

# Артериальная гипертензия и ортостатическая гипотензия: клиническая дилемма

*Е.Е. Рязанцева, А.В. Мелехов, Г.Е. Гендлин*

Сочетание артериальной гипертензии и ортостатической гипотензии всегда представляет собой особую трудность для клинициста, так как лечение одного состояния с большой долей вероятности ухудшает течение другого. Исследования, посвященные этому вопросу, проводились в основном в популяциях пациентов с хронической вегетативной дисфункцией или с гипертонической болезнью. Однако в реальной практике этиология и клиническая картина этого синдрома более разнообразны. В наиболее типичных случаях диагноз и патофизиологические механизмы очевидны с самого начала. У пациентов с умеренными и неспецифическими проявлениями постановка диагноза может занять больше времени, поскольку нередко требует проведения сложных диагностических методик (тилт-теста, оценки автономной регуляции и системной гемодинамики). На сегодняшний день общепризнанных рекомендаций по лечению больных артериальной гипертензией с сопутствующими гипотензивными реакциями не существует.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, гипотензивные реакции, тилт-тест, вегетативная дисфункция.

Ортостатическая гипотензия (ОГ) характеризуется снижением систолического артериального давления (САД) на  $\geq 20$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на  $\geq 10$  мм рт. ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение [1]. Распространенность ОГ довольно велика и колеблется от 7% у здоровых пожилых людей без артериальной гипертензии (АГ) до 30% у лиц старше 75 лет с различными заболеваниями [1–3].

Из всех состояний, характеризующихся нарушением регуляции артериального давления (АД), сочетание у одного пациента АГ и ОГ представляет собой наиболее неприятную терапевтическую ситуацию, так как методы лечения этих состояний кардинально противоположны. Автономная нервная система играет ключевую роль в поддержании АД, поэтому неудивительно, что у пациентов с выраженной автономной дисфункцией часто наблюдается ОГ [4–7]. Поскольку проявления ОГ обычно бывают значительно выраженными, вплоть до потери сознания, внимание пациента и врача нередко сфокусировано только на этой части проблемы, а АГ в горизонтальном положении остается незамеченной [4, 5, 7].

Автономная дисрегуляция может проявляться как повышением АД в положении лежа, так и ОГ. У многих пациентов с АГ имеются предрасполагающие факторы для развития АГ–ОГ. Например, у пациентов с гипертонической болезнью со временем может развиваться ОГ под действием постоянно повышенного АД вследствие десенситизации ба-

рорецепторов [8, 9]. Частота возникновения ОГ у пациентов с АГ увеличивается с возрастом и по мере повышения степени гипертензии [3, 9–11]. Таким образом, АГ сама по себе может приводить к развитию АГ–ОГ, а гипотензивные средства, применяемые для лечения АГ, также могут вызывать или усиливать ОГ [3, 4]. Ортостатическая гипотензия может серьезно снижать качество жизни, трудно поддается лечению и существенно повышает риск смерти у пожилых больных [12].

При анализе медицинской литературы нами были обнаружены исследования, включавшие в основном лиц с заболеваниями автономной нервной системы или со стойкой АГ [4, 5, 8, 10, 13, 14]. Однако этиология и клинические характеристики синдрома АГ–ОГ выходят за рамки этих двух состояний. В настоящий момент информации или рекомендаций по ведению больных АГ–ОГ, основанных на серьезной доказательной базе, недостаточно.

## Патофизиологические механизмы

Поддержание нормального АД – результат функциональной целостности вегетативной дуги барорефлексов, которая включает в себя артериальные барорецепторы, афферентные и эфферентные вегетативные нервные волокна, вазомоторный центр, а также эффекторные органы – миокард, гладкую мускулатуру артерий и вен [15–17]. Кроме того, многочисленные факторы стимулируют барорефлекс и тем самым влияют на постуральные изменения гемодинамики: сила активирующего стимула; точка запуска рефлекторного ответа; вклад нейронов гипоталамуса и коры, а также стволовых клеток мозга; возбудимость рецепторов и структур сердечно-сосудистой системы; модулирующее влияние нейрогуморальных субстанций; взаимодействие аортокаротидной и хеморефлекторной дуг [16–21].

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

**Екатерина Евгеньевна Рязанцева** – ассистент.

**Александр Всеволодович Мелехов** – канд. мед. наук, доцент.

**Геннадий Ефимович Гендлин** – профессор.

**Таблица 1.** Изменения АД и ЧСС при переходе из горизонтального положения в вертикальное в норме и при патологии [15]

Нормальные изменения	Патологические изменения
САД: в среднем –6,5 мм рт. ст. (от –19 до +11 мм рт. ст.) ДАД: в среднем +5,6 мм рт. ст. (от –9 до +22 мм рт. ст.) ЧСС: в среднем +12,3 в 1 мин (от –6 до +27 в 1 мин)	Систолическая ОГ: снижение на 20 мм рт. ст. и более Диастолическая ОГ: снижение на 10 мм рт. ст. и более Диастолическая ортостатическая гипертензия: ДАД <90 мм рт. ст. в положении лежа и >97 мм рт. ст. в положении стоя Ортостатическая тахикардия: увеличение ЧСС на 30 в 1 мин и более, до 180 в 1 мин

### Ортостатическая гипотензия

У здорового человека при переходе из горизонтального положения в вертикальное 10–15% крови депонируется в венах нижних конечностей, в результате чего уменьшаются венозный возврат, сердечный выброс и АД. Это снижение АД приводит к активации барорецепторов, которые запускают рефлекторное усиление симпатической и угнетение парасимпатической иннервации, что, в свою очередь, вызывает периферическую вазоконстрикцию и повышение частоты и силы сердечных сокращений. В результате наблюдается незначительное снижение САД и небольшое повышение ДАД на фоне умеренного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Более выраженные гемодинамические изменения в ортостазе считаются патологическими (табл. 1) [15].

Можно выделить три основные причины ОГ (табл. 2): нарушение вегетативной регуляции, гиповолемия и побочные действия лекарственных средств.

### Ортостатическая гипотензия – артериальная гипертензия

Нарушение автономной регуляции, приводящее к повышению АД в горизонтальном положении, определено чаще встречается в популяции, чем диагностируется

**Таблица 2.** Этиология ОГ

Нейрогенная ОГ	Гиповолемическая ОГ	Лекарственная ОГ
<ul style="list-style-type: none"> <li>Первичная патология автономной регуляции: острая/подострая хроническая – изолированная недостаточность вегетативной иннервации, множественная системная атрофия, болезнь Паркинсона</li> <li>Вторичная:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>врожденная – дефицит факторов роста нервных волокон</li> <li>наследственная – семейная дизавтономия, дефицит дофамин-β-гидроксилазы, дефицит ароматической L-аминоацилдекарбоксилазы</li> <li>метаболическая: сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, хронические болезни печени, алкоголизм, дефицит витамина В<sub>12</sub></li> <li>воспалительная: синдром Гийена–Барре, васкулиты</li> <li>инфекционная</li> <li>паранеопластическая</li> <li>травматическая</li> <li>другое</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Внутрисосудистая гиповолемия (плазма и электролиты)</li> <li>Избыток вазодилаторов (мастоцитоз, избыток брадикинина, карциноид)</li> <li>Депонирование крови в венах нижних конечностей (варикозная болезнь, нарушение сокращаемости периферических вен вследствие сегментарной автономной дисрегуляции)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лекарственные вещества, действующие на вегетативную нервную систему</li> <li>Лекарственные вещества, вызывающие вегетативную neuropathic</li> <li>Вазодилаторы</li> </ul>

[9, 10]. В основе вегетативной дисрегуляции лежит нарушение норадренергической нейротрансмиссии, при котором постганглионарные симпатические нейроны не выделяют достаточного количества норадреналина. Сниженное высвобождение нейромедиаторов приводит к нарушению вазоконстрикции, прекращению рефлекторного увеличения ЧСС и снижению объема циркулирующей крови – всё это способствует развитию гипотензии [7]. Любое заболевание, при котором поражаются периферические вегетативные волокна, может приводить к развитию автономной дисрегуляции.

Важной характеристикой нарушений вегетативной иннервации является отсутствие амортизирующего действия барорефлекса. Такая лабильность системы контроля АД проявляется выраженным снижением АД в жарких помещениях, при физической нагрузке или приеме пищи, тогда как употребление жидкости может способствовать некоторому повышению сосудистого тонуса [22, 23].

Во многих случаях АГ в положении лежа и ОГ долгое время не выявляются, так как измерение АД чаще всего проводят в положении сидя, когда оно может оставаться нормальным. В исследовании, включавшем 117 больных с тяжелой автономной дисрегуляцией, АГ в положении лежа имела у 56% пациентов, а ее распространенность была одинаковой как у лиц с первичной вегетативной дисфункцией, так и у лиц с множественной системной атрофией [24]. В такой ситуации возможным объяснением развития АГ служат нарушение барорефлекса, неадекватный натрийурез, повышение объема циркулирующей крови и остаточный симпатический тонус [4, 9, 24, 25].

Распространенность ОГ у пациентов с АГ составляет 5,0–14,6%, но симптомы ортостаза наблюдаются только у небольшой группы пациентов [3, 4, 9]. В одном из исследований ОГ регистрировалась у 18% больных 65 лет и старше, при этом только у 2% отмечались жалобы на головокружение при перемене положения тела [3].

**Таблица 3.** Схема обследования при сочетании АГ в горизонтальном положении и ОГ

- Когда необходимо дополнительное обследование:
  - автономная дисрегуляция, АГ, лежачий больной
  - симптомы ортостаза
  - атипичные или неспецифические симптомы: нарушение зрения, снижение когнитивной функции, общая слабость, неспецифическое головокружение и никтурия
- Скрининг – постуральный тест
- Суточное мониторирование АД
- Оценка функции вегетативной нервной системы (тилт-тест, проба Вальсальвы)

Прием гипотензивных препаратов, особенно мочегонных, рассматривается как один из основных провоцирующих факторов ОГ, нередко уменьшение их дозы или отмена способствует исчезновению симптоматики [8, 9, 26]. Однако во многих исследованиях не было выявлено взаимосвязи между приемом антигипертензивных средств и ОГ [10, 27–29]. Скорее всего, склонность к АГ с ОГ имеет многофакторную природу. Поэтому наличия только одного фактора, например гипотензивной терапии, недостаточно для формирования ОГ [26, 29].

Цереброваскулярная ауторегуляция служит для защиты мозговых структур от излишних колебаний АД. В норме изменения среднего АД ( $AD_{cp}$ ) в интервале от 60 до 160 мм рт. ст. практически не влияют на церебральный кровоток [30]. При повышении  $AD_{cp}$  специфические механизмы увеличивают сопротивление и уменьшают диаметр мелких артериол мозговой ткани. Эти же эффекты защищают головной мозг от гипоперфузии при внезапном снижении  $AD_{cp}$ . При повышении  $AD_{cp}$  более 150–160 мм рт. ст. уровень церебрального кровотока начинает повышаться, что может приводить к возникновению внутримозговых кровоизлияний. Точный механизм цереброваскулярной ауторегуляции неизвестен, но считается, что он определяется комбинацией метаболических, миогенных и нейрогенных факторов.

Несмотря на то что в норме внутримозговой кровоток поддерживается на постоянном уровне при  $AD_{cp}$  60–160 мм рт. ст., имеется множество состояний, при которых пределы  $AD_{cp}$  могут изменяться. Классическими примерами служат гипертоническая болезнь и травматическое повреждение головного мозга. При гипертонической болезни “точка равновесия” постепенно смещается в сторону больших значений, поэтому повышение  $AD_{cp}$  более 160 мм рт. ст. не нарушает внутримозговую гемодинамику. В случае черепно-мозговой травмы повреждение вещества головного мозга также приводит к нарушению церебральной ауторегуляции [31]. Кроме того, пределы “безопасного” уровня  $AD_{cp}$  могут изменяться при различных неврологических заболеваниях (цереброваскулярная болезнь, субарахноидальное кровоотечение), гиперкапнии и др. При отсутствии церебральной ауторегуляции системная АГ может приводить к внутримозговым кровоизлияниям и отеку ткани мозга, а снижение АД – к формированию участков ишемии и инфарктов [32].

## Диагностика

Можно предположить, что бессимптомная АГ в горизонтальном положении намного более распространена, чем считается, так как стандартное измерение АД проводится в положении сидя. Ее нередко выявляют у больных, проходящих обследование по поводу ортостаза, а также у лежачих пациентов. Однако ОГ может проявляться такими атипичными признаками, как нарушение зрения, снижение когнитивной функции, общая слабость, неспецифическое головокружение и никтурия. При первичном обследовании таких пациентов следует придерживаться схемы, представленной в табл. 3. Проведение дополнительных методов исследования может потребоваться при подозрении на автономную невропатию.

Кроме того, у пожилых пациентов может возникнуть необходимость в дифференциальной диагностике АГ–ОГ с так называемой “псевдогипертензией”, которая широко распространена у лиц пожилого возраста. Суть феномена заключается в том, что увеличивающаяся с возрастом жесткость сосудов, утолщение их стенок и отложение в них солей кальция приводят к тому, что их становится невозможно пережать манжетой тонометра. Увеличенное сопротивление при сжатии регистрируется на приборе как повышение АД, которое в действительности может оказаться в пределах целевых значений. “Псевдогипертензию” необходимо исключать, если у пациента постоянно регистрируются высокие уровни АД, что сопровождается незначительным поражением органов-мишеней, а также если при попытке применения гипотензивной терапии у больного развиваются симптомы ортостаза.

Для диагностики “псевдогипертензии” была предложена проба Ослера, которая заключается в одновременном пальпаторном измерении АД на лучевой артерии и аускультативном – на плечевой. Недостатком метода служит отсутствие стандартизованных допустимых различий АД на двух уровнях. В результате единственным точным методом измерения АД при повышенной жесткости сосудов является его прямое внутриаартериальное измерение.

**Постуральный тест.** Диагноз АГ–ОГ может быть подтвержден или опровергнут прямо у постели больного. Для этого АД измеряют через 5 и 10 мин в положении лежа, а затем измерение повторяют после того, как пациент 3–5 мин проводит без движения в положении стоя. У лиц с тяжелой вегетативной дисфункцией при этом наблюдается резкое снижение АД [18]. Однако описаны случаи отсроченной ортостатической реакции, когда она развивается спустя 30 мин и более после смены положения тела, из-за чего ее часто пропускают при постуральном тесте [4, 33]. В таких случаях требуется выполнение тилт-теста.

**Амбулаторное суточное мониторирование АД.** Артериальное давление у пациентов с ОГ подвержено значительным колебаниям, что отражает нарушения механизма вегетативной регуляции. Суточное мониторирование АД

(СМАД) предоставляет информацию о том, как АД изменяется в течение дня, в дневное и ночное время. Кроме того, оно позволяет оценить вариабельность АД и эффективность назначенного лечения.

Общепринято, что пациентам с подозрением на АГ–ОГ следует обязательно проводить постуральный тест, а целесообразность проведения СМАД для дальнейшего обследования у пациентов с бессимптомной ОГ до сих пор не определена. Учитывая, что у многих таких больных имеется выраженная АГ в ночное время, что сопряжено с поражением органов-мишеней, и что СМАД позволяет установить риск сердечно-сосудистых событий лучше, чем офисное измерение АД, СМАД могло бы стать ценным методом диагностики [34].

**Тилт-тест (пассивная ортостатическая проба).** В основе этого метода лежит контролируемое пассивное постуральное воздействие на организм пациента, в результате чего возможна регистрация ответа сердечно-сосудистой системы (в виде изменений АД и ЧСС). Проба выполняется с использованием специального движущегося стола с подставкой для стоп, на который пациент ложится и закрепляется при помощи специальных ремней. В ходе исследования стол постепенно переводится практически в вертикальное положение, что симулирует переход пациента из положения лежа в положение стоя. Существуют различные протоколы для выполнения пробы. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, дотестовая фаза в положении лежа должна длиться по крайней мере 5 мин при отсутствии катетеризации периферической вены и минимально 20 мин при заборе крови как этапе исследования; рекомендуемый угол наклона составляет 60°–70°; длительность пассивного ортостаза должна быть в пределах 20–45 мин [4, 35, 36]. Повторные измерения показателя гемодинамики проводятся каждые 30 с при появлении жалоб на головокружение и предобморочное состояние. Тест прекращается при развитии у пациента обморока. Предпочтительно использовать постоянное мониторирование АД и ЧСС [18].

Существуют противоречивые мнения о том, сколько должен длиться тилт-тест для регистрации ОГ. В недавно проведенном исследовании у 88% пациентов ОГ наблюдалась в течение 1 мин ортостатической нагрузки, у 11% – в течение 2 мин, а у 1% – в течение 3 мин [37]. В ходе теста было выделено два основных паттерна реагирования САД: первоначальное снижение САД >20 мм рт. ст. с последующим сохранением его на достигнутом уровне до конца пробы и первоначальное снижение САД >20 мм рт. ст. с дальнейшим снижением, продолжающимся до прекращения пробы. Очевидно, что пациенты со вторым типом реакции сердечно-сосудистой системы находятся в группе риска синкопальных состояний [37].

Сопутствующая регистрация изменений ЧСС позволяет определить также тип гипотензивной реакции. Так, нейрогенная ОГ обычно сопровождается невыраженным

изменением ЧСС при постуральной нагрузке, тогда как при гиповолемической ОГ регистрируется четкая тахикардия. Необходимо обращать внимание на дополнительные факторы, влияющие на ЧСС (например, прием препаратов, ее снижающих), или на парадоксальное увеличение ЧСС у пациентов с автономной дисрегуляцией, вероятно, в связи с уменьшением парасимпатического влияния [13].

Воспроизводимость как постуральной пробы, так и тилт-теста невысока. У пациентов с выявленной автономной дисрегуляцией ОГ была повторно зарегистрирована в 79% случаев и лишь у 57% больных с нормальным вегетативным тонусом [38]. Необходимо отметить, что чаще всего ОГ наблюдается при максимальном АД в положении лежа и в утренние часы, когда человек первый раз встает с постели после сна; время, необходимое для достижения минимального САД, колеблется от 1 до 12 мин, а САД утром ниже, чем днем и вечером [39].

### Необходимо ли лечить АГ у пациентов с ОГ?

Нередко в клинической практике возникает вопрос, необходимо ли лечить АГ у пациентов с симптомами ОГ. В настоящее время известно, что даже незначительное увеличение значений АД приводит к повышению отдаленного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [40]. Гипертонические кризы могут сопровождаться такими серьезными осложнениями, как отек мозга и острая сердечная недостаточность. Однако на данный момент не существует эпидемиологических данных о последствиях изолированной АГ в горизонтальном положении. В результате довольно трудно достичь баланса между потенциальными рисками АГ и побочными эффектами антигипертензивного лечения.

Несмотря на отсутствие достоверных данных о прогнозе АГ в положении лежа, практические врачи сталкиваются с необходимостью принимать решение в отношении лечения таких пациентов. В этих случаях следует вспомнить о различиях в патофизиологических механизмах развития гипертонической болезни и АГ в горизонтальном положении. Очевидно, во второй группе пациентов АГ наблюдается в основном в ночное время, тогда как в течение дня для них характерно нормальное или пониженное АД. В результате при СМАД может быть выявлено лишь незначительное повышение АД<sub>ср</sub> даже у пациентов с тяжелой АГ. Кроме того, концентрация катехоламинов и плазменная активность ренина у лиц с автономной дисрегуляцией чаще всего снижены, а было установлено, что поражение органов-мишеней при эссенциальной АГ положительно коррелирует с этими показателями [41–44]. Можно было бы предположить, что низкая активность ренина плазмы защищает пациентов с вегетативной дисфункцией от осложнений АГ. Однако эта теория до сих пор не была проверена в исследованиях.

Насколько влияет этот тип АГ на поражение органов-мишеней? В одном исследовании было выявлено, что АГ в горизонтальном положении может быть сопряжена с ги-

пертрофией левого желудочка [45]. Однако остается неясным, влияет ли развивающаяся гипертрофия на прогноз у таких пациентов. Средняя выживаемость у лиц с множественной системной атрофией составляет менее 10 лет с момента начала симптомов [46]. В такой ситуации именно прогрессирование основного заболевания, а не развитие осложнений АГ будет доминировать в клинической картине. Вместе с тем для больных с автономной дисрегуляцией характерны лучший прогноз и продолжительность жизни, средняя для всей популяции. Именно у этих пациентов с большой долей вероятности будут наблюдаться симптомы поражения органов-мишеней, поэтому антигипертензивная терапия у них совершенно оправдана.

Артериальная гипертензия в горизонтальном положении может приводить к развитию острых сердечно-сосудистых событий. Например, был описан случай развития геморрагического инсульта в положении лежа у больного с автономной дисрегуляцией [5]. В дальнейшем у пациента успешно использовались короткодействующие блокаторы кальциевых каналов перед сном. Очевидно, что у больных с уже развившимися осложнениями принять решение, лечить или не лечить АГ, намного легче.

Таким образом, на настоящий момент не имеется достаточно данных, позволяющих оценить риск наличия АГ в положении лежа у пациентов с вегетативной дисфункцией. Решение следует принимать в каждом случае индивидуально, с учетом достигаемой пользы от антигипертензивного лечения и рисков при развитии побочных реакций. Указания на возникновение гипертрофии левого желудочка позволяют предположить, что АГ в положении лежа приводит к поражению органов-мишеней, а значит, таким больным показана соответствующая терапия.

### Существующие возможности лечения

Фармакологическое лечение АГ с сопутствующими гипотензивными реакциями сопряжено со значительными рисками. Гипотензивные препараты будут снижать АД как в вертикальном, так и в горизонтальном положении. Среди пациентов с АГ–ОГ особого внимания требуют лица с наиболее выраженными симптомами ортостаза. Ведение больных с синкопальными и пресинкопальными состояниями необходимо осуществлять в соответствии с последними рекомендациями [35]. Все пациенты должны быть информированы о факторах, влияющих на системное АД, таких как резкая смена положения тела, нахождение в положении стоя в течение длительного периода, проведение в положении лежа большей части дня, напряжение при мочеиспускании и дефекации, гипервентиляция, высокая температура окружающей среды, чрезмерная физическая нагрузка, обильная пища, особенно богатая рафинированными углеводами, употребление алкоголя и лекарств с сосудорасширяющими свойствами. Полезным считается увеличение объема потребляемой жидкости, а также

упражнения на укрепление мышц нижних конечностей и передней брюшной стенки, особенно плавание [4, 7, 35].

При лечении больных с автономной дисфункцией могут быть полезны следующие рекомендации: избегать отдыха в положении лежа, носить с собой складные стулья, использовать абдоминальный бандаж и компрессионные гольфы или чулки, питаться дробно, предпочитательно низкоуглеводной пищей. Ночью больным следует спать с поднятым изголовьем, кроме того, возможно использование пластырей с нитроглицерином во время сна для уменьшения выраженности АГ [4, 35].

Во многих случаях основным методом лечения является изменение уже получаемой терапии сопутствующих состояний, в том числе уменьшение дозы гипотензивных препаратов и диуретиков, подбор адекватного режима антипаркинсонического лечения и использование альтернативных антипсихотических средств. В некоторых случаях возможно осторожное назначение короткодействующих вазопрессоров, которые желательно принимать рано утром и после обеда, когда симптомы ортостаза наиболее выражены [4, 23, 35]. Этот режим позволяет добиться нормальной физической активности в вертикальном положении тела в течение 2–3 ч после приема каждой дозы. Особый интерес вызывает мидодрин – в последние годы он широко и успешно применялся для коррекции симптомов ОГ и был включен в европейские рекомендации по ведению синкопальных состояний [35, 47–49]. Однако существуют опасения, что АГ, развивающаяся в положении лежа, на фоне приема мидодрина может вызывать тяжелые цереброваскулярные осложнения [50, 51].

Альтернативным вариантом вазопрессорной поддержки может служить  $\alpha_2$ -антагонист йохимбина гидрохлорид.  $\alpha_2$ -адренорецепторы входят в состав центральной и периферической симпатической нервной системы, активность рецепторов снижает вегетативный тонус (это служит основанием для применения клонидина при АГ). Йохимбина гидрохлорид блокирует соответствующие рецепторы, тем самым увеличивая периферический симпатический тонус и позволяя норадреналину беспрепятственно высвободиться из симпатических ганглиев. Было показано, что этот препарат не менее эффективен при ОГ, чем мидодрин [52]. Изначально йохимбина гидрохлорид появился на рынке для лечения эректильной дисфункции, однако в настоящее время с этой целью он не используется и практически недоступен. Пиридостигмин – периферический ингибитор ацетилхолинэстеразы (основное назначение – лечение миастении), который увеличивает синаптическую концентрацию ацетилхолина в вегетативных ганглиях. Так как препарат не воздействует на рецепторы непосредственно, а лишь увеличивает количество нейромедиатора, то его прессорная активность должна быть выше в положении стоя, чем в положении лежа. Было продемонстрировано, что пиридостигмин достоверно уменьшал степень снижения АД в по-

ложении стоя, при этом АД в положении лежа оставалось неизменным. Эти закономерности были отмечены как при монотерапии пиридостигмином, так и при использовании его в комбинации с мидодрином, хотя выраженность вазопрессорного эффекта была более умеренной, чем у йохимбина гидрохлорида [53, 54]. Целевая дозировка пиридостигмина составляет 60 мг 3 раза в сутки. Дополнительный положительный эффект препарата заключается в улучшении моторики кишечника, что особенно важно у пациентов с вегетативной дисфункцией, которые часто страдают запорами.

Ингибиторы транспорта норадреналина действуют за счет увеличения концентрации норадреналина, что приводит к увеличению активации симпатических нейронов и повышению АД. В исследовании было продемонстрировано, что атомoksetин (препарат, разработанный для лечения синдрома гиперактивности и дефицита внимания) достоверно повышает АД у пациентов с автономной дисфункцией и ОГ [55].

В случае рефрактерности можно также использовать кафергот, октреотид, кофеин и 1 мг эрготамина. Кафергот может применяться в сочетании с мидодрином, так как вазоконстрикция при его применении реализуется не за счет активации симпатической системы. Октреотид – пептид для подкожного введения, используемый в основном при эндокринных заболеваниях, гормонопродуцирующих опухолях. Несмотря на то что точный механизм его действия исследован не до конца, полагают, что он вызывает спазмирование сосудов внутренних органов и в результате централизацию кровоснабжения. Многие пациенты избавляются от стойких симптомов ортостаза при применении октреотида в дозе 12,5–50,0 мкг подкожно 2 раза в сутки.

Дроксидопа – предшественник норадреналина, который захватывается симпатическими нейронами и преобразуется в норадреналин при помощи специализированных ферментов. Благодаря этому удается эффективно повысить содержание нейротрансмиттера в организме. Препарат зарегистрирован в Японии, недоступен для применения на российском рынке.

В случаях, когда назначение симпатомиметиков не позволяет достичь желаемого эффекта, пациента необходимо направить в специализированный неврологический центр для выявления и лечения нарушений вегетативной регуляции. Однако до сих пор не до конца ясно, насколько опасна АГ в положении лежа у больных с автономной дисрегуляцией и, следовательно, необходимо ли ее лечить [45, 56, 57].

На данный момент не существует общепризнанных рекомендаций по лечению АГ с сопутствующими гипотензивными реакциями. Необходимо отметить, что гипотензивные препараты сами по себе не способствуют возникновению ОГ, а лишь усиливают выраженность предсуществующих симптомов [45]. Особенно ярко этот эффект выражен у периферических вазодилататоров, таких как антагонисты

$\alpha$ -адренорецепторов и блокаторы кальциевых каналов недигидропиридинового ряда. В противоположность этому, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и  $\beta$ -блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью усугубляют течение ОГ гораздо реже [26].

В недавно проведенном исследовании TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing), которое включало 4467 пациентов с ОГ (у 781 из них она была в рамках синдрома АГ–ОГ), применение антидепрессантов и  $\beta$ -блокаторов достоверно ухудшало течение симптомов ортостаза [58]. Кроме того, эти симптомы служили независимыми прогностическими факторами риска развития у больных синкопе и обмороков в дальнейшем. Таким образом, препараты этих групп необходимо назначать пожилым пациентам с большой осторожностью.

В других крупных исследованиях, напротив, было показано, что длительная терапия  $\beta$ -блокаторами приводит к улучшению функционирования постурального барорефлекса [36]. В связи с этим можно предположить, что  $\beta$ -блокаторы являются препаратами выбора у пожилых пациентов, так как их назначение позволяет предотвратить проявление симптомов ОГ [23]. Кроме того, тщательный контроль электролитного состава крови позволял снизить частоту развития симптомов ортостаза на фоне терапии диуретиками [4, 35].

Синдром АГ–ОГ – распространенная, но редко диагностируемая многофакторная патология. В наиболее типичных случаях установление диагноза и выявление причины развития этой патологии не вызывают затруднений. Однако у пациентов с невыраженными и неспецифическими симптомами может потребоваться проведение дополнительных методов обследования, таких как тесты вегетативной нервной системы, тилт-тест, а также оценка гемодинамики. Для ответа на вопрос, какие терапевтические методы позволяют контролировать АД и вместе с тем не усугублять течение ОГ, необходимо проведение дальнейших исследований.

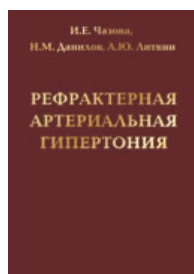
### Список литературы

1. Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy // Clin. Auton. Res. 1996. V. 6. P. 125–126.
2. Lipsitz L.A. Aging and the autonomous nervous system // Primer on the Autonomic Nervous System / Ed. by D. Robertson, P.A. Low, R.J. Polinski. San Diego: Academic Press, 1996. P. 79–83.
3. Rutan G.H., Hermanson B., Bild D.E. et al. Orthostatic hypotension in older adults: the cardiovascular health study // Hypertension. 1992. V. 19. P. 508–519.
4. Biaggioni I., Robertson R.M. Hypertension in orthostatic hypotension and autonomic dysfunction // Cardiol. Clin. 2002. V. 20. P. 291–301.
5. Jordan J., Biaggioni I. Diagnosis and treatment of supine hypertension in autonomic failure patients with orthostatic hypotension // J. Clin. Hypertens. 2002. V. 4. P. 139–145.
6. Goldstein D.S., Holmes C., Dendi R. et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease // Neurology. 2002. V. 58. P. 1247–1255.

7. Shannon J.R., Diedrich A., Biaggioni I. et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes // *Am. J. Med.* 2002. V. 112. P. 355–360.
8. Masuo K., Mikami H., Ogihara T. et al. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications // *Am. J. Hypertens.* 1996. V. 9. P. 263–268.
9. Lagi A., Rossi A., Cornelli A. et al. Postural hypotension in hypertensive patients // *Blood Press.* 2003. V. 12. P. 340–344.
10. Applegate W.B., Davis B.R., Black H.R. et al. Prevalence of postural hypotension at baseline in the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) cohort // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991. V. 39. P. 1057–1064.
11. Strogatz D.S., Keenan N.L., Barnett E.M. et al. Correlates of postural hypotension in a community sample of elderly blacks and whites // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991. V. 39. P. 562–566.
12. Masaki K.H., Schatz I.J., Burchfiel C.M. et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu heart program // *Circulation.* 1998. V. 98. P. 2290–2295.
13. Schutzman J., Jaeger F., Maloney J. et al. Head-up tilt and hemodynamic changes during orthostatic hypotension in patients with supine hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. V. 24. P. 454–461.
14. Goldstein D.S., Pechnik S., Holmes C. et al. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure // *Hypertension.* 2003. V. 42. P. 136–142.
15. Streeten D. Orthostatic intolerance. A historical introduction to the pathophysiological mechanisms // *Am. J. Med. Sci.* 1999. V. 317. P. 78–87.
16. Chappleau M.W., Abboud F.M. Mechanisms of adaptation and resetting of the baroreceptor reflex // *Cardiovascular Reflex Control in Health and Disease* / Ed. by R. Hainsworth, A.L. Mark. London: W.B. Saunders, 1993. P. 165–193.
17. Dampney R.A., Coleman M.J., Fontes M.A. et al. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002. V. 29. P. 261–268.
18. Wieling W., Karemaker J.M. Measurement of heart rate and blood pressure to evaluate disturbances in neurocardiovascular control // *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System.* 4th ed. / Ed. by C.J. Mathias, R. Bannister. Oxford: Oxford University Press, 1999. P. 198–210.
19. Perna G.P., Ficola U., Salvatori M.P. et al. Increase of plasma beta-endorphins in vasodepressor syncope // *Am. J. Cardiol.* 1990. V. 65. P. 929–930.
20. Di Girolano E., Di Iorno C., Sabatini P. et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope. A randomized double blind placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. V. 33. P. 1227–1230.
21. Shen W.K., Hammil S.C., Munger T.M. et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. V. 28. P. 146–154.
22. Robertson D., Wade D., Robertson R.M. Postprandial alterations in cardiovascular hemodynamics in autonomic dysfunctional states // *Am. J. Cardiol.* 1981. V. 48. P. 1048–1052.
23. Jordan J., Shannon J.R., Black B.K. et al. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? // *Circulation.* 2000. V. 101. P. 504–509.
24. Shannon J., Jordan J., Costa F. et al. The hypertension of autonomic failure and its treatment // *Hypertension.* 1997. V. 30. P. 1062–1067.
25. Wilcox C.S., Puritz R., Lightman S.L. et al. Plasma volume regulation in patients with progressive autonomic failure during changes in salt intake and posture // *J. Lab. Clin. Med.* 1984. V. 104. P. 331–339.
26. Mader S.L. Orthostatic hypotension // *Med. Clin. North Am.* 1989. V. 73. P. 1337–1349.
27. Harris T., Lipsitz L.A., Kleinman J.C. et al. Postural change in blood pressure associated with age and systolic blood pressure. The National Health and Nutrition Examination Survey II // *J. Gerontol.* 1991. V. 46. P. M159–163.
28. Raiha I., Luutonen S., Piha J. et al. Prevalence, predisposing factors and prognostic importance of postural hypotension // *Arch. Intern. Med.* 1995. V. 155. P. 930–935.
29. Fotherby M.D., Iqbal P. Antihypertensive therapy and orthostatic responses in elderly hospital in-patients // *J. Hum. Hypertens.* 1997. V. 11. P. 291–294.
30. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral autoregulation // *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990. V. 2. P. 161–192.
31. Sahuquillo J., Munar F., Baguena M. et al. Evaluation of cerebrovascular CO<sub>2</sub>-reactivity and autoregulation in patients with post-traumatic diffuse brain swelling (diffuse injury III) // *Acta Neurochir.* 1998. V. 71. P. 233–236.
32. Vavilala M.S., Lee L.A., Lam A.M. Cerebral blood flow and vascular physiology // *Anesthesiol. Clin. North Am.* 2002. V. 20. P. 247–264.
33. Streeten D.H., Anderson G.H. Jr. Delayed orthostatic intolerance // *Arch. Intern. Med.* 1992. V. 152. P. 1066–1072.
34. Ejaz A.A., Kazory A., Heigi M.E. 24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2007. V. 9. P. 952–955.
35. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS); Moya A., Sutton R., Ammirati F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) // *Eur. Heart J.* 2009. V. 30. P. 2631–2671.
36. Brignole M., Alboni P., Benditt D. et al.; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope // *Eur. Heart J.* 2001. V. 22. P. 1256–1306.
37. Gehrking J.A., Hines S.M., Benrud-Larson L.M. et al. What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? // *Clin. Auton. Res.* 2005. V. 15. P. 71–75.
38. Ward C., Kenny R.A. Reproducibility of orthostatic hypotension in symptomatic elderly // *Am. J. Med.* 1996. V. 100. P. 418–422.
39. Ooi W.L., Barrett S., Hossain M. et al. Patterns of orthostatic blood pressure change and their clinical correlates in a frail, elderly population // *JAMA.* 1997. V. 277. P. 1299–1304.
40. Authors/Task Force members; Elliott P.M., Anastakis A., Borgner M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2014. Aug 29. pii: ehu284. [Epub ahead of print].
41. Goldstein D.S., Polinsky R.J., Garty M. et al. Patterns of plasma levels of catechols in neurogenic orthostatic hypotension // *Ann. Neurol.* 1989. V. 26. P. 558–563.
42. Biaggioni I., Garcia F., Inagami T. et al. Hyporeninemic normoaldosteronism in severe autonomic failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. V. 76. P. 580–586.
43. Alderman M.H., Sealey J.E., Laragh J.H. Plasma renin activity and ischemic heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 330. P. 506–507.
44. Brunner H.R., Laragh J.H., Baer L. et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke // *N. Engl. J. Med.* 1972. V. 286. P. 441–449.
45. Vagaonescu T.D., Saadia D., Tuhim S. et al. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure // *Lancet.* 2000. V. 355. P. 725–726.
46. Wenning G.K., Ben Shlomo Y., Magalhaes M. et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases // *Brain.* 1994. V. 117. P. 835–845.
47. Jankovic J., Gilden J.L., Hiner B.C. et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine // *JAMA.* 1993. V. 95. P. 38–48.
48. Engstrom J.W., Aminoff M.J. Evaluation and treatment of orthostatic hypotension // *Am. Fam. Physician.* 1997. V. 56. P. 1378–1384.
49. Low P.A., Gilden J.L., Freeman R. et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group // *JAMA.* 1997. V. 277. P. 1046–1051.

50. Sandroni P, Benarroch E.E., Wijdicks E.F. Caudate hemorrhage as a possible complication of midodrine-induced supine hypertension // Mayo Clin. Proc. 2001. V. 76. P. 1275.
51. Chaimberg K.H., Travis K.W. Supine hypertension during general anesthesia a patient taking midodrine // Anesth. Analg. 2002. V. 95. P. 1196–1197.
52. Jordan J., Shannon J.R., Biaggioni I. et al. Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure // Am. J. Med. 1998. V. 105. P. 116–124.
53. Singer W., Sandroni P., Opfer-Gehrking T.L. et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension // Arch. Neurol. 2006. V. 63. P. 513–518.
54. Shibao C., Okamoto L.E., Gamboa A. et al. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure // Hypertension. 2010. V. 56. P. 847–851.
55. Shibao C., Raj S.R., Gamboa A. et al. Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function // Hypertension. 2007. V. 50. P. 47–53.
56. Hajjar I. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient: impact of antihypertensive medications // Drugs Aging. 2005. V. 22. P. 55–68.
57. Cleophas T.J., van Marum R. Age-related decline in autonomic control of blood pressure: implications for the pharmacological management in the elderly // Drugs Aging. 2003. V. 20. P. 313–319.
58. Romero-Ortuno R., O'Connell M.D., Finucane C. et al. Insights into the clinical management of the syndrome of supine hypertension–orthostatic hypotension (SH–OH): the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) // BMC Geriatr. 2013. V. 13. P. 73. ●

## НОВЫЕ МОНОГРАФИИ ИЗДАТЕЛЬСТВА "АТМОСФЕРА"



### **Рефрактерная артериальная гипертония: Монография.** **Авторы Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю.**

Первая в России монография, полностью посвященная рефрактерной артериальной гипертонии. Подробно рассмотрены эпидемиология рефрактерной артериальной гипертонии, механизмы ее развития, поражение органов-мишеней. Отдельные главы посвящены проблеме ожирения и метаболического синдрома, а также синдрому обструктивного апноэ во сне. В главах по лечению рефрактерной артериальной гипертонии представлены перечень мероприятий по изменению образа жизни, нормализации массы тела, подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии, включая денервацию почечных артерий и электростимуляцию барорецепторов каротидного синуса. Представлен богатейший собственный опыт коллектива Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ "РКНПК" МЗ РФ по диагностике и лечению рефрактерной артериальной гипертонии. 256 с., ил.

*Для кардиологов, сомнологов, диетологов, эндокринологов, кардиохирургов, кардионеврологов, кардиопульмонологов, терапевтов, всех практикующих врачей, имеющих отношение к обследованию и лечению больных артериальной гипертонией, руководителей здравоохранения.*



### **Интенсивная терапия в пульмонологии / Под ред. Авдеева С.Н.** **(Серия монографий Российского респираторного общества;** **гл. ред. серии Чучалин А.Г.)**

Двухтомная монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с интенсивной терапией в пульмонологии. В первом томе представлены разделы, рассматривающие дыхательную недостаточность (ДН), ургентную кислородотерапию, применение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких при ДН, ингаляционную терапию, интенсивную терапию при обострении хронической обструктивной болезни легких, астматическом статусе, остром респираторном дистресс-синдроме, тяжелой внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Второй том также увидит свет в этом году. В нем рассмотрены проблемы интенсивной терапии при аспирационной пневмонии и аспирационных синдромах, тяжелых формах гриппа, травмах грудной клетки, сепсисе, острой ДН при неинфекционных диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, особенности интенсивной терапии при тромбоэмболии легочных артерий, кровохаркании и легочном кровотечении, плевральных выпотах, пневмотораксе, ДН при нервно-мышечных заболеваниях и многое другое. Т. 1, 304 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, хирургов, реаниматологов, клиницистов и врачей общей практики.*



### **Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях** **(Серия "Двигательные расстройства").** **Авторы Иппариошкин С.Н., Четкин А.О., Федотова Е.Ю.**

Монография посвящена ультразвуковой оценке ряда диагностически значимых нейровизуализационных феноменов при основных экстрапирамидных заболеваниях – идиопатическом и атипичном паркинсонизме, эссенциальном треморе, дистонии, наследственных нейродегенерациях, проявляющихся двигательными расстройствами и др. Обобщена роль наиболее информативных на сегодняшний день биомаркеров экстрапирамидных заболеваний, подробно рассмотрены методические аспекты применения ультразвука при исследовании структур головного мозга, представлен большой собственный опыт авторов в области транскраниальной сонографии у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями с особым акцентом на изучении болезни Паркинсона. 176 с., ил.

*Для неврологов, специалистов в области ультразвуковой диагностики, рентгенологов, нейрофизиологов, а также клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.*

Эти и другие книги издательства "Атмосфера" вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51