

## Emergenze e urgenze ipertensive: update clinico

Alberto Milan<sup>1</sup>, Elisabetta Puglisi<sup>1</sup>, Giovanni Ferrari<sup>2</sup>, Ambra Fabbri<sup>1</sup>, Franco Rabbia<sup>1</sup>, Paolo Mulatero<sup>1</sup>, Franco Veglio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.C.U. Medicina Interna 4, Dipartimento di Medicina e Oncologia Sperimentale, Centro Ipertensione Arteriosa, A.O.U. San Giovanni Battista, Università degli Studi, Torino, <sup>2</sup>Medicina d'Urgenza, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Key words:  
Emergencies;  
Hypertension; Urgencies.

Hypertensive crises (i.e., blood pressure >180/120 mmHg) are common issues in the emergency department. This term is used to indicate both emergencies and urgencies, characterized by presence and absence of target organ damage, respectively. A wide range of therapeutic options are available. The aim of this article is to review current knowledge and treatment trends in the literature to provide clinicians with diagnostic and therapeutic tools.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11): 835-848)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'1 febbraio 2010; nuova stesura il 24 maggio 2010; accettato il 26 maggio 2010.

Per la corrispondenza:

Dr. Alberto Milan

Via Genova, 3

10126 Torino

E-mail:

alberto.milan@unito.it

### Introduzione

L'ipertensione arteriosa (IA) è il principale fattore di rischio per eventi cardio- e cerebrovascolari nel mondo occidentale. Dati epidemiologici indicano che solo il 17.4% dei pazienti ipertesi raggiunge un adeguato controllo pressorio. Si stima, inoltre, che la maggior parte dei pazienti che si presentano in Pronto Soccorso con crisi ipertensive abbia uno scarso controllo della pressione arteriosa (PA) nei mesi precedenti<sup>1,2</sup>.

### Definizione

Le linee guida 2007 della Società Europea di Cardiologia sulla gestione dell'IA<sup>1</sup>, documento di riferimento in Europa per la diagnosi e la terapia dell'IA, non trattano in modo specifico la definizione di crisi ipertensive non esplicitandone i valori pressori di riferimento; più precisa, invece, la classificazione del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure<sup>3</sup>, che distingue le emergenze ipertensive (EI) dalle urgenze ipertensive (UI). Ci si trova di fronte ad una EI nel caso in cui vi sia un rialzo pressorio severo (in genere >180/120 mmHg) associato ad un danno d'organo acuto (Tabella 1)<sup>3</sup>; nell'UI, invece, il danno d'organo non è presente, è minimo o non è chiaramente evidente. Sono esempi di UI condizioni in cui valori pressori uguali o superiori al grado 2 si associano ad emicrania severa, epistassi, dispnea o ansia grave.

Il termine ipertensione maligna<sup>1</sup>, distinta patogeneticamente dalle UI/EI, si riferisce all'entità nosologica in cui valori pressori elevati

si associano a danni vascolari. Generalmente l'ipertensione maligna si manifesta a livello oculare (papilledema, emorragia retinica, esudati retinici), cerebrale (confusione, cefalea, disturbi del visus) e, talvolta, con emolisi e coagulazione intravascolare disseminata. Va trattata come un'EI.

La differenza tra emergenza e urgenza è sostanziale per l'approccio terapeutico<sup>3</sup>.

### Epidemiologia

Circa il 20-30% degli adulti nei paesi più sviluppati è affetto da IA essenziale<sup>2</sup>. Il controllo ottimale dei valori pressori rappresenta un'importante arma preventiva nei confronti dell'insorgenza di crisi ipertensive<sup>4</sup>. Le crisi ipertensive rappresentano lo 0.5% di tutti i casi di emergenza<sup>5</sup>.

### Eziopatogenesi

Una crisi ipertensiva può svilupparsi *de novo* o complicare un'ipertensione sottostante. Le cause di una crisi ipertensiva sono riassunte nella Tabella 2. Qualunque disordine causi un rialzo pressorio può determinare un'EI. L'IA preesistente può ridurre la probabilità di un'EI attraverso le modificazioni vascolari adattative che proteggono gli organi dagli elevati valori pressori<sup>6</sup>.

La fisiopatologia dell'EI/UI non è del tutto compresa, ma è verosimile che l'incremento delle resistenze vascolari determinato da sostanze come l'angiotensina II o la noradrenalina sia cruciale.

### Chiave di Lettura

**Ragionevoli certezze.** La gestione delle crisi ipertensive suscita spesso un certo grado di incertezza in quanto poco codificata in numerose circostanze. Se le emergenze ipertensive in corso di infarto miocardico acuto, dissecazione aortica e scompenso cardiaco ritrovano dei soddisfacenti fondamenti in letteratura, altre condizioni associate ad elevati valori pressori non risultano ben delineate.

**Questioni aperte.** Le più recenti linee guida europee ed americane per la diagnosi e cura dell'ipertensione arteriosa risultano lacunose in merito al trattamento delle crisi ipertensive, anche nel caso si tratti di urgenze.

**Le ipotesi.** Sarebbe auspicabile che si sviluppasse trial clinici multicentrici al fine di tracciare delle raccomandazioni internazionali in merito alla gestione delle crisi ipertensive.

**Tabella 1.** Emergenze ipertensive.

Encefalopatia ipertensiva o eventi cerebrovascolari acuti
Dissecazione aortica
Infarto miocardico acuto
Angina instabile
Scompenso cardiaco congestizio acuto con edema polmonare
Preeclampsia severa, HELLP, eclampsia
Insufficienza renale acuta
Anemia emolitica microangiopatica

HELLP = emolisi, aumento degli enzimi epatici e bassa conta piastrinica. Da Chobanian et al.<sup>3</sup>, modificata.

**Tabella 2.** Cause di emergenza ipertensiva.

Patologia renale parenchimale
Glomerulonefrite acuta
Vasculite
Sindrome uremico-emolitica
Porpora trombotica trombocitopenica
Stenosi arterie renali
Gravidanza
Patologie endocrinologiche
Feocromocitoma
Cushing
Reninomi
Ipertensione mineralcorticoide
Droghe e farmaci
Cocaina
Simpaticomimetici
Eritropoietina
Ciclosporina
Interazione con inibitori delle monoamino ossidasi
Anfetamine
Intossicazione da piombo

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone è alla base della genesi dell'ipertensione severa. Studi hanno dimostrato come il polimorfismo del gene dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) sia associato all'insorgenza di ipertensione prematura<sup>7</sup> e come, in particolare, il gene codificante per l'angiotensinogeno ne sia responsabile<sup>8</sup>.

È noto che i livelli di catecolamine circolanti sono associati all'insorgenza dello stato ipertensivo, specie in condi-

zioni di stress e negli stadi più precoci della vita. Lo stato di iperattivazione simpatica determina un incremento delle resistenze periferiche con riduzione della distensibilità arteriosa<sup>9</sup>.

Durante un iniziale aumento della PA l'endotelio tenta di compensare le alterate resistenze periferiche attraverso il rilascio di sostanze vasodilatatrici come l'ossido nitrico. Quando l'ipertensione è sostenuta, questi meccanismi sono sopraffatti; ne conseguono l'incremento pressorio ed il danno endoteliale. Così, si instaura un circolo chiuso di danno vascolare, con progressivo incremento nelle resistenze ed un ulteriore danno dell'endotelio. Benché gli esatti processi cellulari che portano alla perdita di funzione endoteliale nelle crisi ipertensive siano poco conosciuti, è verosimile che i meccanismi implicati includano risposte pro-infiammatorie indotte dallo stress di parete, come la secrezione di citochine e proteina chemiotattica 1 dei monociti, l'aumento della concentrazione intracellulare di calcio, il rilascio di endotelina-1 vasocostrittrice, l'*up-regulation* dell'espressione di molecole di adesione sulle cellule vascolari<sup>9</sup>. Da notare che l'angiotensina II è in grado di attivare la trascrizione di geni codificanti per citochine pro-infiammatorie, con conseguente danno vascolare<sup>10</sup>.

In ultimo, questi eventi molecolari possono scatenare a loro volta un incremento della permeabilità vasale, inibire l'attività fibrinolitica endoteliale locale ed attivare la cascata coagulativa. L'aggregazione piastrinica e la degranulazione sull'endotelio danneggiato possono promuovere ulteriormente i fenomeni infiammatori, trombotici e vasoconstrictivi automantenendo il processo stesso<sup>6</sup>.

## Crisi ipertensive: aspetti farmacologici

Il trattamento delle crisi ipertensive si avvale di un grande numero di farmaci (Tabella 3).

Le UI possono essere efficacemente risolte in 24-48h utilizzando farmaci somministrati per via orale. È stata dimostrata l'efficacia di ACE-inibitori, calcioantagonisti, betabloccanti,  $\alpha$ -litici o la combinazione dei suddetti. Il paziente che giunge in Pronto Soccorso e che presenti un'UI può essere dimesso dopo un breve periodo di osservazione e seguito nel tempo, effettuando successivamente le dovute modifiche terapeutiche.

La gestione dell'EI è più complessa e prevede la somministrazione di farmaci a breve durata d'azione e facilmente titolabili, per via endovenosa (e.v.). La riduzione dei valori pressori deve essere immediata. In questo contesto ci si trova di fronte contemporaneamente ad un danno d'organo e ad una significativa alterazione del sistema di autoregolazione pressorio.

Attualmente non vi è nessuna evidenza che dimostri la superiorità di una classe farmacologica rispetto ad un'altra, in termini di riduzione di mortalità e morbilità in corso di un'EI<sup>11</sup>.

È stata, tuttavia, confermata l'efficacia in termini di riduzione pressoria di nitrati, ACE-inibitori, diuretici,  $\alpha$ -litici, calcioantagonisti e dopamino-agonisti. La scelta di un farmaco rispetto ad un altro è guidata dalla presentazione clinica (Tabella 4)<sup>12</sup>.

Di seguito viene riportato l'elenco dei farmaci più ampiamente utilizzati in corso di una crisi ipertensiva, con dosaggi

**Tabella 3.** Principali farmaci utilizzabili in corso di crisi ipertensive per via endovenosa (e.v.) o per os.

Farmaci	Dose	Inizio d'azione	Emivita	Eventi avversi	Principali controindicazioni
<i>Per via e.v.</i> Clevidipina <sup>a</sup>	Attacco: 0.4 µg/kg/min; dose massima 8 µg/kg/min	Alcuni secondi	1 min	Ipotensione	
Clonidina	150-300 µg in infusione lenta (in 10-15 min)	10 min	13h	Bradycardia spiccata, blocco atrioventricolare, ipotensione	Eventi ischemici cardiaci o cerebrali, insufficienza renale
Diazossido <sup>a</sup>	Un'iniezione a bolo da 1-3 mg/kg in 10 s, fino ad una dose massima di 150 mg, ripetibile dopo 5-15 min	Alcuni minuti	20-45h	Ipotensione con ischemia coronarica e cerebrale, insufficienza renale	Scompenso cardiaco, coartazione aortica, shunt artero-venosi
Enalapril <sup>a</sup>	1.25-5 mg a bolo, somministrati in 5 min, ogni 6h	15 min	10h	Ipotensione, insufficienza renale acuta	Stenosi aortica e cardiomiopatie con ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro, stenosi delle arterie renali bilaterale
Esmololo	500 µg/kg come dose di carico in 1 min, poi in infusione diluito in 250 ml di SF a 25-50 µg/kg/min, aumentando di 25 µg/kg/min ogni 10-20 min, fino ad un massimo di 300 µg/kg/min	entro 60 s	2 min	Ipotensione, nausea, arresto cardiaco	Asma, acidosi metabolica, shock cardiogeno, blocchi atrioventricolari di secondo e terzo grado, bradicardia, nel feocromocitoma se non associato ad un farmaco α-bloccante
Fenoldopam	Dosaggio iniziale di 0.03-0.1 µg/kg/min e.v. in infusione continua; incrementare ogni 15 min di 0.05-0.1 µg/kg/min in base alla risposta, fino ad un massimo di 1.6 µg/kg/min	5-10 min	5 min	Ipotensione, cefalea, flushing, nausea, vomito, cefalea	Glaucoma
Fentolamina	Boli di 1-5 mg e.v. Dose massima 15 mg. L'infusione continua è possibile, se necessario, ma tenendo conto del rischio di tachidiaritmie o angina	Alcuni secondi	19 min	Flushing, tachicardia, vertigini, nausea/vomito	Cardiopatía ischemica
Furosemide	20-50 mg per via e.v. a bolo, in infusione lenta; in caso si rendessero necessarie ulteriori dosi, incrementare le successive di 20 mg ogni 2h. Se somministrato in infusione continua, il dosaggio totale di furosemide dovrebbe essere <100 mg nelle prime 6h e 240 mg durante le prime 24h	5 min	2h	Iponatriemia, ipopotassiemia, alcalosi ipocloremica, disidratazione	Disturbi dell'equilibrio idroelettrolitico, insufficienza epatica severa, insufficienza renale severa o anuria
Labetalolo	Può essere somministrato e.v. con una dose di carico di 20 mg, seguita da dosi ripetute di 20-80 mg ad intervalli di 10 min, fino ad ottenere la PA desiderata. In alternativa, la dose di carico iniziale può essere seguita da un'infusione di 1-2 mg/min	5-10 min	6-8h	Nausea, vomito, arresto cardiaco, broncospasmo	Asma, acidosi metabolica, shock cardiogeno, blocchi atrioventricolari di secondo e terzo grado, bradicardia, nel feocromocitoma se non associato ad un farmaco α-bloccante
Magnesio solfato	1-2 g a bolo, seguiti da un'infusione continua a 63 ml/h (4-6 fiale da 1000 mg in 500 ml di SF)	Alcuni secondi	30 min	Arresto cardiaco, ipotensione, prolungamento del tempo di sanguinamento, iporeflessia, depressione SNC, paralisi respiratoria	Insufficienza renale grave, cardiopatía ipocinetica
Nicardipina <sup>a</sup>	1 fiala da 25 mg/10 ml diluita in 250 di SF o SG al 5%.	5-10 min	2-4 h	Tachicardia riflessa, flushing	Ischemia miocardica

(segue)

(continua) **Tabella 3.** Principali farmaci utilizzabili in corso di crisi ipertensive per via endovenosa (e.v.) o per os.

Farmaci	Dose	Inizio d'azione	Emivita	Eventi avversi	Principali controindicazioni
	Inizialmente 5 mg/h in infusione continua, fino ad un massimo di 15 mg/h. Dopo aver raggiunto la PA desiderata, continuare con infusione a 3 mg/h				
Nitroglicerina	Fiale e.v.: 5-25 µg/min, da aggiustare in base alla risposta clinica (range abituale di 10-200 µg/min)	1-2 min	1-3 min	Iperemia del volto, vertigini, cefalea pulsante, ipotensione, sincope	Cardiopatie ostruttive (compresa la pericardite costrittiva), ipotensione, ipovolemia, anemia severa, trauma cranico ipertensione endocranica o emorragia cerebrale
Nitroprussiato	0.5 µg/kg/min, aumentando fino ad un massimo di 2 µg/kg/min (1 fiala da 100 mg in 500 ml di SG al 5%, ad una velocità di infusione di 0.5 fino ad un massimo di 10 µg/kg/min)	Alcuni secondi	1-2 min	Tossicità da tiocianati e cianuro, cefalea, nausea, vomito, spasmo muscolare, flushing	Cardiopatie ostruttive (compresa la pericardite ostruttiva), ipotensione, ipovolemia, anemia severa, trauma cranico, ipertensione endocranica o emorragia cerebrale
Urapidil	Somministrare inizialmente un bolo di 10-50 mg (circa 0.3 mg/kg). Eventualmente è possibile somministrare boli successivi a distanza di 5 min. I boli possono essere seguiti da un'infusione continua la cui posologia varia in base al numero di boli utilizzati per raggiungere una PAD <100 mmHg (moltiplicando il numero di boli per 0.06 mg/kg/h; ad es. nel caso si utilizzino 2 boli, la velocità di infusione corrisponde a 0.12 mg/kg/h). In alternativa, 4 fiale da 50 mg in 250 ml di SF in infusione continua a 2 mg/min	5-15 min	2-7h	In genere è ben tollerato. Ipotensione, nausea, cefalea, vertigini	Stenosi aortica, insufficienza epatica severa
<i>Per os</i>					
Captopril	25-50 mg. Dose massima 150 mg/die	60 min	2-3h	Cefalea, nausea, diseuglia, vertigini	
Nifedipina	Dose iniziale di 10-20 mg; è possibile ripetere la somministrazione dopo 30 min in caso non si avesse la risposta desiderata	5-10 min	2h	Specie quando somministrata s.l. il rischio di ipotensione e danno d'organo (renale, cardiaco, cerebrale) è alto. Pertanto l'utilizzo di questo farmaco è sconsigliato	Ischemia miocardica
Nitroglicerina s.l.	0.3 mg	1-2 min	4 min	Cefalea, ipotensione, vertigini, flushing	

PA = pressione arteriosa; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica; SF = soluzione fisiologica; SG = soluzione glucosata; s.l. = sublinguale.

<sup>a</sup>formulazione e.v. non disponibile in Italia.

e modalità di somministrazione indicati in Tabella 3. I dati di farmacologia da cui sono desunte le tabelle riassuntive sono derivati da: a) Martindale: the complete Drug Reference – Thirty-fifth edition Pharmaceutical press 2007; b) Micromedex® Healthcare Series [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare; c) schede tecniche dei farmaci (<http://www.guidausofarmaci.it>).

### **Labetalolo**

È un  $\alpha$ -betabloccante<sup>13,14</sup> lipofilo che agisce non selettivamente sui recettori  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\alpha_1$ , bloccandoli, e possiede una minima azione simpaticomimetica intrinseca. Riduce le resistenze vascolari periferiche senza ridurre il flusso periferico e mantenendolo, in particolare, a livello cerebrale, renale e coronarico.

**Tabella 4.** Principali manifestazioni cliniche e farmaci preferibili.

Manifestazione clinica	Farmaco preferibile
Scompenso cardiaco sistolico acuto/edema polmonare acuto	Nitroglicerina e diuretici dell'ansa; nicardipina, fenoldopam, nitroprussiato
Scompenso cardiaco diastolico	Nitroglicerina e diuretici dell'ansa; labetalolo, fenoldopam e urapidil
Ischemia miocardica acuta	Nitroglicerina, betabloccanti (esmololo, metoprololo, labetalolo)
Encefalopatia ipertensiva	Labetalolo, fenoldopam, nicardipina
Dissezione aortica	Nitroprussiato+esmololo (o metoprololo); nicardipina+esmololo
Preeclampsia, eclampsia	Labetalolo o nicardipina; magnesio solfato
Insufficienza renale acuta/anemia microangiopatica	Nicardipina o fenoldopam
Crisi simpatica (ad es. intossicazione da cocaina)	Verapamil, diltiazem, nicardipina
Ictus ischemico/emorragico	Nicardipina, labetalolo, fenoldopam

Da Varon e Marik<sup>15</sup>, modificata.

### **Esmololo**

È un betabloccante  $\beta_1$  selettivo ad azione ultrarapida<sup>15</sup>. Il suo metabolismo non dipende dalla funzionalità epatica o renale in quanto metabolizzato dalla esterasi dei globuli rossi. È ideale in caso di frequenza cardiaca, gettata cardiaca e PA aumentati.

### **Clevidipina<sup>16-18</sup>**

Si tratta di un calcioantagonista diidropiridinico di terza generazione con un rapido inizio d'azione ed una breve emivita, con conseguente facilità nella titolazione e quindi nella predizione della riduzione pressoria. Viene metabolizzato dall'esterasi dei globuli rossi. Dilata selettivamente e direttamente le arteriole senza influenzare le pressioni di riempimento cardiaco; ha un'azione positiva su gettata sistolica e gettata cardiaca<sup>10,19</sup>.

Si è dimostrato più efficace di nitroprussiato e nitroglicerina nel contesto di crisi ipertensive perioperatorie. Risulta un farmaco ben tollerato e sicuro. Le maggiori informazioni relative al suo utilizzo si riferiscono per lo più alla gestione delle crisi ipertensive perioperatorie, mentre sono necessari ulteriori studi per indagare la sua affidabilità nella gestione delle EI.

### **Enalapril<sup>20</sup>**

È un ACE-inibitore con azione ipotensiva scarsamente prevedibile e fortemente dipendente dallo stato volemico e dalla attività reninica plasmatica del paziente. Pertanto non rappresenta l'ideale per la gestione delle EI.

### **Captopril**

È un ACE-inibitore largamente utilizzato in corso di crisi ipertensive. Esiste in formulazione orale. L'effetto collaterale più importante relativo al suo utilizzo è l'ipotensione.

Rappresenta molto spesso il primo farmaco utilizzato nelle crisi ipertensive prima che vengano effettuati i dovuti approfondimenti eziologici ed instaurata la terapia farmacologica più adeguata al caso.

Rispetto alla nifedipina ha dimostrato una eguale efficacia in termini di riduzione pressoria, ma la nifedipina rappresenta una scelta più rischiosa in termini di effetti collaterali<sup>21,22</sup>.

### **Clonidina<sup>23,24</sup>**

Si tratta di un farmaco antipertensivo storicamente utilizzato nelle crisi ipertensive, in particolare quelle postopera-

torie. È un derivato imidazolico. Agisce come agonista centrale dei recettori adrenergici  $\alpha_2$  (nucleo del tratto solitario). Determina ipotensione e bradicardia. L'effetto ipotensivo è verosimilmente legato alla riduzione dell'attività simpatica a livello cerebrale. Nelle crisi ipertensive si somministra e.v. tramite infusione lenta.

### **Diazossido**

Farmaco storico anche se in disuso nel trattamento delle crisi ipertensive. Determina l'iperpolarizzazione delle cellule muscolari lisce arteriose, attivando i canali per lo ione potassio sensibili all'adenosina trifosfato, con conseguente vasodilatazione. Ciò provoca attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico, con effetto inotropo, cronotropo positivo. Viene somministrato e.v. in condizioni di emergenza.

### **Furosemide**

Diuretico dell'ansa, agisce sul simporto  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle. Generalmente utilizzato per via e.v. in condizioni di emergenza, con iniezioni a bolo o per infusione in continua. L'indicazione è in classe I in corso di scompenso cardiaco acuto<sup>25</sup>. Per le modalità di somministrazione si rimanda al paragrafo "scompenso cardiaco".

### **Nicardipina<sup>26</sup>**

È un calcioantagonista di prima generazione con un'alta selettività vascolare ed una forte attività vasodilatatrice cerebrale e coronarica. La sua durata d'azione è di circa 4-6h. Recenti studi ne dimostrano l'efficacia nella gestione pressoria del paziente con ictus<sup>27</sup> e con edema polmonare acuto<sup>28</sup>. Un importante svantaggio di questo agente farmacologico è rappresentato dal rischio di eccessiva riduzione pressoria, a sua volta responsabile di una maggiore ospedalizzazione<sup>29</sup>.

### **Nitroglicerina**

Farmaco con effetto vasodilatante arterioso e venoso. Si trova in formulazione orale (per lo più compresse sublinguali), cerotti transdermici e fiale per la somministrazione e.v.. Quest'ultima modalità risulta la più utilizzata in corso di crisi ipertensive. A seconda della modalità di somministrazione si ottiene un inizio d'azione più o meno repenti-

no (ad es. per via e.v. o *per os* dopo 1-3 min, per via transdermica 30-60 min). Utile in caso di ischemia miocardica o scompenso cardiaco.

### **Nitroprussiato**

È un vasodilatatore arterioso e venoso, in grado, quindi, di ridurre sia il postcarico sia il precarico; riduce il flusso cerebrale ed incrementa la pressione intracranica, effetti particolarmente svantaggiosi in caso di encefalopatia ipertensiva ed incidenti cerebrovascolari. È metabolizzato negli eritrociti e nella muscolatura liscia a cianuro (CN) e monossido di azoto (metabolita attivo).

Il CN, composto altamente tossico con azione di interferenza nella catena respiratoria<sup>30</sup>, viene metabolizzato nel fegato in tiocianato, 100 volte meno tossico, che viene, a sua volta escreto a livello renale. La rimozione del CN quindi, dal circolo ematico, dipende dalla funzionalità epatica e renale.

Data la sua rapidità d'azione, lo sviluppo di tachifilassi ed il pericolo di intossicazione da cianati, questo agente ha un utilizzo limitato ed andrebbe evitato.

Il suo impiego andrebbe sempre associato ad un attento monitoraggio dei livelli di cianati. Una concentrazione a livello plasmatico di CN di 80 ng/ml risulta già in modificazioni metaboliche rilevanti. Se dopo 10 min di infusione non si ottiene una diminuzione pressoria è consigliata l'interruzione del trattamento. In caso di beneficio, non utilizzare per più di 2h e passare, quindi, alla somministrazione di nitrati (nitroglicerina) *per os*.

### **Nifedipina**

Solitamente somministrato per via sublinguale o orale. La riduzione pressoria può essere osservata dai 5 ai 10 min dopo la somministrazione, con un picco dopo 30-60 min ed una durata d'azione di circa 6-8h<sup>18</sup>. È possibile, in seguito al suo utilizzo, un importante ed improvviso calo pressorio che può precipitare in eventi avversi cerebrali, renali, cardiaci, in particolare nei soggetti anziani<sup>31,32</sup>. Per queste ragioni l'uso della nifedipina sublinguale è sconsigliato per il rischio associato di ictus e infarto miocardico da attivazione simpatica riflessa<sup>33</sup>.

### **Urapidil**

Antagonista dei recettori periferici adrenergici  $\alpha_1$ , nonché agonista centrale dei recettori della serotonina. Ha un'azione vasodilatatoria non associata al rischio di tachicardia riflessa o ad interferenze sul sistema renina-angiotensina. Riduce il precarico ed il postcarico ed induce vasodilatazione polmonare e renale.

Non causa frequentemente ipotensione. Molto efficace in corso di EI associate ad edema polmonare acuto; in questa condizione, infatti, i comuni vasodilatatori riducono la pressione parziale dell'ossigeno inibendo la normale vasocostrizione riflessa all'ipossia alveolare. L'urapidil non influenza questo fenomeno e pertanto non peggiora l'ipossia<sup>34</sup>.

### **Fenoldopam**

È un agonista recettoriale selettivo dopaminergico DA-1 che determina una vasodilatazione selettiva renale, splancnica e muscolare. A differenza della dopamina non ha un'attività anche sui recettori dopaminergici DA-2,  $\alpha$ - e  $\beta$ -

adrenergici<sup>35</sup>. Si tratta di un farmaco estremamente costoso che però non si è dimostrato migliore degli altri nelle EI<sup>36</sup>. Il suo utilizzo è ristretto alla somministrazione e.v.<sup>35,37</sup>.

### **Fentolamina**

È un farmaco con azione antagonista  $\alpha$ -adrenergica non selettiva utilizzato nelle EI indotte dall'eccesso di catecolamine circolanti. Inizialmente somministrato e.v., al momento in cui la PA si stabilizza è possibile passare alla terapia *per os* con un  $\alpha$ -antagonista non selettivo come la fenossibenzamina.

### **Magnesio solfato**

È un farmaco il cui meccanismo d'azione non è ben noto. Il suo effetto nella preeclampsia si ritiene sia legato alla capacità del magnesio di ridurre il rilascio di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare, che a sua volta determina depressione della trasmissione dell'impulso elettrico in questa sede. Il magnesio, inoltre, può avere un effetto depressivo diretto sul muscolo liscio e può causare una depressione del sistema nervoso centrale.

## **Emergenza ipertensiva: principali manifestazioni cliniche e terapia**

Il danno d'organo conseguente all'incremento pressorio può manifestarsi in maniera variata. Di seguito, le principali espressioni delle EI.

### **Encefalopatia ipertensiva**

Può esprimersi con cefalea, confusione mentale, disturbi visivi, sudorazione<sup>38</sup>. Il responsabile di questa evenienza non è il valore assoluto di PA, quanto piuttosto il suo incremento acuto.

Negli anni si sono formulate due ipotesi per spiegarne la patogenesi. Un'ipotesi presuppone che vi sia un vasospasmo in risposta all'incremento improvviso della pressione che risulterebbe nella riduzione del flusso ematico e, quindi, nella trombosi intrarteriosa. La conseguenza di questi eventi sarebbe un'ischemia dei territori a valle con edema citotossico<sup>39,41</sup>. La spiegazione alternativa sostiene che questa sindrome risulta dalla sovradistensione dei vasi cerebrali, nello stravasamento di fluido nell'interstizio ed al conseguente quadro di edema idrostatico; questa ultima ipotesi appare la più accreditata<sup>39,41</sup>.

La migliore metodica diagnostica dell'encefalopatia ipertensiva è la risonanza magnetica (incremento dell'intensità di segnale nelle immagini T2 pesate)<sup>6</sup>. Le aree cerebrali più frequentemente colpite sono, in ordine decrescente, l'occipitale, la parieto-occipitale, la supero-frontale, la cerebellare ed i gangli della base<sup>42</sup>.

I pazienti con encefalopatia ipertensiva dovrebbero essere individuati e trattati prontamente. La pressione media dovrebbe essere ridotta del 20-25% entro le prime 4h dalla presentazione clinica e, nelle successive 24h, si procede riducendo la pressione gradualmente<sup>43</sup>. L'encefalopatia ipertensiva è un quadro reversibile che si risolve quando i valori pressori vengono ridotti.

Una forma particolare di encefalopatia ipertensiva è la cosiddetta leucoencefalopatia posteriore reversibile<sup>44</sup> (LEPR), la quale tipicamente risulta in edema cerebrale del-

la sostanza bianca subcorticale dei lobi occipitali e parietali. Questa condizione differisce dall'encefalopatia ipertensiva per il fatto che può presentarsi anche in assenza di un rialzo pressorio<sup>45</sup>. Le condizioni che si associano a questo quadro sono, ad esempio, l'utilizzo di farmaci citotossici e immunosoppressori, l'insufficienza renale, la terapia corticosteroidica, l'insufficienza epatica. È una condizione reversibile<sup>45</sup>.

Il meccanismo alla base della LEPR consiste nella perdita dei meccanismi di autoregolazione del flusso ematico cerebrale e nella rottura della barriera ematoencefalica, con risultante trasudazione di liquidi dai vasi arteriosi e sviluppo di edema cerebrale<sup>46</sup>. La LEPR può instaurarsi in condizioni pressorie normali o alterate. Quando i valori pressori sono normali, la distruzione della barriera ematoencefalica è probabilmente dovuta all'effetto tossico endoteliale di condizioni particolari sottostanti, quali la sepsi e l'assunzione di alcuni farmaci<sup>46</sup>.

La diagnosi differenziale tra EI e LEPR deve essere formulata soprattutto nei confronti degli eventi ischemici cerebrali. La risonanza magnetica è lo strumento principale che permette di discriminare tale diagnosi<sup>46</sup>.

**Dissezione aortica (Figura 1)**

La dissezione aortica (DA) è una emergenza clinica con un alto tasso di mortalità quando non viene istituito immediatamente un trattamento ottimale. Tipicamente la presentazione clinica della DA è caratterizzata da un improvviso ed importante dolore toracico, irradiato al dorso o all'addome.

La dissezione dell'aorta toracica viene principalmente classificata secondo due sistemi. La classificazione di Stanford distingue la dissezione in due tipi, il tipo A ed il tipo B (Figura 2). Il tipo A include l'aorta ascendente (De Bakey I e II), il tipo B l'aorta discendente (De Bakey III). Di solito il tipo A richiede l'intervento chirurgico; il tipo B non complicato viene trattato farmacologicamente<sup>47</sup>: l'approccio standard consiste nell'utilizzo contemporaneo di un beta-bloccante e di un vasodilatatore<sup>33</sup>. L'esmololo ed il labetalolo rappresentano le scelte ottimali per l'antagonista  $\beta$ -adrenergico<sup>48</sup>. Benché il nitroprussiato sia stato tradizio-



Figura 2. Angiotomografia computerizzata. Dissezione aortica tipo 2.

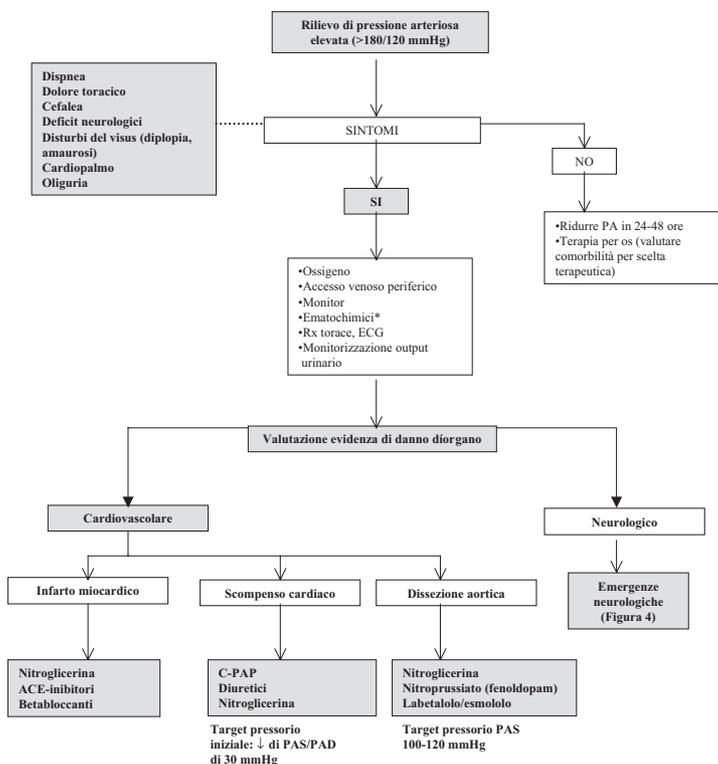


Figura 1. Schema riassuntivo: gestione di emergenze ipertensive in corso di dissezione aortica, scompenso cardiaco congestizio e infarto miocardico. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; C-PAP = pressione positiva continua delle vie aeree; PA = pressione arteriosa; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica.

\*emocromo, creatininemia, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> coagulazione. Considerare, in base allo scenario clinico, emogasanalisi arteriosa, porzione N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale, marker di necrosi miocardica.

nalmente utilizzato come vasodilatatore, la nicardipina o il fenoldopam sono meno tossici ma di eguale efficacia<sup>36,49</sup>.

La terapia chirurgica (mortalità perioperatoria fino al 40%)<sup>50</sup> o l'impianto di un'endoprotesi (approccio terapeutico più recentemente introdotto, con ridotta mortalità ed ottimi risultati)<sup>51</sup> sono da considerarsi nei casi di dissezione tipo B complicati (Tabella 5)<sup>51</sup>.

### Preeclampsia ed eclampsia

L'ipertensione è la seconda causa in gravidanza di morbilità e mortalità negli Stati Uniti, costituendo circa il 15% delle morti in gravidanza ed è il maggior fattore di rischio per mortalità a morbilità fetale<sup>52</sup>. Il termine preeclampsia descrive una condizione caratterizzata da ipertensione e proteinuria che compaiono dopo 20 settimane di gestazione. L'eclampsia è contraddistinta dalla presenza di convulsioni<sup>52</sup>.

I valori pressori richiesti per formulare una diagnosi di preeclampsia includono una pressione arteriosa sistolica (PAS) >140 mmHg e/o una diastolica (PAD) >90 mmHg, registrata in due diverse occasioni ad almeno 4h l'una dall'altra. La proteinuria deve essere >300 mg/24h o, in alternativa, ≥30 mg/dl (≥+1 alla lettura del *dipstick*) su un campione estemporaneo, in assenza di infezione delle vie urinarie.

La preeclampsia è classificata in moderata e severa. Nella forma severa la PAS è >160 mmHg o la PAD è >110 mmHg e la proteinuria è >5 g/die, con o senza segni di danno d'organo.

La causa della preeclampsia rimane sconosciuta. È stato evidenziato che la preeclampsia occorre più frequentemente nelle donne già affette da altre patologie preesistenti, quali malattie autoimmuni, diabete mellito, patologie renali e trombofilia; tuttavia si ritiene che la placenta e le arterie spirali che la irroraiano siano primariamente responsabili della sua genesi<sup>53-56</sup>.

Nella preeclampsia avvengono anomalie in tutti gli organi e sistemi (Tabella 6)<sup>53</sup>. Dal punto di vista terapeutico il parto è l'unico trattamento definitivo ed è indicato nelle situazioni elencate in Tabella 7<sup>52</sup>. Quando si stabilisce la

**Tabella 5.** Strategie terapeutiche nella dissezione aortica.

Chirurgia
Dissezione aortica di tipo A
Dissezione aortica di tipo B complicata da:
- estensione retrograda della dissezione verso l'aorta ascendente
- dissezione nelle fibrillinopatie (ad es. Ehlers-Danlos, sindrome di Marfan)
Terapia medica
Dissezione di tipo B non complicata
Dissezione dell'arco aortico stabile ed isolata
Dissezione di tipo B cronica
Impianto di endoprotesi
Dissezione aortica acuta di tipo B con segni di malperfusionazione periferica:
- incremento delle dimensioni rapido (>1 cm/anno)
- diametro critico (≥5.5 cm)
- dolore non controllato
Dissezione aortica tipo B con estensione retrograda all'aorta ascendente
Procedura ibrida per dissezioni tipo A estese

Da Akin et al.<sup>54</sup>, modificata.

**Tabella 6.** Evidenza di danno multisistemico nella preeclampsia.

Piastrinopenia (<100 × 10 <sup>3</sup> /μl)
Emolisi microangiopatica (aumento del livello di lattato deidrogenasi o bilirubina)
Ematoma subcapsulare epatico con danno epatico
Disturbi cerebrali
Alterazioni del visus
Emicrania
Edema polmonare
Oliguria
Innalzamento della creatinina

Da Lain e Roberts<sup>53</sup>, modificata.

**Tabella 7.** Indicazioni al parto nella preeclampsia.

Età gestazionale ≥38 settimane
Piastrinopenia <100 000/mm <sup>3</sup>
Deterioramento della funzionalità epatica
Sospetto di <i>abruptio placentae</i>
Persistente cefalea o alterazioni del visus
Persistente dolore epigastrico, nausea o vomito
Drastica restrizione della crescita fetale
Incertezze sulla prognosi del feto in caso di proseguimento della gravidanza
Oligodramnios

Da National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy<sup>52</sup>, modificata.

necessità del parto, le priorità immediate divengono la prevenzione delle convulsioni, la stabilizzazione della PA e la promozione del parto. Durante il parto, la donna con preeclampsia riceve il magnesio solfato per la profilassi delle convulsioni. Nella donna preeclamptica è fondamentale monitorare la PA e iniziare il trattamento antipertensivo quando i livelli di PAS sono persistentemente >160 mmHg o quelli di PAD >105 mmHg. I farmaci utilizzabili in queste emergenze sono il labetalolo e.v., l'idralazina e.v. (non disponibile in Italia; il suo impiego comunque è associato ad un maggior numero di effetti avversi nei confronti del nascituro, se confrontato con altri farmaci) e il nitroglicerato che può essere un'ottima scelta in caso di preeclampsia associata ad edema polmonare<sup>2,52,57</sup>.

Va posta particolare cura ad evitare di ridurre la PA acutamente, in quanto una subottimale perfusione uterina e placentare possono risultare in un danno al feto. Generalmente i valori di PAS devono essere <150 mmHg, quelli di PAD tra 105-110 mmHg<sup>58</sup>.

Dopo il parto, che si preferisce eutocico, va instaurata una stretta osservazione e si continua la profilassi con magnesio solfato. Solitamente la risoluzione del processo si manifesta entro le prime 24h.

### Vasculopatia cerebrale acuta (Figura 3)

Una risposta ipertensiva acuta si può frequentemente os-

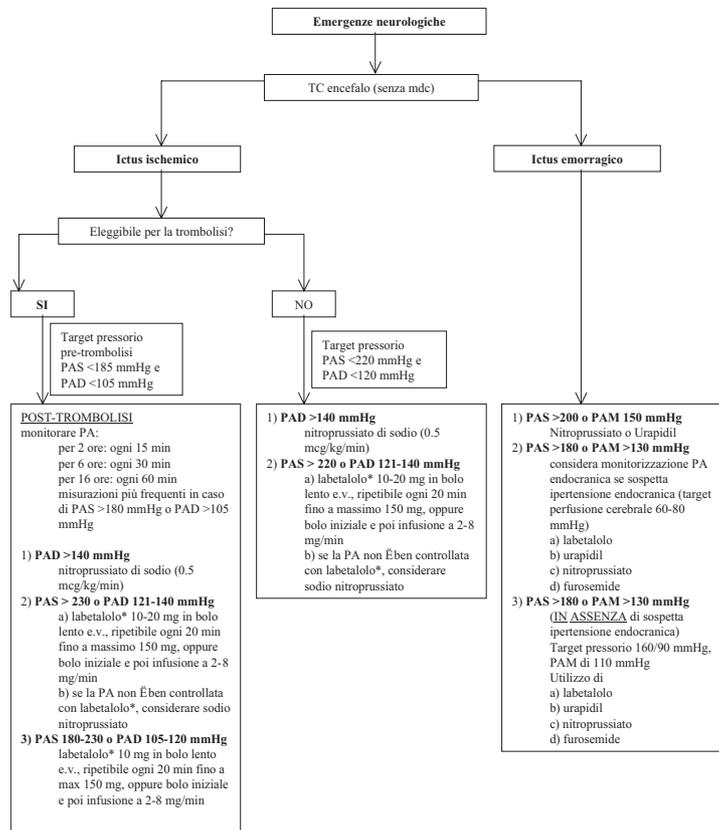


Figura 3. Schema riassuntivo: gestione delle vasculopatie cerebrali acute in corso di crisi ipertensiva.

mdc = mezzo di contrasto; PA = pressione arteriosa; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAM = pressione arteriosa media; PAS = pressione arteriosa sistolica; TC = tomografia computerizzata.

\*evitare labetalolo nelle seguenti condizioni: asma bronchiale, scompenso cardiaco, bradicardia. Se refrattari al trattamento con labetalolo, considerare nitroprussiato.

servare nelle prime 24h successive a un ictus ischemico o emorragico<sup>59</sup>.

Il 20% dei soggetti che si presentano con risposta ipertensiva acuta associata a ictus non ha una storia di ipertensione arteriosa nota<sup>45,60</sup>.

L'incremento dei valori pressori può essere secondario allo stress provocato dall'evento cerebrovascolare, ad una ritenzione urinaria associata, alla nausea, al dolore, ad una preesistente ipertensione, o essere una fisiologica risposta all'ipossia o all'incremento della pressione intracranica<sup>59,61-63</sup>.

### Ictus ischemico

È il risultato dell'occlusione arteriosa, con conseguente, marcata riduzione dell'afflusso di sangue nella regione direttamente dipendente dal vaso in questione, rispetto alle regioni immediatamente circostanti, in cui si osserva una moderata compromissione del circolo sanguigno (penombra).

Gli scopi della riduzione della PA in caso di ictus ischemico comprendono la riduzione dell'edema cerebrale, la riduzione del rischio di evoluzione dell'ictus ischemico verso quello emorragico, prevenzione di un ulteriore danno vascolare e di un ictus ricorrente precoce.

I dati presenti in letteratura che affrontano il problema della gestione della PA in corso di ictus sono controversi. Tuttavia, in accordo con le linee guida dell'American Heart Association<sup>59</sup> e con quelle italiane<sup>64</sup>, la somministrazione di farmaci antipertensivi in emergenza andrebbe

evitata a meno che sia concomitante un danno d'organo acuto non cerebrale, la PA sia eccessivamente elevata (PAD >120 mmHg o PAS >220 mmHg) o sia indicata la rivascolarizzazione con trombolisi. Valori di PAS >185 mmHg o di PAD >110 mmHg controindicano alla somministrazione dell'attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante e pongono indicazione ad un trattamento farmacologico per rendere la rivascolarizzazione realizzabile (Tabella 8)<sup>59,64</sup>.

Quando il trattamento antipertensivo è indicato, la riduzione pressoria andrebbe effettuata con cautela. Un approccio ragionevole potrebbe prevedere un abbassamento pressorio del 15-25% entro il primo giorno. In linea di massima viene consigliato l'uso del labetalolo o della nicardipina se la PAS è >220 mmHg o la PAD è compresa tra 121 e 140 mmHg, si preferisce, invece il nitroprussiato se la PAD è >140 mmHg. Andrebbe evitato l'utilizzo della nifedipina sublinguale (effetto prolungato e rischio di precipitoso declino pressorio)<sup>64</sup>. Anche la clonidina non andrebbe usata in quanto potrebbe indurre sedazione.

Nel caso in cui venga effettuata la fibrinolisi i valori pressori devono essere gestiti secondo le seguenti modalità: il target pressorio dovrebbe essere considerato come PAS <180 mmHg e PAD <105 mmHg; per valori di PAD >140 mmHg è indicato l'uso di nitroprussiato, per valori di PAS >130 mmHg o PAD tra 121 e 140 mmHg è indicato l'uso di labetalolo ed eventualmente nitroprussiato; per valori di

**Tabella 8.** Controindicazioni principali alla rivascolarizzazione in corso di ictus ischemico.

Inizio della sintomatologia >3h prima dell'inizio del trattamento
Emorragia intracranica
Trauma cranico o ictus nei precedenti 3 mesi
Infarto miocardico nei precedenti 3 mesi
Emorragia gastrointestinale o del tratto genito-urinario nei precedenti 21 giorni
Interventi di chirurgia maggiore nei precedenti 14 giorni
Storia di emorragia cerebrale
PAS $\geq$ 185 mmHg o PAD $\geq$ 110 mmHg
Evidenza all'esame obiettivo di sanguinamento o trauma acuto
Uso di anticoagulanti e INR $\geq$ 1.7
Uso di eparina nelle precedenti 48h e prolungamento dell'aPTT
Conta piastrinica <100 000/mm <sup>3</sup>
Glicemia <50 mg/dl
Convulsioni con neurologici residui postcritici

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata; INR = international normalized ratio; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica.

Da Adams et al.<sup>59</sup> e Gensini<sup>64</sup>, modificata.

PAS compresi tra 180 e 230 mmHg o PAD tra 105 e 120 mmHg andrebbe utilizzato il labetalolo.

#### Ictus emorragico (Figura 4)

Nel caso dell'ictus emorragico è necessario ridurre la PA in modo da evitare l'espansione emorragica dal sito di sanguinamento. A tal proposito, i dati in letteratura sono discordanti: alcuni autori dichiarano che la riduzione pressoria in questo contesto si associa ad un peggioramento della perfusione cerebrale e non influenza lo spandimento dell'emorragia, altri affermano il contrario<sup>65-72</sup>.

Per quanto riguarda l'emorragia intraparenchimale primitiva, in accordo con le linee guida American Heart Association 2007<sup>73</sup>, l'obiettivo consiste nel mantenere una PAS  $\leq$ 180 mmHg e/o una PA media <130 mmHg.

Tra i farmaci antipertensivi utilizzabili in caso di ictus emorragico, la nicardipina si è dimostrata efficace in termini di diminuzione dell'espansione emorragica, migliora-

mento delle condizioni neurologiche, riduzione della mortalità<sup>74</sup>. Quando i valori pressori sono marcatamente elevati (PAS >230 mmHg o PAD >120 mmHg) è consigliato l'uso di labetalolo o nitroprussiato<sup>59</sup>.

Le linee guida italiane consigliano la riduzione dei valori pressori con urapidil o labetalolo quando la PAS >200 mmHg o la PA media >150 mmHg; in caso di PAS >180 mmHg o PA media >130 mmHg ed in presenza, o nel sospetto, di ipertensione endocranica andrebbe monitorata la pressione intracranica, riducendo la pressione sistemica, ma garantendo valori di perfusione cerebrale tra 60 e 80 mmHg (farmaci utilizzabili: urapidil, furosemide, nitroprussiato, labetalolo). In caso di PAS >180 mmHg o PA media >130 mmHg, ma in assenza di ipertensione endocranica andrebbe effettuata una riduzione pressoria modesta e graduale (obiettivo 160/90 mmHg) mediante terapia e.v. in boli o in infusione continua<sup>64</sup>.

#### Feocromocitoma

Si tratta di neoplasie rare con un'incidenza annuale di 2-8 casi per milione di persone ed una prevalenza stimata dello 0.05-0.12%<sup>75</sup>. Il paziente con questo tipo di tumore può anche essere asintomatico, ma l'ipertensione o sintomi parossistici sono presenti in più del 50% dei pazienti.

Il trattamento di elezione è rappresentato dall'asportazione chirurgica (da effettuare in centri esperti visto l'elevato rischio chirurgico); tuttavia, la gestione preoperatoria prevede il controllo pressorio e la prevenzione delle crisi ipertensive intraoperatorie per mezzo di bloccanti  $\alpha$ - e  $\beta$ -adrenergici.

Questi tumori possono scatenare crisi ipertensive acute prima o durante il trattamento chirurgico. Non esistono grossi studi che stabiliscano quale sia il farmaco più efficace da utilizzare prima dell'intervento. I regimi tradizionali includono i bloccanti  $\alpha$ -adrenergici, quali la fenossibenzamina, la doxazosina o l'urapidil<sup>76</sup>.

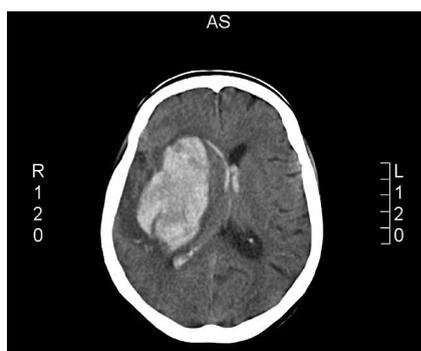
Altri farmaci alternativi per la gestione preoperatoria sono il labetalolo o i calcioantagonisti diidropiridinici, sia somministrati singolarmente, sia in associazione con bloccanti  $\alpha$ -adrenergici<sup>77</sup>. Il labetalolo rimane meno adatto. I calcioantagonisti posseggono il vantaggio di non causare ipotensione ortostatica, ma se usati da soli non prevengono l'instabilità emodinamica completamente.

Le crisi ipertensive nei pazienti affetti da feocromocitoma in attesa di intervento devono essere trattate farmacologicamente scegliendo tra nitroprussiato, fentolamina o nicardipina somministrati per via endovenosa<sup>78</sup>.

#### Scompenso cardiaco congestizio acuto (Figura 1)

Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia 2008<sup>79</sup> si definisce scompenso cardiaco congestizio (SCC) iperteso la condizione in cui coesistono segni e sintomi di scompenso cardiaco insorti acutamente ed elevati valori pressori. Questo frangente, spesso, determina congestione polmonare in assenza di congestione sistemica. Di solito la funzione ventricolare sinistra risulta nella norma. Va ricordato che una condizione che predispone al cosiddetto "edema flash" (edema polmonare acuto in genere associato ad elevati livelli pressori) è la stenosi bilaterale delle arterie renali<sup>80</sup>.

Il trattamento dell'ipertensione associata a SCC viene effettuato per via e.v. riducendo inizialmente la PAS o la



**Figura 4.** Emorragia cerebrale in sede tipica. AS = scansione assiale.

PAD di 30 mmHg ed, a seguire, fino ai valori misurati prima della crisi ipertensiva. Non dovrebbe essere fatto alcun tentativo per ottenere valori pressori normali, in quanto questo potrebbe determinare un peggioramento della perfusione tissutale<sup>81</sup>.

La riduzione pressoria rapida iniziale può essere ottenuta per mezzo dei seguenti presidi farmacologici dati isolatamente o in combinazione: diuretici, specie se il paziente è chiaramente sovraccarico di liquidi e ha una lunga storia di SCC cronico; nitroglicerina o nitroprussiato per ridurre il ritorno venoso ed il postcarico arterioso, ed al tempo stesso, aumentare il flusso ematico coronarico; calcioantagonisti (come la nicardipina) possono essere presi in considerazione, dal momento che questi pazienti presentano spesso una disfunzione diastolica con un aumentato postcarico. La nicardipina ha uno spettro d'utilizzo simile ai nitrati, ma può causare attivazione adrenergica (tachicardia), aumentare lo shunt intrapolmonare (ipossiemia) e dare complicanze neurologiche centrali.

Per quanto riguarda la terapia diuretica è possibile scegliere di somministrare diuretici dell'ansa iniziando con una dose a bolo di 20-40 mg e.v. di furosemide. Qualora il paziente presentasse spiccati segni di sovraccarico, è possibile ripetere la dose suddetta. Un'alternativa è l'utilizzo di furosemide in infusione continua a seguito della somministrazione del bolo. In tal caso il dosaggio totale di furosemide dovrebbe essere <100 mg nelle prime 6h e 240 mg durante le prime 24h.

È possibile, in caso di resistenza alla terapia diuretica, associare ai diuretici dell'ansa un diuretico tiazidico (idrodorotiazide 25 mg *per os*) o un antagonista dell'aldosterone (spironolattone 25-50 mg *per os*). La combinazione di differenti classi di diuretici a bassi dosaggi è più efficace e determina meno effetti collaterali della somministrazione di un singolo diuretico ad alto dosaggio<sup>79</sup>.

Nello SCC acuto associato ad ipertensione va considerato precocemente l'uso della ventilazione non invasiva con pressione di fine espirazione positiva (5-7.5 cmH<sub>2</sub>O incrementabili fino a 10 cmH<sub>2</sub>O, la frazione inspirata di O<sub>2</sub> dovrebbe essere ≥0.40)<sup>79</sup>.

È stato recentemente dimostrato che la ventilazione nasale a pressione positiva continua o la ventilazione nasale a pressione positiva intermittente rappresentano due metodiche sicure ed efficaci nel trattamento dell'edema polmonare acuto associato a infarto del miocardio<sup>82</sup>.

### **Ischemia miocardica (Figura 1)**

L'ischemia miocardica associata ad elevati livelli pressori può precipitare in infarto dal momento che in questa circostanza si avrebbe un aumento dello stress di parete e della domanda di ossigeno miocardica. In questa situazione risulta molto utile l'utilizzo dei nitrati<sup>83</sup>; questi migliorano la perfusione coronarica, riducono il precarico e posseggono un moderato effetto ipotensivo.

Anche i betabloccanti somministrati per via e.v. possono essere efficaci dato il loro effetto bradicardizzante ed ipotensivo. I benefici dei betabloccanti e.v. somministrati routinariamente rimangono controversi in quanto numerosi studi non dimostrano una reale efficacia<sup>83-88</sup>.

È nota l'efficacia degli ACE-inibitori nei pazienti con infarto del miocardio e ridotta frazione di eiezione<sup>89-92</sup>. Andrebbero evitati i vasodilatatori puri in quanto in grado di

scatenare una tachicardia riflessa che, a sua volta, incrementa il fabbisogno miocardico di ossigeno<sup>6</sup>.

La gestione degli elevati valori pressori in corso di infarto del miocardio presenta una ricaduta pratica in campo terapeutico. Valori pressori >180 mmHg di PAS e/o >110 mmHg di PAD controindicano la trombolisi. Quest'ultima potrà essere effettuata una volta che la PAS sia stata ridotta <180 mmHg, ma mantenendo la PAD >80 mmHg per evitare la compromissione della perfusione coronarica<sup>83,93</sup>.

### **Insufficienza renale**

Questa condizione può essere causa o conseguenza di una EI. I pazienti con insufficienza renale cronica spesso presentano valori pressori elevati. In particolare, le EI sono comuni nei pazienti che hanno subito il trapianto renale, specie se in trattamento con ciclosporina e corticosteroidi.

Il controllo pressorio del paziente con insufficienza renale cronica in cui si manifesti un'EI limita il danno renale. I farmaci deputati a questo scopo sono i calcioantagonisti e gli α-litici. Alternativamente, il nitroprussiato, il fenoldopam, l'idralazina. i diuretici usati nei pazienti con ipertensione severa ed insufficienza renale possono essere vantaggiosi o meno, a seconda dello stato volemico<sup>6</sup>.

## **Conclusioni**

Le crisi ipertensive rappresentano una condizione frequente che necessita di un adeguato e pronto trattamento allo scopo di ridurre al minimo la mortalità e la morbilità. Le UI, caratterizzate da elevati valori pressori in assenza di danno d'organo si distinguono dalle EI, in cui, invece, il danno d'organo esiste. Le UI possono essere trattate a domicilio, le EI necessitano dell'ospedalizzazione. Il medico che affronta una crisi ipertensiva ha la possibilità di scegliere tra una vasta gamma di farmaci disponibili. Le UI solitamente vengono risolte con la somministrazione orale di agenti farmacologici, mentre le EI necessitano dell'utilizzo di farmaci per via endovenosa.

## **Riassunto**

Le crisi ipertensive, identificate da valori pressori elevati (pressione arteriosa sistolica >180 mmHg, diastolica >120 mmHg) sono una condizione di frequente riscontro in Pronto Soccorso. La classificazione delle crisi ipertensive divide le emergenze, caratterizzate da un danno d'organo, dalle urgenze, dove il danno d'organo non è presente. Il medico può scegliere tra una vasta gamma di farmaci per il trattamento delle crisi ipertensive. Lo scopo del presente lavoro è di rivedere i concetti noti in letteratura per agevolare il medico nell'effettuare una pronta diagnosi ed un efficiente trattamento.

*Parole chiave:* Emergenze; Ipertensione; Urgenze.

## **Ringraziamenti**

Desideriamo esprimere la nostra più viva gratitudine al dottor Marco Romanelli per il supporto fornitoci nella delicata fase di ricerca delle immagini inserite nel nostro lavoro.

## Bibliografia

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the task Force for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESC) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2005; 25: 1105-87. Linee guida europee di riferimento per la gestione dell'ipertensione polmonare arteriosa.
2. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1491-8.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 1206-52. Linee guida americane di riferimento per la gestione dell'ipertensione polmonare arteriosa.
4. Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health* 1988; 78: 636-40.
5. Martin JF, Higashiyama E, Garcia E, Luizon MR, Cipullo JP. Hypertensive crisis profile. Prevalence and clinical presentation. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 125-36.
6. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000; 356: 411-7. Importante revisione della letteratura in merito alla gestione delle crisi ipertensive.
7. Barbalić M, Skarić-Jurić T, Cambien F, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 837-42.
8. Lalouel JM, Rohrwasser A. Genetic susceptibility to essential hypertension: insight from angiotensinogen. *Hypertension* 2007; 49: 597-603.
9. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 199-205.
10. Gradman AH, Vivas Y. New therapeutic perspectives with clevidipine: an ultra-short-acting intravenous Ca<sup>++</sup> channel blocker. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 1449-57.
11. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 596-607.
12. Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. *Crit Care* 2003; 7: 374-84.
13. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al, for the Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
14. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 269-77.
15. Gray RJ. Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short-acting beta-adrenergic blocker. *Chest* 1988; 93: 398-403.
16. Kenyon KW. Clevidipine: an ultra short-acting calcium channel antagonist for acute hypertension. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1258-65.
17. Deeks ED, Keating GM, Keam SJ. Clevidipine: a review of its use in the management of acute hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9: 117-34.
18. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, et al. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2008; 107: 1110-21.
19. Nordlander M, Sjöquist PO, Ericsson H, Rydén L. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and clinical effects of clevidipine, an ultrashort-acting calcium antagonist for rapid blood pressure control. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22: 227-50.
20. MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HL. Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. An overview. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 274-82.
21. Gemici K, Karakoç Y, Ersoy A, Baran II, Güllülü S, Cordan J. A comparison of safety and efficacy of sublingual captopril with sublingual nifedipine in hypertensive crisis. *Int J Angiol* 1999; 8: 147-9.
22. Ceyhan B, Karaaslan Y, Caymaz O, et al. Comparison of sublingual captopril and sublingual nifedipine in hypertensive emergencies. *Jpn J Pharmacol* 1990; 52: 189-93.
23. de Leeuw PW. Clonidine-revisited, relived or time for further investigations? *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 5-6.
24. Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. *Pharmacol Ther* 2002; 93: 1-35.
25. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
26. Amenta F, Tomassoni D, Traini E, Mignini F, Veglio F. Nicardipine: a hypotensive dihydropyridine-type calcium antagonist with a peculiar cerebrovascular profile. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 808-26.
27. Liu-Deryke X, Janisse J, Coplin WM, Parker D Jr, Norris G, Rhoney DH. A comparison of nicardipine and labetalol for acute hypertension management following stroke. *Neurocrit Care* 2008; 9: 167-76.
28. Yang HJ, Kim JG, Lim YS, Ryoo E, Hyun SY, Lee G. Nicardipine versus nitroprusside infusion as antihypertensive therapy in hypertensive emergencies. *J Int Med Res* 2004; 32: 118-23.
29. Brooks TW, Finch CK, Lobo BL, Deaton PR, Varner CF. Blood pressure management in acute hypertensive emergency. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 2579-82.
30. Niknahad H, O'Brien PJ. Involvement of nitric oxide in nitroprusside-induced hepatocyte cytotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1031-9.
31. Huysmans FT, Sluiter HE, Thien TA, Koene RA. Acute treatment of hypertensive crisis with nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 725-7.
32. Kelly JG, O'Malley K. Calcium antagonists in the elderly. *Drugs Aging* 1993; 3: 400-7.
33. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
34. Alijotas-Reig J, Bove-Farre I, de Cabo-Frances F, Angles-Coll R. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 130-3.
35. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam: a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1548-57.
36. Devlin JW, Seta ML, Kanji S, Somerville AL. Fenoldopam versus nitroprusside for the treatment of hypertensive emergency. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 755-9.
37. Tumlin JA, Dunbar LM, Oparil S, et al. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 653-62.
38. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004; 14: 89-96.
39. Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 859-62.

40. Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988; 19: 326-9.
41. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 379-83.
42. Tsou TP, Yen ZS, Fang CC, Chen SC, Chen WJ. Hypertensive encephalopathy. *J Emerg Med* 2004; 27: 85-6.
43. Gardner CJ, Lee K. Hyperperfusion syndromes: insight into the pathophysiology and treatment of hypertensive encephalopathy. *CNS Spectr* 2007; 12: 35-42.
44. Servillo G, Bifulco F, De Robertis E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2007; 33: 230-6.
45. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
46. Mirza A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a variant of hypertensive encephalopathy. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 590-5.
47. Estrera AL, Miller CC 3rd, Safi HJ, et al. Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection. *Circulation* 2006; 114: I384-I389.
48. O'Connor B, Luntley JB. Acute dissection of the thoracic aorta. Esmolol is safer than and as effective as labetalol. *BMJ* 1995; 310: 875.
49. Curran MP, Robinson DM, Keating GM. Intravenous nicardipine: its use in the short-term treatment of hypertension and various other indications. *Drugs* 2006; 66: 1755-82.
50. Fann JI, Smith JA, Miller DC, et al. Surgical management of aortic dissection during a 30-year period. *Circulation* 1995; 92 (9 Suppl): II113-21.
51. Akin I, Kische S, Ince H, Nienaber CA. Indication, timing and results of endovascular treatment of type B dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 289-96.
52. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
53. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002; 287: 3183-6.
54. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 5.e1-7.
55. Kaaja R. Vascular complications in diabetic pregnancy. *Thromb Res* 2009; 123 (Suppl 2): S1-S3.
56. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 46.e1-5.
57. McCoy S, Baldwin K. Pharmacotherapeutic options for the treatment of preeclampsia. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 337-44.
58. Kent A. Management of severe preeclampsia. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1: 207.
59. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007; 115: e478-e534.
60. Veglio F, Paglieri C, Rabbia F, Bisbocci D, Bergui M, Cerrato P. Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis* 2009; 205: 331-41.
61. Phillips SJ. Pathophysiology and management of hypertension in acute ischemic stroke. *Hypertension* 1994; 23: 131-6.
62. Johnston KC, Mayer SA. Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two-edged sword? *Neurology* 2003; 61: 1030-1.
63. Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation* 2008; 118: 176-87.
64. Gensini GF, for the SPREAD Collaboration. Italian guidelines on stroke. 4 edition. Milan: Hyperphar Group, 2005.
65. Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 57: 18-24.
66. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004; 35: 1364-7.
67. Suri MF, Suarez JI, Rodrigue TC, et al. Effect of treatment of elevated blood pressure on neurological deterioration in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008; 9: 177-82.
68. Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, et al. A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 34-42.
69. Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, Akbar MS, Uzen G, Frankel MR. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 1999; 27: 480-5.
70. Jauch EC, Lindsay CJ, Adeoye O, et al. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 2061-5.
71. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391-9.
72. Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage. The intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT). *Stroke* 2010; 41: 307-12.
73. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: e391-e413.
74. Qureshi AI, Harris-Lane P, Kirmani JF, et al. Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. *Crit Care Med* 2006; 34: 1975-80.
75. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Pheochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 648-52.
76. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 359-69.
77. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005; 60: 439-44.
78. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 309-20.
79. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment

- of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
80. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-42.
81. Collins S, Storrow AB, Kirk JD, Pang PS, Diercks DB, Gheorghide M. Beyond pulmonary edema: diagnostic, risk stratification, and treatment challenges of acute heart failure management in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 45-57.
82. Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G, et al. Noninvasive positive airway pressure and risk of myocardial infarction in acute cardiogenic pulmonary edema: continuous positive airway pressure vs noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2007; 132: 1804-9.
83. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al, for the Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: e82-e292.
84. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 634-40.
85. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
86. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al, for the COMMIT (clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622-32.
87. Pollack CV Jr, Antman EM, Hollander JE. 2007 focused update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 344-355.e1.
88. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
89. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the cooperative new scandinavian enalapril survival study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
90. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (fourth international study of infarct survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
91. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the chinese cardiac study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-7.
92. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
93. Slama M, Modeliar SS. Hypertension in the intensive care unit. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 279-87.