

HIPERTENZIVNA KRIZA I AKCELERIRAJUĆA MALIGNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

*Branislava Ivanović, Dimitra Kalimanovska-Oštrić, Dana Matić,
Bosiljka Vujisić, Ana Karadžić, Maja Zlatanović*

S a ž e t a k : Hipertenzivna kriza je retko stanje koje karakteriše kritično povećanje arterijskog krvnog pritiska ($>210/120-140$ mmHg) uz novo ili progresiju postojećeg opterećenja vitalnih organa (srca, mozga, bubrega). Hipertenzivna kriza se, najčešće, viđa kod pacijenata sa esencijalnom arterijskom hipertenzijom. Nejasno je zašto se kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom iznenada javlja hipertenzivna kriza, ali je sigurno da u tome značajnu ulogu ima sistem renin-angiotenzin. Nelečena bolest vodi ireverzibilnom oštećenju vitalnih organa. Cilj lečenja pacijenata sa hipertenzivnom krizom je da se zaustave oštećenja organa. Nužno je postepeno redukovati vrednosti arterijskog krvnog pritiska. Vrednosti arterijskog krvnog pritiska ne treba normalizovati, ali redukciji srednjeg arterijskog pritiska od 20 do 25% ili dijastolnog na 100 do 110 mmHg treba težiti. Brzo, radikalno sniženje arterijskog krvnog pritiska nosi rizik od dodatnog organskog oštećenja. Izbor terapije zasniva se na farmakodinamskim karakteristikama, kliničkim efektima, koristi i kontraindikacijama. Potentni antihipertenzivni lekovi kao što su natrijum nitroprusid, labetalol, urapidil dovode do neposredne redukcije arterijskog krvnog pritiska uz manje nuz efekte i očuvanje funkcije vitalnih organa.

Naziv maligna-akcelerirajuća hipertenzija koristi se kada povišeni arterijski krvni pritisak pređe u ozbiljnu, životno ugrožavajuću fazu hipertenzije. Svi oblici arterijske hipertenzije mogu progredirati u malignu-akcelerirajuću hipertenziju. Pacijenti sa malignom hipertenzijom imaju značajno povećanje arterijskog krvnog pritiska često i do 250/140 mmHg. Visina arterijskog krvnog pritiska značajno korelira sa pojavom vaskularnih strukturnih promena. Ispitivanje vaskularnog korita ukazuje na postojanje miointimalne hiperplazije. Vaskularna oštećenja uzrokuju poremećaje u perfuziji bubrega, srca i cirkulaciji centralnog nervnog sistema. Pregledom očnog dna nalaze se hemoragija i papiloedem. Česti simptomi su glavobolja, poremećaji vida, poremećaji u neurološkoj funkciji, epistaksa i dr. Ako se ne leči prognoza je loša. Moderna terapija je u poslednjoj deceniji popravila petogodišnje preživljavanje sa 50 na 75%.

Ključne reči: hipertenzivna kriza, maligna-akcelerirajuća hipertenzija.

Summary: Hypertensive crisis is a rare condition with clinical increased blood pressure ($>210/120-140$ mmHg) and evidence of new or progressive severe end-organ damage (heart, brain, kidney). Hypertensive crises are most commonly seen in patients with essential hypertension. It is unknown why a patient with hypertension suddenly develops a hyperten-

Branislava Ivanović
Institut za kardiovaskularne bolesti
Kliničkog centra Srbije, Beograd
Telefon: 011/361-7777 lokal: 3260

sive crisis, but the renin-angiotension system seems to play an important role. If untreated, the disease will lead to irreversible end-organ damage. The goal of treatment is to limit the progression of end-organ damage. The blood pressure should be reduced gradually. It should not be normalized, but a reduction in mean arterial pressure of 20–25% or to a diastolic blood pressure to 100–110 mmHg should be achieved. Rapid reduction of blood pressure additionally carries a considerable risk, if it is performed in an uncontrolled manner, leading to further end-organ damage. The choice of the drug should be made on the basis of its pharmacodynamic properties, clinical effects, advantages and contraindications. Several potent antihypertensive drugs, such as sodium nitroprusside, labetalol and urapidil, are available to produce an immediate fall in blood pressure with minimal adverse effects while preserving organ function.

The term accelerated-malignant hypertension is used when there is transition of the elevated blood pressure into a serious and potentially life-threatening phase of severe hypertension. Any form of hypertension may progress to the accelerated-malignant phase. Patients with malignant hypertension have severe blood pressure elevation often in the range of the 250/140 mmHg. The level of the arterial pressure correlates closely with the development of vascular structural changes. Examination of the vasculature reveals myointimal hyperplasia. The vascular damage causes perfusion disturbance in the kidney, in the heart and across the cerebral circulation. Retinal hemorrhages and papilledema are observed on fundoscopy. Symptoms such as headache, blurred vision, impairment of neurological functions and nasal bleeding are common. If untreated, the prognosis is grave. With modern treatment which initially often requires intensive care unit admission the 5 years survival rate has improved from 50 to 75% during last decade.

Key words: crisis hypertensiva, accelerated-malignant hypertension.

Nacionalni komitet za otkrivanje, procenu i lečenje povišenog arterijskog krvnog pritiska, još 1993. godine, predložio je podelu po život opasnog povećanje arterijskog krvnog pritiska na hipertenzivna stanja u kojima je nužno smanjiti arterijski krvni pritisak u toku nekoliko minuta da bi se izbeglo ili ograničilo oštećenje vitalnih organa i hipertenzivna stanja koja iziskuju redukciju arterijskog krvnog pritiska unutar nekoliko časova (od 24 do 48 časova) (1–3). Najčešća hipertenzivna stanja u kojima je nužna neposredna redukcija vrednosti arterijskog krvnog pritiska su: hipertenzivna encefalopatija, intrakranijalno krvarenje, akutni koronarni sindrom, edem pluća, disekantna aneurizma aorte, eklampsija i dr. (Tabela 1). Od hipertenzivnih stanja koja je potrebno zbrinuti u toku nekoliko časova najčešća su akcelerirajuća maligna arterijska hipertenzija, moždani infarkt, peri i postoperativne hipertenzije i dr. (Tabela 1).

<i>Hipertenzivna stanja u kojima je nužna neposredna redukcija arterijskog krvnog pritiska</i>	<i>Hipertenzivna stanja u kojima je potrebna regulacija arterijskog krvnog pritiska u toku više časova</i>
Cerebrovaskularnog porekla Hipertenzivna encefalopatija Intracerebralna hemoragija Subarahnoidalno krvarenje	Akcelerirajuća maligna hipertenzija Moždani infarkt Ribaund hipertenzija zbog prekida lečenja Hirurškog porekla

Srčanog porekla	Kod onih sa arterijskom hipertenzijom
Akutna disekcija aorte	III stepena a potrebna je hitna
Akutna srčana insuficijencija	hirurška intervencija
Akutni koronarni sindrom	Postoperativna hipertenzija
Posle hirurške revaskularizacije srca	Arterijska hipertenzija III stepena
Zbog ekscesa cirkulišućih kateholamina	posle transplantacije bubrega
Feohromocitomom izazvana kriza	Teške telesne opekotine
Hranom i lekovima uzrokovana	
interakcija sa MAO inhibitorima	
Zloupotreba simpatikomimetika	
Eklampsija	
Povreda glave	
Postoperativno krvarenje	

Tabela 1. Podela hipertenzivnih stanja na ona u kojima je potrebna neposredna redukcija visine arterijskog krvnog pritiska i ona u kojima je tu redukciju moguće ostvariti odloženo, u toku više časova.

Do skora je termin hipertenzivna kriza korišćen radi označavanja kritičnog povećanja arterijskog krvnog pritiska (do 210/120–140 mmHg) sa ili bez oštećenja vitalnih organa (4). U novijim izveštajima termin hipertenzivna kriza koristi se kao sinonim za hipertenzivna stanja u kojima povećanje arterijskog krvnog pritiska uzrokuje novonastalo oštećenje nekog od vitalnih organa (5–7).

U nastavku teksta biće više reči o hipertenzivnoj krizi i malignoj akcelerirajućoj hipertenziji. Oba ova hipertenzivna stanja javljaju se kao komplikacije kod oko 1% obolelih od primarne hipertenzije (7). Za razliku od akcelerirajuće maligne arterijske hipertenzije, koja se viđa isključivo kod bolesnika sa hroničnom arterijskom hipertenzijom, hipertenzivna kriza može se javiti i kod prethodno normotenzivnih osoba.

Hipertenzivna kriza

Hipertenzivna kriza predstavlja teško kliničko stanje u kome naglo povećanje sistolnog arterijskog pritiska preko 210 mmHg i dijastolnog preko 120 odnosno 140 mmHg dovode do akutnog vaskularnog oštećenja vitalnih organa (7–10). U izvesnog broja bolesnika znači hipertenzivne krize mogu se ispoljiti pri nižim vrednostima arterijskog krvnog pritiska. Za razliku od njih jedan broj bolesnika pomenute vrednosti arterijskog krvnog pritiska podnosi bez patoanatomskih i kliničkih znakova hipertenzivne krize. Eksperimentalnim i kliničkim ispitivanjima dokazano je da u nastanku hipertenzivne krize veći značaj ima brzina porasta arterijskog krvnog pritiska od njegove apsolutne vrednosti (11).

Hipertenzivna kriza se, najčešće, sreće kod obolelih od arterijske hipertenzije trećeg stepena ili akcelerirajuće maligne hipertenzije ali i kao manifestacija bolesti u koju evoluira ili je prati; na primer, u slučaju intracerebralnog krvarenja, subarahnoidalnog krvarenja, akutnog edema pluća, akutnog infarkta miokarda, disekantne aneurizme aorte i dr. Sekundarni oblici arterijske hipertenzije takođe mogu inicirati pojavu

hipertenzivne krize. To znači da se ona može javiti kod bolesnika sa feohromocitomom, kod obolelih od renovaskularne hipertenzije i onih sa parenhimskom bolešću bubrega (12, 13). Izuzetno retko viđa se kod normotenzivnih osoba, na primer, kod bolesnika sa masivnim opekotinama, povredom glave ili kičmene moždine, u trovanju olovom, zbog nekontrolisanog korišćenja alfa adrenergičkih agonista (14, 15).

Hipertenzivna kriza može se sresti kod zdravih adolescenata i mladih osoba nakon korišćenja kokaina, amfetamina i metilendioksimetamfetamina (16).

Rani postoperativni tok može biti komplikovan hipertenzivnom krizom, po različitim statističkim podacima, kod 4 do 35% operisanih (7).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi mogu, sasvim retko, u obolelih od arterijske hipertenzije uzrokovati hipertenzivnu krizu (17). Poseban problem predstavlja hipertenzivna kriza u graviditetnoj toksemiji i glomerulonefritisu dečijeg uzrasta (18, 19).

Interreakcija inhibitora monoaminooksidaze i tiramina sadržanog u nekim namirnicama može izazvati hipertenzivnu krizu (20).

Patofiziologija hipertenzivne krize

Hipertenzivna kriza različitim patofiziološkim mehanizmima uzrokuje vaskularna oštećenja vitalnih organa prvenstveno centralnog nervnog sistema, zatim srca, bubrega i dr. (21).

Osnovu patofizioloških zbivanja predstavlja naglo povećanje sistemskog vaskularnog otpora uzrokovano humoralnim vazokonstriktorima (7). Značajno povećanje arterijskog krvnog pritiska uzrokuje endotelno oštećenje i fibrinoidnu nekrozu arteriola. Vaskularno oštećenje uslovljava pojavu trombocitnih i fibrinskih depozita i prekid normalne autoregulacije. Posledična ishemija uzrokuje oslobađanje vazoaktivnih supstanci što daje začarani krug sa oštećenjem vitalnih organa koje sledi. U začaranom krugu porasta i održavanja povišenih vrednosti arterijskog krvnog pritiska dominantnu ulogu ima aktivacija sistema renin angiotenzin aldosteron.

Dinamika patofizioloških zbivanja najbolje je ispitana i dokumentovana u nastanku hipertenzivne ancefalopatije – najdramatičnije manifestacije hipertenzivne krize (22). Ispitivanjem cerebralnog protoka u funkciji visine arterijskog krvnog pritiska ukazano je da postoji autoregulacija kojom se održava konstantnost protoka pri vrednostima srednjeg pritiska od 60 do 120 mmHg kod normotenzivnih osoba i od 110 do 180 mmHg kod obolelih od arterijske hipertenzije. Naglo povećanje vrednosti arterijskog krvnog pritiska prvo dovodi do vazokonstrikcije (22). Njome dopunski indukovano povećanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska preko 120 mmHg za do tada normotenzivne bolesnike, i preko 180 mmHg za obolele od arterijske hipertenzije dovodi do dilatacije cerebralnih arteriola što povećava cerebralni krvni protok (22). Ova tzv. funkcionalna kapitulacija autoregulacionih mehanizama cerebralne cirkulacije sa povećanjem cerebralnog protoka učestvuje u nastanku strukturnih promena koje se svo-

de na oštećenje zida arteriola i povećanje permeabiliteta i propuštanje tečnosti u perivaskularno tkivo.

Patoanatomske promene na srcu koje se otkrivaju kod bolesnika umrlih zbog hipertenzivne krize prvenstveno su posledica višegodišnje arterijske hipertenzije a ne same krize. Skok arterijskog krvnog pritiska, odgovoran za nastanak hipertenzivne krize, može kod bolesnika sa dugotrajnom arterijskom hipertenzijom i već postojećim strukturnim i funkcionalnim promenama miokarda dovesti do srčane insuficijencije i miokardne ishemije (23). Akutna srčana insuficijencija u hipertenzivnoj krizi nastaje zbog ekscesnog povećanja afterload-a koga levak omora nije u stanju da savlada. Ona može progredirati do plućnog edema. Miokardna ishemija precipitirana kritičnim povećanjem arterijskog krvnog pritiska posledica je povećanja potrebe miokarda za kiseonikom. Ako se ima u vidu da potrebu određuju srčana frekvenca, inotropno stanje i interventrikularni pritisak i da se ona matematički izražava dvostrukim produktom srčane frekvence i sistolnog arterijskog krvnog pritiska onda je geneza miokardne ishemije u okolnostima značajno povećanih vrednosti arterijskog krvnog pritiska jasna. Pretpostavlja se da su poremećaji ritma, koji se mogu javiti u hipertenzivnoj krizi, posledica strukturnih promena miokarda uzrokovanih dugogodišnjom arterijskom hipertenzijom, eventualno, ishemije uzrokovane kritičnim skokom pritiska.

Na terenu promena uzrokovanih višegodišnjom arterijskom hipertenzijom povećanje arterijskog krvnog pritiska, odgovorno za hipertenzivnu krizu, ne retko, uzrokuje smanjenje bubrežne funkcije. U osnovi smanjenja bubrežne funkcije leže vaskularne promene (24). Histološkim pregledom nalazi se nekrotizirajući arteriolitis koji karakteriše fibrinoidna nekroza arteriola odnosno infiltracija zida arteriola eozinofilnim materijalom i fibrinom. Fibrinoidnom nekrozom mogu biti zahvaćeni glomeruli. Međutim, većina glomerularnih i tubularnih promena su sekundarne, zbog ishemije.

Promene na sistemskom vaskularnom stablu manifestuju se povećanjem propustljivosti krvnih sudova za komponente plazme, između ostalog i fibrina i istovremenom aktivacijom mehanizma koagulacije sa posledičnom mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom.

Klinička slika i dijagnoza hipertenzivne krize

Hipertenzivnu krizu klinički karakteriše nagli početak, dramatičan, progredijentan tok zbog promena na vitalnim organima (2, 7). Kao što je pomenuto, najteža i po život opasna manifestacija hipertenzivne krize je hipertenzivna encefalopatija. Ona se manifestuje jakim glavoboljom, mučninom, povraćanjem, uznemirenošću, konfuzijom, poremećajima svesti koji mogu ići do kome. Skoro po pravilu javljaju se poremećaji vida i patološki refleksi. Pregledom očnog dna nalaze se hemoragija, eksudat i edem papile (hipertenzivna retinopatija IV stepena). Lambalna punkcija se ne preporučuje zbog mogućih komplikacija – moždane hernijacije uslovljene ekstremno visokim priti-

skom cerebrospinalne tečnosti (23). Elektroencefalografijom otkrivaju se različite prolazne fokalne ili bilateralne promene. Primenom kompjuterizovane tomografije otkrivaju se rasprostranjene aree smanjene gustine kao odraz edema korteksa i subkortikalne bele mase (24). Nuklearnom magnetnom rezonancom jasno se diferenciraju multiokalne aree ekstrasvazacije (25).

Smanjenje bubrežne funkcije u sklopu hipertenzivne krize manifestuje se naglim povećanjem nivoa serumskog kreatinina, hematurijom, proteinurijom i eritrociturijom. Difuzna intrarenalna ishemija rezultuje povećanjem plazma reninske aktivnosti koja dovodi do porasta nivoa aldosterona koji uzrokuje hipokalemiju i metaboličku alkalozu. U hipertenzivnoj krizi, često se srećemo sa mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom i intravaskularnom koagulacijom.

U okviru kliničke slike hipertenzivne krize mogu se videti nespecifični znaci, na primer, abdominalni bol čije poreklo u ovom hipertenzivnom stanju nije rasvetljeno (26).

Izvesna stnaja psihičke uznemirenosti praćena panikom i hiperventilacijom mogu ličiti na hipertenzivnu krizu. Hipertenzivnu encefalopatiju treba razlikovati od hronično ponavljanih glavobolja, vrtoglavica, epileptičnih napada, rekurentnih tranzitornih ishemičnih ataka koji su takođe udruženi sa povećanjem arterijskog krvnog pritiska ali ne dovode do vaskularnih promena karakterističnih za hipertenzivnu encefalopatiju. Dijagnostički problem može predstavljati nemogućnost razjašnjenja da li akutna srčana insuficijencija, bubrežna insuficijencija, cerebralni vaskularni insult, predstavljaju posledicu hipertenzivne krize ili, pojedinačno, uslovljavaju ekstremno povećanje arterijskog krvnog pritiska odgovorno za dalji razvoj kliničke slike hipertenzivne krize (2, 7, 23). U ovim nerasvetljenim okolnostima primarno je, brzo i efikasno, redukovati vrednosti arterijskog krvnog pritiska.

Akcelerirajuća maligna arterijska hipertenzija

Akcelerirajuću malignu arterijsku hipertenziju definišemo kao perzistentno povećanje arterijskog krvnog pritiska veće od 250/140 mmHg uz promene na očnom dnu u formi hemoragije, eksudata i/ili papiloedema (27).

Do pre petnaestak godina, termin „maligna hipertenzija” korišćen je kao određenje za povećanje dijastolnog arterijskog krvnog pritiska preko 140 mmHg u prisustvu papiloedema (četvrti stepen Keith-Wagner retinopatije). Pod pojmom „akcelerirajuće arterijske hipertenzije” podrazumevalo se povećanje dijastolnog arterijskog krvnog pritiska preko 140 mmHg uz pojavu hemoragije i eksudata na očnom dnu (treći do četvrti stepen Keith-Wegner retinopatije). S obzirom da fundoskopski nalaz ne korelira sa drugim kliničkim nalazima i da nema prognostički značaj predloženo je korišćenje termina „akcelerirajuća maligna arterijska hipertenzija” (28).

Pomenuto je da etiološki različiti oblici arterijske hipertenzije mogu progredirati u akcelerirajuću malignu arterijsku hipertenziju. Neproporcionalno veći broj bolesnika s

primarnom arterijskom hipertenzijom odredio je stav da se maligna akcelerirajuća arterijska hipertenzija najčešće viđa kod njih (29). Dokazano je da je maligna akcelerirajuća hipertenzija česta komplikacija renovaskularne i renoparenhimske arterijske hipertenzije (30). Maligna akcelerirajuća faza viđa se, i kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom uzrokovanom primarnim aldosteronizmom (31). Opisuju se pojedinačni, ali ne tako retki, slučajevi maligne akcelerirajuće hipertenzije, bubrežne insuficijencije i leukoencefalopatije kod korisnika kokaina (32). Konzumiranje 3,4 metilendioksime-tamfetamina (ekstazija) dovodi se, takođe, u vezu sa pojavom akcelerirajuće hipertenzije i bubrežne insuficijencije (33). Kontraverzni su stavovi o ulozi kontraceptivnih sredstava u razvoju maligne faze arterijske hipertenzije ali je jedinstven stav o tome da njihovu primenu treba ograničiti na populaciju žena koje u svojoj ličnoj anamnezi ne daju podatak o arterijskoj hipertenziji (34).

Maligna faza arterijske hipertenzije, obično, se otkriva kod mlađih osoba i onih srednje životne dobi. Nije zanemarljiva učestalost ovog oblika ni u dečijoj populaciji (35). Kod starih osoba ređe se viđa u odnosu na druge dobne grupe (36).

Mehanizmi nastanka akcelerirajuće maligne arterijske hipertenzije

Perzistentno kritično povećanje arterijskog krvnog pritiska (povećanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska preko 150 mmHg) uzrokuje promene u građi zidova krvnih sudova i daje sliku sindroma akcelerirajuće maligne hipertenzije (28).

Tipična vaskularna lezija za humanu populaciju je hiperplastično aterosklerotske prirode. Ona nastaje zato što kritično visoke vrednosti arterijskog krvnog pritiska dovode do oštećenja endotela krvnih sudova sa povećanjem nivoa prostaglandina i slobodnih radikala, koji dalje doprinose promenama endotela, agregaciji trombocita i aktivaciji mitogenih i migratornih činilaca koji uzrokujuć miointimalnu proliferaciju doprinose održavanju visokih vrednosti arterijskog krvnog pritiska. Osporena je uloga endotelina 1 u nastanku maligne akcelerirajuće arterijske hipertenzije ali je dokazano njegovo učešće u celularnom oštećenju i ishemijskim promenama koje prate ovaj oblik arterijske hipertenzije (37). Povećanje nivoa endotelina 1 u plazmi uz povećanje aktivnosti sistema renin angiotenzin aldosteron kod obolelih od maligne akcelerirajuće hipertenzije, u začaranom krugu, vodi smanjenju bubrežne funkcije (37). Histohemijskim istraživanjima dokazano je da je vaskularno oštećenje, u malignoj hipertenziji, udruženo sa povećanjem nivoa P selektina, smanjenjem nivoa E selektina kao i povećanjem nivoa intracelularnog adherentnog molekula, vaskularnog ćelijskog adhezivnog molekula i von Willebrandovog faktora (38, 39). Između ostalog, zaključeno je da su selektini koristan indikator vaskularnih oštećenja koja su karakteristična za ovaj oblik arterijske hipertenzije (39).

Na kliničkim i eksperimentalnim primerima progresije trećeg stepena esencijalne arterijske hipertenzije i renovaskularne hipertenzije u akcelerirajuću malignu fazu do-

kazano je da pored strukturnih promena arterijskih sudova ulogu igra i aktivacija presornog sistema renin angiotenzin aldosteron (40). Danas je prihvaćeno da I/D polimorfizam gena za angiotenzin konvertujući enzim ima ulogu u nastanku maligne akcelerirajuće hipertenzije (41). Bez sumnje, u nastanku ove faze i progresiji promena dominantnu ulogu ima angiotenzin II.

Neravnoteža odnosa aktivnosti angiotenzina II koji uzrokuje vazokonstrikciju i azot monoksida koji deluje vazodilatatorno odgovorna je za nastanak endotelne disfunkcije koja pogoduje progresiji strukturnih promena arterijskih sudova. Klinički, i na životinjskom modelu dokazano je da aktivacija sistema renin angiotenzin aldosteron, odnosno povećanje nivoa angiotenzina II učestvuje u remodeliranju cerebrovaskularnog korita bolesnika sa akcelerirajućom malignom hipertenzijom (43).

Povećani tonus simpatikusa koji se viđa kod 30% obolelih od arterijske hipertenzije, i u malignoj fazi, odgovoran je za pojavu pridruženog metaboličkog sindroma – dislipidemije i hiperinsulinemije (44). Prekomerna aktivnost simpatikusa, u ovoj fazi bolesti, odgovorna je za povećanje hematokrita i aktivaciju trombocita koji predstavljaju dodatni faktor rizika u nastanku i napredovanju koronarne bolesti (45).

Ne redak nalaz povećanja nivoa imunoglobulina u serumu bolesnika sa malignom akcelerirajućom hipertenzijom ukazao je na mogućnost veze imunoloških oboljenja i vaskularnih oštećenja u ovom obliku arterijske hipertenzije. Opisani su pojedinačni slučajevi akcelerirajuće maligne arterijske hipertenzije u okviru antifosfolipidnog sindroma (46). Mehanizam odgovoran za nastanak maligne akcelerirajuće hipertenzije i nefroskleroze u ovom sindromu je interreakcija antikardiolipinskih antitela, trombocita i endotelnih ćelija, što vodi formiranju mikrotromba i povećanju lokalne mitogene aktivnosti i istovremene fibroblastne stimulacije (46). Kod bolesnika sa akcelerirajućom malignom hipertenzijom, utvrđeno je i prisustvo antitela za alfa 1 adrenergičke receptore za koje je in vitro dokazano da imaju farmakološku aktivnosti i na osnovu toga je pretpostavljeno da ovaj imunološki poremećaj igra izvesnu ulogu u patogenezi ove faze hipertenzije (47).

Klinička slika i dijagnoza akcelerirajuće maligne arterijske hipertenzije

Skoro po pravilu, ostaje nejasno kada i zašto perzistentno značajno povećanje arterijskog krvnog pritiska (u arterijskoj hipertenziji trećeg stepena) prelazi u malignu akcelerirajuću fazu bolesti. Činjenica je da bolest u oko 50% pacijenata sa akcelerirajućom malignom arterijskom hipertenzijom progredira do tog stepena asimptomatski (48). Kada se bolest zbog oštećenja ciljanih organa ispolji najčešći simptomi su: poremećaji vida (25,6%), glavobolja (12%), udruženi poremećaji vida i glavobolja (9,5%), dispneja (5,4%), ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja (7,9%), poremećaji svesti zbog moždane hemoragije ili tranzitornog ishemičnog ataka (7,0%) (49). Kod bolesni-

ka sa akcelerirajućom malignom hipertenzijom bol u trbuhu i slika akutnog abdomena mogu biti uzrokovani fibrinoidnom nekrozom mezenterijalnih arterija.

Klinički, malignu akcelerirajuću hipertenziju karakteriše dijastolni arterijski krvni pritisak veći od 140 mmHg. Inspekcijom predsrčanog predela može se uočiti levo parasternalno podizanje, palpacijom se otkriva prominentni apikalni impuls a auskultatorno se nalazi naglašen drugi ton nad aortom i ponekad čujan četvrti srčani ton. Mogu postojati pridruženi znaci srčane insuficijencije.

Pregledom očnog dna se uz arteriolarnu sklerozu i hipertrofiju i segmentni ili difuzni arteriolarni spazam može otkriti retinalna hemoragija, eksudat ili edem papile. Nalaz edema papile uz perzistentno visoke vrednosti arterijskog krvnog pritiska bez drugih znakova za akcelerirajuću malignu hipertenziju dovoljan je da se pacijenti svrstaju u obolele od ovog oblika hipertenzije (50). Fundoskopski nalaz sem u dijagnostičke i prognostičke svrhe služi i u neposrednom praćenju efekata lečenja.

Neurološkim pregledom se može naći konfuzija, poremećaji vida, somnolencija, u nelečenim slučajevima stupor i koma.

Anamnestičke podatke i fizikalni pregled potrebno je dopuniti laboratorijskim ispitivanjima radi postavljanja dijagnoze akcelerirajuće maligne arterijske hipertenzije. U ovoj fazi hipertenzivne bolesti, može se otkriti mikroangiopatska hemolitička anemija sa fragmentacijom eritrocita i intravaskularnom koagulacijom. Uobičajeni nalazi su proteinurija i eritrociturija. Bolest se može manifestovati i oligurijom uz koju se kao znaci bubrežne insuficijencije mogu javiti metabolička acidoza, značajna azotemija i hipokalcemija. Hipokaliemija koju vidimo u oko polovine bolesnika sa akcelerirajućom malignom hipertenzijom refleksija je sekundarnog hiperaldosteronizma (51). Nivo natrijuma u serumu je obično niži od uobičajenog. Plazma reninska aktivnost je značajno povišena kao odgovor na instrarenalnu ishemiju (51).

Visina arterijskog krvnog pritiska je glavni, ali ne i jedini činilac koji uzrokuje promene građe, odnosno povećanje mase leve komore (52). Ulogu u nastanku i održavanju hipertrofije imaju angiotenzin II, norepinefrin, insulin, aldosteron. Ispituje se uloga endotelina, transformišućeg faktora rasta, faktora rasta fibroblasta, trombocitnog faktora rasta i natriuretskih peptida, adrenomedulina, solubilnog faktora nazvanog miotrofin za koji se pretpostavlja da predstavlja biohemijsku vezu između hemodinamskog stresa i hipertrofije (53, 54). Hipertrofiju miokarda leve komore možemo detektovati elektrokardiografski. Ehokardiografskim pregledom sem pouzdanog otkrivanja hipertrofije miokarda leve komore možemo sagledati i tip morfoloških promena leve komore. Tačnije, možemo utvrditi da li se radi o koncentričnom remodelovanju leve komore, koncentričnoj hipertrofiji ili ekscentričnoj hipertrofiji leve komore (55).

Samo zadebljanje zida zbog povećanja miokardnih sarkomera smanjuje distenzibilnost leve komore bez postojanja ikakvih promena u elastičnom materijalu miokarda. U tim okolnostima leva komora nije sposobna da primi odgovarajuću količinu krvi bez kompenzatornog porasta pritiska u levoj pretkomori – što odgovara dijastolnoj disfunkciji leve komore. S obzirom na mogućnosti Doppler ehokardiografije u ispitivanju tran-

smitralnog protoka nije čudno da je to postala metoda izbora u neinvazivnoj dijagnostici dijasolne disfunkcije leve komore (56).

Sem dijagnoze akcelirajuće maligne hipertenzije i potvrde oštećenja ciljanih organa u ovoj fazi arterijske hipertenzije neophodno je isključiti odnosno dokazati sekundarne uzroke hipertenzije radi adekvatnog lečenja. U rutinskoj dijagnozi renovaskularne hipertenzije, kao najčešćeg sekundarnog uzroka maligne hipertenzije, koristi se kaptoprili test. Specijalizovana dijagnostika podrazumeva pored dupleks ultrasonografije magnetnu rezonantnu angiografiju (30). Dijagnoza feohromocitoma zasniva se na određivanju nivoa kateholamina u 24-časovnom uzroku urina. Kada se inicijalno nađe značajna hipokaliemija neophodno je određivanje nivoa plazma renina i adosterona radi potvrde postojanja primarnog aldosteronizma.

Prognoza akcelirajuće maligne arterijske hipertenzije

Maligna akcelirajuća hipertenzija je udružena sa visokim morbiditetom i mortalitetom (57). Perzistentno značajno povećanje arterijskog krvnog pritiska uzrokuje hipertrofiju miokarda leve komore, vodi pojavi progresivne ateroskleroze i strukturnih promena arterijskog stabla (58). Nelečena maligna akcelirajuća hipertenzija dovodi do smrtnog ishoda šest meseci od prvih manifestacija u 80 do 90% bolesnika (59). Najčešći uzroci smrti bolesnika sa akcelirajućom malignom hipertenzijom, po Lip-u i saradnicima, su bubrežna insuficijencija (39,7%), moždani infarkt (23,8%), infarkt miokarda (11,1%), srčana insuficijencija (10,3%) (59). Lečenje akcelirajuće maligne hipertenzije smanjuje mortalitet. Pet godina preživljava 50 do 80% lečenih bolesnika (60). Na porast stope preživljavanja neposredno je uticalo proširenje palete lekova poslednje dve decenije (61, 62). Tome u prilog najilustrativnije govori podatak da je medijana preživljavanja obolelih od akcelirajuće hipertenzije do 1970-te godine iznosila 39,2 meseca, od 1970. do 80-te 68,6 meseci a od 1980. 144 meseca (62).

Na osnovu podataka da je medijana preživljavanja značajno niža kod bolesnika sa proteinurijom, povećanjem nivoa uree i kreatinina nalaz bubrežne insuficijencije oglašen je presudnim prognostičkim pokazateljem (61). Praćenje bubrežne funkcije je od značaja i u proceni efekata terapije. U te svrhe se može koristiti i procena regresije promene na očnom dnu kao i EEG promena (63).

Lečenje hipertenzivnih stanja kod kojih je nužno hitno redukovati visinu arterijskog krvnog pritiska

Osnovni cilj terapije hipertenzivnih stanja komplikovanih oštećenjem vitalnih organa je brza redukcija vrednosti arterijskog krvnog pritiska (64). Ostvarenjem cilja smatra se smanjenje srednjeg arterijskog krvnog pritiska za 15% do 25%, odnosno

redukcija dijastolnog arterijskog krvnog pritiska na vrednosti ispod 110 mmHg ili za trećinu, ali ne ispod 95 mmHg (11).

Redukcija arterijskog pritiska koja prevazilazi pomenute vrednosti može uzrokovati tkivnu ishemiju. Komplikacijama nagle i agresivne redukcija arterijskog pritiska posebno su podložne starije osobe i pacijenti sa cerebrovaskularnim oboljenjima.

Na Tabeli 2 prikazane su doze, brzina započinjanja dejstva, način delovanja i najvažnija neželjena dejstva lekova koji se najčešće koriste u lečenju hipertenzivnih stanja kod kojih je nužna hitna redukcija arterijskog krvnog pritiska.

Lek	Doza	Početak dejstva	Način delovanja	Neželjena dejstva
<i>Nitroprusid</i>	0,25-10µg/kg/min i.v.inf	30sec	arterijsko-venski dilator	TA↓↓hipoperfuzija intrakran.prit.↑ intoksikacija
<i>Nitroglicerina</i>	50-100µg/min i.v.inf	2min	arterijski-venski dilator	tahikardija intrakran.prit.↑ glavobolja
<i>Diazoksid</i>	50-100mg i.v.bolus 15-30mg/min i.v.inf	10do 15min	arterijski dilator	tahikardija, glavobolja retenc. Na i H ₂ O sekrec. insulina↓
<i>Hidralazin</i>	10 -20mg i.v. 10 - 50mg i.m	30min	arterijski dilator	tahikardija, glavobolja retenc. Na i H ₂ O UV↑
<i>Enalapril</i>	1,25 do 5mg /6h	15 do 45min	ACE inhibitor	
<i>Labetolol</i>	20-80mg i.v 2mg/min i.v.inf	5min	α+βblokator	
<i>Nikardipin</i>	2 do 10mg/h i.v	5 do 10min	Ca blokator	tahikardija glavobolja
<i>Furosemid</i>	40mg i.v.	20 do 45min	diuretik Henleove petlje	
<i>Esmolol</i>	500µg/kg/min 4min 150-300µg/kg/min i.v.	1 do 2min	beta blokator	hipotenzija
<i>Trimetafan</i>	0,5do5mg/min i.v.inf	1 do 5min	ganglio blokat	paraliza resp. centra
<i>Fenoldopam</i>	0,05-1,6 mg/kg/min	30min	dopamin 1 agonista	
<i>Urapidil</i>	25- 50 mg i.v.bolus 50µg/min i.v. inf	45min	α1blokator	

Tabela 2. Najčešće korišćeni lekovi u terapiji hipertenzivnih stanja koja iziskuju hitnu redukciju visine arterijskog krvnog pritiska.

Natrijum nitroprusid pripada grupi nitrovazodilatatora odnosno donora azot monoksida. Njegova primena zahteva stalni monitoring i titiranje doze da bi se izbeglo enormno sniženje arterijskog krvnog pritiska i posledična redukcija miokardne i cerebralne perfuzije, i zato se njegova primena ograničava samo na davanje u intenzivnoj nezi. Natrijum nitroprusid može dovesti do redistribucije protoka krvi iz ishemičnih zona i time pogoršati oštećenje miokarda kod bolesnika sa koronarnom bolešću.

Zbog oslobađanja slobodnih radikala i cijanida, ovaj lek je citotoksičan. Pored moguće hepato i ototoksičnosti ovim nepovoljnim efektom objašnjava se pojava kon-

vulzija, ireverzibilnih neuroloških poremećaja, encefalopatije i kome, koji mogu pratiti davanje ovog leka (7).

Zbog navedenih nusjeffekata, ovaj lek se poslednjih dve-tri godine daje samo kada su drugi antihipertenzivi za parenteralnu primenu neefikasni i to kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre i bubrega. Zbog dokazane efikasnosti hidroksikobalamina u prevenciji toksičnosti natrijum nitroprusida preporučuje se njihovo istovremeno davanje (7).

U lečenju hipertenzivne krize komplikovane srčanom insuficijencijom ili miokardom ishemijom prednost ima *nitroglicerín* (65). To je, u našoj sredini, jedan od najčešće korišćenih lekova u cilju brze redukcije visokih vrednosti arterijskog krvnog pritiska. Osnovne karakteristike ovog leka su prikazane na Tabeli 2.

U teškim oblicima hipertenzivne krize, bez pomenutih komplikacija koje neposredno ugrožavaju život pacijenta, koriste se od vazodilatatora diazoksid i hidralazin, iz grupe ACE inhibitora enalaprilat i labetolol iz grupe kombinovanih alfa i beta adrenergičkih blokatora. *Diazoksid* smanjujući tonus glatkih mišićnih ćelija perifernih arteriola, deluje kao arteriolarni dilatator. Ne treba ga davati bolesnicima sa sumnjom na miokardnu ishemiju ili disekantnu aneurizmu aorte zbog toga što povećava snagu srčane kontraktilnosti, a ukoliko nema drugog izbora potrebno ga je kombinovati sa beta blokatorima. *Hidralazin* se najčešće koristi u terapiji eklampsije (66). S obzirom da je direktni vazodilatatorni efekat hidralazina na glatke mišićne ćelije arteriola praćen retencijom soli, što ima za posledicu povećanje minutnog volumena i refleksnu tahikardiju, njegovo davanje se ograničava na mlađe osobe, kod kojih povećanje udarnog volumena ne dovodi do ishemije miokarda ili stare u kojih zbog smanjenja baroreceptorske aktivnosti postoji smanjenje simpatičke aktivacije i konsekvantnog povećanja udarnog volumena. *Enalaprilat* (forma enalapрила za parenteralno davanje) posebno se preporučuje bolesnicima sa hipertenzivnom krizom komplikovanom srčanom insuficijencijom i miokardnom ishemijom (67). Efikasnost ovog leka korelira sa koncentracijom angiotenzina II pre započinjanja terapije. Kombinovani alfa i beta blokator labetolol našao je mesto u regulisanju arterijske hipertenzije koja prati ili prethodi akutnom infarktu srca.

Dihidropiridinski derivati iz grupe kalcijum blokatora su do polovine prošle decenije bili mnogo korišćeni radi brze redukcije povišenih vrednosti arterijskog pritiska. Danas se od dihidropiridinskih derivata jedino preporučuje upotreba *nikardipina* – prvog iz ove grupe lekova koji je prilagođen za parenteralno davanje (68). On je prvenstveno našao mesto u lečenju hitnih hipertenzivnih stanja u pedijatrijskoj populaciji.

U situacijama kada ne postoje uslovi za davanje pomenutih lekova ili postoji opasnost da se agresivnom terapijom ugrozi miokardna i cerebralna cirkulacija, daju se diuretici Henleove petlje, kardioselektivni beta blokator – esmolol i trimetafan kao i fenoldopam – dopamin 1 receptorski agonista.

Diuretici Henleove petlje – *furosemid* i *bumetanid* se u pomenutim situacijama koriste parenteralno. Oni su našli mesto kao dodatna terapija u lečenju hipertenzivne

krize posebno u slučajevima kada postoji povećanje volumena cirkulišuće tečnosti. Oni pomažu u oporavku od hipertenzivne encefalopatije i srčane insuficijencije. Kardi-oselektivni beta blokator – *esmolol* je efikasan u prevenciji postintubacionih hipertenzivnih stanja. *Trimetafan* – nedepolarizovani ganglio blokator je efikasan u redukciji visokih vrednosti arterijskog krvnog pritiska, ali zbog generalizovane blokade autonomnog nervnog sistema njegova primena je povezana sa rizikom od pojave paralize respiratornog centra. Reultati studija o primeni *fenoldopama* – dopamin 1 agoniste sa perifernim dejstvom ukazuju da on sem efikasne redukcije arterijske hipertenzije povoljno deluje na kompromitovanu bubrežnu funkciju (7).

Polovinom prošle decenije ukazano je na efikasnost *urapidil*-a – alfa 1 blokatora i aktivatora serotoninских receptora. Njegova efikasnost se zasniva na relativno brznoj redukciji vrednosti arterijskog krvnog pritiska bez refleksne simpatičke stimulacije i hipotenzije (69).

Izbor leka određuju težina kliničke slike i potreba neposrednog delovanja, mogućnost aplikacije ali i neželjena dejstva pojedinih lekova. Hipertenzivna stanja specifična po oštećenju pojedinih vitalnih organa zahtevaju posebne terapijske pristupe koji su prikazani na Tabeli 3. (7, 70).

Hitna hipertenzivna stanja komplikovana oštećenjem vitalnih organa	Terapija
Hipertenzivna encefalopatija	Labetolol, nikardipin ili fenoldopam
Plućni edem	Nitroglicerín, furosemid, event. nitroprusid ili fenoldopam
Akutni infarkt miokarda	Nitroglicerín, labetolol ili esmolol event. nikardipin ili fenoldopam
Eklampsija	Hidralazin
Akutna disekcija aorte	Labetolol ili kombinacija esmolola i nitroprusida
Eksces kateholamina	Nikardipin, verapamil ili fenoldopam

Tabela 3. Lečenje specifičnih hipertenzivnih stanja komplikovanih oštećenjem pojedinih vitalnih organa.

Lečenje hipertenzivnih stanja koja ne zahtevaju hitnu redukciju visine arterijskog krvnog pritiska

Hipertenzivnih stanja u kojima ne dolazi do akutnog oštećenja vitalnih organa ne zahtevaju parenteralno lečenje. Odluka o tome koji će se antihipertenziv primeniti donosi se na osnovu težine kliničke slike i pridruženih komplikacija kao i mogućnosti dalje dugotrajne primene istog leka ako se pokaže efikasnim. Antagonisti kalcijuma dihidropiridinske grupe (*nifedipin*, *nikardipin*, *izradipin*, *nitrendipin* i *nimodipin*)

dati sublingvalno do nedavno su bili najčešće korišćeni lekovi. Međutim, poslednjih godina njihovu primenu obeležila je polemika o tome da antagonisti kalcijuma povećavaju rizik od akutnog infarkta srca, naprasne smrti, poremećaja srčanog ritma, cerebrovaskularnih insulta, gastrointestinalnog krvarenja, sistemskog lupisa i dr., te su oni izgubili mesto koje su imali i u lečenju ovih stanja. Kaptopril iz grupe ACE inhibitora može se koristiti sublingvalno radi brzog smanjenja arterijskog krvnog pritiska. Ovaj lek kod bolesnika sa visokim nivoom renina može dovesti do značajne redukcije arterijskog krvnog pritiska – hipotenzije. Kod primene ovih lekova, oprez se nalaže kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom ili hipovolemijom. *Klonidin* centralni alfa agonista je široko korišćen u redukciji visokih vrednosti arterijskog krvnog pritiska. On deluje sporije od nifedipina (dejstvo se ostvaruje posle pola do jednog časa od davanja). Moguća neželjena dejstva njegove primene su sedacija kao i ribaund hipertenzija po naglom prekidu davanja ovog leka. *Labetolol* dat per oralno takođe ostvaruje svoje dejstvo pola do jednog časa od davanja i prednost je u tome što prekid davanja ne dovodi do ribaund hipertenzije. Diuretici Henleove petlje (*furosemid* i *bumetanid*) dati parenteralno su veoma efikasni i u lečenju urgentnih hipertenzivnih stanja.

Idealnog antihipertenziva nema posebno kada se radi o starijim osobama, pacijentima sa pridruženom hipovolemijom, bubrežnom insuficijencijom, miokardnom ishemijom i poremećajima svesti pa se može zaključiti da je najbolja terapija – prevencija i blagovremenim lečenjem arterijske hipertenzije (71).

Literatura

1. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch. Inter. Med. 1993; 153: 154–183.
2. Zampaglione B., Pascale C., Marchisio M., Cavallo-Perin P. Hypertensive Urgencies and Emergencies Prevalence and Clinical Presentation Hypertension. 1996; 27: 144–147.
3. Kitiyakara C., Guzman N. J.: Malignant hypertension and hypertensive emergencies. J. Am. Soc. Nephrol. 1998 Jan.; 9(1): 133–142.
4. Grossman E., Ironi A. N., Messerli F. H. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. Drug. Saf. 1998 Aug.; 19(2): 99–122.
5. Horky K. Hypertensive crisis and its treatment. Cas. Lek. Cesk. 1998 May 18; 137(10): 309–312.
6. Bales A. Hypertensive crisis. How to tell if it's an emergency of an urgency. Postgrad. Med. 1999 May 1; 105(5): 119–126, 130.
7. Varon J., Marink P.: The diagnosis and manegement of hypertensive crises. Chest. 2000; 118: 214–227.

8. Blumenfeld J. D., Laragh J. H. Management of hypertensive crises: the scientific basis for treatment decisions. *Am. J. Hypertens.* 2001 Nov.; 14(11 Pt 1): 1154–1167.
9. Corry D. B., Tuck M. L. Hypertensive Crises. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 1999 Jun; 1(1): 1–10.
10. Suwelack B., Gerhardt U., Hohage H. Therapy of hypertensive crises. *Med. Klin.* 2000 May 15; 95(5): 286–92.
11. Prisant L. M., Carr A. A., Hawkins D. W.: Treating hypertensive emergencies. Controlled reduction of blood pressure and protection of target organs. *Postgrad. Med.* 1993; 93(2): 92–96, 101–104, 108–110.
12. Mannelli M., Ianni L., Cilotti A., Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur. J. Endocrinol.* 1999 Dec.; 141(6): 619–624.
13. Rossi G. P., Zanin L., Dessi-Fulgheri P., Savastano S., Cavazzana A., Prayer-Galetti T., Rapelli A., Pessina A. C.: A renin-secreting tumour with severe hypertension and cardiovascular disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993; 15(2): 325–338.
14. Heyman S. N., Mevorach D., Ghanem J.: Hypertensive crisis from chronic intoxication with nasal decongestant and cough medications. *DICP* 1991; 25(10): 1068–1070.
15. Naftchi N. E., Richardson J. S. Autonomic dysreflexia: pharmacological management of hypertensive crises in spinal cord injured patients. *J. Spinal. Cord. Med.* 1997 Jul.; 20(3): 355–360.
16. Ferdinand K. C. Substance Abuse and Hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2000 Jan.; 2(1): 37–40.
17. Houston M. C.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and antihypertensives. *Am. J. Med.* 1991; 90(5A): 42S–47S.
18. Zamorski M. A., Green L. A. Preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *Am. Fam. Physician.* 1996 Apr.; 53(5): 1595–1610.
19. Fiovush B., Neu A., Furth S. Acute hypertensive crises in children: emergencies and urgencies. *Curr. Opin. Pediatr.* 1997 Jun; 9(3): 233–6.
20. Lavin M. R., Mendelowitz A., Kroningh M. H.: Spontaneous hypertensive reactions with monoamine oxidase inhibitors. *Biol. Psychiatry* 1993; 34(3): 146–151.
21. Fog L., Pedersen O. L.: Hypertensive crises. 1. Pathogenesis and symptomatology. *Ugeskr. Laeger.* 1995; 157(51): 71 (abstr).
22. Mc Kenzie E. T., Strangard S., Graham D. I., Jones J. V., Harper A. M., Farrar J. K.: Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber local cerebral blood flow and blood brain barrier. *Cir. Res.* 1976; 11: 74–71.

23. Goldschlager N. F.: Hypertensive crises in Luce J. M., Pierson D. J.: Critical care medicine W. B. Saunders Co., 1988, 70–76.
24. Perazella M. A., Mahnensmith R. L. Images in clinical medicine. Malignant hypertension. N. Engl. J. Med. 1998 Dec.; 31; 339(27): 1985–1991.
25. Chu K., Kang D. W., Lee S. H., Kim M. Diffusion-weighted MR findings in brain stem hypertensive encephalopathy: a possibility of cytotoxic edema? Eur. Neurol. 2001; 46(4): 220–222.
26. Van Why S. K., Boydstun II, Gaudio K. M., Siegel N. J.: Abdominal symptoms as presentation of hypertensive crisis. Am. J. Dis. Child. 1993; 147(6): 638–641.
27. Spencer C. G., Lip G. Y., Beevers D. G. Recurrent malignant hypertension: a report of two cases and review of the literature. J. Intern. Med. 1999 Nov.; 246(5): 513–517.
28. Ahmed M. E. K., Walker J. M., Beevers D. G., Beevers M.: Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. Br. Med. J. 1986; 292: 235–237.
29. Scarpelli P. T., Livi R., Caselli G. M., Di Maria L., Teghini L., Montemurro V., Toti G., Becucci A. Accelerated (malignant) hypertension: a study of 121 cases between 1974 and 1996. J. Nephrol. 1997 Jul.-Aug.; 10(4): 207–215.
30. Nally J. V., Olin J. W., Lammet G. K.: Advances in noninvasive screening for renovascular disease. Cleve. Clin. J. Med. 1994; 61(5): 328–336.
31. Oka K., Hayashi K., Nakazato T., Suzawa T., Fujiwara K., Saruta T.: Malignant hypertension in a patient with primary aldosteronism with elevated active renin concentration. Intern. Med. 1997 Oct.; 36(10): 700–704.
32. Rodriguez Gomez E., Rodriguez Gomez F. J., Merino M. J., Robledo A., Lopez Dominguez J. M., Fernandez Giron F., Gonzales Martinez J. Reversible posterior leukoencephalopathy, severe hypertension, and cocaine abuse. Nefrologia 2001 May-Jun; 21(3): 305–308.
33. Woodrow G., Harnden P., Turney J. H. Acute renal failure due to accelerated hypertension following ingestion of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). Nephrol Dial Transplant 1995; 10(3): 399–400.
34. Bortolotto L. A., Silva H. B., Pileggi F.: Cardiac and neurologic complications in malignant hypertension due to oral contraceptive use. Blood Press 1994 Sep.; 3(5): 319–321.
35. Lieberman E.: Pediatric hypertension: clinical perspective. Mayo Clin. Proc. 1994 Nov.; 69(11): 1098–1107.
36. Lip G. Y., Beevers M., Potter J. F., Beevers D. G.: Malignant hypertension in the elderly. QJM 1995 Sep.; 88(9): 641–647.
37. Whitworth C. E., Veniant M. M., Firth J. D., Cumming A. D., Mullins J. J.: Endothelin in the kidney in malignant phase hypertension. Hypertension 1995; 26(6 Pt 1): 925–931.

38. Lip G. Y., Edmunds E., Hee F. L., Blann A. D., Beevers D. G. A cross-sectional, diurnal, and follow-up study of platelet activation and endothelial dysfunction in malignant phase hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001 Aug.; 14(8 Pt 1): 823–828.
39. Vehaar M. C., Beutler J. J., Gaillard C. A., Koomans H. A., Fijnheer R., Rabelink T. J. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. *J Hypertens* 1998 Jan.; 16(1): 45–50.
40. Fleming S. Malignant hypertension – the role of the paracrine renin-angiotensin system. *J. Pathol.* 2000 Oct.; 192(2): 135–139.
41. Mayer N. J., Forsyth A., Kantachuvesiri S., Mullins J. J., Fleming S. Association of the D allele of the angiotensin I converting enzyme polymorphism with malignant vascular injury. *Mol. Pathol.* 2002 Feb.; 55(1): 29–33.
42. Fu M. L., Herlitz H., Schulze W., Wallukat G., Micke P., Eftekhari P., Sjogren K. G., Hjalmarson A., Muller-Esterl W., Hoebeke J. Autoantibodies against the angiotensin receptor (AT1) in patients with hypertension. *J. Hypertens.* 2000 Jul.; 18(7): 945–953.
43. Rossi G., Rossi A., Sacchetto A., Pavan E., Pessina A. C.: Hypertensive cerebrovascular disease and renin-angiotensin system. *Stroke* 1995; 26(9): 1700–1706.
44. Edmunds E., Landray M. J., Li-Saw-Hee F. L., Hughes B. A., Beevers D. G., Lip G. Y. Dyslipidaemia in patients with malignant-phase hypertension. *QJM* 2001 Jun; 94(6): 327–332.
45. Julius S.: Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur. Heart J.* 1998 Jun.; 19 Suppl F:F 14–18.
46. Durand J. M., Lefevre P., Kaplanski G., Casanova P., Soubeyrand J.: Accelerated hypertension and nephroangiosclerosis associated with antiphospholipid syndrome Report of two cases and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 1994; 13(4): 635–640.
47. Fu M. L., Herlitz H., Wallukat G., Hilme E., Hedner T., Hoebke J., Hjalmarson A.: Functional autoimmune epitope on alpha 1-adrenergic receptors in patients with malignant hypertension. *Lancet* 1994; 344(8938): 1660–1663.
48. Lip G. Y., Beevers M., Beevers G.: The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years experience in a multiracial population in England. *J. Hypertens.* 1994 Nov.; 12(11): 1297–1305.
49. Browning A. C., Mengher L. S., Gregson R. M., Amoaku W. M. Visual outcome of malignant hypertension in young people. *Arch. Dis. Child* 2001 Nov.; 85(5): 401–403.
50. Lip G. Y., Beevers M., Dodson P. M., Beevers D. G.: Severe hypertension with lone bilateral papilloedema: a variant of malignant hypertension. *Blood Press.* 1995; 4(6): 339–342.

51. Ohta Y., Tsuchihashi T., Ohya Y., Fujii K., Hirakata H., Abe I., Fujishima M.: Trends in the pathophysiological characteristics of malignant hypertension. *Hypertens. Res.* 2001 Sep.; 24(5): 489–492.
52. Agabiti-Rosei E., Muiesan M. L. Cardiac hypertrophy and hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998; 7(2): 211–216.
53. Diez J., Laviades C., Martinez E., Gil M. J., Monreal I., Fernandez J., Prieto J.: Insulin-like growth factor binding proteins in arterial hypertension: relationship to left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 1995 Mar.; 13(3): 349–355.
54. Sumimoto T., Nishikimi T., Mukai M., Matsuzaki K., Murakami E., Takishita S., Miyata A., Matsuo H., Kangawa K.: Plasma adrenomedullin concentrations and cardiac and arterial hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 1997 Sep.; 30 (3 Pt 2): 741–745.
55. Devereux R. B., de Simone G., Ganau A., Roman M. J.: Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J. Hypertens. Suppl.* 1994 Dec.; 12(10): 117–127.
56. Muscholl M. W., Kurzidim K., Pfeifer M., Blumberg F., Riegger G. A., Elsner: Assessment of left ventricular diastolic filling in arterial hypertension: comparison of pulsed Doppler echocardiography and acoustic quantification. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11(8 Pt 1): 1032–1036.
57. De Lima J. J., da Fonseca J. A., Godoy A., Bortolotto L. A., Krieger E. M. Outcome of patients with malignant hypertension and end-stage renal failure treated by long-term hemodialysis. *Cardiology* 1999; 92(2): 93–98.
58. Fantini F., Barletta G., Del Bene R., Lazzeri C., La Villa G., Franchi F. Parallel increase in carotid, brachial and left ventricular cross-sectional areas in arterial hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1997 Aug.; 11(8): 515–521.
59. Lip G. Y. Beevres M., Beevers D. G.: Complications and survival of 315 patients with malignant phase hypertension. *J. Hypertension* 1995; 13(8): 915–924.
60. Scarpelli P. T., Livi R., Caselli G. M., Di Maria L., Teghini L., Montemurro V., Toti G., Becucci A.: Accelerated (malignant) hypertension: a study of 121 cases between 1974 and 1996. *J. Nephrol.* 1997; 10(4): 207–215.
61. Petroff D.: Retrospective and prospective research on hypertension related end organ damage. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24 Suppl. A: S1–5.
62. Hamada Y., Niisato E., Otori T., Chikugo T. A., Ohta Y., Suzuki T., Okamoto K.: Ocular fundus changes in malignant or precocious stroke-prone spontaneously hypertensive rats after administration of antihypertensive drugs. *Clin Exp Pharmacol. Physiol. Suppl.* 1995, 1: S132–133.
63. Ohta Y., Chikugo T., Suzuki T., Chichibu S.: Electroencephalographic evaluation of the therapeutic efficiency of antihypertensive agents on M-SHRSP. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.* 1995; 1: S 377–379.

64. Suwelack B., Gerhardt U., Hohage H. Therapy of hypertensive crises. *Med. Klin.* 2000 May 15; 95(5): 286–292.
65. Pasini E., Eleuteri E. Nitrates and nitric oxide. *Ital. Heart J.* 2000 Sep.; 1 (9 Suppl.): 1160–1163.
66. Lindheimer M. D.: Hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1993; 22(1): 127–137.
67. Hirschl M. M., Binder M., Bur A., Herkner H., Brunner M., Mullner M., Sterz F., Laggner A. N. Clinical evaluation of different doses of intravenous enalaprilat in patients with hypertensive crises. *Arch. Intern. Med.* 1995 Nov.; 13;155(20): 2217–2223.
68. Tenney F., Sakarcı A. Nicardipine is a safe and effective agent in pediatric hypertensive emergencies. *Am. J. Kidney. Dis.* 2000 May; 35(5): E20.
69. Golikov P. P., Davydov B. V., Marchenko V. V., Nikolaeva Niu, Golikov A. P., Riabinin V. A. Semenova E. V., Polumiskov Viu. Urapidil effects on oxidative stress in hypertensive crises. *Klin. Med. (Mosk.)* 2000; 78(7): 42–45.
70. Ram C. V.: Immediate management of severe hypertension. *Cardiol Clin* 1995 Nov; 13(4): 579–591.
71. Haplan N. M. The 6th joint national committee report (JNC-6): new guidelines for hypertension therapy from the USA. *Keio J. Med.* 1998 Jun; 47(2): 99–105.