

Хипертонична енцефалопатия

Д-р Любомир Бауренски

Национална кардиологична болница

Резюме

Хипертонията е с широко разпространение по света. Около 1% от хипертониците имат хипертонични кризи по време на своя живот. Хипертоничната енцефалопатия е клинична манифестация на хипертоничните кризи (hypertensive emergency), характеризиращи се с преходна неврологична симптоматика (главоболие, зрителни нарушения, гърчове, променен ментален статус и фокален неврологичен дефицит) в хода на остро силно повишение на артериалното налягане. При това състояние може да настъпи срив на церебралната авторегулация, водещ до повишен пермеабилитет на ендотела, отлагане на фибрин и вазогенен оток с характерна локализация в окципиталната област. Клиничните симптоми и аномалиите, изобразяващи се на ЯМР, са типично обратими при навременно и правилно лечение.

Увод

Артериалната хипертония (АХ) е широко разпространено заболяване с увеличаваща се в световен мащаб честота и представлява глобален здравен и социален проблем, тъй като доказано се асоциира с повишена заболеваемост и смъртност¹⁻⁴. Все още значителен брой хипертоници са с нелекувано или неконтролирано високо артериално налягане (АН), което ги поставя в повишен риск от развитие на сърдечни, неврологични и други усложнения и спешни състояния⁵. Около 1% от пациентите с хипертония получават хипертонична криза (ХК) през живота си^{6, 7}. С течение на времето лицата с недобре лекувано и лошо контролирано кръвно налягане (КН) са заплашени от органни увреждания (ОУ) и са по-податливи на резки покачвания на налягането, което може да доведе до остра органна дисфункция⁶. Хипертоничната енцефалопатия (ХЕ) е едно от най-сериозните остри усложнения на хипертонията, засягащо мозъка. ХЕ е спешно състояние на неврологична дисфункция в хода на ХК. Касае се за церебрални симптоми, типично реверзибилни, причинени от внезапно остро екстремно повишение на КН. ХЕ може да се появи при еклампсия, остър нефрит,

но най-честа причина е хипертонична криза при есенциална хипертония. Симптомите включват главоболие, тревожност, гагене, повръщане, нарушения в съзнанието, гърчове, ретинални хеморагии и едем на папилата. Фокалните мозъчни лезии могат да се асоциират със специфични неврологични симптоми. Влошеното мозъчно състояние може да доведе до кома и смърт при неадекватно лечение. Налага се спешна терапия с медикаменти, които понижават КН. Клиничните симптоми са обичайно обратими при правилно и навременно лечение. При оценката на пациента с енцефалопатия е от основно значение да се изключат други системни увреждания и мозъчно-съдови събития, които имат сходни клинични симптоми.

Исторически преглед

Терминът „хипертонична енцефалопатия“ за първи път е въведен през 1928 г. от Oppenheimer и Fishberg. Те описват случай на пациент с остър нефрит, тежка хипертония и церебрални симптоми⁸. Преди това Volhard и Fahr през 1914 г. използват термина „малигнена хипертония“, след

като забелязват, че много пациенти с тежка хипертония имат фундоскопски промени, като ретинопатия и папиледема, в комбинация с бъбречна недостатъчност. Те дефинират малигнената хипертония като силно повишено АН с белези на остро органно увреждане (ОУ)⁹. Keith и Wagener разширяват дефиницията на малигнената хипертония, като отбелязват, че бъбречната дисфункция не е задължителна. Те също така използват термина „акцелерирана хипертония“, дефинирана като силно повишено КН с ретинални ексудати и хеморагии, без едем на папилата¹⁰. Определената „малигнена“ хипертония и „акцелерирана“ хипертония до голяма степен днес са заместени от обобщаващия термин ‘хипертонична криза’ (ХК), който може да включва спешно състояние (hypertensive emergency) и неотложно състояние (hypertensive urgency)^{6, 7, 11-16}. Hypertensive emergency се характеризира със силно повишено АН (обикновено >180/120 mmHg), усложнено с данни за заплашващи или прогресивни таргетни ОУ. Изисква се бързо понижаване на КН в рамките на минути до часове. Hypertensive urgency представлява остро силно повишено КН без прогресивни ОУ. Препоръчва се намаляване на КН в следващите 24–48 часа. Диастолното АН типично е >120 mmHg и в двата случая^{4, 11}. В миналото терминът „ХЕ“ е прилаган за широк кръг от неврологични проблеми при хипертоници, като главоболие, световъртеж, мозъчен кръвоизлив и транзиторни исхемични атаки. Напоследък обаче този термин е стеснен до клинични състояния, предизвикани от повишено АН, които могат да отзвучат след редукция на КН.

Епидемиология

Смята се, че около 1% от хипертониците преживяват ХК през живота си^{6, 7}. Болшинството от тях са с есенциална хипертония, но и лицата с вторична хипертония често имат лабилно КН, което ги поставя в риск от ХК. Друга група лица в риск от ХК и респективно – ХЕ, са тези, които рязко спират антихипертензивната си терапия, особено централнодействащи медикаменти като клонидин¹². Пациентите с ХК често са млади, от мъжки пол, по-често от черната раса и с нисък социално-икономически статус¹⁷. Ретроспективно проучване на 200 пациенти с малигнена хипертония от 60-те–80-те години на миналия век съобщава за 2-годишна преживяемост на 50–80%¹⁸. По нови проучвания докладват 5-годишна преживяемост за 74% и 10-годишна преживяемост за близо 70%^{19, 20}. Общо взето ХЕ се наблюдава рядко дори и сред хипертониците. Различни източници съоб-

щават за различна честота на това състояние от 0.5 до 15% от пациентите с малигнена хипертония^{21, 22}. В сравнително голямо обсервационно проучване от Италия²¹ ХК представляват 25% от 1634 пациенти, посетили спешно отделение по повод на някакво спешно или неотложно състояние. Почти 1/4 от тях имат органна дисфункция, от която: неврологичен дефицит – 21%, а ХЕ – 16%. Ретроспективно проучване на 452 лица от Бразилия с ХК, явяващи се в спешно отделение, съобщава подобни резултати²³. С развитието на методите за откриване и лечение на АХ ХЕ става по-рядка.

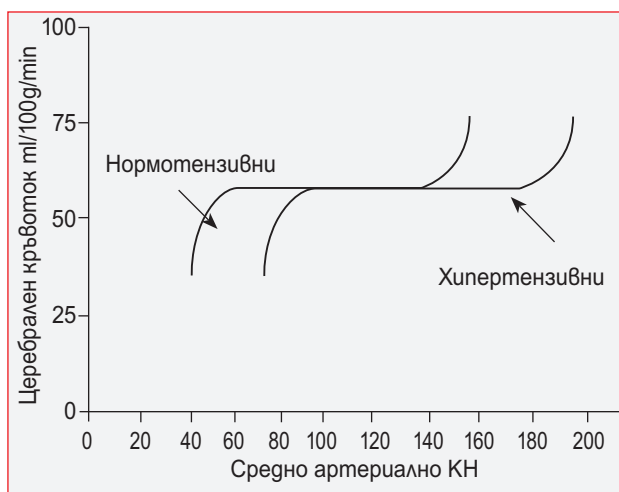
Патофизиология

Механизмът на възникване на ХЕ не е напълно изяснен. Клиничните манифестации на заболяването се дължат на повишена церебрална перфузия поради загуба на целостта на кръвно-мозъчната бариера, която води до ексудация на течност в мозъка. Церебралното перфузионно налягане (ЦПН) е разликата между средното АН и интракраниалното налягане или централното венозно налягане, ако последното е по-високо²⁴. Мозъчната авторегулация е вътрешно свойство на мозъчното кръвообращение да поддържа относително постоянен церебрален кръвоток (ЦКТ) при широки граници на ЦПН чрез промяна в резистентността на прекапилярните артериоли^{24, 25}. Долните и горните граници на авторегулация при нормотензивни лица се явяват при средно АН от 50–60 и 150–160 mmHg съответно. Мозъчносъдовото съпротивление се понижава или повишава при промени в средното ЦПН и по този начин ЦКТ остава постоянен, а кръвно-мозъчната бариера – интактна. Промяната в резистентността е резултат на вазоконстрикция и вазодилатация на мозъчните артериоли²⁶. При пациенти с хронична хипертония церебралната авторегулация постепенно се измества към по-високи налягания, т.е. надясно, като адаптация към хронично повишено то системно КН²⁷.

Този адаптативен механизъм е особено изразен при ХК, при която остро покачване на АН надвишава индивидуалните церебрални авторегулаторни граници, което води до хидростатично пропускане през капиллярите в централната нервна система (ЦНС). Симптоми на церебрална исхемия се появяват при сигнификантно по-високи стойности на средното АН при хипертензивни пациенти. Нормотониците могат да развият ОУ при остро повишаване на диастолното АН (ДАН), дори и при стойности 100 mmHg, докато лицата с хронична хипертония обикновено не развиват

ОУ докато ДАН не достигне 130 mmHg⁶. На фиг. 1 е представена кривата на церебралната авторегулация при нормотоници и лица с АХ²⁸. Пациентите с хронично повишено КН може да имат структурен и функционален адаптативен отговор, изразяващ се в стеснение на лумена, и артериална хипертрофия, което повишава мозъчно-съдовото съпротивление. Този механизъм предпазва капилярното легло от остро покачване на КН²⁹. Мозъкът обаче остава вулнерабилен към ниски налягания³⁰. При някои пациенти може да настъпят сериозни исхемични мозъчни увреждания при рязко спадане на АН до нормални стойности.

Патофизиологичните механизми на ХЕ се дебатират отдавна, но въпреки технологичния напредък все още няма достатъчно яснота в сложната патогенеза. В острата фаза най-общо е налице неуспех (отпадане) на церебралната авторегулация при много високи налягания³¹. Съществуват две основни теории. Според едната хипотеза свръхрегулация или спазъм на мозъчните съдове в отговор на остро повишение на КН води до понижен ЦКТ, исхемия, развитие на интрацеребрална тромбоза и цитотоксичен оток³². Другата теория предполага феномен на срив на авторегулацията, при който форсираната съдова дилатация води до хидростатичен едем³³. Повечето съвременни данни подкрепят последната хипотеза³⁴. Разбирането на патофизиологията на ХЕ е от съществено значение, когато се обсъжда лечението в острата фаза. Ако ХЕ се дължи на свръхрегулация на мозъчното кръвообращение, водеща до исхемия и цитотоксичен едем, острата терапия би трябвало да се насочи към повишение на системното КН за поддържане на ЦПН и предотвратяване на по-нататъшна исхемия^{35, 36}. Обратното, при срив



Фиг. 1. Авторегулация на мозъчното кръвообращение при нормотензивни и хипертензивни лица (По Strandgaard S, Paulson O. Cerebral autoregulation. *Stroke*, 1984;709:413-6)

на перфузията остро лечение се насочва към релативна регулация на КН³⁵.

Етиология

Най-честата причина за ХЕ е рязко остро повишение на КН при пациенти с хронична хипертония. Други състояния, които предразполагат към повишени стойности на АН и могат да предизвикат същите клинични ситуации, включват: хронични ренопаренхимни заболявания, остър гломерулонефрит, реновазална хипертония, спиране на антихипертензивни агенти (напр. клонидин), енцефалит и менингит, феохромоцитом, ренин-секретиращи тумори, лечение със симпатикомиметични агенти (кокаин, амфетамини, фенциклдин, LSD), еклампсия и прееклампсия, мозъчна травма, мозъчен инфаркт, съдови колагенни заболявания, васкулити, автономна хиперактивност, прием на храни, съдържащи тирамин, или трициклични антидепресанти в комбинация с MAO-инхибитори.

Клинични прояви

ХЕ е спешно хипертензивно състояние, дължащо се на срив на горната граница на церебралната авторегулация. Клинично се представя с внезапно начало на неврологични симптоми в хода на остро силно повишено КН³⁷. Симптомите на ХЕ типично започват 12–48 часа след внезапно и трайно значително повишение на налягането с прогресия в следващите 24–48 часа. Най-честите неврологични симптоми са главоболие и зрителни смущения. Обикновено първата манифестация е силно главоболие. Главоболието обикновено е с предна локализация и с постоянен характер. Пациентът става неспокоен. Промени в съзнанието могат да се появят няколко часа по-късно и да включват раздразнение, объркване, разстройства в паметта, сънливост и ступор. Ако състоянието не се лекува, неврологичната симптоматика може да се влоши и да прогресира до кома. Други прояви на ХЕ включват гадене, повръщане, гърчове и фокален неврологичен дефицит (хемипарези, афазия)^{22, 37}. Зрителните смущения (замъглено виждане, фокални дефекти, цветна слепота, кортикална слепота) са честы. Причината за индуцирането на ХЕ е повече скоростта на покачване на АН, отколкото абсолютните стойности³⁷.

Въпреки че болшинството от пациентите с ХЕ имат данни за един тип ОУ, понякога има белези на друга органна дисфункция²¹. Фундоскопското изследване често, но не винаги, установява ретинални ексудати, хеморагии и едем на папилата^{13, 38}. Освен

това пациентите може да имат и други симптоми на ОУ, като например сърдечно-съдови симптоми на аортна дисекция, конгестивна сърдечна недостатъчност, ангина, сърцебиене, аритмии, хематурия, остра бъбречна недостатъчност. Ако не се лекува адекватно, ХЕ може да доведе до мозъчен кръвоизлив, кома и смърт. При правилно лечение обаче обикновено състоянието е напълно обратимо²¹.

Физикален преглед

Пълен и задълбочен неврологичен и офталмологичен (фундоскопичен) преглед е от съществено значение при оценката на пациентите. При офталмоскопия ретинални промени от IV ст. се асоциират с ХЕ, включително папиледем, хеморагии, ексудати и петна памук-вълна³⁹. Въпреки че папиледемът е по-тежка находка, обикновено няма по-лоша прогностична стойност от хеморагиите и ексудатите сами по себе си¹⁸. Неврологичният преглед разкрива транзиторни и мигриращи неврологични фокални или нефокални дефицити, като нистагъм, слабост, променен ментален статус – от объркване до кома.

Изследвания за други ОУ

Сърдечно-съдовият преглед, освен измерване на КН и на сърдечна честота, е насочен към откриване на симптоми като галопен ритъм, шиен венозен застои, белодробен оток, шумова находка, периферни отоци, абдоминални пулсации, отслабени периферни пулсации. Търсят се белези на белодробно заболяване (хрипове, белодробен едем), симптоми на остра бъбречна недостатъчност, съдови заболявания.

Лабораторни изследвания

ХЕ е диагноза на изключване на други потенциални причини за симптоматиката. Оценката включва определяне на размера на хипертоничното увреждане и изключване на интракраниален процес. Лабораторните изследвания, които се препоръчват, са: пълна кръвна картина (изключване на микроангиопатична хемолитична анемия), урина, ниво на уреята и креатинина в кръвта (доказване на нефропатия), сърдечни ензими за изключване на миокардна исхемия, при необходимост – токсикологично изследване на урина при съмнение за индуцирана от лекарства хипертензивна енцефалопатия.

Инструментални изследвания

Електрокардиограмата и рентгенографията на гръден кош са рутинни изследвания за оценка

на миокардна исхемия и вероятни усложнения на ХЕ, включително аспирация по повод на променено ментално състояние. Графията на гръдния кош също така може да установи други състояния, като остър белодробен оток и аортна дисекция.

Електроенцефалографията при нарушено съзнание показва липса на алфа-вълни. При пациенти със зрителни нарушения се откриват бавни алфа-вълни в окципиталната област.

Компютърна томография или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на мозъка са ключови изследвания за изключване на мозъчен инсулт, хеморагия или интракраниален процес. В случаите на ХЕ ЯМР типично показва лезии (мозъчен едем) предимно в субкортикалното бяло вещество с предилекция към постериорните циркулаторни области, като окципитален лоб, церебелум и мозъчен ствол^{38, 40}. Лезиите може да бъдат симетрични или асиметрични и могат да бъдат напълно обратими при подходящо лечение на КН^{34, 35, 40}. Обикновено се използва терминът „синдром на постериорна реверзиблена енцефалопатия“ (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES)^{34, 41-43}. Засягането предимно на окципиталните дялове се обяснява с оскъдната симпатикова инервация на постериорната циркулация, което я прави по-податлива на вазодилататорни отговори⁴⁴. Въпреки бързото клинично възстановяване, понякога находката на ЯМР може да персистира до няколко седмици⁴⁵.

Диференциална диагноза

ХЕ е диагноза на изключване, така че трябва да се имат предвид други потенциално животозастрашаващи причини при пациенти с неврологичен дефицит. Диференциалната диагноза включва: остро мозъчно усложнение, остър тромботичен инсулт, мозъчна емболия, енцефалит, интракраниална хеморагия, субдурален хематом.

Лечение

Подход при лечението. Общи съображения

ХК традиционно се делят на неотложни (urgencies) и спешни (emergencies). Общоприето е АН при hypertensive urgencies да се понижава постепенно за 24–48 часа с перорални медикаменти в неинтензивни отделения, но всички пациенти с hypertensive emergencies трябва да се лекуват с интравенозни агенти в интензивни единици, често с инвазивно мониториране на КН^{7, 13, 14, 46}. Препоръчат се инфузии с бързодействащи и лесно титри-

ращи се медикаменти, а интрамускулно и сублингвално приложение трябва да се избягва⁴⁷⁻⁴⁹. При пациенти без хипертония церебралната авторегулация запазва релативно константен ЦКТ при САН 60–90 mmHg. При пациенти с хронична хипертония авторегулацията се измества нагоре и надясно, за да поддържа относително постоянен ЦКТ при високи нива на систолното АН (САН). За да се предотврати церебрална хипоперфузия и исхемия, бързото понижаване на АН трябва да се избягва^{4, 11, 12, 47}. Когато се започне терапия, е важно да се вземе под внимание базисното КН, за да се избегне ексцесивната редуция на налягането и да се предотврати церебрална исхемия. Обикновено е безопасно да се понижи САН с 25% и да се намали ДАН до 100–110 mmHg. Препоръчително е редуциране на диастолното АН с 10–15% за 30–60 мин. и САН с 25% за 8 часа, ако САН е било над 150 mmHg изходно^{24, 48}. Ако се появи влошаване на неврологичния статус по време на понижението на КН, лечението трябва да се спре⁴⁸. Може да се има предвид също така обемна ресусцитация със соливи разтвори, тъй като много от пациентите с ХЕ са дехидратирани⁴⁸.

Мониторирание на пациента

Тъй като ХЕ е спешно състояние (hypertensive emergency), е необходимо строго мониториране на пациентите в острия период в интензивно отделение, за да се следят стойностите на КН, адекватното титриране на фармакологичните агенти и органната функция. От съществено значение е рутинно извършване на неврологична преценка за белези на влошаване на състоянието поради неадекватно лечение, оценка на прогресията на неврологичното увреждане. Трябва да се лекува бързо и ефективно тежката хипертония, за да се предотврати прогресията към кома и смърт. Желателно е КН да се мониторира инвазивно. Ако инвазивното мониториране е невъзможно да се осъществи веднага, се започва алтернативна терапия с медикаменти, които не изискват строго мониториране. Трябва да се внимава за екстремна редуция на КН и за потенциални компликации от това^{12, 47, 50}. Влошаването на клиничния статус въпреки терапията изисква бързи по-нататъшни изследвания за други възможни етиологии или преценка на лечението на ХЕ⁶.

Фармакологична терапия

Фармакологичните агенти, използвани за лечение на ХЕ, би трябвало да имат малко или никакви странични ефекти върху ЦНС. Някои антихипертензивни агенти не се препоръчват при лечението

на ХЕ. Централнодействащите клонидин и метилдопа би трябвало да се избягват. Сублингвалният нифедипин може да причини внезапно неконтролирано спадане на КН до 5–10 минути след прием, което да предизвика мозъчна исхемия, особено при по-възрастни пациенти, по-чувствителни към бързата редуция на налягането^{48, 51}. Нитроглицеринът е мощен венодилататор и може да причини хипотония с рефлексна тахикардия. Освен това медикаментът намалява преднатоварването и сърдечния дебит, което може да влоши церебралната перфузия⁴⁸. Хидралазинът е вазодилататор, който при парентерално приложение може да преципитира непредсказуем пад на АН, продължаващ до 12 часа⁵². Натриевият нитропрусиd – артериален и венозен дилататор, може теоретично да повиши вътречерепното налягане (ВЧН) и да понижи ЦКТ, макар че тези ефекти се оспорват⁵³. Освен това нитропрусиdът съдържа големи количества цианид, който се метаболизира до тиоцианат, за чието адекватно отстраняване е необходима интактна чернодробна и бъбречна функция. Цианидната интоксикация може да доведе до енцефалопатия, гърчове, необратим фокален неврологичен дефицит, кома, сърдечен арест и смърт⁵⁴. Диазоксидът също се избягва поради намаление на ЦКТ.

Според повечето автори предпочитаните антихипертензивни медикаменти за начално лечение на КН при ХЕ са лабеталол, никардипин, есмолол и фенолдопам поради техния благоприятен хемодинамичен и относително безопасен профил^{14, 15, 24, 55, 56}.

Лабеталол е комбиниран селективен алфа-адренергичен и неселективен бета-адренергичен блокер с алфа към бета-блокиращо отношение 1:7⁵⁷. Редуцира системното съдово съпротивление (следнатоварването) без да намалява церебралния, коронарния и реналния кръвоток^{57, 58}. За разлика от селективните бета-блокери, лабеталол няма негативен инотропен ефект⁵⁷. Лабеталол е доказано ефективен за начално лечение на ХК, респ. ХЕ, особено когато се прилага в интравенозни болусни инжекции. Осигурява контролирана редуция на КН до предварително определени цели. Има бързо начало на действие (до 5 минути) с пик на ефекта след 5–15 минути и продължителност 2–6 часа⁵⁸. Първоначалната болусна доза е 5–20 mg, последвана от повторни дози от 20–80 mg на 10–15-минутни интервали до обща доза от 300 mg, докато се постигне терапевтичния прицел на КН. Като алтернатива след първоначалната натоварваща доза може да се започне инфузия от 0.5–2 mg/min и титриране до достигане на таргетните стойности на КН. След достигане на прицела на налягането може да се спре инжекционното лечение, като

голямата продължителност на действие улеснява конверсията към ефективна перорална терапия. Най-честите странични действия от лечението са хипотония, сърдечен блок, световъртеж, гадене, повръщане, парестезии, изтръпване, бронхоспазъм. Лабеталолът може да се прилага при остра коронарна исхемия, но трябва да се избягва при лица с астма, ХОББ, систолна СН, брадикардия или AV блок над I ст. Може да се използва при спешни хипертензивни състояния при бременни (пreekламписия и еклампсия)⁵⁹, тъй като пасажът му през плацентарната бариера е минимален⁵⁷. Медикаментът е ефективен и добре толериран при всички степени на хипертония и спешни хипертензивни състояния, но е от особено значение при специални субгрупи, като пациенти от черната раса, в напреднала възраст и с ренална хипертония¹².

Никардипин е второ поколение дихидропиридинов калциев антагонист⁶⁰ с висока съдова селективност и изразена дилататорна активност по отношение на мозъчните съдове, който доказано редуцира мозъчната исхемия. Никардипин повишава ударния обем и коронарния кръвоток и има благоприятен ефект върху миокардния кислороден баланс⁶¹. Това качество е от полза при лечение на пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и систолна сърдечна недостатъчност (СН). Също така се смята за подходящ избор при терапия на пreekламписия/екламписия. Може да се прилага в интравенозна инфузия и се титрира лесно. Началото на действие е след 5 до 15 минути, а продължителността – 4–6 часа. Началната доза е 5 mg/h, с повишаване на скоростта на инфузията с 2.5 mg/h на всеки 5 минути до максимум 15 mg/h до достигане на желаното КН^{56, 62}. Наблюдава се отлична корелация между плазмената концентрация на медикамента и дозозависимия отговор на КН⁶³. Освен това е установено, че дозирването на никардипин не зависи от телното на пациента. Страничните ефекти, които може да се наблюдават при лечението с никардипин, са главоболие, световъртеж, гадене, отоци, флъш, локален флебит. Възможна е поява на умерена тахикардия и повишение на миокардните кислородни нужди, което ограничава приложението му при тежка коронарна исхемия.

Есмолол е кардиоселективен бета-адренергичен рецепторен блокер с почти моментално начало на действие (до 1–2 минути), много кратък полуживот (приблизително 9 минути) и продължителност на действие 10–30 минути^{64, 65}. Краткият полуживот се дължи на бърза хидролиза от еритроцитни естерази и по този начин метабо-

лизмът на медикамента не зависи от реналната и хепаталната функция⁶⁵. Тези фармакологични и динамични качества на есмолола го правят бета-блокер на избор и почти идеален агент за лечение на спешни критични състояния като суправентрикуларни аритмии, постоперативна хипертония и хипертонични кризи. Безопасен е също така при ИБС. Специални индикации са аортна дисекация, миокарден инфаркт, тиреотоксикоза. Може да се прилага като болус или постоянна инфузия. Препоръчваната болусна доза е 0.5–1.0 mg/kg/min, която може да се повтори след 5 минути. Като алтернатива може да се прилага в постоянна инфузия, като се започне със скорост на инфузията 25–100 mg/kg/min и повишаване на дозата при необходимост до максимум 300 mg/kg/min. Поради кратката продължителност на действие, главните странични ефекти като брадикардия и ексцесивна хипотония, дължащи се на негативно хронотропно и инотропно действие, бързо претърпяват обратно развитие чрез забавяне или спиране на инфузията. При хипертонични кризи есмолол често трябва да се комбинира с вазодилататор за постигане на оптимален контрол на КН. Противопоказан е при брадиаритмии и СН⁶⁵.

Фенолдопам е интравенозен селективен допамин-1-рецепторен агонист, който предизвиква системна вазодилатация, особено в реналната циркулация⁶⁶. Той не се свързва с допамин-2-рецепторите или с бета-адренергичните рецептори и няма алфа-адренергични агонистични свойства, но е алфа-антагонист. Не преминава през кръвно-мозъчната бариера, няма ефект върху ЦНС и токсични метаболити. Неактивните метаболити се елиминират предимно с урината. Не е необходима корекция на дозата при бъбречна и чернодробна дисфункция. Фенолдопам е уникален сред парентералните антихипертензивни агенти, тъй като медицира периферна вазодилатация чрез въздействие върху периферните допамин-1-рецептори. От особено значение е свойството му да предизвиква ренална артериална вазодилатация чрез активиране на допаминовите рецептори в проксималните и дисталните тубули (10 пъти по-силно от допамина) и да инхибира натриевата реабсорбция, като по този начин стимулира натриуреза и диуреза⁶⁶. Фенолдопам понижава КН чрез стимулиране на периферна артериална вазодилатация, с малък или никакъв ефект върху преднатоварването. В клинични проучвания фенолдопам е бил еднакво ефективен с нитропрусид за лечение на хипертонични кризи, но с много по-добра поносимост^{14, 67, 68}. Фенолдопамът подобрява креатининовия клирънс, диурезата и натриевата ек-

скреция при пациенти с тежка хипертония както с нормална, така и с влошена бъбречна функция, като е особено полезен при нарушена ренална функция⁶⁹. Началото на действие е до 5 минути с максимален отговор, който се постига до 15 минути.^{70, 71} Продължителността на действие е 30–60 минути без рибангд хипертония след прекъсване на инфузията. Метаболизира се бързо и екстензивно чрез конюгация в черния гроб, без участие на P 450-цитохромния комплекс. След начална доза от 0.1 µg/kg/min дозата може да се титрира на всеки 15 минути в зависимост от отговора на КН. Демонстрира се дозозависимо понижаване на КН при инфузия в границите от 0.03–0.3 µg/kg/min⁷². Страничните действия, които могат да се наблюдават при лечение с препарата, са загене, главоболие, флъш, рефлексна тахикардия, хипокалиемия, повишаване на очното налягане, което е дозозависимо. Противопоказан е при пациенти с глаукома. Страничните ефекти са леки, обикновено – главоболие⁶⁶.

Хидралазин е директен артериоларен вазодилатор със слаб или никакъв ефект върху венозната циркулация. Понижаването на КН често се придружава от рефлексна симпатикова стимулация с повишение на сърдечната честота, повишени кислородни нужди на миокарда, натриево и водно задръжка. Затова хидралазинът трябва да се избягва при пациенти с ИБС или аортна дисекция, освен ако не се комбинира с бета-блокери. Приложението му също така се асоциира с повишено интракраниално налягане. Въпреки че хидралазинът има бързо начално действие в рамките на 5–15 минути, може да се получи непредвидимо и често рязко спадане на КН, което може да продължи до 12 часа. По тази причина отговорът на налягането трудно може да се титрира и затова не е подходящ при хипертонични кризи. Наблюдават се множество неблагоприятни странични ефекти като тахикардия, флъш, главоболие, повръщане, засилване на ангиозните пристъпи при ИБС. Употребата на хидралазин днес е ограничена почти само за повишено АН при бременни жени с прееклампсия. Традиционно, поради ограничено преминаване през утеро-плацентарната бариера и данни за подобряване на утеринния кръвоток⁷³, хидралазинът е медикамент на избор за прееклампсия и еклампсия. Доза от 5–10 mg венозна болусна инжекция може да бъде ефективна и при необходимост може да бъде повторена.

Натриевият нитропрусиd се смята от мнозина за най-ефективния парентерален медикамент за лечение на повечето хипертензивни спешни състояния, тъй като е ефикасен артериален и венозен вазодилатор, понижаваш както преднатоварва-

нето, така и следнатоварването. Има изключително бързо начало на действие (в рамките на секунди) и продължителност 1–2 минути с плазмен полуживот от 3–4 минути. Рязкото спиране на инфузията води до почти моментално покачване на КН и възвръщане до прединфузионните стойности след 1–10 мин^{74, 75}. Въпреки че нитропрусиd има почти идеален фармакокинетичен и фармакодинамичен профил за лечение на хипертонични кризи, той има и много ограничения. Препаратът е чувствителен на светлина и изисква специално съхранение, за да се предпази от разграждане. Може да се наложи интраартериално мониториране за профилактика на ексцесивно спадане на КН. Церебралният кръвоток може да се понижи дозозависимо и има експериментални и клинични доказателства, които показват повишение на интракраниалното налягане⁵³. Нещо повече, при пациенти с ИБС значителната редукция на следнатоварването може да намали коронарния кръвоток (коронарен steal феномен). Най-голямото ограничение за продължително приложение на нитропрусиd е риска от развитие на фатална цианидна или тиоцианатна интоксикация. Медикаментът съдържа 44% цианид като тегло, който се освобождава неензимно по дозозависим начин от нитропрусида. Цианидът след това се метаболизира в черния гроб чрез реакция, която изисква тиосулфат, за да се получи тиоцианат, който е 100 пъти по-малко токсичен от цианида и се излъчва главно през бъбреците. Отстраняването на цианида изисква бионаличност на тиосулфат и адекватна чернодробна и бъбречна функция⁷⁶. В резултат на цианидната интоксикация са докладвани усложнения като кома, енцефалопатия, конвулсии, необясним сърдечен арест и необратими неврологични аномалии⁷⁷. Наличните методи за мониториране на цианидната токсичност са нечувствителни и не широко достъпни, а клиничните манифестации на цианидната интоксикация често се изявяват твърде късно, за да се започне ефективно лечение⁷⁸. Данните показват, че инфузия от 4 µg/kg/min само за 2–3 часа може да доведе до токсични цианидни нива⁷⁸. Поради опасността от потенциално фатална токсичност с нитропрусиd, медикаментът трябва да се прилага само когато другите парентерални антихипертензивни агенти не са на разположение. Тъй като рискът от развитие на фатална интоксикация се повишава при по-високи дози (>2 µg/kg/min), по-продължителна инфузия (>24–48 часа) и при бъбречна и чернодробна недостатъчност, лечението трябва да бъде възможно най-кратко с възможно най-ниската доза (не трябва да превишава 2 µg/kg/min) и да се дава при

Агент	Дозиране	Начало/продължителност на действие	Преимущества	Недостатъци
Есмолол	500 µg/kg i.v. болус или 25–300 µg/kg/min инфузия	120 секунди/18–30 минути	Кратко действие Метаболизъм чрез еритроцитите	Брадиаритмия, СН
Лабеталол	5–20 mg i.v. болус на всеки 15 минути до 2 mg/min инфузия	2–5 минути/4–6 часа	Поддържа сърдечния дебит и ЦКТ	Брадикардия Бронхоспазъм
Никардин	5–15 mg/h i.v. инфузия	5–15 минути/4–6 часа	Церебрална вазодилатация, ↓ церебрална исхемия	Рефлекторна тахикардия
Фенолдопам	0.1–0.3 mg/kg/min инфузия	4–5 минути/10–15 мин	Без ефект върху ЦНС и токсични метаболити	Главоболие Тахикардия
Хидралазин	10–20 mg i.v. болус	10 минути/>1 часа	Безопасен при бременност	Непресказуемо понижаване на КН, тахикардия
Натриев нитропрусиd	0.25–10 µg/kg/min i.v. инфузия	Веднага/2–3 минути	Незабавно начало	Възможно на повишение ВЧН, цианидна токсичност

Табл. 1. Антихипертензивни агенти, използвани за лечение при ХЕ
 I.v. – интравенозно, ЦНС – централна нервна система, ЦКТ – церебрален кръвоток,
 СН – сърдечна недостатъчност, ВЧН – вътречерепно налягане

нормална чернодробна и ренална функция. Ако се използват дози между 4 и 10 µg/kg/min, трябва да се приложи инфузия на тиосулфат, за да се профилактира натрупването на цианид⁷⁶. Поради тези странични действия, свързани с приложението на натриевия нитропрусиd, този препарат трябва да се избягва, ако са налице други агенти. Противопоказан е при бременност.

Основните медикаментите за венозно приложение при ХК и ХЕ с тяхната клинична характеристика (дозировка, фармакокинетика, индикации и странични действия) са представени в табл. 1.

След постигане на оптимален контрол на КН с първоначалната терапия и отзвучаване на неврологичната симптоматика, може да се започнат орални агенти, докато венозните постепенно се намаляват и спират⁴⁷. Дълготрайният прицел на КН е <140/90 mmHg. Болшинството пациенти изискват два или повече антихипертензивни медикамента от различни класове, за да се достигнат прицелните стойности⁴.

По-нататъшно проследяване и обучение на пациента

Тъй като АХ е хроничен проблем, е необходимо редовно проследяване и преоценка на състоянието на пациента. Адекватният контрол на хипертония е от съществено значение за предотвратяване на прогресията на ОУ, сърдечно-съдовите и мозъчните събития и за влошаване на когнитивната функция. Усилията трябва да се насочат към фокусиране върху индивидуалните цели за всеки пациент и строго придържане към терапията.

Да се обясняват ефектите на неконтролираната хипертония, рисковете и усложненията. Пациентите да бъдат насърчавани за промяна на поведението към по-здравословен начин на живот, включително спиране на тютюнопушенето, редукция на теглото, здравословна диета, ограничаване на алкохолната консумация и засилване на физическата активност⁴.

Книгопис

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-1053.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 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). *J Hypertens.* 2007;25:1105-1187.
- Mancia G, Fagard R, et al. 2013 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). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.