

Postępowanie z nadciśnieniem tętniczym związane z ostrymi stanami przebiegającymi ze wzmożoną aktywacją układu współczulnego

Management of hypertension in selected acute conditions associated with an increased activation of the sympathetic nervous system

Summary

The autonomic nervous system plays a key role in cardiovascular homeostasis by affecting the peripheral vascular resistance, cardiac output, renal function. Dysfunction in the autonomic nervous system, manifested by chronic increased sympathetic activation, plays an important role in the pathogenesis of hypertension and target organ damage. Sudden conditions of enhancement sympathetic activity, running with an immediate increase in arterial pressure, may pose a direct threat to life. The present work provides guidelines for the management of hypertension in some selected cases associated with an increased activity of the sympathetic — pheochromocytoma, sudden clonidine withdrawal, drug addiction, perioperative stress.

key words: hypertension, sympathetic activity, pheochromocytoma, clonidine withdrawal, perioperative hypertension

Arterial Hypertension 2014, vol. 18, no 4, pages: 243–247

Wstęp


Rolę czynników adrenergicznych w rozwoju nadciśnienia tętniczego postulowano od dawna. Mimo to

przez wiele lat promowano hipotezę o niezależnym od wpływu adrenergicznego mechanizmie elewacji i utrzymania wysokich wartości ciśnienia tętniczego, opierając się na wnioskach z badań prowadzonych głównie na modelach zwierzęcych [1–4]. Dopiero obserwowany na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat rozwój technik umożliwiających pośrednią i bezpośrednią ocenę aktywności współczulnej, dowiódł jej znaczenia w patogenezie nadciśnienia tętniczego [5–7]. Mechanizmy zwiększonej aktywności współczulnego układu nerwowego w nadciśnieniu tętniczym są złożone i obejmują zmiany zarówno na poziomie obwodowym, jak i ośrodkowym. W literaturze podkreśla się przede wszystkim wpływ na obwodowy opór naczyniowy, pojemność minutową serca oraz funkcję nerek [8, 9].

Wiadomo, że wzmożona aktywność współczulna, której towarzyszy zmniejszenie aktywności układu przywspółczulnego prowadzi do rozwoju zaburzeń metabolicznych, które działają aterogennie i w ten sposób bezpośrednio zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [10, 11].

Tylko u niewielkiego procenta pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rozwija się przełom nadciśnieniowy w przebiegu wzmożonej aktywacji współczulnej. Nagłego, zagrażającego życiu wzrostu stężenia i aktywności amin katecholowych można spodziewać się u pacjentów z guzem chromochłonny nadnerczy, u narkomanów, u pacjentów wymagających zaprzestania terapii klonidyną, w stanie przedrzucawkowym i rzucawce. Hipertensjologiczne stany nagłe przebiegające z nadmiarem krążących we krwi katecholamin wymagają natychmiastowego i kontrolo-

Adres do korespondencji: lek. Marta Sołtysiak
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych SPSK 1 PAM
ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin
tel.: (091) 42 53 550, faks: (091) 42 53 552
e-mail: marta.soltysiak00@gmail.com

 Copyright © 2014 Via Medica, ISSN 1428–5851

wanego obniżenia ciśnienia tętniczego, najlepiej z zastosowaniem dożylnego środka przeciwnadciśnieniowego o szybkim początku działania, krótkim okresie półtrwania oraz możliwością miareczkowania dawki.

W obecnej pracy przedstawiono wskazówki dotyczące postępowania z nadciśnieniem tętniczym w wybranych przypadkach: guza chromochłonnego, nagłego odstawienia klonidyny, narkomanii oraz stresu okołoperacyjnego.

Guz chromochłonny (*pheochromocytoma*)

Guz chromochłonny jest nowotworem rozwijającym się z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy, zlokalizowanym najczęściej w nadnerczach. Syntetyzowane i okresowo uwalniane przez komórki guza katecholaminy odpowiadają za obraz kliniczny choroby — zwykle o napadowym przebiegu [12]. Wysokie stężenie krążących katecholamin uwalnianych w trakcie napadu może spowodować ciężki przełom nadciśnieniowy, który nieleczone może prowadzić do zgonu. Typowo napad przebiega z bólami głowy, nadmierną potliwością skóry, uczuciem niemiarewej pracy serca, drżeniami mięśniowymi. Zwyżkom ciśnienia tętniczego mogą towarzyszyć niepokój, rozszerzenie źrenic. U 10–50% pacjentów, w zależności od profilu hormonów wydzielanych przez guz, możliwe jest wystąpienie napadu przebiegającego z hipotonią. Niekiedy zdarza się, że objawy w przebiegu napadu są niespecyficzne i mogą sugerować inne podłoże choroby, to jest bóle brzucha z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami, gorączką i biegunką, ostrym rozdęciem okrężnicy, zaparcia, bóle w klatce piersiowej, bradykardia, drgawki. Rzadko, przy atypowych lokalizacjach guza, możliwe są napady indukowane na przykład mikcją. Niektóre patologie położnicze — sporadyczne przypadki przedwczesnego odklejenia się łożyska, poronienie — mogą znajdować swoją przyczynę w guzie chromochłonnym ujawniającym się w ciąży [12]. Przegląd objawów guza chromochłonnego porządkuje tabela I.

Diagnostyka guza chromochłonnego nadnerczy powinna być prowadzona w ośrodkach referencyjnych. Spektrum diagnostyczne dla guza chromochłonnego obejmuje badania laboratoryjne, testy dynamiczne, badania obrazowe i molekularne. Wybór testu diagnostycznego powinien być oparty na klinicznym podejrzeniu guza chromochłonnego — w praktyce syndromem sugerującym rozpoznanie *pheochromocytoma* jest najczęściej napadowy charakter choroby nadciśnieniowej [13]. Badaniem o największej czułości (87,5%) i swoistości (99,7%) pozostaje oznaczenie metanefryn w dobowej zbiórce moczu

Tabela I. Objawy guza chromochłonnego. Dane z analizy 387 przypadków; analiza Rossa i Griffitha (1989) oraz Werbela i Obera (1995) [na podstawie: Januszewicz A. (red.), Nadciśnienie tętnicze — aspekty kliniczne, Lublin 2006]

Table I. The symptoms of pheochromocytoma. The data from the analysis of 387 cases; Ross and Griffith analysis (1989) and Werbel and Ober analysis (1995) (based on: Januszewicz A. (red.), Hypertension — clinical aspects, Lublin, 2006)

Objawy guza chromochłonnego	
Częste (> 33% chorych):	Rzadsze (< 33% chorych):
Nadciśnienie tętnicze (> 90%)	Drżenie
— napadowe (50%)	Bóle brzucha
— utrwalone (30%)	Bóle w klatce piersiowej
— napady w przebiegu utrwalonego nadciśnienia (ok. 50%)	Nadmierne pragnienie, poliuria
Hipotonia ortostatyczna	Sinica, oziębienie kończyn
Bóle głowy	Zaczerwienie twarzy
Pocenie się	Duszność
Kołatanie serca i tachykardia	Zawroty głowy, utrata przytomności
Blednięcie	Drgawki
Lęk	Bradykardia
Nudności i wymioty	Gorączka
Zmiany na dnie oka	Obrzęk tarczycy
Spadek masy ciała	

[14–20]. Diagnostyka obrazowa powinna być prowadzona jedynie w przypadku potwierdzenia diagnozy badaniami biochemicznymi [13].

Ostateczną możliwość wyleczenia daje jedynie adrenalectomia prowadzona w osłonie wcześniej wdrożonej terapii, najlepiej lekami z grupy alfa-adrenolityków (fenoksybezamina, doksazosyna) [12]. W rzadkich przypadkach złośliwej, nieresekcyjnej postaci guza możliwe jest leczenie chemio- lub radioterapią [13]. W trakcie napadu podstawą sukcesu terapeutycznego pozostaje leczenie farmakologiczne przy zastosowaniu fentolaminy drogą dożylną, w dawce 2–5 mg, z możliwością powtórzenia dawki [12].

Nagłe odstawienie klonidyny

Klonidyna, pochodna imidazoliny, jest lekiem z grupy agonistów alfa₂-adrenergicznych, zarejestrowanym w terapii pierwotnych i wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego. Swój efekt hipotensyjny wywiera poprzez wpływ na pobudzenie receptora imidazolinowego oraz presynaptycznego receptora alfa₂, hamując uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych, zarówno obwodowych, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym, w wyniku czego dochodzi do rozkurczu naczyń krwionośnych oraz obniżenia ciśnienia tętniczego [21]. Przy długotrwałym stosowaniu obserwuje się zmniejszenie oporu naczyń obwodowych. W niektórych przypadkach, takich jak

nadwrażliwość na lek, bradyarytmia czy wystąpienie bloku AV II lub III stopnia, istnieje konieczność przerwania terapii klonidyną. Nagłe odstawienie leku może spowodować ostrą reakcję nadciśnieniową „z odbicia”, której mogą towarzyszyć drżenie rąk, kołatanie serca, objawy dyspeptyczne, lęk, bezsenność, bóle głowy i uderzenia gorąca [22]. Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu i profilaktyce przełomu nadciśnieniowego indukowanego nagłym wycofaniem klonidyny jest labetalol [23].

Narkomania

Nadużywanie, uzależnienie od substancji o działaniu narkotycznym stanowi duży problem społeczny, zdrowotny, zwłaszcza w populacji osób młodych i młodych dorosłych [24]. Narkotyki, w tym kokaina, amfetamina, metylenodioksymetamfetamina, mogą być potencjalnym źródłem przełomu nadciśnieniowego indukowanego na drodze zwiększonej aktywności adrenergicznej [24]. Potężne naczynioskurczowe działanie kokainy jest wyraźnie związane z częstszym występowaniem przełomu nadciśnieniowego, zawału serca, zaburzeń rytmu serca, nagłych zgonów sercowych i udarów mózgu w populacji osób uzależnionych [25–27]. Nasilenie objawów intoksykacji w zakresie układu sercowo-naczyniowego zależy w dużej mierze od indywidualnej wrażliwości oraz czasu trwania nałogu [24]. Z uwagi na patomechanizm ostrej reakcji nadciśnieniowej w przebiegu zatrucia kokainą — nadmierną aktywację adrenergiczną, profil hormonów krążących w dużej ilości we krwi, zwiększenie częstości akcji serca, rzutu serca, silny skurcz naczyń — w leczeniu sugeruje się zastosowanie nitrogliceryny w połączeniu z alfa-adrenolitykiem lub antagonistą wapnia [24]. Należy unikać stosowania adrenolityków w monoterapii z uwagi na możliwy paradoksalny efekt zwiększenia ciśnienia tętniczego [24, 28].

Amfetamina, metamfetamina to używki o silnym działaniu pobudzającym aktywność układu współczulnego, w swoim działaniu naśladujące efekt kokainy. Metylofenidat, pochodna fenyloetyloaminy, zatwierdzona jest do użytku medycznego w deficytach uwagi, zespole hiperkinetycznym [24, 29]. Już intoksykacja niewielkiego stopnia skutkuje pobudzeniem psychomotorycznym, tachykardią i nadciśnieniem [29]. Nadciśnienie tętnicze będące skutkiem przedawkowania tego narkotyku zwykle reaguje dobrze na zastosowane w leczeniu benzodiazepiny. W przypadku braku odpowiedzi na powyższy lek w kolejnym rzucie proponuje się nitroprusydek sodu [30–34].

W szeroko pojętej terapii ostrych stanów indukowanych przedawkowaniem substancji narkotycznych

należy pamiętać o innych, często współistniejących z sercowo-naczyniowymi, stanach zagrożenia życia, takich jak depresja ośrodka oddechowego, napady padaczkowe, psychozy czy próby samobójcze. Podejście do terapii toksyczności coraz nowszych narkotycznych substancji wymaga dalszych badań.

Nadciśnienie okołoperacyjne

Aktywacja układu współczulnego stanowi fundamentalny mechanizm nadmiernej, ogólnoustrojowej odpowiedzi nerwowo-hormonalnej na stres okołoperacyjny [35]. W przebiegu reakcji stresowej dochodzi do uwolnienia amin katecholowych, które za pośrednictwem receptorów układu adrenergicznego wywołują przyspieszenie akcji serca, wzrost ciśnienia tętniczego, który śródoperacyjnie może stanowić stan zagrożenia życia, a w okresie pooperacyjnym wiktłać proces rekonwalescencji [35]. W aktualnych doniesieniach sugeruje się beta-adrenolityki oraz statyny jako preferowaną terapię nadciśnienia w okresie przedoperacyjnym, wskazując na zmniejszone ryzyko wystąpienia powikłań w okresie pooperacyjnym. Okołooperacyjnie nie zaleca się odstawiania wdrożonego wcześniej, leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, szczególnie przy współistnieniu niewydolności serca. Zwyczajki ciśnienia tętniczego na tle stresu okołoperacyjnego można korygować przy zastosowaniu szybko- i krótkodziałających leków hipotensyjnych [35].

Premedykacja z zastosowaniem leków z grupy alfa₂-agonistów, choć nie jest powszechnie stosowana, może być rozpatrywana jako korzystna. Działanie klonidyny polegające na hamowaniu aktywności współczulnej pozwala zwiększyć stabilność hemodynamiczną w okresie okołoperacyjnym, zmniejszyć ryzyko zmian niedokrwiennych mięśnia sercowego czy ośrodkowego układu nerwowego — częstych powikłań pooperacyjnych. Działanie anksjolityczne, sedacyjne klonidyny pozwala poprawić jakość przedoperacyjnych działań anestetycznych [36].

Szczególnym w kontekście terapii hipotensyjnej rodzajem zabiegów operacyjnych są duże zabiegi naczyniowe, takie jak pomostowanie aortalno-wieńcowe czy zabiegi na tętnicach szyjnych. W takich przypadkach nie jest wskazane szybkie i znaczne obniżanie ciśnienia tętniczego, z obawy przed zwiększonym ryzykiem wykrzepiania w miejscu szwów naczyniowych. Jako leki z wyboru sugeruje się labetalol, nitroprusydek sodu, a także nitroglicerynę. Preferowaną drogą podania leku jest droga dożylna [35]. Praktyczne wskazówki dotyczące terapii hipotensyjnej w okresie okołoperacyjnym zawiera tabela II.

Tabela II. Praktyczne wskazówki dotyczące terapii hipotensyjnej w okresie okołoperacyjnym
Table II. Practical guidelines for antihypertensive therapy in the perioperative period

Terapia hipotensyjna w okresie okołoperacyjnym — wskazówki
<p>Leki preferowane w leczeniu hipotensyjnym w okresie przedoperacyjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> — beta-adrenolityk + statyna — klonidyna <p>Nie należy odstawić, wcześniej wdrożonych, inhibitorów konwertazy angiotensyny</p> <p>Leki moczopędne trzeba stosować pod kontrolą bilansu płynów</p> <p>W okresie okołoperacyjnym warto pamiętać o możliwości korygowania wysokich wartości ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu krótko- i szybko-działających leków hipotensyjnych</p> <p>Duże zabiegi naczyniowe należy prowadzić pod osłoną labetalolu, nitroprusydku sodu lub nitrogliceryny</p> <p>W okresie okołoperacyjnym trzeba pamiętać o działaniach wspomagających terapię hipotensyjną:</p> <ul style="list-style-type: none"> — wyrównać zaburzenia elektrolitowe — prowadzić skuteczną terapię przeciwbólową — prowadzić bilans płynów — leczyć niedokrwistość

Streszczenie

Autonomiczny układ nerwowy odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy układu krążenia poprzez wpływ na obwodowy opór naczyniowy, pojemność minutową serca, funkcję nerek. Dysfunkcja w obszarze autonomicznego układu nerwowego, objawiająca się chroniczną wzmożoną aktywnością współczulną, pełni istotną rolę w patogenezie naciśnienia tętniczego i jego powikłań narządowych. Stany nagłego wzmożenia aktywności współczulnej, przebiegające z natychmiastowym wzrostem ciśnienia tętniczego, mogą stanowić bezpośrednie zagrożenia życia. W obecnej pracy przedstawiono wskazówki dotyczące postępowania z naciśnieniem tętniczym w wybranych przypadkach przebiegających ze wzmożoną aktywnością współczulną — guza chromochłonnego, nagłego odstawienia klonidyny, narkomanii oraz stresu okołoperacyjnego.

słowa kluczowe: naciśnienie, aktywność współczulna, *pheochromocytoma*, odstawienie klonidyny, naciśnienie okołoperacyjne

Naciśnienie Tętnicze 2014, tom 18, nr 4, strony: 243–247

Piśmiennictwo

1. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982; 62: 347–504.
2. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int.* 1986; 30: 4437–4452.
3. Mark A. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J. Hypertens.* 1996; 14: 159–165.
4. Mancia G., Folkow B. The sympathetic nervous system in hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1553–1565.
5. Mancia G., Grassi G., Giannattasio C., Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999; 34: 724–728.
6. Goldstein D. Plasma catecholamines and essentials hypertension: an analytical review. *Hypertension* 1983; 5: 86–99.

7. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1979–1987.
8. Esler M. Sympathetic activity in experimental and human hypertension. W: Mancia G., Zanchetti A. (red.). *Handbook of hypertension, Volume 17: pathophysiology of hypertension.* Elsevier, Amsterdam 1997: 628–673.
9. Julius S. Changing role of the autonomic nervous system in human hypertension. *J. Hypertens.* 1990; 8: 59–65.
10. Kishi T., Hirooka Y. Cardiac complications in hypertension and diabetes: role of sympathetic nervous activity. *Curr. Hypertens. Rev.* 2013; 9: 274–277.
11. Kishi T., Hirooka Y. Sympathoexcitation associated with renin-angiotensin system in metabolic syndrome. *Int. J. Hyper.* 2013; 1–7.
12. Januszewicz A. (red.). *Naciśnienie tętnicze — aspekty kliniczne.* Wyd. I. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
13. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H. i wsp. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3: 92–102.
14. Gardet V., Gatta B., Simonnet G. i wsp. Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1029–1035.
15. Gerlo E., Sevens C. Urinary and plasma catecholamines and urinary catecholamine metabolites in pheochromocytoma: diagnostic value in 19 cases. *Clin. Chem.* 1994; 40: 250–256.
16. Guller U., Turek J., Eubanks S., Delong E.R., Oertli D., Feldman J.M. Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test. *Ann. Surg.* 2006; 243: 102–107.
17. Lenders J.W., Pacak K., Walther M.M. i wsp. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427–1434.
18. Raber W., Raffesberg W., Bischof M. i wsp. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2957–2963.
19. Sawka A.M., Jaeschke R., Singh R.J., Young W.F. Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 553–558.
20. Unger N., Pitt C., Schmidt I.L. i wsp. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 409–417.

21. Rupp H., Maisch B., Brilla C. Drug withdrawal and rebound hypertension: Differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. *Cardiovasc. Drug Ther.* 1996; 10: 251–262.
22. Geyskes G., Boer P., Dorhout Mees E. Clonidine withdrawal. Mechanism and frequency of rebound hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 7: 55–62.
23. Rosenthal T., Rabinowitz B., Boichis H., Elazar E., Brauner A., Neufeld H.N. Use of labetalol in hypertensive patients during discontinuation of clonidine therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 20: 237–240.
24. Ferdinand K.C.. Substance abuse and hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2000; 2: 37–40.
25. Pitts W., Lange R., Cigarroa J., Hillis L. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1997; 40: 65–76.
26. Van Dette J.M., Cornish L.A. Medical complications of illicit cocaine use. *Clin. Phar.* 1989; 8: 401–411.
27. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Cocaine-induced acute myocardial infarction. *Clin. Med. Res.* 2007; 5: 172–176.
28. Phillips K., Luk A., Soor G.S., Abraham J.R., Leong S., Butany J. Cocaine cardiotoxicity. *Am. J. Cardiovasc. Drug.* 2009; 9: 177–119.
29. Montoya I.D., McCann D.J. Drugs of abuse: management of intoxication and antidotes. *Mol. Clin. Environmental Tox.* 2010; 2: 519–541.
30. Lan K.C., Lin Y.F., Yu F.C., Lin C.S. Chu P. Clinical manifestations and prognostic features of acute methamphetamine intoxication. *J. Formos. Med. Assoc.* 1998; 97: 528–533.
31. Chan P., Chen J.H., Lee M.H., Deng J.F. Fatal and nonfatal methamphetamine intoxication in the intensive care unit. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1994; 32: 147–155.
32. Zimmerman J.L. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: General and specific management issues. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 2794–2801.
33. Richards J.R., Bretz S.W., Johnson E.B., Turnipseed S.D., Brofeldt B.T., Derlet R.W. Methamphetamine abuse and emergency department utilization. *West. J. Med.* 1999; 70: 198–202.
34. Richards J.R., Johnson E.B., Stark R.W., Derlet R.W. Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: a 5-year study. *Am. J. Emerg. Med.* 1999; 170: 198–202.
35. Więcek A. (red.). *Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego.* Wyd. I. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 594–599.
36. Sear J.W. The surgical hypertensive patient. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain.* 2004; 4: 139–143.