiune a eiecției ventriculare stg. De aceea în aceste cazuri terapia specifică urmărește 2 ținte: TA și rata de creștere a presiunii.

Evaluarea inițială a pacientului cu criză hipertensivă

Cheia succesului tratamentului la pacienții cu creștere severă a TA este de a diferenția o criză hipertensivă de o urgență hipertensivă. Aceasta este îndeplinită printr-o corectă examinare a antecedentelor, un examen fizic complet și evaluare a datelor de laborator. Trebuie evaluat ce a precedat criza hipertensivă, valorile TA, medicația antihipertensivă prescrisă. TA trebuie măsurată la toate membrele. Fundul de ochi este obligatoriu în toate cazurile pentru a detecta prezența edemului papilar. Trebuie obținute analizele hema-tologice, chimia sângelui incluzând electroliții, ureea sanguină și creatinina, analiza completă de urină. Se urmăresc, de asemenea, Rx. pulmonar, EKG, obligatoriu echo spre a evalua funcția ventriculară stângă și evidența unei hipertrofii ventriculare. În majoritatea cazurilor toate aceste teste se fac simultan cu inițierea terapiei antihipertensive.

Abordarea terapeutică

Pacienții cu urgență hipertensivă necesită un control rapid al presiunii sanguine nu atât spre a reduce TA la valori normale cât pentru a stopa consecințele lezionale pe organele țintă. La un pacient care vine cu HTA în urgență, presiunea sanguină poate fi scăzută gradat în 24-48 ore cu medicație orală. Spre deosebire, creșterea presiunii sanguine la pacienții cu criză hipertensivă necesită imediat tratament controlat în TI iar presiunea arterială trebuie monitorizată prin cateter intra-arterial.

Utilizarea sublinguală a nifedipinei în aceste cazuri este contraindicată, ea poate duce la o scădere necontrolată a TA cu consecințe dezastruoase (Haft J.I.; von Harten – 1987). De asemenea utilizarea i.v. a hidralazinei poate avea ca rezultat o hipotensiune prelungită necontrolată. Reducerea rapidă, necontrolată a TA poate avea ca rezultat o ischemie acută cerebrală sau renală (sau chiar infarct).

Ținta imediată a terapiei i.v. este de a reduce presiunea sanguină diastolică cu 10-15% ori la cca 110 mmHg. Aceasta se poate obține în 30-60 min, iar la pacienții cu anevrism disecant, cât de urgent posibil. Odată obținută această valoare, poate fi începută terapia orală.

În momentul de față este disponibil un mare număr de agenți farmacologici pentru tratamentul crizei hipertensive. Formula terapeutică trebuie abordată în funcție de clinica pacientului.

Sunt recomandați agenți terapeutici cu adm.i.v. cu acțiune rapidă, ușor titrabili și T 1/2 scurt.

Droguri antihipertensive utilizate în criza hipertensivă

Nu există un agent ideal pentru tratarea crizei hipertensive. În primul rând agenții trebuie să fie ușor titrabili spre a reduce riscul de scădere a TA ce poate conduce la hipoperfuzie și leziuni de organe țintă. Deoarece mulți pacienți au comorbidități și sunt pe diverse tratamente, riscul de interacțiune a drogurilor și probabilitatea de a exacerba o afecțiune comorbidă ca insuficiența cardiacă sau BPOC trebuie luat în considerație. Deasemeni efectele secundare, potențialul toxic și conversia la tratament cu agenți orali trebuie evaluate.

Clonidina - Agonist α -adrenergic. Efectul hemodinamic include: scăderea rezistenței vasculare periferice, a AV și debitului cardiac în relație cu scăderea activității sistemului simpatic.

Este disponibilă în administrare i.v. per orală sau transdermală. O doză de 0,1 mg scade TA în 30 min, cu efect maxim în 2-4 ore și o durată a efectului de ~ 12 ore. T1/2 plasmatic este de 6-12 ore și dublu la pacienții cu insuficiență renală.

Preparatele orale sunt eficiente în doze de cca. 1,2 mg/zi. Patches transdermale sunt eficiente la doze de 0,2 – 0,3 mg/zi (Brain B et al – 2000).

Este o alegere excelentă la pacienții cu tonus simpatic crescut: HTA la femeile la menopauză; pacienții în sevraj de alcool, opioide sau nicotină. Gradul de sedare pe care îl produce este un avantaj în plus. Efectele secundare posibile includ bradicardia, hipotensiunea ortostatică, distorbanțe de somn și fenomenele de rebound (anxietate, AV↑, TA↑) după stoparea administrării la pacienții cu tratament cronic.

Enalapril. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie (care suprimă formarea de angiotensină II, un potent vasoconstrictor) a început cu captoprilul sublingual iar acum enalaprilul este disponibil i.v. Enzima de conversie a angiotensinei este o kinază responsabilă de conversia angiotensinei I în angiotensina II care: cauzează contracția musculaturii netede arteriale; stimulează secreția de aldosteron urmată de retenție de Na și fluide; facilitează eliberarea de norepinefrină din terminațiile nervoase simpatică. Efectul antihipertensiv este secundar scăderii rezistenței vasculare periferice și numai cu mici modificări ale debitului cardiac. La pacienții cu risc de hipotensiune (cu depleție de volum sau pe diuretice) inițierea tratamentului se face cu doze începând cu 5 mg enalapril. Are acțiune de atac în 15 min; durata de acțiune 12-24 ore. Gradul de reducere a TA este dependent de nivelul de renină din circulație, astfel că, la un pacient cu un nivel de renină mult crescut efectul poate fi spectaculos și invers. Cel mai efectiv este în HTA complicată cu nivele înalte de renină ca în vasculitele renale. Deasemenea este eficient la pacienții cu crize hipertensive asociate cu insuficiență cardiacă, dar precauție la cei la care funcția renală depinde de activitatea sistemului renină – angiotensină – aldosteron care pot dezvolta o insuficiență renală acută severă. La pacienții cu stenoza de arteră renală și flux sanguin renal scăzut apare o vasodilatație preferențială la nivelul arteriolelor aferente glomerulare spre a prezerva fluxul glomerular. Întreruperea acestui mecanism compensator prin administrarea de inhibitori ACE poate duce la scăderea ratei de filtrare glomerulară. La pacienții cu rinichi subperfuzati aceasta duce la agravarea disfuncției.

Esmolol. Blocant b₁-adrenergic cardioselectiv, cu perioadă foarte scurtă de acțiune. Metabolizarea se face prin hidroliză la nivelul eritrocitelor și nu este dependentă de funcția renală sau hepatică. Acțiunea de atac se face la cca. 60 sec; durata de acțiune =10-20 min. Proprietățile farmacologice îl fac β-blocantul ideal la pacientul critic. Disponibil pentru administrarea i.v. Are o valoare particulară pentru aritmiile supraventriculare dar este utilizat cu succes și la

pacienții cu criză hipertensivă sau hipertensiune postoperatorie. S-a dovedit a fi sigur la pacienții cu infarct miocardic acut. Doza inițială recomandată este 0,5 – 1 mg/kg urmat de infuzie 50-200 mg/kg/min..

Esmololul este recomandat pentru HTA perioperatorie, HTA postoperatorie și disecția de aortă.

Fenoldopamul. Agonist dopaminic la nivel periferic cu acțiune de scurtă durată. Are avantajul creșterii fluxului sanguin renal și excreția de sodiu. Are acțiune înalt-specifică pentru receptorii DA₁. Activează receptorii dopaminergici la nivelul tubilor distali și proximali; inhibă reabsorbția de Na – rezultă diureză cu natriureză. Este rapid metabolizat prin conjugare la nivelul ficatului fără participarea Cit. P – 450. Acțiunea de atac apare la 5 min; răspuns maxim în 15 min; durata de acțiune 30-60 min cu revenire graduală a TA la valorile dinainte dar fără rebound după stoparea infuziei. Nu au fost raportate efecte adverse. Doza inițială=0,1 mg/kg/min., dar care trebuie individualizată în funcție de greutate și de rapiditatea cu care dorim să acționăm. În rapoarte comparative fenoldopamul are eficacitate echivalentă cu cea a nitroprusiatului (Pancek EA et al – 1995). Scade TA prin acțiune vasodilatatoare arterială periferică. Are acțiune unică prin creșterea fluxului sanguin renal și a ratei de filtrat glomerular care servește la menținerea debitului urinar și a funcției renale. Este recomandat pentru majoritatea crizelor HTA cu excepția glaucomului. Nu este necesară monitorizarea directă a presiunii arteriale deoarece are o acțiune de atac gentilă. Nu este indicat în tratamentul inițial al HTA cu insuficiență cardiacă datorită efectului mai scăzut de preload. Cu avantajul că fenoldopamul crește clearance-ul la creatinină, fluxul urinar și excreția de Na, chiar și la pacienții cu disfuncție renală este drogul ales în tratamentul HTA severe la cei cu disfuncție renală.

Labetalol. Are acțiune combinată, blocant al receptorilor β adrenergici. În administrarea i.v. raportul de acțiune α - β blocant este de 1:7. Efectele hipotensive încep în 2-5 min, are un vârf de acțiune la 5-15 min și o durată de 2-4 ore. Spre deosebire de b blocantele pure care reduc debitul cardiac, labetalolul îl menține (Peace CJ – 1997). Reduce rezistența vasculară periferică fără a reduce fluxul sanguin periferic (este menținut fluxul cerebral, renal și coronarian). S-a dovedit a fi eficace și sigur la pacienții cu infarct miocardic și hipertensiune sistemică. Este recomandată o doză de încărcare de 20 mg urmată de doze variind între 20-80 mg la 10 min până când răspunsul dorit este realizat. Ca alternativă după doza de încărcare se administrează în infuzie, titrat 1-2 mg/min până la obținerea efectului hipotensiv dorit. Terapia se continuă apoi prin administrare orală.

Nicardipina. Blocantele canalelor de Ca^{2+} inhibă intrarea Ca^{2+} în celulele musculaturii netede vasculare generând efecte vasodilatatoare prin relaxare a musculaturii. Ele blochează intrarea Ca^{2+} la nivelul miocitelor cardiace generând efect inotrop negativ. Nicardipina este blocant al canalelor de Ca^{2+} de 100 ori mai solubilă în apa decât nifedipina, de aceea poate fi administrat i.v. Acțiunea de atac la administrat i.v. este de 5-15 min și o durată de 4-6 ore. În HTA postoperatorie are aceeași acțiune efectivă ca nitroprusiatului de Na; în plus ea reduce ischemia miocardică și cerebrală (Halpern NA, Schilling D).

Nicardipina este ușor titrabilă. Nu produce depresie miocardică, foarte rar produce tahicardie reflexă (frecventă la nifedipină), este arteriodilatator coronarian, cerebral și sistemic, nu produce depresia nodului SA sau AV (ca diltiazemul sau verapamilul), nu dilată capacitanța venoasă spre a reduce returul venos și preloadul. În tratamentul HTA postoperatorii, acțiunea eficientă se instalează în timp mediu de cca 11 min cu o doză de infuzie de 3 mg/h. Este rapid metabolizată la nivelul ficatului, iar eliminarea se face prin urină sau fecale.

Precauții la administrarea în insuficiența cardiacă, disfuncția renală sau hepatică.

Doza recomandată pentru controlul rapid al TA este de 5 mg/h crescând rata de infuzie cu 2,5 mg/h la fiecare 5 min până la max 15 mg/h până la obținerea efectului dorit. Doza este independentă de greutate.

Nifedipina. Are acțiune de scurtă durată. A fost utilizată pe scară largă prin administrare sublinguală (s.l.). Acționează prin vasodilatație arteriolară cu reducerea rezistenței vasculare periferice. Scăderea semnificativă a TA apare la 5 – 10 min după administrare cu un vârf de efect între 30-60 min și o durată de acțiune de cca 6 ore. Problema este că scăderea TA bruscă este acompaniată adesea de evenimente nedorite (precipitarea unei hipotensiuni, tahicardie reflexă, ischemie miocardică, ischemie cerebrală sau renală). Aceste date au concluzionat că nifedipina sub lingual are efect necontrolat iar utilizarea sa trebuie abandonată (Messerli FH et al – 1991; Grossman E et al – 1996)

Nitroprusiatul de Na. Vasodilatator arterial și venos care scade și presarcina și postsarcina. Scade cererea de O_2 miocardic. Aceste efecte îl fac eficient în tratarea HTA severe la pacienții cu insuficiență cardiacă. Studiile au demonstrat că după utilizarea lui, fluxul sanguin cerebral scade în funcție de doză. Este un agent foarte potent. Acțiunea de atac se face în secunde, durata de acțiune este de 1-2 min și T 1/2 de 3-4 min.

Dacă infuzia este stopată brusc, presiunea sanguină crește imediat la valoarea din pretratament în 1-10 min. La pacienții cu boli coronariene poate avea loc o reducere semnificativă a fluxului sanguin regional (furt coronarian) (Mann T et al). În această perioadă poate apare și o creștere a presiunii intracraniene, deci se administrează cu grijă la pacienții cu complicații ale SNC. Pe un studiu larg randomizat s-a demonstrat că nitroprusiatul administrat în primele ore după IMA crește rata de mortalitate (de la 12,7 la 22,2 – Cohn JN -1982).

Nitroprusiatul este metabolizat la cianogen care este convertit apoi în tiocianat de tiosulfat sulfurtransferază. Deci cianidurile sunt metabolizate în ficat la tiocianat care este de 100 ori mai puțin toxic decât cianidele. Tiocianatul este excretat de rinichi. În consecință, îndepărtarea cianidelor necesită funcție hepatică și renală adecvată și biodisponibilitate adecvată a tiosulfatului.

Nitroprusiatul s-a demonstrat a cauza citotoxicitate prin eliberare de oxid nitric (NO), cu radicali hidroxil și peroxinitriți ce conduc la peroxidarea lipidică. Nitroprusiatul poate de asemenea cauza citotoxicitate prin eliberarea de cianide care interferează cu respirația celulară. Toxicitatea cianidelor s-a demonstrat a sta la baza unor inexplicabile stopuri cardiace, stări de comă, encefalopatie, convulsii sau leziuni focale neurologice.

Din toate aceste motive, acest agent poate fi utilizat numai dacă alți agenți antihipertensivi i.v. nu sunt disponibili și numai la pacienți cu funcție renală și hepatică normală. Durata de tratament trebuie să fie cât mai scurtă posibil, iar rata de infuzie nu mai mare de 2 mg/kg/min. La doze de 4-10 mg/kg/min trebuie să avem posibilitatea administrării de tiosulfat i.v. Pentru prevenția și tratamentul toxicității cu cianide, hidroxicobalamina în doză de 25 mg/kg are efecte benefice. De remarcat că cyanocobalamina (vit. B12) este ineficace ca antidot.

Nitroglicerina. Nitroglicerina (Ntg) poate juca un rol semnificativ la pacienții cu ischemie cardiacă. Este un venodilatator potent și numai în doze mari sau infuzii prelungite afectează tonusul arterial. Scade cererea de O_2 miocardic îmbunătățind perfuzia coronariană epicardială. De aceea este un drog preferat pentru scăderea TA la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă sau ischemie miocardică. Se recomandă totuși atenție deosebită la pacienții cu IMA. De asemenea poate precipita o hipotensiune periculoasă la pacienții cu hipovolemie și preload scăzut. Nitroglicerina reduce presiunea sanguină prin reducerea preload-ului și a debitului cardiac, efect nedorit la pacienții cu perfuzie cerebrală sau renală compromisă.

Alte droguri mai puțin utilizate

Hidralazina a fost utilizată ca agent antihipertensiv de cca 40 ani. După administrare, are o perioadă inițială de latență de 5-15 min urmată de o scădere progresivă a TA ce durează aproximativ 12 ore. T 1/2 este de cca 3 h și T 1/2 de efect pe presiunea sanguină este de circa 100 ore. Ea se leagă de peretele muscular al arterelor mecanism ce explică efectul farmacologic prelungit.

Este – vasodilatator arterial cu efect slab pe capacitanța venoasă. Reduce HTA dar în același timp crește semnificativ tonusul simpatic. Crește AV, munca miocardică, cererea de O₂, crește retenția de Na și apă. Crește presiunea intracraniană, motiv pentru care nu trebuie utilizată în crizele HTA din stroke, hemoragie intracerebrală sau subarahnoidiană. Are utilizarea limitată la HTA din sarcină (eclampsie și preeclampsie) unde crește fluxul uterin menținând perfuzia fetală mai bine decât alți agenți (Alper AB – 2002). Datorită efectului anti-hipertensiv prelungit și nepredictibil ca și inabilității de a titra efectul hipotensiv, ar trebui evitată administrarea hidralazinei în urgențele hipertensive.

Diazoxidul. Produce vasodilație prin acțiune directă pe musculatura netedă a vaselor arteriole, fără efect pe capacitanța venoasă. Administrat i.v. efectul apare în cca. 1 min, cu un maxim de acțiune la 10 min și o durată variabilă de 3-18 ore (Varon J et al – 2002).

Administrarea se face în minibolusuri de 1-3 mg/Kg, pe o perioadă de 10-15 min. Doza maximă la o administrare, nu trebuie să depășească 150 mg. Dacă răspunsul este inadecvat, dozele se repetă la interval de 10-15 min. Are efecte colaterale semnificative – hipotensiune necontrolată, scade FSC, activează reflexul simpatic, retenție de Na și apă. Contraindicat specific în ischemia miocardică și disecția de aortă.

Trimetaphan – ganglioplegic care inhibă funcția simpatică și parasimpatică. Are control non-predictibil al TA și poate cauza stop respirator, motive pentru care este utilizat foarte rar.

Phentolamina. Blocant α adrenergic cu afinitate mai mare pentru α_1 . Administrarea se face în infuzie continuă sau în bolus 1-5 mg. Efectul este imediat și durează cca 15 min. Are acțiune vasodilatatorie pe patul arterial și venos. Poate duce la creșterea AV, a muncii miocardice și a cererii de O₂, motiv pentru care este contraindicată în ischemia miocardică.

Are efecte benefice în stările cu HTA asociate excesului de catecoli, ca feocromocitomul, oprirea tratamentului cu clonidină, supradoză de cocaină.

Limitarea utilizării este dată de efectele adverse amintite, dar și de retenția de Na și fluide.

Alte droguri utilizate ca rezerpina, metildopa, guanetidina au fost înlocuite în majoritatea situațiilor de urgență descriși mai sus.

Managementul specific pentru crizele hipertensive

Hipertensiunea postoperatorie

Este în relație cu creșterea tonusului adrenergic și a rezistenței vasculare, adesea însoțită de tahicardie. Cel mai frecvent apare după endarterectomie carotidiană, revascularizare renală și by-pass coronarian. Nitroglicerina este agentul de preferat pentru HTA post by-pass. Nitroprusiatul se poate folosi dar este mai dificil de controlat. Nicardipina are efect benefic pe preload și scade vasospasmul coronarian.

β - blocantele sunt utile pentru atenuarea tahicardiei și răspunsul HTA la stressul chirurgical precum și pentru reducerea ischemiei miocardice. Fenoldopam-ul este adesea recomandat. În final controlul adecvat al durerii este esențial pentru a reduce stressul postoperator asociat statusului hiperadrenergic.

Encefalopatia hipertensivă – este cauzată de edemul cerebral datorită pierderii funcției de autoreglare în stările cu HTA severă. HTA trebuie redusă cu grijă (TA(s) cu cca 25% în 1-2 ore; TA(d) la 100 mmHg), altfel la o scădere agresivă pot apare complicații neurologice. Nicardipina, fenoldopam-ul sau labetolol-ul sunt de preferat. Nitroprusiatul este folosit dar atenție la tendința de a crește fluxul sanguin cerebral și presiunea intracraniană.

Ischemia miocardică sau IMA. Pentru mulți pacienți normotensivi HTA este o stare tranzitorie ce apare imediat după IMA și care se rezolvă adesea prin sedare și controlul durerii. Dacă totuși TA rămâne mai mare de 160/100 mm Hg pentru mai mult de 1 h, este necesar tratamentul antihipertensiv. Sunt necesare reducerea promptă a afterloadului și creșterea fluxului sanguin coronarian. Nitroglicerina este de preferat deoarece produce vasodilație coronariană și reduce preload-ul ventricular stâng. Nitroprusiatul produce „furt” coronarian și trebuie rezervat numai pentru cazurile refractare la nitriți.

β - blocantele au efect mai mult pe reducerea AV și al consumului de O₂. Administrarea precoce reduce zona de infarct și crește rata de supraviețuire (Alper AB, et al. 2002).

Vasodilatatoarele care cresc activitatea simpatică (diazoxid, hidralazina, nifedipina s.l.) trebuie evitate la pacienții cu IMA, edem pulmonar și disfuncție de ventricul stâng. Ele cresc rata de infarctizare și mortalitatea. Nicardipina are efecte sigure pe HTA la pacienții cu by-pass coronarian și crește fluxul sanguin coronarian pe angiografia coronariană cantitativă (Fugit MD et al – 2000).

Insuficiența cardiacă congenitivă. HTA însoțită de o creștere brutală severă a rezistenței vasculare sistemice pot precipita o insuficiență ventriculată stângă. Tratamentul de urmat în insuficiența ventriculară stângă include administrarea de O₂, nitroprusiat, diuretic și morfină care au efect pe preload și pe afteload. Reducerea HTA îmbunătățește rapid debitul cardiac. Ntg. sau enalaprilul sunt alternative convenabile. β - blocantele și labetalol-ul pot scade brutal debitul cardiac și sunt în general evitate în insuficiența cardiacă congestivă.

Disecția acută de aortă. Terapia antihipertensivă urmărește scăderea unde pulsatile a stressului aortic prin scăderea presiunii sanguine. Reducerea forței de contracție a ventriculului stâng și în consecință a ratei de creștere a presiunii aortice, previne extensia disecției și ruptura de aortă. Combinația unui vasodilatator și a unui β -blocant constituie tratamentul standard antihipertensiv la acești pacienți. Administrarea unui vasodilatator singur, poate cauza o creștere a vitezei contracțiilor ventriculare ce conduce la propagarea disecției.

Esmololul este antagonistul β - adrenergic de ales. Metoprolol-ul poate fi alternativă convenabilă. Tradițional nitroprusiatul a fost agentul utilizat dar nicardipina sau fenoldopamul sunt alternative mai puțin toxice. Labetalol-ul antagonist α și β adrenergic este o alternativă benefică.

Consultul chirurgical cardio-vascular este necesar la toți pacienții. Chirurgia este indicată la toate disecțiile implicând aorta ascendentă (disecție tip A) cu excepția unor pacienți cu tare grave asociate ce o contraindică. Pacienții cu hipotensiune sugerând ruptura aortică sunt candidați pentru intervențiile chirurgicale de urgență.

Verapamilul sau Diltiazemul pot fi utile dacă β - blocantele sunt contraindicate. Hidralazina, minoxidilul, diazoxidul și nifedipina i.v. sunt evitate datorită asocierii cu reflexul de stimulare cardiacă.

Complicațiile tipului B de disecție ca sângerările din aortă, tulburări ale fluxului sanguin la nivelul membrelor, durere persistentă în pofida tratamentului medical corect sunt cel mai bine tratate prin intervenții chirurgicale.

Pacienții cu disecții distale necomplicate sunt cel mai bine tratați medical în faza acută cu terapie antihipertensivă. Tratați corect și la timp, medical sau chirurgical, pacienții au o rată de supraviețuire de ~ 75%.

HTA după accidentele vasculare cerebrale

Autoreglarea vasculară cerebrală menține FSC constant între MAP 60-120 mm Hg. La pacienții cu HTA cronică, autoreglarea e setată la un nivel mai

înalt (~ 120-160 mm Hg), spre a proteja creierul de efectele unei hipertensiuni persistente. După stroke, mecanismul normal de autoreglare cerebrală este perturbat. Perfuzia zonei de penumbră ischemice devine dependentă de presiune. Creșterea presiunii arteriale sistemice poate fi un răspuns adaptativ spre a menține un flux sanguin suficient în această arie vulnerabilă. După stroke 80% din pacienți prezintă TA crescută la admisia în spital (Wallace și Levy), apoi TA scade gradat, spontan în următoarele 10 zile. După 10 zile post-stroke, numai 1/2 din pacienți rămân hipertensivi. Mecanismul care stă la baza hipertensiunii post-stroke pare a fi activarea SN simpatic implicat ca parte a răspunsului metabolic global la infarctul sau hemoragia cerebrală.

Scăzută, presiunea sanguină la pacienții cu ischemie cerebrală, poate reduce fluxul sanguin cerebral iar datorită perturbării autoreglării poate fi urmată de o injurie ischemică secundară sau chiar un infarct interesând întregul teritoriu al arterei. Recomandările AHA privind hipertensiunea la pacienții după stroke acut ischemic impun tratament cu prudență la anumite cazuri.

Spre a preveni o reducere rapidă a presiunii sanguine sunt de preferat agenții cu administrare i.v. de scurtă durată. Ei trebuie administrați în TI sub o atenă monitorizare a TA.

Nitroprusiatul a fost administrat în multe situații dar crește PIC și are un index terapeutic restrâns în particular la pacienții cu disfuncție renală.

Labetolol-ul este un agent eficient iar nicardipina sau fenoldopam-ul sunt alternative convenabile.

Inhibitorii de ACE i.v. sau oral, nifedipina sublingual sau oral și hidralazina trebuie evitate datorită efectului nepredictibil și titrarea dificilă.

Nu este o evidență că HTA provoacă hemoragie secundară la pacienții cu hemoragie intracraniană, dar cu siguranță scăderea precipitată a TA va compromite perfuzia cerebrală. Această problemă este exacerbată la pacienții cu hipertensiune cronică unde limita inferioară a autoreglării este setată la nivele mai înalte decât la pacienții normotensivi.

Trebuie acordată atenție deosebită la pacienții cu hipertensiune severă care pot conduce la edem vasogenic grav. În prezent este recomandată prudență în scăderea TA, și se instituie tratament dacă TA sistolică este mai mare de 200 mm Hg sau TA diastolică este mai mare de 110 mm Hg (Lavin P – 1986; O’Connell J – 1994; Hirschl MM – 1995). Scăderea rapidă a TA este asociată cu creșterea mortalității la pacienții cu hemoragie intracerebrală.

Urgențele hipertensive și crizele simpatice

Înteruperea brutală a blocantelor simpatice cu acțiune scurtă (ex.clonidina sau propanolol) poate

conduce la hipertensiune severă. În aceste situații controlul presiunii sanguine poate fi realizat prin readministrarea discontinuă a drogurilor.

O dată cu oprirea administrării drogurilor, activitatea adrenergică crescută poate conduce la hipertensiune severă și în alte situații clinice. Acestea includ utilizarea drogurilor simpatomimetice ca: amfetamina, cocaina, fenilciclidina ori combinația IMAO + alimente conținând tiramina, feocromocitomul sau disfuncții autonome ca în sindromul Guillain – Barré. La acești pacienți, β - blocantele trebuie evitate deoarece inhibarea β receptorilor ce induc vasodilatație au ca rezultat o vasoconstricție α - adrenergică și creștere a TA. S-a demonstrat că β - blocantele crește vasoconstricția arterială indusă de cocaină, crește TA, scade controlul AV, crește probabilitatea de convulsii, scade rata de supraviețuire (Lange RA et al – 1990; Pitts WR et al – 1997). Labetololul s-a demonstrat a avea răspuns hipertensiv la pacienții cu feocromocitom. Controlul TA la pacienții de mai sus este cel mai bine realizat cu nicardipină, verapamil sau fenoldopam. Fentolamina (blocant adrenergic non selectiv) sau nitroprusiatul sunt alternative convenabile.

β -blocantele nu trebuie utilizate înainte de realizarea blocării α adrenergice.

Criza hipertensivă în Insuficiența Renală Cronică

Cea mai importantă complicație a IRA este hipertensiunea. Cauzele se datoresc creșterii volumului extracelular secundar retenției de Na și vasoconstricției datorită creșterii activității sistemului renin-angiotensină. Criza hipertensivă exacerbează insuficiența renală și de aceea trebuie tratată prompt. Blocantele de Ca^{2+} pot fi utile. Controlul TA se obține mai eficient prin ultrafiltrare. Nefrectomia bilaterală la pacienții pe hemodializă a fost raportată ca metodă utilă pentru controlul unei hipertensiuni maligne (Varon J et al – 2002).

HTA și Insuficiența renală acută.

În aceste cazuri reducerea de urgență a HTA este esențială pentru a grăbi recuperarea renală. Terapia trebuie să urmărească scăderea rezistenței vasculare sistemice fără reducerea fluxului sanguin renal.

Nicardipina și fenoldopamul sunt eficiente în aceste situații. Nitroprusiatul este eficient dar riscul de toxicitate cu tiocyanati și scăderea fluxului sanguin renal îl contraindică. Terapia antihipertensivă poate reduce temporar fluxul glomerular și funcția renală. În aceste situații trebuie evitată depleția de volum.

La pacienții cu transplant, HTA secundară se poate datora unei stenoze de a.renală, corticoizilor sau ciclosporinei. După administrarea de ciclosporină, vasoconstricția renală și sistemică se datorează eliberării de tromboxan și endoteline. Nicardipina poate fi utilizată ca terapie inițială de a bloca vasoconstricția mediata de tromboxan, îmbunătățind hemodinamica renală fără să afecteze nivelul de ciclosporină.

Preclampsia. Sindrom caracterizat prin proteinurie, edem și HTA (TA mai mare de 140/90 mmHg sau creșterea cu 30/15 mmHg peste nivelul de bază). Apare de obicei după primele 20 săpt. de gestație. Reducerea TA(s) la aprox.100 mm Hg este ținta spre a evita compromiterea fluxului sanguin placentar. Hidralazina și $MgSO_4$ sunt de preferat, ele cresc în plus fluxul sanguin placentar (Alper AB et al – 2002). Inhibitorii ACE sunt contraindicați datorită asocierii cu defecte congenitale. Nitroprusiatul este evitat datorită efectelor secundare pe fetus ale cyanidinelor și tiocyanatilor. Diureticele nu sunt recomandate datorită depleției de volumul intravascular posibil.

CONCLUZII

Crizele hipertensive constituie un grup distinct de entități clinico-patologice ce necesită controlul creșterii TA spre a limita leziunile la nivelul organelor țintă. Cel mai bine acest lucru se obține în TI unde sub monitorizare atentă, agenții hipotensivi pot fi administrați prin titrare. Numai înțelegând corect patofiziologia și farmacologia se va permite o abordare rațională a managementului acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Varon J, Marik PE, Fromm RE. Hypertensive crises, in: Yearbook of intensive care and emergency medicine; Springer, 2002.
2. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. NEJM 1990; 323:134-9.
3. Anonimous. The sixth report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;13:157.
4. Atlee JL. Selected topics in cardiac critical care, in: Critical care medicine, Vol.1, Spinger, 2003, p.425.
5. Anonimous. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, 2000.
6. Chobanian AV, Bokris GL, Black HR. The Seventh report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289.
7. Alper AB, Calhoun DA. Hypertensive emergencies, Saunders, 2002, p.817.
8. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 11:356.
9. Varon J, MaliK PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. Chest 2000;12:118.
10. Carruthers GS, Hoffman BB, Melmon KL, et al. Clinical Pharmacology, fourth edition, 2000.