

рапии фиксированной комбинацией Лодоза в дозе 2,5/6,25 мг/сут не удалось, пациентов переводят на прием Лодоза с более высокой дозой бисопролола (5 или 10 мг), что позволяет повысить антигипертензивную эффективность и увеличить количество пациентов, достигших целевого уровня АД. Лечение фиксированной комбинацией Лодоз во всех дозировках характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, а также сопровождается улучшением качества жизни пациентов с АГ I–II тяжести.

Таким образом, применение современной фиксированной комбинации бисопролола и ГХТ в безопасной дозе (Лодоз) может повысить эффективность терапии и увеличить приверженность больных АГ к терапии.

Литература

1. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988; 37: 1595–1607.
2. American Diabetic Association. Insulin resistance // *Diabetes Care*. – 1998; 21: 310–314.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // *Системн. гипертенз.* – 2010; 3: 3–25.
4. Zillich A. J., Garg J., Basu S. et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review // *Hypertension*. – 2006; 48: 219–224.
5. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. et al. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome // *Diabetes Care*. – 2006; 29: 2592–2597.
6. Helderman J., Elahi D., Andersen D. et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium // *Diabetes*. – 1983; 32: 106–111.
7. Wright G., Musini V. First-line drugs for hypertension // *Cochrane Library*. – 2009; CD001841: 1–59.
8. Frishman W., Bryzinski B., Coulson L. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide // *Arch. Intern. Med.* – 1994; 154 (13): 1461–1468.
9. Prisant L., Neutel J., Papademetriou V. et al. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment-bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies // *Am. J. Ther.* – 1998; 5: 313–321.
10. Lewin A., Leung M., Targum S. et al. A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6,25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension // *Clin. Cardiol.* – 1993; 16: 732–736.
11. Benetos A., Adamopoulos C., Argyriadis P. et al. Clinical results with bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination in systolic hypertension in the elderly // *Hypertens. Suppl.* – 2002; 20 (1): 21–25.
12. И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова. Фиксированная комбинация β -блокатора и диуретика в лечении больных // *Системные гипертензии*. – 2010; 4: 25–28.

BALANCE OF METABOLIC NEUTRALITY AND ANTIHYPERTENSIVE THERAPY EFFICIENCY

V. Shishkova, Candidate of Medical Sciences

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

The benefits of fixed-dose antihypertensive combinations are the mutual potentiation of the effects of their involved drugs; the larger number of patients achieving goal blood pressure; fewer adverse reactions; no use of irrational combinations; less treatment cost; and thus higher treatment adherence.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, Lodoz.

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПОСТУРАЛЬНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ТАХИКАРДИИ И НЕАДЕКВАТНОЙ СИНУСОВОЙ ТАХИКАРДИИ

Д. Дупляков¹, доктор медицинских наук, **О. Горбачева²**,
Г. Головина², кандидат медицинских наук

¹Самарский областной клинический кардиологический диспансер,

²СМКЦ ФМБА России, Тольятти

E-mail: duplyakov@yahoo.com

Рассматриваются вопросы патофизиологии и диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии и возможность эффективного применения ивабрадина при данном синдроме.

Ключевые слова: синдром постуральной ортостатической тахикардии, клинические симптомы, ивабрадин.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) является мягкой формой автономной нейропатии. Главный диагностический критерий СПОТ – увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при ортостатическом стрессе (переход в вертикальное положение) более чем на 30 в минуту от исходной или достижение абсолютного значения ЧСС >120 в минуту в первые 10 мин ортостаза [1–3].

Этим синдромом преимущественно страдают молодые женщины в возрасте от 15 до 40 лет, хотя он может возникать и в любом возрасте [4, 5]. Симптомы обычно многочисленные, часто неспецифические и в сочетании могут быть очень изнурительными для пациентов (табл. 1). Кроме основного клинического проявления – выраженной тахикардии при переходе в вертикальное положение – чаще всего встречаются тошнота, головокружение, головная боль, слабость, повышенная утомляемость, предобморочные состояния и синкопы [4]. Их появление также четко связано с переходом в вертикальное положение [6, 7].

Диагностика СПОТ основана на определении ЧСС и АД в положении сидя, лежа и стоя, данных регистрации ЭКГ в 12 отведениях и результатах пассивной ортостатической пробы (тилт-тест) в качестве провокационного теста. Тилт-тест рекомендуется выполнять по Вестминстерскому протоколу [8]. При необходимости возможно полное обследование пациента, включающее ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, определение уровней глюкозы, гормонов щитовидной железы, концентрации кортизола и катехоламинов в сыворотке в положении лежа и стоя [9–11].

СПОТ является неоднородным в этиологическом отношении клиническим синдромом. Принято выделять «первичный» и «вторичный» СПОТ. В связи с неспецифичностью симптомов СПОТ необходимо дифференцировать с синдромом хронической усталости, неадекватной (inappropriate) синусовой тахикардией и ортостатической гипотензией. Клиническая симптоматика СПОТ развивается только в вертикальном положении, что отличает его от неадекватной си-

нусовой тахикардии, основным условием которой являются ЧСС днем в покое >90 – 100 в минуту или среднесуточная ЧСС >90 – 95 в минуту [15–17]. В отличие от СПОТ развитие клинического синдрома хронической усталости не связано также с поструральными изменениями положения тела. Основное проявление ортостатической гипотензии – снижение систолического АД, по разным данным, более чем на 10 – 30 мм рт. ст., что редко встречается при СПОТ и не сопровождается столь значительным приростом ЧСС [4, 5, 12, 18, 19].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Возможными механизмами развития СПОТ считают:

- нейropaтический, развитие которого связано с частичной вегетативной дисфункцией [7, 13, 20–24];
- гиперadrenergический – постоянно повышенный уровень норадреналина (>600 пг/мл) в крови определяется у каждого 3-го пациента [25];
- генетический – описана генная мутация, кодирующая транспортный белок норадреналина, участвующий в его обратном захвате из синаптической щели, что может привести к чрезмерному симпатическому возбуждению в ответ на физиологические стимулы, а также к системному избытку норадреналина [26];
- гиповолемический – показано, что абсолютная гиповолемия и низкий уровень эритроцитов у пациентов со СПОТ усугубляют симптомы ортостаза [27–29];
- нарушение мозговой ауторегуляции – у пациентов со СПОТ в ходе выполнения тилт-теста отмечено чрезмерное снижение мозгового кровотока [30, 31].

Вместе с тем несомненно, что все 5 упомянутых механизмов взаимосвязаны и в развитии СПОТ играет роль степень их взаимодействия. Более подробно механизмы развития СПОТ разбираются в предыдущей нашей работе [32].

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении синдрома используются медикаментозные и немедикаментозные подходы, но большинство из них имеют низкую доказательную базу (табл. 2). Рекомендуется начинать с немедикаментозных методов: избегать тепловых нагрузок, дегидратации, алкогольных эксцессов. Требуется рационально скорректировать водно-солевой баланс – потребление жидкости и натрия. Для стимуляции насосной функции скелетной мускулатуры полезны аэробные нагрузки и ношение компрессионного трикотажа. В более тяжелых случаях или при сочетании СПОТ с вазовагальными синкопами лучше начинать сразу с медикаментозных методов лечения.

Применяя фармакологические методы лечения СПОТ, учитывают увеличение внутрисосудистого объема под действием флудрокортизона, повышение периферического сосудистого сопротивления в случае использования мидодрина и снижение ЧСС с помощью БАБ или блокаторов кальциевых каналов. Однако стандартная терапия отличается плохой переносимостью из-за таких побочных эффектов, как гипертензия в горизонтальном положении или, наоборот, появление ортостатической гипотензии. Практикуемыми врачами была также отмечена непредсказуемость результата лечения: у одних пациентов оно может быть эффективным, а у других – нет [33].

Перекрестные исследования, направленные на выявление преимуществ одного препарата перед другим, оказались неудачными. БАБ, флудрокортизон, мидодрин и СИОЗС

эффективны у пациентов со СПОТ в 40 – 60% случаев [33]. Поэтому эффективный метод лечения часто приходится подбирать методом проб и ошибок. Подробное описание различных не- и медикаментозных подходов к лечению СПОТ приведено в работе [32].

ИВАБРАДИН В ЛЕЧЕНИИ СПОТ

Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца. Механизм его действия заключается в селективной и специфической блокаде If-каналов синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС.

Воздействие ивабрадина на миокард строго специфично: исключительно на синусовый узел без влияния на сократи-

Таблица 1
Частота встречаемости симптомов, связанных с ортостазом, у больных со СПОТ [4]

Симптом	Частота встречаемости, %
Тошнота или головокружение	77,6
Предобморочное состояние	60,5
Слабость	50
Сердцебиение	75
Тремор	37,5
Одышка	27,6
Боль в груди	24,3
Снижение потоотделения	5,3
Гипергидроз	9,2

Таблица 2
Методы лечения СПОТ с учетом уровня доказанности их эффективности

Методы лечения	Уровень доказанности
Немедикаментозные:	
приверженность активному образу жизни	Ib
поддержание водно-солевого баланса	III
ношение эластичного трикотажа	IV
Медикаментозные:	
мидодрин	IIb
пиродостигмин	IIb
флудрокортизон	III
β -адреноблокаторы (БАБ)	III
центральные симпатолитики	III
ивабрадин	III
октреотид	III
эритропоэтин	III
десмопрессин	IV
селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	IV
метилфенидин	IV

Примечание. Уровень доказанности: Ib – эффективность доказана в 1 большом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании; IIa – эффективность доказана по крайней мере 1 хорошо разработанным нерандомизированным исследованием; IIb – доказательства основаны на незавершенном исследовании; III – доказательства основаны на нерандомизированном исследовании с ретроспективным контролем (анализ историй болезни, мнение экспертов); IV – мнение специалиста. Для каждого метода выбран наивысший уровень доказанности.

тельную способность миокарда, реполяризацию желудочков сердца и время проведения импульса по внутрижелудочковым, предсердно-желудочковым и внутрипредсердным проводящим путям [34].

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является его способность к дозозависимому снижению ЧСС. Лекарственный препарат одобрен во многих странах как средство лечения стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом при непереносимости или противопоказаниях к применению БАБ, а также для лечения хронической сердечной недостаточности [35–37], но официально утвержденные показания к его назначению при СПОТ отсутствуют. Публикаций об использовании ивабрадина как средства, изолированно снижающего ЧСС у пациентов без стабильной стенокардии, крайне мало.

С. McDonald и соавт. впервые исследовали эффективность ивабрадина у пациентов со СПОТ и показали его преимущество перед другими методами лечения [38]. Препарат был назначен 22 пациентам с подтвержденным диагнозом СПОТ. В исследовании преимущественно участвовали женщины – соотношение с числом мужчин – 5:1; средний возраст пациентов – $35 \pm 9,9$ года; исходно у всех пациентов исключали наличие ишемической болезни сердца (ИБС). Начальная доза ивабрадина составила 2,5 мг/сут с последующим титрованием в зависимости от симптоматики. Среднесуточная доза – 5 мг/сут (2,5–15 мг/сут); препарат принимался однократно или в 2 приема. Ивабрадин оказался эффективным у 11 (55%) пациентов, которые на фоне снижения ЧСС отметили значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания.

Таблица 3
Динамика офисного ЧСС на фоне приема ивабрадина [39]

Визит	Среднее значение	Диапазон	Динамика, %
1-й	106,5±3	103–110	
Конец 1-й недели	88,5±2	87–91	-16,9±2,7
Конец 2-й недели	77,0±3	74–80	-27,7±3,8
Конец 3-й недели	79,7±3	77–84	-25,0±5,0
Конец 4-й недели	77,5±7	67–82	-27,7±5,6
Конец 2-го месяца	74,0±7	64–79	-30,1±5,5
Конец 3-го месяца	73,7±13	55–85	-30,9±11,4

Таблица 4
Динамика ЧСС по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ на фоне приема ивабрадина [39]

Параметр	Среднее значение	Диапазон	Динамика, %
ЧСС _{макс.} в минуту:			
исходно	152,0±19	127–168	-15,5±4,6
через 3 мес	128,5±18	106–150	
ЧСС в минуту:			
исходно	63,2±6	57–69	-23,1±9,9
через 3 мес	48,2±3	46–52	
ЧСС _{ср.сут.} в минуту			
исходно	96,0±1	95–98	-23,9±3,6
через 3 мес	73,0±3	69–77	

При этом препарат не вызвал развития ортостатической гипотензии или артериальной гипертензии (АГ) в горизонтальном положении, что характерно для традиционной терапии. 9 пациентов прекратили прием ивабрадина из-за его неэффективности в максимальной дозе (в 6 случаях), а еще 2 прервали лечение из-за развития побочного эффекта – фотопсии. У 1 пациента лечение ивабрадином оказалось менее эффективным, чем прием БАБ.

Феномен нарушения световосприятия связан с взаимодействием препарата с I_h-каналами сетчатки глаза (подобными I_f-каналам сердца), которые принимают участие в развитии временного изменения зрительного восприятия благодаря реактивным изменениям в сетчатке в ответ на яркие световые стимулы. В случае быстрой смены яркости (триггерный фактор) может наблюдаться частичное подавление ивабрадином I_h-каналов, что и провоцирует фотопсию. Для этого феномена характерны транзиторные изменения яркости, которые наблюдаются в ограниченной зоне зрительного поля. В повседневной клинической практике данный побочный эффект встречается редко, является обратимым и не требует отмены препарата или коррекции дозировки.

В исследовании Е. Karplinsky и соавт. у 4 пациентов с установленным диагнозом неадекватной синусовой тахикардии доказана эффективность ивабрадина в снижении ЧСС покоя и при физической нагрузке [39]. Пациентами были женщины в возрасте от 21 до 44 лет (в среднем – 33,7 года), не страдающие ИБС. Ивабрадин применяли в начальной дозе 5 мг/сут с максимальным увеличением до 7,5 мг/сут через 1 нед от начала лечения. Длительность наблюдения составила 3 мес. Для оценки результатов терапии, кроме стандартных методов (ЭКГ, тредмил-тест и холтеровское мониторирование ЭКГ), применяли специально разработанный опросник, определяющий качество жизни пациентов. По истечении 1-й недели приема ивабрадина в дозе 5 мг/сут наблюдалось значительное уменьшение ЧСС в покое с $106,5 \pm 3$ до $88,5 \pm 2$ в минуту. При дальнейшем увеличении дозы до 7,5 мг/сут отмечали стойкое снижение офисного ЧСС до конца исследования с $88,5 \pm 2$ до $73,7 \pm 13$ в минуту (табл. 3).

Кроме того, динамику ЧСС ярко продемонстрировали результаты 24-часового мониторирования ЭКГ (табл. 4). Максимальная и среднесуточная ЧСС значительно уменьшились с $152,0 \pm 19$ до $128,5 \pm 18$ и с $96,0 \pm 1,4$ до $73,0 \pm 3,2$ в минуту соответственно. Наблюдалось снижение и минимальной ЧСС, причем без развития критической брадикардии – с $63,2 \pm 6$ до $48,2 \pm 3$ в минуту. АД на фоне длительного приема ивабрадина существенных изменений не претерпело: систолическое АД – $112 \pm 12,6$ и $120 \pm 11,5$ мм рт. ст., диастолическое – $67,5 \pm 9$ и 70 ± 8 мм рт. ст. соответственно в начале и конце исследования.

Терапия ивабрадином привела к улучшению переносимости физических нагрузок, что выразилось в повышении их интенсивности и увеличении общего времени их выполнения. Анкетирование пациентов показало значительное улучшение субъективных ощущений – количество баллов по опроснику качества жизни снизилось с $13,2 \pm 0,9$ до $9,25 \pm 2,7$.

R. Sutton и соавт. изучали возможности ивабрадина у 20 пациентов с непереносимостью ортостаза, при этом у первых 10 пациентов был диагностирован СПОТ, а у остальных 10 – неадекватная синусовая тахикардия с вазовагальными синкопами [13]. В большинстве случаев препарат применяли в дозе 5 мг 2 раза в день, иногда – в сочетании с мидодрином. У 18 (90%) пациентов на фоне снижения ЧСС значительно

улучшилась симптоматика. Серьезных побочных эффектов выявлено не было, только 2 (10%) пациента досрочно прекратили лечение из-за недостаточного эффекта ивабрадина.

G. Retegui и соавт. опубликовали положительный опыт применения ивабрадина у женщины 29 лет, страдающей неадекватной синусовой тахикардией с изнуряющей симптоматикой. Перед назначением ивабрадина было проведено пробное лечение низкими дозами пропранолола, но из-за склонности к гипотонии отмечалась плохая переносимость препарата. Через 3 мес терапии ивабрадином в дозе 15 мг/сут наблюдалось снижение ЧСС со 105 до 63 в минуту с полным купированием симптомов заболевания. При контрольном применении нагрузочного теста отмечено значительное улучшение переносимости физических нагрузок [40].

Для достижения лучшего результата в лечении СПОТ возможно применение ивабрадина в комбинации с другими препаратами: флудрокортизоном, мидодрином, БАБ. Существует мнение, что в комбинации с ивабрадином эти лекарственные препараты окажутся более эффективными и появится возможность использовать для достижения положительного результата более низкие дозы. Однако комбинации ивабрадина с блокаторами кальциевых каналов следует избегать в связи с тем, что препараты этой группы способствуют повышению концентрации ивабрадина в плазме [38, 39].

Таким образом, синдром постуральной ортостатической тахикардии характеризуется патологической ортостатической тахикардией, а также следующими симптомами: ортостатическим головокружением, слабостью, тремором, тошнотой. При клиническом исследовании каких-либо специфических расстройств у пациентов обычно обнаружить не удастся. «Золотым стандартом» диагностики считается тилт-тест. Он позволяет дифференцировать клинически схожие синдромы – неадекватную синусовую тахикардию, синдром хронической усталости и вазовагальные синкопы.

Доказательная база для большинства методов не- и медикаментозной терапии отсутствует, и стандартная терапия достигает эффекта лишь в 40–60% случаев. Ивабрадин – эффективная альтернатива стандартной терапии, он обладает явным преимуществом перед другими методами лечения СПОТ, не вызывая гипотензии или, наоборот, АГ в горизонтальном положении. Однако для оценки истинной его эффективности в лечении СПОТ необходимо провести сравнительные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

TREATMENT FOR POSTURAL ORTHOSTATIC TACHYCARDIA SYNDROME AND INADEQUATE SINUS TACHYCARDIA

D. Duplyakov¹, MD; O. Gorbacheva²; G. Golovina², Candidate of Medical Sciences

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary; ²Samara Medical Cardiology Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Togliatti, Samara Region

The paper considers the pathophysiology and diagnosis of postural orthostatic tachycardia syndrome and the possibility of effective use of ivabradine in this syndrome.

Key words: postural orthostatic tachycardia syndrome, clinical symptoms, ivabradine.

Кораксан 7,5 мг

Ивабрадин



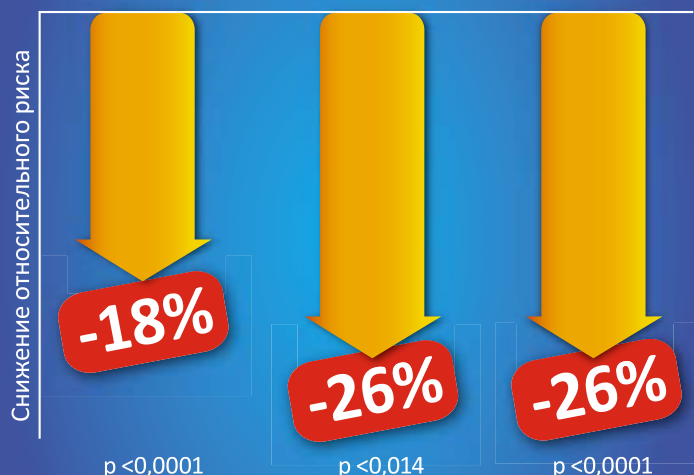
улучшает прогноз
пациентов с ХСН*

SHIFT

Комбинированная
первичная
конечная точка**

Смертность
от ХСН

Госпитализация
по поводу ХСН



** Сердечно-сосудистая смертность + госпитализация по поводу СН

6,5 тыс. пациентов

На фоне самой
современной терапии:
9 из 10 пациентов
получали ББ и иАПФ



* K.Swedberg, M.Komajda, M.Bohm, J.S Borer, I.FordLancet, A.Dubost-Brama, G.Lerebours, L.Tavazzi, on behalf of the SHIFT investigators, Lancet, Published online August 29,2010.



Москва 113054, Павелецкая площадь д. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00, факс: (495) 937-07-01