

# КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 3, Број 1 • 2020

## РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

### Главни редактори

Проф. г-р Тони Веков

Проф. г-р Владимир Данов

### Заместник-главен редактор

Доц. г-р Яна Симова

### Научни секретари

Д-р Мартин Христов

Д-р Денис Николов

### Членове

Проф. г-р Снежана Тишева (България)

Проф. г-р Мария Цекова (България)

Проф. г-р Пламен Божинов (България)

Проф. г-р Николај Райнов (България)

Проф. г-р Петр Вудимски (Чехия)

Проф. г-р Жан-Пиер Басан (Франция)

Проф. г-р Франческо Бедони (Италия)

Проф. г-р Збинек Страка (Чехия)

Проф. г-р Луиджу Мартинели (Италия)

Проф. г-р Ладислав Грох (Чехия)

Проф. г-р Жири Витовец (Чехия)

Доц. г-р Николај Димитров (България)

Доц. г-р Димитър Харитонов (България)

Чл.-кор. Йовчо Топалов (България)

# CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 3, Number 1 • 2020

## EDITORIAL BOARD

### Editors-in-Chief

Prof. Toni Vekov, MD

Prof. Vladimir Danov, MD

### Deputy editor

Assoc. Prof. Iana Simova, MD

### Scientific Secretaries

Martin Hristov, MD

Denis Nikolov, MD

### Members

Prof. Snejana Tisheva MD (Bulgaria)

Prof. Maria Tsekova (Bulgaria)

Prof. Plamen Bozhinov (Bulgaria)

Prof. Nikolay Raynov (Bulgaria)

Prof. Petr Widimsky, MD (Czech Republic)

Prof. Jean-Pierre Bassand, MD (France)

Prof. Francesco Bedogni, MD (Italy)

Prof. Zbyněk Straka, MD (Czech Republic)

Prof. Luigi Martinelli, MD (Italy)

Prof. Ladislav Groch, MD (Czech Republic)

Prof. Jiří Vítovec, MD (Czech Republic)

Assoc. Prof. Nikolay Dimitrov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dimitar Haritonov (Bulgaria)

Corr. member Yovcho Topalov (Bulgaria)

Български  
Кардиологичен  
Институт



Bulgarian  
Cardiac  
Institute

[www.b-c-i.eu](http://www.b-c-i.eu)

## СЪДЪРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- Е. Филипова, С. Динева, К. Узунова, В. Павлова, К. Калинов, Т. Веков.* Хлорталидон спрямо хидрохлоротиазид в комбинация с ангиотензин рецепторен блоккер за лечение на артериална хипертония – метаанализ .....3

## КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- А. Мишева, Т. Веков, Б. Юсеинова, М. Цветкова.*  
Ранни когнитивни нарушения при пациент, преживял остър миокарден инфаркт с кардиогенен шок, епизоди на камерно мъждане – клинична смърт и неколкократно приложена кардиопулмонална ресусцитация .....21
- М. Христов, Д. Якова-Христова, А. Иванова, В. Христов, Я. Симова, Н. Димитров, Т. Веков.* Клиничен случай на пациент с идиопатична левокамерна тахикардия .....36
- Д. Николов, Я. Симова, Н. Димитров, Н. Петров, И. Василев, В. Данов, Т. Веков.* Тежка форма на синдром на такоубо след спинална анестезия по повод на съдова хирургична интервенция .....41

## ОБЗОРИ

- Т. Дончев, П. Божинов, Я. Симова, С. Божинов, Т. Веков.*  
Синкоп и пароксизмални състояния в неврологията и кардиологията .....50

## CONTENTS

## ORIGINAL ARTICLES

- E. Filipova, S. Dineva, K. Uzunova, V. Pavlova, K. Kalinov, T. Vekov.* Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide with angiotensin receptor blocker in patients with hypertension – a meta-analysis .....3

## CASE REPORTS

- A. Misheva, T. Vekov, B. Yuseinova, M. Tsvetkova.*  
Early cognitive impairment in a patient surviving acute myocardial infarction, with cardiogenic shock, episodes of ventricular fibrillation, clinical death, and several applications of cardiopulmonary resuscitation .....21
- M. Hristov, D. Yakova-Hristova, A. Ivanova, V. Hristov, I. Simova, N. Dimitrov, T. Vekov.* Clinical case of a patient with idiopathic left ventricular tachycardia .....36
- D. Nikolov, I. Simova, N. Dimitrov, N. Petrov, I. Vasilev, V. Danov, T. Vekov.* Severe form of Takotsubo syndrome after spinal anesthesia for vascular surgical intervention .....41

## REVIEWS

- T. Donchev, P. Bozhinov, I. Simova, S. Bozhinov, T. Vekov.*  
Syncope and paroxysmal conditions in neurology and cardiology .....50

## ХЛОРТАЛИДОН СПРЯМО ХИДРОХЛОРОТИАЗИД В КОМБИНАЦИЯ С АНГИОТЕНЗИН РЕЦЕПТОРЕН БЛОКЕР ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ – МЕТААНАЛИЗ

Е. Филипова<sup>1</sup>, С. Динева<sup>1</sup>, К. Узунова<sup>1</sup>, В. Павлова<sup>1</sup>, К. Калинов<sup>2</sup>, Т. Веков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Чайкафарма Висококачествените Лекарства – София, България

<sup>2</sup>Факултет по информатика, Нов Български университет – София, България

<sup>3</sup>Факултет по фармация, Медицински университет – Плевен, България

**Резюме.** Намаляването на сърдечно-съдовата смъртност и заболяемост при пациенти, лекувани за артериална хипертония (АХ), е пряко свързано с понижаването на артериалното налягане (АН). Диуретиците са доказано полезни за предотвратяване на сърдечно-съдови усложнения и имат дълга история на безопасност и ефикасност. Основната цел на този метаанализ е да се сравни ефикасността на комбинацията на ангиотензин рецепторен блокер (ARB) с хлорталидон (CTLD) или хидрохлоротиазид (HCTZ) при пациенти с АХ. Търсихме източници в електронни бази данни PubMed, MEDLINE, Scopus, PsylInfo, Cochrane, eLIBRARY.ru, <http://ClinicalTrials.gov> и <http://www.clinicaltrialsregister.eu> през септември 2018 г., за да идентифицираме проучвания, изследващи ефекта от комбинацията на ARB с CTLD или HCTZ върху систолното и диастолното АН (САН и ДАН) при пациенти с хипертония. Промяната в САН и ДАН, изразени като средно претеглена разлика (WMD), беше основната ни крайна точка. Методът със случайни ефекти беше избран като основен анализ и резултатите бяха представени с 95% доверителен интервал (CI). Извършен е анализ на чувствителността. 15 проучвания, представящи данни за 28 отделни режима на дозиране, са включени в анализа, сравняващ ефикасността на комбинацията на ARB и CTLD спрямо ефекта от комбинираната употреба на ARB и HCTZ при хипертоници. Сравнения на ARB/HCTZ срещу ARB показва промени в АН от -6.89 (-8.09, -5.69) mmHg за САН и -3.67 (-4.15, -3.19) mmHg за ДАН. За сравнението ARB/CTLD спрямо ARB/HCTZ промените бяха -6.30 (-7.30, -5.29) mmHg за САН и -3.57 (-4.17, 2.98) mmHg за ДАН. Нашият анализ предполага превес на CTLD в контрола на кръвното налягане в сравнение с HCTZ. Вярваме, че CTLD трябва да се разглежда като ценна алтернатива за HCTZ и възможност за прилагане във фиксирани дозови комбинации с ARB, въпреки че са необходими допълнителни изследвания.

**Ключови думи:** хидрохлоротиазид, хлорталидон, диуретици, ангиотензин-рецепторен блокер, артериална хипертония

## CHLORTHALIDONE VERSUS HYDROCHLOROTHIAZIDE WITH ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER IN PATIENTS WITH HYPERTENSION – A META-ANALYSIS

Е. Filipova<sup>1</sup>, S. Dineva<sup>1</sup>, K. Uzunova<sup>1</sup>, V. Pavlova<sup>1</sup>, K. Kalinov<sup>2</sup>, T. Vekov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tchaikapharma High Quality Medicines – Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup>Department of Informatics, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Medical University – Pleven, Bulgaria

**Abstract.** The reduction in cardiovascular mortality and morbidity in patients treated for arterial hypertension (AH) is directly related to the magnitude of blood pressure (BP) reduction. Diuretics have proven useful for the prevention of cardiovascular complications in addition to a long history of safety and efficacy. The main aim of this meta-analysis is to compare the efficacy of the combination of angiotensin receptor blocker (ARB) and chlorthalidone (CTLD) or hydrochlorothiazide (HCTZ) in patients with AH. We searched electronic databases PubMed, MEDLINE, Scopus, PsylInfo, Cochrane, eLIBRARY.ru, <http://ClinicalTrials.gov> and <http://www.clinicaltrialsregister.eu> in September 2018 to identify studies that investigate the effect of the combination of ARB with CTLD or HCTZ on the systolic and diastolic BP (SBP and DBP) in patients with AH. Changes in SBP and DBP expressed as a weighted mean difference (WMD) were our primary outcomes. The random-effects method was chosen as the primary analysis and analysis and results were

presented with a 95% confidence interval (CI). Sensitivity analysis was performed. 15 studies presenting data for 28 separate dose regimens remained to be included in the analysis comparing the efficacy of the combination of ARB and CLTD to the effect of the combined use of ARB and HCTZ in patients with AH. Comparisons of ARB/HCTZ versus ARB showed changes in BP of -6.89 (-8.09, -5.69) mmHg for SBP and -3.67 (-4.15, -3.19) mmHg for DBP. For the ARB/CTLD versus ARB/HCTZ comparison changes were -6.30 (-7.30, -5.29) mmHg for SBP and -3.57 (-4.17, 2.98) mmHg for DBP. Our analysis suggests prevalence for CTLD in BP control when compared to HCTZ. We believe it should be considered as a valuable alternative for HCTZ and an option for fixed dose combinations with an ARB although further research is required.

**Key words:** hydrochlorothiazide, chlorthalidone, diuretics, angiotensin receptor blocker, arterial hypertension

## ВЪВЕДЕНИЕ

Артериалната хипертония (АХ) е заболяване, което понастоящем засяга над 1 млрд. индивиди по целия свят, с тенденция да се разпространи допълнително поради все по-застаряващото население [1]. В световен мащаб повече от половината от смъртните случаи, свързани със сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), са резултат от АХ [2, 3]. Седмият доклад на Съвместния национален комитет по превенция, откриване, оценка и лечение на високо артериално налягане (АХ) описва връзката между АХ и риска от ССЗ като „непрекъснат, последователен и независим от други рискови фактори“ [4]. Метаанализът на наблюдателни изследвания показва, че рискът от сърдечно-съдова смърт нараства непрекъснато от нива на АХ от 115 mmHg за систолното АХ (САХ) и 75 mmHg за диастолното АХ (ДАХ) [5].

Намаляването на АХ е тясно свързано с подобряването на смъртността и заболяемостта при пациенти с АХ. Полезността на диуретиците за предотвратяване на сърдечно-съдови усложнения е показана в големи клинични изпитвания [4] и тези средства имат дълга история на безопасност и ефикасност [6,7]. Все повече изследователи и клиницисти поставят въпроса дали тиазид-подобни диуретици като хлорталидон (CTLD) и индапамид могат да се окажат по-добра алтернатива от класическите тиазидни диуретици (напр. хидрохлоротиазид – HCTZ, и бендрофлуметиазид), но тяхното превъзходство никога не е тествано в директни клинични изпитвания [8].

## BACKGROUND

Arterial hypertension (AH) is a disease currently affecting more than one billion individuals worldwide with a tendency of dispersing further due to the increasingly aging population [1]. Globally, more than half of cardiovascular-related deaths are a result of AH [2,3]. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood pressure describes the relationship between BP and risk of cardiovascular disease (CVD) as „continuous, consistent, and independent of other risk factors“ [4]. Meta-analysis of observational studies showed that the risk of cardiovascular death increases continuously from systolic BP (SBP) levels of 115 mmHg and diastolic BP (DBP) levels of 75 mmHg [5].

BP reduction is closely bound to the improvement of mortality and morbidity in patients with AH. The utility of diuretics in the prevention of cardiovascular complications has been shown in major clinical trials [4], and these agents have a long history of safety and efficacy [6, 7]. More and more researchers and clinicians are posing the question whether thiazide-like diuretics such as chlorthalidone (CTLD) and indapamide might prove a better alternative than classical thiazide diuretics (e.g. hydrochlorothiazide – HCTZ and bendrofluazide), but their superiority on outcomes has never been tested in head-to-head RCTs [8].

Известно е, че CTLD е 1.5 до 2.0 пъти по-мощен от HCTZ, има значително по-дълъг полуживот (45-60 h срещу 8-15 h) и продължителност на действието (48-72 h срещу 16-24 h). Метаанализи също предполагат, че CTLD е по-ефективен от HCTZ по отношение на предотвратяване на сърдечно-съдови инциденти [9, 10]. Метаанализ [50] и мрежов метаанализ (подготвя се за публикуване), извършени от нашия екип, посочват разпространението на CTLD по отношение на контрола на САН и ДАН.

АХ често е придружена от други съпътстващи заболявания, които правят контрола на кръвното налягане с един антихипертензивен агент незадоволителен. В тези случаи е необходим комбиниран лекарствен режим [11-14]. Съвременните ръководства на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейското дружество по хипертония (ESH) препоръчват инициалната антихипертензивна терапия да включва гозова комбинация от два антихипертензивни медикамента, за предпочитане като фиксирана комбинация с една таблетка. Една от препоръчаните комбинации на първи избор е блокер на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и тиазиден или тиазидо-подобен диуретик [12].

Комбинирането на диуретици с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) или ангиотензин рецепторен блокер (ARB) е широко използван и ефективен подход, който се превърна в утвърден компонент на насоките за лечение на АХ на базата на доказателства [15-17]. Комбинацията на ARB с тиазиден диуретик е доказана като ефикасна при пациенти с хипертония с допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори или при популации, чието АН традиционно е слабо контролирано, като възрастни хора, лица със захарен диабет и чернокожи пациенти [18, 19]. Въпросът кой диуретик – CTLD или HCTZ, обаче не е широко обсъждан.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Основната цел на настоящия метаанализ е да се сравни ефикасността на комбинацията на ARB и CTLD с ефекта от комбинираната употреба на ARB и HCTZ при пациенти с АХ.

It is known that CTLD is 1.5 to 2.0 times more potent than HCTZ, has a considerably longer half-life (45-60 h vs 8-15 h) and duration of action (48-72 h vs 16-24 h). Meta-analyses also suggest that CTLD is superior to HCTZ in preventing cardiovascular events [9, 10]. A meta-analysis [50] and a network meta-analysis (being prepared for publication) performed by our team evaluates the use of CTLD with regard to SBP and DBP control.

AH is often accompanied by other comorbidities which make BP control with a single antihypertensive agent unsatisfactory. In these cases, a combination drug regimen is required [11-14]. Current guidelines from the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH) recommend a combination of two antihypertensive agents, preferably in a single pill combination, as initial therapy. One of the recommended first choice combinations is that of renin-angiotensin system (RAS) blocker with thiazide or thiazide-like diuretic [12].

Combining diuretics with angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or an angiotensin II receptor blocker [ARB] is a widely used and effective approach that has become an established component of evidence-based hypertension treatment guidelines [15-17]. The combination of an ARB with a thiazide diuretic has been shown to be efficacious in hypertensive patients with additional cardiovascular risk factors or in populations whose BP is traditionally poorly controlled, such as elderly persons, persons with diabetes mellitus and black patients [18,19]. However, the question of which diuretic – CTLD or HCTZ has not been widely discussed.

## MATERIALS AND METHODS

The main aim for this meta-analysis is to compare the efficacy of the combination of ARB and CTLD to the effect of the combined use of ARB and HCTZ in patients with AH.

A comprehensive literature search was conducted through electronic databases: Cochrane, eLI-



Изчерпателно търсене на литература беше проведено в електронните бази данни: Cochrane, eLIBRARY.ru, MEDLINE, PsylInfo, PubMed, Scopus, както и в регистри за данни от клинични изпитвания (<http://ClinicalTrials.gov> и <http://www.clinicaltrialsregister.eu>) през септември 2018 г. за идентифициране на проучвания, които изследват ефекта на комбинацията на ARB с CTLD или HCTZ върху САН и ДАН при хипертония. При търсенето бяха използвани следните ключови думи и различни комбинации: *hydrochlorothiazide, chlorthalidone, diuretics, ARB, angiotensin receptor blocker, hypertension, blood pressure, clinical trial, controlled, randomi\*, double blind*. Резултатите не бяха ограничени само до тези на английски език. Подобни ключови думи и техните комбинации бяха използвани на кирилица: *хидрохлортиазид, хлорталидон, диуретики, АР блокери, АРВ, повишено налягане, артериална хипертония, кръвно налягане, артериално налягане, клинично изпитание, клинично изследване, контролирано, рандомизирано, двойно слепое*. За съжаление, резултати на кирилица не бяха открити. Статии и резюмета с пълен текст бяха проверени за съответствие по темата и бяха оценени. По принцип не ограничихме периода на търсене, но съответните статии бяха публикувани главно през периода 1980-2018.

Резултатите от търсенето бяха оценени за релевантност въз основа на следните критерии за включване: (1) вид на изследване/изпитване – епидемиологично, контролирано и рандомизирано; (2) изследване на ефекта от комбинацията на ARB с CTLD или HCTZ върху САН и ДАН; (3) вид на популацията – представители на цялото население или на конкретна прослойка; (4) пациенти с есенциална хипертония; (5) достъп до необработени данни; (6) допустимост за статистически анализ. Ако е необходимо изясняване на резултатите или заключенията, се свързвахме с авторите за допълнителна информация. Ние не ограничихме търсенето си до конкретен ARB, а се опитахме да презгледаме групата като цяло. Източниците са изключени, ако представляват изпитвания, в които основната група отчита други резултати, освен промени в САН и ДАН; други състояния освен АХ; други

BRARY.ru, MEDLINE, PsylInfo, PubMed, Scopus as well as registries for data of clinical trials (<http://ClinicalTrials.gov> and <http://www.clinicaltrialsregister.eu>) in September 2018 to identify studies that investigate the effect of the combination of ARB with CTLD or HCTZ on the SBP and DBP in hypertensive patients. The following keywords and various combinations were used in the search: *hydrochlorothiazide, chlorthalidone, diuretics, ARB, angiotensin receptor blocker, hypertension, blood pressure, clinical trial, controlled, randomi\*, double blind*. Results were not limited only to those in English. Similar keywords and their combinations were used in Cyrillic: *хидрохлортиазид, хлорталидон, диуретики, АР блокери, АРВ, повишено налягане, артериална хипертония, кръвно налягане, артериално налягане, клинично изпитание, клинично изследване, контролирано, рандомизирано, двойно слепое*. Unfortunately, results in Cyrillic were not found. Full text articles and abstracts were checked for relevance to the topic and were assessed. Generally, we did not restrict the search period but relevant articles were mainly published in the 1980-2018 period.

Search results were assessed for relevance on the basis of the following inclusion criteria: (1) type of study/trial – epidemiologic, controlled, and randomized; (2) investigation of the effect the combination of ARB with CTLD or HCTZ on the SBP and DBP; (3) type of subjects included – representatives of the whole population or a specific stratum; (4) patients with essential hypertension; (5) access to raw data; (6) eligibility for statistical analysis. If any clarification of results or conclusions was needed, authors were contacted for additional information. We have not limited our search to a particular ARB but have attempted to review the group as a whole. Sources were excluded if they represented trials in which the principle arm reported other outcomes apart from changed in SBP and DBP; other conditions apart from АН; other combinations of

комбинации на CTLD и HCTZ (например с блокери на калциевите канали, ACEi и т.н.).

Проектът за ефективна обществена практика беше използван за оценка на качеството на изследването. Този инструмент включва оценка на различни характеристики като пристрастия на подбор, дизайн на проучването, заслепяване, метод за събиране на данни, обръкване и отпадане, за да помогне на оценителите да формират мнение за качество въз основа на информацията, съдържаща се в проучването. Изследванията, които съответстват на гореспоменатите критерии за включване, се подлагат на оценка на качеството и при интерпретацията на резултатите от изследването се вземат предвид общите оценки.

Всички идентифицирани съответстващи проучвания бяха внимателно прегледани, сортирани и оценени. Фигура 1 изобразява процеса на подбор, приложен към оценяваните проучвания, за да се определи тяхната допустимост за включване в анализа. Извлечените данни обхващат година на публикуване, вид на изследването, използван ARB, тип на популацията, продължителност на изследването, брой пациенти, използвани дози на ARB и диуретик, данни за измервания на САН и ДАН. Данните за промени в САН и ДАН бяха представени като претеглена средна разлика с 95% доверителен интервал (CI).

Поради значителната разнородност на отделните проучвания избрахме метода на случайни ефекти като основен анализ. За да оценим гореспоменатата хетерогенност на лечебния ефект сред изпитванията, използвахме статистиката на Cochran Q и I<sup>2</sup>, където p стойности под 0.10 бяха използвани като индикация за наличие на хетерогенност, а I<sup>2</sup> параметър по-голям от 50% се считаше за показателен за съществена хетерогенност [51]. Прагът за статистическа значимост беше определен на 0.05. Forest plots изобразяват прогнозни резултати от проучванията, включени в анализа. Funnel plots бяха използвани за оценка на пристрастията на публикациите. Анализът на чувствителността бе извършен, за да се оцени степента на влияние на последващото елиминиране на всяко отделно изследване върху крайния резултат. Изчисленията бяха направени с MetaXL ver 5.3 (добавки на MSeXel).

CTLD and HCTZ (for example with calcium channel blockers ACEi, etc).

Effective Public Health Practice Project was utilized to assess study quality. This tool includes assessment of different characteristics like selection bias, study design, blinding, data collection method, confounders and drop-outs in order to help raters form an opinion of quality based upon information contained in the study. Studies that correspond to the aforementioned inclusion criteria are subjected to a quality estimation and general ratings are taken into account when results from the study are interpreted.

All relevant studies identified were carefully reviewed, sorted, and assessed. Figure 1 depicts the process of selection applied to evaluated studies in order to determine their eligibility for inclusion in the analysis. Extracted data encompassed publication year, type of study, ARB used, type of population, duration of study, number of patients, doses used of the ARB and the diuretic, data about measurements of SBP and DBP. Data for changes in SBP and DBP was presented as weighed mean difference with a 95% confidence interval (CI).

Due to the significant heterogeneity of the individual studies we chose the random-effects method as the primary analysis. To assess the aforementioned heterogeneity of treatment effect among trials, we used the Cochran Q and the I<sup>2</sup> statistics, where p values of less than 0.10 were used as an indication of the presence of heterogeneity and an I<sup>2</sup> parameter greater than 50% was considered indicative of substantial heterogeneity [51]. The threshold for statistical significance was set at 0.05. Forest plots depict estimated results from the studies included in the analysis. Funnel plots were used to evaluate publication bias. Sensitivity analyses were performed in order to evaluate the degree of influence of the consequent elimination of each individual study on the final result. Calculations were made with MetaXL ver 5.3 (add-ins of MSeXel).

## РЕЗУЛТАТИ

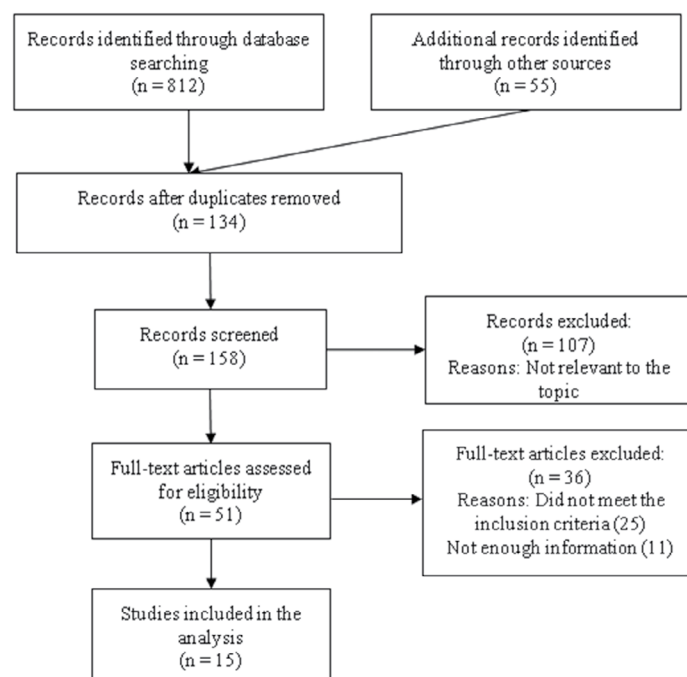
Нашето търсене установи 812 заглавия и след като дублиращите се доклади и изследванията, не свързани с анализа, бяха изключени, останаха 51 пълнотекстови статии, които подлежат на оценка. След оценка въз основа на критериите за включване, описани в методите, само 15 проучвания, представящи данни за 28 отделни режима на дозиране, останаха за включване в анализа, сравняващи ефикасността на комбинацията от ARB и CTLD с ефекта от комбинираната употреба на ARB и CHTZ при пациенти с АХ (фиг. 1).

Характеристиките на проучванията, обхванати в метаанализа и данните за изходното САН и ДАН са представени в таблица 1. Всички 15 изследвания [20-34] са рандомизирани и всички освен 3 [23, 27, 34] са двойно заслепени. Има 10 изследвания, сравняващи ARB/HCTZ с HCTZ [20-22, 24-30], едно проучване, сравняващо ARB/CTLD с CTLD [31], и четири проучвания, сравняващи ARB/CTLD с ARB/HCTZ [23, 32, 34]. В четири проучвания използваният ARB е olmesartan [20, 32-34], в три [21, 26, 27] той е valsartan, в три [22, 23, 27] е candesartan, а

## RESULTS

Our search returned 812 titles and when duplicate reports and studies not relevant to the analysis were excluded, 51 full text articles remained to be subjected to assessment. After evaluation based on the inclusion criteria described in the methods, only 15 studies presenting data for 28 separate dose regimens remained to be included in the analysis comparing the efficacy of the combination of ARB and CTLD to the effect of the combined use of ARB and HCTZ in patients with AH (Figure 1).

Characteristics of the studies included in the meta-analysis and data about baseline SBP and DBP is presented in Table 1. All 15 studies [20-34] are randomized and all but three [23, 27, 34] are double blinded. There are 10 studies comparing ARB/HCTZ with HCTZ [20-22, 24-30], one study comparing ARB/CTLD with CTLD [31] and four studies comparing ARB/CTLD with ARB/HCTZ [23, 32, 34]. In four studies the ARB used is olmesartan [20, 32-34], in three [21, 26, 27] it is valsartan, in three [22, 23, 27] it is



Фиг. 1. Блок-схема на процеса на подбор на изследването

Fig. 1. Flow chart of study selection process



в три е telmisartan [24, 25,27]. Има едно проучване, обсъждащо всяко от следните: fimasartan [28], eprosartan [29] и losartan [30]. Azilsartan се използва за лечение в четири проучвания [31-34]. Най-често проучванията продължават осем седмици, въпреки че Cushman и сътр., (2012) [32] и Makita и сътр. [27] използват продължителност 12 седмици, Fogari и сътр. [20] – 16 седмици, и Neutel и сътр. [34] – 52 седмици. Броят на участващите пациенти варира много между проучванията, но като цяло 2515 пациенти се лекуват с ARB, 4095 се лекуват с комбинацията от ARB/HCTZ и 2795 се лекуват с комбинацията ARB/CTLD. Качеството на проучванията е оценено като лошо, умерено или силно, като се използва Проектът за ефективна практика на общественото здраве. Резултатите са представени в таблица 2.

### Ефекти върху САН

Данни от 10 проучвания [20-29] с 1923-ма пациенти, лекувани само с ARB, и 2720 пациенти, третирани с комбинацията ARB/HCTZ, бяха използвани за оценка на ефекта от терапиите върху САН. Събраните резултати показват средно претеглена разлика (WMD) от -6.89 (-8.09, -5.69) mmHg (фиг. 2а), която е статистически значима ( $p = 0.02$ ). Стойностите на I<sup>2</sup> и Q означават умерена хетерогенност на резултатите. Пристрастието е оценено (фиг. 4а).

Открита е само една статия, сравняваща ефекта от комбинацията на ARB/CTLD върху САН с ефекта на монотерапията с ARB. Sica и съавт. сравняват лечението с азилсартан медоксомил (AZL-M) 20 mg, 40 mg или 80 mg; CTLD 12.5 или 25 mg; или една от шесте комбинации от тези дози (AZL-M/CTLD: 20/12.5 mg, 40/12.5 mg, 80/12.5 mg, 20/25 mg, 40/25 mg и 80/25 mg). Основната им крайна точка е промяната в САН, определена чрез амбулаторно измерване на АН. Авторите стигат до заключението, че за групите AZL-M/CTLD 40/25 mg и 80/25 mg намаляването на САН е 28.9 mmHg и е по-голямо от промяната, постигната с AZL-M 80 mg и CTLD 25 mg монотерапиите съответно с 13.8 mmHg и 13 mmHg ( $p < 0.001$  за двете сравнения). Те коментират също така, че редуцирането на АН за комбинацията, съдържаща 25 mg CTLD, е значително по-голямо от това, което е наблюдавано при комбинацията, съдържаща 25 mg HCTZ [31].

candesartan and in three it is telmisartan [24, 25, 27]. There is one study discussing each of the following: fimasartan [28], eprosartan [29] and losartan [30]. Azilsartan is used for treatment in four studies [31-34]. Most commonly studies last eight weeks although Cushman et al, (2012) [32] and Makita et al [27] use duration of 12 weeks, Fogari et al [20] – 16 weeks and Neutel et al [34] – 52 weeks. The number of patients involved varies a lot between studies but as a whole 2515 patients are treated with ARB, 4095 are treated with the combination of ARB/HCTZ and 2795 are treated with the combination ARB/CTLD. The quality of the studies has been estimated as poor, moderate or strong using the Effective Public Health Practice Project. Results are presented in Table 2.

### Effects on SBP

Data from 10 studies [20-29] with 1923 patients treated with ARB alone and 2720 patients treated with the combination ARB/HCTZ was used to estimate the effect of therapies on SBP. Pooled results showed a weighted mean difference (WMD) of -6.89 (-8.09, -5.69) mmHg (Figure 2a) which is statistically significant ( $p = 0.02$ ). I<sup>2</sup> and Q values signify a moderate heterogeneity of results. Bias has been assessed (Figure 4a).

Only one article was found that compared the effect of the combination of ARB/CTLD on the systolic blood pressure to the effect of monotherapy with ARB. Sica et al compared treatment with azilsartan medoxomil (AZL-M) 20 mg, 40 mg, or 80 mg; CTLD 12.5 or 25 mg; or one of the six combinations of these doses (AZL-M/CTLD: 20/12.5 mg, 40/12.5 mg, 80/12.5 mg, 20/25 mg, 40/25 mg, and 80/25 mg). Their primary endpoint was the change in SBP determined by an ambulatory BP measurement. The authors conclude that for the pooled AZL-M/CTLD 40/25 mg and 80/25 mg fixed dose combination (FDC) groups, SBP reduction by ABPM at trough was 28.9 mmHg and exceeded AZL-M 80 mg and CTLD 25 mg monotherapies by 13.8 mmHg and 13 mmHg, respectively ( $p < 0.001$  for both comparisons). They also comment that the incremental reduction in BP for the combination containing 25 mg CTLD is significantly greater than what has previously been seen with an FDC containing 25 mg of HCTZ [31].

Таблица 1. Характеристики на изследването

Table 1. Study characteristics

Автор, година Author, year	Вид на проучването Type of study	Вид на популацията Type of population	Продължителност на проучването Duration of study	Терапевтични режими Therapeutic regimens	Брой пациенти Number of patients	Дози, Doses mg	САН /SВР mmHg	ДАН / DBP mmHg
Fodari et al, 2010 [20]	Рандомизирано, двойнослепо, паралелно, многоцентрово, многонационално, фаза 3 Randomized, double-blind, parallel-group, up-titration, multicenter, multinational, phase III	Умерена до тежка хипертензия Moderate to severe hypertension	16 седмици / weeks	олмесарман Olmesartan олмесарман + HCTZ Olmesartan + HCTZ	285 556	40 40/12.5 40/25	168.1 ± 7.6 168.5 ± 8.4	104.5 ± 4.0 104.6 ± 4.2
Benz et al, 1998 [21]	Рандомизирано, двойнослепо, с многократно дозиране, плацебо-контролирано, паралелно Randomized, double-blind, multiple dose, placebo controlled, multifactorial, parallel	Неусложнена есенциална хипертензия Uncomplicated essential hypertension	8 седмици / weeks	валсартан Valsartan валсартан + HCTZ Valsartan+ HCTZ	99 99 96 92 97 94	80 160 80/12.5 80/25 160/12.5 160/25	153.7 ± 14.4 153.5 ± 15.1 153.0 ± 14.0 154.5 ± 15.4 152.0 ± 14.2 155.9 ± 14.8	101.5 ± 4.9 101.5 ± 4.8 101.0 ± 4.9 101.0 ± 4.5 100.4 ± 4.6 101.4 ± 4.8
Edeh, 2009 [22]	Рандомизирано, двойнослепо, паралелно Randomized, double-blind, parallel-group study	Умерена до тежка първична хипертензия Mild to moderate primary hypertension	8 седмици / weeks 4 седмици проследяване	кандесарпан Candesartan кандесарпан + HCTZ Candesartan+ HCTZ	465 492	32 32/25	152.9 ± 12.8 154.0 ± 13.1	97.4 ± 5.6 97.5 ± 5.6
Kwon et al, 2013 [23]	Открито, рандомизирано, проспективно, кръстосано Open-label, randomized, prospective cross-over study	Нелекувана първична хипертензия Never treated primary hypertension	8 седмици / weeks	кандесарпан Candesartan кандесарпан + HCTZ Candesartan+ HCTZ	25 15 13	8 8/25 8/12.5	153 ± 13 128 ± 14 131 ± 12	94 ± 8 81 ± 11 84 ± 9
Lacourciere and Martin, 2002 [24]	Проспективно, рандомизирано, двойнослепо, паралелно Prospective, randomized, double-blind, parallel group study	Умерена до тежка есенциална хипертензия Mild-to-moderate essential hypertension	8 седмици / weeks	телмисарпан Telmisartan телмисарпан + HCTZ Telmisartan + HCTZ	167 160	40 40/12.5	146.7 ± 12.7 147.1 ± 13.6	95.6 ± 4.8 95.7 ± 4.7
Lacourciere et al, 2001 [25]	Многоцентрово, проспективно, рандомизирано, двойнослепо, паралелно Multicenter, prospective, randomized, double-blind, parallel-group study	Умерена до тежка есенциална хипертензия и неадекватен контрол на КН Mild-to-moderate essential hypertension and inadequate bp control	8 седмици / weeks	телмисарпан Telmisartan телмисарпан + HCTZ Telmisartan+ HCTZ	245 246	80 80/12.5	148.7 ± 16.1 148.9 ± 14.8	96.6 ± 5.2 96.4 ± 6.0

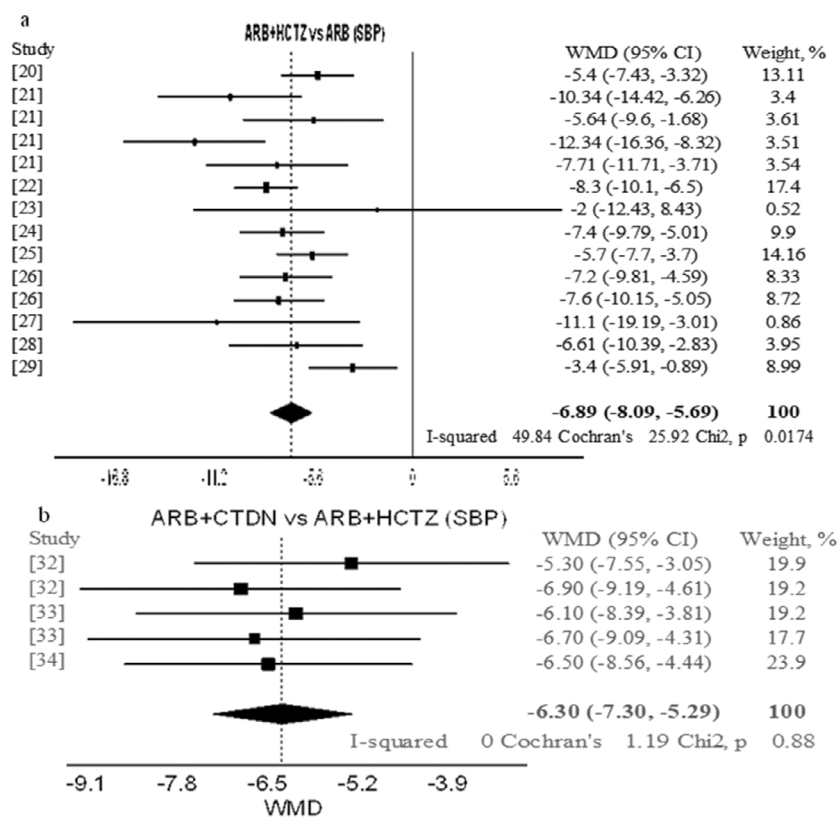
Автор, година Author, year	Вид на проучването Type of study	Вид на популацията Type of population	Продължителност на проучването Duration of study	Терапевтични режими Therapeutic regimens	Брой пациенти Number of patients	Дози, Doses mg	САМ /SBP mmHg	ДАН / DBP mmHg
Lacourciere et al., 2005 [26]	Рандомизирано, двойнослепо, с 3 рамена, паралелно Randomized, double-blind, 3-arm, parallel group study	2 или 3 степен системна хипертензия (СКН $\geq$ 160 mmHg и $\leq$ 200 mmHg) със или без други сърдечно-съдови рискови фактори Stage 2 or 3 systolic hypertension (SBP $\geq$ 160 mmHg and $\leq$ 200 mmHg) with or without other CV risk factors	8 седмици / weeks	Валсартан Valsartan Валсартан + HCTZ Valsartan+ HCTZ	261 258 255	80 160 160/12.5 160/25	167.9 $\pm$ 8.0 167.4 $\pm$ 8.3 167.2 $\pm$ 7.9	93.2 $\pm$ 8.9 93.4 $\pm$ 9.6 93.7 $\pm$ 8.8
Makita et al., 2009 [27]	Рандомизирано паралелно Randomized, parallel group study	Пациенти с хипертензия лекувани с АРБ, кандесартан или валсартан Hypertensive outpatients treated with an ARB, candesartan or valsartan	12 седмици / weeks	кандесартан / Валсартан Candesartan/ valsartan	32	8/80	160.6 $\pm$ 10.9	84.5 $\pm$ 7.8
Rhee et al., 2015 [28]	Многоцентрово, рандомизирано, активно контролирано, двойнослепо, паралелно с титриране на дозите Multicenter, randomized, active-controlled, double-blind, parallel-group, dose-titration trial	Умерена до тежка първична хипертензия Mild to moderate primary hypertension	8 седмици / weeks	телмисартан + HCTZ Telmisartan+ HCTZ фимасартан Fimasartan фимасартан + HCTZ Fimasartan + HCTZ	32 88 175	40/12.5 60 60/12.5	162.5 $\pm$ 10.9 150.8 $\pm$ 12.7 149.4 $\pm$ 11.9	86.1 $\pm$ 8.7 96.8 $\pm$ 5.7 96.5 $\pm$ 5.4
Sachse et al., 2002 [29]	Многоцентрово, проспективно, рандомизирано, двойнослепо, паралелно Multicentre, prospective, randomized, double-blind, parallel group study	Умерена до тежка първична хипертензия Mild to moderate primary hypertension	8 седмици 4 седмици проследяване	епросартан Eprosartan епросартан + HCTZ Eprosartan + HCTZ	157 152	600 600/12.5	156.0 $\pm$ 1.1 155.3 $\pm$ 1.1	98.9 $\pm$ 0.4 99.9 $\pm$ 0.4
Mackay et al., 1996 [30]	Многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, паралелно Multicentre, randomized, double-blind, parallel-group study	Есенциална хипертензия Essential hypertension	8 седмици 4 седмици проследяване	лосартан Losartan лосартан + HCTZ Losartan + HCTZ	125 125 114	50 50/6.25 50/12.5	152.2 152.6 151.3	100.9 101.2 101.7
Sica et al., 2012 [31]	Фаза 3, рандомизирано, двойнослепо, факториално Phase 3, randomized, double-blind, factorial study	Умерена до тежка първична хипертензия Mild to moderate primary hypertension	8 седмици / weeks	азилсартан Azilsartan азилсартан + CTLD Azilsartan + CTLD	155 153 162 156 147 153 154 156 162	20 40 80 20/12.5 40/12.5 80/12.5 20/25 40/25 80/25	163 164 164 165 165 165 165 164 164	95 95 95 95 96 94 96 94 94

Автор, година Author, year	Вид на проучването Type of study	Вид на популацията Type of population	Продължителност на проучването Duration of study	Терапевтични режими Therapeutic regimens	Брой пациенти Number of patients	Дози, Doses mg	САН /SBP mmHg	ДАН / DBP mmHg
Cushman et al., 2012 [32]	Рандомизирано, двойнослепо, със задължително титриране проучване Randomized, double-blind, forced-titration study	Първична хипертензия Primary hypertension	12 седмици / weeks	азилсарман + CTLD Azilsartan + CTLD	364	40/25	164.7 ± 9.9	95.2 ± 10.3
Cushman et al., 2018 [33]	Рандомизирано, двойнослепо, паралелно Randomized, double-blind, parallel-group study	Първична хипертензия Primary hypertension	8 седмици / weeks	азилсарман + CTLD Azilsartan + CTLD	355 352	40/25 80/25	164.9 ± 10.1 164.8 ± 9.8	96.1 ± 9.8 95.9 ± 9.8
Neutel et al., 2017 [34]	Фаза 3, рандомизирано, паралелно, открито, многоцентрово, многонационално Phase 3, randomized, parallel-group, open-label, multicenter, multinational study	Есенциална хипертензия степен 2 Stage 2 essential hypertension	52 седмици / weeks	азилсарман + CTLD Azilsartan + CTLD	372 357	40/25 80/25	165.2 ± 11.1 164.9 ± 10.5	95.3 ± 10.5 95.4 ± 10.0
				азилсарман + CTLD Azilsartan + CTLD	419	40/25	167.6 ± 7.0	95.7 ± 9.6
				олмесарман + HCTZ Olmesartan + HCTZ	418	80/25	168.2 ± 7.1	95.7 ± 9.2

Таблица 2. Резултати от оценката на качеството

Table 2. Quality assessment results

Проучване Study	Присъстрастия на подбор Selection bias	Дизайн на проучването Study design	Обърквачи фактори Confounders	Заслепяване Blinding	Метод за събиране на данни Data collection methods	Отпадания Withdrawals and drop-outs	Обща оценка Global rating
Benz et al., 1998	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	Силно / strong
Cushman et al., 2012	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	Силно / strong
Cushman et al., 2018	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	Силно / strong
Edes, 2009	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	Силно / strong
Fogari et al., 2010	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	Силно / strong
Kwon et al., 2013	умерено / moderate	силно / strong	силно / strong	умерено / moderate	силно / strong	силно / strong	Слабо / Weak
Lacourciere et al., 2001	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	Силно / strong
Lacourciere et al., 2005	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	умерено / moderate	Умерено / moderate
Lacourciere and Martin, 2002	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	умерено / moderate	Умерено / moderate
MacKay et al., 1996	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	Силно / strong
Makita et al., 2009	умерено / moderate	силно / strong	силно / strong	умерено / moderate	силно / strong	силно / strong	Слабо / Weak
Neutel et al., 2017	силно / strong	силно / strong	силно / strong	умерено / moderate	силно / strong	силно / strong	Умерено / moderate
Rhee et al., 2015	силно / strong	силно / strong	умерено / moderate	силно / strong	силно / strong	силно / strong	Умерено / moderate
Sachse et al., 2002	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	умерено / moderate	силно / strong	Умерено / moderate
Sica et al., 2012	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	силно / strong	Силно / strong



Фиг. 2. Ефекти върху САВ (2а: Forest plots за САВ ARB/HCTZ спрямо ARB; 2б: Forest plots за САВ ARB/CTLD срещу ARB/HCTZ)  
Fig. 2. Effects on SBP (2a: Forest plot for SBP ARB/HCTZ versus ARB; 2b: Forest plot for SBP ARB/CTLD vs ARB/HCTZ)

Открити са само три проучвания, които отчитат резултати относно промените в САВ за двете комбинации ARB/HCTZ и ARB/CTLD [32-34]. Трябва да се отбележи, че всички те са сравнително скорошни, което сочи за подновен интерес към потенциала на CTLD. Резултатите показват WMD от -6.30 mmHg (-7.30, -5.29) в полза на комбинацията, съдържаща CTLD (фиг. 2б). Стойностите I<sup>2</sup> и Q в този случай са маркер за хомогенност и съгласуваност на резултатите (фиг. 2б и фиг. 4б).

### Ефекти върху ДАН

Ефектът на ARB като монотерапия спрямо ARB/HCTZ върху ДАН е оценен въз основа на резултати от 11 проучвания [20-30]. Резултатите показват WMD от -3.67 (-4.15, -3.19) mmHg (фиг. 3а). Разликата е в полза на комбинацията ARB/HCTZ, но тя е статистически незначителна. Стойностите I<sup>2</sup> и Q в този случай са маркер за хомогенност и съгласуваност между резултатите (фиг. 3а и фиг. 4б).

Only three studies were found that report results concerning changes in SBP for the two combinations [32-34]. It should be noted that all of them are fairly recent, pointing out to a renewed interest in the potential of CTLD. Pooled results show a WMD of -6.30 mmHg (-7.30, -5.29) in favor of the combination containing CTLD (Figure 2b). I<sup>2</sup> and Q values in this case are a marker for homogeneity and coherence among results (Figure 2b and Figure 4c).

### Effects on DBP

Effect of ARB alone versus ARB/HCTZ on DBP was estimated on the basis of results from 11 studies [20-30]. Pooled results showed a WMD of -3.67 (-4.15, -3.19) mmHg (Figure 3a). The difference is in favor of the combination of ARB/HCTZ but it is statistically insignificant. I<sup>2</sup> and Q values in this case are a marker for homogeneity and coherence among results (Figure 3a and Figure 4b).



Същите три проучвания отчитат резултати относно ДАН, както за САН за гвете комбинации [32-34]. Обединената WMD в този случай е -3.57 mmHg (-4.17, 2.98) (фиг. 3б) с превес за комбинацията ARB/CTLD. Стойностите I<sup>2</sup> и Q в случая са маркер за хомогенност и съгласуваност между резултатите (фиг. 4г).

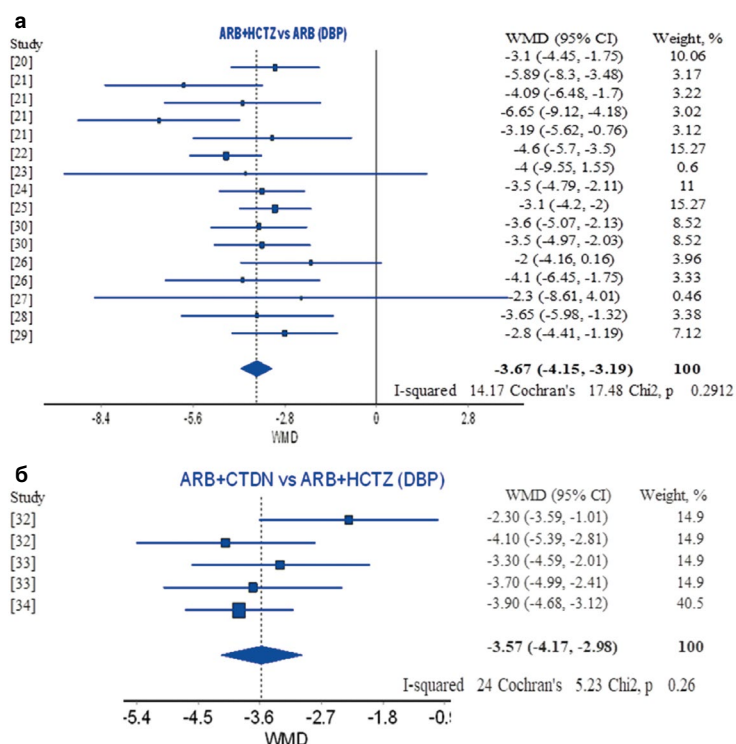
### Анализ на чувствителност

Резултатите от анализа на чувствителност във връзка със САН и ДАН за сравненията съответно ARB/HCTZ с ARB и ARB/CTLD спрямо ARB/HCTZ са представени в табл. 3. Когато всяко изследване е последователно изключено от анализа, обединената средна претеглена разлика за САН за сравнението ARB/HCTZ спрямо ARB е в диапазона от -7.23 до -6.59 mmHg, докато за ДАН за същото сравнение диапазонът е от -3.77 до -3.50 mmHg. Въпреки че проучванията имат различно тегло (фиг. 2 и фиг. 3), последващото изключване на всяко изследване не води до значителна промяна в резултатите. Липсата на съществени промени в WMD предполага последователност в откритията и е потвърждение на възможното превъзходство на комбинацията в сравнение с монотерапията.

Same three studies report results concerning DBP as for SBP for the two combinations [32-34]. Pooled WMD in this case is -3.57 mmHg (-4.17, 2.98) (Figure 3b) with prevalence for ARB/CTLD combination. I<sup>2</sup> and Q values in this case are a marker for homogeneity and coherence among results (Figure 4d).

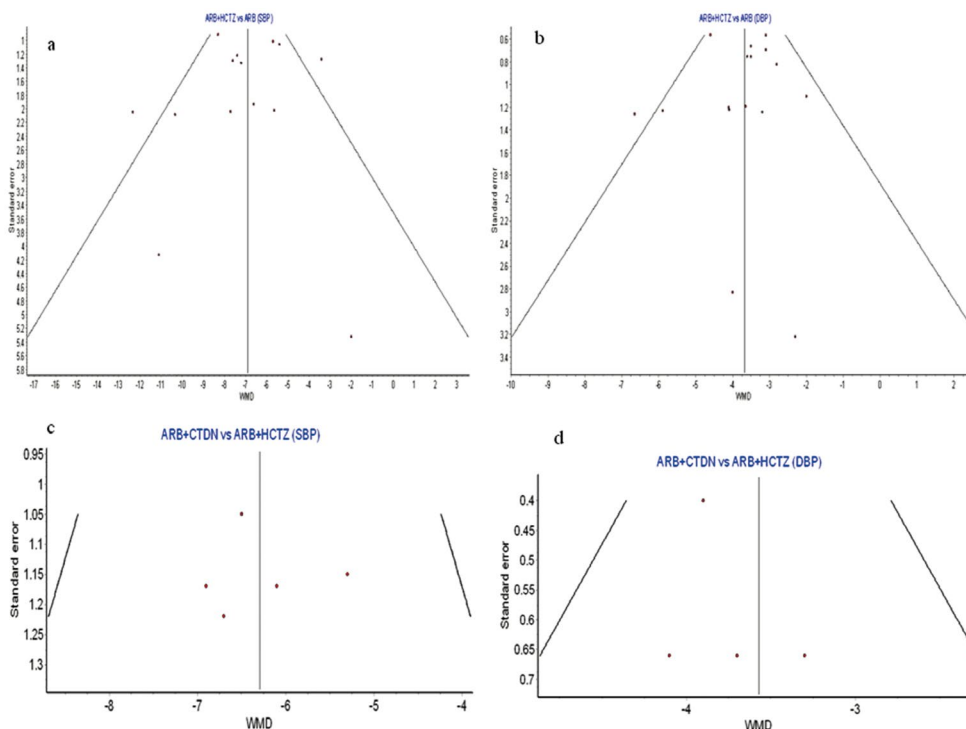
### Sensitivity analysis

Results from sensitivity analyses in relation to SBP and DBP for the comparisons ARB/HCTZ vs ARB and ARB/CTLD vs ARB/HCTZ respectively are presented in Table 3. When each study was subsequently excluded from the analysis, pooled WMD for SBP for the ARB/HCTZ vs ARB comparison was in the range -7.23 to -6.59 mmHg while for DBP for the same comparison the range was -3.77 to -3.50 mmHg. Although studies have varying weights (Figure 2 and Figure 3), the subsequent exclusion of each study does not lead to significant change in results. The lack of substantial changes in WMD suggests consistency in findings and is a tentative confirmation of the possible prevalence for the combination compared to the monotherapy.



Фиг. 3. Ефекти върху ДАН (3а: Forest plots за ДАН ARB/HCTZ спрямо ARB; 3б: Forest plots за ДАН ARB/CTLD срещу ARB/HCTZ)

Fig. 3. Effects on DBP (3a: Forest plot for DBP ARB/HCTZ versus ARB; 3b: Forest plot for DBP ARB/CTLD vs ARB/HCTZ)



**Фиг. 4.** Funnel plots (4a: Funnel plots за САН ARB/HCTZ срещу ARB; 4б: Funnel plots за ДАН ARB/HCTZ срещу ARB; 4в: Funnel plots за САН ARB/CTLD срещу ARB/HCTZ; 4г: Funnel plots за ДАН ARB/CTLD срещу ARB/HCTZ)

**Fig. 4.** Funnel plots (4a: Funnel plot for systolic blood pressure ARB/HCTZ versus ARB; 4b: Funnel plot for DBP ARB/HCTZ versus ARB; 4c: Funnel plot for SBP ARB/CTLD vs ARB/HCTZ; 4d: Funnel plot for DBP ARB/CTLD vs ARB/HCTZ)

Таблица 3. Анализ на чувствителността  
 Table 3. Sensitivity analysis SBP and DBP

Изключени проучвания Excluded study	САН ARB/HCTZ vs ARB / SBP ARB/HCTZ vs ARB				ДАН ARB/HCTZ vs ARB / DBP ARB/HCTZ vs ARB			
	Обегинена / Pooled WMD	Cochran Q	p	I <sup>2</sup>	Обегинена / Pooled WMD	Cochran Q	p	I <sup>2</sup>
Fogari et al. (2010) [20]	-7.11 (-8.40, -5.82)	23.65	0.0227	49.25	-3.73 (-4.25, -3.21)	16.72	0.2713	16.28
Benz et al. (1998) [21]	-6.77 (-7.95, -5.58)	23.06	0.0272	47.97	-3.60 (-4.03, -3.16)	14.11	0.4417	0.76
Benz et al. (1998) [21]	-6.93 (-8.20, -5.67)	25.52	0.0125	52.98	-3.65 (-4.17, -3.14)	17.35	0.2379	19.32
Benz et al. (1998) [21]	-6.69 (-7.73, -5.65)	18.59	0.0990	35.44	-3.58 (-4.01, -3.14)	11.70	0.6302	0.00
Benz et al. (1998) [21]	-6.86 (-8.11, -5.59)	25.75	0.0117	53.39	-3.68 (-4.19, -3.17)	17.32	0.2394	19.18
Edes (2009) [22]	-6.59 (-7.87, -5.31)	23.06	0.0272	47.97	-3.50 (-3.97, -3.03)	14.21	0.4342	1.48
Kwon et al. (2013) [23]	-6.91 (-8.12, -5.70)	25.07	0.0145	52.13	-3.67 (-4.17, -3.16)	17.46	0.2324	19.83
Lacourciere and Martin (2002) [24]	-6.83 (-8.17, -5.49)	25.72	0.0118	53.34	-3.69 (-4.23, -3.15)	17.40	0.2353	19.55
Lacourciere et al. (2001) [25]	-7.08 (-8.40, -5.67)	24.34	0.0183	50.69	-3.77 (-4.29, 3.25)	16.26	0.2978	13.90
Lacourciere et al. (2005) [26]	-6.86 (-8.19, -5.53)	25.86	0.0112	53.59	-3.67 (-4.21, -3.14)	17.47	0.2321	19.85
Lacourciere et al. (2005) [26]	-6.82 (-8.14, -5.50)	25.59	0.0123	53.10	-3.68 (-4.22, -3.15)	17.42	0.2344	19.64
MacKay et al. (1996) [30]	-	-	-	-	-3.74 (-4.20, -3.27)	15.08	0.3727	7.17
MacKay et al. (1996) [30]	-	-	-	-	-3.65 (-4.17, -3.14)	17.34	0.2384	19.27
Makita et al. (2009) [27]	-6.85 (-8.06, -5.64)	24.87	0.0155	51.74	-3.67 (-4.18, -3.17)	17.29	0.2408	19.05
Rhee et al. (2015) [28]	-6.90 (-8.18, -5.62)	25.89	0.0111	53.66	-3.67 (-4.18, -3.15)	17.48	0.2317	19.89
Sachse et al. (2002) [29]	-7.23 (-8.28, -6.18)	17.76	0.1233	32.42	-3.74 (-4.24, -3.23)	16.27	0.2973	13.94
	САН ARB/CTLD vs ARB/HCTZ				ДАН ARB/CTLD vs ARB/HCTZ			
Cushman et al. (2012) [32]	-6.54 (-7.67, -5.42)	0.25	0.9683	0.00	-3.80 (-4.34, -3.25)	0.87	0.8337	0.00
Cushman et al. (2012) [32]	-6.15 (-7.27, -5.03)	0.86	0.8345	0.00	-3.48 (-4.18, -2.78)	4.48	0.2137	33.10
Cushman et al. (2018) [33]	-6.34 (-7.46, -5.22)	1.16	0.7633	0.00	-3.62 (-4.38, -2.87)	5.03	0.1694	40.40
Cushman et al. (2018) [33]	-6.21 (-7.32, -5.10)	1.06	0.7870	0.00	-3.55 (-4.32, -2.78)	5.19	0.1584	42.20
Neutel et al. (1997) [34]	-6.23 (-7.39, -5.08)	1.14	0.7668	0.00	-3.35 (-4.11, -2.59)	4.11	0.2499	26.99

Обединената WMD за САН за сравнението ARB/CTLD спрямо ARB/HCTZ е в диапазона от -6.54 до -6.15 mmHg. За ДАН тези стойности са в границите от -3.80 до -3.35 mmHg. Проучванията имат сходни тегла (фиг. 4 и 5) и варирането в стойностите с последващо изключване на проучванията е много малко. Резултатите потвърждават превеса на комбинацията от ARB и CTLD.

## ОБСЪЖДАНЕ

Комбинацията от ARB и тиазидни диуретици е високоефективна за лечение на АХ и в същото време се понася добре [35, 36]. Тази комбинация може да бъде назначена като начална терапия (където е подходящо) или по-късно в хода на лечението. Най-често ARB се комбинира с HCTZ въпреки наличието на различни диуретици [36]. Последните проучвания сочат, че CTLD може да е подходяща, ако не и по-добра алтернатива на HCTZ [32-34, 37]. NICE насоки за диагностика и лечение на хипертония препоръчват ARB или ACEi като начален режим и съветват добавянето на тиазид-подобни диуретици като CTLD за разлика от хидрохлоротиазид [52].

Нашият анализ предполага, като мнозина преди нас [31, 38-43], че комбинацията от ARB и тиазиден диуретик е по-ефективна за контрола на САН и ДАН, отколкото използването на ARB или диуретик, самостоятелно. Възрастните пациенти с АХ обаче често имат и други съпътстващи заболявания, които изискват допълнителни лекарства. Полифармацията се свързва с повишен риск от нежелани събития (нараняване при падане, хипер- и хипокалемия, сърдечна недостатъчност и повишаване на АН), неправилно управление на полифармацията, лекарствени взаимодействия и повишени разходи [53].

Като се има предвид казаното до тук, целта трябва да бъде оптималният контрол на АН при пациенти с АХ. Въпреки че това не винаги може да бъде постигнато, резултатите от метаанализ, използващ данни от 147 рандомизирани клинични изпитвания, показват, че редуцирането на САН с 10 mmHg и на ДАН с 5 mmHg е свързано с намаление с 41% (33% до 48%) на риска от ин-

Pooled WMD for SBP for the ARB/CTLD vs ARB/HCTZ comparison is in the range -6.54 to -6.15 mmHg. For the DBP these values are in the range -3.80 to -3.35 mmHg. Studies have similar weights (Figures 4 and 5) and the variation in the values with subsequent exclusion of studies is very small. The results confirm the prevalence for the combination of ARB and CTLD.

## DISCUSSION

The combination of ARB and thiazide diuretics is highly effective for the treatment of AH and is well tolerated at the same time [35, 36]. This combination can be given as initial therapy (where appropriate) or later in the course of treatment. Most commonly the ARB is combined with HCTZ despite the existence of various diuretics [36]. Recent studies suggest that CTLD may be a suitable if not better alternative for HCTZ [32-34, 37]. NICE guidelines for the diagnosis and treatment of AH recommend ARB or ACEi as a starting regimen and advise the addition of thiazide-like diuretics as CTLD as opposed to HCTZ [52].

Our analysis suggests as many have before us [31, 38-43] that the combination of ARB and a thiazide diuretic is more effective for the control of SBP and DBP than the use of the ARB or diuretic alone. However, elderly patients with AH often have other comorbidities which require additional medications. Polypharmacy is associated with increased risk of adverse events (fall injury, hyperkalemia and hypokalemia, heart failure, and blood pressure exacerbation), polypharmacy mismanagement, drug-drug interaction, and increased costs [53].

Considering all said above, optimal control of BP in hypertensive patients should be the goal. Although that may not always be achievable, results of meta-analysis which used data from 147 randomized clinical trials showed that SBPe reduction of 10 mmHg systolic and DBP reduction of 5 mmHg was associated with a 41% (33% to 48%) reduction in stroke for all trials, with a 46% reduction (35-55%)

султ за всички проучвания, с 46% (35-55%) при първична профилактика, с 44% (21-44%) в рамките на вторична профилактика и с 35% (20-47%) в проучвания, включващи лица с анамнеза за исхемична болест на сърцето [54].

Интересът към CTLD е погновен наскоро. MRFIT е първото изпитание, което предполага превъзходство на CTLD. Резултатите от MRFIT показват, че замяната на HCTZ с CTLD може да доведе до по-ниска смъртност от сърдечни заболявания [44]. Dorsch и сътр. провеждат ретроспективен кохортен анализ на MRFIT и стигат до извода, че след период на проследяване от шест години сърдечно-съдовите събития са по-рядко срещани в групата на CTLD – с 21% по-малко, отколкото при HCTZ ( $p = 0.0016$ ) [45]. Тази оценка е потвърдена от мрежов метаанализ, според който CTLD е по-добър за предотвратяване на сърдечно-съдови събития при пациенти с хипертония, намалявайки ги с 21% [10]. Има няколко проучвания, изследващи ефекта на CTLD и HCTZ върху АН. По-голямо понижаване на САН е регистрирано в едно малко рандомизирано, заслепено, кръстосано проучване, сравняващо CTLD 12,5 mg/ден (титрирано до 25 mg/ден) и HCTZ 25 mg/ден (титрирано до 50 mg/ден) [47] и в двойнослепо, рандомизирано, паралелно, сравнително, многоцентрово изпитване [48]. Метаанализ, сравняващ отговора на дозата на HCTZ, CTLD и бендрофлуметиазид върху АН, прогнозира, че редукция на САН с 10 mmHg може да бъде постигната съответно с 1.4, 8.6 и 26.4 mg бендрофлуметиазид, CTLD и HCTZ [49].

Съществуват редица ограничения, присъщи на анализа. На първо място, висококачествените проучвания, изследващи ефикасността на CTLD, комбиниран с ARB, са оскъдни. Второ, ние оценихме ефектите на HCTZ и CTLD, използвайки данни за комбинирани дози. Почти всички изследвания, включени в нашия статистически анализ, бяха проведени сравнително наскоро. Някои разлики в критериите за включване и изключване, начинът на измерване на АН, които биха могли да допринесат за различна степен на хетерогенност в проучванията, бяха избегнати чрез анализ на чувствителността.

in primary prevention trials, 44% (21-44%) in secondary prevention trials, and 35% (20-47%) in trials including subjects with a history of coronary artery disease [54].

Interest in CTLD was renewed lately. MRFIT is the first trial to suggest superiority of CTLD. Results from MRFIT show that replacement of HCTZ with CTLD might lead to lower cardiovascular disease mortality [44]. Dorsch et al conducted a retrospective cohort analysis of MRFIT and concluded that after a follow-up period of six years cardiovascular events were less frequent in the CTLD group – 21% lower than with HCTZ ( $p = 0.0016$ ) [45]. This estimation was confirmed by a network meta-analysis which declared that CTLD was better for preventing cardiovascular events in patients with hypertension reducing them by 21% [10]. There are several studies investigating the effect of CTLD and HCTZ on BP. Greater reduction in SBP was recorded in a small randomized, single-blinded, crossover study comparing CTLD 12.5 mg/day (force-titrated to 25 mg/day) and HCTZ 25 mg/day (force-titrated to 50 mg/day) [47] and in a double-blind, double-dummy, randomized, parallel group, comparative, multicentric trial [48]. A meta-analysis comparing the dose response of HCTZ, CTLD, and bendroflumethiazide on BP predicted that reduction of 10 mmHg of SBP could be achieved by 1.4, 8.6, and 26.4 mg of bendroflumethiazide, CTLD and HCTZ, respectively [49].

There is a number of limitations intrinsic to the analysis. First of all, high quality trials investigating the efficacy of CTLD combined with ARB are scarce. Secondly, we have evaluated the effects of HCTZ and CTLD using data for combined doses. Almost all studies included in our statistical analysis were conducted relatively recently. Some differences in the inclusion and exclusion criteria, the way of measuring BP that could contribute to a different rate of heterogeneity in the studies were avoided by sensitivity analysis.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинацията на ARB с диуретик е широко прилаган метод за лечение на АХ, препоръчван като първа линия на лечение. Най-често използваният диуретик изглежда е HCTZ. Нашият анализ предполага, че CTLD трябва да се разглежда като ценна алтернатива на HCTZ и възможност за прилагане във фиксирани дозови комбинации с ARB поради неговия превес в контрола на АН в сравнение с HCTZ.

## CONCLUSION

The combination of an ARB with a diuretic is a widely used method for treating AH as a first line of treatment. The most commonly used diuretic seems to be HCTZ. Our analysis suggests that CTLD should be considered as a valuable alternative for HCTZ and an option for fixed dose combinations with an ARB due to its advantages in BP control when compared to HCTZ.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCE

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
2. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013; World Health Organization;2013; World Health Organization, Geneva.
3. Petrov A, Gatchev E, Kalinov K, Filipova E, Uzunova K, Vekov Y. Comparative bioavailability of a newly developed irbesartan 300 mg containing preparation. *Hospital Pharmacology*. 2018; 5(2):638-646.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003 Dec;42(6):1206-52.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-2997.
7. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:2534-2544.
8. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041-1046.
9. Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:426-432.
10. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012;59:1110-1117.
11. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999 Feb; 17 (2): 151-83.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3007-3008. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
13. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183.
14. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1969-1978.
15. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520.



16. Weir MR, Bakris GL. Combination therapy with renin-angiotensin-aldosterone receptor blockers for hypertension: how far have we come? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Feb;10(2):146-52.
17. Sood N, Reinhart KM, Baker WL. Combination therapy for the management of hypertension: a review of the evidence. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:885-894.
18. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group, Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031.
19. Mimran A, Weir MR. Angiotensin-receptor blockers and diuretics-advantages of combination. *Blood Press*. 2005;14(1):6-11.
20. Fogari R, Taddei S, Holm-Bentzen M et al. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil 40 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg combination therapy versus olmesartan medoxomil 40 mg monotherapy in patients with moderate to severe hypertension: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre, mult. *Clin. Drug Investig*. 2010;30(9):581-597. doi:10.2165/11536710-000000000-00000.
21. Benz JR, Black HR, Graff A et al. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *J Hum Hypertens*. 1998;12(12):861-866. doi:10.1038/sj.jhh.1000718.
22. Edes I, Group MS. Combination therapy with candesartan cilexetil 32 mg and hydrochlorothiazide 25 mg provides the full additive antihypertensive effect of the components: A randomized, double-blind, parallel-group study in primary care. *Clin. Drug Investig*. 2009;29(5):293-304.
23. Kwon BJ, Jang SW, Choi KY et al. Comparison of the efficacy between hydrochlorothiazide and chlorthalidone on central aortic pressure when added on to candesartan in treatment-naïve patients of hypertension. *Hypertens. Res*. 2013;36(1):79-84. doi:10.1038/hr.2012.143.
24. Lacourciere Y, Martin K. Comparison of a fixed-dose combination of 40 mg telmisartan plus 12.5 mg hydrochlorothiazide with 40 mg telmisartan in the control of mild to moderate hypertension. *Am J Ther*. 2002;9(2):111-117.
25. Lacourcière Y, Tytus R, O'Keefe D et al. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of telmisartan plus hydrochlorothiazide in patients uncontrolled with telmisartan monotherapy. *J. Hum. Hypertens*. 2001;15(11):763-770. doi:10.1038/sj.jhh.1001267.
26. Lacourcière Y, Poirier L, Hebert D et al. Antihypertensive Efficacy and Tolerability of Two Fixed- Dose Combinations of Valsartan and Hydrochlorothiazide Compared with Valsartan Monotherapy in Patients with Stage 2 or 3 Systolic Hypertension: An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group T. *Clin. Ther*. 2005;27(7):1013-1021.
27. Makita S, Abiko A, Naganuma Y et al. Efficacy of low-dose hydrochlorothiazide in combination with telmisartan on early morning blood pressure in uncontrolled hypertensive patients. *Clin. Exp. Hypertens*. 2009;31(2):105-115. doi:10.1080/10641960802621259.
28. Rhee MY, Baek SH, Kim W et al. Efficacy of fimasartan/hydrochlorothiazide combination in hypertensive patients inadequately controlled by fimasartan monotherapy. *Drug Des. Devel. Ther*. 2015;9:2847-2854. doi:10.2147/DDDT.S82098.
29. Sachse A, Verboom CN, Jäger B. Efficacy of eprosartan in combination with HCTZ in patients with essential hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2002;16(3):169-176. doi:10.1038/sj.jhh.1001317.
30. Mackay JH, Arcuri KE, Goldberg AI et al. Losartan and Low-Dose Hydrochlorothiazide in Patients With Essential Hypertension. *Arch Intern Med*. 1996;156:278-285.
31. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood Pressure-Lowering Efficacy of the Fixed-Dose Combination of Azilsartan Medoxomil and Chlorthalidone: A Factorial Study. *J. Clin. Hypertens*. 2012;14(5):284-292. doi:10.1111/j.1751-7176.2012.00616.x.
32. Cushman WC, Bakris GL, White WB et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):310-318. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284.
33. Cushman WC, Bakris GL, White WB et al. A randomized titrate-To-Target study comparing fixed-dose combinations of azilsartanmedoxomil and chlorthalidone with olmesartan and hydrochlorothiazide in stage-2 systolic hypertension. *J. Hypertens*. 2018;36(4):947-956. doi:10.1097/HJH.0000000000001647.
34. Neutel JM, Cushman WC, Lloyd E et al. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. *J. Clin. Hypertens*. 2017;19(9):874-883. doi:10.1111/jch.13009.

35. Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. *Congest Heart Fail.* 2003;9:324-332.
36. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin receptor blockers: pharmacology, efficacy, and safety. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011 Sep;13(9):677-86. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00518.x. Epub 2011 Jul 27.
37. Cushman WC, Bakris GL, White WB et al. Efficacy and safety of Azilsartan medoximil/chlorthalidone vs olmesartan/HCTZ combinations in stage 2 systolic hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(Suppl 1):PO-162.
38. Chrysant SG, Chrysant GS. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil alone and in combination with hydrochlorothiazide. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Mar;5(3):657-67.
39. Chrysant SG. Fixed combination therapy of hypertension: focus on valsartan/hydrochlorothiazide combination (Diovan/HCT). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003 Sep;1(3):335-43.
40. Lacourcière Y. A new fixed-dose combination for added blood pressure control: telmisartan plus hydrochlorothiazide. *J Int Med Res.* 2002 Jul-Aug;30(4):366-79.
41. Maillard M, Burnier M. Telmisartan/hydrochlorothiazide: a new fixed dose combination. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005 May;3(3):375-86.
42. Melian EB, Jarvis B. Candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide combination: a review of its use in hypertension. *Drugs.* 2002;62(5):787-816.
43. Ram CV. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers in combination with hydrochlorothiazide: a review of the factorial-design studies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004 Oct;6(10):569-77.
44. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the multiple risk factor intervention trial. *Circulation* 1990; 82(5): 1616-28.
45. Dorsch M, Gillespie B, Erikson S. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011;57:689-94.
46. Dhalla IA, Gomes T, Yao Z et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:447-55.
47. Ernst M, Carter B, Goerd C. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
48. Pareek AK, Messerli FH, Chandurkar NB et al. Efficacy of lowdose chlorthalidone and hydrochlorothiazide as assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *JACC* 2016;67(4):379-89.
49. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012;59:1104-9.
50. Dineva S, Uzunova K, Pavlova V, Filipova E, Kalinov K, Vekov T. Comparative efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide-meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2019;33(11):766-774. doi:10.1038/s41371-019-0255-2.
51. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557.
52. National Guideline Centre (UK). Hypertension in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 Aug. PMID: 31577399.
53. Mukete BN, Ferdinand KC. Polypharmacy in Older Adults With Hypertension: A Comprehensive Review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016 Jan;18(1):10-8. doi: 10.1111/jch.12624. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26215211.
54. Gaciong Z, Siński M, Lewandowski J. Blood pressure control and primary prevention of stroke: summary of the recent clinical trial data and meta-analyses. *Curr Hypertens Rep.* 2013 Dec;15(6):559-74. doi: 10.1007/s11906-013-0401-0. PMID: 24158454; PMCID: PMC3838588.

☒ *Автор за кореспонденция:*  
Елена Филипова  
Чайкафарма Висококачествените Лекарства АД  
Научен отдел  
бул. Г. М. Димитров 1  
1172 София, България  
тел: +359 2 9603 561  
факс: +3592 9603 703  
e-mail: e.filipova.hq@tchaikapharma.com

☒ *Author for correspondence:*  
Elena Filipova  
Tchaikapharma High Quality Medicines, Inc., Science  
Department  
1 G.M. Dimitrov Blvd  
1172 Sofia, Bulgaria  
Tel: +359 2 9603 561  
Fax: +3592 9603 703  
e-mail: e.filipova.hq@tchaikapharma.com

## РАННИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ, ПРЕЖИВЯЛ ОСТЪР МИОКАРДЕН ИНФАРКТ С КАРДИОГЕНЕН ШОК, ЕПИЗОДИ НА КАМЕРНО МЪЖДЕНЕ – КЛИНИЧНА СМЪРТ И НЕКОЛКОКРАТНО ПРИЛОЖЕНА КАРДИОПУЛМОНАЛНА РЕСУСЦИТАЦИЯ

**А. Мишева<sup>1</sup>, Т. Веков<sup>2</sup>, Б. Юсеинова<sup>1</sup>, М. Цветкова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Специализирана болница за активно лечение по кардиология – Велико Търново, България

<sup>2</sup>Факултет по фармация, Медицински университет – Плевен, България

**Резюме.** В статията се дискутират резултатите от изследвани и доказани рано настъпили когнитивни нарушения в паметта, вниманието, интелекта, мисленето и визуално-конструктивния праксис при пациент, преживял остър миокарден инфаркт (ОМИ) и сърдечен арест (СА). Резултатите съвпадат с доказаните от редица световни проучвания промени в когнитивните процеси.

**Ключови думи:** когнитивни нарушения, памет, внимание, мислене, интелект, остър миокарден инфаркт, кардиогенен шок, сърдечен арест.

## EARLY COGNITIVE IMPAIRMENT IN A PATIENT SURVIVING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, WITH CARIOGENIC SHOCK, EPISODES OF VENTRICULAR FIBRILLATION, CLINICAL DEATH, AND SEVERAL APPLICATIONS OF CARDIOPULMONARY RESUSCITATION

**A. Misheva<sup>1</sup>, T. Vekov<sup>2</sup>, B. Yuseinova<sup>1</sup>, M. Tsvetkova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Cardiology Hospital – Veliko Turnovo, Bulgaria

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven, Bulgaria

**Abstract.** The article discusses the results of researched and proven early cognitive impairment of memory, attention, intelligence, thinking, and the visual-constructive praxis in a patient who survived acute myocardial infarction (AMI) and cardiac arrest (CA). Our results coincide with the changes in cognitive processes that have been reported in several global studies.

**Key words:** cognitive impairment, memory, attention, thinking, intellect, acute myocardial infarction, cardiogenic shock, cardiac arrest

### Увод

Когнитивните нарушения (КН) стават все по-голям социален проблем. Според доклад на СЗО те са значима част от болестността в съвременния свят [16].

През последните години е актуална нова концепция за възникване на КН, според която ролята на сърдечно-съдовите рискови фактори (ССРФ) излиза на преден план. Подкрепящо в тази посока

### INTRODUCTION

Cognitive impairments (CI) are increasingly becoming an important social issue. According to a WHO report, they account for a considerable share of morbidity today [16].

During the last years, a new concept regarding the onset of CI has emerged, according to which the role of cardiovascular risk factors (CVRF) has come to the fore. A study carried out on a group of patients

е проучване при група пациенти със ССРФ, в което се доказва, че ССРФ са с водеща роля и при КН. Като взема предвид профилактичната насоченост относно социалнозначимите заболявания съвременната медицина акцентира върху ранното откриване на КН и в кардиологичната практика, тъй като деменцията е късен и крайно инвалидиращ етап от тяхното развитие [17].

**Когниция** (според речника по психология) означава познавателен акт, в процеса на който човек придобива, организира или структурира и ползва знание; система от смислово-съдържателни компоненти на психиката в противоположност на емоционално-афективните ѝ компоненти [4].

**Когнитивните** нарушения са нарушения в познавателните способности и процеси на човешкото съзнание. Те включват дисфункции, свързани с паметта и възможността за изучаване, нарушения на вниманието, мисленето, езика, възприятието, въображението, способността за планиране и вземане на решения и др. Клиничната смърт се отъждествява със **сърдечен арест** [15, 38].

В България са оскъдни данните, свързани с диагностика и докладване на нивото на когнитивните процеси при пациенти със сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) след остър стадий и възникнали тежки хемодинамични усложнения. Според Американската кардиологична асоциация данните, свързани с преживяемостта на пациенти със сърдечен арест (СА) и приложена кардиопулмонална ресусцитация (КПР), показват, че оцелелите за 2014 г. са близо 45% [39].

Проучване, проведено във Великобритания през 2000 г., докладва, че 1/3 от пациентите, преживели СА имат проблеми с паметта, вероятно свързана с увреда на хипокампуса [24].

Според научна статия, публикувана в NCBI (Национален център за биотехнологии), в Полша през 2014 г. е проведено проучване за наличие на когнитивен дефицит при оцелелите след клинична смърт. При 100% от изследваните на 3-тия ден след инцидента се установяват дефицит на вниманието, нарушения в работната памет и ексекутивните функции, в пространствено-визуалните способности и в словесно-логическото мислене. При 77% от изследваните

with cardiovascular risk factors has also proved that these factors play a significant role in the occurrence of CI. Modern medicine aims to prevent socially relevant disease and lays the stress on CI in cardiological practice since dementia is a late and highly disabling stage of CI [17].

**Cognition**, as defined in a dictionary of psychology, refers to activities in which a person gains, organises or structures and uses knowledge, a system of meaning-and-content components of the psyche, as opposed to its emotional-affective components [4].

**Cognitive impairments** imply disturbance of the cognitive abilities and processes of human consciousness. They encompass dysfunctions related to memory and learning, attention, thinking, language, perception, imagination, the capacity to plan, and decision-making, among others. Clinical death is identified with **cardiac arrest** [15, 38].

Data related to diagnosing and reporting the level of cognitive functioning in patients with cardiovascular diseases (CVD) after an acute stage and severe haemodynamic complications are scarce in Bulgaria. According to the American Heart Association, the data on survival rate in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation (CPR) suggest that survivors account for nearly 45% of the cases in 2014 [39].

A study conducted in Great Britain in 2000 reported that one-third of the patients surviving CA have problems with memory, probably resulting from hippocampal reductions [24].

Another study on the cognitive deficit in survivors of clinical death was carried in Poland in 2014. On the third day after the incident, attention deficit, impairment of the working memory and executive functions, spatial-visual capabilities, and verbal and logical thinking were established in 100% of the patients tested. In 77% of them, these changes were established after three months, in 57% – after six months, and in 57%, the changes persisted one year after the incident [33]. A study in the Czech

тези промени се наблюдават и след 3 месеца, при 57% – след 6 месеца, и при 57% персисти- рат и след 1-вата година от инцидента [33]. В друго изследване в Чехия от 2017 г., включващо 113 лица – 62-ма пациенти, преживели клинична смърт, са съпоставени с 51 здрави контроли, съ- ответстващи им по демографски характерис- тики и ниво на интелект, анализът е показал, че пациентите със сърдечен арест имат понижено ниво на когнитивни резултати [23]. В Швеция през 2018 г. е проведено дългосрочно ретроспек- тивно кръстосано изследване с въпросници по пощата, изпратени по домовете на пациенти 3 месеца след преживян сърдечен арест. Изслед- ването доказва, че 1/3 от изследваните лица имат дългосрочен неврологичен дефицит, като проблемите с паметта, вниманието и с ексеку- тивните функции се срещат най-често [36].

Тези данни доказват, че когнитивните наруше- ния са често срещани сред преживелите клинична смърт. Оскъдни са обаче данните за патологични- те мозъчни изменения, доказани чрез високотех- нологични образни изследвания, при оцелелите с доказан когнитивен дефицит. Публикувано е про- учване, разкриващо връзката между измененията в кортикалната структура на мозъка и когнитив- ните показатели. 13 оцелели 3 месеца след сърде- чен арест и 19 здрави контроли са подложени на магнитнорезонансна томография (ЯМР) и невро- психологични тестове, количествено определящи паметта, фината моторика и вниманието, и ексеку- тивните функции. В сравнение с контролите при оцелелите са установени значително намале- на памет и фина моторна координация и значител- но по-тънка кора във фронталния, париеталния и долния темпорален кортекс и участъци от левия окципитален и темпорален лоб. Тънките участъ- ци на кората се свързват с понижена производи- телност на паметта при оцелелите в сравнение с тази на контролите [32].

Данни за ранни КН са налични предимно за пациенти с неврологични заболявания [3, 10, 13, 14] и при практически всяка група психични раз- стройства [1, 12, 27].

Почти всички автори са единодушни, че КН до- принасят най-много за непълноценното възстано- вяване и функциониране, и по тази причина трябва

Republic in 2017, on 113 individuals: 62 were pa- tients who had experienced clinical death and 51 healthy controls, matched by demographic charac- teristics and intellectual level. The analysis showed that the patients had a lower level of cognition [23]. A long-term retrospective and cross investigation via mail included patients with CA discharged from hospital was made in Sweden in 2018. The study showed that one-third of those tested had a long- term neurological deficit, and problems with mem- ory, attention, and executive functions prevailed three months after the CA [36].

These data show that cognitive impairment is common among individuals who experienced clinical death. However, the data on pathological changes in the brain proven by high-tech imaging tests in survi- vors with a proven cognitive deficit are scarce. There is a study, proving the connection between the chang- es in the cortical structure of the brain and the cog- nitive performance indicators. Thirteen survivors three months after CA and 19 healthy controls underwent magnetic resonance imaging (MRI) and neurological tests, quantifying memory, fine motor skills, attention, and executive functions. Compared with the controls, the survivors' memory and fine motor coordination were considerably reduced. The cortex was thinner in the frontal, parietal, and lower temporal cortex and areas of the left occipital and temporal lobe. The low- er memory performance in survivors was attributed to the thin areas of the cortex [32].

Data on early CI are available mainly for patients with neurological diseases [3, 10, 13, 14] and in virtu- ally any group of mental disorders [1, 12, 27].

Almost all authors agree that CI contributes most- ly to inadequate recovery and functioning, and should be therefore actively sought. The earliest possible de- tection provides an opportunity to impact on a late disabling impairment – dementia.

The study aimed to prove whether changes oc- cur in the cognitive processes in a patient with acute myocardial infarction, cardiogenic shock and a cardi- ac arrest, and CPR.



активно да бъдат търсени. Възможно най-ранното им откриване е шанс за повлияване на късното инвалидизиращо нарушение – геменция.

**Целта** на изследването е да се докаже има ли промяна в когнитивните процеси при пациент, преживял остър миокарден инфаркт, кардиогенен шок и сърдечен арест, и приложена КПР.

## МЕТОДОЛОГИЯ

Изследването се провежда по типа на case study по време на лечението на пациента А. И. С. в СБАЛК Велико Търново (18.11.2019–29.11.2019 г.) чрез наблюдение; психологична експлорация и тестване с когнитивни методики на ден 7, 8, 9, 10, 11 и 12 от деня, в който пациентът е бил контактен. Използвани са данни и от медицинската документация, съпътстваща лечението.

Пациентът попълни информирано съгласие за участие в изследване.

### Тестова батерия:

1. **Тест за интелект на Raven** – задачите от теста (прогресивни матрици) моделират различни видове логични отношения и пространствено-конструктивно и аналитично мислене [9].

2. **Тест за интелигентност на Векслер** – изпълнителска скала с подскала „Допълване на картини“ – измерва зрителна перцепция и конструктивни способности, тъй като водещи са наблюдателността, вниманието и зрителната памет, както и подскала „Подреждане на картини“, където изследваното лице трябва да схване смисъла на действието и сукцесивната връзка между отделните му етапи. Анализира се логическото мислене [7].

3. **Тест за памет** – „10-те гуми на Луря“ – изследва процеса на заучаването, включващ процесите на фиксация (запомняне), на репродукция (възпроизвеждане) и на ретенция (задържане). Данните могат да бъдат представени графично с т.нар. „крива на запамятаването“, от чиито вид се правят изводи за особеностите на процеса на заучаване или запамятаване [11].

4. **Установяване на запасите на паметта** – рязкото намаляване на запасите от знания се свързва с възникване на деструктивни мозъчни

## METHODOLOGY

This study was carried out during the treatment of a patient in the Veliko Turnovo Hospital between 18.11.2019 and 29.11.2019. The study included observation, psychological exploration, and testing by cognitive methods on days 7, 8, 9, 10, 11, and 12 after the day on which the patient was responsive. Data from the medical records on the treatment were also used. The patient filled in an informed consent form to participate in a study.

### Test battery:

1. **Raven's intelligence test.** The tasks of the test (progressive matrices) model various types of logical relationships and spatial-constructive and analytical thinking [9].

2. **Wechsler Intelligence Test.** The performance scale with a „Picture Completion“ subscale measures visual perception and constructive abilities, since the power of observation, attention, and visual memory are of crucial importance. The „Picture Arranging“ subscale makes the person tested grasp the meaning of one activity and the successive link between its stages. It analyses logical thinking [7].

3. **Luria's ten-word memory test** was applied to study the process of learning, including the processes of fixation (memorizing), reproduction, and retention. The data can be presented graphically with the so-called „forgetting curve“, which allowed us to draw conclusions about the features of the learning process and memorization and establishing memory stores [11].

4. **Memory store establishment.** The sharp decline in knowledge stores is associated with the emergence of destructive brain processes and a sure sign of organic brain impairment. The stores are studied by a conversation, targeting orientation of one's personality, place, time and social relationships, arithmetic problems – multiplication, addition, and subtraction; school knowledge – geography, history, social sciences, and general life knowledge [8].

процеси и е сигурен белег за органично мозъчно разстройство. Изследва се с насочен разговор за ориентация за собствена личност, място, време и социални отношения; аритметични задачи – умножение, събиране и изваждане; училищни познания – география, история, обществени науки; общи житейски познания [8].

5. **Тест „Четвъртият е излишен“** – изследва мисленето – аналитико-синтезната дейност и възможността за обобщение. По-малкият обем на задачата позволява фактическо отделяне на изследването на абстрактните възможности от влиянието на намалената работоспособност, респективно – обема и устойчивостта на вниманието [6].

6. **Clock-Drawing test** – тестът за рисуване на часовник е бърз скринингов метод за ранно откриване на когнитивно увреждане или деменция. Изследва визуално-конструктивни умения. Голям брой изследвания подкрепят използването му [18]. Част е от друг мощен метод за изследване на ранни когнитивни нарушения – MoCa [25, 30, 34].

7. **Метод на „Простите аналогии“** – изследва мисленето. Предназначен е за разбиране на логичните връзки и отношенията между понятията [5].

8. **Таблицы на Schulte** – методът изследва устойчивостта, превключваемостта на вниманието и скоростта на ориентируващо-търсещите очни движения [2].

## РЕЗУЛТАТИ

### I. От медицинската документация

1. Пациентът (А.И.С.) на 51 години, без придружаващи заболявания или предшестваща терапия, постъпва за първи път в Клиниката на 18.11.2019 г., с клинични, ЕКГ, лабораторни и ехокардиографски данни за остър обширен преден миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента. Поради камерно мъждене неколккратно е дефибрилиран, след което при развитие на кардиогенен шок е включен на катехоламинова инфузия и интубиран. Двукратно е с епизоди на клинична смърт, наложени извършване на КПР в пълен обем. При хоспитализацията в СБАЛК – Търново, е в тежко общо

5. **The „Fourth is Superfluous“ test** studies thinking: analysis-synthesis activity and the ability to generalise. The smaller assignment scope allows for actual separation of the study of the abstract capabilities from the impact of the reduced efficiency, respectively, the amount and attention sustainability [6].

6. **The Clock Drawing Test** is a quick screening method for early detection of cognitive impairment and dementia. It studies visual-constructive skills. A large number of studies support its use [18]. It is part of another powerful method for studying early CI – MoCa [25, 30, 34].

7. **The „Simple Analogies“ method** studies thinking. It is designed to help understand the logical relationships and the relationships between concepts [5].

8. **Schulte's table** studies the stability, the ability to switch attention, and eye movements speed for orientation and searching [2].

## RESULTS

### I. From the medical records:

1. Patient (A.I.S.), 51-year-old, without previous medical history or medical therapy, is admitted for the first time on November 18, 2019 in our clinic, with clinical, ECG, laboratory and echocardiographic data for acute, large, anterior myocardial infarction with ST segment elevation. He was repeatedly defibrillated due to episodes of ventricular fibrillation. He was intubated because of cardiogenic shock. On admission, the patient lapsed into clinical death, and the severe overall condition persisted: he was unresponsive, with BP below 80 mmHg, and barely perceptible peripheral pulse.

The patient was immediately sent to the angiographic room, where a selective coronary angiography was performed. The result was single vessel coronary artery disease with a recanalized occlusion of left anterior descending (LAD) coronary artery, with residual thrombosis from the ostium. A primary percutaneous coronary intervention (pPCI) was performed, with thromb-aspiration, GPIIb/IIIa-inhibitor infusion and drug-eluting stent implantation.

2. Unresponsiveness was seen on November 18, at 4:15 pm; 7:40 pm and 11:00 pm, and on November 19 at 0:40 am.

състояние, неконтактен, с артериално налягане 80/40 mmHg и трудно головим пулс.

Пациентът е вкаран по спешност в ангиографска зала за провеждане на селективна коронарна ангиография. Установява се егноклонова коронарна болест с реканализирана оклузия на лявата предна десцендентна артерия (LAD) с резидуални тромби от остиума. Проведена е първична перкутанна коронарна интервенция (рPCI), тромб-аспирация, инфузия на GPIIb/IIIa инхибитор и имплантация на медукамент-излъчващ стент (DES).

2. В листа История на заболяването (ИЗ) е записано, че състоянието **неконтактен** персистира на 18.11 в 16:15 ч.; в 19:40 ч. и в 23:00 ч.; и на 19.11 в 0:40 ч.

3. **Заклучението на консултирания пациента невролог** (проведено на 19.11.2019 г.) е, че пациентът е контактен и говори; дъжи в ограничен обем десни крайници; има положителен вгясно рефлекс на Бабински.

4. **От проведената на 20.11.2019 г. компютърна томография** (КТ) на главния мозък е установена нормална архитектура на мозъчните и стволите структури, без данни за хипогенни огнища, суспектни за исхемични зони. Целта на проведеното изследване е да се изключи наличието на исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) в бачейна на дясна средна мозъчна артерия (БДСМА).

## II. От психологичното наблюдението

1. **Проведеното психологично наблюдение** показва, че става въпрос за мъж на видима възраст, отговаряща на действителната, чист и спретнат, с боядисана коса (издава суетност). Полуориентиран за собствена личност – назовава името си, като се замисля за презимето и фамилията, но спестява годините си (казва, че е на 50; а реално са 51 навършени – може да се дължи и на суетност и желание да изглежда по-млад; точно назовава рождената си дата). При работа с методиките изразява готовност за работа, като показва бърз темп в самото начало, но лесно се изморява и забавя отговорите. Изразява съмнение в правилността на отговорите си, ядосва се и показва негодувание от несправянето си. Не изявява желание за прекъсване (сътрудничи).

3. Consultation with a **neurologist** on November 19 showed that the patient was able to communicate and speak. The volume of movement of the right limbs was limited. Babinski sign was positive on the right.

4. A CT scan was performed on November 20, 2019) to rule out an ischaemic brain stroke (IBS) in the right middle cerebral artery territory (RMCAT). The scan revealed normal architectonics of the brain and stem structures and no data about hypodense foci suspected for ischaemic areas.

## II. Psychological observation

1. **The psychological observation** found the apparent age of the patient corresponded to the actual one. He was clean and tidy, with dyed hair suggesting vanity. He was half-oriented for his personality, said his first name, but paused before saying his surname. He hid his age, though he announced his birth date correctly. He said he was 50 instead of 51 that could be attributed to vanity or a desire to look younger.

Further testing showed he was ready to work, showing a fast pace in the beginning, but tired quickly and slowed down answering. He had doubts about the correctness of his answers, got angry, and resented his inability to cope. He was cooperative throughout the testing.

2. **In the course of the psychological exploration**, he said that on November 18, he went to the city centre to have coffee, then returned home and felt acute chest pain. He phoned a friend and told him he was dying. He could not remember what happened to him later. His next memories were from the hospital. He reported regaining consciousness (documented by the neurological consultation) when his relatives and medical staff told him what had happened. He said he had had no health problems before the incident.

3. **The intelligence test (Raven's progressive matrices)** revealed (IQ63) pathological values. The patient worked quickly in slots A and B, and showed elementary thinking, without taking into account only

2. В хода на психологичната експлорация споделя, че през геня (18.11.2019 г.) е ходил в „центъра на кафе“, след това се е прибрал и вкъщи му е станало много тежко – *Имах силна болка в гърдите*. Обадил се по телефона на приятел – *Казал ми, че умирам*. След това няма спомен за случилото се с него – *Нищо не помня*. Следващите му спомени са в болницата: *Тук дойдох в съзнание* (на 19.11.2019 г., описано в неврологичен консулт), където близки и персонал са му разказали какво се е случило с него. Споделя още, че го момента на тази хоспитализация не е боледувал.

3. **Тестът за интелект (прогресивни матрици на Raven)** обективизира патологични стойности на IQ (63). А. работи бързо в слотове „А“ и „В“; показва елементарно мислене, като не съобразява или отчита само един признак. В слот „С“ видимо забавя темпото, търси еднaквост във фигурите, опитва се да смята –  $3 \times 3 = 6$ ; забравя инструкцията: – *Аз какво да правя сега?* ... почесва се, появява се нервност и съмнение дали се справя добре.

4. От **места за изследване на паметта „10-те гуми“** А. показва добра „успеваемост за ретенция“ – средно ниво на нормата. Другите две изследвани величини – „успеваемост за фиксация“ и „успеваемост за репродукция“ се обективизират 1 степен под нормата. Получената ниската крива свидетелства за отслабени **мнестични възможности**. Кривата е **астеничен тип**, характеризираща изтощаемост на активното внимание. Максимално възпроизведените гуми са 6 от 10, с най-висок брой в трети ред на прочитане. Възпроизвеждането на гумите показва характерни особености, както при пациенти след разстройства на съзнанието.

5. При насочения разговор за **установяване на запасите от паметта** е установено, че болният е полуориентиран за собствена личност (назовава името си, като се замисля за презимето и фамилията, но спестява годините си – казва, че е на 50, а реално е на 51 навършени. Точно назовава рождената си дата). Ориентиран е за място, време и социални отношения. Изпълнява последователно броене на числата (добра ретенционна памет), при математическите функции има вярно събиране на едно- и двуцифрени числа; но не-

one sign. In slot C, he visibly slowed down the pace while looking for identical figures, tried to calculate ( $3 \times 3 = 6$ ), forgot the instruction and asked what to do next, scratched his head, and became edgy, and doubted his performance.

4. **The Luria ten-word memory test** revealed a good level of retention, achieving mid-level results. The results from the other two values tested (success with fixation and success with reproduction) were found to be one degree below the average level. The low curve indicated weakened mnemonic abilities. The curve was of the „asthenic“ type and demonstrated that the patient's active attention got exhausted. The maximum of reproduced words was 6 out of 10, with the highest number in the third row of reading. The reproduction of words showed features typical of patients with disorders of consciousness.

5. The conversation targeting to establish the memory stores revealed that the patient was semi-oriented about his personality. He said his first name correctly but paused before saying his surname, and said he was 50 though he had turned 51, and said his birth date correctly. He was oriented about the place, time, and social relationships. He did successive counting of the numbers (good retentive memory). Regarding mathematical functions, he added correctly one- and two-digit numbers; but multiplied and divided incorrectly. Because of the quick, nervous exhaustion after a short period of intellectual activity, he began to confound also the correct sums. The level of knowledge of geography and history was low, and life knowledge – on an everyday level.

6. We studied the understanding of logical relationships and the relationship between concepts by the method of simple analogies. The results showed the patient guessed the answers, without understanding and seeking interrelations and relationships. He correlated a word from the first column with one in the second column (functional principle), e.g., with skates/winter (first column) with boat/



правилно умножава и дели. Поради бързата нервна изтощаемост след кратко време на интелектуални занимания започва да бърка и верния сбор на числата. Ниско ниво на географски и исторически познания, житейски познания — на битово ниво.

6. За изследване на разбирането на логичните връзки и отношенията между понятията използвахме **метода на „Простите аналогии“**. Резултатите показаха налучкване на отговорите, без разбиране и търсене на взаимовръзки и отношения; съотнасяне на гума от първата колонка с такава от втората (на функционален принцип) – например: При *кънки/зима* (от първата колонка) с *логка/лед*, *пързалка*, *весла*, *лято*, *река* (от втората колонка) А. съотнася *кънки* към *лед* (правилният отговор е *логка/лято*). В обобщение А. показва готовност веднага да се ръководи и коригира от подсказвания, без да демонстрира самостоятелно осмислянето на логическите връзки между понятията. На единадесети пример А. гледаше в листа, имаше усещането, че не се справя, изпитваше неудобство от това и се ядосваше. Не можа да продължи работата по методиката (говори за ограничени интелектуални възможности, бързо изчерпване на вниманието и нервните процеси).

7. При изследването на обема на вниманието с **пробата на Shulte** (едноцветен вариант) показва удължено реактивно време – 1 min и 55 s (нормата при здрави лица е 40-48 s за проследяване на числата от 1 до 25). Последователно изброява числата, като извършва проследяването с пръст. Удължено реактивно време (2 min и 25 s) и затруднена превключваемост А. демонстрира и при двуцветния вариант, при който нечетните числа са черни, а четните – червени. Получените резултати обективизират намалено активно внимание, бавна превключваемост, бърза уморяемост и са характерни за пациенти с намалени мнестични възможности.

8. **Подскалата „Допълване на картини“**. Болният намира по-бавно липсващата част, приоритетно в картини от бита. В някои картини не разпознава обекта (напр. географската карта на България); не намира правилната гума за липсващия предмет (напр. за липсващ предмет *слънце* отговаря: „Липсва, където изгрява“). В голяма част от картините не вижда липсваща част. Резултатите свидетелстват за снижен интелект, намалено активно внимание, наблюдателност и конструкторни умения.

ice, slide, oars, summer, river (second column). The patient linked skates with ice (the correct answer is boat/summer). In conclusion, the patient showed readiness to be led and corrected with prompts, without showing independent rationalisation of the logical relationships between concepts. In item eleven, he looked at the sheet of paper, showing he felt he did not cope. He was embarrassed and angry. His inability to continue with the tasks elicited limited intellectual ability, quick exhaustion of attention, and the resources of the nervous system.

7. The volume of attention measured by the **Shulte test** (single-colour option) showed protracted reaction time of 1 minute and 55 seconds to track the numbers from 1 to 25, while the normal range is 40-48 seconds. He successively counted the numbers, tracking them with a finger. Protracted reaction time (2 minutes 25 seconds) and difficulty to switch over was also seen with the double-colour option in which the odd numbers were black, and the even ones – red. The results obtained proved reduced attention and quick tiredness that typical of patients with reduced mnemonic abilities.

8. The **Picture Completion subscale** test revealed slowness in finding the missing component, mostly pictures of everyday life. In some pictures, he did not recognise the object (e.g., the map of Bulgaria). He could not find the right word for the missing object. For instance, for the missing word (sun), his answer was, „It misses where it rises.“ In most of the pictures, he did not see the missing part. The results indicated lowered intelligence, lower active attention, power of observation, and constructive skills.

9. **The clock test** showed spatial difficulties in a successive arrangement of the numbers from 1 to 12 inside the circle, inability to point the place of the clock hands for specific hours (6 o'clock; 12:30, 17:10), and edginess because of the feeling he could not cope. He clearly stated that two comes



9. При приложението **тест-часовник А** показва пространствени затруднения в последователното подреждане в кръга на цифрите от 1 до 12 (близко разположение на 12, 1, 2, 3, 4; .... 5, 6, 7, 8, 9, 10 ..... 11, 12); невъзможност да посочи мястото на стрелките за конкретно зададени часове (на 6 часа; на 12:30 часа; на 17:10 часа) и нервност поради усещането, че не се справя. Ясно отговаря, че след едно е две и след две е три (запазени паметови следи, кореспондира с добрата успеваемост за ретенция).

10. Процесът на логическото мислене е изследван с **подскала „Подреждане на картини“**, където изследваното лице (ИЛ) съставя разказчета по три последователно свързани картинки. А. описваше базово какво вижда на рисунките (човекът върви, тук го няма...), но без разпознаване на емоцията на нарисуваните обекти, без взаимовръзка в действията и логическа последователност. Мисленето е нагледно-образно, с изразен интелектуален дефицит. Допълнително А. бе помолен да запълни липсващите гуми в кратък разказ. Пациентът прочете бавно текста, като цяло не разбра смисъла му и постави правилно само 2 от липсващите 10 гуми. В началото започна да работи бързо, но скоро забави темпото (умора на нервно-психичните процеси). Показва негодувание от несправянето си, но без готовност да научи верния резултат.

11. **Тестът „Четвъртият е излишен“** отново показва бърза и невярна работа, опит за налукване на верния резултат, неудовлетворение от справянето, което е показателно за дефекти в аналитико-синтезната дейност и възможността за обобщение.

**В обобщение констатирахме следните когнитивни нарушения.**

**Памет:** Фиксационната и репродуктивната памет са на нивото на първата степен под нормата. Кривата на запаметяване е ниска, поради отслабени мнестични възможности от астеничен тип, характерен за бърза изтощаемост на активното внимание. Налице е психологичен феномен при репродукциите, характерен за пациенти след разстройство на съзнанието.

**Интелект:** IQ = 63 – патологични стойности. Интелектуалните възможности се използват на примитивно познавателно и социално ниво. На-

after one, and three is after two, demonstrating preserved memory tracks, which correspond to good retention ability.

10. Logical thinking was studied using the **„Picture arrangement subscale“**. The patient was asked to make little stories on three consecutively connected pictures. He gave an elementary description of what he saw in the pictures: „the man is walking, not seen here...“. However, he failed to recognise the emotions of the objects in the pictures, without finding relations between actions and logical subsequence. His thinking was visual and figurative, with a pronounced intellectual deficit. Also, he was asked to fill in the missing words in a little story. He read the text slowly and did not grasp its meaning as a whole, filling only two of the ten missing words correctly. He started working quickly, but shortly after that, he slowed down the pace, which indicated fatigue of the nervous-mental processes. He resented his inability to cope but was not eager to learn the correct answers.

11. **The Fourth Superfluous test** also showed fast and incorrect work, an attempt to guess the correct answer, dissatisfaction with the way he coped, which proved defects in the analytical and synthetic activity, and an ability to generalise.

**In conclusion**, we established the following cognitive impairments:

**Memory.** The fixation and reproductive memory were at the level of the first degree below normal. The memorisation curve was low due to weakened mnemonic abilities of the asthenic type, typical for fast exhaustion of active attention. A psychological phenomenon was present in reproductions, usually found in patients after consciousness impairment.

**Intelligence** The IQ score was 63, in the range of pathological values. Intellectual abilities were used on primitive cognitive and social levels. The social experience and skills corresponding to his age were present. His interests and needs were on a biological level; his thinking was visual and figu-

лични са нужните за възрастта социален опит и социални умения. Интересите и потребностите са на биологично ниво. *Мисленето е нагледно-образно, без взаимовръзка и логическа последователност; снижена самокритичност. Намалена способност за планиране и предвиждане.*

**Внимание** – намален обем на активното внимание; затруднена превключваемост; понижена и затруднена разпределяемост; силно удължено реактивно време.

**Емоционално-волева сфера:** средно тежки нарушения, неустойчивост на волевия акт. Повишено чувство за неудовлетвореност от невъзможността за изпълнение на поставените задачи. Нисък самоконтрол. Потисната емоционална експресивност.

## ОБСЪЖДАНЕ

Предвид множеството изследвания сред пациенти, преживели СА и с констатирани КН, ние си поставихме за цел да докладваме и този случай. За детайлно проучване на когнитивните дефицити приложихме набор от тестове, включващи различни аспекти на вниманието, паметта, изпълнителните (екзекутивни) функции, визуално-пространствените и конструктивни умения, мисленето и интелекта. Нашите данни повтарят резултатите от редица публикувани проучвания, доказващи, че пациенти след преживяване на СА имат разнообразни значителни когнитивни последици [20, 26, 35].

Нямаме данни за преморбидната интелигентност и за нивото на когнитивните процеси на изследваното лице. Без преморбидни данни са били изследвани и докладвани пациенти и в друго проучване [23].

Поради бързата уморяемост, намаления обем превключваемост и разпределяемост на активното внимание се наложи да се работи с методиките за кратко време и в няколко поредни дни. Първото изследване бе направено на 7-ия ден от геня, в който пациентът бе контактен.

Както и в нашия случай, в повечето проучвания се отчитат дефицити в паметта [19, 21, 22, 23, 28, 29, 31, 36]. При А. установихме понижена фиксационна и репродуктивна памет (първа степен под нормата). Налице е психологичен феномен при репродукциите, характерен за паци-

entive, with no interrelation and logical consistency. There were low self-criticism and low ability to plan and foresee.

**Attention.** The patient exhibited a low level of active attention, difficulty in switching over; low and awkward distribution; and very protracted reaction time.

**Emotional-volitional field.** The disturbances were moderate, and volition acts were unstable. The patients demonstrated dissatisfaction with the failure to fulfill the tasks. Self-control was lower than average. Emotional expressiveness was suppressed.

## DISCUSSION

Given the multiple studies on patients who have experienced cardiac arrest with established cognitive impairment, we set ourselves the aim to report this case as well. For the detailed study of the cognitive deficits, we applied a set of tests, involving various aspects of attention, memory, executive functions, visual-spatial and constructive skills, thinking, and intelligence. Our results confirm the results of many published studies that prove that patients who have experienced CA have a variety of considerable cognitive consequences [20, 26, 35].

We had no data on the premorbid intelligence and level of cognitive processes of the patient we tested. There is another study also reporting investigation on patients with no premorbid data [23].

The quick fatigue, reduced volumes, switchover, and distribution of active attention necessitated reducing the time working with the methodologies for a few consecutive days. The first session was carried out on day seven after the day on which the patient was responsive.

The majority of studies report memory deficits similar to those in the case we present [19, 21, 22, 23, 28, 29, 31, 36]. Low levels of fixation and reproductive memory (one degree below normal) were found – a psychological phenomenon at reproduc-

енти с разстройства на съзнанието. Намалените мнестични възможности се обективизираха с астеничния тип крива на запомняне. Проблемите с паметта могат да бъдат обяснени с вероятна увреда на хипокампуса [24].

Освен дефицитите в паметта, проблемни в комплексния когнитивен дефицит се оказаха интелекта, вниманието, нарушения в мисленето, емоционално-волевата сфера и екзекутивните функции.

Материалният носител на психичните процеси е главният мозък. По време на сърдечния арест кръвообращението към мозъка спира, протичат много патологични процеси, като най-сериозният от тях е церебралната хипоксия или т.нар. **хипоксично-исхемична мозъчна травма** (HI-BI). Нарушенията на съзнанието, вниманието, скоростта на обработка, както и нарушенията на паметта и изпълнителната дисфункция са сред най-известните и често срещани нарушения на познанието след такава хипоксично-исхемична мозъчна травма [20] – резултати, установени и при нашия пациент. При него констатираните намален обем на активното вниманието, затруднена превключваемост и разпределяемост, както и силно удълженото реактивното време могат да обяснят качествените промени в мисленето. Намалени при А. се оказаха и визуално-конструктивните умения.

Както обобщава G. Vingerhoets (2014) поради намалената мозъчна перфузия кислородът, предназначен за мозъка, бързо се изчерпва и състоянието се задълбочава до исхемична аноксия (ИА). По време на ИА биохимичните и физиологичните процеси в мозъка търпят бърза промяна, чиито резултат е необратима мозъчна увреда. Негативните ефекти на аноксията включват мозъчен едем, увреда на неврони, особено на базалните ганглии, бялото вещество и мозъчния ствол като нивото на увреда корелира с продължителността на аноксията. Бързината на увредата на различните части варира в зависимост от функцията като най-устойчиви на хипоперфузия са регионите, отговарящи за автономната нервна система. Установено е, че след ресусцитация само част от исхемизиралите неврони загиват.

Най-често невронална смърт има в предния таламус, хипокампуса, клетките на Пуркиние в

tions, which is typical in patients with consciousness disorder. The reduced mnemonic abilities were objectively demonstrated by the asthenic type of memorisation curve. The likely mnemonic abilities can be attributed to hippocampus reduction [24].

Apart from the memory deficits, intelligence, attention, and thinking disorders proved to be problematic in the complex cognitive deficit, the emotional-volitional field, and the executive functions.

The material carrier of the mental processes is the brain. During cardiac arrest, the blood supply to the brain ceases. Many pathological processes occur, the most serious being cerebral hypoxia, or the so-called **hypoxic-ischaemic brain injury** (HI-BI). Consciousness disorders, attention, processing speed, as well as memory impairment and the executive dysfunction are among the best known and most common impairments of cognition after such a hypoxic-ischaemic brain injury [20]. Such sequelae were also seen in our patient. The reduced volume of active attention, the difficulty in switching over and distribution, and the highly protracted reaction time we established can explain the qualitative changes in thinking. His constructive visual skills were also reduced.

As G. Vingerhoets (2014) has concluded, due to reduced brain perfusion, the oxygen needed for the brain is depleted quickly, leading to ischaemic anoxia (IA). During IA, the biochemical processes in the brain undergo a rapid change, resulting in irreversible brain damage. The adverse effects of anoxia involve brain oedema, and neuron injury, particularly of the basal ganglions, the white matter, and the brain stem, with the level of injury correlating with the duration of anoxia. The time for the injury to occur in the various areas occurs varies depending on their function. The areas most resistant to hypoperfusion are those responsible for the autonomous nervous system. It has been established that after resuscitation, only part of the neurons affected by ischaemia die.

малкия мозък. След сърдечния арест дифузна увреда се установява във фронталния лоб, след което в париеталния и окципиталния. Тази селективна невронална увреда влошава когницията, моторните функции, координацията, паметта, емоцията и допринася за лошия изход след КГР [37].

Известно е, че интелектът е глобална способност, съчетаваща способностите за мислене, памет, внимание и въображение. Интелектът още е потенциално мислене, а мисленето – интелект в действие. Дефицитът в някоя от изброените способности резултира негативно в интелектуалното ниво. В тази връзка показаните от А. патологични стойности на интелекта могат да бъдат обяснени с компилация от съответстващи нарушения на: мисленето (нагледно-образно, без взаимовръзка и логическа последователност, с дефекти в аналитико-синтезната дейност и във възможностите за обобщение); вниманието (намалено активно внимание, превключваемост и разпределяемост); паметта (влошена фиксационна и репродуктивна памет).

Показаната от изследваното лице добра успеваемост за ретенция е показател за това, че паметовите следи (енграмите) не са разрушени. Разрушаването им е вече късна последица на КН и се наблюдава при корова атрофия. За визуализация на патологични промени, обясняващи КН, може би е по-удачно на един по-късен период (след 6-12 мес.) да се направи ЯМР на главен мозък. Известни са проучвания, при които ЯМР доказва изтъняване на кортекса, с което се обясняват намалените мнестични възможности [32].

Нарушената когнитивна ефективност влияе на качеството на живота на пациента. Интегрирането на психосоциалната в комплексната медицинска помощ на пациентите, преживели клинична смърт, изглежда оправдано [23].

Доказаните КН при пациенти, преживяли СА, могат да са основание за въвеждане на скринингова методика за ранното им откриване с цел ранна профилактика на късните усложнения. Използваните от нас тестове изискват сравнително дълго време за провеждане и обработка. Предвид спецификата на нервните процеси при пациенти, преживяли СА, може би е по-рационално да се апробират тестове (MMSE, SAGE,

Neuron death most often occurs in the frontal thalamus, the hippocampus, and the Purkinje cells in the cerebellum. After CA, a diffuse injury is detected in the frontal lobe, and then in the parietal and the occipital lobes. This selective neuronal injury worsens cognition, motor functions, coordination, memory, emotion, and contributes to the adverse outcome after CPR [37].

It is well known that intelligence is an overall ability that combines thinking, memory, attention, and imagination. Intelligence is also potential thinking, and thinking is intelligence in action. A deficit in any of these has a negative impact on the intellectual level. In this context, the pathological intellectual values demonstrated by our patient can be explained by a combination of corresponding impairments of thinking (visual-figurative, absence of interconnection and logical consistency, with defects in analysing and synthesising activities, and the ability to generalise); attention (reduced active attention, switchover and distribution); and memory (worsened fixation and reproductive memory).

Our patient's right level of retention proved that memory tracks (engrams) had not been destroyed. Their destruction was a late consequence of CI and is seen in cortical atrophy. For visualising the pathological changes explaining the CI, it might be appropriate to perform an MRI of the brain – 6-12 months later. Certain studies have reported that MRI proves the thinning of the cortex, which explains the reduced mnemonic abilities [32].

Impaired cognitive efficiency influences a patient's quality of life. Integrating psychosocial care into the complex medical care of patients with experienced clinical death seems justified [23].

CI in patients who have experienced CA justifies the introduction of a screening methodology for early detection with the aim of early prophylaxis of late complications. The tests we used took a comparatively long time to conduct and process. Given the specific character of the nervous pro-



MoCa), които вече са приложени за установяване на КН при пациенти с неврологични, психиатрични заболявания и със ССРФ [16].

Ранното откриване на КН със скринингови методи може да е полезно за насочване на пациентите към специалисти по невропсихология за ранна когнитивна рехабилитация, която да подобри функционирането им, както и за разработване на нови компенсаторни стратегии (водене на паметни бележки, диктуване) [12].

### Изводи

Пациентът ни показва характеристиките за преживелите СА промени в когнитивната сфера: влошени мнестични възможности за сметка на фиксационната и репродуктивната памет, с характерен психологичен феномен при репродукциите за пациенти след безсъзнателно състояние. Активното внимание е с повишена изтощаемост и намален обем, затруднена превключваемост и разпределяемост. Мисленето е без логическа последователност и взаимовръзки, предимно нагледно-образно. Наблюдават се намалени способности да планира и предвижда. Интелектът е на нивото на патологичните стойности, на елементарно познавателно и социално равнище.

Планираме проследяване на промените в когнитивния статус чрез провеждане на тестове на 6-ия, 9-ия и 12-ия месец

**Конфликт на интереси:** Не е деклариран конфликт на интереси

cesses with patients who have experienced CA, it may be more reasonable to approve tests (MMSE, SAGE, MoCa), which are applied to establish CI in patients with neurological, mental diseases and CVRF [16].

Early detection of CI using screening methodologies can be useful for referring the patients to specialists in neuropsychology for early cognitive rehabilitation, which will improve their functioning and will develop new compensatory strategies (running memory notes, dictating) [12].

### CONCLUSIONS

Our patient showed the cognitive changes typical of those who have experienced CA: worsened mnemonic abilities at the expense of fixation and reproductive memory – a typical pathological phenomenon in reproductions in patients after having been unconscious. His active attention showed increased exhaustion and reduced volume, difficult switchover and distribution, and his thinking process was characterised by the absence of logical consistency and interconnections and was mainly visual-figurative. Reduced ability to plan and foresee were found, and intelligence was on a borderline level and an elementary cognitive and social level.

We intend to track the level of cognitive changes in progress and conduct tests every 6, 9, and 12 months.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest

### БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Божкова Е. Когнитивни нарушения при шизофрения. Медицински преглед, 45, 2009, № 2, стр 17-22 [Cognitivni narusheniya pri shizofreniya. Meditsinski pregled, 45, 2009, № 2, str. 17-22].
2. Видев Е., Маринова Цв. Внимание. In: Иванов Вл. Клинична психология. София: Медицина и физкултура; 1976, стр. 170-171. [Vnimanie. In: Ivanov V. Clinichna psihologiya, Sofia, Meditsina i fizkultura; 1976, str. 170-171].
3. Генов К. Откриване на глобални когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза чрез използване на скринингово изследване. Военна медицина, София, бр. 1-2, 2012, стр. 51-53 [Otkrivane na globalni



- kognitivni narusheniya pri patsienti s mnozhestvena skleroza chrez izpolzване на skringovo izskledване. Voenna meditsina, Sofia br. 1-2, 2012, 51-53].
4. Десеv, Л. Речник по психология. София, Булгарика, 1999, 219-220. [Dosev, L. Rechnik po psihologia. Sofia, Bulgarika, 1999, 219-220].
  5. Иванов Вл. Изследване на мисленето. In: Иванов Вл. Клинична психология. София: Медицина и физкултура; 1976, стр. 129-131. [Ivanov V. Izsledavane na misleneto. In: Ivanov V. Clinichna psihologiya. Sofia: Meditsina I fizkultura; 1976, 121-131].
  6. Иванов Вл. Изследване на мисленето. In: Иванов Вл. Клинична психология. София: Медицина и физкултура; 1976, стр. 125-126 [Ivanov V. Izsledavane na misleneto. In: Ivanov V. Clinichna psihologiya. Sofia: Meditsina I fizkultura; 1976, 125-126].
  7. Иванова Л. Тестово изследване на интелекта. In: Иванов Вл., Клинична психология. София: Медицина и физкултура; 1976, стр. 138-139. [Ivanova L. Testoto izsledvane na intelekta. In: Ivanov V., Clinichna psihologia. Sofia: Meditsina I fizkultura; 1976, 138-139].
  8. Кокоскарова А. Памет. In: Иванов Вл., Клинична психология. София: Медицина и физкултура; 1976, стр. 169). [Kokoshkarova A. Pamet. In: Ivanov V., Clinichna psihologia, Sofia, Meditsina I fizkultura; 1976, 138-139].
  9. Кокоскарова А. Експериментални методи за изследване на познавателните процеси. In: Христозов Хр., Медицинска психология. София: Медицина и физкултура; 1989, стр. 55) [Kokoshkarova A., Eksperimentalni metodi za izsledvane na roznavatelnite protsesi. In: Hristozov Hr., Meditsinska psihologia. Sofia: Meditsina I fizkultura: 1989, 55]
  10. Колев Д., Генов К., Трайков Л. Обонятелен дефицит и когнитивни нарушения при пациенти с болест на паркинсон. Българска неврология, том 17, бр. 1, април, 2016, стр. 30-35 [Kolev D., Genov K., Traikov L., Obonyatelen defitsit I kognitivni narusheniya pri patsienti s bolest na Parkinson. Bulgarska nevrologiya, tom 17, br. 1. April 2016, 30-35].
  11. Мечков К. Медицинска психология, Велико Търново: ПИК; 1995, стр. 192-193. [Mechkov K., Meditsinska psihologiya, Veliko Turnovo: PIK; 1995, 192-193].
  12. Пангова М. Когнитивни нарушения при БАР тип 1 в маниен епизод и в ремисия при родственици първа степен на пациенти с БАР тип 1, Дисертационен труд за присъждане на научно-образователната степен „Доктор по медицина“, 2015 [Pandova M., Kognitivni narusheniya pri BAR tip 1 v manien period i v remisiya pri rotdsvenitsi purva stepen na patsienti s BAT tip1, Disertatsionen trud za prisuzhdane na naucho-obrazovatelna stepen 'Doktor po meditsina', 2015].
  13. Петрова М., Григорова О., Райчева М., Трайков Л. 2019. Ранни когнитивни нарушения при есенциален тремор. [www.medinfo.bg/spisanie/2019/9/statii/ranni-kfgnitivni-narusheniya-pri-esencialen-tremor-2977](http://www.medinfo.bg/spisanie/2019/9/statii/ranni-kfgnitivni-narusheniya-pri-esencialen-tremor-2977) налично 18.12.2019). [Petrova M., Grigorova O., Raicheva M., Traikov L., 2019 Ranni kognitivni narusheniya pri esentsialen tremor [www.medinfo.bg/spisanie/2019/9/statii/ranni-kfgnitivni-narusheniya-pri-esencialen-tremor-2977](http://www.medinfo.bg/spisanie/2019/9/statii/ranni-kfgnitivni-narusheniya-pri-esencialen-tremor-2977), nalichno 18.12.2019].
  14. Петрова Н. Когнитивни нарушения сред възрастното население. Нучни трудове на русенския университет – 2014, том 53, серия 8.3, стр. 174-178. [Petrova N. Kognitivni narusheniya sred vuzrastното население. Nauchni trudove na rusenskiya universitet – 2014, tom 53, seriya 8,3, 174-178].
  15. Рамшев Н. Кардиопулмонална ресусцитация след сърдечен арест – съвременни концепции и подходи. Невро-сонология и мозъчна хемодинамика. 2014. Том 10. Бр. 1, стр. 43-52 [Ramshev N., Cardiopulmonarna resitsitatsia sled sardechen arrest – savremenni kontseptsii I podhodi. Nevrosonologiya I mozachna hemodinamika. 2014. Tom 10, broi 1, 43-52.
  16. Янева-Сиракова Т., Търновска-Къдрева Р., Трайков Л. Когнитивни нарушения при пациенти с артериална хипертония с неоптимален контрол. Българска неврология, том 12, бр. 1, април, 2012, стр. 34-39 [Yaneva-Sirakova T., Tarnovska-Kudreva R., Traikov L., Kognitivni narusheniya pri patsienti s arterialna hipertonija s neoptimalen control. Bulgarska nevrologiya, tom 12, broi 1, april 2012, 34-39].
  17. Янева-Сиракова Т., Търновска-Къдрева Р., Трайков Л., Василев Д. Изследване на когнитивните функции при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори. Неврология и невропсихология, том 1, бр. 2, 2017, стр. 29-37. [Yaneva-Sirakova T., Tarnovska-Kudreva R., Traikov L., Vasilev D., Izsledvane na kognitivните функции при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори. Nevrologiya I nevropsihologiya, tom 1, broi 2, 2107, 29-37].
  18. Agrell B, Dehlin O. The Clock-Drawing Test, Age and Ageing 1998; 27: 399-403.
  19. Alexander M, Lafleche G. Schnyer D, Lim C, Verfaellie M. „Cognitive and functional outcome after out of hospital cardiac arrest,“ Journal of the International Neuropsychological Society, vol. 17, no. 2, pp. 364-368, 2011.

20. Anderson C, Arciniegas D. Cognitive sequelae of hypoxic-ischemic brain injury: a review, *Neurorehabilitation* 26 (2010) 47-63.
21. Bigler E, Alfano M. „Anoxic encephalopathy: Neuroradiological and neuropsychological findings,“ *Archives of Clinical Neuropsychology*, vol. 3, no. 4, pp. 383–396, 1988.
22. Caine D. and Watson J. „Neuropsychological and neuropathological sequelae of cerebral anoxia: A critical review,“ *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 6, no. 1, pp. 86-99, 2000.
23. Dostálová V., Sedláček K., Blohvek J. et al. Psychosocial sequelae following cardiac arrest. *Cor et Vasa*. Volume 59, Issue 3, June 2017, Pages e222-e228.
24. Drysdale E, Grubb N, Fox K, O'Carroll P. Chronicity of memory impairment in long-term out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation. Journal&Books*. Volume 47, Issue 1, September 2000, Pages 27-32.
25. Freitas, S, Simes, M, Alves, L, Santana, I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2013, 27 (1), 37-43.
26. Hofgren C, Lundgren-Nilsson Å, Esbjörnsson E, Sunnerhagen KS. Two years after cardiac arrest; cognitive status, ADL function and living situation, *Brain Injury* 22 (2008) 972-978.
27. Keefe, RSE. Cognitive deficits in patients with schizophrenia: effects and treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 68, 2007, Suppl. 14, 8-13.
28. Moulart V., Verbunt J., Van Heugten C, and Wade D. „Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review,“ *Resuscitation*, vol. 80, no. 3, pp. 297-305, 2009.
29. Naber D, Bullinger M. Psychiatric sequelae of cardiac arrest. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar; 20(1): 73–77
30. Nasreddine Z, Phillips N, Bdirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 695-699.
31. Ørbo M, Aslaksen P, Larsby K, Schfer C, Tande P, Anke A. „Alterations in cognitive outcome between 3 and 12 months in survivors of out-of-hospital cardiac arrest,“ *Resuscitation*, vol. 105, pp. 92-99, 2016.
32. Orbo M, Aslaksen P, Anke A, Tande PM, Vangberg TR. Cortical Thickness and Cognitive Performance After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33(4):296-306.
33. Polanowska KE., Sarzynska-Dlugosz IM., Paprot AE. et al. Neuropsychological and neurological sequelae of out-of-hospital cardiac arrest and the estimated need for neurorehabilitation: a prospective pilot study. *Kardiol Pol*. 2014;72(9):814-822.
34. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: Validity and Utility in a Memory Clinic Setting. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2007; 52(5): 329-332.
35. Tainen M, Poutiainen E, Oksanen T et al. Functional outcome, cognition and quality of life after out-of-hospital cardiac arrest and therapeutic hypothermia: data from a randomized controlled trial, *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 23 (2015) 1-7.
36. Viktorisson A, Sunnerhagen K, Pöder U et al. Well-being among survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a cross-sectional retrospective study in Sweden. *BMJ Open*. 2018; 8:e021729. doi:10.1136/ bmjopen-2018-021729.
37. Vingerhoets Guy. Cognitive consequences of Myocardial Infarction, Cardiac Arrhythmias and Cardiac Arrest. Chapter eight. In: Waldstein Shari R, Elias Merrill F. editors. *Neuropsychology of cardiovascular disease*. 2-nd edition. Psychology Press. 2014. pp.143-159.
38. Wijdicks E, Varelas P, Gary S, Gronseth D, Greer D. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 74, 2010:1911-1918.
39. <https://cpr.heart.org/en/resources/cpr-facts-and-stats> – available on 16.02.2020 г.

✉ *Автор за кореспонденция:*  
г-р Анета Мишева, г.нс.  
e-mail: a.misheva.vt@cardiacinstitute.bg

✉ *Corresponding author:*  
Dr. Aneta Misheva, PhD  
e-mail: a.misheva.vt@cardiacinstitute.bg

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТ С ИДИОПАТИЧНА ЛЕВОКАМЕРНА ТАХИКАРДИЯ

М. Христов<sup>2</sup>, Д. Якова-Христова<sup>1</sup>, А. Иванова<sup>1</sup>, В. Христов<sup>1</sup>, Я. Симова<sup>2</sup>, Н. Димитров<sup>2</sup>, Т. Веков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>СБАЛ по кардиология – Плевен

<sup>2</sup>МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

**Резюме.** Терминът „ширококомплексна тахикардия“ обхваща надкамерни и камерни тахикардии с ширина на QRS-комплекса над 120 ms. Правилната интерпретация на ширококомплексните тахикардии е съществена за избора на подходящото лечение и прогнозата на пациентите. За техния анализ се използват няколко алгоритъма, което дава възможност за диагностицирането им в повечето случаи. Представяме клиничен случай на пациент с камерна тахикардия и широчина на QRS-комплекса между 120 и 140 ms, с морфология на десен бегрен блок тахикардия. Въз основа на класическите критерии и алгоритми и използваните образни изследвания приехме диагнозата идиопатична левокамерна тахикардия. Това беше потвърдено с електрофизиологично проучване и бе извършена успешна катетърна аблация.

**Ключови думи:** ширококомплексна тахикардия, диференциална диагноза, идиопатична тахикардия

## CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH IDIOPATHIC LEFT VENTRICULAR TACHYCARDIA

М. Hristov<sup>2</sup>, D. Yakova-Hristova<sup>1</sup>, A. Ivanova<sup>1</sup>, V. Hristov<sup>1</sup>, I. Simova<sup>2</sup>, N. Dimitrov<sup>2</sup>, T. Vekov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Hospital – Pleven, Bulgaria

<sup>2</sup>„Heart and brain“ University Hospital – Pleven, Bulgaria

**Abstract.** Wide complex tachycardias (WCT) includes a broad spectrum of supraventricular and ventricular tachycardias with QRS complex duration of 120 ms or more. The differential diagnosis is essential for the correct treatment and prognosis of patients. Several algorithms are used for their analysis, which makes it possible to diagnose them in most of the cases. We present a clinical case of a patient with a tachycardia with QRS complex duration between 120 and 140 ms, with right bundle branch block morphology. Based upon the classic criteria and algorithms and the imaging examinations used we accepted the diagnosis of idiopathic left ventricular tachycardia. It was confirmed with an electrophysiology study and a successful catheter ablation was performed.

**Key words:** wide complex tachycardia, differential diagnosis, idiopathic

### Увод

Идиопатичната левокамерна тахикардия представлява камерна тахикардия с морфология на десен бегрен блок и широчина на QRS-комплекса пог 140 ms [1]. Позната е още като верапамил-чувствителна поради успешното ѝ прекъсване от интравенозното му приложение, както и като

### INTRODUCTION

Idiopathic left ventricular tachycardia is a ventricular tachycardia (VT) with morphology of right bundle branch block (RBBB) and QRS complex duration less than 140 ms [1]. It is known also as verapamil sensitive because of its successful termination with the intravenous application of this agent, and also as

фасцикуларна във връзка с патофизиологичния ѝ механизъм на възникване [2]. Настъпва основно по рентири механизъм, като е описано наличието на фалшиво левокамерно сухожилие. Клинично най-често се извява като пароксизмална продължителна монморфна камерна тахикардия и е без опасност от възникване на внезапна сърдечна смърт. Средство на първи избор в лечението на тази аритмия е катетърната аблация [1, 3].

### ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 36-годишен пациент с неколкостратни хоспитализации поради множество пристъпи на продължително сърцебиене, при които е прието, че се касае за надкамерна тахикардия. Установено е от проведените изследвания: трансторакална ехокардиография – без патологични отклонения, СКАГ – с коронарни артерии без стенози.

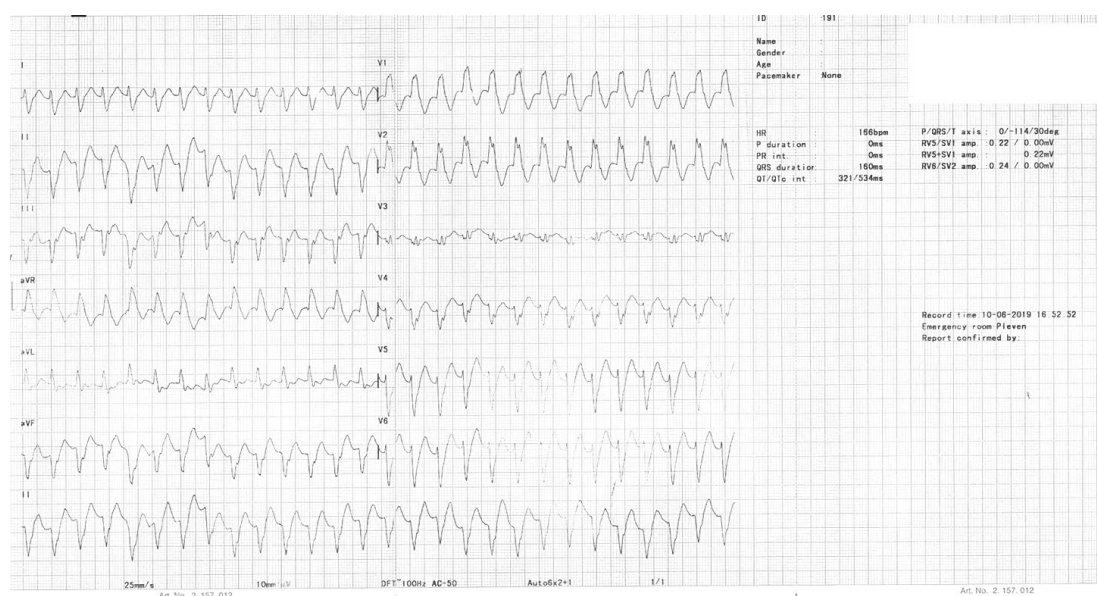
При пореден пристъп на аритмия пациентът ни се представя с ЕКГ данни за ширококомплексна тахикардия с QRS-комплекс до 140 ms с морфологията на десен бегрен блок (ДББ) (фиг. 1), която според алгоритъма на Европейското гружество по кардиология отговаря на критериите за камерна тахикардия (хиперинвертирана електрическа ос, Rr' във V1, R/S < 1 във V6, белег на Мариот, белег на Джоузефсън, AV дисоциация).

fascicular in connection with the pathophysiological mechanism of initiation [2, 3]. Its usual mechanism is re-entry in association with a left ventricular false tendon. Clinically its most common presentation is that of a paroxysmal monomorphic VT without risk of sudden cardiac death. First line therapy is catheter ablation [1, 4].

### CLINICAL CASE PRESENTATION

36-year-old patient with frequent episodes of palpitations and several hospitalizations, diagnosed with supraventricular tachycardia. From the tests performed in the past: unremarkable transthoracic cardiac ultrasound and without coronary artery disease from angiography.

The patient presents to us with another episode of arrhythmia with an ECG of wide complex tachycardia and QRS complex duration of 140 ms with morphology of RBBB (Fig. 1), which fulfills criteria for VT according the European Society of Cardiology algorithm (extreme axis deviation, Rr' in V1, R/S < 1 in V6, Marriot's sign, Josephson's sign, AV-dissociation).



Фиг. 1. 12-канално ЕКГ на пациент, приет по спешност с монморфна тахикардия с широк камерен комплекс, с форма на ДББ

Fig. 1. 12-lead ECG of a patient with monomorphic tachycardia with wide QRS complex and morphology of RBBB



След като заключихме, че се касае за камерна тахикардия, поради наличието на патологична електрическа ос, широчина на QRS-комплекса пог 140 ms и морфология на ДББ, приехме, че най-вероятно се касае за фасцикуларна тахикардия. Тъй като първи метод на избор за лечение на тази аритмия е радиофреквентна аблация, пациентът бе насочен към електрофизиологична лаборатория за провеждането ѝ. Диагнозата бе потвърдена и успешно бе осъществена катетърна аблация.

### ОБСЪЖДАНЕ

Терминът „ширококомплексна тахикардия“ обхваща надкамерни и камерни тахикардии с ширина на QRS-комплекса над 120 ms. Известно е, че всяка тахикардия с широк камерен комплекс се приема за камерна до доказване на противното. Правилната интерпретация на ширококомплексните тахикардии е съществена за избора на подходящото лечение и прогнозата на пациентите. Типът им се определя от морфологията на QRS-комплексите във V1 и V6, като тя може да съответства (при надкамерните тахикардии) или да не съответства точно на типичната форма на ДББ или ЛББ (обикновено при камерните тахикардии) [2, 5]. Освен гореспоменатите критерии се използват и редица алгоритми за диференциалната диагноза на тахикардиите с широк камерен комплекс – на Бругада, на Верецки и на Европейското гружество по кардиология (фиг. 2).

Тези алгоритми дават възможност за правилна диагноза в близо 90% от случаите [6]. Базирайки се на посочените алгоритми приехме, че се касае за камерна тахикардия с морфология на ДББ.

На следващ етап в съображение за определяне на типа тахикардия влезе и дали става въпрос за моно- или полиморфна камерна тахикардия. Мономорфната, която бе представена в клиничния случай, се среща най-често при коронарна артериална болест, дилатативна и хипертрофична кардиомиопатия, аритмогенна деснокамерна дисплазия и в отсъствие на структурно сърдечно заболяване. Първите четири диагнози бяха изключени въз основа на проведените образни изследвания, поради което с най-голяма вероятност се прие наличието на идиопатична камерна тахикардия [7].

Според морфологията на QRS-комплексите и мястото им на произход са известни два типа идиопатична камерна тахикардия – от изход-

After we concluded that it is a ventricular tachycardia, we further analyzed it and because of the axis deviation, the QRS duration under 140 ms and morphology of RBBB we assumed a probable diagnosis of fascicular tachycardia. Because catheter ablation is the method of choice for the treatment of this arrhythmia we referred the patient to an electrophysiology laboratory. The diagnosis was confirmed and a successful procedure performed.

### DISCUSSION

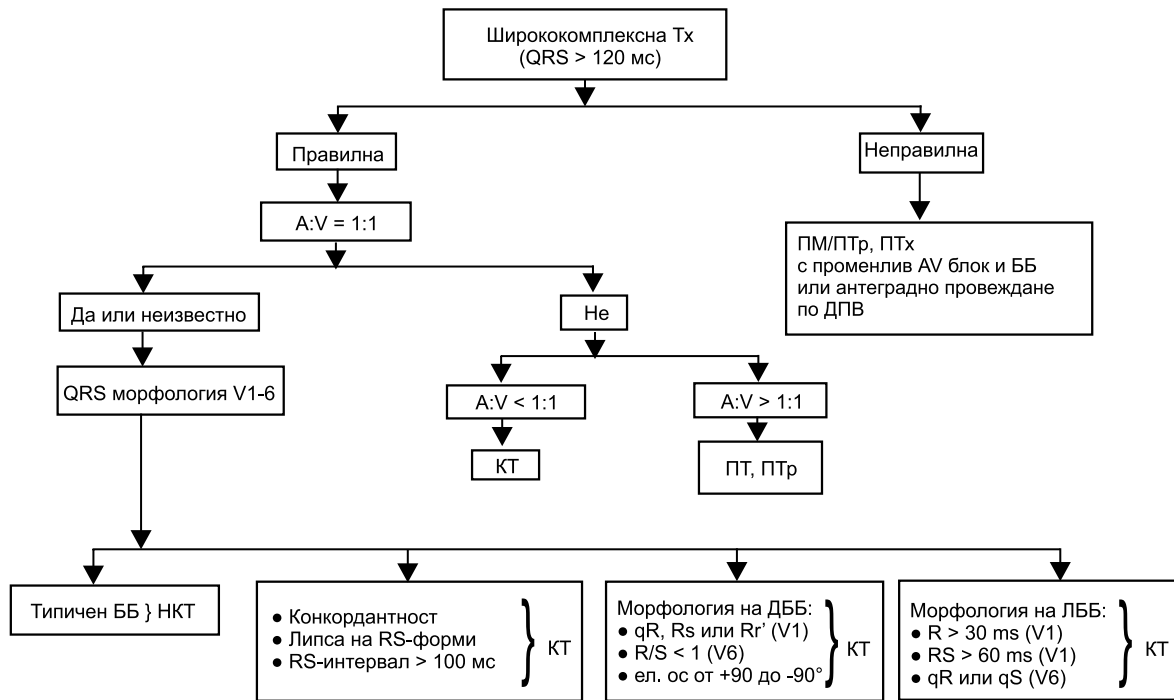
The notion WCT includes supraventricular and ventricular tachycardias with QRS-complex duration more than 120 ms. It is accepted that every WCT should be managed as a ventricular one until proven the opposite. The right interpretation of WCT is essential for the correct treatment of patients and their prognosis. WCT's type is determined according to the morphology of the QRS-complex in V1 and V6 and whether it corresponds (in supraventricular tachycardias) or not (usually in VT) to the typical morphology of left or right bundle branch block [2, 5]. Apart from the above mentioned criteria, there are several other algorithms for the differential diagnosis of WCT – Brugada, Vereckeai etc. (Fig. 2).

These algorithms allow the correct diagnosis in around 90% of cases [8]. Based on them we assumed that our case is one of VT with morphology of RBBB.

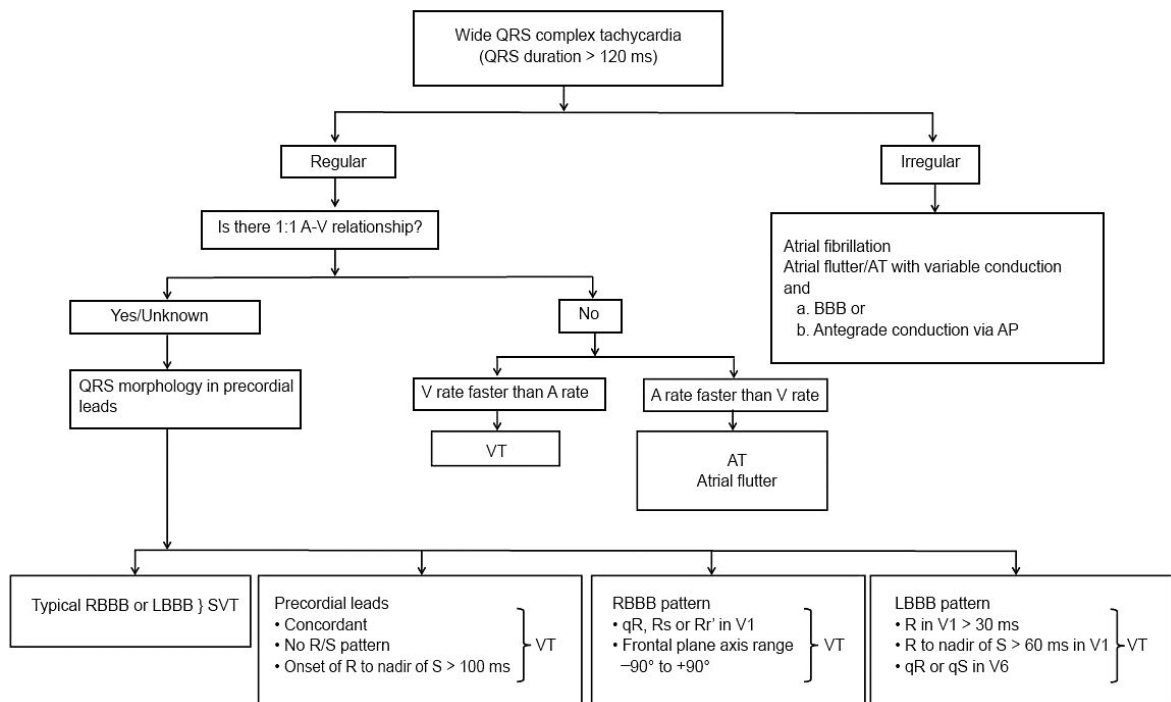
In further analysis we determined whether it is a mono- or polymorphic VT. Monomorphic, as in our case, is most common in coronary artery disease, dilated or hypertrophic cardiomyopathies, arrhythmogenic right ventricular dysplasia and in structurally normal hearts. The first four types were excluded through imaging methods because of which with a great degree of certainty an idiopathic VT was accepted [9].

According to the morphology of the QRS complex and origin there are two types of idiopathic ven-





**Фиг. 2.** Алгоритъм на Европейското дружество по кардиология за диференциална диагноза на тахикардии с широк камерен комплекс [2]; ББ – бегрен блок, ДББ – десен бегрен блок, ДПВ – допълнителна проводна връзка, КТ – камерна тахикардия, ЛББ – ляв бегрен блок, ПМ – предсърдно мъжгене, ПТр – предсърдно трептене, ПТх – предсърдна тахикардия, Тх – тахикардия



**Fig. 2.** European Society of Cardiology algorithm for the differential diagnosis of WCT. AP: accessory pathway; AT: atrial tachycardia; BBB: bundle branch block; LBBB: left bundle branch block; RBBB: right bundle branch block; SVT: supraventricular tachycardia; VT: ventricular tachycardia [6, 7]

ния тракт на ясната камера, представяща се с ЛББ и вертикална електрическа ос, и идиопатична левомерна тахикардия с морфология на ДББ с лява електрическа ос. Въз основа на представената ЕКГ (фиг. 1) – камерна тахикардия с морфология на ДББ ( $Rr'$  във V1,  $R/S < 1$  във V6, електрическа ос от +90 до -90) и наличието на структурно здраво сърце, заключаваме, че става дума за идиопатична левокамерна тахикардия. Честотата на успешните аблации при този тип тахикардии е висока, а вероятността за последващи ранни рецидиви е ниска [8].

Въпреки наличието на конкретни критерии, сред клиницистите все още се срещат трудности в разпознаването на типа широко-комплексна тахикардия поради сложността им и правилното им интерпретиране [9].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диференциалната диагноза на тахикардиите с широк камерен комплекс включва голям набор от ритъмни нарушения, като най-чести са надкамерните тахикардии с аберантно провеждане и камерните тахикардии при структурно увредено сърце. В по-редки случаи се срещат други ритъмни нарушения като идиопатичните камерни тахикардии, но познаването им е от съществено значение за правилното поведение при тези пациенти.

### БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Балабански Т. Клинична електрофизиология и лечение на сърдечните аритмии, 2016, Просвета, 185.
2. Петров И, Шалганов Ч. и кол. Наръчник по електрокардиография. 2018, 83-108.
3. Ohe T, Aihara N, Kamakura S et al. Long-term Outcome of Verapamil-Sensitive Sustained Left Ventricular Tachycardia in Patients Without Structural Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(1):54-8.
4. Srinivas R, Dukkupati, Subbarao Choudry, Jacob S, Koruth, Marc A, Miller, William Whang, Vivek Y, Reddy. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Structurally Normal Hearts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(23), 2909-23.
5. Keller DI, Wide-complex tachycardia. *Cardiovascular Medicine*. 2018;21(04):90-96.
6. Vereckei A, Duray G, Szénási G et al. Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Eur Heart J*. 2007;28(5):589-600.
7. Brooks R, Burgess, J.H. Idiopathic Ventricular Tachycardia A REVIEW. *Medicine*. 1988, 67(5), 271-294.
8. Ohe T, Kusano KF, Morita H, Emori T et al. Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Tachycardia and Bundle Branch Reentrant Ventricular Tachycardia. – In: Zipes, D.P., M. Haissaguerre. *Catheter Ablation of Arrhythmias*, 2<sup>nd</sup> Edition. Futura Publishing Co., Inc. Armonk, NY, 2002; 302-312.
9. Garner JB, Miller JM. Wide Complex Tachycardia – Ventricular Tachycardia or Not Ventricular Tachycardia, That Remains the Question. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 2013, 2(1), 23.

tricular tachycardia: from right ventricular outflow tract, presenting as left bundle branch and vertical axis, and idiopathic left ventricular tachycardia. Based upon the patient's ECG (Fig. 1) – VT with morphology of RBBB (extreme axis deviation,  $Rr'$  in V1,  $R/S < 1$  in V6) and the presence of structurally normal heart we diagnosed idiopathic left ventricular tachycardia. The success rate of ablation in that kind of tachycardia is high, with low probability of recurrence [10].

Despite the presence of specific criteria there are certain difficulties among clinicians in recognizing the exact type of WCT because of their complexity and incorrect interpretation [11].

### CONCLUSION

The differential diagnosis of WCT includes a broad spectrum of rhythm disorders with the most common being supraventricular tachycardias and VT in structurally damaged hearts. Far less frequent are other rhythm disorders such as idiopathic VT but their recognition is essential for the correct treatment of patients.

## ТЕЖКА ФОРМА НА СИНДРОМ НА ТАКОЦУБО СЛЕД СПИНАЛНА АНЕСТЕЗИЯ ПО ПОВОД НА СЪДОВА ХИРУРГИЧНА ИНТЕРВЕНЦИЯ

Д. Николов<sup>1</sup>, Я. Симова<sup>1</sup>, Н. Димитров<sup>1</sup>, Н. Петров<sup>1</sup>, И. Василев<sup>1</sup>, В. Данов<sup>1</sup>, Т. Веков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МБАЛ "Сърце и мозък" – Плевен

<sup>2</sup>Факултет по фармация, Медицински Университет – Плевен

**Резюме.** Представяме клиничен случай на пациент с такоцубо синдром вследствие на спинална анестезия по повод на двукратна съдова операция (емболия на артериите на долните крайцици). Синдром на такоцубо се предизвиква от катехоламиново свръхнатоварване, което се провокира от силен емоционален стрес или травма, и може да имитира остър коронарен синдром. В конкретния случай, постоперативно пациентът беше със стенокардна симптоматика, нестабилна хемодинамика, исхемични ЕКГ промени, завишени маркери за миокардна увреда. Ехокардиографската находка показва новопоявила се акинезия на апикалните и средните сегменти на лявата камера. Инвазивното изследване отхвърли коронарна оклузия. Въпреки че синдромът на такоцубо в повечето случаи протича благоприятно, в конкретния се разви тежка форма и завърши фатално. Според направената литературна справка, единствената превантивна мярка е преоперативна премедикация против емоционалния стрес. В заключение – този синдром не бива да се подценява – повечето пациенти се възстановяват, но при тежките форми прогнозата е неблагоприятна.

**Ключови думи:** такоцубо, миокарден инфаркт, спинална анестезия

## SEVERE FORM OF TAKOTSUBO SYNDROME AFTER SPINAL ANESTHESIA FOR VASCULAR SURGICAL INTERVENTION

D. Nikolov<sup>1</sup>, I. Simova<sup>1</sup>, N. Dimitrov<sup>1</sup>, N. Petrov<sup>1</sup>, I. Vasilev<sup>1</sup>, V. Danov<sup>1</sup>, T. Vekov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MHAT „Heart and Brain“ – Pleven, Bulgaria

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Medical University – Pleven, Bulgaria

**Abstract.** We present a clinical case of a patient who suffered from Takotsubo syndrome after spinal anesthesia, due to bilateral vascular operation (embolism of the arteries of the lower limbs). Takotsubo syndrome is caused by an exaggerated catecholamine overload, which is often triggered by strong emotional stress or trauma, and may mimic acute coronary syndrome. In this specific case, in the postoperative period, the patient had anginal symptoms, unstable hemodynamics, ischemic ECG changes, and high levels of troponin. The echocardiographic finding showed akinesia of the apical and middle segments of the left ventricle. The angiography excluded coronary artery occlusion. Even though in most cases Takotsubo syndrome is benign, in our case the patient developed a severe form of the disease, which lead to her demise. The only preventive measure is the preoperative premedication against emotional stress. In conclusion - this syndrome should not be underestimated – even though most patients fully recover, in the most serious forms the prognosis could be poor.

**Key words:** takotsubo, myocardial infarction, spinal anesthesia

## ВЪВЕДЕНИЕ

Стрес-индуцираната кардиомиопатия, или т.нар. синдром на такоцубо, се характеризира с преходна систолна дисфункция на апикалните и средните сегменти на лявата камера, който имитира миокарден инфаркт, но липсва обструктивна коронарна болест. За първи път е описана в Япония през 1990 г. от Sato et al. [1]. Терминът „такоцубо“ е от японското име на капан за октоподи, чиято форма е като апикалното балониране на лявата камера по време на систола, което е типичната форма за това заболяване.

Възникването на такоцубо най-често е тригерирано от тежко медицинско състояние или от силен емоционален стрес. Предполаганите механизми включват катехоламиново свръхнатоварване, спазъм на коронарните артерии и микроваскуларна дисфункция. Може да се класифицира като първичен такоцубо синдром – когато острият сърдечен оплаквания са първият повод за търсене на медицинска помощ, и вторичен – когато има предшествващо значимо хирургично, анестезиологично или психично заболяване или състояние, чиито симптоми или лечение провокират катехоламиновия излив, довел до такоцубо синдром [2, 3, 4].

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

76-годишна жена постъпва в отделение по съдова хирургия, по повод на оплаквания от болка и изтръпване на лява подбедрица и стъпало с давност от около два дена, а в деня на хоспитализацията болката станала нетърпима. Като придружаващи заболявания съобщава единствено за добре контролирана артериална хипертония. От физикалния статус правят впечатление бледо и студено стъпало и подбедрица на ляв долен крайник, отслабени пулсации на лява феморална артерия и липсващи на а. poplitea. Десният крак е с головими пулсации на феморалната артерия, отслабени на поплитеалната и липсващи на тибялните.

На направеното ЕКГ при постъпването се видя синусов ритъм с чести надкамерни екстрасистоли, фреквенция около 70 уд./min, ST-депресия до 1mm във V4, V5 и V6 (фиг. 1). Лабораторните изследвания бяха без съществени отклонения.

## INTRODUCTION

Stress-induced cardiomyopathy, or the so-called Takotsubo syndrome, is a syndrome characterized by transient systolic dysfunction of the apical and middle segments of the left ventricle, that mimics myocardial infarction, but lacks obstructive coronary disease. It was first described in Japan in 1990 by Sato et al. [1]. The term „takotsubo“ comes from the Japanese name for an octopus trap, which is shaped like the apical ballooning of the left ventricle during systole, which is the typical form of this disease.

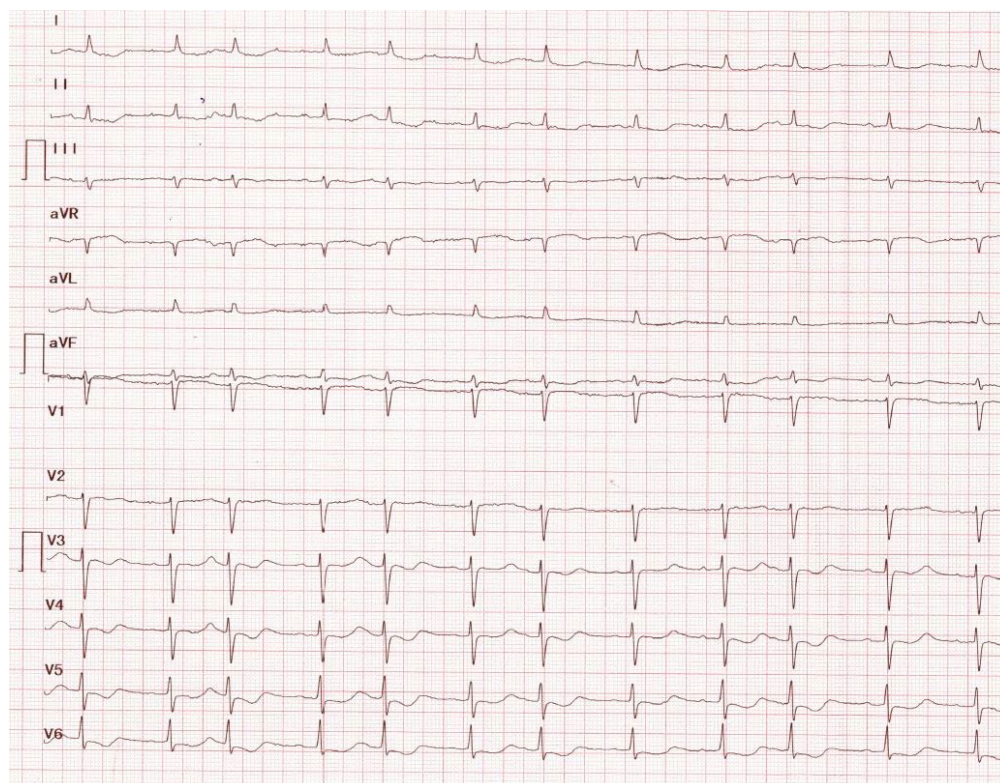
The onset of Takotsubo is most often triggered by a serious medical condition or severe emotional stress. Presumed mechanisms include catecholamine overload, coronary artery spasm, and microvascular dysfunction. It can be classified as primary Takotsubo syndrome – when acute heart complaints are the first reason to seek medical help, and secondary – when there is a previous significant surgical, anesthetic or mental illness or condition whose symptoms or treatment provoke the catecholamine effusion that led to Takotsubo syndrome [2, 3, 4].

## CLINICAL CASE

76-year-old woman was admitted to the vascular surgery department due to complaints of pain and numbing in her left leg and foot from about two days. On the day of hospitalization the pain became unbearable. Her comorbidities include arterial hypertension. The physical status is marked by a pale and cold left leg and foot, weakened pulsations of the left femoral artery and missing pulsations on the popliteal artery. The right leg has palpable pulsations on the femoral artery, weakened on the popliteal and missing on the tibial artery.

The ECG was with sinus rhythm, supraventricular ectopic beats and minor ST-segment depression in leads V3, V5 and V6 (Fig. 1). There were not any significant deviations on the laboratory tests.





Фиг. 1. ЕКГ при постъпване  
Fig. 1. Admission ECG

При проведени ехо-доплер се установи високостепенна стенолично-оклузивна плака по лявата артериална илиачна ос и тромбоза на лявата феморална суперфициална артерия. Ехокардиографията показва лекостепенна левокамерна хипертрофия, намалена систолна функция с леко смутена сегментна кинетика. Наблюдаваха се лекостепенна митрална регургитация, леко увеличени размери на лявото предсърдие, както и високостепенна трикуспидална регургитация с пулмонална хипертония в покой.

Пациентката беше преценена за оперативно лечение и то бе извършено в рамките на няколко часа от приема. Под спинална анестезия се осъществи индиректна ендартеректомия от а. iliaca externa sinistra и локална тромбектомия от а. femoralis communis sin. (AFC) и а. profunda femoris sin. (APF), и се възстанови задоволителен централен кръвоток. Ревизира се а. femoralis superficialis (AFS) и а. poplitea sinistra (APo) посредством катетър Фогарти № 4. Извърши се индиректна тромбектомия от същите, като се евакуираха застарели тромби. Резултатът беше преценен за оптимален.

The Doppler ultrasound revealed a high-grade stenotic-occlusive plaque along the left arterial iliac axis and thrombosis of the left femoral superficial artery. The echocardiography revealed a mild left ventricular hypertrophy, reduced ejection fraction of LV, mild mitral regurgitation, slightly increased size of the left atrium, and severe tricuspid regurgitation with pulmonary hypertension.

The patient's condition was an indication for surgical treatment and such treatment was performed within a few hours of the hospital admission. Under spinal anesthesia, an indirect endarterectomy was performed from the left external iliac artery and local thrombectomy from the common femoral artery (AFC) and the deep femoral artery (APF) which restored the central blood flow of the leg. Fogarty catheter №4 was used on the left superficial femoral artery (AFS) the popliteal artery (APo). An indirect thrombectomy was performed by evacuating old blood clots. The result was considered optimal.



В ранните часове на следващия ден беше установено, че пациентката е с хипотермично, ливидно оцветено дясно ходило, без болкова симптоматика. Прецени се и се пристъпи към спешна ембол-ет-тромбектомия от десен голем крайник. Под спинална анестезия, с латерален бедрен достъп се достигна послойно до AFC, APF, AFS dextra. Същите се намериха тромбозирани. Извърши се индиректна емболектомия от а. Iliaca externa dextra като се възстанови задоволителен централен пулсиращ кръвоток.

Следоперативно пациентката бе настанена в реанимация. Същия ден състоянието на болната рязко се влоши, изразяващо се в прояви на остра сърдечна недостатъчност и стенокардна симптоматика. На ЕКГ се регистрираха ST-елевации във V2-3 и негативни T-вълни във V1-V6 (фиг. 2), от лабораторията – завишен тропонин, а на ехокардиографията се видя акинезия на апикалните и средните сегменти на лявата камера, хиперкинезия на базалните сегменти, умерена трикуспидална регургитация, намалена фракция на изтласкване. Направи впечатление оформена върхова аневризма с пристенна тромбоза, която вероятно е ембологенното огнище (фиг. 3, 4, 5). Пациентката се въведе в катетеризационната лаборатория и от коронарографията се видяха чисти коронарни артерии (фиг. 6, 7). Въпреки че вентрикулографията е златен стандарт за диагностициране на такоцубо синдром, такава не се проведе, поради наличието на пристенен тромб [5].

Вечерта общото състояние на пациентката рязко се влоши и се наложи интубация. Консултирана бе с нефролог поради анурия, завишени стойности на урея, креатинин, лактат, ASAT и ALAT. Беше преценена и включена на хемодиализация, на фона на която стойностите на урея, креатинин, лактат, ASAT и ALAT се редуцираха. Извършени бяха неколkokратни хемотрансфузии и трансфузия на прясно замразена плазма. Въпреки нормализирането на кръвните и биохимичните показатели, както и стабилизиране на артериалното налягане, пациентката продължи да е в тежко общо състояние. На фона на терминално тежко общо състояние пациентката направи контрактилен отказ и екзитус леталис.

In the early hours of the next day, we noted that the patient's right leg had become hypothermic and livid-colored, without pain symptoms. Under spinal anesthesia an emergency embolectomy of the right lower limb was performed by a lateral femoral access. The right AFC, APF, AFS were found thrombosed. An indirect embolectomy was performed from the right external iliac artery and the blood flow was restored.

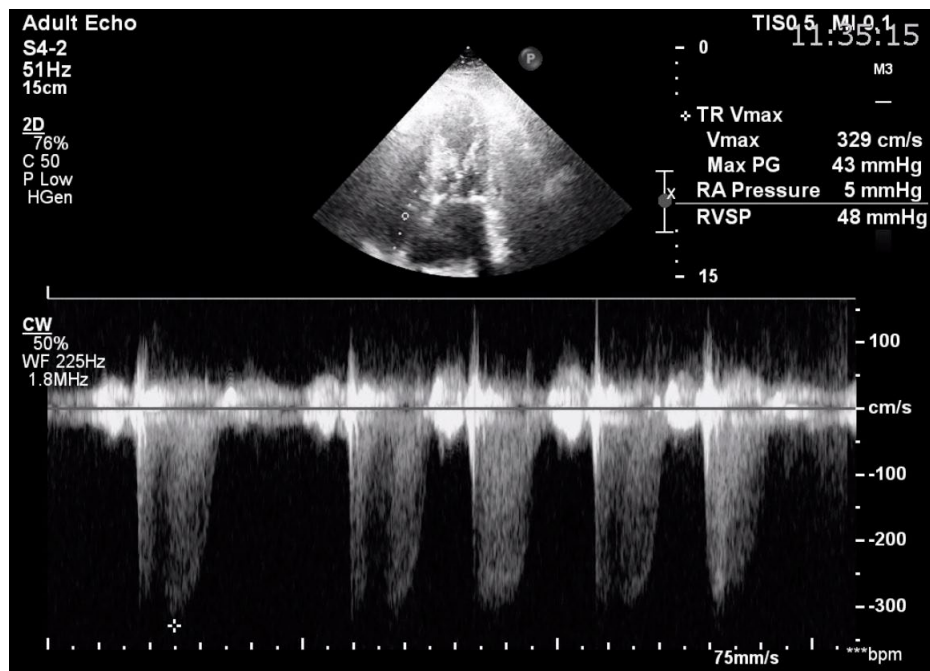
After the operation, the patient was placed in the intensive care unit. On the same day developed acute heart failure and anginal symptoms. The ECG showed ST-elevations in V2-3 and negative T-waves in V1-V6 (Fig. 2), the laboratory showed elevated troponin levels, and the echocardiography revealed akinesis of the apical and middle segments of the left ventricle, hyperkinesis of basal, moderate tricuspid regurgitation and reduction in the ejection fraction. A newly developed apical aneurysm with parietal thrombosis was noted, which is presumably the embolic foci (Fig. 3, 4, 5). The patient was immediately transferred to the catheterization laboratory but the coronary angiography did not reveal any coronary occlusions. (Fig. 6, 7) Although ventriculography is the gold standard for the diagnosis of Takotsubo syndrome, it was not performed due to the presence of a mural thrombus [5].

In the evening, the patient was intubated due to worsening in her general condition. She was consulted with a nephrologist due to the anuria, elevated levels of urea, creatinine, lactate, AST and ALT. She was afterwards placed on hemodiafiltration, and the values of urea, creatine, lactate, AST and ALT were reduced. Blood transfusions and transfusions of plasma were performed.

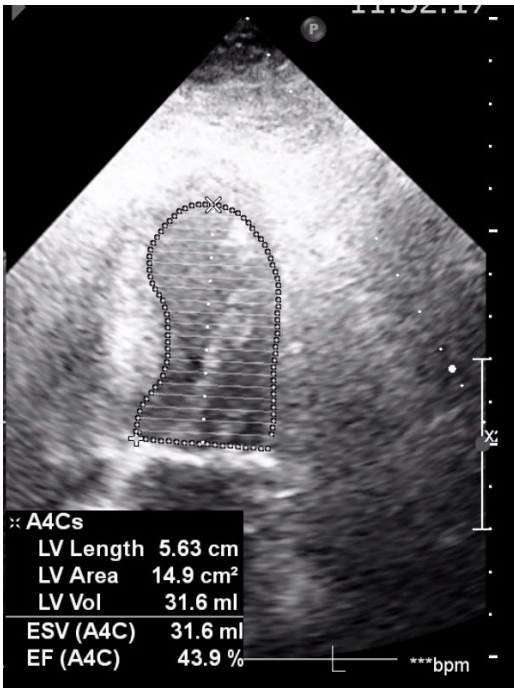
Even after normalization of blood and biochemical parameters, stabilization of blood pressure, the patient continued to be in a deteriorating condition. Despite the intensive care, the patient developed irreversible cardiogenic shock and eventually exitus lethalis.



Фиг. 2. ЕКГ в динамика / Fig. 2. ECG during complaints

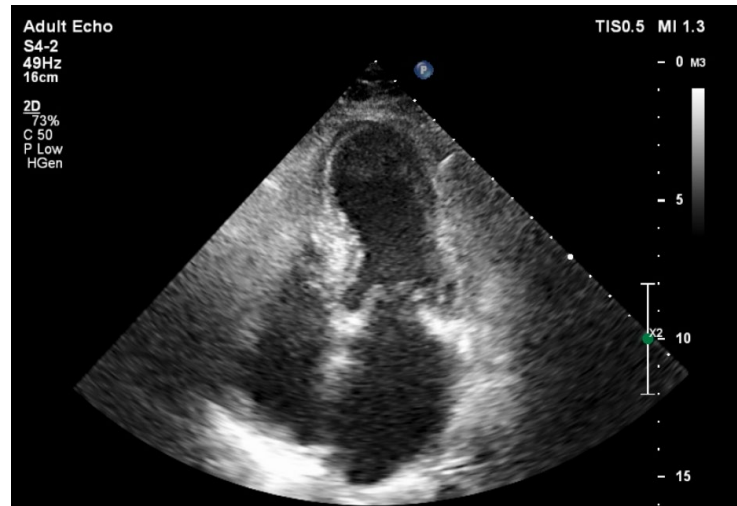


Фиг. 3. Трикуспидална реургитация / Fig. 3. Tricuspid regurgitation



Фиг. 4. Редуцирана фракция на изтласкване

Fig. 4. Reduced ejection fraction



Фиг. 5. Вероятна пристенна тромбоза

Fig. 5. Mural thrombus



Фиг. 6. LCA

Fig. 6. LCA



Фиг. 7. RCA

Fig. 7. RCA



## ОБСЪЖДАНЕ

Такоцубо синдромът често се провокира от остър стрес, било то емоционален или физически – свързан с хирургично лечение. Реалната честота на това заболяване е несигурна. Той съставлява към 1 до 2% от случаите на остър коронарен синдром. В проучването на международния регистър на такоцубо, включващ множество центрове в Европа и Америка, от 1750 пациенти приблизително 88.9% от засегнатите са жени, на средната възраст 66.4 години [10].

Регионалната анестезия при определени обстоятелства също може да бъде провокиращ момент, предизвикващ висок адренергичен отговор [6]. В направената литературна справка открихме сходен случай, чието заключение е, че единствената превантивна мярка е премедикация против емоционалния стрес преди извършване на самата операция.

Въпреки че мнозинството от пациентите се възстановяват, сериозните усложнения не са рядкост и не трябва да бъдат подценявани. Те включват застойна сърдечна недостатъчност (12-45%), белодробен оток (8-20%), кардиогенен шок (4-20%), митрална регургитация (14-25%), сърдечен арест (4-9%), тромбоемболия, включително инсулт (1.6%), руптура на камера (< 1%) и животозастрашаващи аритмии. Пациентите, които развиват кардиогенен шок, имат много по-висока смъртност до 28-ия ден и през първата година след изписването [7]. Сравнено с тип 1 остър миокарден инфаркт, където смъртността е около 8.19% [11], смъртността при синдром на такоцубо е около 1.8%, но при развитие на кардиогенен шок, смъртността при двете заболявания става сходна [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки че повечето от пациентите с такоцубо синдром се възстановяват и се наблюдава регрес на заболяването, синдромът не трябва да се подценява, тъй като понякога може да протече много тежко, дори фатално.

## DISCUSSION

Takotsubo syndrome is often provoked by acute stress, whether emotional or physical – e.g. associated with surgical treatment. The exact incidence of this disease is uncertain. It makes up for 1 to 2% of the cases of acute coronary syndrome. In the study of the International Registry of Takotsubo, which includes many centers in Europe and America, out of 1750 patients, approximately 88.9% of the affected were women, with a mean age of 66.4 years [10].

Regional anesthesia, under certain circumstances, can also be a provocative moment, eliciting a high adrenergic response [6]. In the literature we found a similar case, whose conclusion is that the only preventive measure is premedication against emotional stress, before performing the operation itself.

Although most patients recover, serious complications are not uncommon and should not be underestimated. These include: congestive heart failure (12-45%), pulmonary edema (8-20%), cardiogenic shock (4-20%), mitral regurgitation (14-25%), cardiac arrest (4-9%), thromboembolism, including stroke (1.6%), ventricular rupture (< 1%) and life-threatening arrhythmias. Patients who develop cardiogenic shock have much higher mortality by the 28th day and in the first year after discharge [7]. Compared with type 1 myocardial infarction, where mortality is approximately 8.19% [11], mortality from Takotsubo syndrome is about 1.8%, but with the development of cardiogenic shock, mortality from the two diseases becomes similar [12].

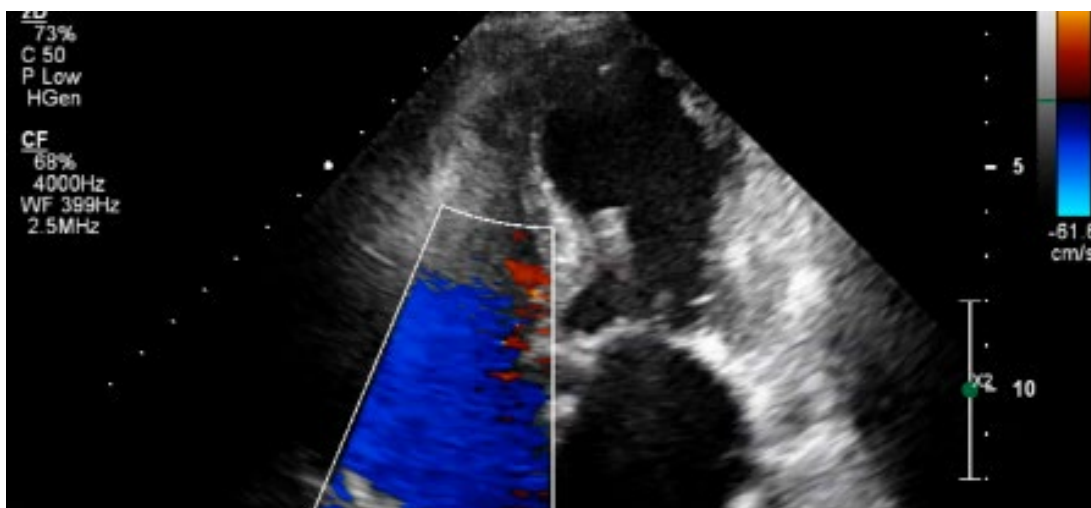
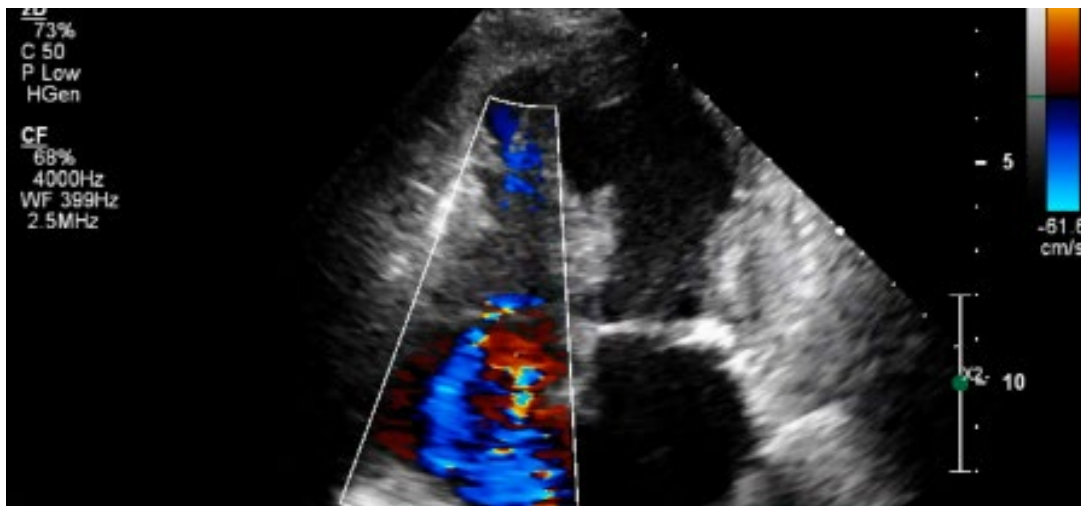
## CONCLUSION

Although most patients with Takotsubo syndrome recover and there is a regression of the disease, the syndrome should not be underestimated, as it can sometimes be very severe, even fatal.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES:

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Kagaku Hyoronsha; Tokyo: 1990; 56-64.
2. Марчев С. Стрес индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия. Кардио D. 2014 г. бр. 4 (26), стр. 11-16. <https://spisaniemd.bg/kd-magazine/2014/11/stresindutsirana-takotsubo-kardiomiopatiya>
3. Доц. г-р Сотир Марчев, г.м. проф. Т. Веков, г.м.н. как стресът индуцира такоцубо кардиомиопатия? <https://www.medinfo.bg/spisanie/2018/7/statii/kak-stresyt-inducira-takocubo-kardiomiopatiya-2732>
4. Доц. г-р Сотир Марчев, г.м. Такоцубо синдром. Какво ново? <https://spisaniemd.bg/md-magazine/2017/12/takotsubo-sindrom-kakvo-novo>
5. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology Jelena-Rima Ghadri, Ilan Shor Wittstein, Abhiram Prasad, Scott Sharkey, Keigo Dote, Yoshihiro John Akashi, Victoria Lucia Cammann, Filippo Crea, Leonarda Galiuto, Walter Desmet, Tetsuro Yoshida, Roberto Manfredini, Ingo Eitel, Masami Kosuge, Holger M Nef, Abhishek Deshmukh, Amir Lerman, Eduardo Bossone, Rodolfo Citro, Takashi Ueyama, Domenico Corrado, Satoshi Kurisu, Frank Ruschitzka, David Winchester, Alexander R Lyon, Elmir Omerovic, Jeroen J Bax, Shams Y.- Hassan, Guiseppa Tarantini, Charanjit Rihal, , Federico Migliore, John Horowitz, Hiroaki Shimokawa, Thomas Felix Lüscher, Christian Templin <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991216/>
6. Emmanuel Liliotis, Despina Dermitzaki, Georgios Avgenakis, Ioannis Heretis, Charalampos Mpelantis, Charalampos Mamoulakis Takotsubo Cardiomyopathy after Spinal Anesthesia for a Minimally Invasive Urologic Procedure. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485281/>
7. Takotsubo cardiomyopathy and its relevance to anesthesiology: a narrative review Eugene A. Hessel II MD <https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-016-0680-4#citeas>
8. Debabrata Mukherjee, MD, FACC Expert Consensus on Takotsubo Syndrome, Part I <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2018/06/05/09/38/international-expert-consensus-document-on-tts-part-i>
9. Debabrata Mukherjee, MD, FACC Expert Consensus on Takotsubo Syndrome, Part II <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2018/06/05/10/47/international-expert-consensus-document-on-tts-part-ii>
10. Takotsubo Cardiomyopathy Sarah A. Ahmad; Daniel Brito; Nauman Khalid; Michael A. Ibrahim. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430798/>
11. RISK OF MORTALITY WITH TYPE 1 VERSUS TYPE 2 MYOCARDIAL INFARCTIONS: CAN DEMAND ISCHEMIA BE IGNORED? INSIGHTS FROM A META-ANALYSIS Ashish Adrian Correa, Saurav Chatterjee, Partha Sardar and Debabrata Mukherjee [https://www.onlinejacc.org/content/65/10\\_Supplement/A62](https://www.onlinejacc.org/content/65/10_Supplement/A62)
12. A Decidedly Darker Prognosis for Takotsubo Syndrome Patrice Wendling January 08, 2019 <https://www.medscape.com/viewarticle/907355>





## СИНКОП И ПАРОКСИЗМАЛНИ СЪСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИЯТА И КАРДИОЛОГИЯТА

Т. Дончев<sup>1</sup>, П. Божинов<sup>1</sup>, Я. Симова<sup>1</sup>, С. Божинов<sup>2</sup>, Т. Веков<sup>3</sup><sup>1</sup>МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен<sup>2</sup>Факултет по медицина, Медицински университет – Плевен<sup>3</sup>Факултет по фармация, Медицински университет – Плевен

**Резюме. Въведение:** Пароксизмалните заболявания или състояния и в частност синкопите са дискуссионен въпрос в неврологията, кардиологията, психиатрията и други медицински специалности. Клиничната картина често бива неясна и объркваща, което затруднява окончателното определяне на етиологичната причина. **Цел:** Да представим различните видове пароксизмални синкопални състояния и да съпоставим тяхната диагноза, диференциална диагноза и терапия. Разгледани са последователно най-честите неврологични и кардиологични причини за синкоп. Специално внимание е фокусирано върху връзката и различията между синкопа, епилептичните пристъпи и епилепсията; рефлекс-медираните синкопи; синкоп при базиларна мигрена, синкоп при нарушения на автономната нервна система, ортостатичната хипотония; стелт-синдром на артерия субклавия; транзиторните исхемични атаки и психогенните атаки, имитиращи синкоп. Определени са най-важните ключови въпроси, на които трябва да отговорят анамнезата, лабораторните резултати и специализираните апаратни методи за диагностика. Предложено е адекватно диагностично и терапевтично поведение при отделните диагностични групи. **Обобщение:** В неврологията, кардиологията и медицинската практика съществуват голям брой състояния, изразяващи се клинично като пароксизмални. Въпреки многобройните им и разнообразни причини, клиничната им манифестация е сходна, а диагнозата и диференциалната им диагноза изискват допълнителна квалификация. За разграничаването на тези състояния от изключително значение е снемането на прецизна и точна насочена анамнеза от пациента. Екипната работа на невролози, кардиолози и други медицински специалисти и внедряването на съвременни интердисциплинарни методи за диагностика, подпомага разграничаването на тези състояния и насочва в правилна посока терапевтичното поведение.

**Ключови думи:** синкоп, загуба на съзнание, пароксизмални състояния

## SYNCOPE AND PAROXYSMAL CONDITIONS IN NEUROLOGY AND CARDIOLOGY

T. Donchev<sup>1</sup>, P. Bozhinov<sup>1</sup>, I. Simova<sup>1</sup>, S. Bozhinov<sup>2</sup>, T. Vekov<sup>3</sup><sup>1</sup>MHAT 'Heart and brain' – Pleven, Bulgaria<sup>2</sup>Medical University, Department of Medicine, Pleven, Bulgaria<sup>3</sup>Medical University, Department of Pharmacy, Dean, Pleven, Bulgaria

**Abstract. Introduction:** Paroxysmal disorders and conditions such as syncope in particular are a controversial matter in neurology, cardiology, psychiatry and other medical fields. The clinical presentation is often unclear and misleading which hinders the final diagnosis and the discovery of an etiological cause. **Aim:** To present different forms of paroxysmal syncopal states and compare their evaluation, differential diagnosis and therapy. We have successively reviewed the most common neurological and cardiovascular factors for syncope. Special emphasis is placed on the relationship and differentiation between syncope, epileptic seizures and epilepsy; reflex-mediated syncopes; basilar migraine syncope; syncope due to autonomic nervous system dysfunction, orthostatic hypotension; stealth syndrome of the subclavian artery; transient ischemic attacks and psychogenic attacks that mimic syncopal conditions. We defined the most crucial questions concerning the patient history, laboratory tests and instrumental examinations to aid the diagnosis of syncopal conditions.

An adequate diagnostic and therapeutic behavior are proposed for the different clinical groups. **Summary:** Neurology, cardiology and other medical specialties comprise various conditions that present clinically as paroxysmal. Although they are the result of different etiologic and pathological causes, their clinical manifestation is very similar and their diagnostics and treatment require greater qualification from the specialist. That is why the key moment in successfully dealing with these patients is to get a thorough patient history and work in a cohesive interdisciplinary team of neurologists, cardiologists and other clinicians as well as implementing new methods and strategies for clinical evaluation, differentiation and therapeutic behavior.

**Key words:** syncope, loss of consciousness, paroxysmal conditions

Пароксизмалните състояния са сериозен интердисциплинарен проблем и голямо предизвикателство за диагностика и терапия в неврологията, кардиологията и други медицински специалности. Те могат да се проявят на фона на видимо здраве или при обостряне на хронично заболяване. Например всеки пациент, получил транзиторна загуба на съзнание, попада в полезрението на различни видове специалисти: кардиолог, невролог, а в някои случаи психолог и психиатър. Клиничната картина често бива неясна и объркваща, което затруднява окончателното определяне на етиологичната причина. Точната диагноза се основава на внимателна реконструкция на събитието и при възможност описание от преките свидетели на инцидента, ЕЕГ, видео ЕЕГ мониториране, изследване на лабораторни показатели като серумната креатинкиназа, лактат и пролактин, ЕКГ мониториране, провеждане на проби за ортостатична хипотония, масаж на синус каротикус, ехокардиография, ортостатична провокация чрез тест с наклон, тест с натоварване и др. В обобщение, интердисциплинарният подход и обсъждане в голяма степен подобряват възможностите за адекватна диагноза и лечение.

Пароксизмалните състояния в неврологията при около 30% са от неепилептичен характер [1, 9]. Към тях се причисляват най-често тревожните и дисоциативни разстройства, състоянията с нарушен ортостатичен толеранс и някои парасомнии. Диагнозата както на тези състояния, така и на epilepticните пристъпи, зависи в голяма степен от точната анамнеза и от ефекта от проведеното лечение.

Paroxysmal conditions are a serious interdisciplinary problem and a great challenge for diagnosis and therapy in neurology, cardiology and other medical specialties. They can occur against the background of complete health or as exacerbation of a chronic disease. For example, every patient who has experienced transient loss of consciousness is often referred to different types of specialists: cardiologist, neurologist, and in some cases psychologist and psychiatrist. The clinical presentation is often unclear and confusing, which makes it difficult to definitively determine the etiological cause. The exact diagnosis is based on careful reconstruction of the event and, if possible, description by direct witnesses of the incident, EEG, video EEG monitoring, examination of laboratory parameters such as serum creatine kinase, lactate and prolactin, ECG monitoring, testing for orthostatic hypotension, carotid sinus massage, echocardiography, orthostatic provocation by tilt table test, cardiac stress test, etc. In summary, the interdisciplinary approach and discussion greatly improves the possibilities for adequate diagnosis and treatment.

Paroxysmal conditions in neurology at about 30% are non-epileptic [1, 9]. These most often include anxiety and dissociative disorders, conditions with impaired orthostatic tolerance and some parasomnias. The diagnosis of both these conditions and epileptic seizures depends largely on the exact history and effect of treatment.

## СИНКОП, ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИСТЪПИ И ЕПИЛЕПСИЯ

### 1. Постиктално объркване

За диференциалната диагноза и разграничаването на синкоп от епилептичен пристъп от изключително значение е наличието на постиктално объркване и неговата продължителност. След синкоп пациентите са дезориентирани за няколко секунди, в случай на по-голяма продължителност на синкопа, постикталната фаза не надвишава 30 секунди. Всяка по-дълготрайна обърканост след загуба на съзнание предполага епилепсия като възможна причина. Трябва да се има предвид обаче, че епилептичните пристъпи, произлизащи от фронталния лоб, най-често се свързват с краткотрайна постиктална фаза. Така че дори и този признак не може да се приеме за категоричен диференциално диагностичен критерий, а са необходими допълнителни критерии за отграничаване на епилептичен припадък от синкоп [2, 18].

### 2. Наличие на клинични белези за епилептичен пристъп

След генерализиран тонично-клоничен припадък (ГТКП) в около 1/3 от случаите се наблюдава **прехапване на езика**, докато при синкопи това се среща изключително рядко. Следователно, присъствието на прехапване на езика като признак е доста надежден индикатор за епилептичен припадък. От друга страна, признаци като **инконтиненция на урината и травми и наранявания в областта на главата**, често описвани като част от епилептичните припадъци, също така доста често се срещат и при синкоп. Общи признаци като **изтощение, умора, повръщане, мускулни болки** могат да възникнат след синкоп, но по-често се проявяват след генерализиран тонично-клоничен епилептичен припадък [2].

### 3. Стойностите на серумната креатинкиназа (СК)

Постиктално, около 2 часа след генерализиран тонично-клоничен припадък, се наблюдава завишаване на **серумната СК**, като стойности над 200 IU сочат наличие на епилептичен пристъп. Освен това, дори и леко увеличение на серумните нива на СК с 15 IU за 24 часа може да бъде насочващ признак за епилептичен припадък. От друга страна, при пациенти след синкоп може да се на-

## SYNCOPE, EPILEPTIC SEIZURES AND EPILEPSY

### 1. Postictal confusion

For the differential diagnosis and differentiation of syncope from epileptic seizures, the presence of postictal confusion and its duration are extremely important. After syncope, patients are disoriented for a few seconds, even in the case of a longer duration of syncope, the postictal phase does not exceed 30 seconds. Any prolonged confusion after loss of consciousness suggests epilepsy as a possible cause. However, it should be borne in mind that epileptic seizures arising from the frontal lobe are most often associated with a short postictal phase. Thus, even this sign cannot be considered a definite differential diagnostic criterion, but additional criteria are needed to distinguish epileptic seizures from syncope [2, 18].

### 2. Presence of clinical signs of epileptic seizure

After generalized tonic-clonic seizures (GTCS) in about 1/3 of the cases there is a bite of the tongue, whereas this is extremely rare in syncope. Therefore, the presence of a tongue bite as a sign is a reliable indicator of an epileptic seizure. On the other hand, signs such as urinary incontinence and head injuries, often described as part of epileptic seizures, are also quite common in syncope. Common symptoms such as exhaustion, fatigue, vomiting, muscle pain may occur after syncope, but are more common after generalized tonic-clonic epileptic seizures [2, 8, 10].

### 3. Amount of creatine kinase (CK) in blood

Postictally, about 2 hours after generalized tonic-clonic seizure, an increase in serum CK is observed as values above 200 IU indicate the presence of an epileptic seizure. In addition, even a slight increase in **serum CK** levels of 15UI in 24 hours may be a guiding sign of epileptic seizures. On the other hand, patients with syncope may experience a slight increase in serum CK, but without further increase in the time [17].



блюдава леко завишаване на серумната СК, но без по-нататъшно повишаване във времето [2, 8, 10].

#### 4. Серумното ниво на пролактин

Серумното ниво на **пролактин** се увеличава един час след генерализиран тонично-клоничен гърч, докато при синкоп може да бъде или леко по-високо, или по-често да е занижено, следователно този критерий не е много надежден. В някои случаи обаче стойностите на пролактина са от изключително значение за поставяне на точна диагноза, особено за целите на медицинската експертиза [17].

#### 5. Взаимодействие между механизмите на синкопа и епилепсия

В редки случаи съществува взаимодействие между епилептичните и синкопални механизми в рамките на една и съща атака. От една страна, това говори за възможността един епилептичен припадък да произлезе от синкоп. Това е доказано в единични клинични случаи, особено при деца. Други клинични проучвания предполагат, че хипоксичните гърчове по време на синкоп могат грешно да бъдат интерпретирани като епилептични миоклонични движения.

При определени форми на епилептични припадъци, особено при комплексни-парциални пристъпи с темпорална локализация, могат да възникнат аритмии, които впоследствие да доведат до синкоп.

Ако анамнезата предполага и епилептични, и синкопални явления в рамките на един и същи пристъп диагнозата може да се постави само с иктален ЕЕГ и ЕКГ запис [3, 4].

### РЕФЛЕКС-МЕДИИРАН СИНКОП

**Неепилептогенният рефлекторен синкоп** протича с преходна загуба на съзнание и постурален тонус с последващо спонтанно възстановяване. Възникването му се свързва с относително внезапна промяна в активността на автономната нервна система, което води до понижение на артериалното налягане, сърдечната честота и мозъчната перфузия. Разграничават се вазовагален синкоп, ситуационен синкоп при физически усилия, змуркане, инструментални изследвания, гълтане, кашляне, уриниране и

#### 4. Serum prolactin levels

Serum prolactin levels increase one hour after generalized tonic-clonic seizures, whereas in syncope it may be either slightly higher or more frequently lowered, so this criterion is not very reliable. In some cases, however, prolactin levels are crucial for accurate diagnosis, especially for medical expertise purposes.

#### 5. Interaction between syncopal and epileptic mechanisms

In rare cases, there is an interaction between epileptic and syncopal mechanisms within the same seizure. On the one hand, this speaks to the possibility of an epileptic seizure resulting from syncope. This has been demonstrated in isolated clinical cases, especially in children. Other clinical studies suggest that hypoxic seizures during syncope may be misinterpreted as epileptic myoclonic movements.

In certain forms of epileptic seizures, especially in complex-partial seizures with temporal localization, arrhythmias can occur, which subsequently lead to syncope.

If the anamnesis suggests both epileptic and syncopic phenomena within the same seizure, the diagnosis can be made only with ictal EEG and ECG recording [3, 4].

### REFLEX-MEDIATED SYNCOPÉ

#### 1. Neurally mediated or neurocardiogenic, vasovagal syncope (vasovagal, vasodepressive syncope)

The most common form of syncope, which accounts for about 18% of all syncopes and is responsible for most of the etiologically unexplained syncopes. Patients of all ages can be affected. This type of syncope is the most common cause of transient loss of consciousness, especially in young, otherwise healthy patients. Older terms are vasovagal or vasodepressive syncope. The well-established term „neurally mediated syncope“ is probably the most appropriate because neither the vagus nerve („vasovagal“)



синкоп при свръхчувствителност на каротидния синус. Тригерните фактори за рефлекторен синкоп могат да бъдат централни (емоционални състояния, болка, страхови изживявания) или периферни (продължителен прав стоеж, повишена тригеминална и аферентна активност на каротидния синус) [18]. Влияние оказват и фактори на околната среда или физикални фактори: висока околна температура, физическо напрежение, хипервентилация, предизвикваща хипокапния с последващо снижение на мозъчния кръвен ток и вазодилатация в скелетните мускули. Честотата на рефлекторните синкопи в общата популация е голяма, като в млада възраст преобладава вазовагалният синкоп, а в напреднала – ситуационните и синдромът при свръхчувствителност на каротидния синус. Клиничното им протичане е свързано с продромални прояви: бледост, изпотяване, загене, абдоминален дискомфорт, прозяване и хипервентилация, които предшестват с около 60 сек загубата на съзнание. Продромалните симптоми са последвани от прояви на мозъчна и ретинална хипоперфузия: неясно зрение и шум в ушите, забавена мисловна дейност, смутена концентрация гр. [1, 10, 13].

#### 1. Невронно медуиран или неврокардиогенен вазовагален синкоп (вазовагален, вазогенересивен синкоп)

Най-честата форма на синкоп, който представлява около 18% от всички синкопи и отговаря за по-голяма част от етиологично необяснимите синкопи. Могат да бъдат засегнати пациенти от всички възрастови групи. Този вид синкоп е най-честата причина за преходна загуба на съзнание, особено при млади, иначе здрави пациенти.

Невронно медуираният синкоп е може би най-подходящият термин, защото нито вагусовият нерв (вазовагален), нито рефлексите с кардиогенен произход (неврокардиогенен) играят съществена роля.

Вазовагалният синкоп е един от най-често срещаните и се наблюдава при всички възрастови групи. Преципитиращите фактори включват: емоционална стимулация, болка, обща умора, кръвозагуба или продължително престояване в изправено положение, като понижаването на стойностите на артериалното налягане е част от патофизиологичния механизъм. Вагусовото медуирано спадане на кръвното налягане и сърдечната честота предизвиква хипоперфузия на централната нервна система и субсеквентен синкоп [8].

nor reflexes originating from the heart („neurocardiogenic“) play an essential role [1, 10, 13].

Vasovagal syncope is one of the most common and occurs in all age groups. Precipitating factors include: emotional stimulation, pain, general fatigue, blood loss, or prolonged standing. Lowering of blood pressure is a part of the pathophysiological mechanisms. Vagus-mediated decreases in blood pressure and heart rate cause central nervous system hypoperfusion and subsequent syncope [8].

Pathophysiologically, there is a decrease in peripheral vascular resistance with sudden and rapidly progressive hypotension, which cannot be compensated by an increase in cardiac output. At the same time, instead of a compensatory increase in pulse rate, there is often vagus-mediated bradycardia. The mechanisms underlying acute vasodilation and bradycardia are unclear. The syncopal response is thought to be triggered by stimulation of cardiac mechanoreceptors due to increased sympathetic nervous system tone. However, there is also evidence that post-transplant patients with completely denervated hearts are able to develop this type of syncope, and therefore the importance of cardiac mechanoreceptors is rather doubtful [16].

Vaso-vagal syncope is observed when the patient is in an upright or sitting position and very rarely when the patient is lying down. Prodromes last about 10 seconds or a few minutes and include: photosensitivity, nausea, paleness, salivation, visual disturbances, general weakness, nausea, dizziness, vertigo, general weakness, cold sweats. Patients which are included in this group are pale and sweaty and have dilated pupils. After loss of consciousness, patients with cardioinhibitory syncope have persistent bradycardia, even asystole. Abnormal movements, which may be tonic or opisthotonic, may occur during the unconscious period, but seizure-like tonic-clonic activity as in epilepsy is rare. Urinary incontinence may also occur. The patient regains consciousness very quickly (from a few seconds to a few minutes) after taking a

Патофизиологично се наблюдава намаление на периферното съдово съпротивление с внезапна и бързо прогресираща хипотония, която не може да бъде компенсирана чрез увеличение на сърдечния дебит. Едновременно, вместо компенсаторно увеличение на пулсовата честота, често има вазусово-медирана брадикардия. Механизмите, които са в основата на острата вазодилатация и брадикардия не са изяснени. Предполага се, че синкопалната реакция се задейства чрез стимулация на сърдечните механорецептори, което се дължи на повишения тонус на симпатиковата нервна система. Съществуват обаче и доказателства, че пациенти след сърдечна трансплантация, с напълно генерирани сърца, са способни да развият този тип синкоп и поради тази причина значението на сърдечните механорецептори е доста съмнително [16].

Вазовагалният синкоп се наблюдава когато пациентът е в изправено или седнало положение и много рядко когато пациентът е легнал. Прогнозите са с продължителност от около 10 секунди до няколко минути и включват: повишена светлочувствителност, гадене, побледняване, саливация, нарушение на зрението, обща слабост, прилошаване, замайване, световъртеж, обща слабост, обливане със студена пот. Пациентите, които попадат в тази категория са бледи и изпотени и имат разширени зеници. След загубата на съзнание болните с кардиоинхибиторен синкоп имат персистираща брадикардия, дори до асистолия. По време на безсъзнателния период могат да се наблюдават аномални движения, които могат да са тонични или опистотонични, но гърчоподобна тонично-клонична активност както при епилепсията се наблюдава рядко. Може да се наблюдава и тазово-резервоарна инконтиненция. Пациентът възстановява съзнанието си много бързо (от няколко секунди до няколко минути) след заемане на хоризонтално положение, но остават резидуални явления като: повишена раздразнителност, главоболие, гадене и повръщане, бледост, изпотяване или позиви за дефекация. Постсинкопното объркване с дезориентация и агитация е много кратко (по-малко от 30 секунди) или не се наблюдава. Може да се наблюдава ресинкоп ако пациентът се изправи в следващите 30 минути [8, 20].

## 2. Синдром на каротидния синус

Друга форма на рефлекс-медирания синкоп се среща при синдрома на каротидния синус.

horizontal position, but residual phenomena remain: increased irritability, headache, nausea and vomiting, paleness, sweating or urge to defecate. Post-syncope confusion with disorientation and agitation is very short (less than 30 seconds) or not observed. Resyncope may occur if the patient stands up for the next 30 minutes [8, 20].

## 2. Carotid sinus syndrome

Another form of reflex-mediated syncope occurs in the carotid sinus syndrome. In healthy individuals, firm pressure on the carotid sinus causes a slight drop in blood pressure and a transient decrease of heart rate. However, in rare cases the carotid sinus is hypersensitive, and even slight pressure on the posterior cervical triangle is sufficient to cause an extreme decrease in heart rate up to a brief asystole and a concomitant drop in blood pressure. Pressure on the carotid sinus from cervical tumor masses or enlarged lymph nodes causes vagal stimulation that inhibits the cardiac SA and AV node and reduces sympathetic vascular tone. Subsequent bradycardia or systemic hypotension may cause syncope. Inpatients with such a hypersensitive carotid sinus, syncope might be elicited even by shaving or a turn of the head [1].

## 3. Glossopharyngeal neuralgia

This is a rare syndrome characterized by intermittent, tearing paroxysmal pain localized in the tonsillar papillae or pharynx. Glossopharyngeal neuralgia is idiopathic and symptomatic. The symptomatic form is most often associated with: peritonsillar or retropharyngeal abscess, tumors in the oropharyngeal area, brain tumors, compression of the nerve by cerebral vessels, infections, trauma, multiple sclerosis and others. The main symptom of the disease is pain. It is unilateral, short-lived, paroxysmal, intense and stabbing. It is located in the root of the tongue, the tonsil, the posterior wall of the pharynx, and can spread to the lower jaw and the external auditory canal or be initially located there. The pain is provoked by swallowing,

При здрави хора натискът върху каротидния синус води до лек спад на артериалното налягане и преходно понижение на сърдечната честота. В редки случаи каротидния синус е свръхчувствителен и дори лек натиск върху *trigonum cervicale posterior* е достатъчен да причини силно намаляване на сърдечната честота до кратка асистолия и съпътстващ спад на артериалното налягане. Налягане върху каротидния синус от шийни туморни маси или увеличени лимфни възли предизвиква вагална стимулация, която инхибира сърдечния SA и AV възел и редуцира симпатиковия васкуларен тонус. Последващата брадикардия или системната хипотония може да предизвика развитие на синкоп. При пациенти с такъв свръхчувствителен каротиден синус синкоп може да се предизвика дори чрез бръснене или завъртане на главата [6, 18, 19].

### 3. Глософарингеална невралгия

Това е рядък синдром, характеризиращ се с интермитентна, разкъсваща пароксизмална болка локализирана в тонзиларните папили или фаринкса.

Глософарингеалната невралгия бива идиопатична и симптоматична.

Симптоматичната форма най-често се свързва със: перитонзиларен или ретрофарингеален абсцес, тумори в орофарингеалната област, мозъчни тумори, компресия на нерва от мозъчни съдове, инфекции, травми, множествена склероза и др.

Основен симптом на заболяването е болката. Тя е едностранна, краткотрайна, пристъпна, интензивна и пробождаща. Локализира се в корена на езика, сливицата, задната стена на фаринкса, като може да се разпространява към долната челюст и външния слухов канал или първоначално да се локализира там. Болката се провокира при преглъщане, говорене, дъвчене, прозяване, както и при притискане с шпатула на задната стена на фаринкса или корена на езика, при докосване на външния слухов канал. Пристъпът може да възникне и спонтанно. Болката може да се придружава от брадикардия, рязко понижаване на кръвното налягане, синкоп. Пристъпите на болка продължават от секунди до минути, като броят им достига до 10 и повече за 24 часа, включително и през нощта по време на сън. Понякога между пристъпите може да има тъпа болка в продължение на минути или часове. Не се установяват сетивни и двигателни нарушения.

Синкопът е следствие от активацията на глософарингеално-вагалния рефлекс, което предиз-

speaking, chewing, yawning, as well as by pressing on the back wall of the pharynx or the root of the tongue and by touching the external auditory canal. The attack can occur spontaneously. The pain may be accompanied by bradycardia, a sharp drop in blood pressure, syncope. Attacks of pain last from seconds to minutes, and their number reaches 10 and more in 24 hours, including during sleep. Sometimes there can be dull pain between attacks for minutes or hours. No sensory or motor disorders were detected. Syncope is a consequence of the activation of the glossopharyngeal-vagal reflex, which causes transient bradyarrhythmia with subsequent cerebral hypoperfusion. Carbamazepine therapy in a dose of 400-1000 mg. daily/orally prevents bradyarrhythmia in most patients [12, 18].

### 4. Situational syncope

Situational syncope is caused by difficult venous return of blood to the heart, leading to a sharp decrease in cardiac output and cerebral hypoperfusion. It is observed in the involuntary performance of the Valsalva maneuver with increased vagal cardiodepressor reflex in cases of paroxysmal cough (tusive syncope), difficulty urinating and defecation [19, 20].

## SYNCOPE IN BASILAR MIGRAINE

Basilar migraine or migraine with a stem aura occurs with an aura lasting up to 60 minutes with a variety of symptoms on the part of the brain stem: dizziness, diplopia, slurred speech, disturbed balance, hypoacusis and possible loss of consciousness. These manifestations may be followed by migraine headache with unilateral or bilateral throbbing pain, accompanied by nausea, vomiting, photophobia, cold limbs. The onset is in childhood, more common in women. In a stem aura migraine, a mutation in the ATP1A2 gene was found, similar to that in a familial hemiplegic migraine. A single-photon emission tomography study suggests a decrease in regional

виква транзиторна брадиаритмия с последваща церебрална хипоперфузия. Терапията с карбамазепин в доза 400-1000 mg дневно/орално предотвратява брадиаритмията при повечето пациенти [12, 18].

#### 4. Ситуационен синкоп

Ситуационният синкоп се причинява от затруднено венозно връщане на кръв към сърцето, водещо до рязко снижение на сърдечния дебит и мозъчна хипоперфузия. Той се наблюдава при неволно изпълнение на Валсалва манювър с усилен вагален кардиодепресорен рефлекс в случаи на пароксизмална кашлица (тусивен синкоп), затруднена микция и дефекация [19, 20].

### СИНКОП ПРИ БАЗИЛАРНА МИГРЕНА

Базиларната мигрена или мигрена със стволова аура протича с аура с продължителност до 60 min с разнообразни симптоми от страна на мозъчния ствол: замайване, диплопия, забавен говор, нарушено равновесие, хипакузис, като е възможна и загуба на съзнание. Тези прояви може да са последвани от мигренозно главоболие с едностранна или двустранна пулсираща болка, придружена от гадене, повръщане, светобоязън, студени крайници. Началото е в детска възраст, боледуват повече жени. При мигрена със стволова аура е открита мутация в АТР1А2 гена, подобна на тази при фамилната хемиплегична мигрена. Проучване с едnofотонна емисионна компютърна томография предполага понижение на регионалния мозъчен кръвен ток във вертебробазиларното кръвообращение по време на пристъп [5, 21].

### СИНКОП, ДЪЛЖАЩ СЕ НА НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА АВТОНОМНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

За да оцелеят, всички животни е трябвало да се приспособят към извършване на моментни, внезапни промени, позволяващи вътрешната им среда да остане стабилна въпреки драматичните изменения на външната среда. Това включва не само промените на външната температура, влажност и барометрично налягане, но и способността за бързо реагиране при съответна ситуация и опасност. Основните неврални механизми, чрез които се поддържа вътрешната хомеостаза на организма се управляват чрез хипоталамуса и съответните му две ефекторни системи: автономна (вегетативна) нервна сис-

cerebral blood flow in the vertebrobasilar circulation during an attack [5, 21].

### SYNCOPE DUE TO INSUFFICIENCY OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

To survive, all animals had to adapt to momentary, sudden changes that allowed their internal environment to remain stable despite dramatic changes in the external environment. This includes not only changes in outside temperature, humidity and barometric pressure, but also the ability to react quickly in a given situation and danger. The main neural mechanisms by which the body's internal homeostasis is maintained are controlled by the hypothalamus and its respective two effector systems: the autonomic (autonomic) nervous system and the endocrine system. Here we will look at neural, autonomous mechanisms, which can be grouped into three main groups [8]:

1. Primary autonomic insufficiency due to a neurodegenerative disease such as multisystem atrophy or autonomic insufficiency in the context of Parkinson's disease

2. Secondary autonomic insufficiency due to other diseases such as diabetes mellitus, renal or hepatic insufficiency or alcoholism

3. Autonomic insufficiency due to the use of certain drugs (antidepressants, antihypertensives, antianginal drugs or beta receptor blockers)

**Orthostatic hypotension** can occur in neurodegenerative diseases such as multiple system atrophy, Parkinson's disease and primary autonomic insufficiency, as well as in peripheral neuropathies and ganglionopathies involving autonomic nerve fibers. Its frequency increases with age. Typical clinical manifestations are fainting, dizziness and loss of consciousness, which usually occurs gradually, rarely suddenly. Some patients also complain of general weakness, fatigue, delayed mental activity, blurred vision, rarely scotomas and hallucinations, headache



тема и ендокринна система. Тук ще разгледаме невралните, автономни механизми, които могат да се групират в три основни групи [8]:

1. Първична автономна недостатъчност, обусловена от невродегенеративно заболяване като например мултисистемна атрофия или автономна недостатъчност в контекста на болестта на Паркинсон.

2. Вторична автономна недостатъчност, която се дължи на други заболявания като захарен диабет, бъбречна или чернодробна недостатъчност или алкохолизъм.

3. Автономна недостатъчност, която се дължи на приложението на определени медикаменти (антихипертензивни, антихипертензивни препарати, антиангинални лекарства или бета-рецепторни блокери).

**Ортостатична хипотония** може да настъпи при невродегенеративни заболявания, като множествена системна атрофия, болест на Паркинсон и първична автономна недостатъчност, както и при периферни невропатии и ганглионопатии със засягане на автономни нервни влакна. Честотата ѝ нараства с възрастта.

Характерни клинични прояви са отмяляване, замайване, свличане на земята и загуба на съзнание, която обикновено настъпва постепенно, по-рядко внезапно. Някои пациенти се оплакват и от обща слабост, уморяемост, забавена мисловна дейност, замъглено зрение, рядко скотоми и халюцинации, главоболие и болка в шията, диспнея или болки в гърдите. Ниските сутрешни стойности на артериалното налягане се съчетават с високи стойности през нощта, съчетани с полиурия. Ортостатичната хипотония може да се провокира от обилно хранене, прием на алкохол; употреба на някои медикаменти: антихипертензивни, антихипертензивни, антипаркинсонови; физически усилия, уриниране, дефекация и кашляне; продължителен прав стоеж или повишение на телесната температура; дехидратация, обездвижване и продължително лежане. Ортостатичната хипотония може да бъде идиопатична или синдромно обусловена [18]:

1. **Идиопатичната ортостатична хипотония** се асоциира главно с дегенерация на постганглионалните симпатикови неврони без други невропатологични отклонения.

2. **При синдрома на Shy-Drager** ортостатичната хипотония е свързана с дегенерация на пре-

and neck pain, dyspnea or chest pain. Low morning blood pressure values are combined with high values at night, accompanied by polyuria. Orthostatic hypotension can be provoked by excessive diet, alcohol intake, use of certain medications: antihypertensives, antidepressants, antiparkinsonian, exercise, urination, defecation and coughing, prolonged standing or fever, prolonged lying down and dehydration. Orthostatic hypotension may be idiopathic or syndromic [18]:

1. **Idiopathic orthostatic hypotension** is mainly associated with degeneration of postganglionic sympathetic neurons without other neuropathological abnormalities.

2. In **Shy-Drager syndrome**, orthostatic hypotension is associated with degeneration of preganglionic sympathetic neurons, which is observed in combination with Parkinson's, pyramidal, cerebellar and other signs [1, 20].

Shy-Drager syndrome or multisystem atrophy (MSA) is a rare disease that damages many systems in the brain. Some of these systems are responsible for controlling movement, balance and coordination, others for blood pressure, bladder and sexual function. MSA manifests as atypical parkinsonism, also called Parkinson's plus syndrome. This is a condition in which the patient has some Parkinson's symptoms, such as slowness of movement, muscle stiffness, and/or tremors, as well as some other characteristics. Patients who have slowness, muscle stiffness, or tremor are diagnosed as MSA-P (Parkinson's type). Patients who have greater difficulty with balance and coordination are diagnosed as MSA-C (cerebellar type). In the past, these conditions have been known as: MSA-Shy-Drager syndrome; MSA-P (strionigral degeneration/SND); MSA-C (sporadic olivopontocerebellar atrophy/OPCA) MSA affects both sexes equally. It usually begins between the ages of 50 and 60. MSA is considered a rare disease and affects three to four people per 100,000 [3].



ганглионарните симпатикусови неврони, което се наблюдава в комбинация с паркинсонови, пирамидални, церебеларни и други признаци [1, 20].

Shy-Drager синдромът, или мултисистемната атрофия (МСА), е рядко заболяване, което уврежда много системи в мозъка. Някои от тези системи отговарят за контрола на движенията, баланса и координацията, други – за кръвното налягане, пикочния мехур и сексуалната функция. МСА се извява като атипичен паркинсонизъм, наречен също *Паркинсон плюс* синдром. Това е състояние, при което пациентът има някои паркинсонови симптоми, като забавеност на движенията, мускулна скованост и/или треперене, както и някои други характеристики. Пациентите, които имат забавеност, мускулна скованост или треперене се диагностицират, като МСА-П (паркинсонов тип). Пациенти, които имат по-големи затруднения с баланса и координацията, се диагностицират като МСА-Ц (церебеларен тип). В миналото тези състояния са били познати като: МСА-Shy-Drager синдром; МСА-П (стрионигрална дегенерация – SND); МСА-Ц (спорадична оливопонтocereбеларна атрофия – ОРСА) МСА засяга еднакво и двата пола. Обикновено започва между 50- и 60-годишна възраст. МСА се счита за рядко заболяване и засяга три до четири човека на всеки 100 000 [4, 11].

**3. При пациенти с болест на Паркинсон** ортостатичната хипотония е често срещан проблем.

При тези пациенти неврогенната ортостатична хипотония е резултат от неспособността на автономната нервна система да регулира артериалното налягане в отговор на постуралната промяна, поради недостатъчно освобождаване на норепинефрин. Съществуват и различни не-неврогенни причини за ортостатична хипотония при пациенти с болестта на Паркинсон: дехидратация, медикаменти, сърдечна недостатъчност и др. Клиничната диагноза на неврогенна хипотония в този случай може да бъде поставена, след като се изключат тези възможни причини и чрез изследване на плазмените нива на норепинефрина.

При болестта на Паркинсон автономната дисфункция се дължи главно на сърдечната симпатикова генерация с неадекватна активация на периферните норепинефринови пътища, както и на барорефлекторна недостатъчност. Синдромът на Shy-Drager също е придружен от автономна недостатъчност, която обаче е резултат на нарушения на централните норепинефринови пътища [11].

**3. In patients with Parkinson's disease**, orthostatic hypotension is a common problem.

In these patients, neurogenic orthostatic hypotension results from the inability of the autonomic nervous system to regulate blood pressure in response to postural change due to insufficient release of norepinephrine. There are also various non-neurogenic causes of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease: dehydration, medication, heart failure and others. The clinical diagnosis of neurogenic hypotension in this case can be made after these possible causes have been ruled out and by examination of plasma levels of norepinephrine.

In Parkinson's disease, autonomic dysfunction is mainly due to sympathetic cardiac denervation with inadequate activation of peripheral norepinephrine pathways as well as baroreflex failure. Shy-Drager syndrome is also accompanied by autonomic insufficiency, which, however, is the result of disorders of the central norepinephrine pathways [11].

**4. Riley-Day syndrome** is a severe, genetically determined sensory-autonomic neuropathy.

Symptoms include a combination of dysphagia, vomiting, decreased surface sensitivity, autonomic dysfunction, ataxia, inadequate lacrimal secretion. Also called „family dysautonomy„ and „hereditary sensory-autonomic neuropathy type III„ (NSVN type III). The pathogenesis is poorly understood. According to some hypotheses it is due to metabolic disorders and in particular to norepinephrine, according to other hypotheses the syndrome is due to excessive accumulation of acetylcholine in the synapses and blocking the passage of nerve impulses. As a rule, the clinical manifestations are visible immediately after birth. Children cry poorly, have generalized muscular hypotension and suppress the newborn's reflexes. The initial clinical manifes-

4. **Синдромът на Riley-Day** представлява тежка, генетично обусловена сензорно-вегетативна невропатия.

Комплексът от симптоми включва комбинация от дисфагия, повръщане, намалена повърхностна чувствителност, автономна дисфункция, атаксия, неадекватна слъзна секреция. Наричан още „семейна дизавтономия“ и „наследствена сензорно-вегетативна невропатия тип III“ (NSVN тип III). Патогенезата е недостатъчно изяснена. Според едни хипотези се дължи на метаболитни нарушения и в частност на норепинефина, според други синдромът се дължи на прекомерно натрупване на ацетилхолин в синапсите и блокиране на преминаването на нервните импулси.

По правило клиничните прояви са видими веднага след раждането. Децата плачат слабо, имат генерализирана мускулна хипотония и са потиснати рефлексите на новороденото. Началните клинични прояви са дисфагия, повръщане, силно намалена секреция на слъзи, нарушена повърхностна и дълбока чувствителност, трофични кожни промени и забавено умствено развитие. На възраст до 5 години се наблюдават пароксизми на апнея, които водят до синкопални припадъци. При 40% от децата могат да се наблюдават тонично-клонични гърчове, които в някои случаи са свързани с хипертермия или хипоксия, дължаща се на респираторни нарушения [15].

5. **Постурална хипотония при пациенти, страдащи от *tabes dorsalis***, може да се прояви поради прекъсване на циркулаторните рефлексии

6. При пациенти с **полиневропатия** автономната дисфункция не е рядкост.

Постуралната хипотония се среща при приблизително 25% от пациентите с **диабетна полиневропатия**. В допълнение към постуралната нестабилност, автономната дисфункция при тях може да се прояви с постпрандиално подуване на корема, нарушение на чревния мотилитет, бързо насищане, импотентност, нарушение в контрола на пикочния мехур и в потоотделянето [8, 9].

Други полиневропатии, свързани с постурална хипотония и синкоп, са: **синдромът на Гилеи Баре, алкохолизъм, паранеопластични синдроми при злокачествени заболявания**.

Засягането на автономната нервна система при синдрома на **Гилеи Баре** е от изключително значение, като пароксизмалните сърдечни аритмии са най-честа причина за смъртен изход.

tations are dysphagia, vomiting, severely reduced tear secretion, impaired superficial and deep sensitivity, trophic skin changes and delayed mental development. At the age of 5 years, paroxysms of apnea are observed, which lead to syncopal seizures. Tonic-clonic seizures may occur in 40% of children, which in some cases are associated with hyperthermia or hypoxia due to respiratory disorders [15].

5. Postural hypotension in patients with ***tabes dorsalis*** may occur due to disruption of circulatory reflexes.

6. In patients with **polyneuropathy**, autonomic dysfunction is not uncommon.

Postural hypotension occurs in approximately 25% of patients with diabetic polyneuropathy. In addition to postural instability, autonomic dysfunction may present with postprandial bloating, impaired intestinal motility, rapid satiety, impotence, impaired bladder control, and sweating. Other polyneuropathy associated with postural hypotension and syncope are: Guillain-Barré syndrome, alcoholism, paraneoplastic syndromes in malignancies [8, 9].

Involvement of the autonomic nervous system in Guillain-Barré syndrome is of great importance as paroxysmal cardiac arrhythmias are the most common cause of death. Postural hypotension is also common. It can have a number of possible causes, such as immobilization, baroreceptor deafferentation, efferent sympathetic denervation, hypovolemia, or a combination of these causes. Therefore, patients with autonomic instability need constant monitoring.

7. Autonomic dysfunction associated with syncope occurs in some patients with chronic renal failure hemodialysis, but the site of autonomic involvement is unclear [19].

8. Vitamin B12 deficiency leads to autonomic neuropathy, postural hypotension and syncope, which

Постуралната хипотония е също така често срещана. Тя може да има редица възможни причини, като обездвижване, барорецепторна дисаферентация, еферентна симпатикова генерация, хиповолемия или комбинация от тези причини. Затова пациентите с автономна нестабилност се нуждаят от внимателно наблюдение.

7. Автономна дисфункция, свързана със синкоп, възниква при някои пациенти с **хронична бъбречна недостатъчност** на хемодиализа, но мястото на автономното засягане не е изяснено [19].

8. **Недостигът на витамин В<sub>12</sub>** води до автономна невропатия, постурална хипотония и синкоп, която се повлиява или отзвучава напълно след добавяне на витамината към диетата [20].

### СТЕЛТ-СИНДРОМ НА АРТЕРИЯ СУБКЛАВИЯ

Този синдром е резултат от стеноза на артерия субклавия, което предизвиква увеличен ретрограден кръвен ток във вертебралната артерия с последваща хиперперфузия на мозъчното кръвообращение. Степента на стенозата, която може да предизвика синкоп е вариабилна, но дори малки стенози (на около 40% от лумена) могат да предизвикат синдрома при някои пациенти. Обикновено се установява разлика в кръвното налягане на двете ръце, като средната разлика е 45 mmHg и намалението е в ръката снабдявана от стенозичната артерия. Симптомите се проявяват по време или непосредствено след усилено натоварване на съответната ръка и се изразяват в световъртеж, гадене, нистагъм и синкопи. Важна отличителна характеристика е внезапното начало, краткотрайността на симптоматиката – до 24 часа, и липсата на остатъчни симптоми. Инсултите са рядкост. Ако тази диагноза се подозира се пристъпва към ангиография и други диагностични и терапевтични интервенции, които се осъществяват от интервенционалните кардиолози [10, 18].

### ТРАНЗИТОРНА ИСХЕМИЧНА АТАКА

Транзиторната исхемична атака се дефинира като състояние, протичащо с фокален неврологичен дефицит, който се дължи на мозъчна дисфункция, и продължава между 1 и 24 часа. Каротидната транзиторна исхемична атака рядко предизвиква синкоп. Вертебробазиларната исхемия може да предизвика синкоп, но обикновено се придружава от други признаци на фокален неврологичен дефицит [3, 14, 16].

responds or disappears completely after adding the vitamin to the diet [20].

### SUBCLAVIAN STEAL SYNDROME

This syndrome results from stenosis of the subclavian artery, which causes increased retrograde blood flow in the vertebral artery with subsequent hypoperfusion of cerebral circulation. The degree of stenosis that can cause syncope is variable, but even small stenoses (about 40% of the lumen) can cause the syndrome in some patients. A difference in the blood pressure of both arms is usually found, with an average difference of 45 mm Hg and the reduction is in the arm supplied by the stenotic artery. Symptoms appear during or immediately after loading the affected arm and are expressed in dizziness, nausea, nystagmus and syncope. An important distinguishing feature is the sudden onset, the short duration of symptoms – up to 24 hours and the absence of residual symptoms. Strokes are rare. If this diagnosis is suspected, angiography and other diagnostic and therapeutic interventions are performed by interventional cardiologists.

### TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

Transient ischemic attack is defined as a condition with focal neurological deficits due to brain dysfunction lasting between 1 and 24 hours. Carotid transient ischemic attack rarely causes syncope. Vertebrobasilar ischemia can cause syncope but is usually accompanied by other signs of focal neurological deficits [3, 14, 16].

### PSYCHOGENIC ATTACKS IMITATING SYNCOPE

They include increased general anxiety, also called pseudoepilepsy or psychogenic syncope. It is

## ПСИХОГЕННИ АТАКИ, ИМИТИРАЩИ СИНКОП

Включват повишено общо безпокойство, наричано още псевдоепилепсия или психогенен синкоп. Характеризира се с нормална ЕЕГ находка дори по време на епизодите, които продължават средно 15 минути. Няма брадикардия и/или хипотония. Това е диагноза, която се поставя след изключване на другите причини за развитие на синкоп. Припадък рядко се развива когато пациентът е сам, също така рядко има положителна анамнеза за инконтиненция или травма. Повечето пациенти са млади и съобщават за други подобни припадъци придружени с изтръпване на ръцете и/или краката или типичното за хистерията схващане на ръцете. Каротидният тест може да предизвика нистагъм при пациентите, които са в съзнание и тонична девиация на очите при пациентите, които са в безсъзнание [9, 18, 19].

В заключение, съществува голям брой състояния в неврологията и кардиологията, които се изразяват клинично като пароксизмални, въпреки многобройните и разнообразни причини, а клиничната им манифестация е сходна. Снемането на прецизна и точна анамнеза от пациента е от изключително значение за разграничаването на тези състояния. Внедряването на съвременни методи за диагностика, подпомага разграничаването на тези състояния и насочва в правилна посока терапевтичното поведение. Въпреки това, поставянето на грешна диагноза е често срещан проблем, който води със себе си до дълбоки физически, психо-социални и социално-икономически последици, както за пациента така и за системата на здравеопазването като цяло.


characterized by a normal EEG finding even during episodes lasting about 15 minutes. No bradycardia and/or hypotension. This is a diagnosis that is made after excluding other causes of syncope. Seizures rarely develop when the patient is alone, and there is also rarely a positive history of incontinence or trauma. Most patients are young and report other similar seizures accompanied by tingling in the arms and/or legs or the typical for hysteria grasping of the hands. The carotid test can cause nystagmus in conscious patients and tonic eye deviation in unconscious patients [9, 18, 19].

In conclusion, there are a large number of conditions in neurology and cardiology that are clinically expressed as paroxysmal, despite the many and varied causes, and their clinical manifestations are similar. Taking a precise and accurate medical history of the patient is extremely important for distinguishing these conditions. The introduction of modern diagnostic methods helps, largely, the differentiation of these conditions and directs the therapeutic behavior in the right direction. However, misdiagnosis is a common problem that leads to profound physical, psychosocial and socio-economic consequences for both the patient and the healthcare system.

## БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Неепилептични неврологични пароксизмални състояния. Велчева И, Мединфо, 7, 2015.
2. Benbadis S. Differential diagnosis of epilepsy. Continuum Lifelong Learning Neurol, 13, 2007, 4, 48-70.
3. Brenner RP. Electroencephalography in syncope. J Clin Neurophysiol 1997, 14;197-209.
4. Diehl RR, Linden D. Differential diagnose der orthostatischen Dysregulation. Nervenarzt 1999;70:1044-1051.
5. Evans R, Linder S. Management of basilar migraine. Headache. 2002;42(5):383-4.
6. Freeman R. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neutrally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res, 21, 2011, 69-72.
7. Grad A, Baloh RW. Vertigo of vascular origin. Clinical and electronystagmographic features in 84 cases. Arch Neurol 1989, 46:281-284.
8. Graham LA, Kenny RA. Clinical characteristics of patients with vasovagal reactions presenting as unexplained syncope. Europace 2001, 3:141-146.

9. <https://emedicine.medscape.com/article/462036-overview>
10. <https://medicine-bg.net/diferentzialna-diagnoza/1079-702>.
11. <https://www.movementdisorders.org/MDS.htm>, International Parkinson and Movement Disorder Society
12. <https://www.arsmedica.bg/aktualno/zlosofarinzealna-nevralgija>
13. Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990, 69:169-175.
14. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med* 2000, 343:1865-1862.
15. Laxdal, OE, Khera, SA and Haworth, DH. Familial Dysautonomia (Riley-Day Syndrome) Report of Two Siblings and a Review of the Literature *Can Med Assoc J.* 1961 Apr 15; 84(15): 828-833.
16. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994, 36:233-237.
17. Lusic I, Pintari I, Hozo I, Boi L, Capkun V. Serum prolactin levels after seizure and syncopal attacks. *Seizure* 1999, 8:218-222.
18. Schmitz, B., Tettenborn, B., Schomer, D. *The paroxysmal disorders.* Cambridge University Press, 218.
19. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002, 347:878-885.
20. Stewart J. Common syndromes of orthostatic intolerance. *Pediatrics*, 131, 2013, 5, 968-980.
21. *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition, 2019.

 *Автор за кореспонденция:*

Д-р Татяна Дончев  
МБАЛ „Сърце и мозък“  
ул. „Пиер Кюри“ 2  
5804 Плевен  
тел.: +359 892 784227  
e-mail: tatjana116955@abv.bg

 *Corresponding author:*

Dr. Tatjana Donchev, MD  
University Hospital „Heath and Brain“  
Str. Pier Curie 2  
Pleven 5804  
tel: +359 892 784227  
e-mail: tatjana116955@abv.bg



## ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др.). Първите три жанра са обект на рецензиране (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегиата.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и декларира, че материалът не е публикуван досега, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна промяна, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описанията в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените **етични стандарти** относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларацията от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

The following genre types are accepted for publishing: original articles, reviews, clinical case reports, reference papers, book reviews, short communication papers (letters to the editor, etc.). The first three genres are subject to peer review (with standardized forms), and the rest are submitted to expert evaluation on behalf of the editorship.

Corresponding author shows contact data (e-mail, optionally – postal address and telephone) and declares that the material has not been published previously, except in the form of an abstract for a scientific event, and has not been submitted to other journal. Authors assume the responsibility for the contents of their publications. Presented papers and the studies described in them should comply with the established **ethical standards** on performance of the clinical and/or experimental studies on human subjects (the Helsinki Declaration) and experimental animals. Patients must not be referred by names and initials, and images on which they can be identified must not be presented. Authors must warrant that they submit for publication their own studies and in case different author's data and/or text are used, these are specified by citations. Strict adherence to copyright issues is maintained – texts including more than 10% of literal replication of different publication are returned for reprocessing.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации: / Volume (approximately) of submitted papers:

Вид публикация / Type of publication	Брой думи в основния текст / Word count in the main text	Брой думи в резюмето / Word count in the abstract	Брой референции / Number of references
Оригинална статия / Original article	2500-5000	200-300	30
Обзор / Review	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай / Clinical case report	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия / Short communication, reference paper, review	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма **MS Word**. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със **заглавие** (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи. На **английски език** се превеждат заглавието, резюмето, ключовите думи, местоработата, а имената на авторите се транскрибират. В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюмето към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите думи** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Цитиранията на **библиографските източници** в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. **Библиографията** се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– **Статии:** Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volumen), номер на книгата (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– **Публикации** от сборник: Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местонаиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– **Книги:** Автор(и). Заглавие. Местонаиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физик., 2019, 8-11.*

Ако авторите са до трима, се изписват фамилията, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише "и др." (за латиница – "et al."). *Настойчиво се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.*

Материалите се изпращат на: / The materials have to be sent by: e-mail .....

Екип на изданието: / The team of the journal:

Отговорен редактор на броя и езикова редакция на английски език: доц. д-р Яна Симова  
Езикова редакция и корекция на български език: Св. Цветанова  
Страниране: Д. Александрова

**MS Word files** are acceptable. No specific requirements on the font size and type, spacing, margins and other formatting are defined.

An article starts with the title (without abbreviations), the names of authors (without academic or other titles), their workplaces designated by numeric indices, abstract, key words. **Title** of a scientific paper, irrespective of its genre determination, should attract the attention, be understandable, short, and exact – it represents the study object. A subtitle can be prepared for extended informativeness. **Abstract** contains the specific features of the study in a concise manner – aim/subject matter, methods used, main results and findings. It is distributed also through secondary informational titles (data bases), i.e. it should include the main elements of the scientific contribution. It should not contain either citation or illustrative material, or abbreviations, which can be precluded. **Key words** are used for topical categorization of a paper in data bases (and other secondary titles) and related search in inquiries. The objective of the author is to propose the most significant concepts of his work in a synthetic manner. Key words to any kind of publication range between 3 and 8; they can be single words or short word-groups, which are commonly accepted in the specific area of knowledge.

The **list of literature references** at the end of the work has to embrace only the publications virtually used and required to delineate the basis, on which the study is designed. Avoid presenting abundant references at the account of their up-to-dateness. Minimize self-citation. *Citing (familiarity with) Bulgarian sources is strongly recommended, too.*

Citation of bibliographic references within the text is designated by numbers in square brackets following the order of appearance. Bibliography is arranged following the order of appearance of the sources within the text. Each source is written in a new line, with an Arabic number. Sources are structured in the following manner:

– **Articles:** Author(s). The article title. Journal title (abbreviated under the Index Medicus), year, volume, number (issue) in round brackets, papers (from-to). *Example: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– **Papers** from an edited book: Author(s). Title. In: The edited book title. Edition number, editors. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– **Books.** Author(s). Title. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Sheytanov Y. Systemic Vasculitis. Sofia, Medicina i Fizikultura, 2019, 8-11.*

In cases of not more than three authors, their surnames followed by their initials (without periods) are written. In cases of more than three authors, "et al." is written after the name of the third author. For translated books, also the original book language and the translator are written.

Editor-in-Chief of the issue and language edition in English: Assoc. Prof. Dr. Iana Simova  
Language editing and correction in Bulgarian: Sv. Tsvetanova  
Pagin: D. Alexandrova