

# Клиническая эффективность различных стратегий контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова

## Clinical Efficacy of Different Treatment Strategies for Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea

O.V. Kotolupova. O.N. Kryuchkova

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

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, артериальное давление, антигипертензивная терапия, СРАР-терапия.

### Резюме

Клиническая эффективность различных стратегий контроля артериальной гипертензии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

*О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова*

В настоящее время наблюдается высокий рост частоты встречаемости коморбидности артериальной гипертензии (АГ) и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которая отягощает течение каждого заболевания и существенно влияет на прогноз. Терапия таких пациентов является серьезной проблемой. Общепринятые алгоритмы лечения не разработаны из-за отсутствия достаточной доказательной базы.

Цель: сравнить клиническую эффективность тройной антигипертензивной комбинации и двойной с добавлением СРАР-терапии для контроля АГ у больных с СОАС, не ответивших на лечение стартовой двухкомпонентной терапией.

Материал и методы 59 пациентов с сочетанием АГ и СОАС, которые не достигли целевых цифр артериального давления (АД) на стандартной двухкомпонентной терапии, были разделены на 2 группы. В течение четырёх недель пациенты группы 1 (n=31) получали трехкомпонентную антигипертензивную терапию (периндоприл 10 мг/ индапамид 2,5 мг/ амлодипин 10 мг), а пациенты группы 2 (n=28) получали двухкомпонентную терапию (периндоприл 10 мг/ индапамид 2,5 мг или периндоприл 10 мг/ амлодипин 10 мг) в комбинации с СРАР-терапией. До и после лечения проводился сбор жалоб, анамнеза, общеклиническое обследование, измерение офисного АД.

Результаты и обсуждение. В обеих группах статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизилась частота жа-

*Котолупова Ольга Викторовна, 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 имени В.И. Вернадского». Контактная информация: dr.kotolupova@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*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 имени В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

лоб, провоцируемых АГ. Эффективность двух изучаемых стратегий по достижению целевых цифр офисного АД была сопоставима ( $p < 0,05$ ).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, артериальное давление, антигипертензивная терапия, CPAP-терапия.

## Abstract

### Clinical Efficacy of Different Treatment Strategies for Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea

*O.V. Kotolupova. O.N. Kryuchkova.*

The comorbidity of hypertension and obstructive sleep apnea (OSA) is common today. This combination aggravates the course of each disease and negatively affects the prognosis. Therapy for these patients is a serious problem. The generally accepted treatment algorithms have not been developed due to the lack of a sufficient evidence base.

Objective: Comparison of the clinical efficacy of triple antihypertensive combination versus dual antihypertensive combination with CPAP for hypertension control in patients with OSA who did not respond to dual therapy.

Methods: 59 patients with a combination of hypertension and OSA who did not reach the target blood pressure (BP) ranges getting standard dual therapy were divided into 2 groups. For four weeks, patients in group 1 ( $n = 31$ ) received triple antihypertensive therapy (Perindopril 10 mg / Indapamide 2.5 mg / Amlodipine 10 mg), and patients in group 2 ( $n = 28$ ) received dual therapy (Perindopril 10 mg / Indapamide 2.5 mg or perindopril 10 mg / Amlodipine 10 mg) in combination with CPAP. Before and after treatment, the collection of complaints, anamnesis, general clinical examination, measurement of office blood pressure was carried out.

Results and discussion: A decrease in the frequency of complaints caused by hypertension was found in both groups (statistical significance  $p < 0.05$ ). The effectiveness of the two strategies studied in achieving the target office BP was comparable ( $p < 0.05$ ).

Keywords: hypertension, obstructive sleep apnea, blood pressure, antihypertensive therapy, CPAP.

## Введение

В России более 55% смертей в общей популяции приходится на долю смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Распространенность сердечно-сосудистой патологии неуклонно растёт [2, 3]. Лидирующую позицию в системе сердечно-сосудистых болезней занимает артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения [4]. В настоящее время наблюдается высокий рост частоты встречаемости коморбидности АГ и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которая отягощает негативное воздействие каждого заболевания в отдельности и выраженно ухудшает качество и продолжительность жизни таких пациентов [5].

Терапия коморбидных больных с сочетанием этих патологий является серьезной проблемой, так как четкие алгоритмы лечения до сих пор отсутствуют [9].

На сегодняшний день, в большинстве клинических ситуаций стартовой терапией АГ является двухкомпонентная антигипертензивная комбинация [4]. Рекомендуются два варианта двухкомпонентной терапии, состоящие из блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и диуретика или из блокатора РААС и антагониста кальция (АК) [4, 6]. Однако, ввиду отсутствия обширных клинических исследований, нет убедительных

данных, позволяющих определить дальнейшую стратегию антигипертензивной терапии при неэффективности двухкомпонентного лечения у больных с АГ и СОАС.

Эксперты национальных и европейских рекомендаций по лечению АГ, предлагают использовать CPAP-терапию для усиления контроля артериального давления (АД) у пациентов данной группы [4, 6]. Некоторые авторы также приводят данные о положительном эффекте CPAP-терапии на контроль АД [7, 8]. Тем не менее, без ответов остаются такие вопросы: в каких случаях следует добавлять CPAP-терапию, комбинация с какими антигипертензивными препаратами является предпочтительной по эффективности и безопасности, а также, способна ли медикаментозная терапия обеспечить контроль АД у больных изучаемой группы без применения CPAP-терапии?

Рандомизированные многоцентровые исследования, оценивающие эффективность и переносимость основных групп антигипертензивных препаратов и варианты их комбинаций с CPAP-терапией у этой категории пациентов, не проводились.

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность тройной антигипертензивной комбинации и двойной с добавлением CPAP-терапии для контроля АД у больных с СОАС, не ответивших на

лечение стартовой двухкомпонентной терапией.

## Материал и методы

Данное исследование одобрено этическим комитетом и экспертным советом Медицинской Академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского. Письменное информированное согласие было получено от каждого пациента до включения в исследование.

**Критерии включения/ исключения.** Было отобрано 59 пациентов от 40 до 70 лет, находящихся на обследовании и лечении в кардиологическом стационаре ГБУЗ РК «СГКБ №7» с неконтролируемой АГ I-II стадии, 2 степени, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, которые не достигли целевых цифр АД на фоне трёхнедельного лечения стартовой двойной антигипертензивной терапии периндоприла 10 мг с индапамидом 2,5 мг или периндоприла 10 мг с амлодипином 10 мг, а также страдающие СОАС всех степеней тяжести.

Больные, которые не могли быть включены в исследование, имели вторичные АГ; АГ III стадии; состояния, ассоциированные с АГ, которые требуют других антигипертензивных стратегий; заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма и др.), а также сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации или обострения.

**Дизайн исследования.** Перед исследованием выполнен сбор анамнеза и жалоб всех участников, проведено стандартное общеклиническое обследование, респираторная полиграфия сна и измерение офисного АД.

У всех пациентов диагноз АГ был верифицирован ранее, до госпитализации. Диагноз СОАС подтверждался с помощью респираторной полиграфии сна диагностическим устройством Alice PDx в сочетании с клиническими критериями.

Все исследуемые пациенты были разделены на две группы: 1 и 2, соизмеримые по возрасту, полу, исходным показателям АД и ЧСС.

С целью достижения контроля АД, к получаемой ранее, в течении трёх недель, двухкомпонентной антигипертензивной комбинации пациентам группы 1 (n=31) был добавлен третий антигипертензивный препарат. Таким образом, лечение пациентов этой группы пациентов включало периндоприл 10 мг 1 раз в день вечером, индапамид 2,5 мг 1 раз в день утром и амлодипин 10 мг 1 раз в день утром. А исследуемым больным группы 2 (n=28) к двухкомпонентной антигипертензивной комбинации добавили СРАР-терапию (аппарат – RESmart GII Auto СРАР система E-20A-H-O) продолжительностью не менее 4,5 часов сна каждой ночи.

Через 4 недели проводилось повторное общеклиническое обследование, сбор жалоб, измерение офисного АД.

Для статистической обработки полученных данных применялся стандартный пакет программ

Statistica 10. Проверка данных на нормальность распределения была проведена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку статистической значимости различий при альтернативном распределении данных признака проводили с помощью Т-критерия Вилкоксона. При сравнении данных, представленных в абсолютных частотах, для зависимых выборок применяли непараметрический критерий Мак-Немара. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Проведен анализ динамики жалоб у больных исследуемой группы на фоне лечения АГ трёхкомпонентной антигипертензивной комбинацией – группа 1 и применения двухкомпонентной комбинации в сочетании с СРАР-терапией – группа 2. При сравнении клинической эффективности у пациентов двух групп на фоне проводимой терапии, статистически значимо снизилась частота кардиологических жалоб на головную боль, ощущение сердцебиения, тошноту, головокружения, шум в голове и звон в ушах (Табл. 1).

Однако, нам не удалось выявить статистически значимых отличий при сопоставлении связанных выборок для абсолютных частот ( $p > 0,05$ ). Несмотря на то, что пациенты группы 2 принимали только две антигипертензивные молекулы в комбинации с СРАР-терапией, эффективность двух изучаемых стратегий по контролю жалоб пациентов обеих групп, вызванных АГ, была сопоставима.

Тем не менее, нормализация симптомов, предполагаемо вызванных СОАС (храп ( $p < 0,001$ ), остановки дыхания во сне ( $p < 0,001$ ), дневная сонливость ( $p < 0,001$ ), хроническая усталость ( $p < 0,001$ ), сухость во рту по утрам ( $p < 0,001$ ), а также пробуждение ото сна с чувством удушья ( $p = 0,006$ )), статистически значимо наблюдается только в группе 2, пациенты которой получали СРАР, подчеркивая преимущества его применения у больных с комбинацией АГ и СОАС.

Изучение динамики показателей офисного САД и ДАД в обеих группах продемонстрировало положительный результат. Выявлено статистически значимое снижение цифр АД (таблица 2).

Полученные данные опроса и общеклинического обследования больных обеих групп на старте и в процессе терапии дают возможность предположить, что изучаемые стратегии контроля АД (применение тройной антигипертензивной комбинации и сочетания двухкомпонентной комбинации с СРАР-терапией) демонстрируют сопоставимую эффективность по достижению целевых уровней офисного АД и уменьшению количества жалоб, вероятно, провоцируемых повышением АД.

Нельзя не отметить интересную взаимосвязь, выявленную при анализе анамнестических данных пациентов и эффективности изучаемых терапевтических стратегий. Несмотря на положительный ги-

**Динамика жалоб у пациентов с сочетанием АГ и СОАС через 4 недели от начала применения изучаемых стратегий контроля АД**

Жалобы	группа 1 (n=31)		группа 2 (n=28)	
	До терапии	На фоне терапии	До терапии	На фоне терапии
Головная боль	27 (87,1%)	15 (48,4%) p=0,001**	24(85,7%)	5 (17,9%) p<0,001***
Головокружение	26 (83,8%)	8 (25,8%) p=0,004**	25(89,3%)	10 (35,7%) p=0,018*
Сердцебиение	28 (90,3%)	4 (12,9%) p< 0,001***	20 (71,4%)	2 (7,14) p<0,001***
Тошнота	16 (51,6%)	0 p<0,001***	15 (53,6%)	0 p<0,001***
Шум/звон в ушах	25 (80,6%)	6 (19,4%) p=0,001**	21 (75%)	6 (21,4%) p=0,007**
Общая слабость	27 (87,1)	15 (48,4%) p=0,089	27 (96,4%)	3 (10,7%) p<0,001***
Храп	31 (100%)	30 (96,85%) p=1	28 (100%)	2 (7,14) p<0,001***
Остановки дыхания во сне	30 (96,8)	28 (90,3%) p=0,896	25 (89,3%)	3 (10,7) p<0,001***
Дневная сонливость	30 (96,8%)	27 (87,1%) p=1	27 (96,4%)	4 (14,3%) p<0,001***
Хроническая усталость	24 (77,4%)	25 (80,6%) p=1	26 (92,9%)	7 (25%) p<0,001***
Сухость во рту по утрам	30 (96,8%)	30 (96,8%) p=0,897	27 (96,4%)	0 p<0,001***
Пробуждение ото сна с чувством удушья	17 (54,8)	15 (48,7%) p=0,859	14(50%)	2 (7,14%) p=0,006**

Примечание - \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 по отношению к первичным данным.

Табл. 2

**Показатели офисного АД у больных с комбинацией АГ и СОАС до и после лечения**

Показатели офисного АД	Группа 1 (n=31), Ме (Q1;Q3)		Группа 2 (n=28), Ме (Q1;Q3)	
	До терапии	На фоне терапии	До терапии	На фоне терапии
САД мм рт.ст.	160 (160;165)	135(120;140) p<0,001***	160 (160;165)	135(131;140) p<0,001***
ДАД мм рт.ст.	100 (95;100)	80 (75;89) p<0,001***	98 (90;100)	85 (80;85) p<0,001***

Примечание: \*\*\* – p<0,001 по отношению к первичным данным.

потензивный эффект среди пациентов двух групп, у 17 больных группы 1, которые страдали АГ до появления клинических проявлений СОАС, таких как храп и остановки дыхания во время сна, был выявлен более выраженный гипотензивный эффект (p<0,05), чем у 13 анамнестически сходных пациентов группы 2, которые получали двойную антигипертензивную комбинацию в сочетании с СРАР-терапией.

В свою очередь лечение, применяемое в группе 2, было более эффективно (p<0,05) среди 15 пациентов, у которых, согласно анамнестическим данным, клинические проявления СОАС появились раньше повышения АД, чем у 14 анамнестически схожих пациентов из группы 1.

Полученные данные наталкивают на мысль о том, что вторичная АГ, предположительно вызванная СОАС, будет лучше контролироваться комбинацией медикаментозной антигипертензивной терапии в сочетании с СРАР-терапией, которая в данном случае является этиологическим лечением. Полагаем, что устранение причины развития данной АГ, может привести к более быстрому достижению контроля АД. С другой стороны, как известно на данный момент, патогенетическая взаимосвязь АГ и СОАС до конца не изучена. Наши наблюдения на пациентах, которые страдали повышением АД задолго до клинических проявлений СОАС и лучше ответили на лечение, используемое в группе 1 (трёхкомпонентная антигипертензивная терапия),

опровергают идею некоторых авторов, что применение СРАР-терапии – неотъемлемая часть лечения АГ у пациентов с СОАС.

## Выводы

У пациентов с сочетанием АГ и СОАС выявлена сопоставимая антигипертензивная эффективность трёхкомпонентной комбинаций периндоприл/индапамид/амлодипин и двухкомпонентной комбинации периндоприл/индапамид или периндоприл/амлодипин в сочетании с СРАР-терапией, что подтверждается статистически сходной положительной динамикой контроля жалоб, предположительно вызываемых АГ, и достижением целевых цифр офисного АД. Это позволяет рекомендовать в качестве антигипертензивной терапии любую из представленных комбинаций для достижения контроля АД у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

## Литература

1. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 6-31.
2. Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Бойцов, А. А. Деев, С. А. Пальнова // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2017. – Т. 89. – № 1. – С. 5-13.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet*. – 2005. – № 365. – P. 217-223.
4. Williams, B. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E. A. Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D. L. Clement et al. // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 33. – P. 3021-3104.
5. Rana D, Torrilus C, Ahmad W, Okam NA, Fatima T, Jahan N. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Morbidities: A Review Article. // *Cureus*. – 2020. – 12(9) – P.10-42
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
7. Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F. et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2407-15. DOI:10.1001/jama.2013.281250
8. Сукмарова З. Н., Литвин А. Ю., Чазова И. Е., Рогоза А. Н. Эффективность комплексной медикаментозной и СРАР-терапии у пациентов с артериальной гипертензией 2-3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна. ФГУ РКНПК Минздрава-сообщества РФ, Москва. Системные гипертензии, 2011; 8(1), 40.
9. Малявин А.Г., Бабак С.А., Адашева Т.В., Горбунова М.В., Мартынов А.П., Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). Терапия. 2018; 1(19):4-42