

Urgenze ed emergenze ipertensive

Crisi ipertensiva

Sindrome caratterizzata da un aumento improvviso, più o meno severo, dei valori pressori che può o meno essere associato ad un rischio imminente per il pz.

Non fa pertanto riferimento alle caratteristiche cliniche e prognostiche dell'episodio ipertensivo.

Emergenza ipertensiva

Condizione in cui l'improvviso aumento dei valori pressori si associa ad un danno acuto e progressivo di un organo vitale (cervello, cuore, rene), con sua imminente compromissione.

Un'emergenza ipertensiva, pertanto, viene definita non da un determinato livello di pressione arteriosa, bensì dall'insorgenza di un danno acuto d'organo, secondario al rialzo pressorio.

Fattore critico per il danno acuto d'organo è costituito dalla rapidità con cui si verifica l'innalzamento della pressione arteriosa e non dal suo valore assoluto.

Il trattamento va iniziato entro 1 h.

Si distinguono emergenze ipertensive

- Cerebrovascolari
 1. Encefalopatia ipertensiva
 2. Emorragie subaracnoidee e intracerebrali
 3. Ipertensione maligna, diagnosticata in base alla presenza di almeno 2 dei seguenti criteri:
 - Improvviso e sostenuto aumento della PAD > 120 mmHg
 - Papilledema
 - Progressiva riduzione della funzionalità renale
 - Evidenze di alterazioni neurologicheAlla base del danno acuto d'organo riscontrabile nell'ipertensione maligna vi è la necrosi focale delle arterie e delle arteriole, condizione nota come necrosi fibrinoide
- Cardiovascolari
 1. SCA
 2. Insufficienza acuta del ventricolo sin
 3. Dissezione aortica
- Renali
 1. IRA
 2. Ematuria
- Ematiche
 1. Anemia emolitica microangiopatica
- Placentari
 1. Eclampsia
- Epistassi massiva
- Emorragia post-operatoria da linee di sutura vascolari

Nell'ambito delle emergenze ipertensive vengono poi incluse situazioni cliniche in cui il danno d'organo è prevedibile in funzione di un aumento pressorio determinato da un incremento delle catecolamine circolanti per:

- Crisi adrenergiche di feocromocitoma
- Interazioni alimentari o farmacologiche con IMAO
- Abuso di simpatico-mimetici (cocaina)

Urgenza ipertensiva

Condizione caratterizzata da un repentino incremento dei valori pressori, senza evidenza di un danno acuto a carico di organi bersaglio (cervello, cuore, rene) che, tuttavia, appare prevedibile per la presenza di danno d'organo pregresso da ipertensione arteriosa cronica, qualora non si intervenga rapidamente, non oltre le 24h.

Esempi

1. Ipertensione accelerata-maligna senza danni d'organo acuti.
2. Episodi cerebrovascolari ischemici, dove il problema ischemico è inizialmente primario rispetto a quello ipertensivo
3. Ipertensione di rimbalzo dopo improvvisa sospensione di farmaci anti-ipertensivi
4. Ipertensione in pz necessitanti di intervento chirurgico immediato
5. Ipertensione post-operatoria
6. Ipertensione dopo trapianto renale
7. Ipertensione complicante gravi ustioni
8. Ipertensione moderata-grave in soggetti a rischio:
 - Bambini
 - Pz con:
 - Pregresse emergenze ipertensive
 - Aneurisma cerebrale e/o aortico
 - Reni policistici

Questi pazienti necessitano un intervento in urgenza, anche per valori pressori non particolarmente elevati.

DIAGNOSI

Anamnesi

Nei pz ipertesi da tempo è importante conoscere:

- Storia della loro malattia e delle eventuali complicanze
- Quali sono i valori pressori abituali
- Terapia in atto
- Eventuale sospensione di farmaci anti-ipertensivi

Bisogna inoltre indagare circa:

- Assunzione di:
 - Inibitori delle MAO
 - Farmaci simpatico-mimetici (come spray nasali decongestionanti)
 - Anfetamine
 - Cocaina
- Presenza di segni e sintomi
 - neurologici (alterazioni del visus, cefalea, alterazioni dello stato mentale, emiparesi, crisi comiziali)
 - cardiovascolari (dolore toracico, dispnea, ortopnea)
 - renali (ematuria, oliguria)

per determinare esistenza e grado di disfunzione degli organi bersaglio

Esame obiettivo

Prevede:

- Misurazione della pressione arteriosa in entrambi gli arti superiori
- Valutazione della presenza e della simmetria di tutti i polsi arteriosi periferici
- Accurato esame cardiopolmonare e neurologico
- Studio del fondo oculare

Esami di laboratorio

- Emocromo completo con esame dello striscio di sangue periferico, per riconoscere un'anemia emolitica microangiopatica
- Glicemia
- Elettroliti sierici
- Azotemia e creatininemia, per determinare la funzionalità renale. Sono inoltre utili per la scelta del trattamento farmacologico
- Esame delle urine, che può rivelare proteinuria ed ematuria in caso di danno acuto renale
- EGA

Per evitare di sciupare tempo utile, ulteriori altri esami di laboratorio vengono effettuati in base ai segni clinici o al risultato degli esami preliminari, solo dopo che la terapia abbia avuto inizio. Esempio:

Dosaggio delle metanefrine urinarie, nel sospetto di feocromocitoma

Esami strumentali

Elettrocardiogramma

Serve per riconoscere un IMA, la cui presenza condiziona la scelta del trattamento.

L'evidenza di un'ipertrofia ventricolare sin ha un significato prognostico sfavorevole.

Rx del torace

Serve per valutare:

- Diametri cardiaci
- Presenza di una dilatazione aneurismatica dell'aorta
- Segni di scompenso cardiaco

TC del cranio

In presenza di alterazioni dello stato di coscienza o nel sospetto di lesioni ischemiche o emorragiche intracraniche

TC del torace e dell'addome/ecocardiografia transesofagea

Nel sospetto di una dissecazione aortica

Ecocolordoppler dell'arteria renale o scintigrafia renale dinamica con captopril

Nel sospetto di un'ipertensione reno-vascolare

TRATTAMENTO DELLE EMERGENZE E DELLE URGENZE IPERTENSIVE

Nelle **emergenza ipertensiva**, la terapia farmacologica, mira a:

- Ridurre la pressione arteriosa media (MAP) del 20-25%, portandola sui 110-120 mmHg, in un periodo variabile tra 30 e 120 min

La MAP può essere calcolata con la seguente formula: $PD + 1/3 PP$ dove PP è la pressione differenziale (PS-PD). V.N.: 70-110 mmHg.

N.B. Nell'emergenza ipertensiva non si punta al raggiungimento dei v.n. di MAP ma, a valori più alti, perché si rischierebbe di compromettere la perfusione cerebrale. Infatti, una riduzione troppo marcata e/o rapida della MAP potrebbe cogliere impreparato il sistema di autoregolazione del flusso ematico cerebrale, con rischio di ipoperfusione ed ischemia.

Analogamente un abbassamento troppo marcato e/o rapido della MAP potrebbe causare una caduta della perfusione coronarica, con angina ed infarto miocardico e di quella renale, con ischemia renale o necrosi tubulare.

Se il pz è stabile e mostra di tollerare i farmaci impiegati

↓

- Ridurre la PA a 160/110-100 mmHg nell'arco delle 2-6 h seguenti, considerando come appropriati in anziani ed in pz con aterosclerosi, valori diastolici più alti.
↓
- Portare la PA entro i limiti della norma (<140/90 mmHg) nelle successive 24-48 h

La maggior parte delle emergenze ipertensive si avvale di farmaci per infusione endovenosa continua, più rapidi e più sicuri. Infatti, la titolazione continua previene l'ipotensione arteriosa.

Una volta ottenuto il controllo dei valori pressori, si possono somministrare anti-ipertensivi per via orale e gradualmente sospendere quelli per via endovenosa

Per quanto riguarda le **urgenze ipertensive**, i farmaci per os sono preferibili e generalmente sufficienti.

FARMACI

Nitroprussiato di sodio

È il farmaco di scelta nella maggior parte delle emergenze ipertensive

Dose iniziale: 0,2-0,5 microg/kg/min. La dose può essere aumentata fino ai 10 microg/kg/min.

Farmacodinamica

Il nitroprussiato di sodio (SNP) è un nitrovasodilatatore. La sua attività vasodilatatrice è dovuta alla liberazione di monossido di azoto (NO) che, penetrando nella muscolatura liscia vascolare ne induce rilascio, per aumento dei livelli intracellulari di cGMP. Tale effetto, alle dosi cliniche, è più evidente a livello arteriolare che venoso.

Farmacocinetica

Il nitroprussiato di sodio è una molecola estremamente instabile, al punto che deve essere protetta dalla luce anche durante la somministrazione.

Quando somministrato per via endovenosa, la latenza dell'effetto è di circa 30 secondi, il picco si manifesta entro 2 minuti e l'attività antipertensiva scompare nei 3 minuti successivi alla somministrazione.

Il farmaco è metabolizzato negli eritrociti e nelle cellule muscolari lisce con liberazione di NO e cianuro. Quest'ultimo è ulteriormente biotrasformato nel fegato ad opera dell'enzima rodanasi con produzione di tiocianati, eliminati per via renale.

Reazioni avverse

Sono prevalentemente legate alla liberazione di cianuro che, se non prontamente detossificato a livello epatico, determina la formazione di CianoHb con ↓ dell'apporto tissutale di ossigeno e conseguente acidosi lattica.

Tale condizione può essere corretta infondendo sodio tiosolfato.

Ulteriori antidoti sono la cianocobalamina e l'idrossicobalamina, di cui sono richieste dosi massive (25mg/h).

Disturbi neurologici possono aversi in caso di ↓ funzione renale, per accumulo di tiocianati.

Se il farmaco non viene adeguatamente titolato, vi il rischio di brusca e severa ipotensione con furto coronarico.

Interazioni farmacologiche

Gli effetti ipotensivanti possono essere potenziati in soggetti trattati con inibitori delle fosfodiesterasi: sono stati infatti segnalati decessi per l'associazione con sildenafil.

Controindicazioni

- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale

Nitroderivati

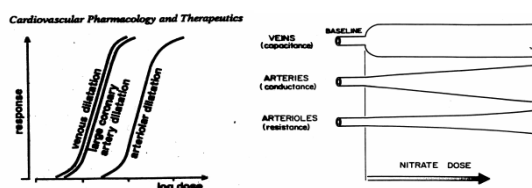
Si tratta di profarmaci che agiscono rilasciando ossido nitrico (NO).

Farmacodinamica

I nitroderivati organici sono capaci di attraversare le membrane biologiche e, una volta penetrati nelle fibrocellule della muscolatura liscia vasale, subiscono denitrificazione, liberando NO.

L'NO liberato causa, per aumento dei livelli intracellulari di cGMP, **rilasciamento** della muscolatura liscia vasale con conseguente **vasodilatazione** che, pertanto, risulta **endotelio-indipendente**.

Il tropismo presentato dai nitroderivati per i diversi letti vascolari varia in relazione alla dose (**tropismo dose-dipendente**): quando la dose è bassa prevale la dilatazione delle vene; con l'aumentare della dose, la dilatazione interessa (oltre alle vene), prima, le arterie di conduzione - come quelle coronariche - e, poi, a dosi ancora più elevate, le arteriole.



La **venodilatazione** comporta riduzione del ritorno venoso al cuore e quindi del precarico.

La **coronarodilatazione** riduce il dolore anginoso e favorisce l'apertura di circoli collaterali

La **dilatazione arteriolare** diminuisce le resistenze vascolari periferiche, la pressione arteriosa e, quindi, il postcarico.

Farmacocinetica

I nitrati organici subiscono, dopo somministrazione per via orale, una notevole metabolizzazione epatica di primo passaggio → bassa biodisponibilità orale → in acuto, si preferisce la **somministrazione sublinguale** che evita la biotrasformazione epatica. Un'altra via di somministrazione impiegata in acuto è quella **endovenosa**.

Una limitazione della terapia continua con nitrati è la comparsa di **tachifilassi** (*perdita progressiva dell'effetto di un farmaco, fino alla sua completa scomparsa, dopo somministrazione di poche dosi del farmaco stesso; è una forma di tolleranza o abitudine*).

Indicazioni

Considerando le emergenze ipertensive, i nitroderivati, ed in particolare la **nitroglicerina**, sono da preferire nelle condizioni in cui l'improvviso rialzo pressorio si associa a angina instabile, infarto miocardico acuto, insufficienza acuta del ventricolo sin.

Si inizia con l'infusione e.v. di 5-10 microg/min, aumentando di 5-10 microg ogni 5 min, monitorando la PA. Somministrata per via e.v. ha un'azione rapida che inizia in 2-5 min e cessa altrettanto rapidamente.

Reazioni avverse

- **Incremento riflesso della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica** che annulla la riduzione della richiesta metabolica di ossigeno da parte del cuore. (È questo il motivo per cui i nitroderivati non migliorano la sopravvivenza dei pz. con cardiopatia ischemica).
- **Cefalea** da vasodilatazione
- **Ipotensione ortostatica occasionale con vertigini**
- **Astenia**
- **Arrossamento cutaneo** per dilatazione dei vasi del derma

Controindicazioni

- Stati di shock e di collasso cardio-circolatorio con marcata ipotensione arteriosa
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

- Pz. che assumono inibitori della fosfodiesterasi 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) perché questi ultimi impediscono la degradazione del cGMP. Pertanto, l'associazione con nitroderivati, che incrementano, dopo liberazione di NO, i livelli intracellulari di cGMP- causa una grave ipotensione per estesa vasodilatazione. Tra l'utilizzo delle due classi di farmaci devono intercorrere almeno 24h.

Labetalolo

È utile nella maggior parte delle emergenze e delle urgenze ipertensive.

Ha azione alfa-1-bloccante, beta-bloccante non selettiva e vasodilatatrice diretta.

Non provoca tachicardia riflessa.

Nelle emergenze ipertensive possono essere somministrati boli endovenosi, ripetuti ogni 10 min, iniziando con 20 mg e procedendo con aumenti graduali (40-80 mg) in base ai valori pressori, non superando la dose totale di 300 mg.

Alternativa: infusione e.v. continua di 0,5-2 mg/min

Il labetalolo per os è efficace in 1-3h e risulta utile nelle urgenze ipertensive. Dose: 200-400 mg

Contrindicazioni: bradicardia severa, scompenso cardiaco acuto, BPCO

Esmololo

Beta-bloccante beta1-selettivo, dotato di un rapido effetto (1-2 min dopo bolo e.v.) e di breve emivita.

Indicazioni

Crisi ipertensive associate a:

- IMA
- Angina instabile
- Tireotossicosi
- Dissecazione aortica

Idralazina

Farmacodinamica

L'idralazina determina il rilascio diretto della muscolatura liscia arteriolare. Non ha effetto sulle arterie di capacitance e sulle vene. Ciò determina, per via riflessa, una potente stimolazione del sistema nervoso simpatico con aumento della forza di contrazione e della frequenza cardiaca.

Indicazioni

È di primo impiego nell'eclampsia. Dose iniziale: 10-20 mg e.v. La dose può essere ripetuta dopo 30 min, fino ad un max di 50 mg. Dovrebbe essere utilizzato in associazione con solfato di magnesio, utile nel prevenire effetti neurologici.

Reazioni avverse

Se ne riconoscono due tipi:

- Reazioni avverse legate all'azione farmacologica della sostanza:

- Ipotensione
- Vertigini
- Palpitazioni
- Tachicardia
- Sintomi di ischemia miocardica (Angina)

Possono verificarsi sia per l'aumento della richiesta di ossigeno del miocardio, secondario all'ipertono simpatico riflesso sia perché l'idralazina non dilata le arteriole epicardiche, determinando, così, un "furto" di sangue dalle regioni ischemiche.

- Reazioni avverse da processi immunologici
 - Lupus iatrogeno (più comune), si verifica dopo almeno 6 mesi di trattamento continuativo ed è più frequente nei caucasici, nelle donne e negli acetilatori lenti.

Interazioni farmacologiche

L'idralazina, se utilizzata ad alte dosi, può combinarsi con la piridossina, formando un idrazone dotato di neurotossicità periferica.

L'idralazina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di alcuni beta-bloccanti (propranololo e metoprololo) e della digossina, aumentandone la cardiotossicità.

Controindicazioni

Il farmaco è controindicato nei pz. con aneurisma dissecante dell'aorta e con cardiopatia ischemica

Diazossido

È un vasodilatatore arterioso diretto.

Causa severa ipotensione, tachicardia riflessa e ritenzione sodica → controindicato nei pz con cardiopatia ischemica e dissecazione aortica.

L'impiego del diazossido è attualmente raro.

Fentolamina

Alfa-bloccante non selettivo, utile nelle crisi da catecolamine, come quelle dovute a feocromocitoma.

Bolo endovenoso di 5 mg, ripetibile ogni 5 min.

In presenza di tachicardia, frequente nelle crisi da catecolamine, è utile associare un beta-bloccante come l'esmololo.

Fenoldopam

Agonista dopaminergico usato in ambiente ospedaliero.

Mentre la dopamina ha un effetto vasodilatatore a basse dosi, inotropo positivo a dosi intermedie, vasocostrittore ad alte dosi, il fenoldopam agisce esclusivamente come vasodilatatore poiché si comporta da agonista selettivo dei recettori D1 della dopamina.

Svantaggi: costi elevati; necessità di titolazione.

Urapidil

Determina la riduzione del tono simpatico centrale (agendo da agonista dei recettori serotoninergici presinaptici centrali) e vasodilatazione arteriolare (agendo da antagonista dei recettori α_1 -adrenergici post-sinaptici periferici). Non riduce il flusso renale e non determina aumento della PIC.

Indicazioni:

- Ictus cerebrale ischemico
- Pre/eclampsia

Clonidina

È un potente alfa₂-stimolante centrale che riduce il tono simpatico.

È molto impiegato nelle urgenze ipertensive.

Si consiglia l'iniziale assunzione orale di 0,15 mg, ripetibile ogni ora fino al controllo dei valori pressori.

ADR

- Sonnolenza
- È sconsigliato nei pz con encefalopatia

CCB

Le diidropiridine riducono i valori pressori, inducendo vasodilatazione.

La **nifedipina**, somministrata per via sublinguale, ha un effetto anti-ipertensivo rapido ed intenso.

Tuttavia, l'impossibilità di prevedere l'entità della riduzione dei valori pressori comporta il rischio di ipotensione. Causa, inoltre, un marcato aumento riflesso del tono simpatico.

Sono pertanto possibili, complicanze ischemiche cerebrali e cardiache.

Attualmente, quindi, l'impiego della nifedipina per via sub-linguale è sconsigliato nelle emergenze ipertensive.

Il suo uso viene ancora effettuato per os nelle urgenze ipertensive.

Nelle emergenze ipertensive la nifedipina è stata sostituita dalla **nicardipina** per via e.v. che presenta: esordio e termine dell'effetto antipertensivo non brusco, minore attivazione simpatica riflessa.

ACE-inibitori

Il captopril e l'enalapril sono utili nelle urgenze e nelle emergenze ipertensive e costituiscono farmaci di scelta nelle crisi ipertensive da insufficienza renale in corso di sclerodermia.

Vanno evitati nei casi in cui si sospetti una stenosi bilaterale dell'arteria renale.