

## Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения

Подзолков В.И., Брагина А.Е.\* , Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.П., Лобова Н.В., Быкова Е.Е., Хачуроева М.М.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Пандемия коронавирусной инфекции показала не только рост показателей избыточной заболеваемости и смертности в острую фазу, но также наличие сохраняющихся симптомов через 4 нед после начала проявления заболевания. Проведен обзор международных исследований, посвященных распространенности и разнообразия проявлений постковидного синдрома. Накапливаются данные о таком проявлении постковидного синдрома, как синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ). В статье представлены патогенетические механизмы, современные диагностические критерии и данные исследований о распространенности этого синдрома. Канадское кардиоваскулярное общество предложило в качестве лечения ПОТ-синдрома перечень медикаментозных средств, в числе которых – ингибитор If-каналов синусового узла ивабрадин. В статье приведены данные нескольких исследований, показавших эффективность данного препарата в отношении ПОТ-синдрома, в том числе, и после перенесенного COVID-19. Представлены клинические данные о распространенности тахикардии среди пациентов, госпитализированных в ковидный госпиталь, функционировавший на базе Университетской клинической больницы №4 (Сеченовский Университет), около 18% пациентов, имеющих артериальную гипертонию, и 21% пациентов с нормальными значениями АД имели высокую частоту сердечных сокращений. Приведен пример применения ивабрадина у пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию. Обсуждаются лекарственные взаимодействия и индивидуальная переносимость этого препарата у пациентов после коронавирусной инфекции. На основании данных литературы и собственного наблюдения авторами высказано предположение о дальнейшей перспективе применения ивабрадина в лечении клинических проявлений постковидного синдрома.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, синдром постуральной ортостатической тахикардии, ингибитор If-каналов, ивабрадин.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.П., Лобова Н.В., Быкова Е.Е., Хачуроева М.М. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):256-262. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08.

### Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience

Podzolkov V.I., Bragina A.E.\* , Tarzimanova A.I., Vasil'eva L.V., Batrakova E.P., Lobova N.V., Bykova E.E., Khachuroeva M.M. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The coronavirus pandemic showed not only an increase in levels of excess morbidity and mortality in the acute phase, but also persisting symptoms 4 weeks after the onset of the disease. A review of international studies on the prevalence and diversity of the manifestations of postcoid syndrome is presented. The data on such a manifestation of post-COVID syndrome as postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) are accumulating. Pathogenetic mechanisms, modern diagnostic criteria and research data on the prevalence of this syndrome are presented in the article. The Canadian Cardiovascular Society has proposed medications as a treatment for POTS, including the sinus node If channel inhibitor ivabradine. Data from several studies showing the effectiveness of this drug for POTS, including after suffering COVID-19, are presented in the article. Clinical data on the prevalence of tachycardia among patients admitted to the Sechenov University hospital are presented. About 18% of patients with hypertension and 21% of patients with normal blood pressure had a high heart rate. A clinical example of the use of ivabradine in a patient after a coronavirus infection is presented. Drug interactions and individual tolerance of ivabradine in patients after coronavirus infection are being discussed. The authors put forward the hypothesis about the further prospect of using ivabradine in the treatment of clinical manifestations of postcoid syndrome on the basis of literature data and their own experience.

**Key words:** COVID-19, post-COVID syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, If-channel inhibitor, ivabradine.

**For citation:** Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vasil'eva L.V., Batrakova E.P., Lobova N.V., Bykova E.E., Khachuroeva M.M. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):256-262. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08.

\*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): anna.bragina@mail.ru

### Введение

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), стала причиной пандемии, роста показателей избыточной заболеваемости

и смертности, а также глобальных экономических и социальных потрясений. Проникновение вируса в организм человека осуществляется через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 2 типа, а их распределение в различных органах и тканях определяет разнообразнейшую клиническую картину COVID-19, включающую, помимо легочных проявлений, поражение практически всех систем. К внелегоч-

Received/Поступила: 08.04.2021

Accepted/Принята в печать: 12.04.2021

ным симптомам болезни относят симптомы вовлечения сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы, эндокринных органов, центральной нервной системы, кожи и ее дериватов, а также клинически значимые тромбоэмболические осложнения [1].

## Постковидный синдром: определение, критерии и клинические проявления

Накапливаются данные, свидетельствующие о сохранении различных симптомов после завершения острой фазы заболевания. Сообщается о наличии у пациентов, перенесших COVID-19, таких остаточных симптомов, как слабость, одышка, боли в груди, когнитивные нарушения, артралгии, что способствует существенному снижению качества жизни [2]. Сходные последствия перенесенной инфекции с персистенцией ряда симптомов отмечались и после прежних коронавирусных эпидемий – SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) в 2003 г. и MERS (Middle East Respiratory Syndrome – Ближневосточный респираторный синдром) в 2012 г. [3,4].

Наличие симптомов у пациентов, перенесших острую фазу COVID-19, то есть после 4 нед от момента начала проявлений заболевания показано в большом количестве исследований, проведенных в различных странах. В США в телефонных опросах приняли участие 488 пациентов, выписанных из 38 больниц, у 32,6% из которых через 2 мес после выписки сохранялись симптомы, связанные с COVID-19 [5]. В Италии наличие симптомов через 60 дней после манифестации COVID-19 было выявлено 87,4% из 143 пациентов, выписанных из стационара [6]. Во Франции из 150 обследованных пациентов с нетяжелым течением COVID-19 через 2 мес наблюдения 66% имели сохра-

няющиеся симптомы [7]. Сходные данные были получены в Великобритании с частотой персистирующих симптомов 74% через 3 мес после выписки [8], в Испании – 50,9% через 2-3 мес после выздоровления [9]. Наиболее крупное опубликованное исследование в этой области проведено в Китае в г. Ухань, где на протяжении 6 мес под наблюдением находились 1733 пациента. У большинства из них (76%) были зарегистрированы сохраняющиеся симптомы, связанные с COVID-19 [2].

В сентябре 2020 г. постковидный синдром внесен в Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем МКБ-10 [10] в формулировке «Post COVID-19 condition». В декабре 2020 г. Национальным институтом здоровья Великобритании (NICE – The National Institute for Health and Care Excellence) была предложена следующая классификация [11]:

- Острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 нед от момента манифестации заболевания);
- Продолжающийся симптомный COVID-19 (симптомы, сохраняющиеся на протяжении от 4 до 12 нед от момента манифестации);
- Постковидный синдром (симптомы, длящиеся на протяжении  $\geq 12$  нед с момента манифестации COVID-19, которые не могут быть объяснены иными заболеваниями; рис. 1).

К наиболее частым проявлениям постковидного синдрома относятся: слабость/мышечная слабость (по разным данным – от 34,8 до 64%), одышка/снижение толерантности к физическим нагрузкам (11,1-41,7%), выпадение волос (20-22%), тревога/депрессия (23%), нарушения сна (24-30,8%) и сердцебиение (9-10,9%) (рис. 1) [12].

## Постуральная ортостатическая тахикардия как компонент постковидного синдрома

Клинические проявления постковидного синдрома рядом авторов описываются как синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ) (в англоязычной литературе POTS – postural orthostatic tachycardia syndrome). Впервые синдром ПОТ был описан в 1993 г. [13]. Его истинная распространенность неясна, однако по данным американских исследователей составляет 0,1-1,0% в общей популяции. Чаще всего синдром ПОТ поражает молодых людей в возрасте 13-40 лет, 90% из которых женщины. Наиболее современные диагностические критерии синдрома ПОТ представлены в согласованном документе Канадского кардиоваскулярного общества, опубликованном в 2020 г. (табл. 1) [13].

В качестве патогенетических механизмов возникновения синдрома ПОТ рассматриваются снижение

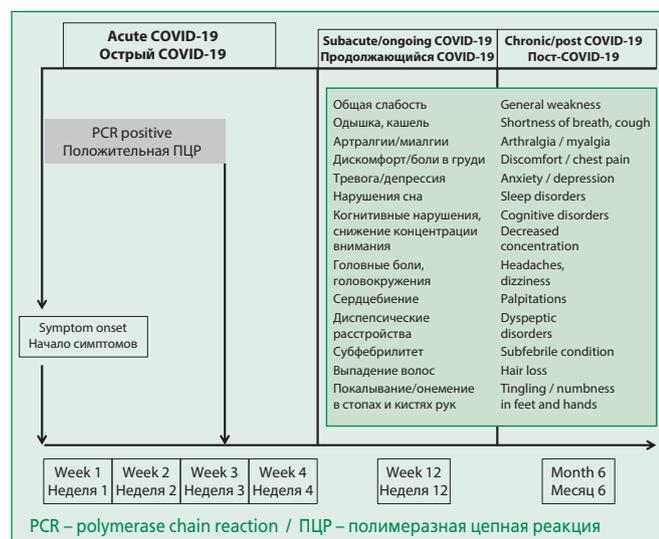


Figure 1. Timelines for conditions associated with COVID-19

Рисунок 1. Временные сроки состояний, связанных с COVID-19

**Table 1. Diagnostic criteria for postural orthostatic tachycardia syndrome (adapted from [13]).**

**Таблица 1. Диагностические критерии синдрома постуральной ортостатической тахикардии (адаптировано из [13])**

Гемодинамические критерии	Клинические критерии	Связанные состояния	Длительность симптомов
Стойкое в течение 10 мин повышение ЧСС > 30 уд/мин у взрослых (старше 19 лет и 40 уд/мин у детей/подростков (младше 19 лет) при переходе из положения лежа в вертикальное при отсутствии ортостатической гипотензии (снижение САД > 20 мм рт.ст. или ДАД > 10 мм рт.ст.)	Симптомы непереносимости ортостаза: • Головокружение • Сердцебиение • Дрожь • Кардиалгии Другие симптомы, не связанные с положением тела: • Нарушения сна • Головная боль • Хроническая усталость • Непереносимость физических нагрузок • Когнитивные нарушения (ощущение «тумана в голове», неспособность сконцентрировать внимание) • Акроцианоз • Частая тошнота • Легкая диарея, запоры, вздутие живота, неспецифические боли в животе («синдром раздраженного кишечника»)	Нет	Более 3 мес
ЧСС – частота сердечных сокращений, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление			

**Table 2. Approaches to the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome (adapted from [13])**

**Таблица 2. Подходы к лечению синдрома постуральной ортостатической тахикардии (адаптировано из [13])**

Нефармакологические	Фармакологические
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отмена провоцирующих состояние препаратов</li> <li>• Гидратация и восполнение солевого баланса</li> <li>• Эластический компрессионный трикотаж</li> <li>• Физические тренировки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мидодрин 2,5-15 мг каждые 4 ч до 3 р/сут</li> <li>• Пропранолол 10-20 мг 4 р/сут</li> <li>• Флудрокортизон 0,1-0,3 мг/сут</li> <li>• Ивабрадин 2,5-7,5 мг 2 р/сут</li> <li>• Метилдопа 125 мг 1 р/сут, может быть титрован до 250 мг 2 р/сут</li> <li>• Клонидин 0,1-0,2 мг до 3 р/сут</li> </ul>

периферического симпатического тонуса, гиповолемия, избыточная адренергическая стимуляция, декондиционирование и их разнообразные комбинации. Данное состояние может сочетаться с рядом заболеваний, в том числе, с мигренью, хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, синдромом Элерса-Данло и другой патологией соединительной ткани.

Триггерным фактором для развития или усугубления проявлений синдрома ПОТ в 30-50% случаев являются вирусные и бактериальные инфекции [14]. В период пандемии COVID-19 из разных регионов появились описания клинических случаев синдрома ПОТ в рамках постковидного синдрома, например, из Швеции [15] и США [16,17]. Имеются публикации о тактике лечения пациентов с диагностированным синдромом ПОТ в рамках постковидного состояния [18].

Механизмы развития синдрома ПОТ при постковидном синдроме в целом неизвестны. Предполагается вклад вирусной инфекции и воспалительных реакций [19,20], аутоиммунных процессов, в том числе, затрагивающих компоненты вегетативной нервной си-

стемы (ВНС) [20,21], дисфункции автономной нервной системы [22,23], декондиционирования вследствие длительного постельного режима и иммобилизации, которое может сопровождаться уменьшением массы миокарда левого желудочка и ударного объема [20]. В регистр С.М. Romero-Sánchez с соавт. был включен 841 пациент, которые были госпитализированы по поводу COVID-19 в Испании. Нарушение функции вегетативной нервной системы (дизавтономия) были выявлены в 2,5% случаев, и, наравне с другими неврологическими проявлениями, наиболее часто служили причиной неблагоприятного исхода заболевания [23].

Подходы к лечению синдрома ПОТ, предложенные Канадским кардиоваскулярным обществом, представлены в табл. 2 [13]. Рекомендуются немедикаментозные вмешательства, в том числе, отмена препаратов, провоцирующих ортостатическую тахикардию, употребление жидкости до 3 литров в день и продуктов, богатых поваренной солью (до 10 г NaCl/сут), использование компрессионных чулок для снижения депонирования крови в нижних конечностях, и тренировки. Помимо этого, в перечень медикаментозных

средств, способных улучшить течение синдрома ПОТ, отнесены агонист альфа 1-адренорецепторов мидодрин, неселективный бета-адреноблокатор пропранолол, синтетический кортикостероид с минералокортикоидной активностью флудрокортизон, ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадин, центральные симпатолитики метилдопа и клонидин. Наряду с описанием благоприятных эффектов каждого из указанных препаратов подчеркиваются риски, связанные с их применением. На фоне применения пропранолола, метилдопы и клонидина возможно развитие и усугубление гипотонических реакций, таких побочных эффектов центральных симпатолитиков, как сухость рта и сонливость, прогрессирование депрессивных постковидных симптомов на фоне приема бета-адреноблокатора. Применение флудрокортизона может сопровождаться развитием отеков, нарушений обмена калия, а его кортикостероидная активность – вызывать нарушения менструального цикла и остеопороз у молодых женщин. Описано усугубление течения мигрени на фоне приема флудрокортизона, которая сама по себе предрасполагает к развитию синдрома ПОТ. Применение мидодрина может провоцировать повышение АД. В связи с этим наиболее привлекательным с позиций профиля переносимости выглядит применение ивабрадина. Единственным важным лимитирующим фактором является невозможность использования этого препарата во время беременности.

### **Лечение синдрома ПОТ: место ивабрадина**

Ивабрадин – селективный ингибитор I<sub>f</sub>-каналов клеток синоатриального узла, вызывающий снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС). В 2015 г. FDA (Food and Drug Administration) одобрила ивабрадин для снижения риска госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности. Препарат входит в европейские рекомендации по лечению стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности [24,25]. Он снижает ЧСС, уменьшает потребность миокарда в кислороде, тем самым предотвращая ишемию миокарда и повышая жизнеспособность кардиомиоцитов, кроме того, он увеличивает продолжительность диастолы и улучшает коронарный кровоток. Ивабрадин снижает ЧСС почти линейно в интервале дозировки от 0,5 до 24 мг [26], не оказывает существенного влияния на АД, так как не влияет на сократимость миокарда, что существенно при использовании у пациентов с ортостатическими реакциями.

Ивабрадин продемонстрировал свою эффективность при лечении синдрома ПОТ в нескольких небольших исследованиях [27-31], в соответствии с результатами которых у 88,4% пациентов отмечено уменьшение тахикардии, представляющей наиболее

распространенный и наиболее беспокоящий пациентов симптом [27]. Улучшение состояния в отношении головокружения было получено у 76,1% пациентов, обмороков – у 60,7%, усталости – у 57,5%, проблем с концентрацией внимания – у 55,2%, одышки – у 42,9% [27]. Все эти исследования, выполненные в период с 2011 по 2017 гг., были небольшими по объему (от 8 до 49 человек), с открытым проспективным или ретроспективным дизайном. Однако безусловным их достоинством были четкие критерии включения, тщательное обследование пациентов и достаточные сроки наблюдения, которые послужили основанием для включения ивабрадина в рекомендации Канадского кардиоваскулярного общества по лечению синдрома ПОТ 2020 г. [13].

Результаты первого слепого плацебо-контролируемого рандомизированного перекрестного исследования ивабрадина при лечении синдрома ПОТ опубликованы в JACC в феврале 2021 г. [32]. В работе P.R. Taub с соавт. приняли участие 26 пациентов, которые получали ивабрадин в дозе 5 мг 2 р/сут или плацебо. Период наблюдения составил 2 мес, проведено 7 визитов, во время которых пациентам проводилась пассивная ортостатическая проба (тилт-тест), исследование уровня норадреналина в крови и оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. Ивабрадин статистически значимо снижал ЧСС в положении стоя по сравнению с плацебо (77,9 против 94,2 уд/мин,  $p < 0,001$ ). Отмечено также снижение ортостатического прироста ЧСС во время тилт-теста по сравнению с исходными данными (13,0 и 21,4 уд/мин,  $p = 0,001$ ). Снижение ЧСС сопровождалось статистически значимым улучшением качества жизни по шкале физического ( $p = 0,008$ ) и социального функционирования ( $p = 0,021$ ) уже через 1 мес приема ивабрадина. Помимо этого в подгруппе с гиперadrenergической формой синдрома ПОТ (исходный уровень норадреналина  $\geq 1000$  пг/мл) было выявлено его статистически значимое снижение в положении стоя ( $p = 0,026$ ) [32], что выходит за рамки представлений об эффектах ивабрадина и, возможно, обусловлено подавлением активности симпатической нервной системы.

Результаты исследования P.R. Taub с соавт. стали основанием для предположения о том, что с появлением в арсенале ивабрадина наступает «новая эра» в лечении синдрома ПОТ [33], осложняющего течение множества инфекционных заболеваний, в том числе, и COVID-19.

Течение острого и хронического COVID-19 характеризуется не только развитием синдрома ПОТ, но и вообще частым наличием тахикардии. Это требует применения урежающих ЧСС препаратов как с позиций улучшения качества жизни пациентов, так и прогноза у лиц с сочетанной сердечно-сосудистой пато-

логией, в том числе, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. При этом ощущение сердцебиения может сопровождаться ортостатическим снижением АД, препятствующим назначению бета-адреноблокаторов, которые могут усугублять и депрессивные расстройства, встречающиеся у 30-40% пациентов с постковидным синдромом [12]. Инфекция COVID-19 является ограничением для использования многих препаратов, как ввиду особенностей течения, так и лекарственных взаимодействий. Так, подчеркивается необходимость воздерживаться от назначения амиодарона у больных COVID-19 в связи с его побочными эффектами в виде легочного фиброза [12].

Исходя из наших данных, у каждого пятого больного COVID-19 отмечается синусовая тахикардия. В период с марта по август 2020 г. в ковидный госпиталь, функционировавший на базе Университетской клинической больницы №4 (Сеченовский Университет), были госпитализированы 1641 пациент с диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19)». Из них у 19,75% была выявлена синусовая тахикардия (95% доверительный интервал [ДИ] 17,35%; 22,15%). Высокая ЧСС регистрировалась не только у пациентов с артериальной гипертензией, но и с несколько большей частотой среди лиц с нормальным уровнем АД: 18,03% (95%ДИ 14,92%; 21,14%) и 21,91% (95%ДИ 18,17%; 25,65%) соответственно. Это еще раз поднимает вопрос применения ивабрадина для лечения данной категории пациентов.

Приводим пример применения ивабрадина у пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию (COVID-19) и находившейся под нашим наблюдением.

Женщина 74 лет находилась в ковидном госпитале г. Москвы в общей сложности в течение 8 сут, в том числе, 1 сут в отделении реанимации и интенсивной терапии, и 7 сут – в терапевтическом отделении для больных COVID-19. Больная поступила в стационар на 8-е сут заболевания с жалобами на лихорадку до 38 °С с ознобом, кашель со скудной светлой мокротой, одышку в покое (при поступлении SpO<sub>2</sub> 87%), ощущение сердцебиения (ЧСС при поступлении 98 уд/мин), общую слабость и головную боль. За двое суток до госпитализации был получен положительный ПЦР тест на COVID-19. Из сопутствующих заболеваний у больной имелась гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск 3, контролируемая постоянным приемом фиксированной комбинации ингибитора АПФ и тиазидоподобного диуретика, а также бронхиальная астма средней степени тяжести в стадии ремиссии. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки были выявлены множественные двусторонние мультилобулярные периферические уплотнения по

типу «матового стекла» различной формы и протяженности с максимальным поперечным диаметром более 3 см, с вовлечением легочной паренхимы 25-50%. В анализах крови выявлялось повышение С-реактивного белка (СРБ) до 262,79 мг/мл, ЛДГ 299 МЕ/л. Уровни гемоглобина (131 г/л), сывороточного креатинина (82 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации 61 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), аланинтрансаминазы (29 МЕ/л) находились в пределах нормы. На ЭКГ выявлялась синусовая тахикардия. При эхокардиографическом исследовании – признаки гипертрофии левого желудочка, легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт.ст.), митральной и трикуспидальной регургитации 1 степени, фракция выброса левого желудочка 54%. Больная получала лечение в соответствии с актуальными на момент госпитализации рекомендациями, включавшее фавипиравир, дексаметазон, эноксапарин, барицитиниб. Продолжалась плановая антигипертензивная терапия. На протяжении всей госпитализации сохранялось ощущение сердцебиения, общая слабость, цифры АД в пределах 120-130 и 70-80 мм рт.ст. Больная с улучшением состояния (положительная КТ-динамика, снижение уровня СРБ) была выписана для долечивания в домашних условиях с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19 (вирус+)». Бронхиальная астма средней степени тяжести, ремиссия. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония (КТ2); дыхательная недостаточность 2 ст. Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени, риск высокий».

На момент обращения через 4 нед после выписки пациентка продолжала предъявлять жалобы на ощущение сердцебиения, общую слабость, головокружение, неспособность сконцентрировать внимание. Она продолжала регулярно принимать плановую антигипертензивную терапию, проводила термометрию и самоконтроль SpO<sub>2</sub>, прошла повторную КТ, при которой было зафиксировано полное разрешение картины вирусной пневмонии. При контрольном исследовании крови уровень СРБ находился в пределах нормальных значений (4,7 мг/мл). Однако у пациентки сохранялась тахикардия до 90-110 ударов/мин при уровне АД 120-130/70-80 мм рт.ст. При ЭКГ выявлялась синусовая тахикардия 100 уд/мин (рис. 2А), при повторном эхокардиографическом исследовании – отсутствие признаков легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 23 мм рт.ст.), фракция выброса левого желудочка 57%. С учетом наличия у пациентки бронхиальной астмы и уровня АД, близкого к нижнему порогу рекомендуемых целевых значений, было принято решение начать лечение ивабрадином. К проводимой у пациентки терапии был добавлен ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 р/сут (5 мг/сут), в последующем

– с увеличением дозы до 5 мг 2 р/сут (10 мг/сут) через 2 нед лечения. Уже к моменту титрования дозы было отмечено улучшение состояния в виде уменьшения ЧСС и ощущения сердцебиения. Через 1 мес лечения на ЭКГ было зафиксировано уменьшение ЧСС до 60 уд/мин (рис. 2В), больная отмечала существенное улучшение самочувствия с регрессом беспокоящих ее симптомов.

Период, прошедший с момента манифестации COVID-19 до времени обращения больной за амбулаторной помощью, составил чуть больше 6 нед, что соответствует завершению острого заболевания. Отсутствие признаков продолжающейся инфекции, в том числе, отсутствие лихорадки, маркеров воспаления, КТ-признаков вирусной пневмонии, гипоксемии, легочной гипертензии позволяет рассматривать симптомы как проявления постковидного синдрома. Подходы к лечению данного состояния только формируются, в связи с чем применение всех препаратов в этой области относится к off-label, то есть, без зарегистрированных показаний. Применение бета-адреноблокаторов у дан-

ной пациентки противопоказано из-за наличия бронхиальной астмы. В соответствии с действующими рекомендациями следует избегать снижения систолического АД < 120 мм рт.ст. [34]. Таким образом, уровень АД не позволил назначить пациентке дополнительный антигипертензивный препарат с пульс-урежающей активностью, в том числе, недигидропидиновые антагонисты кальция. Эти соображения дали нам основание сделать выбор в пользу ивабрадина – препарата, не влияющего на уровень АД и сократимость миокарда.

Существенное значение имеет хорошая переносимость ивабрадина. Наиболее частый побочный эффект препарата – фотопсия или изменение световосприятия, которое возникает с частотой до 14,5% [26]. Частота тяжелой фотопсии, требующей отмены препарата, не превышает 1%. В представленном нами случае прием ивабрадина не сопровождался развитием побочных эффектов.

Немаловажным фактором, который следует учитывать при решении вопроса о назначении препаратов при лечении постковидного синдрома, являются лекарственные взаимодействия. Следует учитывать, что ивабрадин метаболизируется изоферментом цитохрома P450 – CYP3A4, в связи с чем совместное применение с препаратами, модулирующими его активность, может отражаться на плазменной концентрации ивабрадина и, соответственно, на его эффективности. К сильным ингибиторам изофермента CYP3A4 относятся антибиотики из группы макролидов, в том числе, азитромицин, часто использовавшийся при лечении COVID-19, ингибиторы протонной помпы, грейпфрутовый сок, на фоне которых возможно существенное повышение концентрации ивабрадина в плазме крови и риска развития чрезмерной брадикардии. В противоположность этому индукторами изофермента CYP3A4 являются барбитураты и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), средства, входящие в состав широко используемых безрецептурных комбинированных седативных и снотворных препаратов. При их совместном применении с ивабрадином возможно снижение концентрации в крови и активности ивабрадина, что может потребовать применение препарата в более высокой дозе.

## Заключение

Появление новых заболеваний всегда поднимает вопрос тактики лечения. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 потребовала экстренной разработки не только профилактических мер, подходов к лечению неотложных состояний и вакцинации, но и осмысления клинической картины заболевания, а по истечении года с момента начала пандемии – и его последствий. По мере накопления клинических

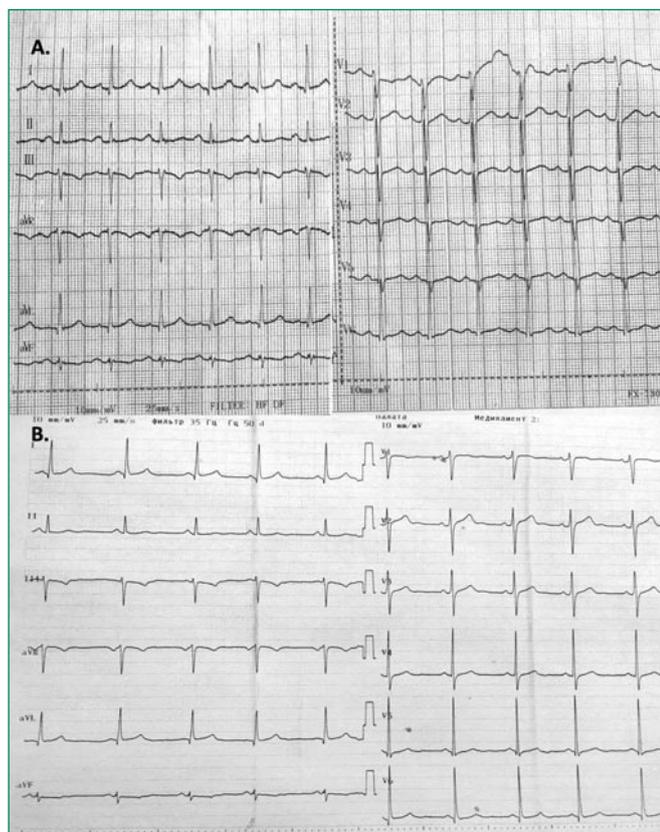


Figure 2. ECG of the patient during the first outpatient visit after discharge from the hospital (A) and 1 month after tachycardia treatment (B). Description in the text.

Рисунок 2. ЭКГ пациентки во время первого амбулаторного визита после выписки из стационара (А) и через 1 мес после лечения тахикардии (В). Описание в тексте.

данных формируется представление о постковидном синдроме, существенно снижающем качество жизни пациентов, перенесших COVID-19. Описаны его временные критерии, клинические проявления, обсуждаются возможные патогенетические механизмы его формирования и методы лечения. Сердечно-сосудистые проявления постковидного синдрома нередко заключаются в повышении ЧСС и ощущении сердцебиения. Одним из перспективных препаратов для устранения этих проявлений может быть ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадин, по данным

литературы и нашему опыту характеризующийся хорошей переносимостью и эффективностью у данной категории больных.

**Отношения и Деятельность:** Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Relationships and Activities:** The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect his own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020;26:1017-32. DOI:10.1038/s41591-020-0968-3.
2. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220-32. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
3. Lee SH, Shin HS, Park HY, et al. Depression as a mediator of chronic fatigue and post-traumatic stress symptoms in Middle East respiratory syndrome survivors. *Psychiatry Investig.* 2019;16:59-64. DOI:10.30773/pi.2018.10.22.3.
4. Lee AM, Wong JGWS, McAlonan GM, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry.* 2007;52:233-40. DOI:10.1177/070674370705200405.
5. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;M20:5661. DOI:10.7326/M20-5661.
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J Am Med Assoc.* 2020;324:603-5. DOI:10.1001/jama.2020.12603.
7. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:258-63. DOI:10.1016/j.cmi.2020.09.052.
8. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2020;76(4):399-401. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
9. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378-83. DOI:10.1016/j.jinf.2021.01.004.
10. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Available from: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>.
11. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/5-Management>.
12. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Mar 22. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z.
13. Raj SR, Guzman JC, Harvey P, et al. Canadian Cardiovascular society position statement on postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. *Canadian Journal of Cardiology.* 2020;36(3):357-72. DOI:10.1016/j.cjca.2019.12.024.
14. Olshansky B, Cannon D, Fedorowski A, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): a critical assessment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63:263-70. DOI:10.1016/j.pcad.2020.03.010.
15. Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep.* 2021 Mar 10. DOI:10.1016/j.jaccas.2021.01.009.
16. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res* 2020;30:449-451. DOI:10.1007/s10286-020-00727-9.
17. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(11):4302-4. DOI:10.19102/jicrm.2020.111102.
18. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, et al. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):861-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.029.

19. Shaw BH, Stiles LE, Bourne K, et al. The face of postural tachycardia syndrome - insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J Intern Med.* 2019;286(4):438-48. DOI:10.1111/joim.12895.
20. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63-e67. DOI:10.7861/clinmed.2020-0896.
21. Vernino S, Stiles LE. Autoimmunity in postural orthostatic tachycardia syndrome: current understanding. *Auton Neurosci.* 2018;215:78-82. DOI:10.1016/j.autneu.2018.04.005.
22. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2020;18(4):508-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.12.007.
23. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-70. DOI:10.1212/WNL.0000000000009937.
24. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
26. Tahir F, Bin AT, Majid Z, et al. Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Review of the Literature. *Cureus.* 2020;12(4):e7868. DOI:10.7759/cureus.7868.
27. Ruzieh M, Sirianni N, Ammari Z, et al. Ivabradine in the treatment of postural tachycardia syndrome (POTS), a single center experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40:1242-5. DOI:10.1111/pace.13182.
28. Sutton R, Salukhe TV, Franzen-Mcmanus AC, et al. Ivabradine in treatment of sinus tachycardia mediated vasovagal syncope. *Europace.* 2014;16:284-8. DOI:10.1093/europace/eut226.
29. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace.* 2011;13:427-30. DOI:10.1093/europace/euq390.
30. Barzilai M, Jacob G. The effect of ivabradine on the heart rate and sympathovagal balance in postural tachycardia syndrome patients. *Rambam Maimonides Med J.* 2015;6:e0028. DOI:10.5041/RMMJ.10213.
31. Donne GD, Noguer FR, Till J, et al. Ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome: preliminary experience in children. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18:59-63. DOI:10.1007/s40256-017-0248-x.
32. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, et al. Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):861-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.029.
33. Raj SR, Sheldon RS. Higher Quality Evidence to Guide Our Management of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A New Era? *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):872-4. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.028.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.

About the Authors / Сведения об авторах:

**Подзолков Валерий Иванович** [Valery I. Podzolkov]  
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609  
**Брагина Анна Евгеньевна** [Anna E. Bragina]  
eLibrary SPIN 3753-5539, ORCID 0000-0002-2699-1610  
**Тарзиманова Аида Ильгизовна** [Aida I. Tarzimanova]  
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307  
**Васильева Любовь Викторовна** [Lubov V. Vasil'eva]  
eLibrary SPIN 9111-1333, ORCID 0000-0001-5730-7837

**Батракова Елена Павловна** [Elena P. Batrakova]  
ORCID 0000-0002-9386-3790  
**Лобова Наталья Вячеславовна** [Natalya V. Lobova]  
ORCID 0000-0002-2835-1852  
**Быкова Екатерина Евгеньевна** [Ekaterina E. Bykova]  
eLibrary SPIN 8932-8731, ORCID 0000-0002-4830-624X  
**Хачуроева Марха Магомедовна** [Markha M. Khachuroeva]  
ORCID 0000-0003-3482-5791