

LIJEČENJE POVIŠENOG KRVNOG TLAKA U AKUTNIM NEUROLOŠKIM BOLESTIMA

TREATMENT OF HYPERTENSION IN ACUTE NEUROLOGICAL DISEASES

DRAGUTIN KADOJIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – komplikacije, farmakoterapija; Hipertenzivna encefalopatija – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Cerebrovaskularni poremećaji – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Antihipertenzivi – terapijska upotreba

Sažetak. Stalna opskrba mozga krvlju u zdravih je osoba zajamčena moždanom autoregulacijom čije granice nisu potpuno čvrste i mogu se mijenjati u okviru dinamičke fiziološke kontrole. U akutnim neurološkim bolestima kao što su hipertenzivna encefalopatija, infarkt mozga, intracerebralna hemoragija i subarahnoidalna hemoragija, prilikom regulacije krvnog tlaka veliku pozornost treba posvetiti očuvanju cerebralnoga perfuzijskog tlaka (koji predstavlja razliku između srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijalnog tlaka). Radi maksimalnog očuvanja neuroloških funkcija važno je poznavati anatomske i patofiziološke specifičnosti moždanog krvotoka i u skladu s tim pristupati liječenju povišenoga krvnog tlaka. U slučaju ishemijskoga moždanog udara povišeni krvni tlak treba snižavati postupno, nekoliko dana, imajući u vidu postojanje ishemijske penumbre. Idealan antihipertenziv za snižavanje krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima treba imati sljedeća svojstva: točno vrijednosno i vremensko upravljanje krvnim tlakom, izostanak *rebound* fenomena, ne smije izazvati učinak premašivanja s inicijalno jakom hipotenzijom niti djelovati na srčani mišić i pogoršavati intrakranijalni tlak. U svakodnevnome kliničkom radu s ovim bolesnicima treba se pridržavati preporuke za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom koje su pripremili Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za prevenciju moždanog udara.

Descriptors: Hypertension – complications, drug therapy; Hypertensive encephalopathy – etiology, physiopathology, drug therapy; Cerebrovascular disorders – etiology, physiopathology, drug therapy; Antihypertensive agents – therapeutic use

Summary. Continuous brain blood supply in healthy individuals is warranted by brain autoregulation, the borders of which are not completely strict and can be changed as a part of dynamic physiological control. In acute neurological diseases like hypertensive encephalopathy, brain infarction, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage, a great attention should be paid to cerebral perfusion pressure preservation (which represents a difference between mean arterial pressure and intracranial pressure) when blood pressure is regulated. To preserve neurological function it is necessary to know anatomic and pathophysiological qualities of brain circulation and to approach the treatment of hypertension. In case of ischemic stroke hypertension should be reduced gradually, through several days, having in mind the distance of ischemic penumbra. The ideal antihypertensive for the reduction of hypertension in acute neurological diseases should have the following characteristics: precise value and time control of blood pressure, not to have a rebound-phenomenon, not to cause the effect of exceeding with initially severe hypotension, not to have impact on heart muscle and not to worsen intracranial pressure. In everyday clinical work with these patients one should act according to the instructions for management of patients with stroke prepared by the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and the Croatian Society for the Prevention of Stroke.

Liječ Vjesn 2006;128:351–356

Povišeni krvni tlak (arterijska hipertenzija) glavni je čimbenik rizika od moždanog udara i drugih akutnih cerebrovaskularnih poremećaja. Opasnost od moždanog udara višestruko je povećana u hipertoničara, a rizik je to veći što je krvni tlak viši. Budući da se krvni tlak može relativno jeftino i uspješno liječiti, odgovarajuće antihipertenzivno liječenje jedan je od najvažnijih specifičnih ciljeva u primarnoj i sekundarnoj prevenciji cerebrovaskularnih bolesti.¹ Prema podacima iz literature, primjerenim antihipertenzivnim liječenjem moguće je smanjiti učestalost moždanog udara za oko 40%.^{2,3}

Liječenje povišenoga krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima bitno se razlikuje od liječenja arterijske hipertenzije u primarnoj i sekundarnoj prevenciji cerebrovaskularnih bolesti. Razlog su tomu brojne anatomske i patofiziološke specifičnosti moždane vaskulature i etiopatogenetski mehanizmi nastanka pojedinih neuroloških bolesti. Znanstvenim istraživanjima i kliničkim zapažanjima utvr-

đeno je da pretjerana antihipertenzivna terapija u takvim slučajevima može biti neučinkovita, pa i štetna za bolesnika. Zbog toga su stručna društva i pojedini istaknuti neurološki stručnjaci donijeli preporuke i kliničke smjernice koje liječnici praktičari trebaju poznavati i pridržavati ih se u svome svakodnevnom radu. Budući da više od tri četvrtine bolesnika s akutnim moždanim udarom prilikom prijma u bolnicu ima arterijsku hipertenziju, od velike je važnosti da liječnici primarne zdravstvene zaštite, koji se prvi susreću s bolesnikom oboljelim od akutne neurološke bolesti, liječnici neurolozi i specijalisti drugih specijalnosti koji su uk-

* **Klinika za neurologiju, Klinička bolnica Osijek** (prof. dr. sc. Dragutin Kadojić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Kadojić, Klinika za neurologiju, Klinička bolnica Osijek, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek, e-mail: kadojic.dragutin@kbo.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

ljučeni u liječenje ovih bolesnika poznaju i provode optimalnu i na znanstvenim dokazima utemeljenu antihipertenzivnu terapiju.

Cerebralni krvotok i moždana autoregulacija

Moždana vaskulatura ima brojne anatomske specifičnosti, a moždani krvotok ima različite zaštitne mehanizme. Mozak čini 2% tjelesne mase, a koristi otprilike 15% udarnog volumena u mirovanju. Prosječni je volumni protok krvi kroz mozak odrasle osobe 900 do 1000 mililitara u minuti, što iznosi otprilike 60 mililitara krvi u minuti na svakih 100 grama moždane mase. Stalna prokrvljenost mozga u zdravih je osoba zajamčena fiziološkom autoregulacijom perfuzijskog tlaka koji se kreće u rasponu od 70 do 180 mmHg. Moždana autoregulacija osigurava ujednačen moždani protok unatoč velikim promjenama sistemskoga krvnog tlaka i velikim promjenama perfuzijskog tlaka. Njezine granice moduliraju se s pomoću simpatičkoga živčanog sustava, renin-angiotenzinskog sustava u stijenkama krvnih žila i drugim čimbenicima koji utječu na vazodilataciju i vazokonstrikciju. Autoregulacijska krivulja ima uzlazni tijek do vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka od 70 mmHg, zatim ima izgled ravne crte do vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka od 150 mmHg, a potom ponovno uzlazni tijek. Granice autoregulacije nisu potpuno čvrste i mogu se mijenjati u okviru dinamičkoga fiziološkog nadzora.⁴ Moždana autoregulacija može u određenim stanjima biti preinačena ili oštećena. U kroničnih hipertoničara njezine su granice pomaknute udesno i postavljene na višim vrijednostima, a u slučaju dugotrajne šećerne bolesti horizontalna se ravnina autoregulacijske krivulje skraćuje. Za urednu opskrbu mozga u hipertenzivnih je osoba potreban viši krvni tlak negoli u normotenzivnih, pa u tim slučajevima krvni tlak valja snižavati vrlo sporo i oprezno. U slučaju sloma moždane autoregulacije previsoke vrijednosti krvnog tlaka nisu praćene kompenzatornom vazokonstrikcijom, dolazi do porasta transmuralnog tlaka, moždane arterije nepravilno se šire poprimajući izgled biserne ogrlice, dolazi do ekstrasvazacije tekućine i edema mozga. Zbog nejednakog autoregulacijskog otpora istodobno se razvijaju lokalne ishemijske promjene i diseminirane mikrotromboze. Po svemu sudeći, oštećenje ili gubitak moždane autoregulacije jedinstven je patofiziološki mehanizam neovisan o karakteru i vrsti moždanog oštećenja. U slučaju sloma moždane autoregulacije perfuzijski tlak izravno djeluje na prokrvljenost mozga te je u tim stanjima nužno održavati perfuzijski tlak stalnim i na dovoljno visokoj razini.

Najčešće neurološke bolesti povezane s arterijskom hipertenzijom

Hipertenzivna encefalopatija

Hipertenzivna encefalopatija klinički je sindrom koji nastaje u slučaju naglog povišenja krvnog tlaka koje premašuje granicu autoregulacije moždanog krvotoka. Ovaj poremećaj obično se javlja kada sistolički krvni tlak poraste na vrijednosti iznad 230 mmHg, a dijastolički iznad 120 mmHg. U kliničkoj slici hipertenzivne encefalopatije javljaju se neurološki simptomi i simptomi oštećenja drugih organa (srce, bubrezi). Najčešći cerebralni simptomi posljedica su povišenog intrakranijalnog tlaka: glavobolja, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, epileptički napadaji, poremećaji svijesti i poremećaji disanja. Uz to su u bolesnika s hipertenzivnom encefalopatijom česti ispadi vida: nejasan ili zamagljen vid,

scintilacijski skotomi, optičke halucinacije pa i kortikalna sljepoća. Kliničkim pregledom nalazi se opća hiperrefleksija, a mogu se javiti i žarišni znakovi, najčešće hemipareza i zakočenost očnih mišića. Na očnom dnu nalazi se edem papile, hemoragija ili eksudati retine, katkad i infarkt optičkusa. Komplikacije ovog poremećaja su teške: edem pluća, akutna anurija, akutna srčana insuficijencija.

Patogeneza akutne hipertenzivne encefalopatije još nije u cijelosti objašnjena. Iako je nekad prevladavala hipoteza o moždanom vazospazmu i posljedičnoj ishemiji, u današnje vrijeme prevladava hipoteza forsirane vazodilatacije: zbog sloma moždane autoregulacije dolazi do snažne vazodilatacije, prvo lokalizirane, a poslije globalne. Moždani krvotok se povećava i oštećuje krvno-moždanu barijeru. Daljnjim povišenjem krvnog tlaka, krvni optok mozga se pasivno povećava, prenosi se na kapilare i uzrokuje transudaciju proteina plazme, što dovodi do moždanog edema. On je u početku fokalni, a kasnije generalizirani. Oštećenje endotela arteriola i bujanje stanica intime preko arterijske okluzije vodi prema malignoj hipertenziji s promjenama na bubrežima, retini, srcu i drugim organskim sustavima.

Hipertenzivna encefalopatija relativno je rijetka i ova dijagnoza ne smije biti postavljena prije negoli je isključen intrakranijalni vaskularni događaj, u prvom redu intrakranijalno krvarenje te ishemijski cerebrovaskularni inzulat.

Moždani infarkt

Moždani infarkt posljedica je ishemije i nekroze moždanog tkiva zbog smanjenja moždane cirkulacije ispod kritične granice. Do infarkta obično dolazi zbog tromboze ili embolije moždane arterije, ali katkad i zbog izrazitog pada protoka krvi kroz mozak u slučaju kritične stenoze velikih moždanih arterija ili u slučaju izrazite srčane slabosti. Postupno sužavanje velikih moždanih arterija neće dovesti do infarkta ako je bilo dovoljno vremena za razvoj anastomoza. Nasuprot tomu, nagla okluzija do tada zdrave krvne žile dovest će do infarkta jer anastomoze nisu razvijene. Glavni simptomi i znakovi moždanog infarkta mogu se svesti na nalaz žarišnih neuroloških ispada: pareze ili paralize, utrnulosti, poremećaja govora, smetnji vida, vrtoglavice, poremećaja svijesti i drugo. Gotovo 80% bolesnika koji su doživjeli moždani infarkt u trenutku prijma u bolnicu ima povišeni krvni tlak. Mnogobrojni su uzroci povišenoga krvnog tlaka u osoba s akutnim moždanim udarom: prijašnja hipertenzija, bol, mučnina i povraćanje, povišen intrakranijalni tlak, konfuzija, anksioznost, psihička situacija (susret s bolnicom i liječnikom) i posljedično oslobađanje stresnih hormona kao što su kateholamini i kortizol. Povišeni krvni tlak može, također, biti kompenzatorni mehanizam koji osigurava odgovarajuću perfuziju mozga. Zbog sloma moždane autoregulacije moždani protok ovisi o vrijednostima krvnog tlaka. Viša razina krvnog tlaka štiti mozak od oštećenja pa naglo snižavanje krvnog tlaka može rezultirati pogoršanjem neuroloških funkcija. U sljedećim danima u ovih se bolesnika vrijednosti krvnog tlaka obično snižuju, katkad i potpuno normaliziraju bez davanja lijekova.

Intracerebralna hemoragija

Visoki krvni tlak može uzrokovati ili potaknuti intracerebralnu hemoragiju. Ona predstavlja 10–15% moždanih udara i ima znatno lošiji ishod negoli ishemijski moždani udar. Najčešće je intracerebralna hemoragija izravna posljedica arterijske hipertenzije i postupnog razvoja hijaline degeneracije malih moždanih arterija na određenim »tipičnim«

mjestima. Ova su mjesta »locus minoris resistentiae« cerebralne vaskulature. Zbog nepovoljnih anatomskih odnosa i odvajanja malih krvožilnih ogranaka od glavnog arterijskog stabla pod pravim kutem, višegodišnja hipertenzija potiče razvoj tzv. Charcot-Bouchardovih mikroaneurizmi na ovim arterijama. U slučaju kritičnog porasta krvnog tlaka ove mikroaneurizme mogu prsnuti pa nastaje »tipična« intracerebralna hemoragija koja je u pravilu lokalizirana u području bazalnih jezgara, ponsa ili cerebeluma. Osim ovih tipičnih hipertenzivnih intracerebralnih krvarenja, u kliničkoj se praksi susreću i intracerebralne hemoragije drugih »netipičnih« lokalizacija koje nastaju zbog brojnih drugih uzroka. Svako masivno intracerebralno krvarenje dovodi do porasta intrakranijalnog tlaka, a u regulaciji hipertenzije u ovih se bolesnika ne smiju rabiti tvari koje uzrokuju intrakranijalnu vazodilataciju. Pri tome treba voditi računa da se i perfuzijski tlak mozga održava u normalnim granicama.

Subarahnoidalna hemoragija

Subarahnoidalno krvarenje najčešće je posljedica prsnuća aneurizme ili arteriovenske malformacije. U kliničkoj slici prevladavaju simptomi podražaja moždanih ovojnica, a zbog uništenja morfološkog ustroja u području vrećice aneurizme prijeti opasnost od recidivnog krvarenja. Bolest prate komplikacije kao što su primarni i sekundarni cerebralni vazospazam i moždani edem. Ako nije moguće odmah obaviti operativnu okluziju aneurizme, u liječenju ovih pacijenata teži se nižemu perfuzijskom tlaku, a za snižavanje krvnog tlaka ne smiju se rabiti vazodilatatori. U slučaju razvoja sekundarnog vazospazma nužno je osigurati zadovoljavajuću prokrvljenost mozga i izbjeći razvoj moždanog infarkta i posljedičnog odgođenog neurološkog deficita. Pri tome je korisna optimizacija viskoznosti krvi i davanje nimodipina koji može uzrokovati neočekivani pad krvnog tlaka.

Antihipertenzivni lijekovi

Više je razloga za snižavanje krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima. U slučaju hipertenzivne encefalopatije visoki krvni tlak može pogoršati edem mozga i povisiti intrakranijalni tlak, a povećava se i opasnost od epileptičkih napadaja. U slučaju moždanog infarkta izrazito visoki krvni tlak povećava opasnost od ponovnog infarkta, krvarenja u tom području ili nastanka edema s daljnjim porastom intrakranijalnog tlaka. Prilikom subarahnoidalnog krvarenja i masivnog intracerebralnog krvarenja u slučaju neregulirane hipertenzije prijeti opasnost od recidivnog krvarenja i nastanka cerebralnog edema s daljnjim porastom intrakranijalnog tlaka.

U medikamentnom liječenju hipertenzije mogu se rabiti sljedeće skupine lijekova: diuretici, beta-blokatori, ACE-inhibitori, Ca-antagonisti, antagonisti AII-receptora i alfa-adrenergički blokatori.

Diuretici mijenjaju ravnotežu natrija uzrokujući smanjenje izvanstaničnog volumena tekućine i srčanog volumena. Njihov utjecaj na intrakranijalni tlak posljedica je promjene stvaranja likvora u plexusu choroideusu. Prema nekim istraživanjima, unatoč davanju diuretika može doći do porasta intrakranijalnog tlaka. S obzirom na to da se njihovo djelovanje na krvni tlak ne može točno predvidjeti, treba ih izbjegavati, prilikom nadzora krvnog tlaka, u akutnim bolestima mozga.

Lijekovi koji djeluju na simpatikus čine veliku skupinu lijekova s različitim djelovanjem na središnji živčani sustav.

Klonidin potiče alfa-2-adrenergičke receptore u moždanom deblu i tako smanjuje simpatičku aktivnost i koncentraciju norepinefrina u središnjem živčanom sustavu. Blokatori simpatičkih ganglija prekidaju adrenergički nadzor i uzrokuju vazodilataciju. Blokatori perifernih adrenergičkih neurona uzrokuju vensku dilataciju. Betaadrenergički antagonisti mogu biti selektivni (metoprolol, atenolol, bisoprolol, acebutalol) i neselektivni (pindolol, propranolol, oksprenolol, sotalol, timolol) te oni s dodatnim učinkom (labetalol, karvedilol). Oni imaju određene popratne pojave koje ih čine neprikladnim za liječenje moždanog infarkta. Alfaadrenergički antagonisti (prazosin, bunazosin, doksazosin, pfen-tolamin, urapidil) selektivno blokiraju alfa-1-adrenergičke receptore u alveolama i venama uz smanjenje perifernog otpora.

Urapidil je središnji serotonin-1-receptorski agonist s dodatnim svojstvom perifernog alfa-1-adrenergičkog blokatora, a zbog malog učinka na intrakranijalni tlak i dobre upravljivosti vrlo je pogodan za snižavanje krvnog tlaka kod akutnih cerebrovaskularnih bolesti. Kombinirani alfa i beta-adrenergički antagonisti (karvedilol, labetalol) odgovarajućom vazodilatacijom smanjuju aktivnost mišićne krvnih žila i prilikom akutnih cerebrovaskularnih bolesti alternativa su urapidilu ako je na raspolaganju intravenski oblik lijeka.

Vazodilatatori mogu biti arterijski (dihidralazin), arterijsko-venski (natrijev nitroprusid) ili blokatori kalcijevih kanala: dihidropiridinski (amlodipin, lacidipin, nifedipin, nisoldipin, nitredipin) i nedihidropiridinski (verapamil, diltiazem). Razvrstavaju se i kao Ca-blokatori prve (verapamil, diltiazem, nifedipin), druge (dihidropiridin, nifedipin retard, felodipin, nikardipin) i treće (amlodipin) generacije. Antihipertenzivi s vazodilatacijskim djelovanjem ne uzrokuju samo perifernu vazodilataciju s padom krvnog tlaka, nego potiču i intrakranijalnu vazodilataciju. Na taj način oni snižavaju perfuzijski tlak smanjujući prokrvljenost mozga. Ovi lijekovi imaju lošu osobinu nepredvidivosti odnosa doze i djelovanja s čestom hipotonijom, tahikardijom, glavoboljom. Zbog aktiviranja simpatičkoga živčanog sustava, negativnog inotropnog i kronotropnog djelovanja te intrakranijalne vazodilatacije s intracerebralnim »steal« učinkom, ovi se lijekovi, a posebice nifedipin, u današnje vrijeme smatraju nepogodnim za liječenje akutnih cerebrovaskularnih bolesti. Povećanjem volumena dolazi do eksponencijalnog porasta intrakranijalnog tlaka. Ako je uz primarni patološki proces mozga prisutan i intracerebralni edem, koji ograničava prilagodbu mozga na povišeni intrakranijalni tlak, korištenje antihipertenziva koji izazivaju intrakranijalnu vazodilataciju već u ranoj fazi bolesti može dovesti do znatnog pada perfuzijskog tlaka s posljedičnim smanjenjem prokrvljenosti mozga.

ACE-inhibitori (cilazapril, enalapril, fosinopril, lizinopril, perindopril, ramipril, trandolapril) sprječavaju stvaranje angiotenzina II koji je vazokonstriktor. I blokatori AT1-receptora (losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan) za angiotenzin II imaju zajedničku osobinu da blokiraju reninsko-angiotenzinski sustav. Djelovanje im je sporo, mogu uzrokovati inicijalnu hipotenziju i nisu osobito povoljni u liječenju akutnih neuroloških bolesti. Nasuprot tomu, velike studije (HOPE, PROGRESS, LIFE, MOSES) pokazale su značajnu korist davanja ACE-inhibitora u primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanog udara.^{5,6}

Za snižavanje krvnog tlaka u bolesnika s akutnim neurološkim, osobito cerebrovaskularnim bolestima, treba rabiti lijekove koji imaju sljedeća svojstva: točno vrijednosno

Tablica 1. *Optimalna svojstva antihipertenziva u liječenju akutnih neuroloških bolesti*Table 1. *Optimal characteristics of antihypertensive drugs in the treatment of acute neurological diseases*

Svojstvo/Characteristic
– Dobra upravljivost uz načelo doza – djelovanje i kratko poluvrijeme/ Good control with dose-effect principle and short half-life
– Izostanak rebound fenomena/Absence of rebound phenomenon
– Izostanak učinka premašivanja s inicijalno jakim hipotenzijom Absence of exceeding effect with initially severe hypotension
– Izostanak djelovanja na srčani mišić/Absence of impact on heart muscle
– Izostanak utjecaja na intrakranijalni tlak/ Absence of impact on intracranial pressure

Tablica 2. *Pristup terapiji hipertenzije u akutnom ishemijskom moždanom udaru*Table 2. *Approach to the treatment of hypertension in acute ischemic stroke*

Vrijednosti arterijskog tlaka Blood pressure levels	Mjera/Measure
Sistolički/Systolic RR < 120 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 60–75 mmHg	Ekspanzija volumena + kateholamini Volume expansion + catecholamines
Sistolički/Systolic RR 120–130 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 75–90 mmHg	Hipervolemijska ekspanzija volumena Hypervolemic volume expansion
Sistolički/Systolic RR 130–160 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 90–100 mmHg	Česta kontrola/Frequent control
Sistolički/Systolic RR 160–190 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 100–120 mmHg	Kontrola/Control
Sistolički/Systolic RR 190–210 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 120–130 mmHg	Snižavati kod srčane dekompenzacije Reduction in congestive heart failure
Sistolički/Systolic RR > 210 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure > 130 mmHg	Snižavati/Reduction

i vremensko upravljanje krvnim tlakom, odnosno moraju imati brzo i kratkotrajno djelovanje, ne smiju izazvati *rebound* učinak, odnosno previsoki porast tlaka nakon prestanka davanja lijeka, ne smiju uzrokovati intracerebralnu vazodilataciju s poticanjem porasta intrakranijalnog tlaka, uzrokovati kumulativne pojave, ne smiju imati središnje sedacijsko djelovanje kako se zbog neurotransmitterske depresije u rubnom području infarkta ne bi pojačalo djelovanje psihopatoloških pojava i smanjila budnost pacijenta, ne smiju utjecati na srčani volumen kako se ne bi još više ograničila prokrvljenost mozga⁷ (tablica 1).

Terapijski pristup u pojedinim neurološkim bolestima

Hipertenzivna encefalopatija

U bolesnika s kliničkom slikom hipertenzivne encefalopatije, koju redovito prati edem papile nervi optici, potrebno je kompjutoriziranom tomografijom mozga (CT) isključiti intrakranijalni vaskularni događaj, u prvom redu intrakranijalno krvarenje i ishemijski cerebrovaskularni inzult. Nakon toga treba hitno pristupiti antihipertenzivnom liječenju. Cilj

ovog liječenja je sniziti srednji arterijski tlak za oko 25% unutar 24–48 sati ili sniziti dijastolički krvni tlak na 100 mmHg. Srednji arterijski krvni tlak moguće je izračunati tako da se vrijednost dijastoličkog tlaka pomnoži s dva i doda vrijednost sistoličkog krvnog tlaka, a ovaj ukupni zbroj podijeli s tri. Pri liječenju hipertenzije u ovih je bolesnika terapija izbora lijek koji ima navedena optimalna svojstva za neurološke bolesti. Prema podacima iz literature i kliničkim smjernicama Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje lijekovi izbora su kaptopril, labetalol i urapidil. Zbog određenih nepovoljnih svojstava treba izbjegavati natrijev nitroprusid, diazoksid, kalcijeve antagoniste i ACE-inhibitore. Peroralna primjena nifedipina može imati neodgovarajući i prebrz učinak te se više ne preporučuje. Treba uvijek imati na umu da prebrzo sniženje krvnog tlaka može izazvati cerebralnu ishemiju, osobito kada krvni tlak u ovih bolesnika padne ispod 110/70 mmHg.

Moždani infarkt

Klinička praksa pokazuje da oko tri četvrtine bolesnika koji su doživjeli moždani infarkt u trenutku prijma u bolnicu ima povišeni krvni tlak. Za to nije odgovorna samo psihička situacija nego i oslobađanje stresnih hormona kao što su kateholamini i kortizol. U sljedećim danima u ovih se bolesnika vrijednosti krvnog tlaka obično snižuju, ali se ne moraju normalizirati. Zato je u ovih bolesnika potrebno ukloniti uzroke koji su doveli do porasta krvnog tlaka: anksioznost, bol, mučninu, povraćanje. U pojedinim je bolesnika nužno liječiti povišeni intrakranijalni tlak, ali na povišene vrijednosti krvnog tlaka ne treba pretjerano reagirati. U akutnoj fazi moždanog infarkta, zbog poremećaja autoregacijske funkcije, prokrvljenost mozga i metabolizam nekoliko dana ovise samo o perfuzijskom tlaku. U rubnoj zoni infarkta penumbri u kojoj su još očuvane vitalne stanične funkcije postoji mogućnost da se povišenjem tlaka poboljša prokrvljenost i metabolizam. Suvremeni stavovi i preporuke Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora⁸ za terapiju hipertenzije u akutnom ishemijskom moždanom udaru prikazani su na tablici 2.

Prvog i drugog dana nakon moždanog udara krvni tlak treba polako snižavati, i to u slučajevima ako je sistolički tlak viši od 210 mmHg, a dijastolički iznad 120 mmHg. Cilj je prvog dana sniziti krvni tlak za oko 15%. Terapiju treba početi niskim dozama antihipertenziva i sistolički krvni tlak ne spuštati ispod 160 mmHg. U slučaju hemodinamički značajnih stenoza krvni tlak treba održavati višim i paziti na normalni hematokrit. Kod znakova povišenja intrakranijalnog tlaka ne smiju se rabiti intrakranijalni vazodilatatori. Sadašnje smjernice Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje za trombolitičko liječenje moždanog udara kombiniranim tkivnim plazminogen-aktivatorom ne preporučuju provođenje ove vrste terapije ako je sistolički krvni tlak viši od 185 mmHg i dijastolički krvni tlak viši od 110 mmHg.⁸ Visoki krvni tlak treba u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom energično sniziti jedino u slučaju akutne srčane ishemije (iako ekstremno sniženje krvnog tlaka može biti pogubno u pacijenata s akutnim infarktom miokarda), popuštanja srca, akutnog zatajenja bubrega i disekcije aorte.

Od trećeg dana bolesti više ne postoji mogućnost poboljšanja moždanog metabolizma povišenjem perfuzijskog tlaka. Prokrvljenost mozga tada uglavnom ovisi o biokemijski uzrokovanim vazospazmima, slobodnim radikalima, međustaničnoj koncentraciji kalcija, ekscitotoksičnim neurotransmiterima i edemu mozga. Na CT-u davanjem kontra-

Tablica 3. Antihipertenzivna terapija u slučaju moždanog infarkta
Table 3. Antihypertensive treatment in brain infarction

Tvar/Substance	Oblik/Form	Doza/Dose
1. izbor: blokator alfa-beta-receptora Karvedilol Labetalol (izbjegavati u bolesnika s astmom, popuštanjem srca, težim poremećajima provođenja i bradikardijom) 1 st choice: alpha-beta receptor blocker Carvedilol Labetalol (avoid in patients with asthma, heart failure, severe conduction disturbances and bradycardia)	Samo oralno Only oral	Tablete/Tablets 6,25–50 mg 5–20 mg iv.
1. izbor: urapidil 1 st choice: urapidil	Ampule/Ampules po 25 i/and 50 mg	25 mg iv. bolus po potrebi ponoviti za 2 min po potrebi za 2 min 50 mg iv. doza održanja: 3–6 mg/m ² repeat in 2 min if required after 2 min 50 mg i.v. if required maintenance dose: 3–6 mg/m ²
Ako nema alternative, dihidralazin If there are no alternatives, dihydralazine Natrijev nitroprusid Sodium nitroprusside	Ampule/Ampules po 25 mg Ampule po 50 mg	25 mg kao infuzija na kap 25 mg as dripping infusion 0,2 µg/kg/min kao početna doza i do 1,5 µg/kg/min uz postupno povišenje 0.2 µg/kg/min as initial dose, and up to 1.5 µg/kg/min with gradual increase
Klonidin/Clonidine	Ampule/Ampules po 0,15 i 0,1 mg	0,075 mg – 0,3 mg iv.
Diazoksid/Diazoxide	Ampule/Ampules po 300 mg	150 mg iv.
Nifedipin (pazeći na popratne pojave – može uzrokovati izrazito brzi pad tlaka) Nifedipine (attention to side effects – it could cause extremely fast pressure reduction)	Tablete/Tablets 10 mg	10 mg sublingvalno 10 mg sublingual

Tablica 4. Pregled terapije visokoga krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima
Table 4. Treatment of elevated blood pressure in acute neurological diseases

Bolest/Disease	Lijek/Drug	Lijekovi koje valja izbjegavati Drugs to be avoided
Hipertenzivna encefalopatija Hypertensive encephalopathy	1. izbor: urapidil/1 st choice: urapidil 2. izbor selektivni beta-1-adrenergički antagonisti 2 nd choice: selective beta-1-adrenergic antagonists	Natrijev nitroprusid Sodium nitroprusside Diazoksid/Diazoxide Kalcijevi antagonisti Calcium channel blockers ACE-blokatori/ACE inhibitors
Moždani infarkt Brain infarction	Dan/Day 1–2 (3): 1. izbor: urapidil/1 st choice: urapidil 2. izbor: blokatori alfa-beta-receptora 2 nd choice: alpha-beta receptor blockers 3. izbor: ACE-blokatori/3 rd choice: ACE inhibitors Dan/Day 3–14: 1. izbor: urapidil/1 st choice: urapidil 2. izbor: blokatori alfa-beta-receptora 2 nd choice: alpha-beta receptor blockers	Svi vazodilatatori/All vasodilators Klonidin/Clonidine
Subarahnoidalno krvarenje*,# Subarachnoid hemorrhage	1. izbor: Ca-antagonisti/1 st choice: calcium channel 2. izbor: urapidil/2 nd choice: urapidil 3. izbor: selektivni beta-1-adrenergički antagonisti 3 rd choice: selective beta-1 adrenergic antagonists	Svi vazodilatatori All vasodilators
Masivno krvarenje Massive hemorrhage	1. izbor: urapidil/1 st choice: urapidil 2. izbor: enalaprilat/2 nd choice: enalaprilat	Svi vazodilatatori Selektivni beta-1-adrenergički antagonisti All vasodilators Selective beta-1 adrenergic antagonists

* kad je intrakranijalni tlak normalan/when intracranial pressure is normal

kad je isključena aneurizma/when aneurysm is ruled out

stnog sredstva treba tražiti znakove razorene barijere krv – mozak, a sistolički tlak održavati ispod 180 mmHg, ali iznad 150 mmHg. Često u početku povišeni tlak drugog ili trećeg

dana spontano pada na normalne vrijednosti. Terapiju kronične hipertenzije treba energičnije provoditi tek od drugog tjedna nakon moždanog udara (tablica 3).

Intracerebralna hemoragija

S obzirom na to da masivno intracerebralno krvarenje uzrokuje porast intrakranijalnog tlaka, u regulaciji hipertenzije u ovih se bolesnika smiju rabiti samo tvari koje ne uzrokuju intrakranijalnu vazodilataciju. Pri tome treba voditi računa da se i perfuzijski tlak mozga održava u normalnim granicama. Lijek izbora u slučaju masivnog intracerebralnog krvarenja je urapidil. Treba izbjegavati uporabu svih vazodilatatora i selektivnih beta-1-adrenergičkih antagonista.

Subarahnoidalna hemoragija

Ako nije moguće odmah obaviti operativnu okluziju aneurizme, prilikom liječenja ovih pacijenata teži se nižemu perfuzijskom tlaku, a za snižavanje krvnog tlaka ne smiju se rabiti vazodilatatori. U slučaju razvoja sekundarnog vazospazma nužno je osigurati zadovoljavajuću prokrvljenost mozga i izbjeći razvoj odgođenog neurološkog deficita zbog razvoja moždanog infarkta. Pri tome je korisna optimizacija viskoznosti krvi i davanje nimodipina koji, međutim, može uzrokovati neočekivani pad krvnog tlaka.

Kad je intrakranijalni tlak normalan i isključena je aneurizma, lijek izbora za snižavanje krvnog tlaka u osoba sa subarahnoidalnom hemoragijom su Ca-antagonisti. Drugi izbor je urapidil, a treći izbor selektivni beta-1-adrenergički antagonisti.

Sažeti prikaz terapije hipertenzije u navedenim akutnim neurološkim bolestima koji se temelji na već spomenutim preporukama Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje i brojnim drugim radovima⁸⁻¹³ nalazi se na tablici 4.

Zaključak

Terapija krvnog tlaka u slučaju akutnih neuroloških bolesti kao što su ishemijski cerebrovaskularni insult, subarahnoidalno krvarenje, intracerebralno krvarenje i hipertenzijska encefalopatija značajno se razlikuje od antihipertenzivnog liječenja u drugim bolestima ili izoliranim hipertenzivnim krizama. U spomenutim akutnim neurološkim bolestima velika se pozornost mora posvetiti očuvanju cerebralnoga perfuzijskog tlaka (koji predstavlja razliku između srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijalnog tlaka). S neurološkog motrišta vrlo je važno da se povišeni krvni tlak snižava postupno, tijekom nekoliko dana, a dopuštene vrijednosti krvnog tlaka znatno su iznad dopuštenih vrijednosti u drugim neurološkim bolestima. Međunarodno preporučenim normalnim vrijednostima krvnog tlaka valja težiti tek u kroničnoj fazi, odnosno 2–4 tjedna poslije ishemijskoga cerebrovaskularnog događaja. Ova temeljna preporuka (sporo

snižavanje RR-a, isprva na više vrijednosti) ne odnosi se na slučajeve gdje su prisutne i druge opasne popratne bolesti kao što su ove: srčana insuficijencija, edem pluća, tahikardija, treperenja pretklijetke. U ovih se bolesnika brzina snižavanja krvnog tlaka i izbor antihipertenziva određuju i prilagođavaju individualno.

Pri izboru intravenskih antihipertenziva treba imati na umu prirodu njihova djelovanja i patofiziološke posebnosti cerebralnog krvotoka. Zbog dobre upravljivosti, brzog djelovanja i osobine da ne povisuje intrakranijalni tlak, urapidil je vrlo pogodan lijek za snižavanje krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima i trebao bi u tome imati jednu od vodećih uloga. Uz njega dobrim svojstvima odlikuje se labetalol, dok su nitrati, odnosno natrijev nitroprusid drugi i treći izbor. Nifedipin, koji se zbog svog brzog djelovanja nekad često rabio, nepogodan je za rutinsku uporabu jer ima loše upravljivo djelovanje s katkad prevelikim padom krvnog tlaka i pojavom refleksne tahikardije. Ako je potrebno postupno snižavanje krvnog tlaka, trebaju se rabiti oralni preparati, i to sporodjelujući kalcijevi antagonisti, blokatori beta-receptora ili ACE-inhibitori.

LITERATURA

1. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V i sur. Preporuke za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom. Drugi dio: primarna i sekundarna prevencija moždanog udara. Liječ Vjesn 2003;125:322–8.
2. Sacco RL, Adams R, Albers G i sur. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on stroke: co-sponsored by the Council on cardiovascular radiology and intervention: the American academy of neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37:577–617.
3. Rumboldt Z. Hipertenzija i cerebrovaskularna bolest. Glasnik Hrvatskog društva za hipertenziju 1999;7(5):4.
4. Demarin V. Moždani krvotok – klinički pristup. Zagreb: Naprijed; 1994.
5. HOPE Study Investigators. New Engl J Med 2000;342:145–53.
6. PROGRESS Collaborative Group. Eur Heart J 2003;24:475–84.
7. Hartmann A. Die Behandlung des Bluthochdrucks bei akuten neurologischen Erkrankungen. Jatro Neurologie/Psychiatrie 2000;8:3–14.
8. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V i sur. Preporuke za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom. Prvi dio: organizacija skrbi za bolesnike s moždanim udarom, liječenje moždanog udara i neurorehabilitacija. Liječ Vjesn 2003;125:200–12.
9. Grond M. Akuttherapie des Schlaganfalls im Wandel? Kliniker 1997; 26:302–08.
10. Dooley M, Goa KL. Urapidil: a reappraisal of its use in the management of hypertension. Drugs 1998;56(5):929–55.
11. Goldstein LB. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. Hypertension 2004;43:137–41.
12. Wilmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. Hypertension 2004;43:18–24.
13. Einhaupl KM, Masuhr F. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Fortschr Med 1999;117(3):26–31.