

Επείγουσες και κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης: από την παθοφυσιολογία στη θεραπεία

**Α.Α. Πιπερίδου
Χ. Λουτράδης
Π.Α. Σαραφίδης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές κρίσεις διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τις κατεπείγουσες (emergencies) και τις επείγουσες (urgencies) καταστάσεις υπέρτασης, με κριτήριο την παρουσία ή όχι οξείας βλάβης των οργάνων-στόχων. Οι πρώτες αποτελούν δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, που απαιτούν επείγουσα θεραπεία υπό στενή παρακολούθηση. Πολλοί βραχείας δράσης ενδοφλέβιοι αντιυπερτασικοί παράγοντες έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία των καταστάσεων αυτών στην οξεία φάση, αλλά μέχρι πρόσφατα ελάχιστα δεδομένα ήταν διαθέσιμα από αντίστοιχες κλινικές δοκιμές των διαφόρων φαρμάκων. Το παρόν άρθρο αποτελεί μία περιγραφή της παθοφυσιολογίας, της επιδημιολογίας και της διαγνωστικής προσέγγισης των υπερτασικών κρίσεων, καθώς επίσης και μία ανασκόπηση των καθιερωμένων και νεότερων φαρμακολογικών παραγόντων για τη θεραπεία ασθενών με υπερεπείγουσα και επείγουσα κατάσταση υπέρτασης.

Λέξεις-κλειδιά: Κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης, επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης, νικαρδιπίνη, κλεβιδιπίνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές κρίσεις χαρακτηρίζονται από σοβαρή αύξηση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ), συνήθως άνω των 180/120 mmHg, και διακρίνονται σε κατεπείγουσες και επείγουσες καταστάσεις (hypertensive emergency and urgency)¹⁻⁶. Ως κατεπείγουσα κατάσταση υπέρτασης (hypertensive emergency) ορίζεται η πολύ μεγάλη άνοδος της ΑΠ που επιπλέκεται αποδεδειγμένα από οξεία απειλητική για τη ζωή βλάβη οργάνων-στόχων, όπως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής, πνευμονικό οίδημα, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλική αιμορραγία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, εκλαμψία και άλλες^{3,4,7,8}. Σε αυτήν την κλινική κατάσταση η ΑΠ θα πρέπει να ελαττωθεί άμεσα (εντός λεπτών έως

μίας ώρας) και προσεκτικά (στις περισσότερες περιπτώσεις κατά 20-40 mmHg ή όχι περισσότερο από 25%) με παρεντερική χορήγηση φαρμάκων σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) προκειμένου να περιοριστεί η βλάβη των οργάνων. Στην επείγουσα κατάσταση υπέρτασης (hypertensive urgency) η σημαντική αύξηση της ΑΠ δεν συνοδεύεται από οξεία δυσλειτουργία των οργάνων-στόχων. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται προοδευτική μείωση της ΑΠ εντός ωρών με από του στόματος φαρμακευτική αγωγή¹⁻⁴. Πρόσφατα, το American College of Emergency Physicians πρότεινε να χρησιμοποιείται ο όρος «ασυμπτωματική σοβαρή αύξηση της ΑΠ» (asymptomatic markedly elevated BP) έναντι του «επείγουσα κατάσταση υπέρτασης» για τους ασθε-

νείς που παρουσιάζονται στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών με ΑΠ >160/100 mmHg⁹.

Ο όρος *κακοήθης υπέρταση* πρωτοεμφανίστηκε το 1928¹⁰ για να περιγράψει ασθενείς με πολύ υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και εξελισσόμενη βλάβη οργάνων-στόχων. Η λέξη «κακοήθης» χρησιμοποιήθηκε για να αποδώσει την πρόγνωση των ασθενών αυτών, που ήταν συγκρίσιμη με αυτή πολλών καρκίνων, λόγω της εξαιρετικά ταχείας επιδείνωσης της λειτουργίας των οργάνων-στόχων, με εκδηλώσεις που περιλάμβαναν κυρίως αιμορραγίες ή εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, οίδημα θηλής, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή ακόμη και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναμιά^{11,12}. Ωστόσο, δραματικές πρόοδοι τόσο στην ενδονοσοκομειακή, όσο και στην εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των υπερτασικών κρίσεων οδήγησαν σε βελτίωση της πρόγνωσης των καταστάσεων αυτών, με ετήσια θνητότητα προοδευτικά μειούμενη από το 80% το 1928, σε 50% το 1955 και περίπου 10% το 1989⁸. Έτσι, οι όροι «κακοήθης» και «επιταχυνόμενη» υπέρταση έχουν αντικατασταθεί σήμερα από τους όρους «κατεπείγουσα» και «επείγουσα» κατάσταση υπέρτασης. Αν και οι υπερτασικές κρίσεις αποτελούν ένα μικρό κομμάτι στο πεδίο της υπέρτασης και των σχετικών με την υπέρταση διαταραχών, αντιπροσωπεύουν τον πιο άμεσο κίνδυνο στους πάσχοντες και συγχρόνως την πιο σοβαρή απόδειξη των σωτήριων αποτελεσμάτων της αντιυπερτασικής αγωγής. Συνεπώς, η θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών παραμένει ένα ζήτημα μεγάλης σημασίας. Το παρόν άρθρο αποτελεί μια ανασκόπηση της παθοφυσιολογίας, της επιδημιολογίας, της διαγνωστικής προσέγγισης και της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των υπερτασικών κρίσεων.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ

Οι υπερτασικές κρίσεις μπορούν να αναπτυχθούν *de novo* σε νορμοτασικά άτομα ή σε ασθενείς με μακρόχρονο ιστορικό ιδιοπαθούς ή δευτεροπαθούς υπέρτασης. Οι συνηθέστεροι τύποι επειγόντων και κατεπείγουσών καταστάσεων υπέρτασης παρατίθενται στον Πίνακα 1^{7, 8, 12, 13}. Όσον αφορά στην παθογένεια, σε ορισμένες κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης μία συγκεκριμένη πρωτοπαθής διαταραχή είναι η βασική αιτία της οξείας αύξησης της ΑΠ. Για παράδειγμα, η οξεία σπειραματονεφρίτιδα, η νεφρική κρίση σκληροδερματός, η στένωση νεφρικής αρτηρίας μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή άνοδο της ΑΠ μέσω αυξημένης

Πίνακας 1. Συχνές επείγουσες και κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης

Κακοήθης – επιταχυνόμενη υπέρταση με οίδημα ωχράς κηλίδας

Νευρολογικά σύνδρομα

- Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια
- Εγκεφαλική αιμορραγία
- Υπαραχνοειδής αιμορραγία
- Ισχαμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (εμβολή ή θρόμβωση)
- Σοβαρή υπέρταση μετά από θρομβόλυση για αθηροθρομβωτικής αιτιολογίας εγκεφαλικό
- Οξύ τραύμα εγκεφάλου
- Σύνδρομο Guillain-Barre

Καρδιαγγειακά σύνδρομα

- Οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου / OEM εξαιτίας στεφανιαίας νόσου
- Οξεία αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια / πνευμονικό οίδημα
- Οξύς αορτικός διαχωρισμός

Νεφρολογικά σύνδρομα

- Οξεία ή ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα
- Νεφροαγγειακή υπέρταση
- Νεφρική κρίση λόγω νοσημάτων κολλαγόνου
- Σοβαρή υπέρταση μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Καταστάσεις υπερέκκρισης κατεχολαμινών

- Κρίση φαιοχρωμοκυττώματος
- Αλληλεπιδράσεις τροφίμων που περιέχουν τυραμίνη με τους αναστολείς μονοαμινοξειδάσης
- Επανεμφάνιση της υπέρτασης (φαινόμενο rebound) μετά από ξαφνική απομάκρυνση των κεντρικών δρώντων α2 αγωνιστών (κλονιδίνη, μεθυλντόπα)
- Αύξηση ΑΠ μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού

Καταστάσεις σχετιζόμενες με την εγκυμοσύνη

- Εκλαμψία

Χειρουργικές καταστάσεις

- Σοβαρή υπέρταση σε ασθενείς που απαιτούν επείγουσα χειρουργική επέμβαση
- Περιοχειρητική υπέρταση
- Υπέρταση μετά από μεταμόσχευση οργάνων

Υπέρταση σχετιζόμενη με σοβαρά εγκαύματα

δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ενώ το φαιοχρωμοκύττωμα ή ένας τραυματισμός της σπονδυλικής στήλης μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της ΑΠ μέσω συστηματικής απελευθέρωσης κατεχολαμινών. Σε άλλες περιπτώσεις, αυτή καθυψήθη η αύξηση της ΑΠ αποτελεί τον μόνο αιτιολογικό παράγοντα της επείγουσας κατάστασης υπέρτασης όπως, για παράδειγμα, σε ασθενείς με υπερτασική εγκεφαλοπάθεια ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα. Παρ' όλα αυτά σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί εάν η άνο-

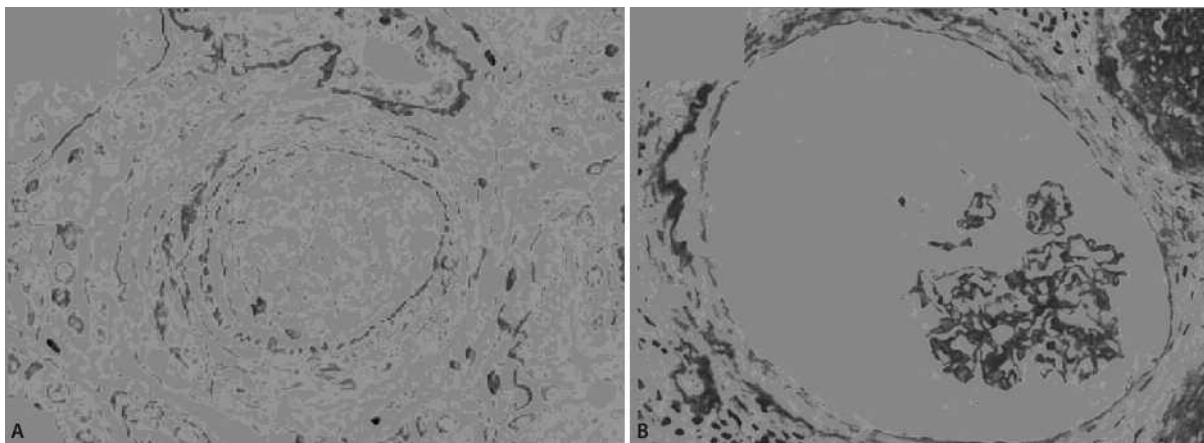
δος της ΑΠ είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα (ή και τα δύο) της κατελείγουσας κατάστασης υπέρτασης. Για παράδειγμα, σε ασθενή με εγκεφαλική αιμορραγία η οξεία αύξηση της ΑΠ μπορεί να αποτελεί την πρωτοπαθή αιτία. Αντίθετα, η αιμορραγία μπορεί να οφείλεται σε άλλη αιτιολογία (π.χ. διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού) και να συνοδεύεται από άνοδο της ΑΠ με σκοπό τη διατήρηση της ιστικής άρδευσης του εγκεφάλου. Παρομοίως, η οξεία άνοδος της ΑΠ μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου σε ασθενείς χωρίς βαριά στεφανιαία νόσο μέσω της αύξησης της τοιχωματικής τάσης της αριστερής κοιλίας και των απαιτήσεων σε οξυγόνο του μυοκαρδιακού ιστού. Από την άλλη πλευρά, η σημαντική αύξηση στην ΑΠ είναι συνήθης και στους ασθενείς με τυπικό έμφραγμα του μυοκαρδίου αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας. Κατά συνέπεια, η προσεκτική διαγνωστική αξιολόγηση των υπερτασικών κρίσεων είναι σημαντικός οδηγός στη θεραπεία, όπως συζητείται παρακάτω.

Από μία σειρά κλινικών καταστάσεων που μπορούν να οδηγήσουν σε κατεπείγουσα κατάσταση υπέρτασης, η πιο απλή και συγχρόνως η πλέον συνήθης είναι η χρόνια αθεράπευτη ή αρρυθμιστή ΑΥ, με τιμές συχνά άνω των 180/110 mmHg¹⁴. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χρονίως αυξημένη τιμή της ΑΠ δεν επηρεάζει την αιμάτωση των οργάνων-στόχων λόγω του μηχανισμού της αυτορρύθμισης, δηλαδή της ικανότητας των προτοριχοειδικών σφιγκτήρων των αγγείων να μεταβάλλουν τη ροή αίματος ως απάντηση στις αλλαγές της πίεσης με σκοπό να διατηρείται φυσιολογική η ιστική άρδευση. Οι φυσιολογικές αρτηρίες των νορμοτασικών ατόμων μπορούν να διατηρήσουν ομαλή την τριχοειδική αιματική ροή μέσα σε ένα ευρύ φάσμα τιμών μέσης ΑΠ, συνήθως μεταξύ 60-150 mmHg. Είναι γνωστό ότι η χρόνια αύξηση της ΑΠ μπορεί να προκαλέσει μακροπρόθεσμα λειτουργικές και δομικές αλλαγές στην αρτηριακή εγκεφαλική μικροκυκλοφορία καθώς και στροφή της καμπύλης αυτορρύθμισης προς τα δεξιά, τα οποία επιτρέπουν στους υπερτασικούς ασθενείς να διατηρήσουν φυσιολογική αιμάτωση και να αποφύγουν υπερβολικές ροές σε ακόμη υψηλότερες τιμές ΑΠ^{8,15}. Πειραματικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι αντίστοιχοι μηχανισμοί υπάρχουν και στη νεφρική μικροκυκλοφορία¹⁶.

Οι παράγοντες που οδηγούν σε σοβαρή και ταχεία άνοδο της ΑΠ με συνέπεια την κατεπείγουσα κατάσταση υπέρτασης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η ταχύτητα της εμφάνισης υποδεικνύει την παρου-

σία ενός εναρκτήριου μηχανισμού (π.χ. απελευθέρωση ενός αγγειοδραστικού παράγοντα) ο οποίος επιτείνει την προϋπάρχουσα υπέρταση^{17,18}. Παρ' όλα αυτά, σε αρκετούς ασθενείς με την επονομαζόμενη κακοήθη/επιταχυνόμενη υπέρταση, η κατεπείγουσα υπερτασική κατάσταση είναι πιθανόν μια συνέπεια της χρόνιας αύξησης της ΑΠ⁷. Σε κάθε περίπτωση το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της επαγόμενης από την ΑΠ βλάβης των οργάνων-στόχων σε μια κατεπείγουσα υπερτασική κατάσταση είναι η ανικανότητα του μηχανισμού αυτορρύθμισης να διατηρήσει φυσιολογικές πιέσεις διήθησης σε συγκεκριμένα αγγειακά δίκτυα (κυρίως στην εγκεφαλική και νεφρική μικροκυκλοφορία) όταν η τιμή της ΑΠ αυξάνει σε τιμές πάνω από τα όρια της αυτορρύθμισης¹³. Σε νορμοτασικά ή οριακά υπερτασικά άτομα, όπως είναι τα παιδιά και οι έγκυες, τα συμπτώματα και τα σημεία μιας κατεπείγουσας κατάστασης υπέρτασης μπορεί να συμβούν σε χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ σε σχέση με τους υπερτασικούς ασθενείς, εξαιτίας της απουσίας των χρόνιων προσαρμοστικών μεταβολών στα αγγεία, που παρατηρούνται στους τελευταίους⁷.

Σημαντική άνοδος της ΑΠ πάνω από το όριο της αυτορρύθμισης οδηγεί σε μεταφορά της αυξημένης πίεσης στα μικρά αγγεία, το οποίο προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη και οδηγεί σε αυξημένη διαβατότητα του αγγειακού τοιχώματος, πολλαπλασιασμό κυττάρων και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξεως, προκαλώντας περαιτέρω αγγειακή βλάβη και ιστική ισχαιμία¹⁷⁻¹⁹. Οι διαταραχές αυτές συνοδεύονται από ενεργοποίηση ορμονικών συστημάτων και απελευθέρωση αγγειοδραστικών παραγόντων (ΣΡΑ, κατεχολαμίνες, ενδοθηλίνη, βασοπρεσίνη) που συντηρούν έναν φαύλο κύκλο μεταξύ της αυξημένης ΑΠ και της αγγειακής βλάβης. Τρέχουσες μελέτες στο πεδίο της παθογένειας της υπέρτασης δείχνουν ότι πρόσθετοι αγγειοδραστικοί παράγοντες ενδέχεται να παίζουν σημαντικό ρόλο, όπως τα ενδογενή καρδιοτονωτικά στεροειδή, π.χ. ουαβαΐνη, διγοξίνη και μαρινομπουφαγενίνη. Η ουαβαΐνη και η διγοξίνη παράγονται στα επινεφρίδια κάτω από τον έλεγχο της αγγειοτενσίνης II, της ενδοθηλίνης και της επινεφρίνης που απελευθερώνονται από κύτταρα του μεσεγκεφάλου^{20,21}. Τα ενδογενή καρδιοτονωτικά στεροειδή έχουν βραχυπρόθεσμες δράσεις στα αγγειακά και καρδιακά λεία μυϊκά κύτταρα, οδηγώντας στην αύξηση της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας. Οι επιδράσεις αυτές εξηγούνται μερικώς με τη "Na⁺-lag" θεωρία, σύμφωνα



Εικόνα 1. Τυπικά ευρήματα νεφρικής βιοψίας ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με κατεπείγουσα κατάσταση υπέρτασης. Α) Συγγεντρική υπενδοθηλιακή πάχυνση (εικόνα φύλλων κρεμμυδιού) ενός αρτηριολίου, Β) Συρρικνωμένο σπειράμα (χρώση Periodic acid-Shiff). Τροποποιημένο από Nonaka et al.²⁵

με την οποία στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, η επαγόμενη τοπική αύξηση της συγκέντρωσης του Na^+ , εξαιτίας της αναστολής της $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ -Ράσης, οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Ca^{++} μέσω της $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ ανταλλαγής, καταλήγοντας σε μυϊκή συστολή και αγγειοσύσπαση^{20,21}. Πρόσφατες έρευνες απέδειξαν ότι τα ενδογενή καρδιοτονωτικά στεροειδή συμμετέχουν στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας²², ενώ ο ρόλος τους στην παθογένεια άλλων μορφών υπερτασικών κρίσεων απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς σε επείγουσα κατάσταση υπέρτασης αναπτύσσουν ενδοθηλιακή βλάβη η οποία ενδέχεται να επιμείνει για αρκετά χρόνια μετά από το οξύ συμβάν^{23,24}.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες παθολογικής ανατομικής σε ό,τι αφορά τις κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης, οι τυπικές δομικές αλλαγές στους νεφρούς είναι οι ακόλουθες: η εμφάνιση των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων με τη χαρακτηριστική εικόνα «φύλλων κρεμμυδιού», η συρρίκνωση του επιθηλίου του σπειράματος (Εικόνα 1), η διαπλάτυνση της υπενδοθηλιακής ζώνης, η ελίκωση των τοιχωμάτων των σπειραματικών τριχοειδών καθώς και η ινιδοειδής νέκρωση των μικρών αρτηριών, που είναι λιγότερο συχνή²⁵. Άλλα ευρήματα μπορεί να υποδεικνύουν βλάβη των οργάνων-στόχων (π.χ. εγκεφαλικό οίδημα)^{13,26}. Οι υπερτασικές επείγουσες καταστάσεις ενδέχεται σπάνια να εμφανιστούν ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, όπως σε ασθενείς με νεφρική κρίση σκληροδερμάτος. Παρ' όλο που οι άμεσες παρατηρήσεις στην οξεία νεφρική βλάβη στις υπερτασικές κρίσεις εί-

ναι γενικά σπάνιες, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε ασθενείς σε κατεπείγουσα κατάσταση υπέρτασης διαφόρων τύπων, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης ήταν χαμηλότερος, καθώς επίσης και οι δείκτες της πρόωμης νεφρικής βλάβης, όπως η ουδετεροφιλική ζελατινάση σχετιζόμενη με τη λιποκαλίνη (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) και η κυστατίνη C, ήταν υψηλότεροι συγκριτικά με τους ασθενείς σε επείγουσα κατάσταση υπέρτασης ή την ομάδα ελέγχου²⁷.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΤΕΠΕΙΓΟΥΣΩΝ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η πραγματική επίπτωση των επειγουσών και κατεπείγουσών καταστάσεων υπέρτασης, καθώς και η κατανομή τους στους διάφορους πληθυσμούς και τις εθνικές ομάδες παραμένουν ακόμα άγνωστες^{19,28}. Μία ιταλική μελέτη, η οποία κατέγραψε περισσότερες από 14.000 επισκέψεις στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών, έδειξε ότι οι υπερτασικές κρίσεις (76% επείγουσα και 24% κατεπείγουσα κατάσταση) αντιπροσώπευαν το 3% των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών²⁹. Σε αυτήν τη μελέτη, οι πιο συχνές μορφές επειγουσών καταστάσεων ήταν υπέρταση συνοδευόμενη από ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) (24,5%), οξύ πνευμονικό οίδημα (22,5%), υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (16,3%) και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (14,3%), ενώ ακολουθούσαν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (12%), η εγκεφαλική αιμορραγία (4,5%) και ο διαχωρισμός αορτής (2%). Αντίθετα, σε αντίστοιχη έρευνα στη Βραζιλία, μία σειρά 435 περιστατικών υπερτασικής κρίσης (40% επείγουσα και 60% κατεπείγουσα) αντιστοιχούσε

μόνο στο 0,5% των επισκέψεων στο τμήμα των επειγόντων³⁰ και στις ΗΠΑ η νοσηλεία μιας επείγουσας κατάστασης υπέρτασης αναφέρεται με ρυθμό 1-2 περιπτώσεις/εκατομμύριο πληθυσμού/έτος¹³.

Αν και λεπτομερή δεδομένα δεν είναι διαθέσιμα, παλαιότερες και πρόσφατες μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι σε ανεπτυγμένες χώρες η ευρεία εξωνοσοκομειακή χρήση των αντιυπερτασικών παραγόντων έχει περιορίσει σημαντικά την εμφάνιση επειγουσών καταστάσεων υπέρτασης^{31,32}. Η χρήση οποιουδήποτε αντιυπερτασικού φαρμάκου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο προόδου της υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένων των υπερτασικών επειγουσών καταστάσεων, ενώ η φτωχή συμμόρφωση στην θεραπεία ή ο κακός έλεγχος της υπέρτασης προδιαθέτουν σε μεταγενέστερη εμφάνιση υπερτασικών κρίσεων^{14,33-35}. Σε μια μελέτη κοορτής 100 ασθενών που νοσηλεύτηκαν για σοβαρή υπέρταση, 93% είχε πρόσφατα διακόψει τη συνταγογραφημένη αντιυπερτασική του θεραπεία ή δεν είχε την ικανότητα πρόσβασης σε φορείς υγείας³⁶. Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη για την επίπτωση, την αιτιολογία και την πρόγνωση των επειγουσών καταστάσεων υπέρτασης ενός ακαδημαϊκού ιατρικού κέντρου, η οποία κάλυπτε μία περίοδο 20ετίας, τεκμηρίωσε ότι το 80,3% των ασθενών είχε προηγουμένως διαγνωστεί με υπέρταση και υποθεραπευόταν, ενώ η συχνότητα εμφάνισης των κατεπειγουσών καταστάσεων υπέρτασης μειώθηκε από 12,7/100.000 ομολογίες κατά τη διάρκεια του 1991-1995 σε 6,2/100.000 εισαγωγές κατά τη διάρκεια του 2006-2010, και η ετήσια θνησιμότητα μειώθηκε 16,7-3,6% κατά την ίδια περίοδο³⁷. Όσον αφορά στη μακροπρόθεσμη νεφρική πρόγνωση, μια άλλη μελέτη σε 120 ασθενείς με κακοήγη υπέρταση έδειξε ότι κατά τη διάρκεια του μέσου χρόνου παρακολούθησης των 67 μηνών, το 24% των ασθενών ανέπτυξε νεφρική νόσο τελικού σταδίου και άρχισε αιμοκάθαρση και ένα άλλο 7% είχε μείωση του eGFR <50%³⁸. Επιπρόσθετα, η νοσηλεία για τις επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης είναι πιο συχνή σε αναπτυσσόμενες χώρες, σε εθνικές μειονότητες (π.χ. Αφροαμερικανοί στις ΗΠΑ) και σε άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου (τα οποία δεν έχουν τη δυνατότητα τακτικής ιατρικής φροντίδας)^{33,39}.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ

Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, η ταχεία αλλά ακριβής διαγνωστική αξιολόγηση είναι σημαντική για την εκτίμηση μίας πιθανής βλάβης οργάνου-

στόχου καθώς και για τον προσδιορισμό του είδους της θεραπείας. Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της διαγνωστικής προσπέλασης είναι η διάκριση της κατεπειγουσας από την επείγουσα υπερτασική κατάσταση, αφού οι θεραπευτικοί χειρισμοί είναι εντελώς διαφορετικοί. Ένας επιπρόσθετος στόχος είναι η εκτίμηση του τύπου και της σοβαρότητας βλάβης των οργάνων-στόχων που βρίσκεται σε εξέλιξη. Σε κάποιες περιπτώσεις, πληροφορίες από το ιστορικό (π.χ. οξύ τραύμα κεφαλής, προεκλαμψία, σκληρόδεσμα) ή έκδηλα κλινικά συμπτώματα και σημεία (θωρακαλγία ή ραχαλγία, δύσπνοια, παλλόμενη κοιλιακή μάζα) μπορεί να οδηγήσουν στη διάγνωση, ενώ σε άλλες περιπτώσεις (π.χ. σοβαρή υπέρταση με μεταβλητό επίπεδο συνείδησης) απαιτείται πιο εκτενής αξιολόγηση⁴⁰.

Η διαγνωστική προσέγγιση (Πίνακας 2) θα πρέπει να ξεκινά με τη λήψη καλού ιστορικού του ασθενούς, με ιδιαίτερη προσοχή στη διάρκεια, τη σοβαρότητα και τη θεραπευτική αγωγή της προϋπάρχουσας υπέρτασης και των συνοδών νοσημάτων^{2,7}. Επιβάλλεται να πραγματοποιούνται αξιό-

Πίνακας 2. Διαγνωστική προσέλαση των υπερπειγουσών και επειγουσών καταστάσεων υπέρτασης

Ιστορικό

Συμπτώματα

Διάρκεια, βαρύτητα και θεραπεία της υπέρτασης
Διάρκεια, βαρύτητα και θεραπεία καρδιακών, εγκεφαλικών και οπτικών βλαβών
Λήψη παραγόντων που επάγουν την αύξηση της ΑΠ: συμπαθητικομιμητικά, παράνομες ουσίες κ.ά.

Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ΑΠ (πρώτη μέτρηση και στους δύο βραχίονες)

Φυσική εξέταση

Κυκλοφορικό σύστημα
Αγγειακό σύστημα
Νευρικό σύστημα
Οπτικά πεδία

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Βιοχημικός έλεγχος

Γενική εξέταση αίματος, κρεατινίνη, ουρία, ηλεκτρολύτες

Ακτινογραφία θώρακα

Γενική εξέταση ούρων

Περαιτέρω έλεγχος (σύμφωνα με την κλινική παρουσία ή υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης)

Ενεργότητα ρενίνης πλάσματος, αλδοστερόνη και κατεχολαμίνες σε υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης
Υπερηχοκαρδιογράφημα (διαθωρακικό, διοισοφάγειο)
CT ή MRI εγκεφάλου
Υπερηχογράφημα κοιλίας
CT ή MRI θώρακα-κοιλίας

πιστες μετρήσεις της ΑΠ (και στους δύο βραχίονες, σε καθιστή και όρθια θέση αν είναι δυνατόν, καθώς και μέτρηση στο πόδι) σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες^{1,11}. Θα πρέπει να ακολουθούν προσεκτική κλινική εξέταση καρδιάς, πνευμόνων και περιφερικών αγγείων και αδρή νευρολογική εξέταση με εκτίμηση του επιπέδου συνείδησης σε συνδυασμό με βυθοσκόπηση (έλεγχος για νέες αιμορραγίες/εξιδρώματα ή οίδημα της ωχράς κηλίδας). Σημεία που υποδηλώνουν δευτεροπαθή υπέρταση δεν θα πρέπει να παραλειφθούν από την αρχική κλινική εξέταση^{5,41}, όπως το φύσημα στην κοιλιακή χώρα στη νεφραγγειακή υπέρταση, η παλλόμενη κοιλιακή μάζα στο ανεύρυσμα αορτής, η κεντρική παχυσαρκία και οι κυανέρυθρες ραβδώσεις στο σύνδρομο Cushing, και ο εξόφθαλμος στον υπερθυρεοειδισμό.

Ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος στις επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης περιλαμβάνει γενική αίματος και γενική ούρων, υπολογισμό κρεατινίνης, ουρίας και ηλεκτρολυτών^{2,5,7}. Απαιτείται επίσης, αν είναι δυνατόν, η σύγκριση της υπάρχουσας νεφρικής λειτουργίας με πρόσφατο έλεγχο του ασθενούς. Η σοβαρή υπέρταση συνοδευόμενη από οξεία διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, μικροσκοπική αιματοουρία και/ή ίζημα ούρων υποδεικνύουν οξεία σπειραματονεφρίτιδα ως αιτία. Εάν τεθεί η υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης, δείγματα αίματος για μέτρηση ρενίνης, αλδοστερόνης και κατεχολαμινών θα πρέπει να δίνονται πριν την έναρξη της θεραπείας, παρ' όλο που τα αποτελέσματα δεν θα είναι άμεσα διαθέσιμα, έτσι ώστε να συμβάλουν στην περαιτέρω διάγνωση. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι υπερτασικές κρίσεις είναι πιο πιθανό να συμβούν σε ασθενείς με νεφραγγειακή νόσο ή φαιοχρωμοκύττωμα, ενώ είναι λιγότερο συχνές σε εκείνους με περίσσεια αλατοκορτικοειδών (πρωτοπαθής αλδοστερονισμός), μάλλον επειδή η ΑΠ αυξάνει σταδιακά ή η έκκριση της ρενίνης καταστέλλεται εξαιτίας της χρόνιας επέκτασης του όγκου. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (για πιθανή εύρεση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και καρδιακής υπερτροφίας) και η ακτινογραφία θώρακος (σε υποψία καρδιακής ανεπάρκειας/πνευμονικού οιδήματος) θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κάθε ασθενή^{2,5,7,40}.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, επιβάλλεται περαιτέρω διερεύνηση. Αυτό είναι συνήθως αναγκαίο στα νευρολογικά σύνδρομα που σχετίζονται με την υπέρταση (υπαραχνοειδής αιμορραγία, εγκεφαλική αιμορραγία, ισχαιμικό επεισόδιο και υπερτασική

εγκεφαλοπάθεια) καθώς είναι τα πλέον δύσκολα στη διαφοροδιάγνωση. Η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία θα θέσει την ακριβή διάγνωση του αιμορραγικού ή ισχαιμικού επεισοδίου στους ασθενείς που παρουσιάζουν εστιακή νευρολογική σημειολογία και της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, ενώ η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια είναι αρκετές φορές διάγνωση εξ' αποκλεισμού. Το υπερηχοκαρδιογράφημα, η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία θώρακος-κοιλίας ή το υπερηχογράφημα κοιλίας μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό της αορτικής στένωσης, του φαιοχρωμοκυττώματος κ.α.^{2,5,7,40}.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ

Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι ασθενείς με κατεπείγουσα κατάσταση υπέρτασης θα πρέπει να εισαχθούν σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή μονάδα αυξημένης φροντίδας (ΜΑΦ) για συνεχή παρακολούθηση της ΑΠ, κλινική επιτήρηση και παρεντερική χορήγηση του κατάλληλου φαρμάκου¹⁻⁴. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η σοβαρότητα και το επείγον της κατάστασης δεν καθορίζονται από συγκεκριμένο επίπεδο ΑΠ, καθώς οι αυτορρυθμιστικές δομικές και λειτουργικές αλλαγές επιτρέπουν στους χρόνιους υπερτασικούς ασθενείς να ανέχονται συχνά τα πολύ υψηλά επίπεδα της ΑΠ, ενώ στους ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ή απότομη αύξηση της ΑΠ μπορεί να αναπτυχθεί βλάβη στα όργανα-στόχους σε σχετικά χαμηλότερες τιμές ΑΠ^{8,13,16}. Η κατανόηση αυτού του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού είναι βασική για τη θεραπεία, αφού η ξαφνική μείωση της ΑΠ εντός ενός εύρους που διαφορετικά θα θεωρούνταν «φυσιολογικό» ενδέχεται να ελαττώσει την ΑΠ κάτω από τη «νέα» αυτορρυθμιστική ικανότητα της μικροκυκλοφορίας και να οδηγήσει σε ανεπαρκή ιστική αιμάτωση. Σήμερα, υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα που δείχνουν ότι η μείωση της ΑΠ στις επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης είναι ευεργετική: το οίδημα των κυττάρων ελαττώνεται, η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια εξαφανίζεται, το πνευμονικό οίδημα περιορίζεται, η νεφρική λειτουργία βελτιώνεται κ.α.^{2,7,8} Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν εξίσου επαρκή δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι η απότομη μείωση της ΑΠ μπορεί να είναι επιβλαβής: αυτό στοιχειοθετήθηκε με το παράδειγμα της υπογλώσσιας χρήσης της νιφεδιπίνης, όπου η ισχυρή αλλά και απρόβλεπτη δράση της στην ΑΠ συσχετίστηκε με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα^{42,43}. Ο στόχος, λοιπόν, της αντιυπερτασικής αγωγής δεν είναι

η ταχεία επαναφορά της ΑΠ στο φυσιολογικό αλλά η πρόληψη της βλάβης των οργάνων-στόχων με τη σταδιακή μείωση της ΑΠ, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο της υποαιμάτωσης⁴⁰.

Σύμφωνα με τις οδηγίες, στις περισσότερες καταστάσεις επείγουσας υπέρτασης η μέση ΑΠ θα πρέπει να ελαττωθεί όχι περισσότερο από το 20-25% εντός λεπτών έως 1-2 ωρών^{1,2}. Ο στόχος για τις επόμενες 2 με 6 ώρες όσον αφορά στη διαστολική πίεση είναι μεταξύ 100-110 mmHg (ή η ελάττωση κατά 25% της αρχικής τιμής αναφοράς, όποιας από τις δύο είναι υψηλότερη). Η μείωση της διαστολικής πίεσης <90 mmHg ή περισσότερο από 35% της αρχικής μέσης ΑΠ έχει συσχετισθεί με μείζονα οργανική βλάβη, κώμα και θάνατο. Συνεπώς, η υπερβολική πτώση στην πίεση που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική, εγκεφαλική ή μυοκαρδιακή ισχαιμία θα πρέπει να αποφεύγεται². Εάν το επίπεδο της ΑΠ είναι καλά ανεκτό και ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός, επιπλέον βαθμιαίες μειώσεις στην ΑΠ μπορούν να δοκιμαστούν στις επόμενες 24 με 48 ώρες. Αφού η ΑΠ έχει τεθεί υπό έλεγχο για μία κατάλληλη περίοδο (τυπικά 12-24 ώρες) εγκαθιστώντας πάλι τη φυσιολογική αυτορρύθμιση, η παρεντερική αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει σταδιακά να αντικατασταθεί από θεραπεία από το στόμα. Τυπικά χορηγείται ένας από του στόματος ανταγωνιστής ασβεστίου και η ενδοφλέβια αγωγή μειώνεται κάθε λίγες ώρες, έως τη μεταφορά του ασθενούς σε κοινό θάλαμο, όπου μπορούν να πραγματοποιηθούν περαιτέρω διαγνωστικές εκτιμήσεις για την εύρεση πιθανής δευτεροπαθούς αιτίας της υπέρτασης^{13,40}. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη μετάβαση είναι α- ή β-αποκλειστές και αναστολείς του μετααρπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή αποκλειστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, ανάλογα με τις ενδείξεις και πιθανές μελλοντικές εξετάσεις.

Βασική γνώση πριν την έναρξη της ενδοφλέβιας αγωγής είναι η κατάσταση όγκου του ασθενούς, διότι με τον μηχανισμό της πίεσης-νατριούρησης, ορισμένοι ασθενείς σε κατεπείγουσα κατάσταση υπέρτασης μπορεί να είναι υποογκαιμικοί και έτσι η αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου θα συμβάλει στην αποκατάσταση της αιμάτωσης των οργάνων και στην αποφυγή απότομης πτώσης στην πίεση⁴¹. Προφανώς κάτι τέτοιο δεν ισχύει για ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Τα διουρητικά θα πρέπει να αποφεύγονται σε κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης που οφείλονται

σε περίσσεια κατεχολαμινών (φαιοχρωμοκύττωμα, δηλητηρίαση από κοκαΐνη), καθώς οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως υποογκαιμικοί. Οι βασικές εξαιρέσεις στις παραπάνω συστάσεις είναι οι ακόλουθες: α) ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου: στο ισχαιμικό έμφραγμα όπου δεν υπάρχουν ξεκάθαρα στοιχεία που να υποστηρίζουν την άμεση ελάττωση της ΑΠ και ως εκ τούτου απαιτείται πιο προσεκτική θεραπευτική προσέγγιση, β) ασθενείς με αορτικό διαχωρισμό, οι οποίοι θα έπρεπε να διατηρούν συστολική πίεση κάτω από 100-120 mmHg εάν είναι ανεκτή, γ) ασθενείς υποψήφιους για θρομβόλυση, στους οποίους η ΑΠ θα πρέπει να μειωθεί σε χαμηλότερα επίπεδα για τη χρήση των θρομβολυτικών παραγόντων, δ) ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα, στους οποίους η ΑΠ θα πρέπει να μειωθεί σε επίπεδα που να εξασφαλίζουν την ελάττωση στο μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας^{1, 2, 41, 44}.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΕΠΕΙΓΟΥΣΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (HYPERTENSIVE EMERGENCIES)

Η ανάγκη της σταδιακής και στενά ελεγχόμενης μείωσης της ΑΠ απαιτεί τη χρήση μικρής διάρκειας δράσης ενδοφλέβιων φαρμάκων. Τα υποτασικά φαινόμενα αυτών των φαρμάκων μπορούν ταχέως να αναστραφούν σε περίπτωση υπερβολικής δράσης και έτσι ο γιατρός έχει μεγαλύτερο έλεγχο τόσο του ρυθμού πτώσης όσο και του συνολικού στόχου της ΑΠ. Μία σειρά βραχείας δράσης ενδοφλέβιων παραγόντων έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη θεραπεία της κατεπείγουσας κατάστασης υπέρτασης^{19, 28}. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται ο τρόπος δράσης, η δοσολογία, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι πιθανές ειδικές ενδείξεις των παραγόντων αυτών.

Πρέπει να σημειωθεί ότι μέχρι πρόσφατα τα δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες πάνω στη θεραπεία αυτών των ασθενών ήταν ελάχιστα³¹. Έτσι, η θεραπευτική πρακτική ήταν κατά βάση εμπειρική και βασιζόταν σε προσπάθειες συνδυασμού των παθοφυσιολογικών ευρημάτων με τις φαρμακολογικές ιδιότητες των αντιυπερτασικών παραγόντων. Μία συστηματική ανασκόπηση μελετών κατεπείγουσας και επείγουσας κατάστασης υπέρτασης προτείνει ότι διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες – συμπεριλαμβανομένων του νιτροπροσωσικού νατρίου (sodium nitroprusside), της νικαρδιπίνης (αναστολέας της αντλίας ασβεστίου), της ουραπιδίλης (α-αποκλειστής), της ενα-

λαπριλάτης (αΜΕΑ) και της φενολδαπάμης (αγωνιστής των υποδοχέων 1 της ντοπαμίνης) — ήταν αποτελεσματικοί στις καταστάσεις αυτές. Οι συγγραφείς κατέληξαν, παρ' όλα αυτά, στο ότι εξαιτίας της απουσίας μεγάλων ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων μελετών ερωτήματα, που αφορούν στη δράση κάποιων από τους παράγοντες αυτούς στη νοσηρότητα ή τη θνητότητα, παραμένουν αναπάντητα⁴⁵. Μια άλλη μετα-ανάλυση⁴⁶ περιελάμβανε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν έναν αντιυπερτασικό παράγοντα είτε με το εικονικό φάρμακο (placebo), είτε με καμία αγωγή ή με έναν άλλο παράγοντα. Μόνο 15 από αυτές, οι οποίες αντιπροσώπευαν ένα σύνολο 869 ασθενών και αξιολογούσαν 7 κατηγορίες φαρμάκων, πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Η μετα-ανάλυση έδειξε ελάχιστες διαφορές στην τιμή της ΑΠ, όταν χρησιμοποιείται ο ένας παράγοντας έναντι του άλλου, αλλά τα στοιχεία ήταν πάλι ανεπαρκή στο να προσδιορίσουν ποιο φάρμακο ή κατηγορία φαρμάκων είναι περισσότερο αποτελεσματικά για τον περιορισμό της νοσηρότητας ή της θνητότητας⁴⁶.

Η νικαρδιπίνη είναι ένας δεύτερης γενιάς διυδροπυριδινικός αναστολέας της αντλίας ασβεστίου που χρησιμοποιείται σε επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης. Έχει άμεση δράση (5-15 min) και μεγάλη διάρκεια, παρατεταμένη ημίσεια ζωή και ισχυρή εγκεφαλική και στεφανιαία αγγειοδιασταλτική επίδραση στην εγκεφαλική και στεφανιαία κυκλοφορία⁴⁷. Η δόση της είναι ανεξάρτητη του βάρους σώματος και ξεκινά από τα 5 mg/h, αυξανόμενη κατά 2,5 mg/h κάθε 5 min στη μέγιστη δόση των 15 mg/h μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή τιμή ΑΠ. Σε μετεγχειρητικούς ασθενείς επιβάλλεται μεγάλη προσοχή, διότι ελλοχεύει ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων ανάλογων με τη χορήγηση κουραρίου αλλά και αλληλεπίδρασης με τα εισπνεόμενα αναισθητικά^{41,48}. Η νικαρδιπίνη είναι αποτελεσματική για τις περισσότερες επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης, αλλά κυρίως για τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αφού έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την αιμάτωση στα στεφανιαία αγγεία και επιδρά θετικά στο ισοζύγιο οξυγόνου στο μυοκάρδιο^{49,50}. Μία μελέτη τυχαιοποίησε 226 ασθενείς με οξεία άνοδο της συστολικής ΑΠ ≥ 180 mmHg στη συνιστώμενη από τον FDA ενδοφλέβια δόση νικαρδιπίνης έναντι της λαβηταλόλης με καταληκτικό σημείο το ποσοστό των ατόμων στους οποίους θα είχε επιτευχθεί ο στόχος ΣΑΠ ± 20 mmHg στη διάρκεια των πρώτων 30 λεπτών από την έναρξη της αγωγής⁵¹. Παρ' όλο που και τα δύο φάρμακα είχαν

ικανοποιητικά αποτελέσματα, οι ασθενείς που έλαβαν τη νικαρδιπίνη έφτασαν στο εύρος στόχου πιο συχνά (91,7 vs. 82,5%, $P=0,039$) συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν λαβηταλόλη. Σε μια πιο πρόσφατη post-hoc πολυπαραγοντική ανάλυση αυτής της μελέτης, η χρήση λαβηταλόλης (OR 2,7, 95% CI [1,1-6,7]), το ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου (OR 5,4, 95% CI [1,6-18,5]) και το άρρεν φύλο (OR 3,3, 95% CI [1,4-8,1]) εμφάνισαν συσχέτιση με την αποτυχία επίτευξης του στόχου ΑΠ⁵². Ένα άλλο φάρμακο που έχει εγκριθεί για τη χρήση του στις υπερτασικές κρίσεις είναι η φενολδοπάμη, ένας εκλεκτικός αγωνιστής των ντοπαμινεργικών υποδοχέων τύπου 1, οι οποίοι ανευρίσκονται κυρίως στις νεφρικές και σπλαγγχνικές αρτηρίες και λιγότερο στο εγκεφαλικό και στεφανιαίο δίκτυο^{13,48,53-55}. Η ενδοφλέβια φενολδοπάμη δεν διερεχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεν δρα στο ΚΝΣ, διότι είναι ελαφρά λιποδιαλυτή ουσία. Σε σύγκριση με το νιτροπροσσοικό νάτριο, η φενολδοπάμη παρουσιάζει παρόμοια ελάττωση της ΑΠ και ευεργετική επίδραση στη νεφρική λειτουργία (αύξηση της διούρησης, νατριούρησης και της κάθαρσης της κρεατινίνης)⁵⁴⁻⁵⁸, έτσι θεωρείται περισσότερο αποδοτική για τη μείωση της ΑΠ στους ασθενείς με νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια και σε εκείνους που επρόκειτο να υποβληθούν σε αγγειοχειρουργική επέμβαση. Η χορήγηση της φενολδοπάμης τυπικά ξεκινάει από τα 0,1 με 0,1 mg/kg/min, με μέγιστη δόση τα 1,5 mg/kg/min. Η χορήγησή της θα πρέπει να γίνεται με προσοχή ειδικά στους ασθενείς με γλαύκωμα καθώς αυξάνει την ενδοφθάλμια πίεση^{13,48}.

Η κλεβιδιπίνη είναι μία νεότερη επιλογή στη θεραπεία των κατεπειγουσών καταστάσεων υπέρτασης. Είναι μικρής διάρκειας δράση, 3ης γενιάς αποκλειστής της αντλίας ασβεστίου που δρα μέσω της αναστολής της εξωκυττάριας εισροής ασβεστίου διά των διαύλων L-τύπου και προκαλεί εκλεκτική αρτηριακή αγγειοδιαστολή, μειώνοντας την περιφερική αγγειακή αντίσταση χωρίς να επηρεάζει τον φλεβικό αγγειακό τόνο⁵⁹⁻⁶¹. Έτσι η κλεβιδιπίνη επάγει την εκλεκτική μείωση του μεταφορτίου χωρίς να επιδρά στο προφορτίο και κατά συνέπεια αυτή αυξάνει το καρδιακό έργο με μία μικρή επιρροή στις πιέσεις πλήρωσης του αριστερού κόλπου^{61,62}. Επιπλέον, πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η κλεβιδιπίνη διατηρεί τη σπλαγγχνική αιματική ροή και τη νεφρική αιμάτωση και ότι μπορεί να προστατέψει έναντι της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης σε περιπτώσεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας^{63,64}. Η κλεβιδιπίνη

Πίνακας 3. Φαρμακολογικοί παράγοντες για τη θεραπεία των κατεπειγουσών και επειγουσών υπερτασικών καταστάσεων

Φάρμακο	Κατεπείγουσες Υπερτασικές Καταστάσεις				Ειδικές ενδείξεις
	Μηχανισμός δράσης	Δοσολογία	Έναρξη δράσης	Διάρκεια δράσης	
Αγγειοδιασταλτές					
Υδροχλωρική νικαφιδιπίνη	Αναστολέας αντλίας αββεσπίου	5-15 mg IV ανά ώρα	5- 15 λεπτά	15-30 λεπτά, μπορεί να ξεπεράσει τις 4 ώρες	Ταχυκαρδία, κεφαλαλγία, εξάνθημα, ναυτία, έμετος, τοπική φλεβίτιδα
Μεθυλνική νικαφιδιπίνη	Αγωνιστής υποδοχέα ντοπαμίνης 1	0,1-0,3 μg/kg/ώρα IV χορήγηση. Αύξηση κάθε 5-10 λεπτά έως 16 mg/ώρα	> 5 λεπτά	30 λεπτά	Ταχυκαρδία, κεφαλαλγία, εξάνθημα
Βουτυρική γλεβιδιπίνη	Αναστολέας αντλίας αββεσπίου	Αύξηση κάθε 5-10 λεπτά μέχρι 16 mg/ώρα	2-4 λεπτά	5-15 λεπτά	Ταχυκαρδία, κεφαλαλγία, εξάνθημα, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας
Νιτρογλυκερίνη νιτροπρουσίδη	↑ κυκλικού GMP, απογλεισμός ενδοκυττάριας αύξησης αββεσπίου	0,25-10 μg/kg/min IV χορήγηση#	Άμεσα	1-2 λεπτά	Ναυτία, έμετος, μυϊκές συσπάσεις, δηληρίαση από θειοκυανικό και κυανιούχα, δυσλειτουργία της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, σύνδρομο υποκλοπής στα στεφανιαία
Νιτρογλυκερίνη	↑ νιτροϊκών υποδοχέων	5-100 μg/min IV χορήγηση	2-5 λεπτά	5-10 λεπτά	Κεφαλαλγία, έμετος, μεθαιμοσφαιναιμία, ταχυφυλαξία, ανοχή στην παρρατεταμένη χορήγηση
Εναλαπριλάτη	αΜΕΑ	1,25-5 mg κάθε 6 ώρες IV	15-30 λεπτά	6-12 ώρες	Οξεία ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας. Να αποφεύγεται επί ΟΕΜ
Υδροχλωρική υδραλαζίνη	Διάνοιξη αντλίας K	10-20 mg IV	10-20 λεπτά	1-4 ώρες	Θα πρέπει να χορηγείται με συνεργικούς IV β-αποκλειστές για να αποφεύγεται η επιδείνωση της στηθάγχης. Δεν αποτελεί προτιμητέα
Διαζοξίδη	Άμεσα δρών αγγελιοδιαστολέας	50-150 mg κάθε 5 λεπτά IV ή 15-30 mg/min IV χορήγηση	1-5 λεπτά	4-12 ώρες	Ναυτία, εξάνθημα, αντανακλαστική διέγερση του συμπαθητικού, κατακράτηση νατρίου, υπεργλυκαιμία
Ισοραδιπίνη	Αποκλειστής αντλίας αββεσπίου	0,15 μg/kg/min IV, σίξηση κατά 0,0025 μg/kg/min κάθε 15 λεπτά. Διασπίρηση χορήγησης 0,15 μg/kg/min	1-10 λεπτά	1-2 ώρες	Κεφαλαλγία, εξάνθημα, περιφερικό οίδημα, ύμγγος, ταχυκαρδία

Πίνακας 3. Συνέχεια

Κατεπείγουσες Υπερτασικές Καταστάσεις						
Φάρμακο	Μηχανισμός δράσης	Δοσολογία	Έναρξη δράσης	Διάρκεια δράσης	Ανεπιθύμητες ενέργειες*	Ειδικές ενδείξεις
<i>Αδενεργικοί αποκλειστές</i>						
Υδροχλωρική Λαβηταλόλη	α1, β-αποκλειστής	20-80 mg IV σε δόση εφόδου κάθε 10 λεπτά ή 0,5-2mg/min IV έγχυση	5-10 λεπτά	3-6 ώρες	Ναυτία, έμετος, βρογχοσπασμός, ζάλη, καρδιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια	Στις περισσότερες υπερεπειγούσες καταστάσεις υπέρτασης, με εξαίρεση την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια
Υδροχλωρική εριολόλη	β1-αποκλειστής	0,5-2,0 mg/min IV έγχυση ή 250-500 µg/kg/min IV σε δόση εφόδου, επειτα 50-100 µg/kg/min μέσω έγχυσης: μπορεί να επαναληφθεί η δόση εφόδου μετά από 5 λεπτά ή αύξηση της δόσης στα 300 µg/min	1-2 λεπτά	10-30 λεπτά	Ναυτία, ίσθια, καρδιακός αποκλεισμός 1ου βαθμού, καρδιακή ανεπάρκεια, θρομβοφλεβίτιδα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Αορτικός διαχωρισμός, περιεγχειρητικά, αυξημένο καρδιακό έργο ή συγγύτητα
Ουραδιπύλη	α1-αποκλειστής, αγωνιστής του υποδοχέα σεροτονίνης 5-HT1A	12,5-25 mg IV σε δόση εφόδου ακολουθούμενη από 5-40 mg/ώρα IV χορήγηση	3-5 λεπτά	4-6 ώρες	Κεφαλαλγία, ζάλη	Περιεγχειρητικά
Φεντολαμίνη	α-αποκλειστής	5-15 mg IV σε δόση εφόδου	1-2 λεπτά	10-30 λεπτά	Ταχυκαρδία, εξάνθημα, κεφαλαλγία	Υπερέκκριση κατεχολαμινών
Επείγουσες Υπερτασικές Καταστάσεις						
Καπτοπρίλη	αΜΕΑ	12,5-25 mg από του στόματος κάθε 1-2 ώρες	15-30 λεπτά	4-6 ώρες	Αγγειοοίδημα, βήχας, οξεία νεφρική ανεπάρκεια	
Κλονιδίνη	Κεντρικός δρών α2-αγωνιστής	0,1-0,2 mg από του στόματος κάθε 1-2 ώρες	30-60 λεπτά	6-8 ώρες	Νάρκωση, ξηροστομία, βραδυκαρδία, επανεμφάνιση υπέρτασης μετά την απομάκρυνση του φαρμάκου	
Λαβηταλόλη	α1,β-αποκλειστής	200-400 mg από του στόματος κάθε 2-3 ώρες	30-120 λεπτά	6-8 ώρες	Βρογχοσπασμός, καρδιακός αποκλεισμός, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	
Φουροσεμίδα	Διουρητικό της αγκύλης	20-40 mg από του στόματος κάθε 2-3 ώρες	30-60 λεπτά	8-12 ώρες	Υπογλυκαιμία, υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία	
Ισοαδιπίνη	Αποκλειστής της αντλίας αββεστίου	5-10 mg από του στόματος κάθε 4-6 ώρες	30-90 λεπτά	8-16 ώρες	Κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, εξάνθημα, περιφερικό οίδημα	

* Υπόταση μπορεί να συμβεί με όλους τους παράγοντες. # Απαιτείται χαμηλής ανθεκτικότητας σύστημα μεταφοράς. ΑΠ: αρτηριακή πίεση, GMP: μονοφοσφορικό γουανίδιο, αΜΕΑ: αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου.

μεταβολίζεται ταχέως μέσω της υδρόλυσης του εστερικού δεσμού, κυρίως από εστεράσες στο αίμα και εξω-αγγειακούς ιστούς και ως εκ τούτου, έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 λεπτό, ταχεία έναρξη και η αποβολή της δεν επηρεάζεται από την ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία^{61,62}. Η ενδοφλέβια χορήγηση της κλεβιδιπίνης θα πρέπει να ξεκινάει από δόσεις των 1-2 mg/h και έπειτα να υπερ-τιτλοποιείται διπλασιάζοντας κάθε λίγα λεπτά μέχρι τον μέγιστο ρυθμό έγχυσης των 16 mg/h^{19,61}.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κλεβιδιπίνης έχει εκτιμηθεί από διάφορες κλινικές μελέτες φάσης I-III. Μεταξύ αυτών, οι Levy και συνεργάτες⁶⁵ τυχαιοποίησαν 152 ασθενείς, προγραμματισμένους για καρδιοχειρουργική επέμβαση με πρόσφατη υπέρταση, σε κλεβιδιπίνη ή εικονικό φάρμακο προεγχειρητικά. Οι ασθενείς που έλαβαν κλεβιδιπίνη παρουσίασαν 92,5% επιτυχές θεραπευτικό αποτέλεσμα έναντι των ασθενών με το εικονικό φάρμακο (82,7%, $P < 0,0001$). Η κλεβιδιπίνη επέτυχε τους στόχους της ΑΠ (μείωση ΣΑΠ $\geq 15\%$) σε μέσο χρόνο 6,0 min, με μια μέτρια αύξηση στην καρδιακή συχνότητα. Στη μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης της βραχείας δράσης κλεβιδιπίνης στη θεραπεία ασθενών με σοβαρή υπέρταση (VELOCITY)⁶⁶, 126 ασθενείς που παρουσιάστηκαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών ή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με οξεία σοβαρή υπέρταση και/ή αποδεδειγμένη βλάβη των οργάνων-στόχων έλαβαν κλεβιδιπίνη. Αυτή χορηγήθηκε με αρχικό ρυθμό έγχυσης τα 2 mg/h και τιτλοποιήθηκε όπως ήταν αναγκαίο στο μέγιστο των 32 mg/h στοχεύοντας σε προκαθορισμένη, ειδική για κάθε ασθενή τιμή της ΣΑΠ⁶⁶. Εντός 30 λεπτών από την έναρξη της έγχυσης της ουσίας, το 89% των συμμετεχόντων επέτυχε τη ΣΑΠ-στόχο. Η πτώση της ΣΑΠ παρέμεινε σταθερή καθόλη τη διάρκεια της χορήγησης μέχρι 60 ώρες χωρίς αύξηση της δόσης, ενώ η ΣΑΠ μειώθηκε κάτω από την προκαθορισμένη τιμή σε μόνο 2 ασθενείς (1,6%)⁶⁶. Τέλος, η μελέτη ECLIPSE ανέλυσε δεδομένα από 3 τυχαιοποιημένες μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν περισσότεροι από 1.500 ασθενείς από 61 κέντρα, και συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κλεβιδιπίνης με τη νιτρογλυκερίνη, το νιτροπροσσοικό νάτριο και τη νικαρδιπίνη στη θεραπεία της περιεγχειρητικής οξείας υπέρτασης σε ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε καρδιακή επέμβαση⁶⁷. Το καταληκτικό σημείο ήταν η διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε κλεβιδιπίνη και της ομάδας ελέγχου στην επίπτωση

του θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του εγκεφαλικού και της νεφρικής δυσλειτουργίας σε διάστημα 30 ημερών. Ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση αυτού του πρωτογενούς τελικού σημείου μεταξύ της κλεβιδιπίνης και των άλλων φαρμάκων, οι ασθενείς που έλαβαν κλεβιδιπίνη είχαν χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας σε σχέση με όσους έλαβαν νιτροπροσσοικό νάτριο⁶⁷. Η κλεβιδιπίνη ήταν επίσης περισσότερο αποτελεσματική συγκριτικά με τη νιτρογλυκερίνη και το νιτροπροσσοικό νάτριο στη διατήρηση της ΑΠ εντός του εύρους – στόχου στην άμεση περιεγχειρητική περίοδο⁶⁷. Τρέχουσες μελέτες αναμένεται να προσθέσουν γνώση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κλεβιδιπίνης σε διάφορες κλινικές περιπτώσεις.

Η λαβηταλόλη είναι ένας μικτός $\alpha 1$ και β αποκλειστής (σε αναλογία 1:7). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πολλές επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης, αφού έχει ταχεία δράση (που ξεκινάει εντός 2-5 min μετά τη χορήγηση και φτάνει στο μέγιστο σε 10-15 min), ισχυρό και παρατεταμένο αποτέλεσμα (2-6 h) και χαμηλή τοξικότητα^{7,41}. Το φάρμακο μειώνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις χωρίς αντιδραστική αύξηση στη ΣΑΠ, ενώ η εγκεφαλική, νεφρική και στεφανιαία αιματική ροή διατηρούνται⁶⁸⁻⁷⁰. Επιπλέον πλεονέκτημα της λαβηταλόλης είναι ότι δεν απαιτεί παρακολούθηση της ΑΠ μέσω ενδοαρτηριακού καθετήρα. Ο παράγοντας αυτός μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω σχηματισμού ανενεργού συμπλόκου με το γλυκουρονίδιο. Οι κύριες ενδείξεις της είναι ο αορτικός διαχωρισμός, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια και η αδρενεργική κρίση. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε υπερτασική κρίση επί κύησης, αφού η διαπλακουντιακή μεταφορά της είναι μικρή εξαιτίας της αμελητέας λιποδιαλυτότητας του μορίου^{2,7,41}. Αν και η λαβηταλόλη, σε αντίθεση με τους απλούς β -αποκλειστές, δεν επηρεάζει σημαντικά το καρδιακό έργο⁶⁹, γενικά αντενδείκνυται στην καρδιακή ανεπάρκεια, στον καρδιακό αποκλεισμό και στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια^{2,7,41}. Η εσμολόλη είναι ένας καρδιοεκλεκτικός $\beta 1$ αποκλειστής με άμεση δράση (εντός 1 min) και μικρή διάρκεια (10-20 min)^{71,72}. Η έγχυσή της ξεκινάει με μια δόση φόρτισης των 0,5-2 mg/kg, ακολουθούμενη από ρυθμό χορήγησης της τάξης των 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ο οποίος μπορεί να τριπλασιαστεί μέχρι τα 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ εάν είναι αναγκαίο^{41,48}. Ο μεταβολισμός της εσμολόλης πραγματοποιείται μέσω ταχείας υδρόλυσης των εστερικών δεσμών

από την εστεράση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και δεν εξαρτάται από τη νεφρική και ηπατική λειτουργία, γι' αυτό και θεωρείται ειδικά κατάλληλη για ασθενείς με αντίστοιχες συννοσηρότητες¹⁹. Η εσμολόλη χρησιμοποιείται κυρίως στη σοβαρή μετεγχειρητική υπέρταση και ενδείκνυται συγκεκριμένα σε ασθενείς με αυξημένο καρδιακό έργο και σφύξεις⁷³⁻⁷⁵. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η εσμολόλη είναι καλά ανεκτή σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου, ακόμα και σε περιπτώσεις όπου οι β-αποκλειστές έχουν σχετική αντένδειξη⁷⁶ αλλά αντενδείκνυται επί καρδιακής ανεπάρκειας, κολποκοιλιακού αποκλεισμού, βραδυκαρδίας και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Το νιτροπρωσσικό νάτριο θεωρούνταν για αρκετά χρόνια ως το φάρμακο εκλογής για όλες τις κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης^{2,7,13,48}. Προκαλεί αγγειοδιαστολή με άμεση έναρξη δράσης (εντός δευτερολέπτων) και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 1-2 λεπτά. Επίσης, μπορεί εύκολα να τιτλοποιηθεί και χρησιμοποιούνται ευρέως για πολλά χρόνια. Οι κύριες ενδείξεις του ήταν η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια και ο διαχωρισμός αορτής. Παρ' όλα αυτά, η θεραπεία με νιτροπρωσσικό νάτριο έχει αρκετά μειονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένων της συσσώρευσης των μεταβολικών προϊόντων του (θειοκυανικό και κυανίδη) όταν χρησιμοποιείται για >48-72 ώρες, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, της ανάγκης για μέτρηση της ΑΠ μέσω αρτηριακής γραμμής και της ανάγκης ειδικού συστήματος χορήγησης, αφού η δράση του επηρεάζεται από το φως^{5,41}. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι το νιτροπρωσσικό έχει αρνητική επίδραση στον αυτορρυθμιστικό μηχανισμό του εγκεφάλου, αυξάνοντας την ενδοκράνια πίεση όταν χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις, καθώς και ότι μειώνει τη ροή στα στεφανιαία αγγεία⁷⁷⁻⁷⁹. Στη μελέτη αξιολόγησης της κλεβιδιπίνης στην περιεγχειρητική θεραπεία της υπέρτασης (ECLIPSE), το νιτροπρωσσικό νάτριο σχετίστηκε με υψηλότερη περιεγχειρητική θνητότητα συγκριτικά με την κλεβιδιπίνη⁶⁷. Εξαιτίας των παραπάνω, το νιτροπρωσσικό νάτριο θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική όταν οι άλλες φαρμακευτικές επιλογές δεν είναι διαθέσιμες και χωρίς να ξεπερνά τη δόση των 2 μg/kg/min^{5,19,41}.

Διάφορα άλλα ενδοφλεβίως χορηγούμενα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί σε συγκεκριμένες κλινικές περιπτώσεις. Η νιτρογλυκερίνη έχει γενικά αγγειοδιασταλτική δράση κυρίως στο φλεβικό αλλά και στο αρτηριακό δί-

κτυο όταν χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις. Μειώνει το προφορτίο, ελαττώνει τον αγγειόσπασμο στα στεφανιαία και περιορίζει τις καρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο, γι' αυτό ενδείκνυται στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και στο πνευμονικό οίδημα. Μειονεκτεί στο ότι είναι ασταθές μόριο όταν βρίσκεται σε υγρή σύσταση και ότι προσκολλάται σε πλαστικά δοχεία, οδηγώντας σε ανοχή κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χορήγησης (>24-48 ώρες) αλλά και προκαλώντας ανεπιθύμητες ενέργειες (κεφαλαλγία)^{41,48,80}. Η εναλαπριλάτη είναι ένας αΜΕΑ για ενδοφλέβια χρήση, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά μπορεί να προκαλέσει απότομη πτώση της ΑΠ σε ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή υποογκαιμία^{7,12}. Η υδραλαζίνη είναι ένας άμεσος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που βελτιώνει την αιματική ροή της μήτρας, ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν στην προ-εκλαμψία και στην εκλαμψία. Η χρήση της στις περισσότερες επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης έχει περιοριστεί εξαιτίας της παρατεταμένης και απρόβλεπτης αντιυπερτασικής της δράσης^{41,48,81,82}. Η διαζοξίδη είναι ένας ταχείας δράσης αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που επάγει αντανακλαστική αύξηση στην καρδιακή συχνότητα και το καρδιακό έργο⁸³, η χρήση της οποίας έχει περιοριστεί εξαιτίας αρκετών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η φεντολαμίνη είναι ένας μη εκλεκτικός α-αποκλειστής, πολύ χρήσιμος στο φαιοχρωμοκύττωμα και άλλες καταστάσεις υπερέκκρισης κατεχολαμινών⁴⁸. Η ουραδιπίνη είναι ένας εκλεκτικός μετασυναπτικός α1 αδρενεργικός αποκλειστής και αγωνιστής του 5HT-1A σεροτονινεργικού υποδοχέα με ταχεία δράση και χαμηλή τοξικότητα, εξαιρετικά χρήσιμος στις διεγχειρητικές υπερτασικές κρίσεις⁸⁴. Η ισραδιπίνη είναι ένας δεύτερης γενιάς αναστολέας ασβεστίου, ο οποίος προκαλεί εκλεκτική αρτηριακή αγγειοδιαστολή και μειώνει την ΑΠ και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις χωρίς να επηρεάζει την τελοδιαστολική πίεση πλήρωσης της καρδιάς. Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση της ισραδιπίνης ήταν χρήσιμη στον έλεγχο της δια- και προεγχειρητικής υπέρτασης στην επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης καθώς και σε διαταραχές υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης^{85,86}. Τέλος, η νιμοδιπίνη αποτελεί έναν ισχυρό εγκεφαλικό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα ο οποίος ανακουφίζει από τον αγγειόσπασμο που προκαλεί η υπαραχνοειδής αιμορραγία. Έχει συσχετιστεί με βελτιωμένα αποτελέ-

σματα μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία, τα οποία οφείλονται μάλλον στη συντήρηση των νευρώνων που επάγει με τον περιορισμό της εισροής ασβεστίου εντός των ισχαιμικών κυττάρων παρά στις υποτασικές της δράσεις^{12,13}.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΤΥΠΩΝ ΚΑΤΕΠΕΙΓΟΥΣΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Στον Πίνακα 4 περιγράφεται η φαρμακευτική θεραπεία συγκεκριμένων τύπων υπέρτασης συνδυα-

σμένης με οξεία βλάβη των οργάνων-στόχων. Σε ασθενείς που παρουσιάζονται με υπερτασική εγκεφαλοπάθεια η ουσία που παραδοσιακά επιλεγόταν στις περισσότερες περιπτώσεις στο παρελθόν ήταν το νιτροπρωσσικό νάτριο καθώς μπορεί να διακοπεί άμεσα εάν τα νευρολογικά ελλείμματα αυξάνονται ή η ΑΠ μειωθεί απότομα. Καθώς το νιτροπρωσσικό νάτριο μπορεί να αυξήσει την ενδοκράνια πίεση και να περιορίσει την εγκεφαλική αιματική ροή σε περιοχές με αρτηριακή στέ-

Πίνακας 4. Διαχείριση ειδικών τύπων κατεπειγουσών καταστάσεων υπέρτασης

Είδος επειγόντων	Φάρμακο εκλογής	Δεύτερης επιλογής / επιπλέον φάρμακο (-α)	Φάρμακα που αποφεύγονται	Στόχος μείωσης της ΑΠ
Νευρολογικά				
Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια	Νικαρδιπίνη, φενολδοπάμη, λαβηταλόλη, κλεβιδιπίνη	Νιτροπρουσίδη, ουραδιπύλη		20-25% μείωση στη ΜΑΠ εντός 1-2 ωρών
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	Νικαρδιπίνη, λαβηταλόλη, κλεβιδιπίνη	Νιτροπρουσίδη, νιμοδιπίνη, εσμολόλη, ουραδιπύλη		Μείωση της ΑΠ εάν είναι >220/120 mmHg (ΜΑΠ>130 mmHg) για όχι περισσότερο από 10-15% εντός των πρώτων 24 ωρών, ώστε να αποφευχθεί η υποάρδευση της λυκοφωτικής ζώνης
Εγκεφαλική αιμορραγία	Νικαρδιπίνη, λαβηταλόλη, κλεβιδιπίνη	Φενολδοπάμη, νιτροπρουσίδη, εσμολόλη, ουραδιπύλη, νιμοδιπίνη για την υπαραχνοειδή αιμορραγία		Σε ασθενείς με συστολική ΑΠ 150-220 mmHg και χωρίς αντένδειξη για την οξεία αντιυπερτασική θεραπεία, μείωση της συστολικής ΑΠ στο 140 mmHg. Σε ασθενείς με συστολική ΑΠ >220 mmHg θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επιθετική μείωση της ΑΠ μέσω της συνεχούς ενδοφλέβιας χορήγησης και ο τακτικός έλεγχος της ΑΠ. Στην περίπτωση υπαραχνοειδούς αιμορραγίας σε νορμοτασικούς ασθενείς, ενδείκνυται η μείωση της συστολικής ΑΠ σε 130-160 mmHg
Καρδιολογικά				
Στεφανιαία ισχαιμία/έμφραγμα	Νιτρογλυκερίνη, λαβηταλόλη, νικαρδιπίνη, κλεβιδιπίνη	Λαβηταλόλη, νιτροπρουσίδη, εσμολόλη εάν απουσιάζει η καρδιακή ανεπάρκεια	Διαζοξίδη, υδραλαζίνη	Βελτίωση στην αιμάτωση του μυοκαρδίου
Καρδιακή ανεπάρκεια / Πνευμονικό οίδημα	Νιτρογλυκερίνη, κλεβιδιπίνη, φενολδοπάμη	Εναλαπριλάτη, διουρητικά της αγκύλης, νατριούχος νιτροπρουσίδη	Διαζοξίδη, υδραλαζίνη, β-αποκλειστές	Μείωση του μεταφορτίου
Αορτικός διαχωρισμός	Λαβηταλόλη ή συνδυασμός της εσμολόλης με νατριούχο νιτροπρουσίδη ή φενολδοπάμη ή νικαρδιπίνη		Διαζοξίδη, υδραλαζίνη	Μείωση της τοιχωματικής πίεσης στην αορτή με ελάττωση της ΣΑΠ <100-120 mmHg εντός 20 λεπτών (εάν είναι δυνατόν)

Πίνακας 4. Συνέχεια

Είδος επειγόντων	Φάρμακο εκλογής	Δεύτερης επιλογής / επιπλέον φάρμακο (-α)	Φάρμακα που αποφεύγονται	Στόχος μείωσης της ΑΠ
Νεφρολογικά				
Οξεία σπειροματονεφρίτιδα, νοσήματα κολαγόνου-αγγείων ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας	Φενολδοπάμη	Νικαρδιπίνη, λαβηταλόλη, κλεβιδιπίνη· διουρητικά για την υπερφόρτωση	Νατριούχος νιτροπρουσίδη· αΜΕΑ και αναστολείς του συστήματος ρενίνης*	Μείωση της αγγειακής αντίστασης και της υπερφόρτωσης χωρίς επίδραση στη νεφρική αιματική ροή ή τον ρυθμό σπειροματικής διήθησης
Κρίση σκληροδέρματος	Εναλαπριλάτη ή άλλοι αΜΕΑ	Αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, φενολδοπάμη	Κορτικοστεροειδή, διουρητικά	Ελάττωση της ΑΠ <140/90 mmHg με μακροπρόθεσμο στόχο <130/85
Υπερέκκριση κατεχολαμινών				
Φαιχρωμοκύτωμα	Φεντολαμίνη ή λαβηταλόλη	Β-αποκλειστές σε συνδυασμό με τη φεντολαμίνη, νατριούχο νιτροπρουσίδη	Διουρητικά, β-αποκλειστές	Έλεγχος των παροξυσμών της ΑΠ από τη διέγερση του συμπαθητικού
Έγχυση στον στόμαχο κοκαΐνης ή άλλων συμπαθητικομιμητικών	Φεντολαμίνη ή λαβηταλόλη	Β-αποκλειστές σε συνδυασμό με τη φεντολαμίνη	Διουρητικά	Έλεγχος των παροξυσμών της ΑΠ από τη διέγερση του συμπαθητικού
Περιογχειρητική/Μετεγχειρητική υπέρταση				
Εγχείριση στα στεφανιαία αγγεία	Νιτρογλυκερίνη, νικαρδιπίνη, κλεβιδιπίνη	Εσομόλη, λαβηταλόλη, φενολδοπάμη, ισραδιπίνη, σουραδιπλή		Προστασία έναντι της βλάβης των οργάνων-στόχων και των χειρουργικών επιπλοκών (διατήρηση ΑΠ<140/90 mmHg ή ΜΑΠ <105 mmHg)
Μη καρδιακή εγχείριση	Εσομόλη, λαβηταλόλη, φενολδοπάμη, νικαρδιπίνη, κλεβιδιπίνη, σουραδιπλή, νιτρογλυκερίνη			Προστασία έναντι της βλάβης των οργάνων-στόχων και των χειρουργικών επιπλοκών
Σχετιζόμενα με την εγκυμοσύνη				
Εκλαμψία	Λαβηταλόλη, σουραδιπλή	Ισραδιπίνη, MgSO ₄ , μεθυλντόπα, μακράς δράσης νιφελδιπίνη, ισραδιπίνη	Νιτροπρουσίδη, αΜΕΑ, αναστολείς του συστήματος ρενίνης	Έλεγχος της ΑΠ (τυπικά <90 mmHg διαστολική, αλλά συχνά χαμηλότερη) και προστασία της αιμάτωσης του πλακούντα

*Με εξαίρεση τη νεφρική κρίση σκληροδέρματος. αΜΕΑ: αναστολείς μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ΑΠ: αρτηριακή πίεση.

νωση⁸⁷ και ειδικά μετά την αύξηση του ποσοστού θνητότητας στην ομάδα αυτού του φαρμάκου στη μελέτη ECLIPSE⁶⁷, πολλοί κλινικοί γιατροί υποστηρίζουν τη χρήση της φενολδοπάμης, της νικαρδιπίνης ή της λαβηταλόλης σε αυτές τις περιπτώσεις^{13,41,48}, ενώ και η κλεβιδιπίνη είναι αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή^{60,88}. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς με τη μείωση της ΑΠ είναι ο μόνος σίγουρος δείκτης που επιβεβαιώνει τη διάγνωση της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας.

Σε ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο η χρήση της αντιυπερτασικής αγωγής αποτελεί ζήτημα διχογνωμίας. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αντιρροπιστική αιματική ροή στις ισχαιμικές περιοχές του εγκεφάλου είναι ανεπαρκής και η μείωση της ΑΠ θεωρείται ότι θα προκαλέσει επιπλέον ελάττωση της αιμάτωσης στη λυκοφωτική ζώνη και επέκταση της ισχαιμικής βλάβης^{41,89}. Επίσης, τα δεδομένα κλινικών δοκιμών για τα πιθανά οφέλη της μείωσης της ΑΠ τις πρώτες ώρες μετά το εγκε-

φαλικό επεισόδιο ήταν μέχρι πρόσφατα αμφιλεγόμενα^{13,41,90,91}. Η ελάττωση της ΑΠ στην οξεία φάση του εγκεφαλικού με τη χρήση της καντεσαρτάνης (αναστολέας του υποδοχέα αγγειοτενσίνης) σχετίστηκε με χαμηλότερη ετήσια θνητότητα στη μελέτη ACCESS⁹². Αντίθετα, η χορήγηση της καντεσαρτάνης τις πρώτες 7 ημέρες μετά το ισχαιμικό εγκεφαλικό δεν βελτιώνει τελικά τα ποσοστά του αγγειακού θανάτου, του εμφράγματος ή του εγκεφαλικού στην εξάμηνη περίοδο παρακολούθησης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στην κλινική μελέτη SCAST⁹³. Με βάση τα στοιχεία παρόμοιων μελετών, εδώ και κάποια χρόνια προτείνεται έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μόνο όταν η ΑΠ είναι πάνω από 220/120 mmHg (με μέση ΑΠ >130 mmHg), με τη μείωση της ΑΠ να μην ξεπερνά τα 10-15% τις πρώτες 24 ώρες^{44,94}. Η χρήση της λαβηταλόλης ή της νικαρδιπίνης έχει προταθεί όταν η ΣΑΠ είναι >220 mmHg ή η ΔΑΠ >121-140 mmHg, και το νιτροπρωσσικό για ΔΑΠ >140 mmHg^{41,48}. Εξαίρεση αποτελούσαν οι ασθενείς με συνοδή μη εγκεφαλική βλάβη οργάνου-στόχου, όπου μπορεί να εφαρμοστούν συγκεκριμένοι κανόνες, και οι υποψήφιοι για θρομβόλυση, στους οποίους η ΑΠ έπρεπε να μειωθεί κάτω από 185/110 mmHg^{2,41,44,98,94}. Στην εγκεφαλική αιμορραγία η ταχεία μείωση της ΑΠ προλαμβάνει τη συνέχιση της αιμορραγίας, αλλά είχε θεωρηθεί ότι αυτό αυξάνει τον κίνδυνο υποάρδευσης στον εγκεφαλικό ιστό^{95,96}. Στη μελέτη INTERACT, η εντατικοποιημένη μείωση της ΣΑΠ σε επίπεδα <140 mmHg, εντός 6 ωρών από την οξεία εγκεφαλική αιμορραγία, περιόρισε σημαντικά την ανάπτυξη αιματώματος στις επόμενες 72 ώρες, συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση αντιυπερτασικών παραγόντων για τη διατήρηση της ΣΑΠ σε επίπεδα <180 mmHg⁹⁷. Η πρόσφατα δημοσιευμένη συνέχεια της παραπάνω μελέτης (INTERACT2) σε ασθενείς με οξύ αιμορραγικό επεισόδιο έδειξε ότι η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα <140 mmHg εντός μίας ώρας είναι ασφαλής και πιθανόν οδηγεί σε βελτίωση των λειτουργικών εκβάσεων⁹⁸. Αυτό οδήγησε σε αλλαγή των κατευθυντήριων οδηγιών, βάσει των οποίων: α) σε ασθενείς με οξύ αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ΣΑΠ μεταξύ 150 και 220 mmHg, χωρίς αντενδείξεις για έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής, η άμεση μείωση της ΣΑΠ σε <140 mmHg είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τη βελτίωση του

λειτουργικού αποτελέσματος, β) στους ασθενείς με οξύ αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο που παρουσιάζουν ΣΑΠ >220 mmHg δικαιολογείται η επιθετική αντιμετώπιση, με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση αντιυπερτασικών παραγόντων και τακτικό έλεγχο των επιπέδων της ΑΠ⁹⁹.

Στις υπερτασικές κρίσεις που συνοδεύουν στεφανιαία σύνδρομα, οι ενδοφλέβιοι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες, όπως η νιτρογλυκερίνη ή το νιτροπρωσσικό είχαν παλαιότερα προταθεί ως τα φάρμακα εκλογής^{2,48}. Παρ' όλα αυτά, η νικαρδιπίνη, η οποία διαστέλλει εκλεκτικά τις εγκεφαλικές και στεφανιαίες αρτηρίες^{49,50}, και η κλεβιδιπίνη η οποία προστατεύει έναντι της βλάβης από ισχαιμία-επαναιμάτωση⁶⁴, μπορούν να αποτελέσουν εξίσου επιτυχείς εναλλακτικές επιλογές. Σε ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και ο συνδυασμός με β-αποκλειστής (λαβηταλόλη, εσμολόλη) που μειώνουν περαιτέρω την ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα και έτσι την κατανάλωση οξυγόνου^{2,41,48}. Ενδείκνυνται επίσης και οι προσπάθειες διατήρησης του μυοκαρδιακού ιστού και διάνοιξης της αποφραγμένης στεφανιαίας αρτηρίας (μέσω αγγειοπλαστικής, θρομβόλυσης ή ανοιχτής χειρουργικής επέμβασης). Ο στόχος της ΑΠ στις κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ισχαιμίας-εμφράγματος, είναι εκείνος ο οποίος εξασφαλίζει την καλύτερη αιμάτωση του μυοκαρδίου¹³. Επί οξείας αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας/πνευμονικού οιδήματος, η άμεση μείωση του μεταφορτίου με έναν αγγειοδιασταλτικό παράγοντα όπως είναι η νιτρογλυκερίνη, η νιτροπρωσίδα ή η φενολδοπάμη αποτελεί τον στόχο της θεραπείας. Στις καταστάσεις αυτές παραδοσιακά, η αγωγή συνδυάζεται με διουρητικά της αγκύλης και αΜΕΑ. Ουσίες που προκαλούν αντανταστική ταχυκαρδία (διαζοξιδίη, υδραλαζίνη) ή μειώνουν την καρδιακή συσταλτικότητα (β-αποκλειστής) θα πρέπει να αποφεύγονται με την εξαίρεση της διαστολικής δυσλειτουργίας, όπου οι β-αποκλειστής μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμοι^{2,13,41,48}. Οι ασθενείς με αορτικό διαχωρισμό αντιμετωπίζονται με διαφορετικό τρόπο. Η ΑΠ θα πρέπει να ελαττωθεί ταχέως με τιμή ΣΑΠ <120 mmHg ή ακόμα <100 mmHg εάν είναι ανεκτή^{100,101}. Ο συνδυασμός ενός β-αποκλειστή με έναν αγγειοδιασταλτικό παράγοντα προτείνεται για την αποτελεσματική μείωση της ΑΠ, της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής συσταλτικότητας με τον

στόχο να ελαττωθεί το stress στο αορτικό τοίχωμα^{2,13,48,100,101}. Η φαρμακευτική θεραπεία είναι μια προσωρινή γέφυρα πριν την οριστική χειρουργική αποκατάσταση η οποία θα πρέπει να προγραμματιστεί άμεσα, αν και η μακροπρόθεσμη φαρμακευτική θεραπεία χωρίς τη χειρουργική διόρθωση του διαχωρισμού μπορεί να είναι περισσότερο κατάλληλη σε μερικούς ασθενείς.

Οι κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης που επιπλέκουν νεφραγγειακή νόσο, οξεία σπειραματονεφρίτιδα ή αυτοάνοσα αγγειακά νοσήματα συχνά συνοδεύονται από επιπλέον επιδείνωση της εναπομένουσας νεφρικής λειτουργίας όταν η ΑΠ μειωθεί. Η φενολδοπάμη θα πρέπει να προτιμάται σε αυτές τις καταστάσεις λόγω της απουσίας τοξικών προϊόντων και ευεργετικών αγγειοδιασταλτικών επιδράσεων⁵⁵. Η νικαρδιπίνη, η λαβηταλόλη ή η κλεβιδιπίνη αποτελούν εναλλακτικές λύσεις. Τα διουρητικά της αγκύλης θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν σε περίπτωση συστηματικής υπερφόρτωσης από υγρά^{7,13,41}. Οι αποκλειστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης αντενδείκνυνται γενικά στις καταστάσεις αυτές εξαιτίας του κινδύνου επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, με εξαίρεση τη νεφρική κρίση σκληροδέρματος όπου οι αΜΕΑ (καπτοπρίλη) παρουσιάζονται ως τα φάρμακα εκλογής⁴⁰. Δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν ασχοληθεί ειδικά με το θέμα της ταχύτητας ή το μέγεθος της μείωσης της ΑΠ ή τα συγκεκριμένα οφέλη των επιλεγμένων παραγόντων όσον αφορά στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας σε αυτές τις περιπτώσεις.

Οι κατεπείγουσες καταστάσεις υπέρτασης που οφείλονται στην υπερέκκριση κατεχολαμινών (φαινοχρωμοκύττωμα, δηλητηρίαση από κοκαΐνη κ.ά.) αντιμετωπίζονται καλύτερα με την ενδοφλέβια χορήγηση ενός α-αποκλειστή (φεντολαμίνη), με τον β-αποκλειστή να προστίθεται αργότερα και μόνο εάν είναι απαραίτητο¹⁰². Η χρήση β-αποκλειστή ως μονοθεραπεία ή πριν την έναρξη του α-αποκλειστή σε αυτές τις περιπτώσεις είναι επικίνδυνη εξαιτίας α-αδρενεργικής διέγερσης που θα ακολουθούσε^{2,13,103}. Τα διουρητικά θα πρέπει γενικά να αποφεύγονται, διότι οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως υποογκαιμικοί. Πολλοί ασθενείς με σοβαρή υπέρταση εξαιτίας της ξαφνικής διακοπής των αντιυπερτασικών παραγόντων (π.χ. κλονιδίνη) υφίστανται εύκολη διαχείριση με την εκ νέου χορήγηση αυτών των φαρμάκων. Οι υπερτασικές κρίσεις στην περιεγχειρητική

περίοδο μπορούν να αντιμετωπιστούν με εσμολόλη, λαβηταλόλη, ουραδιπύλη, νικαρδιπίνη, φενολδοπάμη, νιτρογλυκερίνη και κλεβιδιπίνη λαμβάνοντας υπόψη το είδος της χειρουργικής επέμβασης και την κατάσταση του ασθενούς^{2,48,104,105}. Οι υπερτασικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να υφίστανται προσεκτικότερη διαχείριση. Η υδραλαζίνη θεωρούνταν παλαιότερα ως το φάρμακο εκλογής λόγω της βελτίωσης της αιμάτωσης στη μήτρα που παρείχε. Παρ' όλα αυτά, δεδομένα από κλινικές μελέτες που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της υδραλαζίνης σε σχέση με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, συσχετίζουν την πρώτη με αυξημένο κίνδυνο υπότασης της εγκύου και ανωμαλιών στην καρδιακή συχνότητα του εμβρύου⁸². Συνεπώς η υδραλαζίνη θα πρέπει να αποφεύγεται στη θεραπεία της προ-εκλαμψίας και της εκλαμψίας, ενώ παράγοντες όπως η λαβηταλόλη ή η ουραδιπύλη θα πρέπει να προτιμώνται⁸². Η από του στόματος θεραπεία με μεθυλντόπα, με τη μακράς δράσης νιφεδιπίνη και το μαγνήσιο μπορεί να είναι επίσης χρήσιμη. Φάρμακα με κίνδυνο τερατογένεσης (π.χ. νιτροπρωσσικό, αΜΕΑ, αναστολείς του υποδοχέα ρενίνης) γενικά αντενδείκνυνται^{13,41,106}.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΕΙΓΟΥΣΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (HYPERTENSIVE URGENCIES)

Παρά το γεγονός ότι οι επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης είναι σχετικά συνήθεις, απουσιάζουν ποιοτικές μελέτες όσον αφορά στην αξία του διεξοδικού διαγνωστικού ελέγχου για τη βλάβη οργάνων-στόχων, την ανάγκη νοσηλείας, τον τύπο της θεραπείας και τη βέλτιστη παρακολούθηση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αυξημένη ΑΠ⁹. Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοορτής, η οποία περιελάμβανε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζονται σε επείγουσα κατάσταση υπέρτασης (ΑΠ > 180/110 mmHg) στο εξωτερικό ιατρείο σε ένα μεγάλο σύστημα υγείας στις ΗΠΑ, έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν σταλεί στο σπίτι συγκριτικά με όσους παραπέμφθηκαν στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών είχαν τον ίδιο χαμηλό κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (0,9%) και την ίδια πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμιοστικής αρτηριακής υπέρτασης (65% vs 67%) σε διάστημα 6 μηνών¹⁰⁷.

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς βλάβη οργάνου-στόχου δεν υπάρχει αποδεδειγμένο όφελος από την ταχεία πτώση της ΑΠ. Αντίθετα, η ραγδαία πτώση της ΑΠ μπορεί να είναι περισσότερο

επιβλαβής². Έτσι, οι περισσότεροι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η μείωση της ΑΠ θα πρέπει να γίνεται με χαμηλότερο ρυθμό από εκείνον στην κατεπείγουσα υπέρταση^{3,4,13}. Τυπικά αυτό μπορεί να επιτευχθεί σε διάστημα αρκετών ωρών στο τμήμα των επειγόντων ή στη βραχεία νοσηλεία με από του στόματος χορήγηση φαρμάκων, χωρίς εισαγωγή του ασθενούς^{1-4,13,40}. Πιο αναλυτικά, δεν έχει βρεθεί όφελος από την ταχεία μείωση της ΑΠ. Στην πραγματικότητα, δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα στη βιβλιογραφία που να υποστηρίζουν ότι η μείωση της ΑΠ ακόμα και με αργό ρυθμό θα ωφελήσει τον άρρωστο^{13,108}. Έτσι, το πιο σημαντικό σημείο στην κατάσταση αυτή δεν είναι η αποτελεσματική ελάττωση της ΑΠ, αλλά η εξασφάλιση της κατάλληλης παρακολούθησης (συνήθως εντός μερικών ημερών) σε ένα Εξωτερικό Ιατρείο ή Ειδικό Τμήμα Υπέρτασης^{1,13}. Μια συχνή μορφή με την οποία παρουσιάζεται η σοβαρή υπέρταση είναι εκείνου του ασυμπτωματικού ασθενούς που παραπονιέται για ένα ασαφές ενόχλημα, με κλινική εξέταση δίχως ευρήματα και σταθερά (αν όχι φυσιολογικά) εργαστηριακά αποτελέσματα. Οι ασθενείς αυτοί απαιτούν από του στόματος αγωγή και προγραμματισμό επόμενου ραντεβού για παρακολούθηση εντός ολίγων ημερών¹⁰⁸. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να γίνει προσπάθεια ώστε να εξασφαλιστεί ο επανέλεγχος του ασθενούς^{3,4}, καθώς πρόσφατες μελέτες συνηγορούν στο ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς δεν λαμβάνουν φάρμακα ή οδηγίες στο τμήμα επειγόντων περιστατικών όπως παραδοσιακά συνιστάται στη βιβλιογραφία και οι πάροχοι υγείας συχνά υπερεκτιμούν τη συχνότητα των παραπομπών αυτών των ασθενών σε τακτική παρακολούθηση εξωτερικών ιατρείων, με αποτέλεσμα να τίθεται εν αμφιβόλω η επιτυχημένη μακροχρόνια ρύθμισή τους⁹.

Το φάρμακο εκλογής για την επείγουσα κατάσταση υπέρτασης θα πρέπει να είναι αποτελεσματικό, σχετικά ταχείας δράσης και απίθανο να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπόταση ή διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Από αυτήν την άποψη οι επιλογές για τις επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης είναι προς το παρόν περιοσότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες για τις κατεπείγουσες καταστάσεις, καθώς σχεδόν όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα ελαττώνουν αποτελεσματικά και ταχέως την ΑΠ. Η καπτοπρίλη, η κλονιδίνη, η λαβηταλόλη και άλλοι σύντομης δράσης

αντιυπερτασικοί παράγοντες (Πίνακας 3) έχουν χρησιμοποιηθεί γι' αυτό το πρόβλημα^{1-4,13}. Η βραχείας δράσης νιφεδιπίνη ήταν επίσης μια πολύ συχνή φαρμακευτική επιλογή στο παρελθόν για τις επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης, αλλά η μείωση της ΑΠ που προκαλούσε ήταν απρόβλεπτη και είχε επανειλημμένα αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι προκαλεί υποτασικά επεισόδια με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου μετά την απομάκρυνση από το τμήμα των επειγόντων περιστατικών¹⁰⁹. Έτσι, η χρήση της στις επείγουσες καταστάσεις θα πρέπει να αποφεύγεται. Μία εξαίρεση στον παραπάνω κανόνα είναι πιθανόν οι έγκυες ασθενείς με οξεία αύξηση της ΑΠ, στις οποίες η από του στόματος χορήγηση νιφεδιπίνης έδειξε σε τυχαίοποιημένες μελέτες ότι μειώνει την ΑΠ ταχύτερα σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση λαβηταλόλης, χωρίς μάλιστα προβληματισμούς για την ασφάλεια¹¹⁰. Κανένας από τους από του στόματος παράγοντες του Πίνακα 3 δεν φαίνεται να έχει μείζον πλεονέκτημα έναντι των άλλων και όλοι είναι αποτελεσματικοί στους περισσότερους ασθενείς. Η κλινική παρακολούθηση είναι σκόπιμη για όλους τους ασθενείς κατά τις πρώτες ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου για να αποφευχθεί η υπερβολική πώση της ΑΠ και τα σχετικά προβλήματα από την υπόταση της πρώτης δόσης.

Η από του στόματος καπτοπρίλη είναι ένα συχνό φάρμακο στις επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης το οποίο χορηγείται σε δόσεις των 12,5-25 mg. Οι αΜΕΑ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή διότι μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την ήδη υπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με κρίσιμη στένωση της νεφρικής αρτηρίας^{2,12}. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η υπογλώσσια καπτοπρίλη είχε μια πιο έντονη επίδραση στη μείωση της ΑΠ συγκριτικά με την από του στόματος καπτοπρίλη στα 10-λεπτά και 30 λεπτά, αλλά παρόμοια στα 60 λεπτά μετά τη χορήγηση¹¹¹. Η από του στόματος κλονιδίνη 0,1-0,2 mg είναι ένας ακόμη αποτελεσματικός βραχείας δράσης παράγοντας. Ωστόσο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε μη συνεπείς ασθενείς λόγω του κινδύνου της επανεμφάνισης υπέρτασης με την απομάκρυνση της κλονιδίνης. Η λαβηταλόλη συνδυάζει τις δράσεις του α- και β-αποκλεισμού με αποτελεσματική και ταχεία ελάττωση της ΑΠ. Στους ασθενείς που προη-

γουμένως είχαν αντιμετωπιστεί με β-αποκλειστές και εμφάνισαν αύξηση της ΑΠ μετά από ξαφνική απομάκρυνση του φαρμάκου, η επαναχορήγηση του αρχικού παράγοντα είναι συνήθως αρκετή για τη μείωση και πάλι της ΑΠ. Η φουροσεμίδα μπορεί να μειώσει την ΑΠ αποτελεσματικά στην περίπτωση της επείγουσας υπερτασικής κατάστασης και μπορεί να είναι εξαιρετικά χρήσιμη σε ασθενείς με υπερφόρτωση από υγρά, αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος μείωσης του όγκου σε ασθενείς ευογκαιμικούς ή υποογκαιμικούς. Επίσης η φουροσεμίδα δεν θα πρέπει να θεωρείται φάρμακο για μακροχρόνια αντιμετώπιση της υπέρτασης^{2-4,40}. Ορισμένοι μακράς δράσης αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, όπως είναι η ισραδιπίνη, η νικαρδιπίνη ή η φελοδιπίνη μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν, καθώς η δράση τους ξεκινά σχετικά άμεσα². Οι δόσεις των παραπάνω φαρμάκων μπορεί να ποικίλλουν από αυτές που αναγράφονται στον Πίνακα 3, για παράδειγμα, υψηλότερες δόσεις ή συνδυασμός 2 φαρμάκων μπορεί να είναι απαραίτητος για τους υπερτασικούς ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία και διέκοψαν στη συνέχεια την αγωγή τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξείως αυξημένη τιμή ΑΠ, θα πρέπει πριν την έναρξη της θεραπείας να αποσαφηνιστεί εάν πρόκειται για επείγουσα ή κατεπείγουσα κατάσταση υπέρτασης, από την απουσία ή την παρουσία βλάβης σε όργανα-στόχους. Οι ασθενείς σε κατεπείγουσα κατάσταση υπέρτασης απαιτούν άμεση ελάττωση της ΑΠ μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκων υπό στενή παρακολούθηση σε ΜΕΘ ή ΜΑΦ. Αντίθετα, η χρήση από του στόματος χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων με σχετικά ταχεία έναρξη δράσης ώστε σταδιακά να ελαττωθεί η ΑΠ αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση στις επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης. Επί του παρόντος, διάφοροι ενδοφλέβιοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι για τη θεραπεία της κατεπείγουσας κατάστασης υπέρτασης. Ωστόσο, η επιλογή του κατάλληλου κατά περίπτωση εξαρτάται από τον συνδυασμό του είδους της βλάβης στα όργανα-στόχους που συνοδεύει την υπέρταση και της κλινικής εμπειρίας του θεράποντος ιατρού. Πρόσφατα δεδομένα επισημαίνουν την ανάγκη για μείωση της χρήσης των παλαιότερων παραγόντων όπως είναι το νιτροπρωσσικό

νάτριο, λόγω της σοβαρής τοξικότητας και της αύξησης της θνησιμότητας, καθώς και τα συγκριτικά πλεονεκτήματα των νεότερων παραγόντων, όπως είναι η νικαρδιπίνη, η φενολδοπάμη και η κλιβεδιπίνη. Η μελλοντική έρευνα στον τομέα αυτό αναμένεται να εξετάσει περαιτέρω τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των διαθέσιμων παραγόντων σε διάφορες κλινικές περιπτώσεις υπερτασικών κρίσεων προς όφελος των ασθενών μας.

SUMMARY

Piperidou AA, Loutradis Ch, Sarafidis PA

Hypertensive urgencies and emergencies: from pathophysiology to treatment

Arterial Hypertension 2017; 26: 26-47.

Hypertensive crises are categorized as hypertensive emergencies and urgencies depending on the presence of acute target-organ damage; the former are potentially life-threatening medical conditions, requiring urgent treatment under close monitoring. Although several short-acting intravenous antihypertensive agents are approved for this purpose, until recently little evidence from proper trials on the relative merits of different therapies was available. This article discusses the pathophysiology, epidemiology, and diagnostic approach of hypertensive crises and provides an extensive overview of established and emerging pharmacologic agents for the treatment of patients with hypertensive emergencies and urgencies.

Key-words: hypertensive emergencies, hypertensive urgencies, treatment, nicardipine, clevidipine.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
2. Agabiti-Rosei E, Salvetti M, Farsang C. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *J Hypertens* 2006; 24: 2482-5.
3. Vidt DG. Hypertensive crises: emergencies and urgencies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 520-5.
4. Flanigan JS, Vitberg D. Hypertensive emergency and severe hypertension: what to treat, who to treat, and how to treat. *MedClinNorth Am* 2006; 90: 439-51.
5. Varon J. The diagnosis and treatment of hypertensive crises. *Postgrad Med* 2009; 121: 5-13.
6. Padilla Ramos A, Varon J. Current and newer agents for

- hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 450.
7. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411-7.
 8. Elliott WJ. Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 587-92.
 9. Wolf SJ, Lo B, Shih RD, Smith MD, Fesmire FM, American College of Emergency Physicians Clinical Policies C. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients in the emergency department with asymptomatic elevated blood pressure. *Ann Emerg Med* 2013; 62: 59-68.
 10. Keith NM, Wagener HP, Kernohan JW. The syndrome of malignant hypertension. *ArchInternMed* 1928; 41: 141-53.
 11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *JHypertens* 2007; 25: 1105-87.
 12. Kaplan NM. Hypertensive Crises. In: Kaplan NM, ed. *Clinical Hypertension*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2006: 311-24.
 13. Elliott WJ. Clinical features in the management of selected hypertensive emergencies. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 316-25.
 14. Tisdale JE, Huang MB, Borzak S. Risk factors for hypertensive crisis: importance of out-patient blood pressure control. *Fam Pract* 2004; 21: 420-4.
 15. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973; 1: 507-10.
 16. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. *Hypertension* 2004; 44: 595-601.
 17. Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 10-5.
 18. Wallach R, Karp RB, Reves JG, Oparil S, Smith LR, James TN. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980; 46: 559-65.
 19. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 569-80.
 20. Bagrov AY, Shapiro JI, Fedorova OV. Endogenous cardiotoxic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 9-38.
 21. Schoner W, Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides and their mechanisms of action. *AmJCardiovascDrugs* 2007; 7: 173-89.
 22. Fedorova OV, Tapilskaya NI, Bzhelyansky AM, et al. Interaction of Digibind with endogenous cardiotoxic steroids from preeclamptic placentae. *J Hypertens* 2010; 28: 361-6.
 23. van den Born BJ, van der Hoeven NV, Groot E, et al. Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 862-6.
 24. van den Born BJ, Lowenberg EC, van der Hoeven NV, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens* 2011; 29: 922-7.
 25. Nonaka K, Ubara Y, Sumida K, et al. Clinical and pathological evaluation of hypertensive emergency-related nephropathy. *Intern Med* 2013; 52: 45-53.
 26. Kaplan NM. Hypertensive crises. In: Kaplan NM, Victor RG, eds. *Kaplan's Clinical Hypertension*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014: 315-335.
 27. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Hobl EL, Mayr FB, Jilma B. Decreased renal function in hypertensive emergencies. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 427-31.
 28. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, Makris T, Papademetriou V. Hypertension crisis. *Blood Press* 2010; 19: 328-36.
 29. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996; 27: 144-7.
 30. Martin JF, Higashiyama E, Garcia E, Luizon MR, Cipullo JP. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 131-6; 25-30.
 31. Katz JN, Gore JM, Amin A, et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. *Am Heart J* 2009; 158: 599-606 e1.
 32. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009; 22: 1199-204.
 33. Shea S, Misra D, Ehrlich MH, Field L, Francis CK. Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in an inner-city minority population. *N Engl J Med* 1992; 327: 776-81.
 34. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-8.
 35. Saguner AM, Dur S, Perrig M, et al. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens* 2010; 23: 775-80.
 36. Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health* 1988; 78: 636-40.
 37. Leiba A, Cohen-Arazi O, Mendel L, Holtzman EJ, Grossman E. Incidence, aetiology and mortality secondary to hypertensive emergencies in a large-scale referral centre in Israel (1991-2010). *J Hum Hypertens* 2016; 30: 498-502.
 38. Amraoui F, Bos S, Vogt L, van den Born BJ. Long-term renal outcome in patients with malignant hypertension: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 71.
 39. Sung JF, Harris-Hooker S, Alema-Mensah E, Mayberry R. Is there a difference in hypertensive claim rates among Medicaid recipients? *EthnDis* 1997; 7: 19-26.

40. Sarafidis P, Bakris GL. Evaluation and treatment of hypertensive urgencies and emergencies. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2010: 445-50.
41. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest* 2007; 131: 1949-62.
42. Meggs WJ. Nifedipine for hypertensive emergencies. *JAMA* 1997; 277: 787; author reply 90-1.
43. Messerli FH, Eslava DJ. Treatment of hypertensive emergencies: blood pressure cosmetics or outcome evidence? *J Hum Hypertens* 2008; 22: 585-6.
44. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB, Stroke Council of the American Heart A, American Stroke A. 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: 916-23.
45. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 937-45.
46. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 596-607.
47. Halpern NA, Sladen RN, Goldberg JS, et al. Nicardipine infusion for postoperative hypertension after surgery of the head and neck. *Crit Care Med* 1990; 18: 950-5.
48. Feldstein C. Management of hypertensive crises. *Am J Ther* 2007; 14: 135-9.
49. Lambert CR, Hill JA, Nichols WW, Feldman RL, Pepine CJ. Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. *Am J Cardiol* 1985; 55: 652-6.
50. Vincent JL, Berlot G, Preiser JC, Engelman E, Dereume JP, Khan RJ. Intravenous nicardipine in the treatment of postoperative arterial hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 160-4.
51. Peacock WF, Hilleman DE, Levy PD, Rhoney DH, Varon J. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 981-93.
52. Freiermuth CE, Chandra A, Peacock WF, Site I. Characteristics of patients that do not initially respond to intravenous antihypertensives in the emergency department: subanalysis of the CLUE trial. *West J Emerg Med* 2015; 16: 276-83.
53. Bodmann KF, Troster S, Clemens R, Schuster HP. Hemodynamic profile of intravenous fenoldopam in patients with hypertensive crisis. *Clin Investig* 1993; 72: 60-4.
54. Tumlin JA, Dunbar LM, Oparil S, et al. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 653-62.
55. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam: a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1548-57.
56. Shusterman NH, Elliott WJ, White WB. Fenoldopam, but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients with impaired renal function. *Am J Med* 1993; 95: 161-8.
57. Elliott WJ, Weber RR, Nelson KS, et al. Renal and hemodynamic effects of intravenous fenoldopam versus nitroprusside in severe hypertension. *Circulation* 1990; 81: 970-7.
58. Pilmer BL, Green JA, Panacek EA, et al. Fenoldopam mesylate versus sodium nitroprusside in the acute management of severe systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 549-53.
59. Espina IM, Varon J. Clevidipine: a state-of-the-art antihypertensive drug under the scope. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 387-93.
60. Bergese SD, Puente EG. Clevidipine butyrate: a promising new drug for the management of acute hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 281-95.
61. Prlesi L, Cheng-Lai A. Clevidipine: a novel ultra-short-acting calcium antagonist. *Cardiol Rev* 2009; 17: 147-52.
62. Ericsson H, Fakt C, Jolin-Mellgard A, et al. Clinical and pharmacokinetic results with a new ultrashort-acting calcium antagonist, clevidipine, following gradually increasing intravenous doses to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 531-8.
63. Stephens CT, Jandhyala BS. Effects of fenoldopam, a dopamine D-1 agonist, and clevidipine, a calcium channel antagonist, in acute renal failure in anesthetized rats. *Clin Exp Hypertens* 2002; 24: 301-13.
64. Segawa D, Sjoquist PO, Wang QD, Gonon A, Ryden L. Time-dependent cardioprotection with calcium antagonism and experimental studies with clevidipine in ischemic-reperfused pig hearts: part II. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 339-45.
65. Levy JH, Mancao MY, Gitter R, et al. Clevidipine effectively and rapidly controls blood pressure preoperatively in cardiac surgery patients: the results of the randomized, placebo-controlled efficacy study of clevidipine assessing its preoperative antihypertensive effect in cardiac surgery-1. *Anesth Analg* 2007; 105: 918-25, table of contents.
66. Pollack CV, Varon J, Garrison NA, Ebrahimi R, Dunbar L, Peacock WF. Clevidipine, an Intravenous Dihydropyridine Calcium Channel Blocker, Is Safe and Effective for the Treatment of Patients With Acute Severe Hypertension. *Ann Emerg Med* 2008; 53: 329-38.
67. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, et al. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2008; 107: 1110-21.
68. Lund-Johansen P. Pharmacology of combined alpha-beta-blockade. II. Haemodynamic effects of labetalol. *Drugs* 1984; 28 Suppl 2: 35-50.
69. Pearce CJ, Wallin JD. Labetalol and other agents that block both alpha- and beta-adrenergic receptors. *Cleve Clin J Med* 1994; 61: 59-69.
70. Olsen KS, Svendsen LB, Larsen FS, Paulson OB. Effect of labetalol on cerebral blood flow, oxygen metabolism and autoregulation in healthy humans. *Br J Anaesth* 1995; 75: 51-4.
71. Gray RJ. Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short-acting beta-adrenergic blocker. *Chest* 1988; 93: 398-403.

72. Lowenthal DT, Porter RS, Saris SD, Bies CM, Slegowski MB, Staudacher A. Clinical pharmacology, pharmacodynamics and interactions with esmolol. *Am J Cardiol* 1985; 56: 14F-8F.
73. Balser JR, Martinez EA, Winters BD, et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89: 1052-9.
74. Smerling A, Gersony WM. Esmolol for severe hypertension following repair of aortic coarctation. *Crit Care Med* 1990; 18: 1288-90.
75. Muzzi DA, Black S, Losasso TJ, Cucchiara RF. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg* 1990; 70: 68-71.
76. Mooss AN, Hilleman DE, Mohiuddin SM, Hunter CB. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *An- nPharmacother* 1994; 28: 701-3.
77. Griswold WR, Reznik V, Mendoza SA. Nitroprusside-induced intracranial hypertension. *JAMA* 1981; 246: 2679-80.
78. Kondo T, Brock M, Bach H. Effect of intra-arterial sodium nitroprusside on intracranial pressure and cerebral autoregulation. *Jpn Heart J* 1984; 25: 231-7.
79. Cohn JN, Franciosa JA, Francis GS, et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1129-35.
80. Bussmann WD, Kenedi P, von Mengden HJ, Nast HP, Rachor N. Comparison of nitroglycerin with nifedipine in patients with hypertensive crisis or severe hypertension. *Clin Investig* 1992; 70: 1085-8.
81. Ludden TM, Shepherd AM, McNay JL, Lin MS. Hydralazine kinetics in hypertensive patients after intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 736-42.
82. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *BrJ Clin Pharmacol* 2011; 72: 394-401.
83. Huysmans FT, Thien T, Koene RA. Acute treatment of hypertension with slow infusion of diazoxide. *Arch Intern Med* 1983; 143: 882-4.
84. Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998; 56: 929-55.
85. Brogden RN, Sorkin EM. Isradipine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of mild to moderate hypertension. *Drugs* 1995; 49: 618-49.
86. Maharaj B, Khedun SM, Moodley J, Madhanpall N, van der Byl K. Intravenous isradipine in the management of severe hypertension in pregnant and nonpregnant patients. A pilot study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 61S-3S.
87. Hiremath JS, Patki SA, Kinikar SJ, Tulpule MR. Sodium nitroprusside in hypertensive emergencies. *J Assoc Physicians India* 1986; 34: 716-7.
88. Noviaty I, Uzun G, Qureshi AI. Drug evaluation of clevidipine for acute hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 2519-29.
89. Semplicini A, Maresca A, Boscolo G, et al. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003; 163: 211-6.
90. Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000; 31: 1250-5.
91. Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 236-46.
92. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.
93. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377: 741-50.
94. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655-711.
95. Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, Akbar MS, Uzen G, Frankel MR. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 1999; 27: 480-5.
96. Qureshi AI, Harris-Lane P, Kirmani JF, et al. Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. *Crit Care Med* 2006; 34: 1975-80.
97. Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al. 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). *Stroke* 2010; 41: 307-12.
98. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355-65.
99. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 2032-60.
100. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest* 2002; 122: 311-28.
101. Estrera AL, Miller CC, 3rd, Safi HJ, et al. Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection. *Circulation* 2006; 114: 1384-9.
102. Hollander JE, Carter WA, Hoffman RS. Use of phenolamine for cocaine-induced myocardial ischemia. *NEnglJMed* 1992; 327: 361.

103. Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1267-72.
104. Haas CE, LeBlanc JM. Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1661-73; quiz 74-5.
105. Cheung AT. Exploring an optimum intra/postoperative management strategy for acute hypertension in the cardiac surgery patient. *J Card Surg* 2006; 21 Suppl 1: S8-S14.
106. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
107. Patel KK, Young L, Howell EH, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 981-8.
108. Zeller KR, Von Kuhnert L, Matthews C. Rapid reduction of severe asymptomatic hypertension. A prospective, controlled trial. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2186-9.
109. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996; 276: 1328-31.
110. Shekhar S, Sharma C, Thakur S, Verma S. Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1057-63.
111. Kaya A, Tatlisu MA, Kaplan Kaya T, et al. Sublingual vs. Oral Captopril in Hypertensive Crisis. *J Emerg Med* 2016; 50: 108-15.