

Частота гемодинамического ответа и симптомов в ортостазе при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, ассоциации с клиническим артериальным давлением

Федорова Д. Н.¹, Соловьева А. Е.¹, Фудим М.², Галенко В. Л.¹, Козленок А. В.¹, Березина А. В.¹, Виллевалде С. В.¹

Цель. Оценить варианты гемодинамического ответа при активной ортостатической пробе (АОП) с непрерывным мониторингом артериального давления (АД), их ассоциацию с уровнем клинического АД и симптомами ортостатической непереносимости у пациентов с сердечной недостаточностью (СН).

Материал и методы. Амбулаторным пациентам с СН с документированной низкой фракцией выброса левого желудочка <40%, наблюдающимся в центре СН и получающим оптимальную медикаментозную терапию, выполняли АОП из положения лежа в вертикальное положение с непрерывной неинвазивной регистрацией АД. Варианты гемодинамического ответа оценивали согласно критериям Европейской федерации научных ассоциаций по изучению автономной нервной системы (European Federation of Autonomic Societies).

Результаты. В исследование включено 87 пациентов (средний возраст 57±10 лет, 76% мужчин). Нормальный гемодинамический ответ в ортостазе отмечался у 36 (41,4%) пациентов. Преобладали патологические варианты ответа в течение первой минуты ортостаза — ранняя ортостатическая гипотония (ОГ) (n=29, 33,3%) и замедленное восстановление АД (n=18, 20,7%). Классическая ОГ выявлена у 4 (4,6%) пациентов. Ортостатическая гипертония по критерию прироста систолического АД (САД) ≥20 мм рт.ст. отсутствовала.

По клиническому АД гипотония наблюдалась у 19 (21,8%) пациентов (САД <90 мм рт.ст. — у 4 пациентов и 90-100 мм рт.ст. — у 15), гипертония (САД >140 мм рт.ст.) — у 11 (12,6%) пациентов. Патологические варианты ответа в ортостазе чаще наблюдались при клиническом САД >140 мм рт.ст. по сравнению с САД ≤140 мм рт.ст. (90,9% и 53,9%, p=0,020).

Симптомы ортостатической непереносимости отмечались у 43 (49,4%) пациентов и не были ассоциированы с уровнем клинического САД (p=0,398) или патологическими вариантами ответа в ортостазе (p=0,758 для ранней ОГ и p=0,248 для замедленного восстановления АД).

Заключение. Патологический гемодинамический ответ при АОП с непрерывным мониторингом АД у амбулаторных пациентов с СН наиболее часто представлен ранней ОГ и замедленным восстановлением АД, ассоциированными с уровнем клинического САД >140 мм рт.ст. Частота симптомов ортостатической непереносимости не отличалась между группами в зависимости от наличия патологического ответа в ортостазе.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, активная ортостатическая проба, непрерывная регистрация артериального давления, ортостатические реакции, ортостатическая гипотония.

Отношения и деятельность. Грант научного проекта “Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции” по Соглашению № 075-15-2020-800 от 24.09.2020г.

¹ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²Институт кли-

нических исследований Дьюка, Отделение кардиологии, Медицинский центр Университета Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США.

Федорова Д. Н.* — аспирант кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8392-7386, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Фудим М. — ассоциированный профессор, ORCID: 0000-0002-8671-7007, Галенко В. Л. — м.н.с. Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Козленок А. В. — к.м.н., зав. отделом функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-6259-6039, Березина А. В. — д.м.н., зав. НИЛ кардиопульмонального тестирования, ORCID: 0000-0002-5770-3845, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dafna.fn@gmail.com

АД — артериальное давление, АОП — активная ортостатическая проба, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОГ — ортостатическая гипотония, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПОТ — постуральная ортостатическая тахикардия, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 11.04.2022
Рецензия получена 20.04.2022
Принята к публикации 11.05.2022



Для цитирования: Федорова Д. Н., Соловьева А. Е., Фудим М., Галенко В. Л., Козленок А. В., Березина А. В., Виллевалде С. В. Частота гемодинамического ответа и симптомов в ортостазе при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса, ассоциации с клиническим артериальным давлением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):5005. doi:10.15829/1560-4071-2022-5005. EDN KDIQWL

Frequency of hemodynamic response to orthostatic stress in heart failure with reduced ejection fraction, associations with clinical blood pressure

Fedorova D. N.¹, Solovieva A. E.¹, Fudim M.², Galenko V. L.¹, Kozlyonok A. V.¹, Berezina A. V.¹, Villevalde S. V.¹

Aim. To assess hemodynamic response to active standing test (AST) with beat-to-beat blood pressure (BP) monitoring, their association with office BP and symptoms of orthostatic intolerance in patients with heart failure (HF).

Material and methods. Outpatient HF patients with documented left ventricular ejection fraction <40%, followed up in a HF center and receiving optimal

medical therapy, underwent AST with beat-to-beat non-invasive BP monitoring. Hemodynamic response was assessed according to the European Federation of Autonomic Societies criteria.

Results. The study included 87 patients (mean age, 57±10 years; men, 76%). Normal hemodynamic response to orthostatic stress was observed in 36 (41,4%)

patients. Pathological response prevailed during the first minute of orthostatic stress — initial orthostatic hypotension (OH) (n=29, 33,3%) and delayed BP recovery (n=18, 20,7%). Classical OH was detected in 4 (4,6%) patients. There was no orthostatic hypertension, defined as an increase in systolic BP (SBP) ≥ 20 mm Hg.

According to office BP, hypotension was observed in 19 (21,8%) patients (SBP <90 mm Hg in 4 patients and 90-100 mm Hg in 15), hypertension (SBP >140 mm Hg) in 11 (12,6%) patients. Pathological response to orthostatic stress were more often observed in office SBP >140 mm Hg compared to SBP ≤ 140 mmHg (90,9% and 53,9%, p=0,020).

Orthostatic intolerance was noted in 43 (49,4%) patients and were not associated with the level of office SBP (p=0,398) or pathological responses to orthostatic stress (p=0,758 for initial OH and p=0,248 for delayed BP recovery).

Conclusion. The pathological hemodynamic response in AST with beat-to-beat BP monitoring in ambulatory patients with HF is most often represented by initial OH and delayed BP recovery associated with office SBP >140 mmHg. The frequency of symptoms of orthostatic intolerance did not differ between groups depending on the presence of an inadequate response to orthostatic stress.

Keywords: heart failure, active orthostatic test, beat-to-beat blood pressure monitoring, orthostatic response, orthostatic hypotension.

Relationships and Activities. Grant of the scientific project "Development of new technologies for the prevention and treatment of heart failure based on neuro-modulation" under Agreement No. 075-15-2020-800 dated 09/24/2020.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; ²Duke Clinical Research Institute, Division of Cardiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA.

Fedorova D.N.* ORCID: 0000-0001-8392-7386, Solovieva A.E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Fudim M. ORCID: 0000-0002-8671-7007, Galenko V.L. ORCID: 0000-0002-0503-167X, Kozlyonok A.V. ORCID: 0000-0001-6259-6039, Berezina A.V. ORCID: 0000-0002-5770-3845, Villevalde S.V. ORCID: 0000-0001-7652-2962.

*Corresponding author: dafna.fn@gmail.com

Received: 11.04.2022 **Revision Received:** 20.04.2022 **Accepted:** 11.05.2022

For citation: Fedorova D.N., Solovieva A.E., Fudim M., Galenko V.L., Kozlyonok A.V., Berezina A.V., Villevalde S.V. Frequency of hemodynamic response to orthostatic stress in heart failure with reduced ejection fraction, associations with clinical blood pressure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):5005. doi:10.15829/1560-4071-2022-5005. EDN KDIQWL

Распространенность низкого артериального давления (АД) или гипотонии при сердечной недостаточности (СН) составляет 10-15% по данным клинических исследований, и еще выше в реальной практике [1]. Гипотония является прогностически неблагоприятным фактором вне зависимости от фенотипа СН [2, 3]. При СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) гипотония может ограничивать инициацию и титрование доз препаратов оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). При этом, если бессимптомная гипотония чаще транзиторная и не требует коррекции терапии, то наличие симптомов указывает на гемодинамическую значимость низкого АД и риск осложнений и может потребовать уменьшения доз или отмены препаратов, улучшающих прогноз, ввиду их влияния на уровень АД [1]. В связи с этим для определения тактики ведения пациента необходимо оценивать симптомы гипотонии, а также степень их выраженности, частоту и условия возникновения.

Развитие симптомов при переходе из горизонтального в вертикальное положение может указывать на наличие ортостатической гипотонии (ОГ) и требует выполнения активной ортостатической пробы (АОП). АОП (из положения лежа в вертикальное положение) рекомендована при первичном обследовании всех пациентов старше 65 лет [4] и пациентов с обмороками [5], а также всем пациентам с артериальной гипертензией на первом и последующих визитах при наличии факторов риска ОГ [6].

У пациентов с СН данные о гемодинамическом ответе в ортостазе ограничены. Частота классической ОГ при СН варьирует от 8 до 83% [7], а данные о вариантах ответа, выявляемых на первой минуте ортостаза, отсутствуют.

Цель данного исследования — оценить варианты гемодинамического ответа в АОП с непрерывным мониторингом АД, их ассоциацию с клиническим уровнем АД и симптомами ортостатической непереносимости.

Материал и методы

Представленные данные получены в подисследовании проспективного наблюдательного исследования показателей гемодинамического ответа в АОП у пациентов с СНнФВ, выполняемого в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом (№ 23032020, заседание № 03-20). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: амбулаторные пациенты с СН с фракцией выброса <40%, документированной по данным эхокардиографии в течение 12 мес. до включения в исследование, без признаков декомпенсации СН, которых наблюдают специалисты по СН ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. На момент включения все пациенты получали максимально переносимые дозы ОМТ. В исследование не включали пациентов с амилоидозом, онкологическим заболеванием, тяжелыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, не позволяющими пациенту принимать устойчивое вертикальное положение в течение 5 мин, первичными заболеваниями нервной системы, ассоциированными с автономной дисфункцией, острым коронарным синдромом в течение <3 мес. до включения в исследование, кардиохирургическим вмешательством или имплантацией устройства сердечной ресинхронизирующей терапии, выполненной <1 мес. до включения или планируемой в те-

Таблица 1

Шкалы оценки OMT Composite Medical Therapy Score и Treatment score

Группа препаратов	Шкала оценки оптимальной медикаментозной терапии			
	Composite Medical Therapy Score		Treatment score	
	Количество баллов			
	<50% от максимальной дозы	≥50% от максимальной дозы	<50% от целевой дозы	≥50% от целевой дозы
иАПФ/БРА	1	2	1	2
АРНИ вместо иАПФ/БРА	3		2	4
Бета-адреноблокатор	1	2	1	2
АМР	2		1	2
Ивабрадин	1		1*	2*
иНГКТ-2	2		-	
Интерпретация	Сумма баллов от 0 до 8		Сумма баллов, умноженная на 100 и разделенная на 10 (для пациентов с синусовым ритмом с ЧСС ≥70 уд./мин) или 8 (для пациентов с синусовым ритмом с ЧСС <70 уд./мин или не синусовым ритмом) от 0 до 100	

Примечание: * — при синусовом ритме с ЧСС ≥70 уд./мин.

Сокращения: АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГКТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного транспортера 2 типа, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ние ближайших 6 мес., наличием пороков сердца, подлежащих хирургической коррекции, или при выполненном ранее протезировании клапанов.

Всем пациентам выполняли стандартное и расширенное клинико-инструментальное обследование, а также кардиореспираторное тестирование. В день исследования участники принимали все назначенные для приема утром препараты, за исключением петлевого диуретика. Была разработана структурированная карта опроса, которая в т.ч. включала оценку в анамнезе эпизодов головокружения, обмороков, а также симптомов ортостатической непереносимости при переходе в вертикальное положение.

Для оценки OMT вычисляли суммарный балл согласно ранее предложенным шкалам оценки медикаментозной терапии при СНнФВ [8, 9] (табл. 1).

Методика выполнения АОП

Для определения уровня клинического АД после 5 мин в положении сидя на руке с более высокими значениями АД выполняли два последовательных измерения при помощи валидированного автоматического осциллометрического тонометра OMRON M-II со стандартной манжетой.

АОП выполнялась в утренние часы (до 12:00). АД измеряли методом непрерывной неинвазивной регистрации АД (“beat to beat”) с использованием прибора “Кардиотехника-САКР” (Инкарт, Россия, регистрационное удостоверение РЗН 2022/16496) на правой руке, а также стандартным методом на левой руке. Правая рука была зафиксирована на уровне груди. На протяжении всей пробы регистрировалась электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях.

Протокол АОП включал:

1) 10 мин в положении лежа с четырехкратным измерением АД на левой руке (на 4, 6, 7 и 9 мин) и непрерывной регистрацией АД на правой руке;

2) Переход в вертикальное положение по команде с предварительным уведомлением и обратным отсчетом от 5 до 1;

3) 5 мин в вертикальном положении с трехкратным измерением АД на левой руке (на 1, 3 и 5 мин) и непрерывной регистрацией АД на правой руке.

Во время пробы оценивались симптомы ортостатической непереносимости (сильное сердцебиение, потемнение в глазах, чувство дурноты, нарушение слуха, головокружение, предобморочное состояние, потеря сознания, усталость/слабость, боль в области шеи и/или спины, усиление одышки, боль в грудной клетке/стенокардия, судороги, повышенное потоотделение), их время появления и продолжительность.

Варианты гемодинамического ответа оценивали в соответствии с критериями, предложенными Европейской Федерацией научных ассоциаций по изучению автономной нервной системы (European Federation of Autonomic Societies) [10, 11]:

1. Классическая ОГ — устойчивое снижение систолического АД (САД) на ≥20 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) на ≥10 мм рт.ст. в течение 3 мин в вертикальном положении. При непрерывном мониторинговании АД устойчивым считается удовлетворяющее вышеуказанным критериям снижение АД с 60 по 180 сек ортостаза.

2. Постуральная ортостатическая тахикардия (ПОТ) — устойчивое повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на >30 уд./мин или до уровня >120 уд./мин в вертикальном положении при отсутствии классической ОГ.

3. Ранняя ОГ — транзитное снижение САД на >40 мм рт.ст. и/или ДАД на >20 мм рт.ст. в первые 15 сек в вертикальном положении с последующим его восстановлением в течение первых 30 сек ортостаза.

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Таблица 2

Показатель	Значение
Возраст, годы	57,2±10,3
Мужчины, n (%)	65 (74,7)
Курение, n (%)	20 (23,0)
Злоупотребление алкоголем в анамнезе, n (%)*	18 (20,7)
Индекс массы тела, кг/рост, м ²	29,6±4,4
Окружность талии, см	106±14
Длительность СН, годы	5 (2; 8)
Функциональный класс СН по NYHA, n (%) I/II/III	9 (10,3)/52 (59,8)/26 (29,9)
Фракция выброса левого желудочка, %**	32 (27; 42)
VO ₂ /кг, мл/кг/мин	16,6 (13,7; 20,4)
Данные анамнеза, n (%)	
Инфаркт миокарда	41 (47,1)
Дилатационная кардиомиопатия	39 (44,8)
Артериальная гипертензия	50 (57,5)
Фибрилляция предсердий	31 (35,6)
Сахарный диабет	17 (19,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (8,0)
Хроническая болезнь почек	8 (9,2)
Инсульт	8 (9,2)
Обмороки в анамнезе***	30 (34,5)
Эпизоды головокружения в анамнезе***	15 (17,2)
Симптомы ортостатической непереносимости в анамнезе***	35 (40,2)

Примечание: * — указание пациентом или родственниками на прием >14/7 дринк/нед. для мужчин/женщин; ** — у части пациентов с ранее документированной фракцией выброса левого желудочка <40% при обследовании выявлено улучшение фракции выброса левого желудочка; *** — ввиду неспецифичности указанных симптомов и рассмотрении их в т.ч. как менее типичных симптомов СН, обмороки и эпизоды головокружения оценивали вне зависимости от связи с переходом в вертикальное положение; при оценке симптомов ортостатической непереносимости уточняли наличие симптомов (перечень представлен в разделе Материал и методы) при переходе в вертикальное положение.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), VO₂/кг — пиковое потребление кислорода.

4. Замедленное восстановление АД в ортостазе — восстановление уровня САД до стабильного уровня в вертикальном положении после исходного снижения САД на ≥20 мм рт.ст., более чем за 30 сек, но не соответствующее критериям классической ОГ.

5. Отстроченная ОГ — устойчивое снижение САД на ≥20 мм рт.ст. и/или ДАД на ≥10 мм рт.ст., возникающее после 3 мин в вертикальном положении. Изучение данного варианта гемодинамического ответа не входило в задачи работы.

Следует подчеркнуть, что замедленное восстановление АД в ортостазе часто сопровождается характерным для ранней ОГ выраженным снижением САД на >40 мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение (по данным литературы до 60% [12]), од-

нако, учитывая принципиально разные патофизиологические механизмы постурального контроля до и после 30 сек ортостаза [13], данные варианты ответа считаются взаимоисключающими.

В качестве критериев ортостатической гипертонии учитывали устойчивое повышение САД в вертикальном положении на ≥20 мм рт.ст. в период 60-180 сек ортостаза [14, 15].

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программного обеспечения Statistica 12 (TIBCO Software, США). Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Среднее значение и стандартное отклонение рассчитывались для параметров с нормальным распределением, медиана и межквартильный размах — для параметров с ненормальным распределением. В связи с ненормальным распределением данных при сравнении средних значений использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот признаков и качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Различия между группами и корреляционные связи считали достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты

Характеристика популяции. В исследование включено 87 пациентов, которые получали стандартную терапию СНнФВ в максимально переносимых дозах (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) — 100%, из них АРНИ — 69,0%, бета-блокаторы — 95,4%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 65,6%, петлевые диуретики — 86,2%), имели имплантированный кардиовертер-дефибрилятор — 44,8%, устройства сердечной ресинхронизирующей терапии — 13,8%. Средний балл по шкале Composite Medical Therapy Score составил 5,4±1,4, по шкале Treatment score — 62,1±19,5. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Гемодинамические параметры в покое и при АОП. Средние уровни АД и ЧСС в положении сидя, лежа, в вертикальном положении при проведении АОП стандартным методом и методом непрерывной неинвазивной регистрации АД представлены в таблице 3. В положении сидя клиническое САД <90 мм рт.ст. отмечалось у 4 (4,6%) пациентов, 90-100 мм рт.ст. — у 15 (17,2%), >140 мм рт.ст. — у 11 (12,6%) (рис. 1). ОМТ не отличалась по шкалам Composite Medical Therapy Score и Treatment Score как в группах пациентов с САД ≤100 и >100 мм рт.ст. (5,0 [4,0; 7,0] и 5,0 [4,0; 7,0] баллов, p=0,947 и 62,5 [50,0; 75,0] и 62,5 [50,0; 68,8] баллов, p=0,950), так и в группах пациентов с САД ≤140 и >140 мм рт.ст. (5,0 [4,5; 5,5]

и 5,0 [4,0; 7,0] баллов, $p=0,232$ и 75 [45,0; 75,0] и 62,5 [50,0; 75,0] баллов, $p=0,623$).

При проведении АОП нормальный гемодинамический ответ в ортостазе отмечался у 36 (41,4%) пациентов, ранняя ОГ — у 29 (33,3%) пациентов,

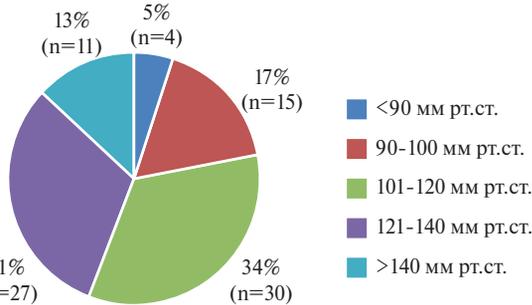


Рис. 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от уровня САД в положении сидя.

замедленное восстановление АД — у 18 (20,7%), классическая ОГ — у 4 (4,6%). ПОТ — у 2 (2,3%). Два случая патологического ответа АД в ортостазе (один случай с ранней ОГ и один — с замедленным восстановлением АД) также сопровождались ПОТ. Ортостатическая гипертония по критерию повышения САД на ≥ 20 мм рт.ст. отсутствовала (рис. 2).

ОМТ не отличалась в группе пациентов с ранней ОГ и с нормальным гемодинамическим ответом по шкалам Composite Medical Therapy Score (6,0 [5,0; 7,0] и 5,5 [4,0; 7,0] баллов, $p=0,557$) и Treatment Score (70,0 [60,0; 75,0] и 62,5 [50,0; 75,0] баллов, $p=0,663$). У пациентов с замедленным восстановлением АД по сравнению с нормальным гемодинамическим ответом ОМТ не отличалась по шкале Treatment Score (62,5 [38,1; 71,9] и 62,5 [50,0; 75,0] баллов, $p=0,216$),

Таблица 3

Гемодинамические показатели в положении сидя, лежа и стоя

Измерение АД, M \pm SD, мм рт.ст.		САД	ДАД	ЧСС
Клиническое (сидя)		118 \pm 19	82 \pm 12	70 \pm 11
Дискретные измерения	Лежа (2-4 измерения)	116 \pm 17	75 \pm 10	67 \pm 10
	Стоя 0-1 мин	114 \pm 18	79 \pm 13	78 \pm 14
	Стоя 2-3 мин	118 \pm 20	81 \pm 12	75 \pm 12
	Стоя 4-5 мин	120 \pm 19	82 \pm 12	74 \pm 15
Непрерывное мониторирование	Лежа (60-30 с до вставания)	114 \pm 18	70 \pm 10	67 \pm 10
	Стоя (30-180 с)	115 \pm 19	78 \pm 11	76 \pm 13

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

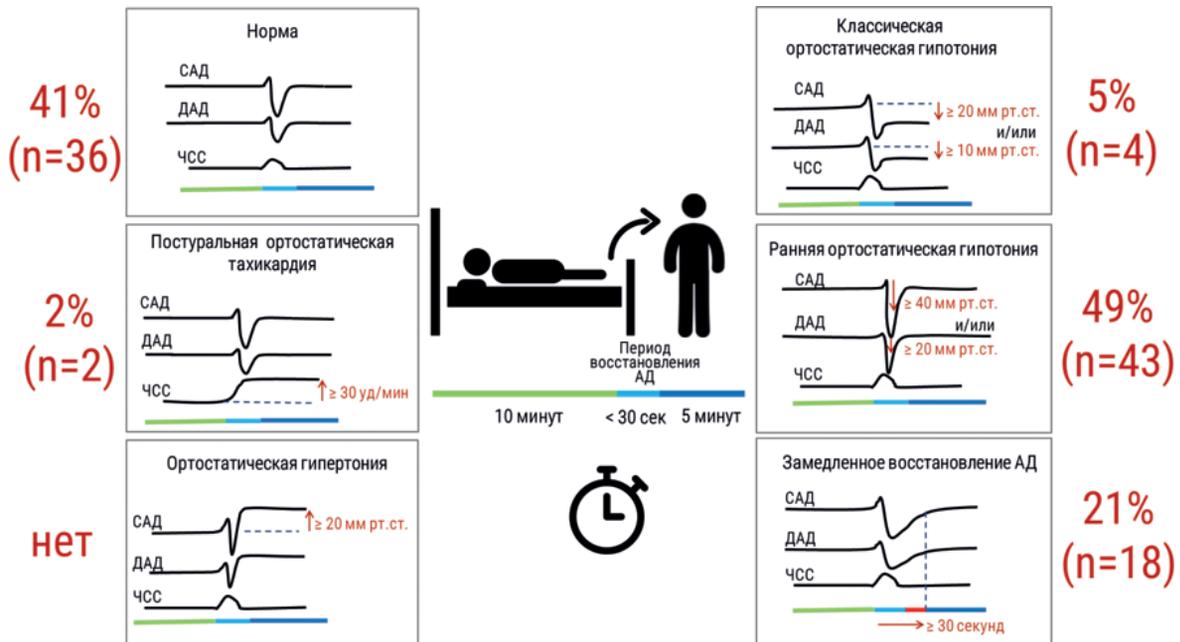


Рис. 2. Частота вариантов гемодинамического ответа в ортостазе.

Примечание: два случая патологического ответа АД в ортостазе (один случай с ранней ортостатической гипотонией и один — с замедленным восстановлением АД) также сопровождались постуральной ортостатической тахикардией.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

однако была менее полной по шкале Composite Medical Therapy Score (4,5 [4,0; 5,0] и 5,5 [4,0; 7,0] баллов, $p=0,055$).

Ассоциации симптомов ортостатической непереносимости и уровня клинического АД с патологическими вариантами гемодинамического ответа в ортостазе. При переходе в вертикальное положение симптомы отмечались у 43 (49,4%) пациентов, были непродолжительными (5 [3; 13,5] с) и не требовали прекращения АОП ни у одного пациента. Наиболее часто встречалось головокружение — в 79,1% ($n=34$), кратковременное потемнение в глазах — 23,3% ($n=10$) и чувство дурноты — 14,0% ($n=6$). Симптомы в ортостазе чаще возникали у пациентов с обмороками (46,5% и 27,3%, $p=0,063$), головокружениями (32,6% и 2,3%, $p<0,001$) в анамнезе, а также отмечавших ранее симптомы ортостатической непереносимости при переходе в вертикальное положение (58,1% и 25,0%, $p=0,002$) по сравнению с пациентами, их не имевшими.

Симптомы не были ассоциированы с низким клиническим САД (САД ≤ 100 vs >100 мм рт.ст. — 52,6% и 48,5%, $p=0,752$, в т.ч. у 3 из 4 пациентов с САД <90 мм рт.ст.), однако реже встречались при САД >140 vs ≤ 140 мм рт.ст. — 27,3% и 52,6%, $p=0,116$, однако различия не были статистически значимыми. Пациенты с патологическими вариантами ответа в первую минуту ортостаза по сравнению с нормальным гемодинамическим ответом не отличались по частоте наличия симптомов при ранней ОГ (48,3% и 44,4%, $p=0,758$) и замедленном восстановлении АД (61,1% и 44,4%, $p=0,248$). При классической ОГ симптомы присутствовали у 2 из 4 пациентов.

Клиническое САД ≤ 100 мм рт.ст. по сравнению с САД >100 мм рт.ст. в положении сидя не было ассоциировано с патологическими вариантами гемодинамического ответа при АОП (42,1% и 63,2%, $p=0,098$). При уровне клинического САД <90 мм рт.ст. ($n=4$) у 2 пациентов отмечался нормальный гемодинамический ответ в ортостазе, у 1 — ранняя ОГ и у 1 — замедленное восстановление АД. Напротив, при клиническом САД >140 мм рт.ст. по сравнению с САД ≤ 140 мм рт.ст. чаще наблюдались патологические варианты ответа в ортостазе (90,9% и 53,9%, $p=0,020$), из них у 2 пациентов — классическая ОГ, у 2 — замедленное восстановление АД, у 6 — ранняя ОГ. Ранняя ОГ по САД или ДАД регистрировалась статистически незначимо чаще, чем при САД ≤ 140 мм рт.ст. (54,5% и 28,9%, $p=0,110$; отдельно ранняя ОГ по САД — 36,4% и 19,7%, $p=0,212$, ранняя ОГ по ДАД — 54,5% и 27,6%, $p=0,071$).

Обсуждение

Изучение гемодинамики у пациентов с СН может иметь ключевое значение для принятия решения о необходимости коррекции или отмены терапии. Наличие гипотонии при СНФВ ассоциировано

с более высокими рисками неблагоприятных исходов, в то время как ОМТ оказывает положительное влияние вне зависимости от уровня АД [2], а потому сохранение максимально переносимых доз препаратов имеет особенно важное значение. В то же время ОГ при СН может быть индуцирована приемом препаратов, служить маркером специфических патофизиологических изменений и тяжести состояния, а также предсказывать неблагоприятный прогноз, ввиду ее ассоциации с риском падений, снижением когнитивной функции, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [7], что подчеркивает ее клиническую значимость.

Представленная работа является актуальным исследованием гемодинамического ответа при АОП с непрерывным мониторингом АД в относительно однородной подгруппе пациентов с СНФВ. Впервые изучены частота вариантов гемодинамического ответа, возникающих на первой минуте ортостаза, и их ассоциации с клиническим уровнем АД и симптомами ортостатической непереносимости. Нами установлен гетерогенный спектр гемодинамического ответа в ортостазе. Нормальный гемодинамический ответ наблюдался всего у 36 (41,4%) пациентов. Классическая ОГ отмечалась у 4 (4,6%), ПОТ — у 2 (2,3%) пациентов. С высокой частотой встречались варианты гемодинамического ответа, выявляемые только при непрерывном мониторинге АД: ранняя ОГ — у 29 (33,3%) и замедленное восстановление АД — у 18 (20,7%) пациентов.

Частота классической ОГ в исследуемой популяции была значительно ниже, чем в других исследованиях. Стоит отметить, что сама по себе СН характеризуется рядом патофизиологических механизмов, способствующих как возникновению ОГ, так и повышению устойчивости к ортостатическому стрессу [7]. При этом ОГ ассоциирована с автономной дисфункцией и чаще возникает при тяжелой СН. В единственном небольшом исследовании гемодинамического ответа в ортостазе с непрерывным мониторингом АД у 33 пациентов с СН с фракцией выброса $<35\%$ была получена высокая частота классической ОГ (48%) [16]. Исследуемая нами популяция отличается относительной однородностью: это амбулаторные пациенты преимущественно среднего возраста без признаков выраженной декомпенсации СН, получающие наиболее полную терапию ОМТ, в т.ч. АРНИ — 69%, в максимально переносимых дозах, титрование которых выполняется на регулярных визитах к специалистам по СН.

Исследование гемодинамики в ортостазе на фоне современной ОМТ СН ранее не проводилось, а потому тактика ведения таких пациентов в настоящее время остается неоднозначной. Традиционно считается, что медикаментозная терапия СН сама по себе способна индуцировать ОГ [7]. Однако метаана-

лиз рандомизированных клинических исследований различных режимов антигипертензивной терапии свидетельствует не только об отсутствии ассоциаций между ее назначением и ОГ, но и о снижении риска развития ОГ при более интенсивном контроле уровня АД [17].

Данные о частоте ранней ОГ и замедленного восстановления АД в популяции пациентов с СН отсутствуют. В единственном небольшом (n=33) исследовании гемодинамического ответа в ортостазе с непрерывным мониторингом АД [16] отмечалось большее снижение АД при переходе в вертикальное положение и медленным его восстановлением относительно здоровых добровольцев (n=10) и пациентов с артериальной гипертензией (n=10), однако частота вариантов гемодинамического ответа не анализировалась.

В общей популяции пожилых пациентов частота ранней ОГ варьирует от 25 до 70%. В настоящее время обсуждается, можно ли, с учетом высокой частоты, считать данный вариант патологическим, а также необходимость пересмотра критерия снижения САД более, чем на 40 мм рт.ст. за первые 15 сек ортостаза [12]. При этом ранняя ОГ является частой причиной необъяснимых обмороков (7-14%), однако в отсутствие клинической симптоматики не ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [13], напротив — с лучшим физическим и когнитивным статусом [18].

Замедленное восстановление АД связано с нарушением функции барорефлекса, что подтверждается воспроизведением этого гемодинамического варианта после хирургической денервации каротидного синуса и низкой частотой при естественном старении. Данный вариант гемодинамического ответа в популяции пожилых пациентов ассоциирован со снижением когнитивной функции, падениями и более высокой смертностью [13], а потому у пациентов с СН требует проспективного наблюдения и изучения ассоциаций с прогнозом.

В исследуемой популяции при проведении АОП симптомы возникали у 41% пациентов, однако не были клинически значимыми и не ассоциировались с отдельными вариантами гемодинамического ответа. По данным анализа исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [19] (n=11429, 54% женщины, средний возраст 54 ± 6 лет), ОГ, выявленная только на первой минуте после перехода в вертикальное положение, была ассоциирована с эпизодами головокружения при вставании, наблюдавшимися у 13,5% пациентов. А данные систематического обзора исследований ранней ОГ в популяции пожилых пациентов свидетельствуют о высокой частоте сопутствующих симптомов ортостатической непереносимости, варьирующей от 24 до 100% в зависимости от используемого определения и методики АОП [20]. Важно отметить, что

СН и ОГ характеризуются общими симптомами (головокружение, слабость, усталость, снижение концентрации внимания, ощущение сердцебиения, одышка, предобморочное состояние) [7], а потому отличить их проявления может быть крайне сложно. Кроме того, симптомы ортостатической непереносимости не всегда согласуются с наличием патологических вариантов гемодинамического ответа [5]. По данным проспективного исследования 89 пациентов с первичной автономной недостаточностью и ОГ (средний возраст 69 лет, 57% мужчины) было показано, что ОГ часто носит бессимптомный характер (43%) либо симптомы не выражены (24%), а степень снижения АД в ортостазе не коррелирует с наличием симптомов [21], что может быть связано со снижением перфузии головного мозга и адаптацией его к гемодинамическим нарушениям. Можно предположить развитие аналогичных механизмов адаптации и при СН, при которой снижение сердечного выброса способствует развитию хронической гипоперфузии головного мозга и автономной дисфункции [22], что также может усугублять разобщение клинических симптомов и гемодинамического ответа в ортостазе. Однако важно подчеркнуть, что в отличие от низкого клинического АД в положении сидя, бессимптомная ОГ может иметь не менее важное клиническое значение. В частности, у пациентов с болезнью Паркинсона и ОГ чаще возникают падения, ниже качество жизни и повседневная активность вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов ортостатической непереносимости [23]. Аналогичных исследований у пациентов с СН не проводилось.

Несмотря на существующее представление о связи гипотонии и ОГ, в исследуемой популяции частота патологических вариантов ответа в ортостазе при низком АД в положении сидя не отличалась от таковой при более высоком АД. Напротив, именно у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией значительно чаще — в 91% случаев — регистрировались патологические гемодинамические варианты ответа, отличающиеся высокой гетерогенностью. Несмотря на низкую частоту классической ОГ в исследуемой группе, половина пациентов с данным вариантом ответа оказалась в группе с недостаточным контролем АД, в то время как в группе с гипотонией — отсутствовала. Можно предположить, что при СНнФВ именно ОМТ, назначенная и аккуратно оттитрованная до максимально переносимых доз даже при низком АД, способствует предотвращению развития выраженных нарушений гемодинамики, в т.ч. за счет сохранения функции барорефлекса и улучшения нейрогуморального баланса, в то время как плохой контроль АД при артериальной гипертензии способствует возникновению патологических вариантов гемодинамического ответа в ортостазе.

При отсутствии клинической значимости симптомов ортостатической непереносимости важно сохранить ОМТ без снижения дозы, обращаясь при необходимости к немедикаментозным методам борьбы с непереносимостью ортостаза — обучению медленному плавному вставанию и физическим контрманеврам, сну с приподнятым изголовьем и эластической компрессии нижних конечностей [7].

Ограничения исследования. Данное одноцентровое исследование проводилось в отобранной когорте пациентов с СНнФВ, получающих максимально переносимые дозы ОМТ и регулярно наблюдающихся специалистами по СН, а потому не может отражать частоту вариантов ответа при АОП в общей популяции пациентов с СН. Для оценки гемодинамического ответа в ортостазе при СН требуется проведение крупных многоцентровых исследований [24]. В то же время изучение гемодинамики на фоне приема ОМТ необходимо и при сопоставлении с данными общей популяции может помочь оценить влияние терапии, а также клиническое и прогностическое значение разных вариантов ответа в ортостазе.

Литература/References

- Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1357-65. doi:10.1002/EJHF.1835.
- Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38:1132-43. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHW570.
- Tsimploulis A, Lam PH, Arundel C, et al. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2018;3:288-97. doi:10.1001/JAMACARDIO.2017.5365.
- Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Рунихина НК, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russ J Geriatr Med.* 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Brignole M, Moya A, De Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39:1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Soloveva A, Fedorova D, Villevalde S, et al. Addressing Orthostatic Hypotension in Heart Failure: Pathophysiology, Clinical Implications and Perspectives. *Journal of Cardiovascular Translational Research.* Springer. 2020;13(4):549-69. doi:10.1007/s12265-020-10044-1.
- Johansen N, Vaduganathan M, Zahir D, et al. Abstract 12124: A Composite Score Summarizing Use and Dosing of Evidence-Based Medical Therapies in Heart Failure: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2021;144:A12124.
- Dewan P, Bengtsson O, Docherty K, et al. Abstract 13569: A Composite Score Summarizing Use And Dosing Of Evidence-based Medical Therapies In Heart Failure: Application To The DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2021;144:A13569.
- Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Clin Auton Res.* 2021;31(3):369-84. doi:10.1007/s10286-020-00738-6.
- van Wijnen VK, Finucane C, Harms MPM, et al. Noninvasive beat-to-beat finger arterial pressure monitoring during orthostasis: a comprehensive review of normal and abnormal responses at different ages. *J Intern Med.* 2017;282(6):468-83. doi:10.1111/joim.12636.
- van Twist DJL, Harms MPM, van Wijnen VK, et al. Diagnostic criteria for initial orthostatic hypotension: a narrative review. *Clin Auton Res.* 2021;31(6):685-98. doi:10.1007/s10286-021-00833-213.
- Harms MPM, Finucane C, Pérez-Denia L, et al. Systemic and cerebral circulatory adjustment within the first 60 s after active standing: An integrative physiological view. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2021;231:102756. doi:10.1016/j.autneu.2020.102756.
- Finucane C, van Wijnen VK, Fan CW, et al. A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clin Auton Res.* 2019;29(4):427-41. doi:10.1007/s10286-019-00606-y.
- Van Wijnen VK, Harms MPM, Wieling W. Orthostatic hypotension in the first minute after standing up: What is the clinical relevance and do symptoms matter? *Hypertension.* 2018;71(5):816-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10609.
- Bronzwaer ASGT, Bogert LWJ, Westerhof BE, et al. Abnormal haemodynamic postural response in patients with chronic heart failure. *ESC Hear Fail.* 2017;4:146-53. doi:10.1002/EHF2.12127.
- Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Individual Participant-based Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2021;174:58-68. doi:10.7326/M20-4298.
- Saedon NI, Frith J, Goh CH, et al. Orthostatic blood pressure changes and physical, functional and cognitive performance: the MELoR study. *Clin Auton Res.* 2020;30:129-37. doi:10.1007/s10286-019-00647-3.
- Juraschek SP, Daya N, Rawlings AM, et al. Association of history of dizziness and long-term adverse outcomes with early vs later orthostatic hypotension assessment times in middle-aged adults. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1316-23. doi:10.1001/jamainternmed.2017.2937.
- Christopoulos EM, Tran J, Hillebrand SL, et al. Initial orthostatic hypotension and orthostatic intolerance symptom prevalence in older adults: A systematic review. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020;8:100071. doi:10.1016/J.IJCHY.2020.100071.
- Freeman R, Illigens BMW, Lapusca R, et al. Symptom Recognition Is Impaired in Patients With Orthostatic Hypotension. *Hypertens.* 2020;75:1325-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13619.
- Da Silva H, Pardaens S, Vanderheyden M, et al. Autonomic symptoms and associated factors in patients with chronic heart failure. *Acta Cardiol.* 2021;1-9. doi:10.1080/00015385.2021.2010953.
- Merola A, Romagnolo A, Rosso M, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Does it matter if asymptomatic? *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33:65-71. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2016.09.013.
- Shlyakhto EV, Villevalde SV, Soloveva AE, et al. Rationale and design of multicenter prospective observational study of types, GRAde, variability, associations and prognosis of orthostatic responses in heart failure (GRAVITY-HF). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(1):3662. (In Russ.) Шляхто Е.В., Виллевалде С.В., Соловьева А.Е. и др. Обоснование и дизайн многоцентрового проспективного наблюдательного исследования вариантов, variability, ассоциаций, прогностического значения ортостатических реакций при сердечной недостаточности (GRAVITY-HF). Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3662. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3662.

Заключение

У амбулаторных пациентов с СНнФВ, получающих ОМТ, наиболее частыми вариантами патологического гемодинамического ответа при АОП были ранняя ОГ и замедленное восстановление АД, доступные для выявления только при непрерывном (beat-to-beat) мониторинговании АД, в то время как классическая ОГ встречалась редко. Не получено их ассоциаций с наличием симптомов ортостатической непереносимости и гипотонией, однако они чаще встречались при неконтролируемой гипертензии. Требуется дальнейшее изучение ассоциаций выявленных гемодинамических вариантов ответа с клинико-лабораторными показателями тяжести СН и определение их прогностического значения.

Отношения и деятельность. Грант научного проекта "Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции" по Соглашению № 075-15-2020-800 от 24.09.2020г.