

АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ И МОЗЪЧНО-СЪДОВА УВРЕДА

Б. Кръстев^{1,2}

¹ Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, София

² Медицински университет – София, Катедра по Кардиология

ARTERIAL HYPERTENSION AND Cerebrovascular Damage

B. Krastev^{1,2}

¹ MHAT „Tsaritsa Yoanna”, Sofia

² Medical University, Sofia

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are a leading cause of increased morbidity and mortality worldwide, and arterial hypertension is a leading risk factor for this. Although it is now a manageable problem, a large percentage of patients do not reach blood pressure targets. The reason for this is the heterogeneity in etiology and pathogenesis of the disease. Elevated blood pressure has an extremely adverse effect on the brain, it is a major risk factor not only for hemorrhagic, ischemic and recurrent stroke, but also for cognitive disorders.

KEY WORDS: arterial hypertension, central nervous system, risk factors

РЕЗЮМЕ

Съречно-съдовите заболявания са водеща причина за повишена заболеваемост и смъртност навсякъде по света, а артериалната хипертония е водещ рисков фактор за това. Въпреки че, понастоящем тя е контролируем проблем, голям процент от пациентите не достигат прицелни стойности на кръвното налягане. Причината за това е хетерогеността в етиология и патогенезата на заболяването. Повишеното артериално налягане се отразява изключително неблагоприятно върху мозъка, тя е основен рисков фактор не само за хеморагичен, исхемичен и рекурентен инсулт, но и за когнитивни нарушения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: артериална хипертония, централна нервна система, рискови фактори

Артериалната хипертония е един от най-застъпените рискови фактори в съречно-съдовите заболявания, водеща до сърдечна недостатъчност, прогресия на атеросклерозата, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, аортна дисекция, бъбречна увреда, деменция и други. С тези си последствия, тя става главна причина за сериозна нетрудоспособност и влошено качество на живот, оформящи социално-икономическия аспект на заболяването (13). От една страна е налице генерирането на високи разходи свързани с лечението на болните, а от друга наличието на голяма група от хора, които стават икономически неактивни и натоварват съответните социални системи на държавите, в които живеят. Това налага необходимостта от ранна диагноза, рискова стратификация на пациентите и започване на своевременна терапия. При добър контрол на артериалното налягане (АН) голяма част от тези заболявания могат да бъдат не само профилактирани, но би могло да се предотврати и таргетна органна увреда.

Хипертонията е основен рисков фактор за хеморагичен, исхемичен инсулт и рисков фактор за рекурентен инсулт. Една от главните ползи от антихипертензивната терапия, наблюдавана във всички големи рандомизирани клинични изпитвания, използващи различни лекарствени режими е превенцията на инсулта

(9, 16).

В последните години, донякъде свързано и с повишената продължителност на живота, все по-често се говори за когнитивните нарушения, като болест на Алцхаймер (БА) и съдово когнитивно увреждане (Vascular cognitive impairment – VCI), т. нар. съдова деменция (СД). Неблагоприятните ефекти на високото кръвно налягане върху когнитивната функция бяха установени в проучвания, проведени през 60-те и 70-те години на миналия век и предоставиха доказателства, че хипертонията уврежда различни области на познавателната способност в човешкия мозък (25). Впоследствие много проспективни лонгитудинални изследвания демонстрираха причинно-следствена връзка между артериалното налягане и честотата на СД и БА (8).

Едно изследване на стареенето Honolulu-Asia Aging Study (11) демонстрира връзка между кръвното налягане в средна възраст и СД и БА в напреднала възраст. Сред участниците, които никога не са били лекувани за хипертония, по-високото кръвно налягане е било свързано със значително повишен риск от деменция, като в сравнение с нормотензивните индивиди, пациентите с хипертония (SBP ≥ 160 mmHg) са имали 4,8 пъти по-висок риск от нея. В ретроспективно кохортно проучване в Северна Калифорния, САЩ, наличието на хипертония в средната възраст значително повишава риска от деменция в края на живота (24). Подобни резултати са получени в проспективни изследвания и в други страни (10, 23).

Освен това артериалната хипертония е често срещано коморбидно състояние при различни неврологично болни пациенти. Българско изследване проведено при голяма група епилептично болни (1624), установява, че пациентите с артериална хипертония имат повишена честота на транзиторни исхемични атаки, мозъчен инсулт и мозъчна хеморагия спрямо нормотензивните индивиди (3). Същите автори установяват подобна връзка, свързана с повишена честота от неблагоприятни инциденти, при болни от епилепсия и захарен диабет (2). В други изследвания при болни от епилепсия е установено, че стойности на систолното артериално налягане над 140 mmHg и под 100 mmHg се свързват с по-изразени промени в ЕЕГ на ходката, като те са по-големи при пациентите с повишено артериално налягане. Съвсем резонно авторите правят извода, че резултатите от ЕЕГ трябва да се интерпретират и в контекста на артериалното налягане, което трябва да бъде добре контролирано (1).

Патогенезата на артериалната хипертония е сложна и мултифакторна. Артериалното налягане зависи и се влияе силно от съдовата реактивност и еластичност, минутния обем на сърцето, невро-хуморалните стимули, централната и вегетативна нервна система (7). Ако трябва да опростим картината, можем да приемем, че сърцето и кръвоносните съдове представляват затворена система, като налягането в нея зависи главно от три основни фактора: минутния обем на сърцето, периферното съдово съпротивление и обема на циркулиращата кръв. Това е малко условно, тъй като пренебрегваме редица фактори и регулаторни системи.

Интерес представлява мозъчното кръвообращение, което се характеризира с редица особености. При млади индивиди то проявява тенденция към структурни и функционални адаптации към хронични повишения на кръвното налягане, които водят до компенсаторно повишаване на цереброваскуларното съпротив-

ление. Структурните промени се свързват с ремоделиране на мозъчните артерии и артериоли водейки до увеличено съотношение стена към лумен, което намалява стреса на стената и увеличава сегментното съпротивление. Този процес се медира от механочувствителни сигнални механизми, които се задействат от хемодинамични стимули и търпят динамични взаимодействия между растежни фактори, вазоактивни вещества и цитокини синтезирани от съдовите клетки. Функционалните адаптации към високо кръвно налягане включват повишен отговор на миогенно свиване, предизвикан от налягането на сегментно свързани церебрални артерии и артериоли (19, 22). Този важен хомеостатичен механизъм гарантира, че високото артериално налягане не се предава към дисталната част на микроциркулацията, където би увредило тънкостенните артериоли и капилярни микросъдове в мозъка (6) Благодарение на засиления миогенен отговор на мозъчните съдове, авторегулаторната крива на церебралния кръвен поток се измества надясно при пациенти и животински модели с хипертония, разширявайки границите на авторегулацията към по-високи стойности на налягането.

Не така стои въпроса при възрастни пациенти. Различни изследвания наблюдават, че при тях е нарушена структурната и функционалната адаптация към повишеното артериално налягане и те не реагират с увеличаване на миогенния тонус. Това води до увреда на дисталното кръвообращение и ги прави особено рискови за различни мозъчно-съдови инциденти (21). Хипертонията води до тежки промени в мозъчните микросъдове, а именно ендотелно увреждане и дисфункция, увреждане на перикити, липохиалиноза, фибриноидна некроза, микроаневризми, разширени периваскуларни пространства, микрохеморагии, лакунарни инфаркти и лезии в бялото мозъчно вещество. Благодарение на напредъка на различните изобразителни техники се даде възможност голяма част от тези промени да бъдат установени (20). За да бъдат избегнати горепосочените усложнения е необходим стриктен контрол на кръвното налягане.

Незаменимо за диагностиката на артериалната хипертония представлява 24-часовото мониториране на артериалното налягане, което позволява да се отидиференцира артериалната хипертония от редица състояния, свързани с инцидентно покачване на стойностите на АН (хипертония на бялата престилка, маскирана хипертония и т.н).

На фиг. 1 е представена класификация хипертонията според стойностите на артериалното налягане.

Категория	Систолно (mmHg)	и	Диастолно (mmHg)
Оптимално	<120		<80
Нормално	120-129	и/или	80-84
Високо нормално	130-139	и/или	85-89
Степен 1 хипертония	140-159	и/или	90-99
Степен 2 хипертония	160-179	и/или	100-109
Степен 3 хипертония	≥180	и/или	≥110
Изолирана систолна хипертония	≥140	и	<90

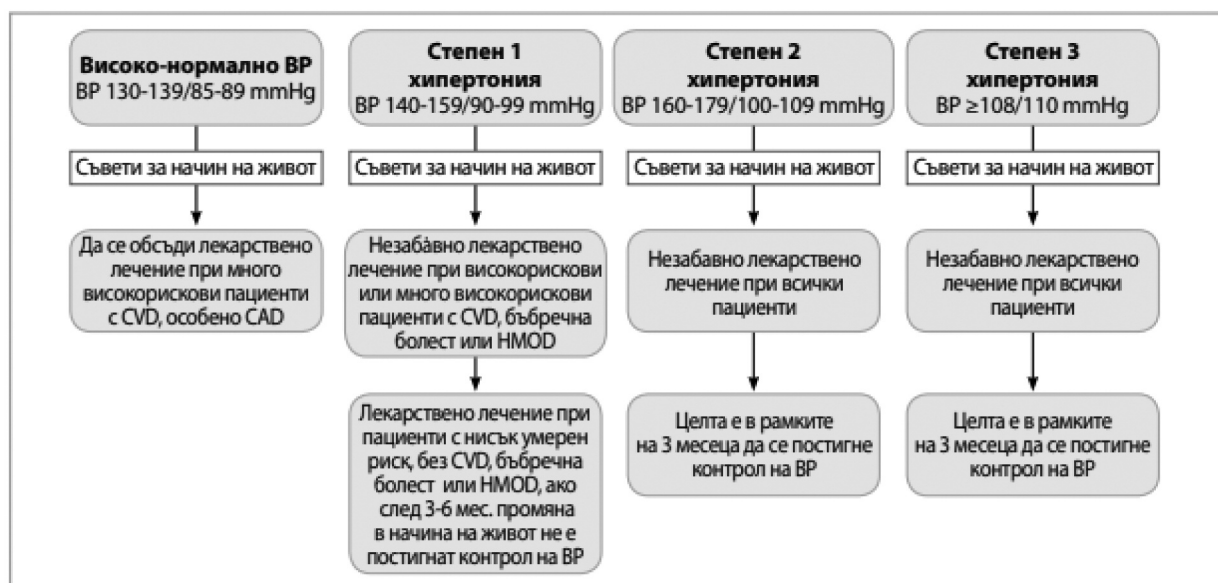
Фиг.1 Класификация на артериалната хипертония според стойностите на артериалното налягане.

Хипертонията често се съчетава с други сърдечно-съдови рискови фактори, като дислипидемия, затлъстяване, диабет, оказвайки мултиплициращ ефект върху общия сърдечно-съдов риск. Ето защо количествената оценка на този риск, определя вероятността дадено лице да развие нежелано събитие за определен период от време, нещо което е важна част от процеса на рисковата стратификация при пациентите и би променило поведението към започване на по-ранно медикаментозно лечение при индивиди с по-изразен рисков профил, спрямо такива с нисък такъв.

На фиг. 2 са представени препоръките на Европейското кардиологично дружество за стартиране на антихипертензивна терапия според стойностите на артериалното налягане. Заслужава да обърнем внимание, че всички те трябва да бъдат съпроводени и от промяна в начина на живот (26).

Препоръчва се при всички пациенти първата цел на лечението да бъде понижаване на арт.налягане до < 140/90 mmHg, а ако лечението се понася добре, таргетните стойности да бъдат 130/80 mmHg или по ниски. При възрастни пациенти над 65 г. таргетните стойности при получаващите лечение индивиди да се движат между 130 и 139 mmHg. Не така стоят нещата при хората над 80 г. възраст там прицелните стойности са изместени към по-горни граници.

В контекста на препоръките за прицелните стойности на артериалното налягане при рискови пациенти, интерес представлява едно проведено неотдавна изследване. Проучването



Фиг 2* Инициране на антихипертензивно лечение (промени в начина на живот и лекарства) при различни начални нива на офисното кръвно налягане. BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CVD = сърдечносъдови заболявания; HMOD= хипертонично органично увреждане.

*Препоръки 2018 на ESC/ESH за поведение при артериална хипертония

SPRINT е обхваща малко над 9000 души с артериално налягане над 130 mmHg и сърдечно-съдови рискови фактори, но без диабет (17). Пациентите са разделени в две рамена, първото на интензивно лечение, при които се е целяло систолно артериално налягане по-малко от 120 mmHg и второ рамо, на стандартно лечение, където прицелните стойности са били под 140 mmHg. Първичните крайни точки са били миокарден инфаркт, остри коронарни синдроми, инсулт, сърдечна недостатъчност и обща сърдечно-съдова смъртност. На първата година от проследяването средното систолично кръвно налягане е било 121,4 mm Hg в групата на интензивно лечение и 136,2 mm Hg в групата на стандартно лечение.

Изследването е прекратено след средно проследяване от 3,26 години поради значително по-ниския процент на „primary composite outcome“ в групата на интензивно лечение, отколкото в групата на стандартно лечение (1.65% per year vs. 2.19% per year; hazard ratio with intensive treatment, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.64 to 0.89; $P < 0.001$). Смъртността от всякаква причина също е била значително по-ниска в групата на интензивно лечение (коефициент на риск, 0.73; 95% CI, 0.60 до 0.90; $P = 0.003$). Процентите на сериозни нежелани събития като хипотония, синкоп, електролитни аномалии, остро бъбречно увреждане или недостатъчност са били по-високи в групата на интензивно лечение, отколкото в групата на стандартно лечение. Авторите правят заключението, че сред пациентите с висок риск от сърдечно-съдови събития, но без диабет, таргетирането на систолното кръвно налягане под 120 mm Hg, в сравнение с по-малко от 140 mm Hg, води до по-ниски нива на фатални и нефатални големи сърдечно-съдови събития и смърт по каквато и да е причина.

Два големи метаанализа на рандомизирани клинични проучвания се стремят да внесат яснота по отношение на таргетните стойности на артериалното налягане. В първия метаанализ постигнатото систолно артериално налягане е разделено на три диапазона: (149–140 mmHg, 139–130 mmHg и < 130 mmHg). Понижаването на АН под 140 mmHg е понижало релативния риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития. Такива ползи се наблюдават и при понижаване на систолното налягане до под 130 mmHg спрямо групата достигаща стойности в диапазона 130–139 mmHg (18). Вторият метаанализ, показва постоянна полза от интензивното понижаване на АН при пациенти с всички нива на сърдечно-съдов риск, включително тези с и без налични сърдечно-съдови заболявания, инсулт, диабет и хронична бъбречна недостатъчност (5).

В условията на остри мозъчно-съдови инциденти няма много ясни препоръки по отношение на прицелните стойности на артериалното налягане. Резултатите от едно рандомизирано клинично проучване показват, че незабавното понижаване на АН (в рамките на 6 ч) до стойности под 140/90 mmHg не подобряват клиничния изход по отношение на 3 месечната смъртност, но би могло да намали разширяването на хематома и да подобри функционалното възстановяване (4). По отношение на исхемичния мозъчен инсулт също има доста противоречиви данни. Метаанализ показва, че ранното понижаване на АН след остър исхемичен инсулт има неутрален ефект върху смъртността (12). За разлика от това при пациенти след прекаран мозъчен инсулт или транзиторни исхемични атаки и артериално налягане над 140/90 mmHg имат полза от редукция на стойностите по отношение на рекурентни инциденти (14, 15).

Тези данни не бива да бъдат тълкувани еднозначно, а решението за прицелните стойности на артериалното налягане трябва да се вземат като се отчетат личните особености на всеки пациент и индивидуалната поносимост към антихипертензивната терапия.

В заключение бихме могли да подчертаем, че доброто физическо здраве в по-напредналата възраст се крие в профилактиката на сърдечно-съдовите рискови фактори и средната възраст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стефанова, И., Кузманова, Р. Оценка на риска за пациенти с епилепсия и артериална хипертония. Двигателни нарушения, 2018, 15, 1, 24-28. [Stefanova, I., Kuzmanova, R. Otsenka na riska za patsienti s epilepsiya i arterialna hipertonija. Dvigatelni narusheniya, 2018, 15, 1, 24-28.]
2. Стефанова, И., Кузманова, Р. Оценка на риска за пациенти с епилепсия и захарен диабет. Cephalgia, 2017, 19, 1, 8-11. [Stefanova, I., Kuzmanova, R. Otsenka na riska za patsienti s epilepsiya i zaharen diabet. Cephalgia, 2017, 19, 1, 8-11.]
3. Стефанова, И., Колев, П., Кузманова, Р. Коморбидност на епилепсия и артериална хипертония. Двигателни нарушения, 2013, 10, 2, 47-51. [Stefanova, I., Kolev, P., Kuzmanova, R. Komorbidnost na epilepsiya i arterialna hipertonija. Dvigatelni narusheniya, 2013, 10, 2, 47-51.]
4. Anderson, C.S., Heeley, E., Huang, Y., Wang, J., Stapf, C., Delcourt, C., Lindley, R., Robinson, T., Lavados, P., Neal, B., Hata, J., Arima, H., Parsons, M., Li, Y., Wang, J., Heritier, S., Li, Q., Woodward, M., Simes, R.J., Davis, S.M., Chalmers, J. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med, 2013, 368, 2355-2365.
5. Ettehad, D., Emdin, C.A., Kiran, A., Anderson, S.G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., Rahimi, K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2016, 387, 957-967.
6. Harder, D.R., Smeda, J., Lombard, J. Enhanced myogenic depolarization in hypertensive cerebral arterial muscle. Circ. Res. 1985, 57, 319-322.
7. Harrison, D.G., Coffman, T.M., Wilcox, C., S. Pathophysiology of Hypertension. The Mosaic Theory and Beyond. Circulation, 2021, 128, 7, 847-863.
8. Kennelly, S.P., Lawlor, B.A., Kenny, R., A. Blood pressure and dementia – a comprehensive review. Ther. Adv. Neurol. Disord, 2009, 2, 241-260.
9. Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H.R., Bravata, D.M., Chimonowicz, M. I., Ezekowitz, M.D., Fang, M.C., Fisher, M., Furie, K.L., Heck, D.V., Johnston, S.C., Kasner, S.E., Kittner, S.J., Mitchell, P.H., Rich, M.W., Richardson, D., Schwamm, L.H., Wilson, J.A., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2014, 45, 2160-2236.
10. Kivipelto, M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ, 2001, 322, 1447-1451.
11. Launer, L.J. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. Neurobiol. Aging, 2000, 21, 49-55.
12. Lee, M., Ovbiagele, B., Hong, K.S., Wu, Y.L., Lee, J.E., Rao, N.M., Feng, W., Saver, J.L. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. Stroke 2015, 46, 1883-1889.
13. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet, 2021, 398, 957-80.
14. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl), 1995, 108, 710-717.
15. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 2001, 358, 1033-1041.
16. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 2001, 358, 1033-1041.
17. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. NEJM, 2015, 373, 22.
18. Thomopoulos, C., Parati, G., Zanchetti, A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016, 34, 613-622.
19. Toth, P. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. J. Cereb. Blood Flow. Metab. 2013, 33, 1732-1742.

20. Toth, P. Aging exacerbates hypertension-induced cerebral micro-hemorrhages in mice: role of resveratrol treatment in vasoprotection. *Aging Cell* 2015, 14, 400-408.
21. Toth, P. Role of 20-HETE, TRP channels and BK_{Ca} in dysregulation of pressure-induced Ca²⁺ signaling and myogenic constriction of cerebral arteries in aged hypertensive mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2013, 305, 1698-1708.
22. Ungvari, Z., Toth, P. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature Reviews Nephrology*, 2021, 17, 639-654.
23. Walker, K.A. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA*, 2019, 322, 535-545.
24. Whitmer, R.A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S. C., Yaffe, K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 2005, 64, 277-281.
25. Wilkie, F.L., Eisdorfer, C. & Nowlin, J. B. Memory and blood pressure in the aged. *Exp. Aging Res.* 1976, 2, 3-16.
26. Williams B, Mancia G, Spiering W. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 2018, 39, 33, 3021-3104.
- Адрес за кореспонденция:*
Д-р Б. Кръстев, д.м.
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”
ул. „Бяло море” 8, София 1527,
тел.: +359 2 9432 297
e-mail: krustev80@abv.bg
- Address for correspondence:*
Dr. B. Krastev, PhD, MD
University Multiprofile Hospital for Active Treatment
„Tsaritsa Yoanna”,
8, „Byalo more” str., Sofia 1527
tel.: +359 2/9702 217
e-mail: krustev80@abv.bg

НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

Т. Янева¹, Д. Тасков^{1,2}, М. Миланова^{1,2}

¹ МБАЛНП „Св. Наум” – София

² Медицински университет – София

SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS

T. Yaneva¹, D. Taskov^{1,2}, M. Milanova^{1,2}

¹ University Hospital for Active Treatment in Neurology
and Psychiatry „St. Naum”, Sofia

² Medical University of Sofia

ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease caused by the presence of antibodies against acetylcholine receptors (AChR), muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and other related proteins in the postsynaptic membrane. The main manifestations of the disease are the pathological muscle fatigue of the striated muscles and muscle weakness due to impaired nerve impulse transmission. Many MG patients suffer from various sleep disorders. In neuromuscular diseases, including MG, the most common are sleep breathing disorders such as sleep apnea, insomnia and movement disorders. They can aggravate the underlying disease, worsen the quantity and quality of sleep, which makes them socially significant. It is important to think about them in order to be timely diagnosed and treated.

KEY WORDS: Myasthenia gravis, sleep disorders, sleep apnea, insomnia, movement disorders.

РЕЗЮМЕ

Миастения гравис (МГ) е автоимунно заболяване, което се дължи на наличието на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускулно-специфичната тирозин киназа (MuSK) и други свързани протеини в постсинаптичната мембрана. Основни изяви на заболяването са патологичната мускулна уморяемост на напречно-набраздената мускулатура и мускулната слабост поради нарушено предаване на нервния импулс. Много от пациентите с МГ страдат от различни нарушения

на съня. При невромускулните заболявания, включително и МГ, най-често срещани са дихателните нарушения като сънна апнея, безсънието и двигателните нарушения по време на сън. Те могат да утежнят основното заболяване и да влошат количеството и качеството на съня, което ги прави и социално значими. Важно е те да бъдат навременно диагностицирани и лекувани.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Миастения гравис, нарушения на съня, сънна апнея, безсъние, двигателни нарушения.

ВЪВЕДЕНИЕ

Миастения гравис е невромускулно заболяване с автоимунна генеза, което е следствие от наличието на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускулно-специфичната тирозин киназа (MuSK) и други свързани протеини в постсинаптичната мембрана. Характеризира се с патологична мускулна слабост на напречно-набраздената мускулатура. Това се дължи на нарушено нервномускулно предаване в синапса. Много често при пациенти с невромускулни заболявания, в това число и Миастения гравис, се срещат различни нарушения на съня. Според International Classification of Sleep Disorders (ICSD) нарушенията на съня се разделят на няколко групи:

- Инсомнии/безсъние
- Нарушения на дишането по време на сън
- Централни нарушения с хиперсомния/ хиперсомнолентност /
- Нарушения на циркадния ритъм
- Парасомнии
- Двигателни нарушения по време на сън

Много малко се знае за връзката между МГ, нарушенията на съня и качеството на съня. По-голямата част от пациентите с МГ са на лечение с ацетилхолинестеразни инхибитори, кортикостероиди и имunosupresivни медикаменти, които не винаги водят до пълна ремисия на заболяването. Това от своя страна значително влошава качеството на живот, в това число и качеството на