

М.В. Горбунова*, С.Л. Бабак, А.Г. МалявинФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

M.V. Gorbunova*, S.L. Babak, A.G. MalyavinMoscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,
Department of phthysiology and pulmonology, Moscow, Russia

RATIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Резюме

Взаимосвязь между обструктивным апноэ сна и артериальной гипертензией не вызывает сомнения. В многочисленных исследованиях было установлено, что обструктивное апноэ сна являлось независимым предиктором развития резистентной артериальной гипертензии, причём степень тяжести апноэ напрямую коррелировала с выраженностью резистентной артериальной гипертензии с исключением влияния таких конфаундеров, как возраст, ожирение, пол. **Целью** настоящей публикации является изложение новой стратегии и современных подходов медикаментозной и немедикаментозной терапии резистентной артериальной гипертензии пациентов с обструктивным апноэ сна с возможностью их выполнения в реальной клинической практике. **Заключение.** В настоящее время для практикующего специалиста терапия пациента с обструктивным апноэ сна и резистентной артериальной гипертензией представляет серьёзную клиническую проблему. Новая рациональная терапевтическая стратегия лечения таких пациентов включает комбинированную трёхкомпонентную лекарственную и немедикаментозную терапию методом постоянного положительного воздушно-давления (CPAP-терапия). Разумная длительность CPAP-терапии должна превышать 12 недель. Предлагаемая тактика лечения пациентов с обструктивным апноэ сна и резистентной артериальной гипертензией имеет самую высокую эффективность достижения целых уровней АД и достоверно снижает риски фатальных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, обструктивное апноэ сна, резистентная артериальная гипертензия, CPAP-терапия

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(2): 85-92. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92

Abstract

Background. The relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and hypertension (AH) is well known. In numerous studies it was found that obstructive sleep apnea was an independent predictor of the development of resistant AH (RAH), and the severity of apnea was directly correlated with the severity of RAH with the exception of the such confounders as age, obesity, sex. **The purpose of this publication** is to present a new strategy and modern approaches of drug and non-drug therapy of resistant hypertension in patients with OAS with the possibility of their implementation in real clinical practice. **Conclusion.** Currently, for a practitioner, the therapy of the patient with OSA and RAH is a serious clinical problem. A new rational therapeutic strategy for the treatment of such patients includes a combination of three-component drug therapy and non-drug continuous positive air pressure therapy (CPAP therapy). A reasonable duration of CPAP therapy should exceed 12 weeks. The proposed strategy for the treatment of patients with OAS+RAH has the highest efficiency of achieving blood pressure levels and significantly reduces the risks of fatal cardiovascular events.

Keywords: antihypertensive therapy, obstructive sleep apnea, resistant hypertension, CPAP therapy

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Malyavin A.G. RATIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(2): 85-92. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АК — антагонисты кальция, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОДН — острая дыхательная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СНС — симпатическая нервная система

Введение

На сегодняшний день существует клиническое определение обструктивного апноэ сна (ОАС), достигнутое путём консенсуса специалистов в области пульмонологии, кардиологии, медицины сна.

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является гетерогенным парасомническим (сопровождающим сон) заболеванием, характеризующимся глоточными коллапсами (дыхательными паузами более 10 сек) в период сна с сохранёнными респираторными усилиями, частыми ночными десатурациями (падением насыщения артериальной крови кислородом), и наличием

дневных проявлений (избыточная сонливость, артериальная гипертензия, сердечные аритмии, инсулин резистентность, метаболические нарушения) варьирующих во времени и интенсивности, связанных с тяжестью заболевания (рис. 1) [1].

Тяжесть заболевания описывается суммарным числом событий узоusti (гипопноэ) и окклюзии (апноэ) глотки к 1 часу регистрации сна (индекс апноэ-гипопноэ — ИАГ). ИАГ свыше 5 соб./час соответствует началу болезни. ИАГ от 5 до 15 соб./час соответствует лёгкому течению заболевания, ИАГ от 15 до 30 соб./час — среднетяжелому течению, а ИАГ свыше 30 соб./час — тяжёлому течению заболевания [2].

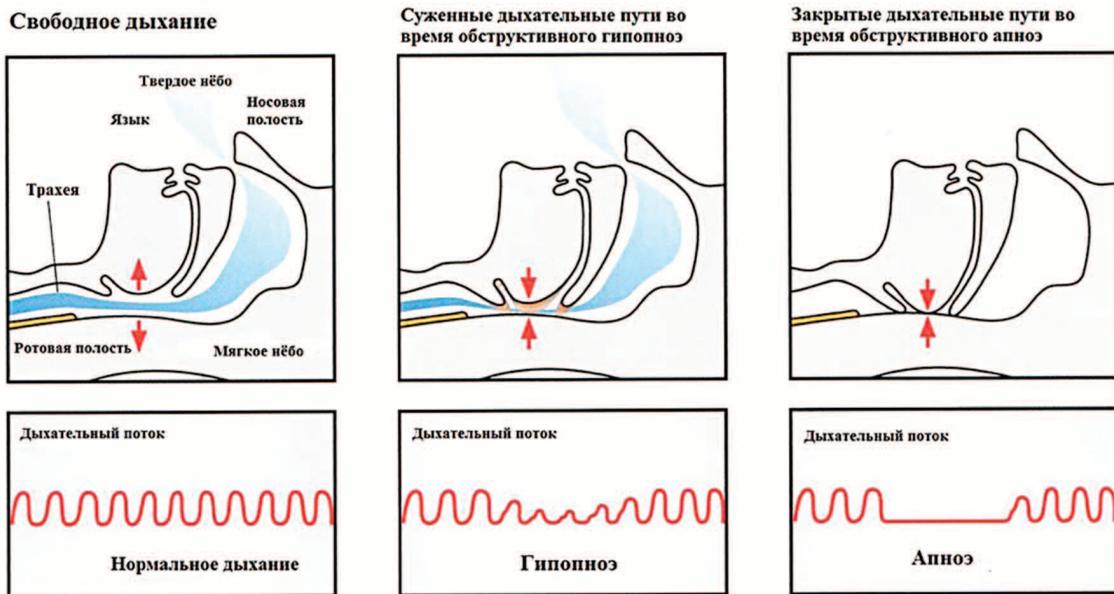


Рисунок 1. Механизм развития апноэ-гипопноэ в период сна при снижении мышечного тонуса ротоглотки в период сна (адаптировано из Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107:1671–8).

Figure 1. The mechanism of development of apnea-hypopnea during sleep with a decrease in muscle tone and oropharynx during sleep (adapted from Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107: 1671–8)

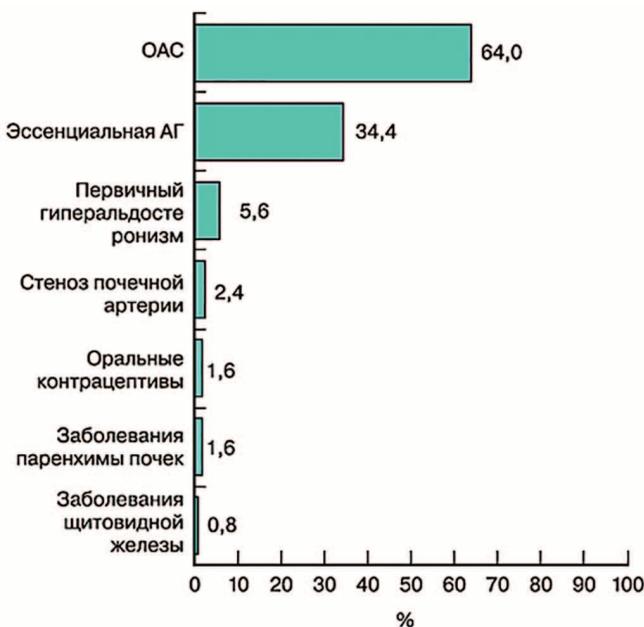


Рисунок 2. Основные клинические состояния, ассоциированные с развитием РАГ (адаптировано из Pedrosa R.P. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011 Nov; 58 (5):811–7)

Figure 2. Basic clinical conditions associated with the development of RAH (adapted from Pedrosa R.P. et al. *Hypertension*. 2011 Nov; 58 (5): 811–7)

Взаимосвязь между ОАС, факторами риска сосудистых заболеваний, метаболическими нарушениями и самими сосудистыми заболеваниями была описана в крупных проспективных клинических исследованиях [3, 4]. Более того, обнаружено, что апноэ сна является независимым предиктором развития артериальной гипертензии (АГ), при этом степень тяжести ОАС коррелировала с уровнем АД с поправкой на возраст, ожирение, пол [5]. В работе Logan et al. (2001) у пациентов с ожирением и апноэ впервые было верифицировано формирование резистентной артериальной гипертензии (РАГ). В настоящее время ОАС считается наиболее частой причиной развития резистентной артериальной гипертензии (РАГ), при которой изменение образа жизни и рациональная комбинированная терапия с применением адекватных доз не менее трёх антигипертензивных препаратов, включая диуретик, не приводит к достижению целевого уровня АД [6, 7].

По данным современных рандомизированных клинических исследований (РКИ) процент пациентов ОАС среди всех больных РАГ достигает 64% (рис. 2) [8].

1. Механизмы формирования РАГ у пациентов ОАС

Установлено, что фрагментация сна в результате частых ночных пробуждений пациентов ОАС активно

влияет на АД посредством активации симпатoadrenal-ральной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и в целом нейрогуморальной регуляции [9].

Гипоксемические стимулы, гиперкапнические реакции, циклы гипоксемии/реоксигенации, провоцируемые эпизодами апноэ, достоверно повышают активность симпатической нервной системы (СНС). Хроническая стимуляция СНС напрямую связана с развитием и утяжелением АГ у пациентов ОАС, формируя устойчивость к антигипертензивной терапии [10-12].

Основными патогенетическими звеньями дисбаланса СНС у пациентов ОАС считают:

1. Падение ударного объёма сердца при явлениях апноэ, из-за повышения отрицательного внутригрудного давления. Результатом является активация синокаротидной зоны, что активирует сосудодвигательный центр и увеличивает симпатические импульсы. В результате происходит повреждение барорефлекторной зоны, в том числе и от воздействия циклов «гипоксия/реоксигенация». Снижение чувствительности барорефлекса к гипотензии является наиболее частым феноменом, наблюдаемым у пациентов ОАС, эффективно устраняемым при проведении терапии с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) (от английского Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) [13, 14];

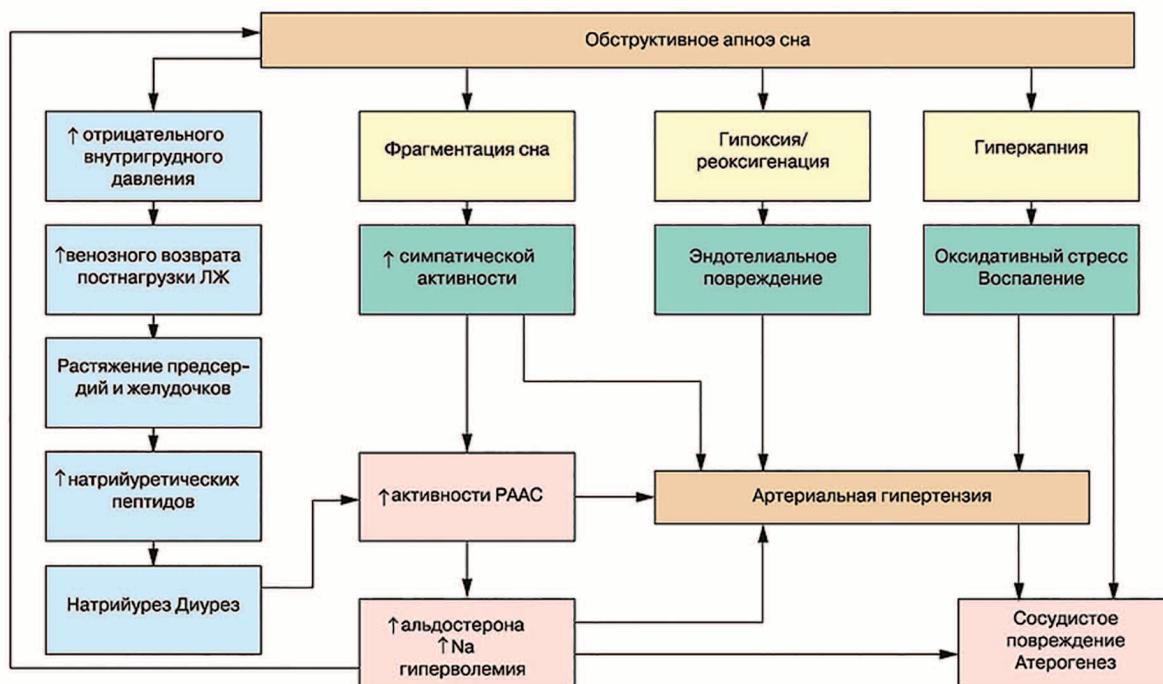


Рисунок 3. Схема основных патогенетических звеньев развития РАГ у пациентов ОАС. (адаптировано из Малявин А.Г., Бабак С.А., Адашева Т.В. и др., Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). Терапия. 2018;1(19):4-42)

Figure 3. Diagram of the main pathogenetic links of development of RAH in patients with OSA. (Adapted from Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V. et al., Diagnostics and Management of Patients with Resistant Arterial Hypertension and Obstructive Sleep Apnea (Clinical Recommendations). Therapy. 2018; 1 (19): 4-42)

2. **Гипоксия и гиперкапния**, стимулирующие продолговатый мозг и периферические хеморецепторы аорты и синокаротидной зоны. Активация хеморецепторов возбуждает сосудодвигательный центр, что в свою очередь повышает симпатическую и снижает парасимпатическую активность (результат: повышение АД и ЧСС). Установлено, что именно активность хеморецепторов имеет ключевое значение в развитии системной гипертензии у пациентов ОАС [15].
3. **Прекращение растяжения лёгочных рецепторов** на вдохе и как следствие ингибирование центральной симпатической активности (пульмональный барорефлекс);
4. **Микропробуждения с корковой активацией (фрагментация сна)** и результирующее повышение симпатической активности и снижение тонуса блуждающего нерва;
5. **Вибрационное воздействие от регулярного храпа** приводит к прямому повреждению сонных артерий и нарушает барорефлекторную функцию и хеморецепторную стимуляцию, что способствует нарушениям структуры и ускоряет атеросклеротическое поражение сосудов [16].

Во время глоточных коллапсов происходит активация РААС. В результате у пациентов ОАС наблюдается гипернатриемия и задержка жидкости, чаще в боковых глоточных сегментах (парафарингеальных), усиливая тяжесть апноэ и возбуждая РААС. Оценка роли ангиотензина II и альдостерона у пациентов ОАС+АГ проведённая в метаанализе Jin Z.N., Wei Y.X. (2016) года установила прямое влияние ОАС

ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ГИПОКСЕМИЯ

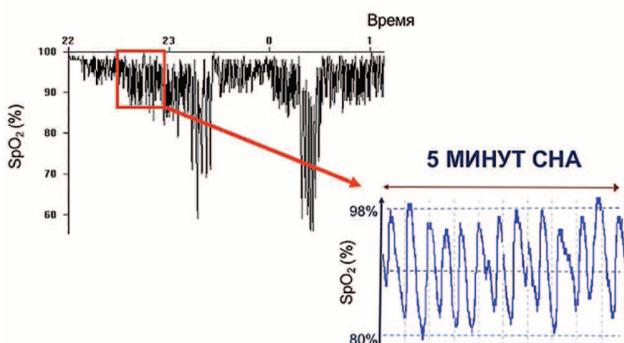


Рисунок 4. Пример циклической десатурации (быстрого изменения SpO_2) у пациента ОАС тяжёлого течения. За короткий промежуток времени (5 минут) происходят резкие падения сатурации (80%) с быстрым возвратом показателя SpO_2 к нормальной величине (собственные данные)
Figure 4. An example of cyclic desaturation (rapid SpO_2 change) in a patient with severe OSA. For a short period of time (5 minutes), a sharp drop in saturation (80%) occurs with a rapid return of the SpO_2 indicator to a normal value (own data)

на систему РААС с формированием лекарственной устойчивости посредством активации нейрогуморальных систем. Более того, уровень ренина в группе пациентов ОАС значимо не отличался от нормальных значений, в то время как уровень альдостерона коррелировал как с тяжестью апноэ, так и с выраженностью лекарственной резистентности [14].

Повторяющиеся циклы «гипоксия/реоксигенация» при ОАС аналогичны «ишемии/реперфузии» при коронарной недостаточности по способности стимулировать образование активных форм кислорода (ROS — reactive oxygen species) и вызывать процессы оксидативного повреждения (рис. 4) [17].

Кроме того, гипоксия активирует ядерные транскрипционные факторы, включая ядерный фактор κB (NF- κB), фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкин-8 (IL-8). Именно им принадлежит ведущая роль в развитии эндотелиального повреждения, хронического воспаления в сосуде. Гипоксические стимулы стимулируют выработку эндотелина, его циклические изменения при повторяющейся (интермиттирующей) гипоксии в ночные часы. Очевидно, что у пациентов ОАС+РАГ при активации оксидативного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции ускоряются процессы сосудистого повреждения с повышением жёсткости сосудистой стенки, ранним развитием атеросклероза, что существенно увеличивает риск кардиоваскулярных событий [18].

2. Диагностика РАГ у пациентов ОАС

Артериальная гипертензия у пациентов с ОАС имеет ряд клинико-функциональных особенностей, которые выявляются при сборе анамнеза, а также офисном и точном мониторинге артериального давления:

1. высокая частота изолированной диастолической АГ;
2. высокая вариабельность АД со снижением вариабельности сердечного ритма;
3. изменение суточного профиля АД с увеличением числа пациентов категории «non-dippers» и «night-peakers».

На примере записи СМАД одного из наших пациентов ОАС+РАГ хорошо прослеживается повышение артериального давления в ранние утренние часы (рис. 5). Подобные результаты СМАД диктуют практикующему специалисту необходимость проведения мероприятий по выявлению причин изменения АД в ранние утренние часы, которые возможно уложить в два основных правила:

1. При обследовании всех пациентов РАГ необходимо использовать анкетные опросники с высокой чувствительностью предсказания ОАС (STOP BANG, NoSAS, ESS)
2. При обнаружении клинических маркеров ОАС необходимо выполнить аппаратную верификацию апноэ методом полиграфии или полисомнографии.

ПРОФИЛЬ СУТОЧНОГО АД У ПАЦИЕНТА ОАС

Отсутствует снижение средних ночных цифр АД давления

Резкое повышение АД в ранние утренние часы (возможен криз)

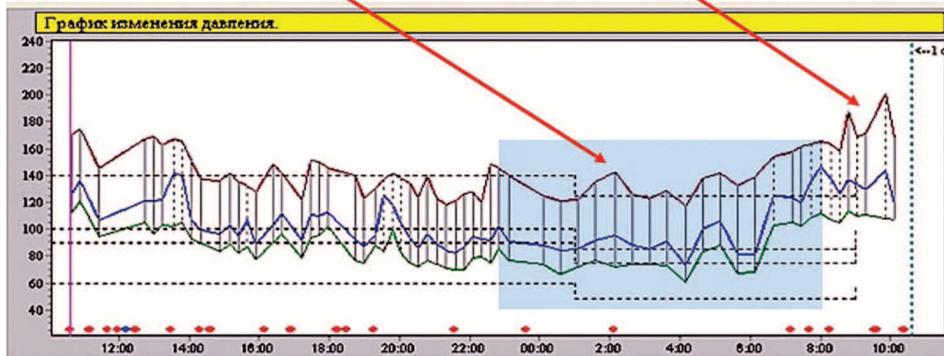


Рисунок 5.

Пример повышения артериального давления в ранние утренние часы у пациента ОАС+РАГ при выполнении СМАД (собственные данные) **Figure 5.** An example of an increase in blood pressure in the early morning hours in a patient with OSA + RAH when performing MBP (own data)

ШКАЛА ПРЕДИКТОР «STOP-BANG»

- **S** – snores loudly – **громкий храп**
- **T** – daytime tiredness – **дневная усталость**
- **O** – observed obstruction (apnea) – **наблюдаемые паузы**
- **P** – high blood pressure – **повышение АД**

- **B** – BMI > 35 кг/м²
- **A** – Age > 50 лет
- **N** – Neck > 40 см
- **G** – Gender = **Мужчина**

Наличие ≥2 признаков STOP и ≥3 признаков BANG говорит о высоком риске апноэ сна.

Диагностическая выявляемость апноэ среднетяжелого течения 93%, тяжелого 100%

Рисунок 6. Шкала-предиктор STOP-BANG для предсказания ОАС (адаптировано из Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-BANG questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. Chest. 2016 Mar; 149 (3):631-638)

Figure 6. Predictive scale STOP-BANG for predicting OSA (adapted from Chung F., Abdullah HR, Liao P. STOP-Band questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. Chest. 2016 Mar; 149 (3): 631-638)

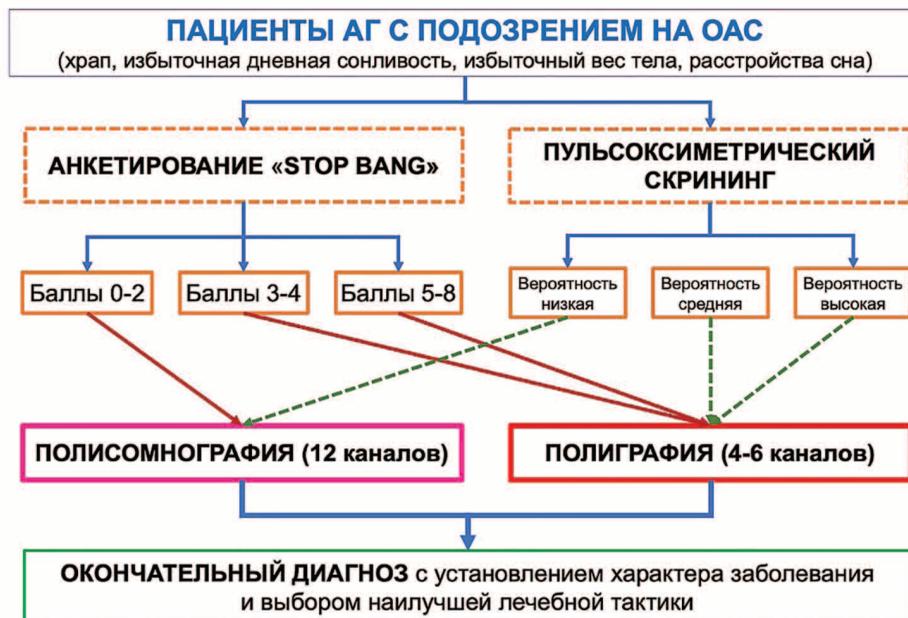


Рисунок 7. Алгоритм диагностики ОАС у пациентов РАГ (адаптировано из Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В. и др. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). Терапия. 2018;1(19):4-42)

Figure 7. Algorithm for the diagnosis of OSA in patients with RAH (Adapted from Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V. et al. Diagnostics and Management of Patients with Resistant Arterial Hypertension and Obstructive Sleep Apnea (Clinical Recommendations). Therapy. 2018; 1 (19): 4-42)

Наиболее разумной и валидизированной шкалой-предиктором для использования врачами общей практики является «STOP-BANG» (рис. 6) [19]. Фактически, использование данной шкалы исключает возможность ошибки при субъективной оценке врачом маркеров ОАС.

При высоком риске ОАС по результатам интервьюирования пациенту целесообразно провести ночное полиграфическое исследование. Современные диагностические системы позволяют проводить респираторное мониторирование амбулаторно, в привычных для пациента условиях, не нарушая его сонный процесс (рис. 7).

3. Терапевтическая стратегия лечения РАГ у пациентов с ОАС

Современная лечебная тактика в отношении пациентов РАГ с диагностированным ОАС обязательно включает комплекс мер лекарственного и немедикаментозного характера:

1. изменение образа жизни (снижение массы тела, низко солевая диета, ограничение алкоголя, аэробные физические нагрузки);
2. антигипертензивная терапия (АГТ);
3. немедикаментозные методы лечения, направленные на восстановление проходимости верхних дыхательных путей (ВДП) (позиционное лечение, хирургические пособия, внутриротовые апликаторы, CPAP-терапия)

3.1. РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ (АГТ)

Принципы рациональной и разумной терапии РАГ у пациентов ОАС исходят из основных патогенетических механизмов развития гипертензии и клинико-функциональных характеристик собственно апноэ сна [20]:

1. использовать препараты с максимальной длительностью антигипертензивного эффекта для контроля АД в ночные часы;
2. придерживаться принципов хронотерапии со смещением приёма препаратов на вечернее время для улучшения контроля АД у пациентов с патологическим суточным профилем АД (non-dippers, night-peakers);
3. дополнительно назначать препараты короткой и средней длительности действия перед сном для предупреждения ночных подъёмов АД;
4. в качестве контроля эффекта антигипертензивной терапии необходимо использовать СМАД для оценки степени снижения АД в ночное время;
5. использовать фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов для улучшения приверженности к терапии.

β-адреноблокаторы

Несмотря на отсутствие исчерпывающих данных об использовании β-адреноблокаторов при РАГ, ассоциированной с ОАС, назначение этого класса препаратов в комбинированных схемах оправдано, исходя из их влияния на патогенетические механизмы АГ при ОАС (ингибирование симпатической активности и нормализация контроля автономной нервной системы). Атенолол является наиболее исследованным β-адреноблокатором у пациентов с ОАС. Существуют относительные противопоказания к использованию неселективных β-адреноблокаторов (пропранолол), так как ранее было показано их отрицательное влияние на проходимость верхних дыхательных путей [21].

Антагонисты РААС

Данные относительно действия ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА, сартаны) противоречивы и связаны с различным уровнем ренина, ангиотензина II, альдостерона при разной степени тяжести ОАС. В одних исследованиях демонстрируется их преимущество, в других меньший или сопоставимый с другими препаратами эффект. Однако, принимая во внимание то, что большинство пациентов ОАС+РАГ имеют выраженные нарушения углеводного и липидного обменов блокаторы РААС (ИАПФ, БРА) с максимальными органопротективными эффектами являются обязательной терапевтической стратегией [22].

Диуретики

В соответствии с клиническими рекомендациями РНМОТ по ведению пациентов ОАС+АГ «оптимизация» диуретической терапии с использованием комбинаций тиазидовый/петлевой диуретик + спиронолактон является основой терапии РАГ, особенно ассоциированной с ОАС. Установлено достоверное уменьшение тяжести апноэ и снижение АД у пациентов ОАС с неконтролируемой АГ при назначении интенсивной диуретической терапии метолазоном (5 мг) и спиронолактоном (50 мг). Более того, обнаружено уменьшение ночных колебаний объёма жидкости в нижних конечностях, объёма шеи и снижением тяжести апноэ [23, 24].

Антагонисты кальция

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) или антагонисты кальция (АК) являются одним из пяти классов антигипертензивных препаратов, рекомендованных для лечения АГ, как средство первого ряда. Этот класс препаратов часто входит в схемы комбинированной терапии при резистентной АГ. Однако у пациентов ОАС существует несколько потенциально негативных механизмов действия АК:

- подавляя гипоксическую вазоконстрикцию лёгочных сосудов БКК способствуют существованию гипоксии. Впервые такое действие было установлено

у пациентов с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) при назначении нифедипина;

- при назначении БКК возможна аккумуляция жидкости в нижних конечностях по причине вазодилатации и активации капиллярной фильтрации, особенно в вертикальном положении тела. В период сна (ночи) происходит её перемещение в верхнюю половину туловища и лёгкие с характерным отёком парафарингеальных тканей.

Очевидно, что у пациентов ОАС+РАГ увеличение дозровок БКК является нежелательным, необходимо отменять эти препараты при первых признаках аккумуляции жидкости в нижних конечностях [25].

3.2. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (CPAP-ТЕРАПИЯ)

Одной из наиболее эффективных стратегий в лечении ОАС признается терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) (от английского Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) (рис. 8) [26].

Особая выгода от применения CPAP-терапии установлена для пациентов ОАС+РАГ. Метаанализ 28 РКИ выявил значительное уменьшение АД на фоне CPAP-терапии даже после исключения влияния таких факторов, как степень тяжести ОАС и наличие дневной сонливости [27].

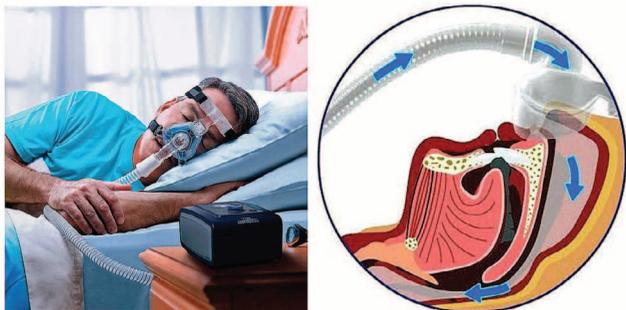


Рисунок 8. Схематическое изображение механизма действия CPAP-терапии. Стабилизация давления ВДП на вдохе и выдохе устраняет возможность развития окклюзии дыхательных путей (апноэ сна) у пациента в ночной период времени. CPAP-терапия проводится через носовую маску в домашних условиях (адаптировано из Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981 Apr 18;1(8225):862-5).

Figure 8. Schematic representation of the mechanism of action of CPAP therapy. The stabilization of the pressure of the upper respiratory tract during inhalation and exhalation eliminates the possibility of the development of airway occlusion (sleep apnea) in a patient at night. CPAP therapy is carried out through a no-owl mask at home (adapted from Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. *Reversal 1* (8225): 862-5).

Особый интерес представляет исследование HIPARGO (рандомизированное многоцентровое открытое в параллельных группах) у пациентов ОАС+РАГ среднетяжёлого и тяжёлого течения. После 12-ти недель терапии комбинированная коррекция (лекарственная терапия + CPAP) имела достоверно выраженное снижение АД (среднесуточные ДАД и среднее АД). Установлена нормализация циркадного ритма АД при комбинированной коррекции: доля пациентов «non-dippers» уменьшилась на 10%. Обнаружена положительная корреляционная связь между продолжительностью использования CPAP-терапии и её антигипертензивным эффектом. Линейный регрессионный анализ установил снижение АД на -1,3 мм рт.ст. при каждом дополнительном часе использования CPAP-терапии [28].

Сравнение режимов лекарственной терапии с режимами комбинированной коррекции, включавшими CPAP-терапию, позволило сделать вывод об очевидном преимуществе последней по нормализации цифр АД (среднесуточные ДАД и среднее АД), циркадного ритма устранении резистентности АГ к медикаментозной терапии и снижении рисков фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов ОАС+РАГ среднетяжёлого и тяжёлого течения [29, 30].

Заключение

В реальной клинической практике терапия пациента ОАС с резистентной АГ представляет серьёзную проблему из-за сложного диагностического алгоритма. Мы попытались систематизировать и проанализировать имеющиеся знания о причинах и последствиях существования резистентности АГ у пациентов ОАС. По нашему мнению, только врач, хорошо ориентированный в причинно-следственных связях между ОАС и АГ, владеющий знаниями современной комбинированной фармакотерапии и немедикаментозными методами коррекции апноэ сна способен успешно планировать лечебную стратегию. Это мультидисциплинарная проблема, которая требует от клиницистов выходить за рамки их специальности.

Современной рациональной терапией пациентов ОАС+РАГ следует признать комбинированную трёхкомпонентную лекарственную терапию вместе с немедикаментозной CPAP-терапией. Для достижения устойчивого положительного эффекта длительность CPAP-терапии должна превышать 12 недель. Устранение ОАС и резистентности АГ при выполнении комбинированной терапии достоверно снижает риски фатальных кардиоваскулярных событий в обсуждаемой группе пациентов.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (780.53-0). The International Classification of Sleep Disorders. American Academy of Sleep Medicine. 2010; 52–8. Internet resource: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4939-6578-6_27 (date of the application 13.03.19)
2. Farney R.J., Walker B.S., Farney R.M., Snow G.L., Walker J.M. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(5):459-465. doi: 10.5664/JCSM.1306.
3. Lombardi C1., Tobaldini E., Montano N., Losurdo A., Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med Lav.* 2017 Aug 28; 108 (4):276-282. doi: 10.23749/ml.v108i4.6427. PMID: 28853425.
4. Floras J.S. Hypertension and Sleep Apnea. *Can J Cardiol.* 2015 Jul; 31(7): 889-97. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.003. PMID: 26112299.
5. Khan A., Patel N.K., O'Hearn D.J., Khan S. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Int J Hypertens.* 2013; 2013:193010. doi: 10.1155/2013/193010.
6. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001 Dec;19 (12):2271-7.
7. Walia H.K., Li H., Rueschman M. et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med.* 2014 Aug 15; 10 (8):835-43. doi: 10.5664/jcsm.3946.
8. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58 (5):811-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788.
9. Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012 May; 26 (5): 281-7. doi: 10.1038/jhh.2011.47.
10. Wolf J., Narkiewicz K. Optimizing the management of uncontrolled/resistant hypertension. The importance of sleep apnoea syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017 Apr 14. doi: 10.2174/1570161115666170414115705.
11. Ziegler M.G., Milic M. Sympathetic nerves and hypertension in stress, sleep apnea, and caregiving. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017 Jan;26 (1):26-30.
12. Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В. и др. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и obstructивным апноэ сна (Клинические рекомендации). *Терапия.* 2018;1(19):4–42.
- Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V. et al. Diagnosis and management of patients with resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnea (Clinical guidelines). *Therapy.* 2018; 1 (19): 4–42.
13. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18;1 (8225):862-5.
14. Jin Z.N., Wei Y.X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016 May;13 (4):333-43. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020.
15. Ziegler M.G., Milic M., Lu X. et al. Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2017; 39 (5): 409-415. doi: 10.1080/10641963.2016.1259327.
16. Meng F, Ma J, Wang W, Lin B. Obstructive sleep apnea syndrome is a risk factor of hypertension. *Minerva Med.* 2016 Oct;107(5):294-9. Epub 2016 May 10.
17. Zhao X, Li X, Xu H, Qian Y, et al. Relationships between cardiometabolic disorders and obstructive sleep apnea: Implications for cardiovascular disease risk. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019 Feb;21(2):280-290. doi: 10.1111/jch.13473.
18. Beaudin AE, Waltz X, Hanly PJ, Poulin MJ. Impact of obstructive sleep apnoea and intermittent hypoxia on cardiovascular and cerebrovascular regulation. *Exp Physiol.* 2017 Jul 1;102(7):743-763. doi: 10.1113/EP086051.
19. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2016 Mar;149(3):631-8. doi: 10.1378/chest.15-0903.
20. Wolf J, Narkiewicz K. Optimizing the Management of Uncontrolled/Resistant Hypertension. The Importance of Sleep Apnoea Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;16(1):44-53. doi: 10.2174/1570161115666170414115705.
21. Heitmann J., Greulich T., Reinke C. et al. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA. *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug;26 (8):1925-32. doi: 10.1185/03007995.2010.497326.
22. Ziegler MG, Milic M, Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011 Jan;20(1):50-5. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283402eb5.
23. Kasai T., Bradley T.D., Friedman O., Logan A.G. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2014 Mar;32 (3):673-80. doi: 10.1097/HJH.000000000000047.
24. Yang L., Zhang H., Cai M. et al. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38 (5):464-8. doi: 10.3109/10641963.2015.1131290.
25. Elfimova EM, Litvin AY, Chazova IE. The effectiveness of combination antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and additional risk factors: obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Ter Arkh.* 2018 Dec 30;90(12):28-33. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000005.
26. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981 Apr 18;1(8225):862-5.
27. Varounis C, Katsi V, Kallikazaros IE, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 15;175(1):195-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.240.
28. 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.
29. Sapiña E, Torres G, Barbé F, et al. The Use of Precision Medicine to Manage Obstructive Sleep Apnea Treatment in Patients with Resistant Hypertension: Current Evidence and Future Directions. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Jun 8;20(7):60. doi: 10.1007/s11906-018-0853-3.
30. Joyeux-Faure M, Baguet JP, Barone-Rochette G, et al. 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. *Front Neurol.* 2018 May 8;9:318. doi: 10.3389/fneur.2018.00318.

A

Статья получена/Article received 13.03.2019 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
20.03.2019 г.