

Вплив стресу на артеріальну гіпертензію як на основний чинник ризику смертності за гіпертонічної хвороби

Психологічні наслідки стресу, зокрема підвищений рівень тривоги, депресії або гніву, є відомими предикторами гіпертонії (Mezzaserra et al., 2001). Власне, стрес пов'язаний із гіперактивністю вегетативної нервової системи, порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі та дезадаптивними чинниками способу життя, як-от куріння, вживання алкоголю, ожиріння та недостатня фізична активність (Mezzaserra et al., 2001; Brotman et al., 2007).

На підставі низки досліджень автори гайдлайну Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE) підтримують можливість того, що програми зниження стресу можуть бути корисними в лікуванні пацієнтів із гіпертонією (Jones et al., 2019; NICE, 2020).

Як зазначають дослідники, стійкий підвищений артеріальний тиск (АТ) є головним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), через який трапляється до понад 7,1 млн смертей на рік, вражаючи понад 35% дорослого населення світу (Zanchetti et al., 2013; Chobanian et al., 2003).

За даними первинних досліджень і систематичних оглядів, клінічно значущі симптоми тривоги, депресії та відчуття стресу часто пов'язані з артеріальною гіпертензією, а тривожно-депресивні розлади є найпоширенішими психіатричними станами в осіб з артеріальною гіпертензією (AG) (Fugger et al., 2019; Liu et al., 2017; Player et al., 2011; Sandström et al., 2016).

Контроль АТ слід вважати першочерговою метою як фармакологічних, так і нефармакологічних втручань, оскільки зниження високого АТ асоціюється зі зменшенням ризику розвитку основних ССЗ (Ettehad et al., 2016).

Із віком гіпертонія порушує структурну цілісність, мережеву архітектуру та функцію церебральної мікроциркуляції, зумовлюючи розвиток мікроангіопатії, нейроvasкулярної дисфункції, порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), генез церебральних мікрокрововиливів, лакунарних інфарктів і ушкодження білої речовини, що, своєю чергою, посилює зниження когнітивних функцій (Ungvari et al., 2021).

Так, у кінцевій пластинці (LT), паравентрикулярному ядрі (PVN) і ростральній вентролатеральній ділянці довгастого мозку (RVLM) швидкі синаптичні нейро-медіатори, як-от глутамат і гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), забезпечують миттєвий, мілісекундний контроль симпатичного імпульсу. У межах LT-PVN-RVLM також є ангіотензинергічні шляхи, активація яких за допомогою циркулюючого ангіотензину II, іонів натрію ([Na]) у спинномозковій рідині (СМР), а також, можливо, альдостерону – протягом декількох секунд або хвилин – підвищує активність симпатичних нервів і АТ, переважно завдяки зниженню рівня ГАМК і збільшенню вивільнення глутамату. Хронічно підвищена активність цього процесу, що, ймовірно, залежить від залучення на багато повільнішого шляху – альдостерон-мінералокортикоїдний рецептор-епітеліальний Na-канал-ендогенний убаїн (Aldo-MR-ENaC-EO) – у гіпоталамусі, який посилює активність ангіотензинових шляхів, наприклад у PVN, у такий спосіб підтримує швидку синаптичну передачу. У деяких моделях гіпертензії підвищена активність АТ1R, знижена активність ГАМК-рецепторів і підвищена активність глутаматних рецепторів у головному мозку, наприклад у PVN і RVLM, сприяють підвищенню активності симпатичних нервів і АТ. Індукована високим вмістом солі симпатична гіперактивність та артеріальна гіпертензія у щурів ліній Dahl S та SHR опосередковані активацією центрального нейромодулювального шляху MR-ENaC-EO, що, очевидно, призводить, наприклад у PVN, до підвищеної активації АТ1 та посиленого локального вивільнення глутамату. Інтеграція швидких, повільних і дуже повільних шляхів ЦНС, що регулюють симпатичне збудження, забезпечує основу для розуміння того, як різні стимули та механізми можуть взаємодіяти і як діяти для нових специфічних терапевтичних стратегій (Gabor et al., 2012).

Ядро солітарного шляху (NTS), PVN і RVLM є основними цільовими ділянками досліджень центрального контролю АТ. Глутамат і ГАМК взаємодіють у цих ділянках мозку для модуляції АТ. Ренін-ангіотензинова система мозку також бере участь у процесі центрального контролю АТ. Зокрема, ангіотензин II підвищує АТ через стимуляцію рецепторів ангіотензину II типу 1 (АТ1) у PVN і RVLM і зниження чутливості барорецепторів, що призводить до підвищення АТ у NTS. Рецептори ангіотензину II типу 2 (АТ2) у центрах контролю серцево-судинної системи в головному мозку також беруть участь у контролі АТ та протидіють ефектам, опосередкованим рецепторами АТ1. Поточний огляд зосереджений на взаємодії ГАМК із рецепторами АТ1 і АТ2 для контролю АТ у межах RVLM, PVN і NTS. У NTS ГАМК вивільняється з локальних ГАМК-ергічних проміжних нейронів, які стимулюються місцевими рецепторами АТ1, і опосередковує гіпертензивну реакцію. На протипагу цьому, локальне підвищення рівня ГАМК, що спостерігається після стимуляції АТ2-рецепторів у RVLM, ймовірно, від ГАМК-ергічних нервових закінчень, які беруть початок у каудальному вентролатеральному відділі довгастого мозку, має важливе значення в опосередкуванні гіпотензивної реакції.

Наприклад, попередні результати свідчать про те, що гіпертензивна відповідь на стимуляцію рецептора АТ1 у RVLM пов'язана зі зниженням вивільнення ГАМК. Тобто поточні експериментальні дані вказують на те, що ГАМК є важливим посередником реакції стовбура мозку на стимуляцію рецепторів АТ1 і АТ2 і що підвищене вивільнення ГАМК може відігравати певну роль у гіпер- і гіпотензивних реакціях, залежно від місця дії (Dupont et al., 2020).

Пацієнти похилого віку з гіпертензією також можуть мати користь від терапії, спрямованої на мікросудинний компонент судинних когнітивних порушень і/або хвороби Альцгеймера. Стратегії, які усувають церебральну мікроангіопатію, запобігають розриву дрібних судин, виникненню мікрокрововиливів і захищають ГЕБ, усе ще перебувають на початковій стадії дослідження. Хоча доклінічні та клінічні дані свідчать про те, що антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензиперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II можуть виявляти захисну дію на структуру мікросудин і архітектуру мікросудинної мережі в периферичному кровообігу, необхідні подальші дослідження, щоб перевірити їхній вплив (окремо або в комбінації) на церебральну мікроциркуляцію в пацієнтів з АГ (Xie et al., 1999).

Перепрофілювання наявних препаратів із мікросудинним захисним ефектом (як-от статини та метформін) і націлювання на багатообіцяльні нові молекулярні шляхи та механізми, залучені до процесів церебро-мікроvasкулярного старіння, які виявлено в дослідженні Geroscience, також може допомогти покращити когнітивне здоров'я літніх осіб з АГ (Ungvari et al., 2021).

Слід зауважити, що ГАМК також може потенціювати нирковий діурез. Вона забезпечує профілактику та лікування гіпертонії через виділення надлишкової солі, а також знижує збудливість, знижуючи в такий спосіб АТ. Крім того, ГАМК регулює рівень антидіуретичного гормону вазопресину, що сприяє розширенню судин і зниженню АТ (Kawabe et al., 2013).

Як відомо, PVN виконує нейроендокринну функцію в регуляції серцево-судинної

вегетативної нервової системи (Dampney et al., 2018).

Ін'єкція ГАМК або агоніста ГАМК-рецептора спричиняє зниження АТ і ЧСС у щурів зі спонтанною гіпертензією. Крім того, PVN відіграють першорядну роль у регуляції серцево-судинної системи та можуть поглиблювати тяжкість ССЗ. Зазвичай PVN називають «автономним головним контролером», який пригнічується оточуючими нейронами за допомогою ГАМК. Паралельно ядро PVN утримує спонтанно генеровані нервові імпульси на низькій швидкості, всупереч збудливому впливу глутамату. Це гальмування може залежати від екстрасинаптичної ГАМК («об'ємна» передача ГАМК), але на нього також може мати вплив швидкість, із якою гліальні клітини поглинають ГАМК із позаклітинного простору.

Втручання в організовану активність ГАМК є привабливою терапевтичною можливістю, оскільки посилення інгібувального впливу ГАМК призведе до зниження симпатичного тону та, як наслідок, зниження АТ.

За даними великих епідеміологічних досліджень, панічні атаки збільшують ризик виникнення серцево-судинних подій (відношення ризиків [ВР] 4,2). Генералізована фобічна тривога та панічні атаки можуть погіршувати перебіг наявних ССЗ (ВР 1,01 і 2,0 відповідно). Тривога є незалежним чинником ризику розвитку коронарогенних

захворювань серця (відносний ризик 1,3), серцевої смертності після інфаркту міокарда (ІМ) та серцевих подій (ВР 1,7) (Perk et al., 2012).

У контрольованому плацебо подвійному сліпому дослідженні вивчали ефекти перорального застосування ГАМК протягом 12 тиж. у пацієнтів із високим нормальним АТ і граничною гіпертензією. Зокрема, 80 осіб із систолічним артеріальним тиском (САТ) 130-159 мм рт. ст. або діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) 85-99 мм рт. ст. (40 суб'єктів у групі) приймали хлорелу, багату на ГАМК (20 мг ГАМК), або плацебо двічі на добу протягом 12 тижнів. Також вчені виконали контрольне спостереження впродовж додаткових 4 тиж. САТ у суб'єктів, які отримували ГАМК, значно знизився порівняно з плацебо ($p < 0,01$) (Shimada et al., 2009).

Результати вищезгаданих досліджень свідчать про те, що монотерапія Гамалате В6® (виробник Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія) протягом 15 днів у пацієнтів із тривожними розладами сприяла нормалізації показників АТ і ЧСС, варіабельності серцевого ритму (Secades, 2017). Клініцисти, які лікують пацієнтів з артеріальною гіпертензією, мають пам'ятати про підвищені ризики судинних когнітивних порушень і хвороби Альцгеймера, пов'язані з високим АТ. Зважаючи на високу поширеність гіпертонії серед населення, що старіє, адекватний контроль АТ допоміг би зменшити частоту когнітивних порушень, які є основною причиною хронічної кумулятивної інвалідності.

Підготував **Денис Соколовський**



Гамалате В₆

Допоможе відновити рівновагу



- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну



Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

➤ В6
➤ ГАМК
➤ ГАБОМ
➤ МГГ

Фармацевтична група Феррер, спеціалізована в області неврології. Розробила, випустила та дотримувалася якості та функціональної активності препаратів Гамалате В6. Це покращило якість життя пацієнтів з тривожними розладами та порушеннями сну. Гамалате В6 є препаратом, який допомагає відновити рівновагу в мозку, покращуючи концентрацію уваги, пам'ять та продуктивність мислення. Гамалате В6 є препаратом, який допомагає відновити рівновагу в мозку, покращуючи концентрацію уваги, пам'ять та продуктивність мислення. Гамалате В6 є препаратом, який допомагає відновити рівновагу в мозку, покращуючи концентрацію уваги, пам'ять та продуктивність мислення.

