

Ортостатическая артериальная гипотензия при неврологических заболеваниях: понятие, этиология, алгоритмы диагностики и лечения

Ю.А. Селивёрстов

Введение

Под ортостатической артериальной гипотензией (ОАГ) следует понимать устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) по меньшей мере на 20 мм рт. ст. и (или) диастолического артериального давления (ДАД) по меньшей мере на 10 мм рт. ст. в течение 3 мин пребывания в положении стоя или на столе-вертикализаторе под углом 60° (так называемый тест с пассивным изменением уровня головы) [29]. Необходимо отметить, что у пациентов с артериальной гипертензией для констатации ОАГ корректнее использовать пороговое значение снижения САД на 30 мм рт. ст. и более [29]. При этом у обследуемого субъекта также важно регистрировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) – это позволяет выявить возможный *нейрогенный* характер ОАГ (разновидность ОАГ, которая обусловлена поражением центрального или периферического отдела нервной системы с нарушением вегетативной регуляции и при которой отсутствует компенсаторное увеличение ЧСС в ответ на перемену положения тела). В то же время значительное увеличение ЧСС (более чем на 15 в 1 мин) при перемене положения тела свидетельствует о *ненейрогенной* ОАГ, например, вследствие обезвоживания, кровопотери или иных причин. Вместе с тем увеличение ЧСС не может являться надежным критерием определения причин ОАГ у пожилых людей вследствие возрастного снижения чувствительности барорецепторов [83]. Таким образом, ОАГ может развиваться либо при нарушении функционирования вегетативной рефлекторной дуги, либо при значительном уменьшении объема циркулирующей крови, что, как правило, сопровождается головокружением, потерей сознания (обмороком, или синкопе), а иногда и стенокардией или инсультом.

Ортостатическая артериальная гипотензия – тяжелое, инвалидизирующее состояние, влияние которого на здоровье и качество жизни пациента часто недооценивается. На сегодняшний день в Российской Федерации отсутствуют всеобъемлющие работы по анализу этиологии и патогенеза,

клинической картины, подходов к диагностике и терапии этого состояния с позиций доказательной медицины и доступных в нашей стране диагностических и терапевтических возможностей. Настоящая статья призвана частично компенсировать этот пробел.

Физиологические основы поддержания стабильного артериального давления при перемене положения тела

Для поддержания нормальных значений постурального артериального давления (АД) без увеличения ЧСС необходимо наличие достаточного объема циркулирующей крови, взаимодействие целого ряда рефлекторных и гуморальных систем и участие крупных сосудистых бассейнов, расположенных в поперечнополосатой мускулатуре, внутренних органах и головном мозге. Наличие необходимого объема циркулирующей крови является критичным показателем – гиповолемия почти всегда приводит к развитию ОАГ, несмотря на сохранность сосудистых рефлексов, а уменьшение эритроцитарной массы может усугублять это состояние [58].

За рефлекторную регуляцию поддержания стабильного АД и циркуляции крови отвечают два основных типа барорефлексов: артериальный (рефлексы высокого давления) и венозный (рефлексы низкого давления).

При снижении системного пульсового давления или среднего АД прекращается раздражение артериальных барорецепторов, расположенных в каротидных синусах и дуге аорты [5]. Аfferентная импульсация от рецепторов каротидного синуса идет по волокнам языкоглоточного нерва, а от рецепторов дуги аорты – по волокнам блуждающего нерва и достигает ядра одиночного пути. От этой структуры берут начало кардиовагальные волокна, полисинаптически связанные с двойным ядром и задним двигательным ядром блуждающего нерва, откуда эfferентные нервные импульсы по волокнам блуждающего нерва направляются к синоатриальному узлу, обеспечивая парасимпатическое влияние. Симпатическое влияние регулируется при участии ростровентролатерального ядра продолговатого мозга и ядер промежуточно-латерального тракта грудного отдела спинного мозга, обеспечивающих симпатическую иннервацию сердца, артериол и венул [45].

Юрий Александрович Селивёрстов – аспирант V неврологического отделения ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН, Москва.

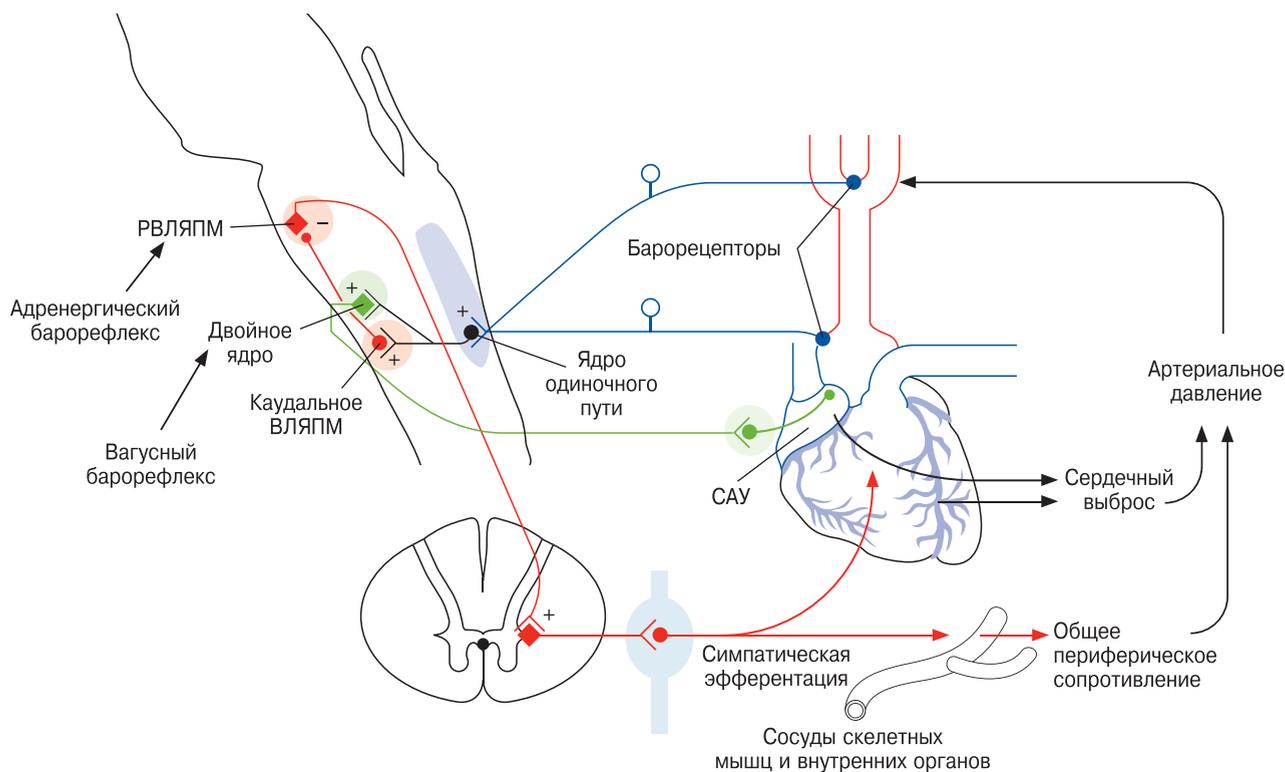


Рис. 1. Механизмы рефлекторной регуляции АД. Аfferентные импульсы поступают к ядру одиночного пути, после которого синаптические пути вагусного и адренергического барорефлексов расходятся. Пути вагусного барорефлекса замыкаются на ядре одиночного пути, от которого эfferентные импульсы поступают в синоатриальный узел (САУ). Пути адренергического барорефлекса проходят через каудальное и ростральное вентролатеральные ядра продолговатого мозга (ВЛЯПМ). Симпатическая эfferентация из рострального ВЛЯПМ (РВЛЯПМ) поступает в ядра промежуточно-латерального тракта спинного мозга, а оттуда – в вегетативные ганглии и далее к сердцу, артериолам и венам (адаптировано из [58]).

Стимулом для венозных барорецепторов является уменьшение центрального венозного давления (т.е. они чувствительны к изменению объема циркулирующей крови). От барорецепторов в сердце и легких преимущественно немиелинизированные аfferентные волокна в составе блуждающего нерва направляются к ядру одиночного пути. Центральное звено и эfferентная дуга аналогичны таковым в системе артериальных барорецепторов (рис. 1). Нарушение функционирования барорефлексов, особенно при повреждении симпатического эfferентного звена, как правило, приводит к триаде, включающей ОАГ, артериальную гипертензию в положении лежа (АГЛ) и отсутствие суточных колебаний АД. Как следствие – ночное АД становится выше, чем дневное.

В норме при переходе тела человека в вертикальное положение порядка 500–1000 мл крови депонируется в венозной системе нижних конечностей и внутренних органов, таким образом запуская следующие процессы:

- стремительное уменьшение венозного возврата к сердцу;
- последующее уменьшение наполнения желудочков, приводящее к преходящему снижению сердечного выброса и АД;
- снижение АД и уменьшение объема крови в сосудах полости грудной клетки, приводящие к рефлекторному

повышению тонуса симпатического и снижению тонуса парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (посредством раздражения барорецепторов), что повышает венозный возврат и сосудистое сопротивление, увеличивает ЧСС с целью восстановления сердечного выброса и АД;

- повышение тонуса симпатической нервной системы, приводящее к повышению периферического сопротивления в сосудистом русле, увеличению венозного возврата и сердечного выброса, предотвращая таким образом снижение АД.

Благодаря перечисленным компенсаторным механизмам в норме при переходе из горизонтального в вертикальное положение САД снижается незначительно (на 5–10 мм рт. ст.), ДАД несколько повышается (также на 5–10 мм рт. ст.), а пульс учащается на 10–25 ударов в минуту. У пациентов с ОАГ происходит нарушение функционирования одного или нескольких из указанных выше компенсаторных механизмов, что приводит к более выраженному снижению АД при переходе в вертикальное положение.

Эпидемиология ОАГ и факторы риска

Симптоматическое снижение АД при переходе в вертикальное положение или после принятия пищи являет-

Таблица 1. Причины развития ОАГ и применяемые лекарственные препараты (по [68])

Причины		Лекарственные препараты, применение которых может приводить к ОАГ
нейрогенные	ненейрогенные	
<p>Первичные</p> <ul style="list-style-type: none"> острая/подострая вегетативная недостаточность (дизавтономия) первичная вегетативная недостаточность (дизавтономия) мультисистемная атрофия вегетативная недостаточность при болезни Паркинсона <p>Вторичные</p> <ul style="list-style-type: none"> заболевания головного и спинного мозга <ul style="list-style-type: none"> опухоли головного мозга рассеянный склероз синингобульбия спинная сухотка поперечный миелит синингомиелия и синингобульбия опухоли спинного мозга поражение периферической нервной системы <ul style="list-style-type: none"> синдром Гийена–Барре сахарный диабет хроническая почечная недостаточность хроническая печеночная недостаточность и алкоголизм паранеопластические синдромы заболевания соединительной ткани ВИЧ-инфекция амилоидоз порфирия дефицит витамина В₁₂ синдром Эйди–Холмса (синдром Эйди) дефицит фактора роста нервов хроническая болезнь Шагаса дефицит моноаминоксидазы дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот семейная дизавтономия (синдром Райли–Дея) 	<p>Поражения сердца</p> <ul style="list-style-type: none"> миокардит миксома предсердия констриктивный перикардит аортальный стеноз тахи- и брадиаритмии инфаркт миокарда <p>Прочие</p> <ul style="list-style-type: none"> уменьшение объема циркулирующей крови кровотечения, ожоги гемодиализ недостаточное потребление жидкости, дегидратация рвота, диарея, илеостома нефропатия с потерей солей надпочечниковая недостаточность несахарный диабет вазодилатация гипертермия, лихорадка гипербрадикардия системный мастоцитоз распространенное варикозное расширение вен 	<ul style="list-style-type: none"> α-адреноблокаторы β-адреноблокаторы Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента Анестетики Антагонисты рецепторов ангиотензина II Барбитураты Блокаторы кальциевых каналов Клонидин Диуретики Леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов Метилдопа Нитраты Фенотиазины Силденафил Трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы

ся довольно частой клинической проблемой. По разным оценкам, распространенность ОАГ колеблется от 5 до 20% (в том числе в зависимости от возраста) [29]. Нередко это состояние остается недиагностированным [55].

Наиболее часто ОАГ встречается во взрослом и пожилом возрасте. Одной из причин этого является возрастное снижение чувствительности барорецепторов [38, 78, 82]. По данным эпидемиологических исследований, ОАГ встречается примерно у 20% пациентов старше 65 лет [17, 76, 91, 93]. Так, например, в исследовании по оценке состояния сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health study) распространенность ОАГ среди людей в возрасте 65 лет и старше составила 18%, при этом лишь в 2% случаев ОАГ была симптомной (головокружение при переходе в положение стоя) [76]. При этом отмечалась умеренная ассоциация (отношение шансов 1,4 к 1,9) ОАГ с АГЛ, стенозом сонных артерий более 50% и применением пероральных гипотензивных препаратов (включая диуретики).

По данным других исследований, применение гипотензивных препаратов пожилыми лицами, как и ожидалось,

значительно коррелировало с наличием ОАГ [17, 26]. К прочим препаратам, применение которых ассоциировалось с развитием ОАГ (особенно у пожилых), относились сосудорасширяющие средства (включая нитраты и блокаторы кальциевых каналов), антидепрессанты (трициклические антидепрессанты и производные фенотиазина), опиоиды, а также алкоголь.

Примечательно, что при анализе историй болезни госпитализированных больных было показано, что распространенность ОАГ среди пожилых пациентов превышала 60% [6, 25]. Стоит отметить, что ОАГ может наблюдаться также и у лиц молодого и среднего возраста, например, вследствие применения диуретиков, кровотечения или рвоты.

Этиология ОАГ

Несмотря на то что ОАГ может наблюдаться при большом количестве заболеваний и состояний, в ее основе всегда лежит либо вегетативная недостаточность (вследствие целого ряда причин), либо снижение объема циркулирующей крови. При нарушении функционирования вегетатив-

ных рефлексов после перехода в вертикальное положение резко снижается АД, поскольку вследствие недостаточной активации симпатической нервной системы депонирование крови в венозной системе ног под действием сил гравитации не может быть адекватно скомпенсировано вазоконстрикцией. У пациентов со значительным снижением объема циркулирующей крови ОАГ может развиваться даже несмотря на сохранность вегетативных рефлексов.

Как отмечалось выше, в зависимости от причины ОАГ может быть нейрогенной и ненейрогенной (табл. 1). Примерно в 40% случаев этиология ОАГ остается неизвестной [74, 78].

Клинические проявления ОАГ

Симптомы ОАГ, как правило, развиваются в ответ на внезапное изменение положения тела (чаще всего при переходе из положения лежа в положение стоя, редко развиваясь при этом в лежачем положении), а также при приеме пищи (постпрандиальная артериальная гипотензия) и длительном пребывании в положении стоя [70]. Симптомы ОАГ являются следствием церебральной гипоперфузии и включают в себя общую слабость, головокружение и предобморочное состояние, помутнение зрения или потемнение в глазах, при выраженных проявлениях – потерю сознания (обморок, или синкопе). Реже ОАГ может приводить к развитию стенокардии или инсульта. Пациенты могут также предъявлять жалобы на боли в подзатылочной области, по задней поверхности шеи, в области надплечий [10, 50, 73]. Необходимо помнить, что у лиц с сохраненными механизмами ауторегуляции церебрального кровообращения ОАГ может быть бессимптомной, однако у таких пациентов всё равно имеется риск падений и потери сознания [83].

Выраженность симптомов ОАГ может варьировать от легкой до крайне тяжелой. Пациенты с тяжелой ОАГ порой не могут перейти из горизонтального в вертикальное положение, не испытывая предобморочного состояния или не теряя сознания [7, 48]. В редких случаях ОАГ сопряжена с развитием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [30, 60, 76]. В противоположность этому, у части пациентов ОАГ может проходить бессимптомно. Следует также принимать во внимание, что у многих больных с ОАГ, особенно с уже имеющейся вегетативной недостаточностью, наблюдается систолическая гипертензия в положении сидя или лежа [17, 46, 76].

Согласно нескольким популяционным исследованиям, ОАГ является фактором риска смерти от всех причин (all-cause), включая сердечно-сосудистые осложнения [22–24, 60–62, 67, 75, 95]. Так, в проспективном исследовании с участием 374 пожилых пациентов (средний возраст $70,2 \pm 8,5$ года) систолическая ортостатическая гипотензия оказалась значимым предиктором будущих сердечно-сосудистых осложнений; ОАГ также ассоциирована с риском развития застойной сердечной недостаточности и пароксизмальной фибрилляции предсердий [19–21, 41, 100].

Более того, рядом исследователей было показано, что симптомная ОАГ приводит к повышенному риску падений и повышению смертности пожилых лиц, обусловленной падениями [31, 93].

Изучался и вопрос, может ли ОАГ быть причиной когнитивных нарушений при отсутствии сопутствующего нейродегенеративного процесса. Предполагавшийся механизм повреждения нейронов основывался на концепции хронической церебральной гипоперфузии или повторяющихся ее эпизодах. Результаты одного из исследований показали, что ОАГ ассоциировалась с повреждением перивентрикулярного белого вещества головного мозга [53], которое, согласно ряду исследований, является предпосылкой сосудистых когнитивных нарушений. Тем не менее результаты исследований по оценке связи ОАГ и когнитивных нарушений (в том числе деменции) остаются противоречивыми, что, возможно, обусловлено различной продолжительностью наблюдения за пациентами и различающимися методами оценки когнитивных функций [8, 34, 54, 66, 97].

Диагностика ОАГ

Как отмечалось выше, диагноз ОАГ ставится, если после 5-минутного нахождения в покое в положении лежа при активном переходе в положение стоя или пассивной вертикализации с использованием стола-вертикализатора через 3 мин отмечается:

- снижение САД по меньшей мере на 20 мм рт. ст. и (или)
- снижение ДАД по меньшей мере на 10 мм рт. ст. [29].

Примечательно, что описан также феномен отсроченной ОАГ. В исследовании с участием 230 пациентов, которым проводили пробу на ОАГ с переменной положения тела, у 108 участников результаты оказались довольно необычными: больше чем у половины этих больных ОАГ развилась спустя 5 мин, а у 40% пациентов – спустя 10 мин после перехода в вертикальное положение тела [32]. У последних отмечались более легкие нарушения работы симпатической нервной системы, что может свидетельствовать о том, что наблюдавшийся феномен мог отражать начальные проявления вегетативной дисфункции.

Необходимо отметить, что диагностический подход к пациентам с выявленной ОАГ следует основывать прежде всего на выявлении потенциально излечимых состояний, которые могут являться причиной или значительно усугублять ортостатическую гипотензию. *При обследовании следует уточнить следующие параметры* [33]:

- подробный перечень применяемых пациентом лекарственных препаратов (как рецептурных, так и безрецептурных); некоторые из них, способные приводить к ОАГ, представлены в табл. 1;
- наличие в недавнем анамнезе событий, которые могут являться причиной уменьшения объема циркулирующей крови (рвота, диарея, ограничение потребления жидкости, лихорадка);

- наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности, злокачественных новообразований, сахарного диабета, алкоголизма;
- наличие у пациента паркинсонизма, атаксии, полиневропатии или дизавтономии (например, нарушение зрачкового рефлекса, запор или эректильная дисфункция).

Пациенты с ОАГ нуждаются также в проведении лабораторного обследования (определение гематокрита, электролитов крови, азота мочевины крови, креатинина, глюкозы) и ЭКГ с целью исключения анемии, дегидратации или заболеваний сердца в случае, если есть основания предполагать эти состояния или если причины ОАГ остаются неясными.

При выявлении признаков полиневропатии следует провести электронейромиографическое обследование и (или) игольчатую электромиографию для уточнения характера текущего процесса. Вместе с тем нормальные показатели проведения нервного импульса не исключают невропатию мелких (немиелинизированных) волокон, сопровождающуюся вегетативной недостаточностью. Для выявления причин последней могут быть также полезны определение глюкозы крови натощак, проведение серологических реакций на сифилис и прочие обследования.

Неинвазивные методы исследования вегетативной функции включают определение ЧСС и АД, включая их изменения при проведении пробы Вальсальвы или иных стандартизированных тестов, а также определение концентрации норадреналина и ее изменений в плазме в ответ на перемену положения тела.

Тем не менее, несмотря на детальное обследование, почти в трети случаев ОАГ выявить ее причину не удается [78].

Таким образом, **структура обследования пациента с подозрением на ОАГ** включает в себя [55] (уровень доказательности С – здесь и далее уровни доказательности и классы клинических исследований приведены в соответствии с классификационными схемами Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS) и Американской академии неврологии (AAN) [12]):

- детальный сбор анамнеза жизни и заболевания;
- тщательное физикальное обследование;
- запись ЭКГ в 12 отведениях;
- рутинные лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови и пр.);
- измерение АД в положении лежа и стоя (при этом также может быть полезно измерять концентрацию норадреналина в плазме);
- обследование у кардиолога – при подозрении на заболевание сердца и (или) при выявлении изменений на ЭКГ;
- ортостатическую пробу с активной переменной положения тела или тест с использованием стола-вертикализатора с регистрацией показателей АД и ЧСС в течение 3 мин;

- иные необходимые исследования для выявления дисфункции вегетативной нервной системы.

Ведение пациентов с ОАГ

Коррекция ОАГ порой может вызывать определенные трудности. В последнее десятилетие проводилось довольно большое количество клинических исследований (в том числе контролируемых) по оценке безопасности и эффективности тех или иных терапевтических подходов в лечении ОАГ. Тем не менее во многих из этих исследований принимало участие небольшое количество пациентов с различной этиологией ОАГ, а для диагностики этого состояния использовались различные диагностические критерии. Если не указано иное, результаты исследований, на которые приводятся ссылки ниже, следует рассматривать в рамках IV класса доказательности [12].

Общие принципы ведения пациентов с ОАГ

Помимо изменения положения тела на АД оказывают также влияние и иные факторы повседневной жизни, такие как воздействие высоких температур, пища, богатая углеводами, и физические нагрузки. Необходимо разъяснять пациентам и ухаживающим за ними лицам физиологические механизмы и приемы, позволяющие избежать эпизодов ОАГ и обмороков. Эти рекомендации в основном являются согласованным мнением экспертов и относятся к так называемым принципам надлежащей практики.

Следует избегать воздействия высоких температур (например, горячие ванны или душ, сауна, баня), так как это способствует депонированию крови в венозном русле. Рекомендуется также избегать длительного пребывания в лежачем положении в течение дня и резкого перехода в вертикальное положение, особенно в утреннее время, когда АД снижается вследствие ночной полиурии [63]. Постпрандиальное снижение АД может усугублять проявления ОАГ вследствие дополнительного расширения сосудов внутренних органов. Необходимо избегать употребления больших объемов пищи (особенно богатой углеводами) и алкоголя. Нередко умеренные физические нагрузки (плавание, аэробные упражнения, прогулки на велосипеде, ходьба) могут уменьшать выраженность ОАГ.

Определенные трудности способна представлять АГЛ, которая может быть как следствием приема лекарственных препаратов, так и компонентом имеющегося у пациента заболевания. В связи с этим важным является тщательное измерение АД в течение суток до начала терапии, а иногда и непосредственно после ее начала. Пациента следует проинструктировать о необходимости измерять свое АД в одно и то же время суток, а также в моменты, при которых он испытывает симптомы ОАГ. Рекомендуется избегать приема препаратов, повышающих АД, после 18 ч. Головной конец кровати следует приподнимать на 20–30 см. При необходимости можно применять короткодействующие гипотензивные препараты (например, нитроглицерин под язык).

Немедикаментозная коррекция ОАГ

К методам немедикаментозной коррекции ОАГ следует обратиться в первую очередь – нередко их бывает достаточно для приемлемого контроля АД при перемене положения тела. При тяжелых вариантах ОАГ необходимо сочетать немедикаментозные подходы с применением лекарственных препаратов.

Для коррекции ОАГ в первую очередь следует исключить действие провоцирующих снижение АД факторов

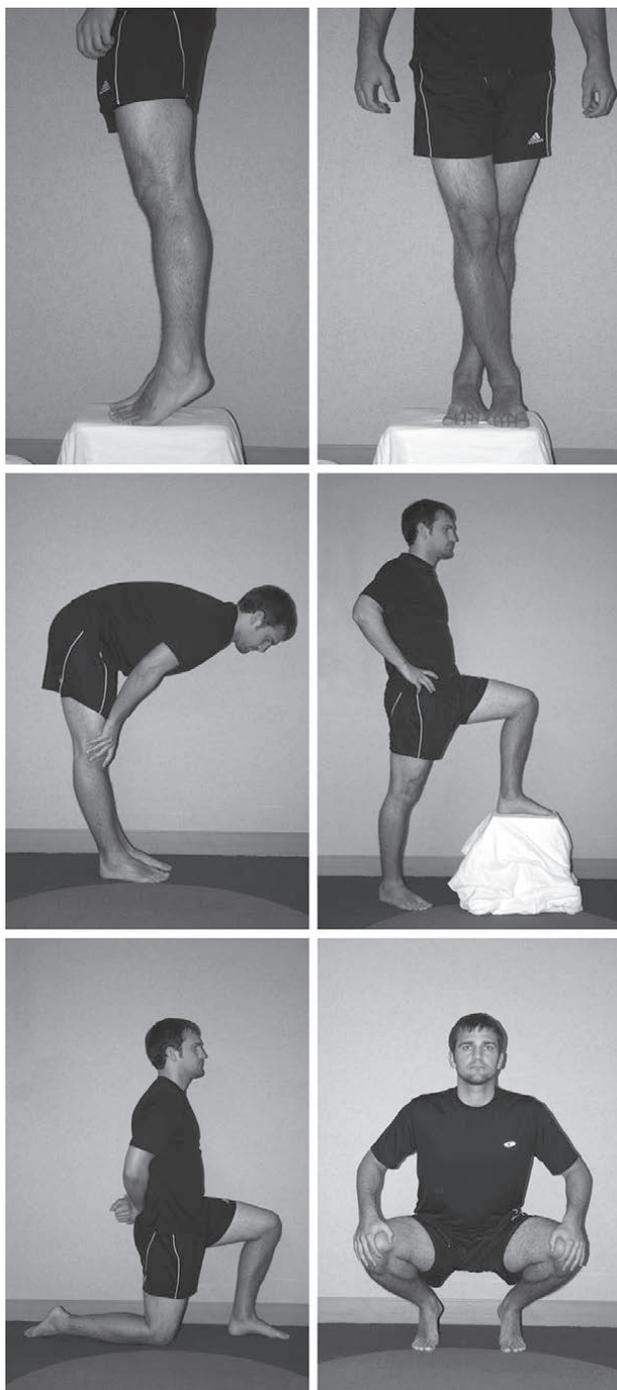


Рис. 2. Примеры поз, позволяющих повысить ортостатическое АД (по [58]).

(особенно при легких формах ОАГ). Необходимо проинструктировать пациента о важности медленного перехода из положения лежа в вертикальное положение: рекомендуется посидеть несколько минут на краю кровати, а при вставании стараться напрячь мышцы голени. В случае нарушения двигательных функций и равновесия (например, при мультисистемной атрофии типа С) следует разработать соответствующие вспомогательные меры. Перекрещивание ног с напряжением мышц ягодиц, бедер и голеней (так называемая поза “на вечеринке”), наклон туловища вперед для уменьшения ортостатической разницы между сердцем и головным мозгом и компрессия сосудов брюшной полости путем повышения внутрибрюшного давления, приседание на корточки могут на время уменьшить выраженность ОАГ (рис. 2) [11, 87, 90, 92, 99]. Однако не все пациенты могут прибегнуть к этим приемам – тогда может оказаться полезным простое принятие сидячего или лежащего положения, а также использование специальной трости, которая может трансформироваться в небольшой тренажерный табурет [88]. По данным некоторых исследований, ношение эластических чулок и бандажа на живот может уменьшать депонирование крови в венозном русле и улучшать самочувствие пациентов с ОАГ, при этом рекомендуется использование белья, обеспечивающего компрессию в 15–20 мм рт. ст. [18, 83, 89].

С целью компенсации потери соли с мочой пациентам с ОАГ рекомендуется увеличить потребление поваренной соли не менее чем до 8 г/сут. Необходимо также увеличить потребление воды в течение суток (до 2–2,5 л); стоит отметить, что одномоментное (в течение 3–4 мин) употребление 450–500 мл воды эффективно для быстрого повышения АД – этот прием может являться экстренной помощью при снижении АД во время длительного пребывания в положении стоя – эффект проявляется уже через 5–10 мин и достигает максимума в течение 30 мин; механизм повышения АД при этом связывают с активацией симпатического рефлекса вследствие употребления гипотонической воды, а не с эффектом восполнения объема циркулирующей крови [44, 65, 83]. Использование кардиостимуляторов при нейрогенной ОАГ не рекомендуется [77].

Медикаментозная коррекция ОАГ

Увеличение объема циркулирующей крови

Флудрокортизон является синтетическим минералокортикоидом, практически не обладающим свойствами глюкокортикоидов. Он увеличивает обратное всасывание натрия в почках и повышает таким образом объем циркулирующей крови за счет удержания в сосудистом русле воды натрием. Влияние флудрокортизона на объем циркулирующей крови является кратковременным. Долгосрочную эффективность препарата связывают с повышением им чувствительности α -адренорецепторов, что потенцирует действие норадреналина. При приеме внутрь флудрокортизон быстро всасывается и достигает максимальной кон-

центрации в плазме в течение 45 мин. Период его полувыведения составляет 7 ч.

В настоящее время по флудрокортизону имеются клинические исследования класса доказательности III и IV, результаты которых свидетельствуют об эффективности этого препарата в повышении АД и уменьшении выраженности проявлений ОАГ [13, 35]. Рекомендации по применению флудрокортизона уровня доказательности C включают в себя:

- применение флудрокортизона (монотерапия) в качестве препарата первой линии в дозе 0,1–0,2 мг/сут;
- увеличение потребления поваренной соли и соразмерное потребление жидкости;
- комбинацию диеты с высоким содержанием поваренной соли, подъемом головного конца кровати на 20–30 см и применением низких доз флудрокортизона (0,1–0,2 мг) [94].

При применении флудрокортизона могут наблюдаться небольшие отеки. Этот лекарственный препарат следует назначать с осторожностью пациентам с гипоальбуминемией. Высокие дозы флудрокортизона (более 0,3 мг/сут) могут приводить к перегрузке жидкостью, застойной сердечной недостаточности, тяжелой АГЛ и гипокалиемии [79, 83]. В целях предотвращения гипокалиемии рекомендуется употреблять в пищу продукты с высоким содержанием калия: фрукты, овощи, рыбу и мясо, включая мясо домашней птицы. У пациентов с ОАГ и АГЛ предпочтительнее применять короткодействующие препараты, такие как агонисты α -адренорецепторов, например мидодрин.

Агонисты α -адренорецепторов и препараты, влияющие на обмен норадреналина

Существует большое количество лекарственных препаратов из группы агонистов α -адренорецепторов. Наиболее подробно из них в контексте коррекции ОАГ был изучен мидодрин. Адреналин (эпинефрин) и норадреналин (норэпинефрин) теряют свою активность при приеме внутрь, а при парентеральном введении быстро инактивируются, поэтому их применение нецелесообразно.

Мидодрин представляет собой пролекарство, активным метаболитом которого является дезглимидодрин – агонист периферических α_1 -адренорецепторов. Он повышает АД путем вазоконстрикции. При приеме внутрь мидодрин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не приводит к повышению ЧСС. Его абсолютная биодоступность составляет 93%, а период полувыведения дезглимидодрина равняется 2–3 ч. Действие мидодрина продолжается около 4 ч. Он выводится преимущественно почками.

В настоящее время имеются клинические исследования классов доказательности I, III и IV, результаты которых свидетельствуют о том, что: а) применение мидодрина приводит к повышению ортостатического АД и уменьшению выраженности симптомов ОАГ; б) мидодрин эффективнее и безопаснее эфедрина; в) мидодрин уменьшает выражен-

ность ОАГ вследствие физической нагрузки при первичной вегетативной недостаточности [27, 40, 57, 80]. Рекомендации уровня доказательности A по применению мидодрина включают в себя монотерапию или комбинацию мидодрина с иными препаратами (например, флудрокортизоном). Первоначальная доза мидодрина составляет 2,5 мг внутрь 2–3 раза в сутки и может быть постепенно увеличена до 10 мг 3 раза в сутки – препарат при этом следует принимать по потребности за 30–45 мин до предполагаемого продолжительного пребывания в вертикальном положении. Частой (25%) нежелательной реакцией является АГЛ (нередко тяжелая); последний прием мидодрина следует осуществлять не позднее чем за 4 ч до отхода ко сну ввиду риска развития АГЛ; обязателен контроль АД. К прочим нежелательным реакциям относятся: пилорэрекция (“гусиная кожа”, 13%), генерализованный зуд или зуд в области скальпа (2 и 10% соответственно), общие парестезии или парестезии в области скальпа (по 9%), задержка мочи (6%) и озноб (5%).

У ряда пациентов при применении мидодрина может отмечаться ухудшение самочувствия, что, возможно, обусловлено снижением чувствительности адренорецепторов [49]. Этот препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени; он также противопоказан при тяжелых заболеваниях сердца, острой почечной недостаточности, задержке мочи, феохромоцитоме и тиреотоксикозе [69].

Эфедрин, будучи агонистом α - и β -адренорецепторов (симпатомиметик центрального действия), рекомендуется рядом авторов в дозе 15 мг 3 раза в сутки для коррекции ОАГ центрального генеза, например при мультисистемной атрофии [55]. Применение эфедрина сопряжено с развитием таких частых нежелательных реакций, как тахикардия, тревога, агитация, бессонница и тремор. Могут также развиваться сухость во рту, нарушение кровообращения в конечностях, АГЛ и нарушения сердечного ритма.

В ряде исследований классов доказательности III и IV (уровень доказательности C) применение **дигидроэрготамина**, прямого агониста α -адренорецепторов (преимущественно венозного русла), в дозе 3–5 мг 3 раза в сутки внутрь было эффективно при тяжелых вариантах ОАГ [15, 59, 96].

В Германии, Люксембурге и Японии зарегистрирован симпатомиметик **амезиния метилсульфат** (показание к применению – ОАГ), который в 1990-е годы был доступен и в нашей стране (в настоящее время его государственная регистрация истекла). Считается, что он реализует свое действие путем стимуляции α - и β_1 -адренорецепторов, а также ингибируя моноаминоксидазу и обратный захват норадреналина и тирамина [4, 56]. Данные по безопасности и эффективности этого лекарственного препарата ограничиваются результатами небольших клинических исследований и описаниями единичных клинических случаев [1, 47, 51, 98].

Дроксидопа (дигидроксифенилсерин – ДОФС).

В 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, FDA) одобрило дроксидопу для лечения нейрогенной ОАГ. Дроксидопа является пролекарством, отличающимся по своей структуре от норадреналина наличием карбоксильной группы. При участии декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (широко представленной во всех тканях организма) дроксидопа превращается в норадреналин. Оптимальная суточная доза препарата колеблется от 200 до 1800 мг. Согласно результатам клинического исследования класса доказательности I с участием 146 пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, применение дроксидопы в дозе 200 и 400 мг/сут уменьшало выраженность симптомов ОАГ [2]. По данным двух других клинических исследований класса доказательности I с участием 86 и 74 пациентов с ОАГ после гемодиализа, дроксидопа была эффективна в дозе 400 мг/сут [39]. Было проведено также несколько клинических исследований класса доказательности III, в которых продемонстрирована эффективность дроксидопы при ОАГ вследствие семейной амилоидной полиневропатии, при центральных и периферических расстройствах вегетативной нервной системы, а также при вегетативной недостаточности при мультисистемной атрофии и первичной вегетативной недостаточности [14, 28, 64]. Таким образом, рекомендации по применению дроксидопы уровня доказательности А включают в себя применение дроксидопы в дозе от 200 до 400 мг/сут с целью коррекции ОАГ. Этот препарат является единственным эффективным средством при лечении дефицита дофамина-β-гидролазы. По данным всех проведенных исследований, серьезных нежелательных реакций выявлено не было. Требуется проведение дальнейшей работы по выявлению наиболее предпочтительных групп пациентов для лечения этим лекарственным препаратом.

С целью коррекции проявлений ОАГ изучалось также применение **атомоксетина** – ингибитора пресинаптических переносчиков норадреналина. Атомоксетин способствует накоплению этого нейромедиатора в синаптической щели и, как следствие, повышению АД. По данным подтверждающих терапевтических исследований, атомоксетин показал эффективность при вегетативной недостаточности и уменьшал выраженность проявлений ОАГ даже в дозах, применяемых в педиатрической практике (18 мг) [85].

Прочие лекарственные препараты

Аналог соматостатина **октреотид** ингибирует высвобождение гастроинтестинальных пептидов, некоторые из них обладают сосудорасширяющим действием. Октреотид вводится подкожно в дозе 25–50 мкг. Проведено четыре клинических исследования класса доказательности III, по данным которых октреотид был эффективен для коррекции постуральной, постприандиальной и вызванной физическим напряжением артериальной гипотензии, а также ОАГ при

мультисистемной атрофии, не вызывая или усиливая при этом выраженность ночной артериальной гипертензии [3]. Комбинация мидодрина и октреотида была эффективнее в уменьшении выраженности ОАГ, нежели монотерапия каждым из этих препаратов [36]. Рекомендации уровня доказательности С по применению октреотида включают в себя подкожное введение 25–50 мкг препарата за полчаса до приема пищи с целью уменьшения выраженности постприандиальной артериальной гипотензии; это не приводит к АГЛ; к возможным нежелательным реакциям относятся тошнота и спазмы в животе.

С целью коррекции ОАГ изучается также возможное применение **пиридостигмина бромид** – ингибитора холинэстеразы. Считается, что он, облегчая холинергическую передачу на уровне вегетативных ганглиев, способствует повышению АД в положении стоя, когда повышается тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, не приводя к АГЛ. Действительно, применение пиридостигмина бромид в дозе 60 мг способствовало повышению ортостатического АД без существенного повышения АД в положении лежа [86]. Тем не менее, по всей вероятности, пиридостигмина бромид менее эффективен у пациентов с тяжелой нейрогенной ОАГ [84]. Его применение ограничено также такими нежелательными реакциями, как тошнота, рвота, диарея, недержание мочи и учащенное мочеиспускание, схваткообразные боли в животе.

Антагонист центральных и периферических α_2 -адренорецепторов **йохимбин** может применяться в случаях рефрактерной ОАГ в дозе 6 мг/сут (класс доказательности III) [42].

Производное метилксантина **кофеин** обладает вазоконстрикторным действием вследствие блокады аденозиновых рецепторов. Он может уменьшать выраженность ОАГ и смягчать постприандиальную артериальную гипотензию у пациентов с вегетативной недостаточностью при приеме с пищей в дозе 100–250 мг 3 раза в сутки – как в таблетированной форме, так и в виде кофеинсодержащих напитков (одна чашка кофе или чая содержит приблизительно 85 и 50 мг кофеина соответственно) [71].

Аналог вазопрессина **десмопрессин**, действующий на рецепторы к вазопрессину 2-го типа в почечных канальцах, согласно результатам исследования класса IV, уменьшал выраженность ночной полиурии при применении в виде назального спрея (10–40 мкг) или внутрь (100–400 мкг) на ночь [63]. При ОАГ у пациентов с анемией рекомендуется применение **эритропоэтина** [9, 37, 72]. В ряде работ при тяжелой ОАГ применялся **индометацин** в дозе 75–150 мг/сут; механизм его действия заключался в ингибировании синтеза простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, а также в повышении чувствительности сосудов к норадреналину (исследования классов доказательности IV [52] и III [42]). Некоторые авторы указывают на возможность применения при хронической ОАГ таких блокаторов дофа-

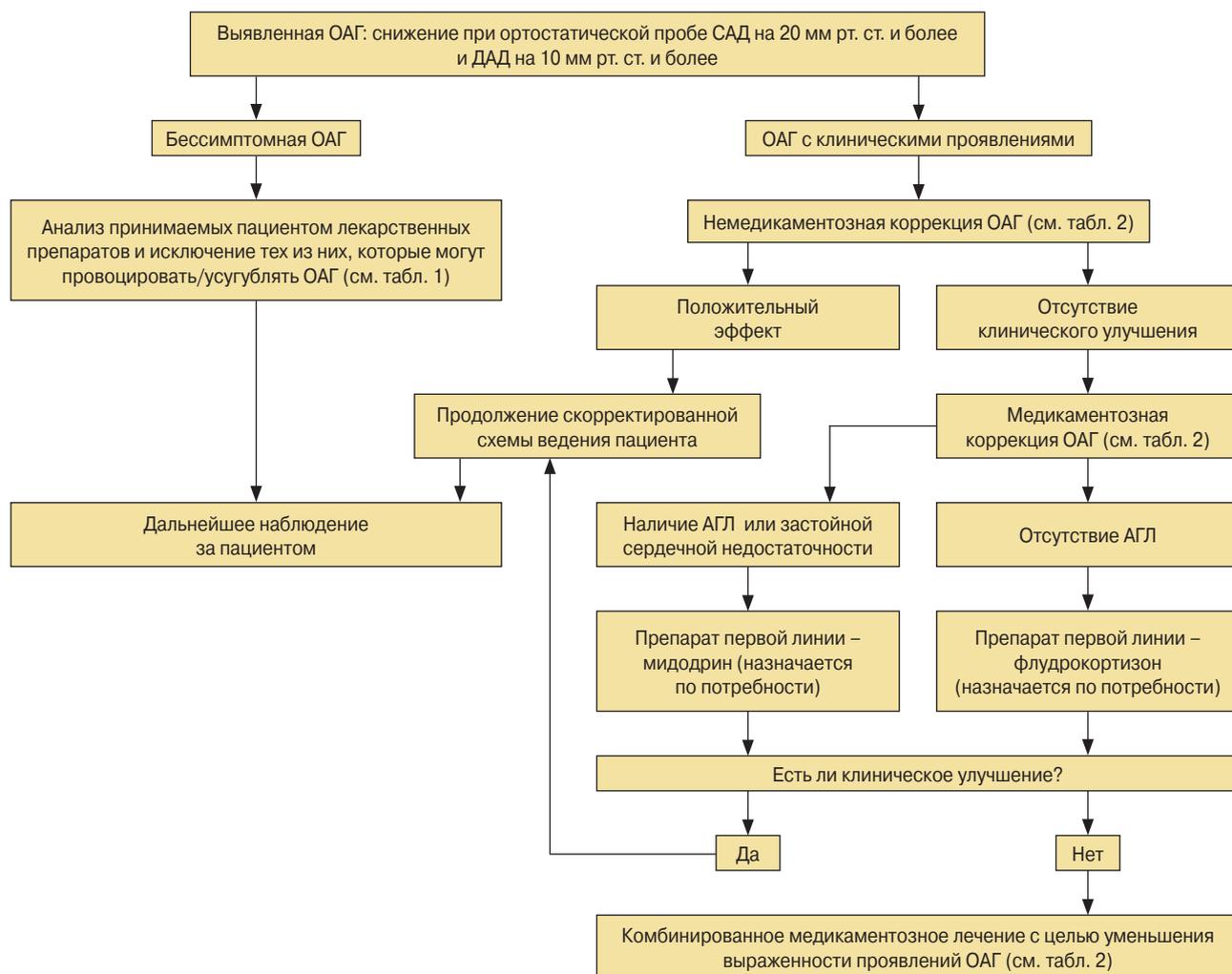


Рис. 3. Алгоритм ведения пациентов с ОАГ.

миновых рецепторов, как **метоклопрамид** и **домперидон** [16]. По всей видимости, механизм их действия может быть обусловлен ингибированием вазодилатации и натрийуретического влияния дофамина или повышением высвобождения норадреналина вследствие блокирования пресинаптических ингибирующих дофаминовых рецепторов. Назначение этих препаратов невозможно пациентам с паркинсонизмом; их применение может также сопровождаться развитием поздних дискинезий и прочих экстрапирамидных нарушений, что делает невозможным проведение длительной терапии.

Следует отметить, что при рефрактерной к лечению ОАГ необходимо прибегать к комбинированной терапии. При неэффективности монотерапии флудрокортизоном и мидодрином эти два препарата могут применяться совместно в меньших дозах. Возможно также сочетание применения мидодрина с эфедринном или болюсным употреблением жидкости [43].

При ведении пациентов с АГЛ наилучшим подходом является профилактика. Мидодрин и прочие лекарственные

препараты с сосудосуживающим эффектом не следует принимать позднее чем за 4 ч до отхода ко сну (как правило, не позднее 18:00). Головной конец кровати необходимо приподнять (см. выше). При повышении АД более 180/110 мм рт. ст. возможно применение небольших доз нитроглицерина [81].

Основные алгоритмы ведения пациентов с ОАГ представлены на рис. 3 и в табл. 2.

Многие из перечисленных в статье лекарственных препаратов зарегистрированы в Российской Федерации. Так, например, из указанных в настоящем обзоре препаратов на нашем рынке доступны флудрокортизон, атомоксетин, кофеин, пиридостигмина бромид, эритропозитин, десмопрессин, йохимбин, октреотид, индометацин (эфедрин и псевдоэфедрин входят в состав комбинированных лекарственных препаратов и недоступны для изолированного применения). Вместе с тем при выборе препарата для коррекции ОАГ, во-первых, необходимо принимать во внимание, что далеко не у всех из них в показаниях к применению указывается ОАГ, а во-вторых, в основу терапевтического

Таблица 2. Подходы к коррекции ОАГ (адаптировано из [83])

Немедикаментозные подходы	Медикаментозные подходы
<p>Исключение применения любых лекарственных препаратов, усугубляющих/провоцирующих снижение АД (α-адреноблокаторы, диуретики)</p> <p>Увеличение потребления жидкости и поваренной соли</p> <p>Избегание резкого перехода в вертикальное положение или неподвижного пребывания в положении стоя</p> <p>Использование бандажа на живот, ношение компрессионных чулок до уровня пояса</p> <p>Поднятие головного конца кровати во время сна на 15–23 см</p> <p>Избегание длительного пребывания в стоячем положении и воздействия высоких температур (например, горячего душа)</p> <p>Перекрещивание ног при нахождении в стоячем положении (поза “на вечеринке”)</p> <p>Для экстренного повышения АД рекомендуется одномоментно (в течение 3–4 мин) выпить около 450 мл воды</p> <p>Физические нагрузки (плавание, гребля, занятия на горизонтальном велотренажере)</p>	<p>Монотерапия</p> <p>повышение объема циркулирующей крови флудрокортизон 0,1–0,3 мг/сут</p> <p>агонисты адренорецепторов и адреномиметики (назначаемые по потребности, а не в фиксированном режиме) мидодрин 2,5–10 мг пиридостигмина бромид 60 мг псевдоэфедрин 30 мг атомоксетин 18 мг</p> <p>препараты, сужающие сосуды внутренних органов октреотид 12,5–25 мкг подкожно</p> <p>новые препараты дроксидопа (L-дигидроксифенилсерин – предшественник норадреналина)</p> <p>Комбинированная терапия</p> <p>комбинированное применение флудрокортизона (0,1–0,3 мг каждое утро) и мидодрина (5–10 мг)</p> <p>комбинированное применение мидодрина (5–10 мг) или псевдоэфедрина (30 мг) вместе с одномоментным потреблением около 450 мл воды (залпом)</p>

Таблица 3. Опорные пункты по ОАГ (адаптировано из [55, 83])

- Диагноз ОАГ ставится на основании измерения ЧСС и АД в положении лежа (или сидя) и спустя 3 мин после перехода в положение стоя (либо с использованием стола-вертикализатора). Нередко ОАГ более выражена в утреннее время
- При коррекции ОАГ (подходы к которой подбираются индивидуально) следует ориентироваться на уменьшение выраженности имеющихся симптомов и снижение риска падений и обмороков (т.е. на повышение качества жизни пациента), а не на достижение произвольных “целевых” значений АД
- Лечение ОАГ необходимо начинать с изменения образа жизни и воздействия на физиологические механизмы снижения АД: отмена лекарственных препаратов, снижающих АД (α -адреноблокаторы, антидепрессанты, диуретики), ношение бандажа на живот и компрессионных чулок, перекрещивание ног, приседание на корточки, увеличенное потребление жидкости и поваренной соли, поднятие головного конца кровати
- Повышенное потребление воды (2–2,5 л/сут) и поваренной соли (более 8 г/сут) эффективно в уменьшении выраженности проявлений ОАГ
- У пациентов без артериальной гипертензии в качестве препарата первой линии следует рассматривать флудрокортизон (0,1–0,2 мг/сут). У пациентов с артериальной гипертензией препаратом первой линии является мидодрин (начиная с 2,5 мг 2 раза в сутки и повышая дозу до 10 мг 3 раза в сутки), так как он обладает коротким периодом полувыведения и не приводит к излишней задержке жидкости в организме
- Дроксидопа в дозе 200–400 мг/сут позволяет уменьшить проявления ОАГ при минимальных нежелательных реакциях
- При рефрактерной ОАГ следует рассмотреть возможность комбинированной терапии с применением либо двух лекарственных препаратов, либо в сочетании с увеличенным потреблением жидкости

подхода следует положить принципы доказательной медицины (в том числе результаты изучения вышеописанных лекарственных препаратов), тщательно взвешивая возможные риск и пользу применения того или иного лекарственного препарата в каждом конкретном случае. Так, например, едва ли индометацин, пиридостигмина бромид, йохимбин, октреотид и эритропозетин следует рассматривать как препараты, применение которых возможно в рутинной клинической практике для коррекции ОАГ.

Заключение

Ортостатическая артериальная гипотензия представляет собой довольно сложную проблему в клинической практике врачей многих специальностей, включая невро-

логов. Основные положения настоящей статьи, которые могут оказаться полезными в повседневной врачебной практике, представлены в табл. 3.

Ортостатическая артериальная гипотензия нередко является инвалидизирующим состоянием, приводя к значительному ухудшению качества жизни пациента. В этой связи крайне важным представляется тщательный подход к обследованию и ведению пациентов с ОАГ, базирующийся на принципах доказательной медицины, – это позволит соблюсти главный принцип искусства медицины “не навреди” и облегчить при этом состояние больного.

Список литературы размещен на сайте www.atmosphere-ph.ru