

Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: в чём связь?

О.Н. Крючкова, О.В. Котолупова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Э.Ю. Турна

Hypertension and obstructive sleep apnea: what is the relationship?

O.N. Kryuchkova, O.V. Kotolupova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova, E.U. Turna

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, артериальное давление, индекс апноэ-гипопноэ, CPAP-терапия

Резюме

Артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: в чём связь?

О.Н. Крючкова, О.В. Котолупова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Э.Ю. Турна

В современной кардиологии пристальное внимание обращено к роли сна и его нарушений в развитии различной соматической патологии. Особенно больше внимание уделяется синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС) и его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с артериальной гипертензией (АГ) различного генеза. СОАС является распространенным, но редко диагностируемым нарушением сна, которое поражает от 5 до 10% населения и характеризуется циклическим коллапсом верхних дыхательных путей во сне, что приводит к частичной или полной остановке дыхания в течение 10 и более секунд. Многочисленные исследования доказали, что СОАС является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии. В связи с высо-

Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Котолупова Ольга Викторовна, аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: olyashumilo1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ицкова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Костюкова Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Турна Эльвина Юсуфовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

кой распространенностью как АГ, так и СОАС, эти две патологии часто встречаются у одного и того же больного. Примерно 50% больных с нарушениями дыхания во сне страдают АГ, и около 30% пациентов с АГ имеют СОАС. Такое сочетание усугубляет патологические изменения, свойственные каждому заболеванию в отдельности. Данный обзор может помочь практикующим кардиологам и врачам общей практики решить проблемы данной коморбидности и понять, какая взаимосвязь существует между этими заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, артериальное давление, индекс апноэ-гипопноэ, CPAP-терапия

Abstract

Hypertension and obstructive sleep apnea: what is the relationship?

O.N. Kryuchkova, O.V. Kotolupova, E.A. Itskova, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova, E.U. Turna

In modern cardiology, close attention is paid to the role of sleep and its disorders in the development of various somatic pathologies. Especially more attention is paid to obstructive sleep apnea (OSA) and its connection with cardiovascular diseases, in particular, with hypertension. OSA is a common, but undiagnosed sleep disorder that affects 5 to 10% of the population and is characterized by cyclical collapse of the upper respiratory tract during sleep, which leads to partial or complete respiratory depression for 10 seconds or more. Numerous studies have proven that OSA is an independent risk factor for the development of arterial hypertension. Due to the high prevalence of both hypertension and OSA, these two pathologies are often found in the same patient. Approximately 50% of patients with respiratory disorders in a dream suffer from hypertension and about 30% of patients with hypertension have OSA. This combination exacerbates the pathological changes characteristic of each disease separately. This review can help practicing cardiologists and general practitioners solve the problems of this comorbidity and understand the relationship between these diseases.

Keywords: hypertension, obstructive sleep apnea, blood pressure, apnea-hypopnea index, CPAP

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Общая распространенность АГ среди взрослого населения составляет около 30-45% и имеет постоянную тенденцию к увеличению. На сегодняшний день разработано большое количество хорошо переносимых, надежных и эффективных мер, которые направлены на модификацию образа жизни и использование лекарственных препаратов, для коррекции артериального давления и лечения АГ. Тем не менее, контроль артериального давления остается неадекватным во всем мире, и далеко не совершенен в странах Европы. Несмотря на существующие эффективные рекомендации по ведению пациентов с АГ, она сохраняет лидерство среди основных модифицируемых причин сердечно-сосудистой и общей смертности во всем мире. Поэтому сохраняется потребность в постоянном изучении проблемы профилактики и коррекции артериальной гипертензии. Развитие АГ представляет собой сложный процесс взаимодействия огромного количества факторов, как внешней, так и внутренней среды организма. Неизвестное множество этих факторов, а также динамичность многих из них не позволяют в настоящее время создать полноценную концепцию развития этого грозного заболевания. Однако, с возникновением новых направлений в медицине, переоценкой известных, но ранее малоизученных состояний, появилась возможность при-

близиться к пониманию этого сложного процесса и впоследствии разработать методы, которые будут способствовать улучшению качества жизни пациентов с данной патологией [1, 2].

В последние годы в кардиологии пристальное внимание обращено к роли сна и его нарушений в развитии различной соматической патологии. Особенно больше внимание уделяется синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС) и его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с АГ различного генеза. СОАС является распространенным, но мало диагностируемым нарушением сна, которое поражает от 5 до 10% населения и характеризуется циклическим коллапсом верхних дыхательных путей во сне, что приводит к частичной или полной остановке дыхания в течение 10 и более секунд [3].

Эпидемиологическая ассоциация СОАС и АГ

Данные многих исследований доказали, что СОАС является независимым фактором риска развития АГ [3, 8, 20, 21]. В связи с высокой распространенностью как АГ, так и СОАС, эти две патологии часто встречаются у одного и того же больного. Примерно 50% больных с нарушениями дыхания во сне страдают АГ, и около 30% пациентов с АГ имеют СОАС, часто не диагностированный [4]. Такое сочетание усугубляет патологические изменения, свойствен-

ные каждому заболеванию в отдельности.

Висконсинское когортное исследование показало, что отношение шансов на наличие АГ при четырехлетнем наблюдении составило 1,4 (95% ДИ = 1,1–1,8) для пациентов с легкой степенью СОАС (ИАГ 0,1–4,9) на исходном уровне в сравнении с больными без апноэ, 2,0 (95% ДИ = 1,3–3,2) с умеренной степенью СОАС (индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) 5,0–14,9) и 2,9 (95% ДИ = 1,5–5,6) с тяжелой степенью СОАС (ИАГ \geq 15) [12]. Полученные результаты указывают на то, что риск развития АГ в значительной степени связан с основной тяжестью СОАС по типу дозо-зависимой связи.

По данным исследования Logan и соав., у 41 пациента с рефрактерной АГ (АД $>$ 140/90 мм рт.ст.), которая не поддавалась терапии тремя и более лекарственными препаратами, СОАС был диагностирован в 83% случаев [13].

Согласно 7-му отчету Объединенного Национального комитета США 2004 года (JNC 7) по диагностике, оценке, профилактике и лечению повышенного артериального давления, СОАС стоит на первом месте среди причин вторичных АГ [5]. Это показывает насколько распространена и клинически значима АГ, вызванная СОАС. Однако, несмотря на эти данные, многие отечественные кардиологи и терапевты до сих пор не учитывают эту информацию в практической работе.

Суточная вариабельность АД при СОАС

Физиологически в ночное время и нормальное, и повышенное АД снижается («dipping pattern»). У больных с СОАС АД во время сна не снижается («non-dipper»), а может даже превышать дневное АД («night peaker») [6]. Более поздние исследования также подтверждают эти результаты и у пожилых людей [7]. Такая вариабельность АД увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и возникновение основных сердечно-сосудистых событий в ночные и ранние утренние часы [8, 9]. Однако исследования, оценивающие суточные вариации биомаркеров, соответствующие изменениям АД, вызванным СОАС, были неубедительными [10]. Тем не менее, это направление исследований остается потенциально ценным. Была предложена относительно новая классификация связанных со сном АГ при СОАС: устойчивый тип (как ночная, так и утренняя АГ) и тип перенапряжения (только утренняя АГ, без ночной АГ). Однако для подтверждения изменчивости этих двух типов АГ необходимы дальнейшие серьезные клинические исследования [11].

Патофизиологические аспекты взаимосвязи между СОАС и АГ

Большинство исследователей придерживается предположения, что СОАС является причиной развития АГ, которая должна рассматриваться, как

одна из форм вторичных АГ [14, 15]. Трудно выявить смешанные переменные и вывести прямую причинно-следственную связь для СОАС и АГ. Механизмы, с помощью которых СОАС, как полагают, вызывает АГ, включают активацию симпатической нервной системы [16], эндотелиальную дисфункцию, повышение уровня эндотелина, снижение оксида азота, развитие системного воспаления и гипоксию [3, 17].

Наибольшие особенности в поведении АД при СОАС наблюдаются во время сна. «Pulsus paradoxus», т. е. снижение АД на вдохе \geq 10 мм рт. ст., возникает при затрудненном дыхании с сильными дыхательными усилиями [18]. Важно отметить, что каждое завершение эпизода обструктивного апноэ во время сна характеризуется пиком АД, продолжающимся всего несколько секунд, за которым следует возврат АД до или ниже базового уровня [8]. Следовательно, чем выше число апноэ во время сна, тем выше число колебаний АД. Однако, амплитуда пиков АД сильно варьирует в зависимости от симпатической реактивности, что, в свою очередь, связано с апноэ, гипоксемией, возникновением и силой возбуждения мозга в конце каждого события, возрастом пациентов и нормотензивным/гипертоническим состоянием [19]. Скорость и амплитуда пиков АД во время сна являются фундаментальными детерминантами степени изменчивости АД в течение ночи и среднего изменения АД от дня к ночи [8].

Лечение СОАС – влияние на артериальное давление

В настоящее время золотым стандартом лечения СОАС является CPAP-терапия: его получают до 80% больных [22]. Одновременно с терапией СОАС проводят симптоматическое и патогенетическое лечение ассоциированных с ним заболеваний. Информация о терапии АГ у пациентов с СОАС имеет противоречивый характер. При сравнительном анализе применения амлодипина, ателолола, эналаприла, гидрохлортиазида и лозартана, более выраженное снижение АД вызывали β -блокаторы [23]. Согласно данным других авторов, было выявлено, что применение препаратов, контролирующих артериальное давление разных групп не влияет на вариабельность АД во время сна у пациентов с СОАС в комбинации с АГ [24], поэтому, они утверждают, что единственное средство коррекции артериального давления является лечение СОАС [22]. Большинство авторов считает, что в лечении АГ у пациентов с СОАС следует применять CPAP-терапию в комбинации с антигипертензивными препаратами [8, 28]. Однако, на сегодняшний день, не существует единых рациональных рекомендаций по ведению таких пациентов.

Несколько мета-анализов и рандомизированных исследований демонстрируют улучшение АД при использовании CPAP. [25, 26] Последний мета-анализ 30-ти рандомизированных исследований объединил 1900 пациентов и показал среднее снижение

АД на 2,5 мм рт. ст. [25]. Эффект снижения АД особенно очевиден у пациентов с более тяжелой СОАС. Даже умеренное снижение АД имеет значение, если рассматривать его в контексте снижения АД на 1-5 мм рт. ст., достигаемого ингибиторами АПФ, что может снизить риск инсульта, серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти от 20% до 25%. [27].

Выводы

- Эпидемиологические данные указывают на то, что СОАС является одним из модифицируемых и широко распространенных факторов развития АГ.
- У пациентов с преимущественно ночной и утренней АГ, особенно рефрактерной к лечению, всегда следует предполагать наличие СОАС.
- Лечение АГ при СОАС обычно требует как антигипертензивной фармакологической терапии, так и лечения апноэ.
- Контроль variability АД может помочь улучшить управление СОАС и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. ESC/ESH, 2018// *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104.
2. S. G. Mallat, H. S. Itani, B. Y. Tanios. Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integrated Blood Pressure Control* 2013;6:69–78.
3. C. M. HOYOS, L. F. DRAGER, S. R. PATEL. OSA and cardiometabolic risk: What's the bottom line? *Respirology* (2017) 22, 420–429.
4. Gerard Torres. Use of Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Screening of Obstructive Sleep Apnea// *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17:802-809.
5. Chobanian, AV; Bakris, GL; Black, HR; Cushman, WC; Green, LA; Izzo, JL Jr; Jones, DW; Materson, BJ; Oparil, S; Wright, JT Jr; Roccella, EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003, 289 — pp.2560–2572.
6. Suzuki, M; Guilleminault, C; Otsuka, K; Shiomi, T. Blood pressure «dipping» and «nondipping» in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep*, 1996, 19 — pp.382–387.
7. Endeshaw YW, White WB, Kutner M, Ouslander JG, Blivise DL. Sleep-disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:280–285.
8. O Marrone, M R Bonsignore. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives// *Nature and Science of Sleep* 2018;10:229–242.
9. Waeber B, Mourad JJ, O'Brien E. Nighttime blood pressure: a target for therapy? *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:474–479.
10. von Känel R, Natarajan L, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Loreda JS, Dimsdale JE. Day/night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33:371–377.
11. Sasaki N, Ozono R, Yamauchi R, Teramen K, Edahiro Y, Ishii K, Seto A, Kibara Y. The relationship between morning hypertension and sleep quality in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35:250–256.
12. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378–1384. doi: 10.1056/NEJM200005113421901.
13. Logan, AG; Perlikowski, SM; Mente, A; Tisler, A; Tkacova, R; Niroumand, M; et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*, 2001, 19 — pp.2271–2277.
14. Зелвея П.А., Буниатян М.С., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Синдром обструктивного апноэ во сне: клиническая значимость и взаимосвязь с артериальной гипертензией // *Клиническая медицина*. 2002. Т. 80. № 12. С. 18-22.
15. Parati G, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COOperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012; 30(4):633–46. [PubMed: 22406463].
16. Somers VK, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96(4):1897–904. [PubMed: 7560081].
17. Haentjens P, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167(8):757–64. [PubMed: 17452537].
18. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res*. 2012;35(7):695–701.
19. Planès C, Leroy M, Fayet G, Aegerter P, Foncher A, Raffestin B. Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J*. 2002;20(1):151–157
20. T. Konecny, T. Kara, V.K. Somers. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension An Update// *Hypertension*. 2014;63:203-209.
21. Калинин А.А. Синдром обструктивного апноэ сна — фактор риска артериальной гипертензии (обзор). *Артериальная гипертензия* 2003; 9: 2, 37–41.
22. M. Joyeux-Faure, J. Baguet, G. Barone-Rochette, P. Faure, P. Sosner. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial// *Frontiers in Neurology* May 2018 –V. 9 –Article 318 1-10.
23. F. Fatureto-Borges, R. Jenner, V. Costa-Hong. Does Obstructive Sleep Apnea Influence Blood Pressure and Arterial Stiffness in Response to Antihypertensive Treatment?// *Hypertension*. 2018;72:399-407.
24. Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Redline S, Mehra R. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use.// *J Clin Sleep Med* 2014;10(8):835-843.
25. Sundstrom J, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet*. 2014; 384(9943):591–8.
26. Haentjens P, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167(8):757–64.
27. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362(9395):1527–35.
28. Бикметова Анна Владимировна Синдром обструктивного апноэ-гипноэ во сне: клиническая значимость, взаимосвязь с артериальной гипертензией, принципы диагностики и лечения // *Вятский медицинский вестник*. – 2011.- № 1. – С. 3-8.