

# Hipertenzivna kriza

---

**Vrhovec, Borna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:980978>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Borna Vrhovec**

# **Hipertenzivna kriza**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur u Kliničkoj jedinici za hitnu i opću internu medicinu pod vodstvom prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016..

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

5HT - 5-hidroksitriptamin

ACEI - Inhibitori angiotenzinskog konvertirajućeg enzima

AOCO - Akutno oštećenje ciljnih organa

DA - Dopamin

DKT - Dijastolički krvni tlak

ESC - Europsko udruženje za kardiologiju (eng. *European Society of Cardiology*)

ESH - Europsko udruženje za hipertenziju (eng. *European Society of Hypertension*)

GRA - Aldosteranizam koji odgovara na glukokortikoide (glucocorticoid remediable aldosteronism)

ISH - Izolirana sistolička hipertenzija

KT - Krvni tlak

KV - Kardiovaskularni

PRA - Plazmatska reninska aktivnost

SKT - Sistolički krvni tlak

# SADRŽAJ

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 1. SAŽETAK                                                   |    |
| 2. SUMMARY                                                   |    |
| 3. UVOD.....                                                 | 1  |
| 3.1. DEFINICIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....                 | 1  |
| 3.2. ETIOPATOGENEZA POVIŠENOG KRVNOG TLAKA.....              | 2  |
| 4. EPIDEMIOLOGIJA.....                                       | 5  |
| 5. ETIOLOGIJA.....                                           | 7  |
| 6. PATOFIZIOLOGIJA.....                                      | 8  |
| 7. KLINIČKA OBILJEŽJA.....                                   | 10 |
| 7.1. AKUTNI NEUROLOŠKI SINDROMI.....                         | 12 |
| 7.2. ISHEMIJA MIOKARDA.....                                  | 13 |
| 7.3. ZATAJENJE LIJEVE KLIJETKE.....                          | 13 |
| 7.4. DISEKCIJA AORTE.....                                    | 14 |
| 7.5. HIPERTENZIVNA RETINOPATIJA.....                         | 14 |
| 7.6. AKUTNA RENALNA INSUFICIJENCIJA.....                     | 15 |
| 8. ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S HIPERTENZIVNOM KRIZOM.....       | 16 |
| 8.1. HIPERTENZIVNA URGENCIJA.....                            | 16 |
| 8.2. HIPERTENZIVNA EMERGENCIJA.....                          | 17 |
| 8.3. LIJKOVI KOJI SE PRIMJENJUJU U HIPERTENZIVNOJ KRIZI..... | 18 |
| 8.3.1. Natrijev nitroprusid.....                             | 18 |
| 8.3.2. Urapidil.....                                         | 19 |
| 8.3.3. Labetalol.....                                        | 20 |
| 8.3.4. Fenoldopam.....                                       | 20 |
| 8.3.5. Esmolol.....                                          | 21 |
| 8.3.6. Nikardipin.....                                       | 22 |
| 8.3.7. Nifedipin, nitroglicerin i hidralazin.....            | 22 |
| 8.4. ODABIR ODGOVARAJUĆE TERAPIJE.....                       | 23 |
| 8.4.1. Akutni neurološki sindromi.....                       | 23 |
| 8.4.2. Ishemija miokarda.....                                | 24 |
| 8.4.3. Akutni Plućni edem.....                               | 24 |
| 8.4.4. Disekcija aorte.....                                  | 24 |
| 8.4.5. Renalna insuficijencija.....                          | 25 |
| 9. ZAKLJUČAK.....                                            | 25 |
| 10. ZAHVALE.....                                             | 26 |
| 11. POPIS LITERATURE.....                                    | 27 |
| 12. ŽIVOTOPIS.....                                           | 33 |

# 1. SAŽETAK

## HIPERTENZIVANA KRIZA

Borna Vrhovec

Hipertenzivna kriza je stanje akutnog i produženog povećanja krvnog tlaka na vrlo visoke vrijednosti. Prema smjernicama ESH/ESC za liječenje hipertenzije iz 2013. razlikuju se pojmovi hipertenzivne emergencije (eng. hypertensive emergency), koja predstavlja stanje hitnoće u hipertenziji s oštećenjem ciljnih organa (end-organ damage), te hipertenzivne urgencije (eng. hypertensive urgency), koji predstavlja stanje izrazito povišenog krvnog tlaka bez oštećenja ciljnih organa. Točno određenih vrijednosti krvnog tlaka, kojima bi se definirala hipertenzivna kriza, nema. Također, vrijednosti krvnog tlaka pri kojima dolazi do hipertenzivne emergencije s oštećenjem ciljnih organa, ovise o individualnoj toleranciji visokih vrijednosti krvnog tlaka. Od velike je važnosti točno prepoznati postoji li navedeno oštećenje ciljnih organa, dakle radi li se o hipertenzivnoj emergenciji ili o hipertenzivnoj urgenciji, jer se pristup u zbrinjavanju bolesnika razlikuje između ta dva entiteta te, unutar skupine emergencija, terapija ovisi o organskom sustavu čija je funkcija oštećena. Pacijenti s hipertenzivnom emergencijom, kao težim od dva oblika krize, zbrinjavaju se u jedinicama intenzivnog liječenja uz parenteralnu primjenu antihipertenzivnih lijekova, što kod pacijenata s hipertenzivnom urgencijom nije potrebno. Glavni cilj liječenja je sniziti vrijednosti krvnog tlaka, no uz oprez, postepeno i do određene granice, da ne bi došlo do daljnje hipoperfuzije i time do progresije oštećenja ciljnih organa. U prevenciji razvoja hipertenzivne krize potrebna je adekvatna kontrola hipertenzije kod bolesnika što se postiže promjenom životnih navika te uz pomoć medikamentozne terapije. Ključan je čimbenik suradljivost pacijenta, redovita kontrola i uzimanje antihipertenzivne terapije.

**Ključne riječi:** arterijska hipertenzija, hipertenzivna kriza, akutno oštećenje ciljnih organa

## 2. SUMMARY

### HYPERTENSIVE CRISIS

Borna Vrhovec

In hypertensive crisis there is an acute and prolonged rise in blood pressure to very high values. According to 2013. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension, there are two different entities in hypertensive crisis, hypertensive emergency which is associated with impending or progressive end-organ damage, and hypertensive urgency, which is defined as isolated large blood pressure elevation without end-organ damage. There are no exact blood pressure values that would define hypertensive crisis. Also, blood pressure values with which hypertensive emergency, including end-organ damage, would develop, depend on each patients own ability to tolerate high values of blood pressure. It is very important to recognize if there is end-organ damage present, so we can differentiate between hypertensive emergency and urgency because there is a considerable difference in treating these hypertensive crisis entities. Also, treatment of hypertensive emergencies depend on the type of end-organ damage present. Patients with hypertensive emergency should be managed in an intensive care unit with antihypertensive drugs given parenterally, which is not necessary in patients with hypertensive urgency. The main treatment goal is to reduce blood pressure values, but this should be done carefully, gradually and to a certain level, so further hypoperfusion and progression of end-organ damage is avoided. Prevention of hypertensive crisis is done by treating pre existing hypertension which is achieved by lifestyle changes and medication therapy. Patient compliance is the key, including regular check-ups and taking the medications exactly as prescribed.

**Keywords:** hypertension, hypertensive crisis, acute end-organ damage

### 3. UVOD

Procjenjuje se da će se 1-2% populacije koja boluje od hipertenzije prezentirati sa akutnim i izraženim porastom krvnog tlaka koji se naziva hipertenzivnom krizom. Hipertenzivna se kriza najčešće definira kao stanje u kojem su vrijednosti sistoličkog tlaka  $>180$  mmHg ili vrijednosti dijastoličkog tlaka  $>120$  mmHg, uz prisutno oštećenje ciljnih organa ili bez njega (1). Hipertenzivna kriza uključuje hipertenzivne emergencije i urgencije (2).

Neredovito uzimanje terapije ili neadekvatna terapija hipertenzije prvog ili drugog stupnja, može dovesti do razvoja hipertenzivne urgencije koja se definira porastom vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka (SKT $>180$  mmHg, ili DKT $>120$  mmHg) bez prisutnosti, ili uz minimalnu razinu, oštećenja ciljnih organa. Navedena se skupina pacijenata javlja sa simptomima glavobolje, dispneje, epistakse ili edema nogu (1).

Hipertenzivna emergencija je definirana izraženim porastom krvnog tlaka  $>220/140$  mmHg te DKT  $>120-130$  mmHg, koji uzrokuje oštećenje ciljnih organa. Premda apsolutne vrijednosti porasta krvnog tlaka nisu kriterij za postavljanje dijagnoze, hipertenzivna emergencija se najčešće viđa kod DKT  $> 120$  mmHg. (1). Hipertenzivna emergencija može dovesti do akutnog infarkta miokarda, hipertenzivne encefalopatije, intrakranijskih krvarenja, disekcija aneurizmi, akutnog bubrežnog zatajenja te plućnog edema zbog zatajenja lijevog ventrikula. Oštećenje organa je najčešće kada je DKT  $> 130$  mmHg osim ako se radi o djetetu ili trudnici. U trudnica se SKT  $> 169$  mmHg ili DKT  $> 109$  mmHg smatra hipertenzivnom emergencijom (1).

#### 3.1. DEFINICIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Za potrebe kliničke prakse, hipertenzija se definira kao razina krvnog tlaka pri kojoj uvođenje terapije dovodi do smanjenja morbiditeta i mortaliteta vezanih uz krvni tlak. Aktualni



kriteriji za definiranje hipertenzije temelje se na prosjeku dva ili više mjerenja krvnog tlaka u sjedećem položaju tijekom 2 ili više posjeta liječniku. Klasifikacija preporučuje kriterije za definiciju normalnih vrijednosti krvnog tlaka, prehipertenzije, hipertenzije (različitih stupnjeva) i izolirane sistoličke hipertenzije koja je česta u starijih. U djece i adolescenata, hipertenzija se definira kao sistolički i/ili dijastolički tlak koji je konstantno >95-e percentile za dob, spol i visinu. Vrijednosti krvnog tlaka između 90-e i 95-e percentile smatraju se prehipertenzijom i indikacija su za započinjanje promjena u stilu života (3).

Smjernice Europskog udruženja za kardiologiju (ESC, eng. *European Society of Cardiology*) te Europskog udruženja za hipertenziju (ESH, eng. *European Society of Hypertension*) za liječenje hipertenzije iz 2013. godine na sljedeći način definiraju različite kategorije krvnog tlaka: optimalan KT < 120/80 mmHg, normalan KT 120-129/80-84 mmHg, visoki normalan KT ili prehipertenzija 130-139/85-89 mmHg, 1. stupanj hipertenzije 140-159/90-99 mmHg, 2. stupanj hipertenzije 160-179/100-109 mmHg, 3. stupanj hipertenzije  $\geq$  180/110 mmHg te izolirana sistolička hipertenzija (ISH)  $\geq$ 140/<90 mmHg (4).

### **3.2. ETIOPATOGENEZA POVIŠENOG KRVNOG TLAKA**

Arterijska hipertenzija je kompleksan sindrom u kojem ne samo što je etiopatogeneza prožeta brojnim međudjelovanjem raznih endogenih i egzogenih čimbenika nego i prisutnost drugih čimbenika kardiovaskularne (KV) opasnosti i oštećenja ciljnih organa dokazanih u trenutku postavljanja dijagnoze određuje tijek bolesti (5).

Bolesnici s arterijskom hipertenzijom klasificiraju se, ovisno o etiologiji, na primarnu ili esencijalnu hipertenziju i na sekundarnu hipertenziju (5). 80-95% bolesnika boluje od primarne ili esencijalne hipertenzije. Preostalih 5-20% predstavljaju bolesnici sa sekundarnom

hipertenzijom kod kojih se može naći specifičan, konkretan mehanizam koji dovodi do visokih razina krvnog tlaka (3).

Primarna je hipertenzija velikim dijelom obiteljska i posljedica je interakcija između okolišnih i genetskih čimbenika. Prevalencija primarne hipertenzije raste s dobi, te su osobe s relativno višim razinama krvnog tlaka u ranijoj životnoj dobi pod povećanim rizikom za kasniji razvoj hipertenzije. Kod većine pacijenata periferni otpor je povećan dok je srčani minutni volumen normalan ili smanjen (3). Više genskih sustava uključeno je u homeostazu zbog važnosti održavanja arterijskog tlaka za sve životne funkcije. Udio u homeostazi arterijskog tlaka, pa tako i u poremećajima, imaju oni geni koji reguliraju reapsorpciju soli i vode u bubrežnim tubulima što upućuje na bubreg kao na jedan od središnjih organa u esencijalnoj hipertenziji, ne samo kao ciljni organ nego i kao pokretač poremećaja. Esencijalna hipertenzija vjerojatno je, u najvećem broju slučajeva, posljedica genski naslijeđene greške u homeostazi soli. Najveći učinak na vrijednosti arterijskog tlaka opažen je i uz polimorfizam gena za angiotenzinogen.

Prisutnost određenog genskog poremećaja jače dolazi do izražaja ako postoji vanjski podražaj. Najveća je pozornost usmjerena unosu kuhinjske soli. No, esencijalna je hipertenzija heterogeni sindrom i nisu svi hipertoničari osjetljivi na sol. Ipak, gotovo 60% bolesnika osjetljivo je na kuhinjsku sol, tj. kod njih smanjenjem unosa soli za 100 mmol (6g NaCl) dolati do sniženja arterijskog tlaka od oko 5 mmHg. Osim unosa soli, danas se zna da na vrijednosti arterijskog tlaka utječe pretilost, prekomjeren unos pića s etanolom, nedovoljna tjelesna aktivnost, vjerojatno nizak unos kalija i kalcija, te stresna stanja svakodnevnog života (5).

Renin-angiotenzinski sustav glavni je regulator metabolizma soli i vode i najvažniji endokrinološki sustav u kontroli arterijskog tlaka (5). Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav doprinosi regulaciji arterijskog tlaka primarno preko vazokonstriktornih svojstava angiotenzina II i svojstva aldosterona da retinira natrij. Tumori koji izlučuju renin su jasan primjer hipertenzije u

ovisnosti o reninu. No povećana aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronske osi nije nepromjenjivo vezana uz hipertenziju. U odgovoru na dijetu sa niskim vrijednostima NaCl-a ili na smanjenje volumena, arterijski tlak i homeostaza volumena biti će održani povećanom aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteronske osi (3).

Uloga autonomnoga živčanog sustava u održavanju arterijskog tlaka odvija se djelovanjem na tonus arteriola te učincima na miokard, a osobito je važna u brznoj regulaciji tlaka. Nema, međutim, dokaza o izravnoj i nezavisnoj ulozi adrenalina ili noradrenalina u etiopatogenezi esencijalne hipertenzije. Njihov je učinak vjerojatno posredan i vjerojatno je riječ o interakciji s drugim hormonskim sustavima. U bolesnika s esencijalnom hipertenzijom uočena je povećana hiperkoagulabilnost, koja je jedan od važnih čimbenika kardiovaskularne opasnosti. Prekomjerna pretilost i inzulinska rezistencija važni su hipertenzinogeni čimbenici koji povećavaju opasnost od kardiovaskularnih komplikacija. Novije spoznaje navode važnost promjena na endotelu krvnih žila, hormonski vrlo bogatom organu u kojem je uz endokrinu prisutna i parakrina i autokrina aktivnost. Poremećana ravnoteža tih sustava dovodi do vazospazma, tromboze, ateroskleroze, ali i restenoze nakon invazivnih zahvata (5).

Vrlo su rijetki hipertoničari kojima se može utvrditi specifičan uzrok povišenog tlaka. Takve bolesnike ipak ne treba zanemariti zbog barem dvaju razloga: (1.) ispravljanje uzroka može izliječiti hipertenziju, (2.) sekundarni oblici pružaju uvid u etiologiju esencijalne hipertenzije. Gotovo svi sekundarni oblici vezani su uz promjene lučenja hormona ili uz otklone bubrežnih funkcija (6). Najčešći oblici sekundarne arterijske hipertenzije su: bubrežna bolest, renovaskularna hipertenzija, primarni aldosteronizam, feokromocitom, Cushingov sindrom, koarktacija aorte, hipertenzija izazvana lijekovima (oralni kontraceptivi na prvom mjestu, zatim nesteroidni antireumatici, simpatomimetici, antiepileptici, trankvilizatori, kofein te alkohol), sindrom apneje u snu, bolesti štitnjače, hiperparatireoidizam (5).

## 4. EPIDEMIOLOGIJA

Procjenjuje se da se u približno 1% pacijenata oboljelih od hipertenzije u tijeku života razvije hipertenzivna kriza (7). Prije pojave antihipertenzivne terapije, ova se komplikacija pojavljivala u 7% hipertoničara (8). Hipertenzija je češća u pripadnika starijih dobnih skupina i češća je u muškaraca nego u žena (9). Epidemiologija hipertenzivne krize razmjerna je distribuciji esencijalne hipertenzije u populaciji tako da je, kao i hipertenzija, češća među Afro-američkom populacijom, te je dva puta češća u muškaraca (10, 11, 12).

Većini pacijenata koji se javljaju u hipertenzivnoj krizi je ranije postavljena dijagnoza hipertenzije, te je mnogima uvedena antihipertenzivna terapija koja je neadekvatno kontrolirala krvni tlak (10, 11, 12). Značajan faktor rizika pri razvoju hipertenzivne emergencije je nepridržavanje propisane antihipertenzivne terapije, te u nekim slučajevima, nedostatak liječnika primarne razine zdravstvene zaštite koji bi skrbio o pacijentu (13). U istraživanju Tumlina i suradnika (14) samo je 51 od 94 pacijenta (54%) koji su primljeni u hitnu službu radi hipertenzivne emergencije, uzeo svoju propisanu antihipertenzivnu terapiju u tjednu koji je prethodio pojavi hipertenzivne emergencije.

Gotovo 3.2% pacijenata primljenih u hitnu službu dolazi zbog hipertenzivne krize. Sa smanjenjem incidencije hipertenzije zbog pojave sve učinkovitije antihipertenzivne terapije, smanjila se i incidencija hipertenzivne krize. Petogodišnje preživljenje pacijenata sa hipertenzivnom krizom je 74% (15). Zampaglione i suradnici u svom su istraživanju procjenjivali prevalenciju hipertenzivne krize na odjelima hitne službe tijekom 12 mjeseci, te frekvenciju oštećenja ciljnih organa unutar prvih 24 sata od pojave krize. 76% pacijenata bilo je u hipertenzivnoj urgenciji, a kod 24% bila je riječ o hipertenzivnoj emergenciji (16). Hipertenzivna kriza je bila češća u pacijenata sa renalnim bolestima, uključujući stenozu renalne arterije i kroničnu bubrežnu bolest (16). U retrospektivnoj studiji provedenoj u Brazilu na simptomatskim

pacijentima koji su se javili na odjel hitne medicine sa DKT > 120 mmHg, hipertenzivna kriza obuhvaćala je 1,7 % od ukupnog broja pacijenata primljenih na hitni odjel, a unutar skupine hipertenzivnih kriza, hipertenzivna urgencija bila je češća od emergencije. (17). Udio pacijenata koji se javljaju sa hipertenzivnom krizom bio je manji nego u studiji provedenoj od strane Zampaglionea i suradnika jer je u ovu studiju uključena mogućnost pseudokrize. U ovoj je studiji, u pacijenata u kojih se sumnjalo na hipertenzivnu krivu, bila visoka učestalost pseudokrize (pacijenti koji se nalaze u izrazito emotivnom stanju ili koji trpe bol). Nadalje, pacijenti u hipertenzivnoj emergenciji bili su stariji i imali su veće vrijednosti DKT-a u usporedbi s onima koji su pripadali skupini hipertenzivnih urgencija. Cerebrovaskularne komplikacije (39% ishemijski i 17% hemoragijski cerebrovaskularni inzult) i akutni plućni edem (25%) bili su najčešća oštećenja ciljnih organa (1).

U godinama kada je bilo teže liječiti hipertenzivnu krizu zbog neadekvatnog monitoringa i nedostatka parenteralne terapije, jednogodišnje preživljenje iznosilo je samo 20%, a petogodišnje 1%. (2). Prije pojave antihipertenzivne terapije, torakolumbalna simpatektomija povećavala je stopu preživljenja na 40% za razdoblje od 6,5 godina. Dolaskom novih antihipertenzivnih lijekova (blokatora na razini ganglija) stope petogodišnjeg preživljenja porasle su na 50-60% 1960-ih godina (18). U zadnja dva desetljeća, sa većim naglaskom stavljenim na kontrolu krvnog tlaka i suradljivost pacijenata u uzimanju terapije, stope desetogodišnjeg preživljenja približile su se 70% (11).

## 5. ETIOLOGIJA

Akutni i izraženi porast krvnog tlaka može se pojaviti kao komplikacija esencijalne ili sekundarne hipertenzije, ili se može javiti idiopatski. Najčešći uzrok hipertenzivne krize je akutna egzacerbacija u sklopu kronične hipertenzije. Jedan od najčešćih faktora koji precipitira nastanak hipertenzivne krize je nesuradljivost bolesnika u redovitom uzimanju terapije; no općenito, 8% pacijenata sa hipertenzivnom emergencijom i 28% sa hipertenzivnom urgencijom, koji se jave na odjel hitne medicine, nisu do tada bili svjesni da boluju od hipertenzije (19).

Drugi uzroci javljanja hipertenzivne krize uključuju sindrom ustezanja od antihipertenzivnih lijekova koji djeluju centralno. U prethodno normotenzivnih osoba, korištenje lijekova poput oralnih kontraceptiva, fenciklidina, inhibitora monoaminooksidaze u kombinaciji s tiraminom ili drugih lijekova poput linezolida, nesteroidnih protuupalnih lijekova te uporaba amfetamina ili kokaina povećava u tih osoba rizik za nastanak hipertenzivne krize. (10). Pacijenti koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze u kombinaciji sa tricikličkim antidepressivima, antihistaminicima ili hranom koja sadrži tiramin, skloniji su hipertenzivnoj krizi. Sindromi ustezanja od lijekova poput klonidina ili beta-blokatora, mogu također precipitirati razvoj hipertenzivne krize (20).

Sekundarni uzroci hipertenzije mogu dovesti do hipertenzivne krize. Oni uključuju bolest renalnog parenhima, renovaskularnu bolest, renalni infarkt, trudnoća (preeklampsija), endokrini poremećaji te poremećaji središnjeg živčanog sustava. Sistemne bolesti u kojima je zahvaćen bubreg, poput sistemnog eritematoznog lupusa, mikroangiopatske hemolitičke anemije (trombotična trombocitopenična purpura, hemolitičko-uremijski sindrom), endokrini poremećaji poput Cushingove bolesti, primarnog aldosteronizma ili feokromocitomam, zatim autonomna hiperaktivnost kod ozljeda ležne moždine ili ozljeda glave te cerebrovaskularni incident poput hemoragije ili ishemijskog moždanog udara mogu dovesti do razvoja hipertenzivne krize (21).

Drugi faktori rizika povezani sa razvojem hipertenzivne krize su manjak učinkovitosti kontrole sistoličkog krvnog tlaka (22), pacijenti koji nisu pod skrbi liječnika obiteljske medicine (13), muški pripadnici crne rase, niži socioekonomski status, pušenje, dijabetes, u jesen i u jutarnjim satima između 6:00 i 12:00 sati (21).

## 6. PATOFIZIOLOGIJA

Svaki poremećaj koji uzrokuje hipertenziju može dovesti do hipertenzivne krize. Razina promjene krvnog tlaka određuje vjerojatnost razvoja akutnog hipertenzivnog sindroma (23). U osoba koje boluju od kronične hipertenzije vjerojatnost razvoja hipertenzivne krize je manja (pri određenim vrijednostima krvnog tlaka) zbog vaskularne adaptacije koja štiti ciljne organe od akutnih promjena u krvnom tlaku. Suprotno tome, u pacijenata koji nisu bolovali od hipertenzije (npr. oni kod kojih se hipertenzija javila u sklopu glomerulonefritisa ili preeklampsije), hipertenzivna kriza može se javiti kod osjetno nižih razina krvnog tlaka (23). Apsolutne vrijednosti krvnog tlaka nisu tako važne kao stopa porasta krvnog tlaka (24, 25, 26). U pacijenata sa dugogodišnjom hipertenzijom, vrijednosti sistoličkog tlaka od 200 mmHg ili rast vrijednosti dijastoličkog tlaka do 150 mmHg može biti vrlo dobro toleriran te ne će doći do razvoja hipertenzivne encefalopatije, dok kod djece ili trudnica encefalopatija može nastati već kada dijastolički tlak dosegne vrijednosti od 100 mmHg (27).

Postoje dvije teorije, tlačna hipoteza i humoralna hipoteza, koje predlažu da, ako dođe do kritičnog disbalansa između faktora tlaka i/ili humoralnih faktora, dolazi do niza patoloških zbivanja koja vode miointimalnoj proliferaciji i fibrinoidnoj nekrozi. (28). Renin-angiotenzinski sustav igra ključnu ulogu u homeostazi krvnog tlaka (29). Porast plazmatske reninske aktivnosti potiče stvaranje angiotenzina II, vazokonstriktora što dovodi do povećanog vaskularnog otpora i višeg krvnog tlaka. U teškoj hipertenziji aktivnost renin-

angiotenzinskog sustava je pojačana; dolazi do porasta razina renina i angiotenzina II što dovodi do viših razina aldosterona, a rezultat je oštećenje endotela krvnih žila što je vidljivo prema fibrinskim ugrušcima u krvnim žilama (30). Predloženi mehanizam govori da visoke vrijednosti krvnog tlaka dovode do velike vaskularne reaktivnosti i kritično visokih razina vazoaktivnih hormona poput noradrenalina, angiotenzina II i vazopresina, što dovodi do natriureze i, posljedično, hipovolemije koja samo dovodi do još većeg porasta vazoaktivnih hormona. Cijeli proces vodi do fibrinoidne nekroze arteriola koja precipitira oštećenje endotela nakon čega slijedi odlaganje trombocita i otpuštanje tromboksana što može dovesti do mikroangiopatske hemolitičke anemije. Dalje dolazi do miointimalne proliferacije/oštećenja čiji je konačni ishod ishemija. U ishemiji dolazi do daljnjeg otpuštanja vazokonstriktivnih hormona koji nastavljaju krug (30). U konačnici dolazi i do elevacije asimetričnog dimetilarginina, inhibitora sintaze dušikovog oksida (31). Asimetrični dimetilarginine mogao bi biti značajan faktor u patogenezi preeklampsije.

Dok je povećani vaskularni otpor medijator hipertenzivne krize, preopterećenje natrijem i višak katekolamina mogu voditi do izražene vazokonstrikcije. Stanja koja primarno uključuju povećanu reapsorpciju natrija u bubrezima, poput primarnog hiperaldosteronizma i genetskih poremećaja kao što su aldosteranizam koji odgovara na glukokortikoide (glucocorticoid remediable aldosteronism – GRA), pseudohiperaldosteronizam i deficijencije 11-hidroksilaze, trebala bi suprimirati stvaranje renina i na taj način ograničiti koncentraciju cirkulirajućeg angiotenzina II. No, ti uvjeti u kojima ima puno natrija mogu u konačnici dovesti do jake vazokonstrikcije preko klasičnih mehanizama autoregulacije te se manifestirati u vidu hipertenzivne krize (32, 33).

Blumenfield i suradnici u svome radu predlažu stratifikaciju hipertenzivne krize na temelju poremećaja koji su uzrokovani, s jedne strane, povišenim razinama plazmatske reninske aktivnosti (PRA)  $\geq 0.65$  ng/mL/h, što se naziva R tipom hipertenzije korigiranom



antihipertenzivima koji suprimiraju renin i angiotenzin II, kao što su ACEI i  $\beta$ -blokatori (R lijekovi), a s druge su strane oblici hipertenzije ovisni o faktorima natrija i volumena pri kojima plazmatska reninska aktivnost nije faktor (PRA  $\leq 0.65$  ng/mL/h). Druga skupina su V tip hipertenzije i odgovaraju na terapiju diureticima, antagonistima aldosterona, blokatorima kalcijevih kanala i  $\alpha$ -blokatorima (V lijekovi) (34).

## 7. KLINIČKA OBILJEŽJA

Hipertenzivna kriza dijeli sve patološke mehanizme i komplikacije oštećenja ciljnih organa sa blažim oblicima hipertenzije (34). Hipertenzivna kriza se može očitovati znakovima i simptomima, no njena manifestacija može biti i tiha, bez ikakvih simptoma. Ne postoji točno određena vrijednost krvnog tlaka pri kojoj bi se hipertenzivna emergencija prezentirala (1). Kliničke manifestacije hipertenzivne krize su povezane sa oštećenjem funkcije ciljnih organa (12). Simptomi koji se javljaju uključuju bol u prsima (ishemija miokarda ili infarkt miokarda), bol u leđima (disekcija aorte), dispneja (plućni edem ili kongestivno zatajenje srca), neurološki simptomi ili promijenjeno stanje svijesti (hipertenzivna encefalopatija) (35). Najčešći znakovi i simptomi kojima se prezentira hipertenzivna urgencija su: glavobolja (22%), epistaksa (17%), gubitak svijesti (10%), psihomotorna agitacija (10%), bol u prsima (9%) i dispneja (9%) (16). Drugi, rjeđi simptomi uključuju aritmije i parestezije. Za razliku od te skupine, pacijenti sa hipertenzivnom emergencijom žale se na bol u prsima (27%), dispneju (22%) i neurološke deficite (21%). Pridruženo oštećenje ciljnih organa uključuje cerebrovaskularni inzult (24.5%), akutni plućni edem (22.5%), hipertenzivnu encefalopatiju (16.3%) i kongestivno zatajenje srca (12.0%) (16). Rjeđe se u pacijenata nađe intrakranijsko krvarenje, akutna disekcija aorte, akutni infarkt miokarda, akutna ozljeda bubrega te eklampsija (15). Oštećenje jednog organa nalazi se u približno 83% pacijenata sa hipertenzivnom

emergencijom. Oštećenje dva organa prisutno je u 14% pacijenata, a multiorgansko oštećenje (>3 organska sustava) se nalazi u približno 3% pacijenata (16).

Pri pregledu pacijenta treba se usredotočiti na ispravno mjerenje krvnog tlaka bilateralno na gornjim udovima, sa narukvicom tlakomjera primjerene veličine, da bi se ispitala mogućnost disekcije aorte. Pulseve je potrebno palpirati i usporediti sa pulsevima na gornjim ekstremitetima, femoralnim pulzacijama te pulsevima na donjim ekstremitetima. Da bi ocijenili stanje volumena potrebna su mjerenja krvnog tlaka u ležećem, sjedećem i stojećem položaju. Karotidne arterije i abdominalne arterije trebalo bi auskultirati u potrazi za šumovima koji bi ukazivali na cerebrovaskularni incident. Opširnija kardiovaskularna obrada je korisna. Povišen tlak u jugularnim venama, treći srčani ton, galop i/ili kreptacije su dokazi o zatajenju srca. Prominentan ili dislociran apikalni impuls ili oštar interskapularni šum mogu ukazivati na koarktaciju aorte. Drugi testovi uključuju fundoskopski pregled pri kojem se traže hemoragije, edem papile ili eksudati (potvrđujući hipertenzivnu emergenciju) i detaljan neurološki pregled za procjenu prisutnosti znakova cerebrovaskularnog infarkta, somnolencije, stupora, gubitka vida, napadaja ili kome. Znakovi hipertenzivne encefalopatije su napadaji, mučnina/povraćanje te bubrežne manifestacije poput oligurije i azotemije (36). Ponekad, hipertenzivna kriza može rezultirati kliničkom slikom koja odgovara mikroangiopatskoj hemolitičkoj anemiji zbog direktnog oštećenja endotela (1).

Adekvatan pregled i procjena su od velike važnosti pri određivanju nalazi li se pacijent u hipertenzivnoj urgenciji ili hipertenzivnoj emergenciji. O tome će ovisiti odabir prikladne terapije i hitnost njene primjene. Simptomi ultimativno ovise o organu koji je zahvaćen. U diferencijaciji između dva navedena stanja koristimo se detaljnom anamnezom, fizikalnim pregledom te relevantnim testovima u koje ubrajamo laboratorijske nalaze, elektrokardiogram, ehokardiogram te radiogram. Detaljna anamneza je ključna; vrlo je važno saznati podatke o početku, trajanju i izraženosti hipertenzije, zatim o prethodnom oštećenju organskih sustava i pridruženim

simptomima, o uporabi rekreacijskih droga i alkohola, popisu lijekova koje pacijent uzima (antihipertenzivna terapija, njene doze te bezreceptni lijekovi), suradljivosti pri uzimanju te terapije te vrijeme/dozu lijeka koji je pacijent zadnje uzeo. Također, kod svakog pacijenta koji dolazi sa hipertenzivnom krizom treba potražiti uzroke sekundarne hipertenzije. Nagli rast krvnog tlaka u osoba koji do tada nisu imali postavljenu dijagnozu hipertenzije ili kod mladih pacijenata (<25 godina) upućuje na sekundarni uzrok. (1).

## **7.1. AKUTNI NEUROLOŠKI SINDROMI**

Normotenzivne osobe održavaju konstantan cerebralni protok pri vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka između 60 mmHg i 120 mmHg. Porastom tih vrijednosti dolazi do disrupcije cerebralnog endotela i poremećaja krvno-moždane barijere. Fibrinoidni materijal se odlaže u cerebralnim krvnim žilama i dovodi do suženja njihovog lumena. Cerebralna vaskulatura pokušava vazodilatirati oko suženog lumena što dovodi do cerebralnog edema i mikrohemoragija (37).

Hipertenzivna encefalopatija je jedna od kliničkih manifestacija cerebralnog edema i mikrohemoragija koje vidimo pri disfunkciji cerebralne autoregulacije. Definirana je kao akutni organski poremećaj mozga ili delirij do kojeg dolazi u sklopu teške hipertenzije. Simptomi uključuju jake glavobolje, mučninu, povraćanje, poremećaje vida, konfuziju te fokalnu ili generaliziranu slabost. Znakovi uključuju dezorijentiranost, fokalne neurološke ispade, fokalne ili generalizirane napadaje te nistagmus. Ako se ne zbrine adekvatno, hipertenzivna encefalopatija može dovesti do cerebralnih krvarenja, kome i smrti, ali uz pravilnu terapiju u potpunosti je reverzibilna (38). Dijagnoza hipertenzivne encefalopatije klinička je dijagnoza. Cerebrovaskularni infarkt, subarahnoidalno krvarenje, tumorske lezije, poremećaji koji uključuju napadaje te vaskulitisi trebaju biti isključeni.

Cerebrovaskularni inzult, uzrokovan neravnotežom između potrošnje i mogućnosti opskrbe, još je jedna neurološka komplikacija akutnog izraženog porasta krvnog tlaka (39). Intrakranijalna krvarenja i subarahnoidalna krvarenja također su moguće neurološke komplikacije hipertenzivne krize. Rizik je povećan kod pacijenata koji imaju intrakranijalne aneurizme te kod pacijenata koji uzimaju antikoagulantnu terapiju. (2).

## **7.2. ISHEMIJA MIOKARDA**

Hipertenzija utječe na strukture i funkciju koronarnih krvnih žila te lijevog ventrikula. Aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava u hipertenziji dovodi do konstrikcije sistemskih krvnih žila te je tako povećana potreba miokarda za kisikom zbog povećanja napetosti stijenke lijevog ventrikula. To povećanje napetosti dovodi do hipertrofije miocita lijevog ventrikula i do odlaganja proteina i kolagena u ekstracelularni matriks stijenke ventrikula. posljedično dolazi do povećanja mase ventrikula što dalje povećava potrebe miokarda za kisikom. Sekundarni učinak hipertrofije je kompresija koronarne cirkulacije i smanjenje protoka. Još jedan učinak hipertenzije je povećanje debljine stijenke koronarnih krvnih žila što dovodi do smanjenja lumena. Konkomitantna ateroskleroza dodatno pogoršava omjer stijenke krvne žile u usporedbi s lumenom te smanjuje koronarni protok i dovodi do ishemije (40).

## **7.3. ZATAJENJE LIJEVE KLIJETKE**

U pojedinim slučajevima, usprkos povećanju napetosti stijenke, lijevi ventrikul ne može hipertrofirati dovoljno da nadvlada akutni porast sistemske vaskularne rezistencije. Ova nemogućnost kompenzacije dovodi do zatajenja lijevog ventrikula što dovodi do plućnog edema. Neurohormonalna aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava dovodi do

povećenja ukupne količine tekućine u tijelu. Uz to, hipertrofija lijevog ventrikula dovodi do fokalne ishemije i posljedičnog neadekvatnog dijastoličkog punjenja što može rezultirati neravnotežom između kontrakcija i relaksacije lijevog ventrikula te plućnim edemom (41). Klinički, u pacijenata nalazimo znakove preopterećenja volumenom ili znakove smanjene perfuzije tkiva poput hladnih okrajina (2).

#### **7.4. DISEKCIJA AORTE**

Disekcija aorte jedna je od komplikacija hipertenzivne krize koja najbrže može dovesti do smrtnog ishoda. Faktori rizika za disekciju uključuju neliječenu hipertenziju, stariju dob i bolesti aortalne stijenke. Kod dilatacije aorte uzrokovane aterosklerozom i visokim vrijednostima krvnog tlaka dolazi do razdiranja intime što omogućuje ulazak krvi u stijenku aorte te se ona razdvaja u dva sloja (42). Pacijenti se žale na retrosternalnu ili interskapularnu bol, bol u prsima koja se širi u leđa. Ako se disekcija širi proksimalno može dovesti do aortalne insuficijencije i perikardijalnog izljeva. Disekcija može također dovesti do kompresije ili okluzije pojedinog ogranka aorte što dovodi do ishemije organa koji opskrbljuje. Klinični znakovi kod disekcije uključuju razlike u pulsevima, šum ili aortalnu insuficijenciju te neurološke ispade (43).

#### **7.5. HIPERTENZIVNA RETINOPATIJA**

U blagoj do umjerenoj hipertenziji, stupanj fokalnog suženja retinalnih arteriola povezan je sa razinom porasta krvnog tlaka. No, nije pronađena veza između promjena retine i oštećenja ciljnih organa poput ventrikularne hipertrofije ili mikroalbuminurije (44). Oftalmoskopija može biti korisna pri prepoznavanju akutnog hipertenzivnog oštećenja ciljnih organa poput hipertenzivne

encefalopatije, ali ako se ne nađu retinalni eksudati, hemoragije ili edem papile, dijagnoza ipak nije isključena (45).

## **7.6. AKUTNA RENALNA INSUFICIJENCIJA**

Akutna renalna insuficijencija može biti rezultat, ali i uzrok brzo progresivne hipertenzije. Važni uzroci hipertenzije su bolesti parenhima poput akutnog glomerulonefritisa i stenoze renalne arterije, ili uporaba ciklosporina u pacijenata nakon transplantacije bubrega. No, renalna insuficijencija može također biti rezultat hipertenzije i hipertenzivne krize. Normalna renalna autoregulacija omogućuje bubrežima da održe konstantan bubrežni protok krvi i glomerularnu filtraciju kod vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka između 80 mmHg i 160 mmHg. U normalnim uvjetima, autoregulatorna vazodilatacija je najveća kad je vrijednost srednjeg arterijskog tlaka oko 80 mmHg. U kroničnoj hipertenziji, male arterije bubrega, uključujući aferentne arteriole, patološki su promijenjene što mijenja renalnu autoregulaciju, prisutni su znakovi disfunkcije endotela i smetnje vazodilatacije. Strukturne promjene u početku štite bubreg, ali s vremenom progresivno sužavanja preglomerularnih krvnih žila dovodi do ishemijske ozljede, atrofije tubula i fibroze. Kod promijenjene i oslabljene autoregulacije dolazi do promjena intraglomerularnog tlaka koji se mijenja jednako promjenama sistemnog tlaka (46). Aferentna vaskulatura postaje pasivna i ne može spriječiti utjecaj fluktuacija tlaka i protoka krvi na bubreg što dovodi do akutne bubrežne ishemije u hipertenzivnoj krizi (2).

## **8. ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S HIPERTENZIVNOM KRIZOM**

Hipertenzivna urgencija može se liječiti izvan intenzivne njege sa oralnom medikacijom kroz 24 do 48 sati. U uporabi su  $\beta$ -blokatori, diuretici, ACE inhibitori te blokatori kalcijevih kanala koji se mogu titrirati prema potrebi u inicijalnom razdoblju te se pacijent može otpustiti uz strogo praćenje (2). Preporuke za liječenje pacijenta s hipertenzivnom emergencijom (ako je prisutno akutno oštećenje ciljnih organa – AOCO) su sljedeće: treba biti liječen u jedinici intenzivne skrbi, uz trajno monitoriranje i invazivno (intraarterijsko) mjerenje KT, a lijekovi se primjenjuju parenteralno (47).

Cilj je sniženje srednjeg arterijskog tlaka za 25% od početne vrijednosti (najbolje unutar prvog sata), a dijastolički tlak ne bi trebao biti manji od 100-110 mmHg, kako bi se spriječilo daljnje oštećenje ciljnih organa (48).

Pravilno zbrinjavanje teške hipertenzije ključno je zbog prevencije oštećenja ciljnih organa kao što su mozak, srce, bubrezi te vaskularni sustav općenito. Cilj liječenja je smanjenje krvnog tlaka u skladu s prezentacijom hipertenzivne krize (urgencija ili emergencija) (1).

### **8.1. HIPERTENZIVNA URGENCIJA**

Hipertenzivna urgencija liječi se uz oralnu primjenu lijekova te postepenu kontrolu krvnog tlaka tijekom 12, 24 do 48 sati. Pacijentima ne bi trebalo naglo spuštati krvni tlak na razinu koja je za njih uobičajena (49, 50). Cilj je smanjiti krvni tlak na vrijednosti 160/110 mmHg kroz nekoliko sati odnosno nekoliko dana sa niskim dozama kratkodjelujućih oralnih antihipertenzivnih lijekova u koje pripadaju oralni labetalol ( $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergički blokator) ili

klonidin (centralni  $\alpha$ -2 agonist) (51, 52). Kaptopril je također predložen kao lijek prve linije u terapiji hipertenzivne urgencije, ali treba ga koristiti uz povećan oprez (53). Agresivni parenteralni antihipertenzivi i visoke doze oralnih lijekova treba izbjegavati. One mogu uzrokovati hipoperfuziju mozga, srca i bubrega te dovesti do cerebralne ishemije, cerebrovaskularnog infarkta, miokardijalne ishemije i sljepoće. (1, 54). Umjesto takvog agresivnog oblika liječenja, pacijenta se može otpustiti iz bolnice nakon perioda promatranja, uz upute da se povise doze njihove postojeće antihipertenzivne terapije uz dodatak novih antihipertenziva ili zadržavanje dosadašnje terapije ako uzimanje nije bilo redovito. Ovi pacijenti bi se trebali javiti u ambulantu na kontrolni pregled, 24 do 48 sati nakon otpuštanja. Zadržavanje pacijenata na liječenju u bolnici radi se u slučajevima postojanja većeg rizika od neželjenog ishoda kod pacijenata s dijabetesom, kod onih koji su preživjeli cerebrovaskularni infarkt ili imaju promijenjene koronarne krvne žile. Slično tome, pacijenti koji neredovito uzimaju lijekove također su pod većim rizikom za progresiju prema hipertenzivnoj emergenciji i hospitalizacija je za njih povoljna (1).

## **8.2. HIPERTENZIVNA EMERGENCIJA**

Hipertenzivna emergencija zahtijeva hospitalizaciju u jedinicu intenzivnog liječenja radi promptne kontrole krvnog tlaka upotrebom parenteralnih, titrabilnih antihipertenziva uz konstantno praćenje i provjeru krvnog tlaka, neurološkog statusa i izlučivanja urina. Krvni tlak treba smanjiti u roku nekoliko minuta do jednog sata, ali ne odmah na normalne vrijednosti. Cilj je ispraviti krvni tlak, ali za 20-25% od početne vrijednosti u tijeku prvog sata, a zatim, ako je stanje stabilno, na vrijednosti 160/100 mmHg do 160/110 mmHg tijekom sljedećih 2-6 sati (55). Alternativni pristup bi bilo smanjenje diastoličkog tlaka za 10-15% ili na približno 110 mmHg kroz 30-60 minuta (56), te kroz 24-48 sati dovesti tlak na normalne vrijednosti. Agresivno



spuštanje krvnog tlaka može dovesti do hipoperfuzije i pogoršanja oštećenja ciljnih organa (20), Specifična terapija usmjerena je na prisutno oštećenje ciljnih organa. Brzodjelujući antihipertenzivi koji se koriste pri hipertenzivnoj emergenciji su labetalol, esmolol, fenoldopam, klevidipin, nitroprusid i nikardipin (56).

Dio pacijenata, u kojih je održana normalna funkcija bubrega, može imati smanjen volumen zbog prethodne natriureze koja je bila uzrokovana visokim vrijednostima krvnog tlaka. Kod njih, ako nema znakova preopterećenja volumenom, može se primijeniti infuzija fiziološke otopine da bi se suprimiralo lučenje renina i prevenirala hipotenzija jednom kada prodjeluju vazodilatatori (20).

U stanju hipertenzivne emergencije najčešće se upotrebljavaju nitroprusid, urapidil i labetalol (inicijalno 20 mg iv/2 min, potom 40-80 mg iv/10 min, ukupna doza 300 mg). Alternativno se koristi u kontinuiranoj infuziji 1-2 mg/min kroz 20 min iv, fenoldopam, enalaprilat, nikardipin-esmolol (nemamo u RH) (48). Nifedipin, nitroglicerol i hidralazin se ne preporučuju u terapiji hipertenzivne emergencije (12).

### **8.3. LIJEKOVI KOJI SE PRIMJENJUJU U HIPERTENZIVNOJ KRIZI**

Sada će biti ukratko opisani lijekovi koji se najčešće primjenjuju u zbrinjavanju pacijenata s hipertenzivnom krizom:

#### **8.3.1 Natrijev nitroprusid**

Lijek je izbora u određenim hipertenzivnim emergencijama jer ima vrlo brz početak djelovanja i može se titrirati brzo i precizno. Njegov učinak traje 1-2 minute. Mehanizam djelovanja je sličan endogenom dušikovom oksidu. Natrijev nitroprusid dilatira arteriole i vene, a nema učinka na autonomni ili središnji živčani sustav (57). Smanjuje i preload i afterload (1).

Među glavne nedostatke ubrajaju se učinak smanjenja cerebralne perfuzije uz porast intrakranijskog tlaka i razvoj „sindroma koronarne krađe“ (povećan je mortalitet ako se koristi kod akutnog infarkta miokarda) (1).

Natrijev nitroprusid mora se davati u obliku infuzije te je zbog toga nužno kontinuirano praćenje sa intraarterijskim nadziranjem. Konačni produkt nitroprusida je tiocijanat, prekursor cijanida koji može uzrokovati mučninu, povraćanje, laktoacidozu i izmijenjeni mentalni status. Toksičnost cijanida može brzo dovesti do smrti. Natrijev nitroprusid razgrađuje jetra i izlučuje se putem bubrega te je stoga nužno praćenje pacijenata koji imaju jetrenu ili bubrežnu insuficijenciju kako bi se osiguralo da nije došlo do toksičnih učinaka (35). Toksičnost cijanida dovodi do „nerazjašnjenog srčenog aresta“, kome, encefalopatije, konvulzija i ireverzibilnih fokalnih neuroloških ispada (58, 59).

Zbog potencijalno vrlo toksičnih učinaka, nitroprusid treba koristiti kada drugi intravenski antihipertenzivi nisu dostupni, a i tada samo u specifičnim kliničkim okolnostima te ako pacijent ima normalnu bubrežnu i jetrenu funkciju (58) Trajanje davanja treba biti najkraće moguće, a brzina infuzije ne bi smjela premašiti 2 µg/kg po minuti. Infuzija tiosulfata treba se koristiti kod pacijenara koji su primaju veće doze nitroprusida (4-10 µg/kg po minuti) (60). Također, kao siguran i učinkovit lijek u prevenciji i liječenju cijanidne toksičnosti povezane sa upotrebom nitroprusida, pokazao se hidroskobalamin. On se može dati u kontinuiranoj infuziji 25 mg/sat. Cijanokobalamin (vitamin B12) nije koristan kao antidot i nije sposoban prevenirati toksičnost cijanida (2).

Njegova je upotreba ograničena na pacijente sa akutnim plućnim edemom i/ili teškom disfunkcijom lijevog ventrikula, te u pacijenata sa disekcijom aorte (61).

### **8.3.2. Urapidil**

Urapidil je  $\alpha$ 1-antagonist (glavni učinak), slabi  $\alpha$ -2 i 5HT1a agonist i  $\beta$ 1-antagonist. U nekim se europskim zemljama rabi u liječenju hipertenzije (62). U usporedbi s natrijevim nitroprusidom, urapidil se pokazao kao jednako učinkovit lijek u hipertenzivnoj emergenciji. Zbog manjeg broja neželjenih učinaka, urapidil je dobra alternativa nitroprusidu u terapiji hipertenzivne emergencije (63).

### **8.3.3. Labetalol**

Jedan je od lijekova prvog izbora. Kombinirani je blokator  $\alpha$ 1 adrenergičkih receptora te neselektivni  $\beta$ -blokator sa vremenom poluživota oko 5,5 sati. Održava srčani output, za razliku od ostalih  $\beta$ -blokatora koji ga smanjuju (64) i smanjuje ukupan periferni otpor uz očuvanje cerebralnog, renalnog i koronarnog protoka (64). Hipotenzivni učinak labetalola počinje 2-5 minuta nakon njegove intravenske primjene, doseže vrhunac 5-15 minuta nakon primjene i traje oko 2-4 sata (65, 66). Koristan je kod pacijenata sa hipertenzivnom encefalopatijom, a također se primjenjuje kod akutne ishemije miokarda, disekcije aorte, akutnog ishemijskog moždanog udara (1). Treba ga koristiti s oprezom kod pacijenata koji imaju tešku bradikardiju, kongestivno zatajenje srca ili bronhospazam (2).

Labetalol se daje inicijalno u dozi od 20 mg, nakon čega slijede ponavljane doze od 20-80 mg davane u intervalima od 10 minuta dok se ne postigne željena vrijednost krvnog tlaka. Alternativno, nakon početne doze od 20 mg, može se započeti infuzijom 1-2 mg/min i titrirati prema višim dozama dok se ne postigne željeni hipotenzivni učinak. Bolus injekcije uzrokuju vrlo jak i nagao pad tlaka zbog čega se ne preporučuju (67).

Može se koristiti i kod hipertenzivnih kriza u trudnica jer slabo prelazi kroz placentu (64).

### **8.3.4. Fenoldopam**

Fenoldopam je dopaminski agonist (DA1 agonist) kratkog djelovanja koji povećava renalni protok i ekskreciju natrija (68, 69). Iako je njegova struktura slična strukturi dopamina, fenoldopam je visokospecifičan samo za DA1 receptore i 10 je puta potentniji od dopamina kao renalni vazodilatator (70). Njegovo djelovanje započinje unutar 5 minuta od primjene, a maksimalan odgovor postiže se nakon 15 minuta (71, 72, 73). Trajanje djelovanja je između 30 i 60 minuta, nakon čega se vrijednosti tlaka postepeno vraćaju na vrijednosti prije početka terapije (71, 72, 73). Nuspojave nisu prijavljene (71).

Doza fenoldopama mora biti individualizirana s obzirom na tjelesnu težinu i ovisno o željenoj brzini i razini farmakodinamičkog djelovanja. Preporučuje se početna doza od 0.1 µg/kg/min (14).

Fenoldopam pozitivno djeluje na klirens kreatinina, vrijednosti protoka urina i na ekskreciju natrija kod pacijenata sa teškom hipertenzijom koji imaju normalnu, ali i onih koji imaju oštećenu funkciju bubrega (69, 74). On bi stoga mogao biti lijek izbora u teško hipertenzivnih pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom (75).

### **8.3.5. Esmolol**

Esmolol je kardioselektivni β-blokator kratkog djelovanja. Samnjuje sistolički krvni tlak te srednji arterijski krvni tlak, smanjuje srčanu frekvenciju i srčani minutni volumen. Dovodi do znatnog smanjenja potrebe miokarda za kisikom. Najjači učinak postiže 6-10 minuta nakon bolus doze, a 20 minuta nakon zaustavljanja infuzije, učinak nestaje (2).

Metabolizam esmolola odvija se brzom hidrolizom esterazama crvenih krvnih stanica i ne ovisi o funkciji bubrega ili o funkciji jetre. Zbog ovih farmakokinetičkih svojstava neki ga smatraju idealnim β-blokatorom za uporabu kod kritično bolesnih pacijenata (41).

Koristan je u situacijama kada su srčani minutni volumen, srčana frekvencija i krvni tlak povišeni. Siguran je za primjenu kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (76). Esmolol se može koristiti kao bolus ili kao infuzija. početna doza je 0.5-1 mg/kg/min, nakon čega slijedi infuzija koja počinje sa dozom 50 µg/kg/min i prema potrebi se povećava se do 300 µg/kg/min. (12).

### **8.3.6. Nikardipin**

Nikardipin je blokator kalcijevih kanala druge generacije sa visokom vaskularnom selektivnošću i izraženom vazodilatacijom koronarne i cerebralne cirkulacije. 100 puta je topljiviji u vodi od nifedipina stoga se može davati intravenski što ga čini lako titrabilnim intravenskim blokatorom kalcijevih kanala (77, 78). Djelovanje počinje kroz 5-10 minuta, a traje 1-4 sata. Neželjeni učinci su tahikardija i glavobolja (79). Intravenski nikardipin smanjuje kardijalnu i cerebralnu ishemiju (80).

Dozu je potrebno prilagoditi težini pacijenta. Početna je doza 5 mg/sat, a povećava se za 2.5 mg/sat svakih 5 minuta do maksimalne doze od 30mg/sat dok se ne postigne željeni pad krvnog tlaka (41)

Lijek je kontraindiciran u pacijenata sa srčanim zatajenjem (2).

### **8.3.7. Nifedipin, nitroglicerina i hidralazina**

Ova se tri lijeka ne preporučuju u terapiji hipertenzivne emergencije zbog svoje toksičnosti i nuspojava (12, 81).

## **8.4. ODABIR ODGOVARAJUĆE TERAPIJE**

Odabir odgovarajućeg lijeka, koji će se koristiti u terapiji hipertenzivne krize, trebao bi se raditi individualno na temelju rizika, komorbiditeta i oštećenja ciljnih organa koja postoje kod pojedinog pacijenta (2).

### **8.4.1. Akutni neurološki sindromi**

Donja granica koju autoregulacija cerebralnog protoka može podnijeti doseže se uz smanjenje krvnog tlaka za 25%, dok kod brzih smanjenja krvnog tlaka za 50% može doći do cerebralne ishemije (82). Stoga je cilj u terapiji hipertenzivne encefalopatije, u tijeku prvog sata, postepeno smanjivati srednji arterijski tlak za, ne više od, 25% početne vrijednosti ili do vrijednosti dijastoličkog tlaka od 100 mmHg, koja je god od te dvije opcije viša. Ako dođe do progresivnog pogoršanja neuroloških funkcija terapija se ukida i treba se dopustiti ponovni porast krvnog tlaka (20).

Kod intracerebralnog i subarahnoidalnog krvarenja smanjenje krvnog tlaka nužno je da bi se zaustavilo krvarenje čemu će pridonijeti smanjenje tlaka za 25%. Važno je da se smanjenje izvodi postepeno jer se na taj način prevenira cerebralna hipoperfuzija u područjima koja su već u ishemiji (38).

Često, nakon cerebrovaskularnog infarkta, dolazi do gubitka cerebralne autoregulacije u području infarkta/ishemije. Zbog tog gubitka autoregulacije, krvni se tlak u terapiji mora pažljivo snižavati jer su ishemična područja sklonija hipoperfuziji za vrijeme redukcije krvnog tlaka. Stoga se smanjenje krvnog tlaka ne preporučuje nakon infarkta, osim u slučajevima ekstremno visokih vrijednosti tlaka (DKT > 130 mmHg). Ako dolazi do pada neuroloških funkcija pri

zmanjenju tlaka, terapiju treba ukinuti te krvnom tlaku dopustiti ponovni porast. Krvni tlak se, u roku od 4 dana, uglavnom sam vraća na svoje normalne vrijednosti prije inzulta (39).

U hipertenzivnoj encefalopatiji ili moždanom udaru preporučuje se primjena urapidila (Ebrantil 25-50 mg bolus, potom u infuziji) i labetalola (48). Natrijev nitroprusid lijek je izbora u terapiji akutnih neuroloških sindroma u hipertenzivnoj krizi. Labetalol je dobra alternativa, osim kada je u pacijenta prisutna teška bradikardija povezana sa cerebralnim edemom. Klonidin i metildopa ne bi se trebali koristiti jer mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava i dovesti do komplikacija (2)

#### **8.4.2. Ishemija miokarda**

Intravenski dan nitroglicerina koristan je u smanjenju ukupnog perifernog otpora te u dovodi do poboljšanja koronarne cirkulacije. Nitrati se mogu primjenjivati dok simptomi ne nestanu ili dok dijastolički tlak ne dosegne vrijednosti od 100 mmHg. Blokatori kalcijevih kanala i  $\beta$ -blokatori se također mogu koristiti; obje skupine će sniziti krvni tlak te istovremeno poboljšati oksigenaciju miokarda. Blokatore kalcijevih kanala treba koristiti oprezno u pacijenata kod kojih postoji mogućnost srčanog zatajenja (57). Kod srčanog zatajenja izbor terapije je parenteralna primjena gliceril trinitrat + diuretik (furosemid) + urapidil, natrijev nitroprusid, a korisna je i sublingvalna primjena nitroglicerina (48).

#### **8.4.3. Akutni plućni edem**

Najbolje je u terapiji koristiti natrijev nitroprusid. Venska i arterijska dilatacija poboljšati će srčani minutni volumen. Natrijev nitroprusid treba koristiti u kombinaciji sa morfijem, kisikom i diuretikom henleove petlje (57). Kod akutnog plućnog edema primjenjuje se do 500 mg furosemida i gliceril trinitrat 5-30  $\mu$ g/min (48).

#### **8.4.4. Disekcija aorte**

Terapija ovisi o tipu disekcije (83). Tip A po Stanfordu ili proksimalna disekcija zahtijeva trenutno započinjanje antihipertenzivne terapije te hitan kirurški zahvat, dok se u tipu B disekcija može kontrolirati medikacijom. Cilj terapije je smanjenje sila koje razdiru stijenku aorte. To se postiže smanjenjem dijastoličkog krvnog tlaka na vrijednosti manje od 100 do 110 mmHg te smanjenjem srčane frekvencije. Redukciju je najbolje potići uz intravenske  $\beta$ -blokatore I natrijev nitroprusid koji će smanjiti I krvni tlak I srčanu frekvenciju. Alternativna opcija je uporaba labetalola (2).

#### **8.4.5. Renalna insuficijencija**

Kod ovih je pacijenata potrebno smanjiti periferni otpor bez kompromitiranja renalnog protoka ili glomerularne filtracije. Fenoldopam se preporučuje kod ovih pacijenata jer dovodi do poboljšanja renalne perfuzije, diureze te je smanjena produkcija toksičnih metabolite. Nakon 48 sati razvija se tolerancija na fenoldopam (83). Natrijev nitroprusid se također može koristiti, ali postoji rizik od intoksikacije tiocijanatom te se razina tiocijanata mora mjeriti. Blokatori kalcijevih kanala mogu se koristiti te ih transplantirani pacijenti dobro podnose.  $\beta$ -blokatori su također korisni kod hipertenzije u bolesnika sa bolešću bubrega. Blokatori kalcijevih kanala I  $\beta$ -blokatori nemaju klinički korisnog učinka na glomerularnu filtraciju ili renalnu hemodinamiku (46). Pacijenti sa renalnom insuficijencijom ne bi smjeli primiti ACEI ili blokatore angiotenzinskih receptora (2).

## **9. ZAKLJUČAK**

Hipertenzivna kriza opasno je stanje koje se najčešće javlja u pacijenata s od ranije prisutnom hipertenzijom koja nije bila adekvatno kontrolirana medikacijom. Ako se ovo stanje na vrijeme ne prepozna i ako se ne primjeni odgovarajuća terapija može doći



do zatajenja ciljnih organa. Od velike je važnosti što prije započeti liječenje terapijom koja mora biti individualno prilagođena pacijentu s obzirom na njegove faktore rizika te komorbiditete i eventualno već prisutno zatajenje ciljnih organa.

## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med., ponajviše na izrazitoj volji i želji za radom sa studentima, svim savjetima i poduci te na velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

U Zagrebu, lipanj 2016.

Borna Vrhovec

## 11. POPIS LITERATURE

1. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev* 2010; 18: 102-7.
2. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin* 2006; 24: 135-46.
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J i sur., ur. *Harrison's principles of internal medicine*. 19. izd. New York: McGraw Hill; 2015.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. (2013) 2013 ESH/ESC 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* 31:1281–1357.
5. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. (2008) *Arterijska hipertenzija i hipotenzija*. Pavičić A, Šimat B. *Interna medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak.
6. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL i sur., ur. *Harrison's principles of internal medicine*. 13. izd. New York: McGraw Hill; 1994.
7. Vidt DG: Current concepts in treatment of hypertensive emergencies, *Am Heart J* 1986, 111:220-225.
8. Laragh J: Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens* 2001, 14: 837-854.
9. He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. *Med Clin NorthAm* 1997; 81: 1077–97.
10. Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health* 1988; 78:636-640.
11. Kaplan NM: Treatment of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis Stroke* 1992; 1:373-378
12. Varon J, Paul ME. The management of hypertensive crises. *Critical Care* 2003; 7:374-384

13. 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: 776-781.
14. Tumlin JA, Dunbar LM, Oparil S, Buckalew V, Ram CV, Mathur V i sur. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med* 2000; 7:653-663.
15. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens*. 1995; 13: 915-924.
16. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension*. 1996; 27: 144–147.
17. Martin JF, Higashiyama E, Garcia E, et al. Hypertensive crisis profile: prevalence and presentation. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83.
18. Smith CB, Flower LW, Reinhardt CE. Control of hypertensive emergencies. *Postgrad Med*. 1991; 89: 111–116.
19. Calhoun DA, Oparil S. Hypertensive crisis since FDR—a partial victory. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1029 –1030.
20. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1177–83.
21. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2126 – 2134.
22. Tisdale JE, Huang MB, Borzak S. Risk factors for hypertensive crisis: importance of outpatient blood pressure control. *Fam Pract*. 2004; 21: 420–424.
23. Finnerty FA. Hypertensive encephalopathy. *Am J Med* 1972; 52: 672–78.
24. Garcia JYJ, Vidt DG: Current management of hypertensive emergencies. *Drugs* 1987, 34: 263-278.
25. Prisant LM, Carr AA, Hawkins DW: Treating hypertensive emergencies. Controlled reduction of blood pressure and protection of target organs. *Postgrad Med* 1990, 93:92-96.
26. Ziegler MG: Advances in the acute therapy of hypertension. *Crit Care Med* 1992, 20:1630-1631.

27. Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997, 157:1245-1254.
28. Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med.* 1985;3(suppl 6):10 –15.
29. Laragh JH, Sealey JE. The renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium and potassium and blood pressure homeostasis. In:Windhager EE, ed. *Handbook of Renal Physiology.* New York, NY: Oxford University Press;1992:1409 –1541.
30. Wallach R, Karp RB, Reves JG, et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol.* 1980;46:559 –565.
31. Kincaid-Smith P. Malignant Hypertension. *J Hypertens.* 1991; 9: 893– 899.
32. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol.* 1972;34:13– 41.
33. Lohmeier TE, Tillman LJ, Carroll RG, et al. Malignant hypertensive crisis induced by chronic intrarenal norepinephrine infusion. *Hypertension.* 1984; 2: 1177–1182.
34. Blumenfield JD, Laragh JH. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am J Hypertens.* 2001;14:1154 –1167.
35. Vaughn CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet.* 2000; 356: 411–417.
36. Vidt D. Severe hypertension, emergency or not? *Consultant.* 2007; 47: 649–650.
37. Traon AP, Costes-Salon MC, Galinier M, et al. Dynamics of cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *J Neurol Sci* 2002;195:139–44.
38. Lavin P. Management of hypertension in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1986;146:66–8.
39. Wallace J, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA* 1981;246:2177–80.
40. Frohlich ED. Target organ involvement in hypertension: a realistic promise of prevention and reversal. *Med Clin North Am* 2004;88:1–9.
41. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000;118:214–27.
42. Robicsek F, Thubrikar MJ. Hemodynamic considerations regarding mechanism and prevention of aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1247–53.

43. Khan IA. Clinical manifestations of aortic dissection. *J Clin Basic Cardiol* 2001;4:265–7.
44. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;20:1103–6.
45. Bakker RC, Verburgh CA, van Buchem MA, et al. Hypertension, cerebral edema and fundoscopy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2424–7.
46. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 1256–61.
47. Prkačin I, Cavrić G, Dabo N, Kasumović D, Šantek L, Balenović D. (2014) Hitna stanja vezana uz hipertenziju. *Liječ Vjesn* 136 (Supl 2): 100-103.
48. Prkačin I. Hipertenzivna kriza. U: Nesek-Adam V, Bošan-Kilibarda, ur. *Škola hitne medicine, modul 1., Kardiocirkulacijski i respiracijski poremećaju*. Zagreb, Medicinska naklada 2014. Str. 32-36.
49. Zeller KR, Von Kuhnert L, Matthews C. Rapid reduction of severe asymptomatic hypertension: a prospective, controlled trial. *Arch Intern Med*. 1989; 149:2186 –2189.
50. Abdelwahab W, Frishman W, Landau A. Management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:747–762.
51. Houston MC. The comparative effects of clonidine hydrochloride and nifedipine in the treatment of hypertensive crises. *Am Heart J*. 1988; 115: 152–159.
52. Greene CS, Gretler DD, Cervenka K, et al. Cerebral blood flow during the acute therapy of severe hypertension with oral clonidine. *Am J Emerg Med*. 1990; 8: 293–296.
53. McKindley DS, Boucher BA. Advances in pharmacotherapy: treatment of hypertensive crisis. *J Clin Pharm Ther*. 1994;19:163–180.
54. Handler J. Hypertensive urgency. *J Clin Hypertens*. 2006;8:61– 64.
55. 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 –1252.
56. Varon J. The diagnosis and treatment of hypertensive crises. *Postgrad Med*. 2009;121:5–13.
57. Shepherd AM, Irvine NA. Differential hemodynamic and sympathoadrenal affects of sodium nitroprusside and hydralazine in hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 527–33.

58. Robin ED, McCauley R: Nitroprusside-related cyanide poisoning. Time (long past due) for urgent, effective interventions. *Chest* 1992; 102: 1842-1845.
59. Vesey CJ, Cole PV, Simpson PJ: Cyanide and thiocyanate concentration following sodium nitroprusside infusion in man. *Br J Anaesth* 1976; 48: 651-659.
60. Hall VA, Guest JM: Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulphate prophylaxis. *Am J Crit Care* 1992; 2: 19-27.
61. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003 ;348: 1756 –1763.
62. Akporiaye ET, Aminoff MJ, Basbaum AI, Enowitz NL, Berkowitz BA, Biaggioni I i sur., ur. (2011) *Temeljna i klinička farmakologija*, 11. izd., Zagreb, Medicinska naklada
63. Hirschl MM, Binder M, Bur A, Herkner H, Müllner M, Woisetschläger C i sur. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. *Intensive Care Med* 1997; 8: 885-8.
64. Pearce CJ, Wallin JD: Labetalol and other agents that block both alpha- and beta-adrenergic receptors. *Cleve Clin J Med* 1994; 61: 59-69.
65. Kanot J, Allonen H, Kleimola T, Mantyla R: Pharmacokinetics of labetalol in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981; 19: 41-44.
66. Goldberg ME, Clark S, Joseph J, Moritz H, Maguire D, Seltzer JL, Turlapaty P: Nicardipine versus placebo for the treatment of postoperative hypertension. *Am Heart J* 1990; 119: 446-450.
67. Rosei EA, Trust PM, Brown JJ: Intravenous labetalol in severe hypertension. *Lancet* 1975; 2: 1093-1094.
68. Shi Y, Zalewski A, Bravette B, Maroko AR, Maroko PR: Selective dopamine-1 receptor agonist augments regional myocardial blood flow: comparison of fenoldopam and dopamine. *Am Heart J* 1992; 124: 418-423.
69. Shusterman NH, Elliott WJ, White WB: Fenoldopam, but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients with impaired renal function. *Am Heart J* 1993; 95: 161-168.
70. Tiberi M, Caron MG: High agonist-independent activity is a distinguishing feature of the dopamine D1B receptor subtype. *J Biol Chem* 1994; 269: 27925-27931.

71. Bodmann KF, Troster S, Clemens R, Schuster HP: Hemodynamic profile of intravenous fenoldopam in patients with hypertensive crisis. *Clin Invest* 1993; 72: 60-64.
72. Munger MA, Rutherford WF, Anderson L, Hakki AI, Gonzalez FM, Bednarczyk EM i sur. Assessment of intravenous fenoldopam mesylate in the management of severe systemic hypertension. *Crit Care Med* 1990; 18: 502-504.
73. White WB, Radford MJ, Gonzalez FM, Weed SG, McCabe EJ, Katz AM. Selective dopamine-1 agonist therapy in severe hypertension: effects of intravenous fenoldopam. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1118-1123.
74. Elliott WJ, Weber RR, Nelson KS, Oliner CM, Fumo MT, Gretler DD i sur. Renal and hemodynamic effects of intravenous fenoldopam versus nitroprusside in severe hypertension. *Circulation* 1990; 81: 970-977.
75. Reisin E, Huth MM, Nguyen BP, Weed SG, Gonzalez FM. Intravenous fenoldopam versus sodium nitroprusside in patients with severe hypertension. *Hypertension* 1990; 15: I59-I62.
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. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 701-703.
77. Turlapaty P, Vary R, Kaplan JA. Nicardipine, a new intravenous calcium antagonist: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and perioperative applications. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3: 344-355.
78. IV Nicardipine Study Group: Efficacy and safety of intravenous nicardipine in the control of postoperative hypertension. *Chest* 1991; 99: 393-398.
79. Squara P, Denjean D, Godard P, i sur.. Enoximome vs nicardipine during the early postoperative course of patients undergoing cardiac surgery: a prospective study of two therapeutic strategies. *Chest* 1994; 106: 52-8.
80. Schillinger D: Nifedipine in hypertensive emergencies. A prospective study. *J Emerg Med* 1987; 5: 463-473.
81. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs*. 2008; 68: 283-297.
82. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984; 15: 413-6.
83. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic and managementn perspectives of aortic dissection. *Chest* 2002; 122: 311-28.

## 12. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Borna Vrhovec  
Datum rođenja: 1. srpnja 1991. godine  
Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

### ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2010.-2016.)  
Srednja škola: Gimnazija Ivana Zakmardija Dijankovečkoga, Križevci, Hrvatska  
Srednja glazbena škola Alberta Štrige, Križevci, Hrvatska  
Osnovna škola: Osnovna škola Ljudevita Modeca, Križevci, Hrvatska  
Osnovna glazbena škola Alberta Štrige, Križevci, Hrvatska

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2011./2012. Demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju

### RADOVI

Prkačin I, Čorić Martinović V, Đermanović Dobrota V, Legović A, Vrhovec B, Cavrić G, Dražić P. (2015) Incidence of hyponatraemia in the emergency unit. *Signa Vitae* 2015; 10 (Suppl 1)



Prkačin I, Cavrić G, Vrhovec B, Legović A, Dražić P, Đermanović Dobrota V, Boras I, Vidjak V. (2015) Renal denervation in patients with resistant hypertension – single centre report. *Signa Vitae* 2015; 10 (Suppl 1)

Prkačin I, Balenović D, Bartolek-Hump D, Vrhovec B, Legović A, Cavrić G. (2015) Chronic kidney disease and adverse events with warfarin. 4th Congress of Nephrology of Bosnia and herzegovina with international participation, Sarajevo 2015.

Prkačin I, Đermanović Dobrota V, Mahmutović A, Legović A, Šambula L, Vrhovec B. (2016) Nutrition with red meat promotes chronic kidney disease progression in resistant hypertension patients. 18th International Congress on Renal Nutrition and Metabolism 2016 (ICRNM2016)

Prkačin I, Bulum T, Vrhovec B, Šambula L, Legović A, Radočaj T. (2016) A new oral anticoagulant therapy in patients with nondialysis chronic kidney disease and atrial fibrillation. 53rd ERA-EDTA Congress, Vienna 2016.

#### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom