

УДК 616.12-008.331.1:616.8-009.836
DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-36-46

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ «ПЕРВОГО ШАГА» У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия

Сочетание АГ и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) является часто встречаемой коморбидной патологией, существенно снижающей качество и продолжительность жизни больных. Контроль АД у таких пациентов – серьезная проблема, так как из-за недостаточной доказательной базы четкие алгоритмы лечения отсутствуют.

Цель. Сравнить эффективность и переносимость стартовых двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций «первого шага» (периндоприл/индапамид и периндоприл/амлодипин) у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

Материалы и методы. 90 пациентов с сочетанием неконтролируемой АГ 1–2 стадии и СОАС всех степеней тяжести были разделены на 2 группы. Пациенты группы 1 получали периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг, а больные группы 2 – периндоприл 10 мг и амлодипин 10 мг. До лечения был проведен сбор жалоб и анамнеза, общеклиническое обследование, респираторная полиграфия сна и СМАД. Через 4 нед. у пациентов, достигших целевых цифр АД, проведен повторный сбор жалоб, измерение офисного АД и СМАД.

Результаты. На фоне лечения контроля АГ удалось достичь 34,4 % пациентам. Не ответившими на двойную терапию в группах 1 и 2 были пациенты со среднетяжелым и тяжелым СОАС (89,7 и 90 % соответственно). При анализе жалоб, офисного АД, показателей СМАД среди ответивших на двухкомпонентную терапию пациентов обеих групп выявлена статистически сопоставимая эффективность лечения как комбинацией периндоприла с индапамидом, так и сочетанием периндоприла с амлодипином ($p < 0,05$).

Выводы. Двойная антигипертензивная терапия в качестве «первого шага» контроля АД подходит не всем пациентам с сочетанием АГ и СОАС. Следует рассмотреть назначение стартовой двойной терапии у пациентов с СОАС 1 степени. При сравнении динамики жалоб, показателей офисного АД и СМАД выявлено, что эффективность применения двух изучаемых стратегий у ответивших пациентов статистически сопоставима.

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

Введение. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространенное заболевание, тесно связанное с болезнями сердечно-сосудистой системы и метаболическими нарушениями [1]. Сочетание СОАС и артериальной гипертензии (АГ) встречается особенно часто (по разным источникам от 30 до 83 % случаев) [2]. В последних национальных (2020) и европейских (2018) рекомендациях по лечению АГ СОАС рассматривается как наиболее частая причина вторичной АГ [3, 4]. Комбинация СОАС и АГ заметно усиливает патологические проявления, свойственные для каж-

дого заболевания в отдельности, и существенно снижает качество жизни больных, оказывая негативное влияние на прогноз [5].

На сегодняшний день в международных и российских клинических рекомендациях сформулированы и подробно изложены современные эффективные стратегии лечения как АГ, так и СОАС [3, 4, 6, 7]. Однако не существует четких общепринятых алгоритмов контроля АГ у пациентов с комбинацией этих патологий [8, 9]. Данные некоторых исследований свидетельствуют о позитивном влиянии терапии непрерывным положительным давлением

в дыхательных путях (СРАР-терапии), используемой для лечения СОАС [10, 11]. Однако метаанализ, изучающий влияние СРАР-терапии на прогноз сердечно-сосудистых событий и кардиальную смертность, показал, что данный метод лечения не снижает сердечно-сосудистый риск [12]. Помимо этого, было установлено, что СРАР не может быть единственным методом лечения АГ у больных с СОАС [13].

В национальных и европейских рекомендациях по лечению АГ, в разделах, посвященных комбинации АГ и СОАС, рекомендуется назначение СРАР-терапии для улучшения контроля АД у данной группы пациентов [3, 4]. Однако возникают спорные вопросы: на каком этапе лечения АГ следует применять СРАР-терапию, в сочетании с какими антигипертензивными комбинациями она наиболее эффективна и безопасна, возможно ли достижение контроля АД у пациентов данной группы без применения СРАР-терапии.

На сегодняшний день, согласно последним рекомендациям по лечению АГ, терапией «первого шага» является двухкомпонентная антигипертензивная комбинация (исключение составляют некоторые группы пациентов). Рекомендованы два предпочтительных варианта двойной антигипертензивной терапии, включающие комбинацию блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с диуретиком или комбинацию блокатора РААС с антагонистом кальция (АК) [3, 4]. Однако ввиду отсутствия обширных рандомизированных клинических исследований по этому вопросу нет убедительных данных, которые позволяли бы определить оптимальную стартовую стратегию антигипертензивной терапии среди пациентов данной коморбидной группы.

Цель исследования. Сравнить эффективность и переносимость стартовых двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций «первого шага» (периндоприл/индапамид и периндоприл/амлодипин) у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

Материалы и методы. Исследование одобрено этическим комитетом и экспертным советом Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Письменное информированное со-

гласие было получено от каждого пациента до включения в исследование.

Исследование проводилось на базе кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Набор пациентов осуществлялся на базе кардиологического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7».

В исследование вошли пациенты от 40 до 70 лет, госпитализированные в кардиологический стационар с отсутствием контроля АГ I–II стадии, 2 степени, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, страдающие СОАС любой степени тяжести.

Из исследования исключены пациенты со вторичными АГ, АГ III стадии, состояниями, ассоциированными с АГ, которые требуют использования других стратегий антигипертензивной терапии, больные с заболеваниями органов дыхательной системы (ХОБЛ, бронхиальная астма и др.), индивидуальной непереносимостью и нежелательными реакциями на компоненты лечения, а также с сопутствующими заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации или обострения.

Перед началом исследования был проведен сбор жалоб и анамнеза всех участников исследования, выполнено стандартное общеклиническое обследование, а также респираторная полиграфия сна и суточное мониторирование АД (СМАД).

Было отобрано 90 пациентов, отвечающих критериям включения.

Диагноз АГ у всех участников исследования был верифицирован ранее, до госпитализации в кардиологический стационар. Диагноз СОАС устанавливался на основании клинических критериев и результатов респираторной полиграфии сна диагностическим устройством Alice PDx.

Все исследуемые больные были разделены на две группы. Пациенты в группе 1 получали комбинацию ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (периндоприл 10 мг 1 раз в день вечером) и диуретика (индапамид 2,5 мг 1 раз в день утром), в

группе 2 – иАПФ (периндоприл 10 мг 1 раз в день вечером) и АК (амлодипин 10 мг 1 раз в день утром).

Через 3 нед. терапии проводился контроль состояния участников исследования. Больным, у которых наблюдалось клиническое улучшение, отсутствие или уменьшение жалоб и которые достигли контроля АД по результатам измерения офисного АД, проводили повторное СМАД. Пациентам, которые не достигли контроля АД, была проведена коррекция антигипертензивной терапии. За целевой уровень принимались показатели систолического АД (САД) менее 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) менее 90 мм рт. ст.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с применением стандартного пакета программ Statistica 10 (Statsoft, США). Проверка нормальности распределения значений признака выполнена с помощью

W-теста Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данные представлялись в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$), при альтернативном распределении – в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – верхний и нижний квартили соответственно. Для сравнения количественных признаков в группах до и после лечения применяли t-критерий Стьюдента и тест Вилкоксона, между двумя независимыми группами – t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий U Манна – Уитни. При анализе качественных данных применяли критерий χ^2 и угловое преобразование Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исследуемые группы были соизмеримы по количеству пациентов, их возрасту, полу, исходным показателям АД и ЧСС, степени тяжести СОАС. Подробная характеристика представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Характеристика пациентов исследуемых групп
Characteristics of patients by groups

Параметр Parameter	Группа 1, n=45 Group 1, n=45	Группа 2, n=45 Group 2, n=45	Статистическая значимость Statistical significance
Возраст, лет Age, years old	54,5±1,4	55,4±1,5	p=0,671
Мужчины : женщины Men : Women	23 (51,1 %) : 22 (48,9 %)	21 (46,7 %) : 24 (53,3 %)	p=0,834
ИМТ BMI	30,8±0,7	29,6±0,3	p=0,107
Вес, кг Weight, kg	90 (85; 99)	90 (88; 96)	p=0,692
Исходное офисное САД, мм рт. ст. Initial office SBP, mm Hg	160 (160; 165)	160 (160; 165)	p=0,436
Исходное офисное ДАД, мм рт. ст. Initial office DBP, mm Hg	95 (90; 100)	95 (90; 100)	p=0,619
Исходная ЧСС, уд./мин Initial heart rate, bpm	79,4±0,7	78,8±0,7	p=0,591
СОАС ст. тяжести 1:2:3 OSAS severity 1:2:3	16 (35,6 %) : 20 (44,4 %) : 9 (20 %)	15 (33,3 %) : 19 (42,2 %) : 11 (24,4 %)	p=1,0 p=1,0 p=0,803

На фоне применения стартовой двойной антигипертензивной терапии в качестве «первого шага» у пациентов с сочетанием АГ и СОАС улучшалась динамика офисного АД, однако целевого уровня АД удалось достичь лишь 31 (34,4 %) пациенту. Остальным 59 (65,6 %) больным для достижения контроля АГ двухкомпонентной комбинации оказалось недостаточно, потребовалось усиление антигипертензивной терапии.

В группе 1, где назначалась комбинация иАПФ и диуретика, целевых цифр АД достигло 16 (35,5 %) пациентов, в группе 2, где исследуемые получали иАПФ и АК, ответивших на терапию было 15 (33,3 %) больных. Согласно полученным данным, оба изучаемых варианта двойной антигипертензивной терапии статистически сопоставимы ($p=1$), что позволяет предположить их сходную антигипертензив-

ную эффективность у пациентов с сочетанием АГ и СОАС в качестве стартовой терапии АГ.

Для дальнейшего изучения эффективности и переносимости двух исследуемых стратегий двойной антигипертензивной терапии и выявления возможных преимуществ каждой из них было проанализировано их влияние на жалобы, показатели офисного АД и данные СМАД среди ответивших на терапию пациентов в обеих группах.

Было выявлено, что оба варианта изучаемой двойной антигипертензивной терапии уменьшают жалобы, которые вызывает АГ: головную боль, головокружение, шум в ушах и т.д., но не влияют на такие жалобы, как храп, остановка дыхания во сне, дневная сонливость, сухость во рту по утрам, хроническая усталость, предположительно провоцируемые СОАС (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Динамика жалоб, провоцируемых АГ, у коморбидных пациентов, ответивших на изучаемую терапию

Dynamics of complaints provoked by hypertension in comorbid patients under therapy

Жалобы, абс. (%) Complaints, abs. (%)	Группа 1, n=16 Group 1, n=16		Группа 2, n=15 Group 2, n=15	
	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy
Головная боль Headache	14 (87,5)	4 (25) $p=0,033^*$	15 (100)	5 (33,3) $p=0,044^*$
Головокружение Dizziness	9 (56,3)	3 (18,8) $p=0,148$	8 (53,3)	3 (20) $p=0,227$
Шаткость при ходьбе Unsteady gait	10 (62,5)	2 (13,3) $p=0,043^*$	8 (53,3)	1 (6,7) $p=0,045^*$
Сердцебиение Heartbeat	8 (50)	1 (6,25) $p=0,045^*$	5 (33,3)	1 (6,7) $p=0,220$
Тошнота Nausea	5 (31,3)	0 (0) $p=0,073$	4 (26,7)	0 (0) $p=0,133$
Шум/звон в ушах Tinnitus	10 (62,5)	2 (12,5) $p=0,043^*$	8 (53,3)	0 (0) $p=0,013^*$

Примечание. * – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными ($p \leq 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared to the initial data ($p \leq 0,05$).

При анализе офисного АД и среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей СМАД среди ответивших на терапию пациентов обеих групп выявлена статистиче-

ски сопоставимая эффективность лечения как комбинацией периндоприла с индапамидом, так и сочетанием периндоприла и амлодипина (табл. 3). Однако статистически значимо боль-

шее снижение среднесуточного, дневного и ночного ДАД определялось среди пациентов первой группы, которые принимали комбина-

цию иАПФ и диуретика. А вот показатель ночного САД статистически значимо снизился в группе 2.

Таблица 3

Table 3

**Динамика офисного АД и средних показателей СМАД
на фоне применения двойной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СОАС,
ответивших на изучаемую терапию, мм рт. ст.**

**Dynamics of office blood pressure and mean ABPM values during dual antihypertensive therapy
in patients with hypertension and OSAS under therapy, mm Hg**

Показатели АД Blood pressure	Группа 1, n=16 ¹ Group 1, n=16		Группа 2, n=15 ¹ Group 2, n=16		p ₁
	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	
Офисное САД Office SBP	160 (160; 160)	130 (125; 135)	160 (160; 160)	125 (120; 130)	p ₁ =0,277
	p<0,001***		p<0,001***		
Офисное ДАД Office DBP	92,5 (90; 100)	80 (80; 82,5)	90 (90; 95)	80 (75; 80)	p ₁ =0,395
	p<0,001***		p<0,001***		
Суточное САД 24-hour SBP	135,12±3,94	125,0±2,33	131,4±1,31	120,46±1,93	p ₁ =0,841
	p=0,003**		p=0,001**		
Дневное САД Daytime SBP	133,87±4,06	124,93±1,95	134,40±1,60	122,80±2,14	p ₁ =0,588
	p=0,022*		p<0,001***		
Ночное САД Nocturnal SBP	131,56±4,02	125±3,29	125,27±2,28	115,40±2,70	p ₁ =0,047*
	p=0,863		p=0,025*		
Суточное ДАД 24-hour DBP	79,81±2,27	72,31±1,64	77,46±1,70	73,66±1,74	p ₁ =0,027*
	p=0,002**		p=0,171		
Дневное ДАД Daytime DBP	79,62±2,32	74,13±1,66	80,80±1,86	76,47±1,99	p ₁ =0,044*
	p=0,043*		p=0,129		
Ночное ДАД Nocturnal DBP	75,06±1,87	69,88±1,83	70,87±2,28	67,60±1,83	p ₁ =0,039*
	p=0,038*		p=0,311		

Показатели АД Blood pressure	Группа 1, n=16 ¹ Group 1, n=16		Группа 2, n=15 ¹ Group 2, n=16		p ₁
	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	
Суточное среднее АД 24-hour mean BP	96,43±2,55	90,12±1,76	96,00±1,47	89,86±2,0	p ₁ =0,960
	p=0,029*		p=0,021*		
Дневное среднее АД Daytime mean BP	98,31±2,87	91,38±1,63	99,13±1,72	92,53±2,20	p ₁ =0,927
	p=0,022*		p=0,018*		
Ночное среднее АД Nocturnal mean BP	94,13±2,33	88,63±2,18	89,80±2,04	84,27±2,34	p ₁ =0,993
	p=0,062		p=0,075		

Примечание. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в виде $M \pm m$, в случае распределения, отличного от нормального, – в виде $Me (Q1; Q3)$; *, **, *** – статистически значимые различия по отношению к исходным данным при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно; p_1 – уровень статистической значимости различий результатов терапии двух групп.

Note. ¹ – If the data are normally distributed, they are indicated as $M \pm m$, if they are distributed alternatively, they are indicated as $Me (Q1; Q3)$; *, **, *** – the differences are significant compared to the initial data: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ accordingly; p_1 is the level of statistical significance of differences of therapy results between the two groups.

В группе 1 среди пациентов, достигших целевых цифр АД, СОАС 1 степени имели 13 (81,2 %) чел., 2 степени – 3 (18,8 %). Ни один пациент с диагнозом СОАС 3 степени не достиг контроля АД на стартовой двойной антигипертензивной терапии.

В группе 2 среди пациентов, которые ответили на терапию, было 11 (73,3 %) больных с СОАС 1 степени и 4 (26,7 %) чел. с СОАС 2 степени. Пациенты с СОАС 3 степени не достигли целевых значений АД.

У пациентов обеих групп, которые не достигли целевых цифр АД на фоне двухкомпонентной терапии «первого шага», отмечалась преимущественно средняя и тяжелая степени СОАС, в группе 1 – 89,7 % исследуемых страдали СОАС 2 и 3 степени, а в группе 2 – 90 % больных.

Обсуждение. В настоящее время наблюдается высокий рост частоты встречаемости коморбидности АД и СОАС. Терапия пациентов с сочетанием этих патологий является серьезной проблемой, так как четких алгоритмов лечения на сегодняшний день не суще-

ствует. Имеются единичные сравнения различных лекарственных средств в маломасштабных исследованиях [9].

Насколько мы можем судить, в нашей работе впервые продемонстрирована сравнительная характеристика эффективности двух вариантов стандартной стартовой двухкомпонентной терапии АД у пациентов с СОАС.

На фоне лечения не было выявлено значимых различий между группами по частоте и характеру жалоб. Несмотря на полученные в некоторых работах данные о том, что назначение АК может ассоциироваться с нарушением сна среди пациентов с АД и СОАС [14, 15], в ходе исследования у пациентов группы 2, которые положительно ответили на комбинацию периндоприла и амлодипина, не было зафиксировано учащение жалоб на качество сна. Также данное наблюдение противоречит идее о том, что высокие дозы АК у больных с СОАС приводят к обязательному появлению признаков аккумуляции жидкости в нижних конечностях, что способствует перемещению жидкости из нижних конечностей во время

сна, приводя к парафарингеальному отеку и ухудшению тяжести СОАС [16]. Возможно, наши наблюдения отличаются от других тем, что при изучении эффективности стратегий медикаментозного антигипертензивного лечения мы учитывали циркадные ритмы АД у пациентов с СОАС. Мы придерживались принципов хронотерапии [17], что переносило пик действия периндоприла на самый уязвимый период – максимальное повышение АД, а также профилакировало потенциально возможное негативное влияние индапамида и амлодипина на состояние пациентов во время сна. Такой подход позволяет использовать в лечении пациентов с СОАС препараты всех изучаемых групп без развития нежелательного влияния на тяжесть СОАС.

Несмотря на положительную динамику в обеих группах, целевых значений АД на фоне терапии «первого шага» удалось достичь только 34,4 % пациентам. Но среди не ответивших на двойную антигипертензивную терапию в группах 1 и 2 пациенты со среднетяжелым и тяжелым СОАС составляли 89,7 и 90 % соответственно. Это позволяет нам предположить, что больным с АГ в сочетании с СОАС 2 и 3 степеней для достижения контроля АД недостаточно назначения стандартной двойной терапии «первого шага» и требуется усиление антигипертензивного лечения.

Однако следует рассмотреть применение стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии для достижения контроля АГ у пациентов с СОАС 1 степени тяжести. По данным анализа жалоб, показателей офисного АД и СМАД эффективность применения двух изучаемых стратегий у ответивших пациентов статистически сопоставима. Однозначных пре-

имуществ одной комбинации над другой не выявлено. При этом в группе 1, где была назначена комбинация периндоприла и индапамида, отмечается статистически значимо большее влияние лечения на показатели ДАД. Мы предполагаем, что это может быть связано с тем, что для пациентов с СОАС наиболее характерны подъемы ДАД [18], а по некоторым данным, терапия диуретиками может приводить к уменьшению индекса апноэ/гипопноэ, непосредственно влияя на тяжесть СОАС и его воздействие на изменение АД [19, 20]. А вот комбинация периндоприла и амлодипина, применяемая в группе 2, статистически значимо снижает ночное САД, что также благоприятно влияет на прогноз коморбидных пациентов [21].

Тем не менее данное исследование имеет небольшую статистическую мощность из-за ограниченного числа больных. Необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования для разработки оптимальных подходов к адекватному контролю АД у данной категории пациентов.

Заключение. Назначение двойной антигипертензивной терапии в качестве «первого шага» лечения АГ не подходит для всех пациентов с сочетанием АГ и СОАС. Следует рассмотреть назначение стартовой двойной антигипертензивной терапии пациентам с СОАС 1 степени.

Эффективность применения двух изучаемых стратегий (периндоприл + индапамид, периндоприл + амлодипин) у ответивших пациентов статистически сопоставима по данным анализа жалоб, показателей офисного АД и СМАД, что позволяет рекомендовать в качестве «первого шага» антигипертензивной терапии любую из представленных комбинаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lombardi Cl., Tobaldini E., Montano N., Losurdo A., Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med. Lav.* 2017; 108 (4): 276–282.
2. Gonzaga C., Bertolami A., Bertolami M., Amodeo C., Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J. Hum. Hypertens.* 2015; 29 (12): 705–712. DOI: 10.1038/jhh.2015.15.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
4. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. 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). *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104.
5. *Rana D., Torrilus C., Ahmad W., Okam N.A., Fatima T., Jahan N.* Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Morbidities: A Review Article. *Cureus*. 2020; 12 (9): 10–42.
 6. *Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S.* Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep. Med.* 2017; 13 (3): 479–504.
 7. *Mysliwiec V.* The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172 (5): 325–336.
 8. *Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В., Горбунова М.В., Мартынов А.И.* Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). *Терапия*. 2018; 1 (19): 4–42.
 9. *Ziegler M.G., Milic M., Sun P.* Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011; 20: 50–55.
 10. *Сукмарова З.Н., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Рогоза А.Н.* Эффективность комплексной медикаментозной и CPAP-терапии у пациентов с артериальной гипертензией 2–3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна. *Системные гипертензии*. 2011; 8 (1): 40–43.
 11. *Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F.* Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (22): 2407–2415.
 12. *Guo J., Sun Y., Xue L.J., Huang Z.Y., Wang Y.S., Zhang L., Zhou G.H., Yuan L.X.* Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016; 20 (3): 965–974.
 13. *James P.A., Oparil S.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311 (5): 507–520.
 14. *Nerbass F.B., Pedrosa R.P., Genta P.R.* Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2011; 29 (6): 1236–1241.
 15. *Ruttanaumpawan P., Nopmaneejumrulers C., Logan A.G.* Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2009; 27 (7): 1439–1445.
 16. *Nerbass F.B., Pedrosa R.P., Genta P.R.* Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2011; 29 (6): 1236–1241.
 17. *Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В.* Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13 (5): 706–715.
 18. *Ke X., Sun Y., Yang R., Liang J., Wu S., Hu C., Wang X.* Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 287.
 19. *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; 32 (3): 673–680.
 20. *Ziegler M.G., Milic M., Lu X.* Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017; 39 (5): 409–415.
 21. *Ke X., Sun Y., Yang R., Liang J., Wu S., Hu C., Wang X.* Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 287–292.

Поступила в редакцию 03.07.2021; принята 13.07.2021.

Авторский коллектив

Котолупова Ольга Викторовна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского,

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: dr.kotolupova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7051-2349>.

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: kryuchkova62@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

Образец цитирования

Котолупова О.В., Крючкова О.Н. Сравнительная эффективность комбинаций антигипертензивных препаратов «первого шага» у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 36–46. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-36-46.

COMPARATIVE EFFICACY OF “FIRST STEP” ANTIHYPERTENSIVE DRUG COMBINATIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

O.V. Kotolupova, O.N. Kryuchkova

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Hypertension in combination with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common comorbid pathology that significantly reduces patients' quality of life and longevity. Blood pressure control in such patients is a serious problem, since there are no clear treatment algorithms due to insufficient evidence base. The objective of the paper is to compare the efficacy and tolerability of the initial two-drug antihypertensive combinations (perindopril / indapamide and perindopril / amlodipine) as "first step" treatment in patients with a hypertension associated with OSAS.

Materials and Methods. Ninety patients with uncontrolled hypertension stages 1–2 and OSAS were divided into 2 groups. Group 1 patients were treated with perindopril (10 mg) and indapamide (2.5 mg), while Group 2 patients received perindopril (10 mg) and amlodipine (10 mg). Before treatment, the authors examined patients' complaints and medical history. All the patients underwent general clinical examination, respiratory sleep polygraphy and ABPM. After 4-week treatment, patients with target BP indicators underwent ABPM. The authors examined their new complaints and analyzed office BP.

Results. During treatment, hypertension control was achieved in 34.4 % of patients. The nonresponders to dual therapy (Groups 1 and 2) were patients with moderate and severe OSAS (89.7 % and 90 %, respectively). When analyzing complaints, office blood pressure, and ABPM indicators in patients of both groups who responded to the two-drug therapy, a statistically comparable treatment efficacy was revealed both with perindopril/indapamide and perindopril/amlodipine combinations ($p < 0.05$).

Conclusion. Dual antihypertensive therapy as a “first step” in blood pressure control is not suitable for all patients with a hypertension and OSAS. Consideration should be given to initiating dual therapy in patients with mild OSAS. When comparing the dynamics of complaints, indicators of office blood pressure and ABPM, it was found that the effectiveness of the two studied strategies in responding patients was statistically comparable.

Key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, OSAS, antihypertensive therapy, blood pressure.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Lombardi Cl., Tobaldini E., Montano N., Losurdo A., Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med. Lav.* 2017; 108 (4): 276–282.
2. Gonzaga C., Bertolami A., Bertolami M., Amodeo C., Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J. Hum. Hypertens.* 2015; 29 (12): 705–712. DOI: 10.1038/jhh.2015.15.

3. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian).
4. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. 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). *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104.
5. Rana D., Torrilus C., Ahmad W., Okam N.A., Fatima T., Jahan N. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Morbidities: A Review Article. *Cureus*. 2020; 12 (9): 10–42.
6. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med*. 2017; 13 (3): 479–504.
7. Mysliwiec V. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. *Ann. Intern. Med*. 2020; 172 (5): 325–336.
8. Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V., Gorbunova M.V., Martynov A.I. Diagnostika i vedenie patsientov s rezistentnoy arterial'noy gipertenziei i obstruktivnym apnoe sna (Klinicheskie rekomendatsii) [Diagnostics and monitoring of patients with resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnoea (Clinical guidelines)]. *Terapiya*. 2018; 1 (19): 4–42 (in Russian).
9. Ziegler M.G., Milic M., Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2011; 20: 50–55.
10. Sukmarova Z.N., Litvin A.Yu., Chazova I.E., Rogoza A.N. Effektivnost' gipertoniei 2–3-y stepeni i tyazheloy stepen'yu sindroma obstruktivnogo apnoe vo vremya sna [Efficacy of combined drug and CPAP therapy in patients with arterial hypertension stages 2-3 and severe obstructive sleep apnea syndrome]. *Sistemnye gipertenzii*. 2011; 8 (1): 40–43 (in Russian).
11. Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (22): 2407–2415.
12. Guo J., Sun Y., Xue L.J., Huang Z.Y., Wang Y.S., Zhang L., Zhou G.H., Yuan L.X. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016; 20 (3): 965–974.
13. James P.A., Oparil S. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311 (5): 507–520.
14. Nerbass F.B., Pedrosa R.P., Genta P.R. Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J. Hypertens*. 2011; 29 (6): 1236–1241.
15. Ruttanaumpawan P., Nopmaneejumrulers C., Logan A.G. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens*. 2009; 27 (7): 1439–1445.
16. Nerbass F.B., Pedrosa R.P., Genta P.R. Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J. Hypertens*. 2011; 29 (6): 1236–1241.
17. Gorbunov V.M., Fedorova E.Yu., Platonova E.V. Khronoterapiya arterial'noy gipertonii: sovremennoe sostoyanie problem [Chronotherapy of arterial hypertension: Current state of the problem]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017; 13 (5): 706–715 (in Russian).
18. Ke X., Sun Y., Yang R., Liang J., Wu S., Hu C., Wang X. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2017; 17 (1): 287.
19. 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; 32 (3): 673–680.
20. Ziegler M.G., Milic M., Lu X. Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy. *Clin. Exp. Hypertens*. 2017; 39 (5): 409–415.
21. Ke X., Sun Y., Yang R., Liang J., Wu S., Hu C., Wang X. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2017; 17 (1): 287–292.

Information about the authors

Kotolupova Ol'ga Viktorovna, Teaching Assistant, Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: dr.kotolupova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7051-2349>.

Kryuchkova Ol'ga Nikolaevna, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: kryuchkova62@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

For citation

Kotolupova O.V., Kryuchkova O.N. Sravnitel'naya effektivnost' kombinatsiy antigipertenzivnykh preparatov «pervogo shaga» u patsientov s sochetaniem arterial'noy gipertenzii i sindroma obstruktivnogo apnoe sna [Comparative efficacy of “first step” antihypertensive drug combinations in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 3: 36–46. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-36-46 (in Russian).