

Преимущества применения антагонистов рецепторов 1-го типа ангиотензина II у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне

Ю.В. Свиричев¹, Н.Э. Звартау¹, Л.С. Коростовцева¹, А.Л. Калинин²,

А.О. Конради¹, Е.В. Шляхто¹

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва, Россия

Свиричев Ю.В. — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова); Звартау Н.Э. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Коростовцева Л.С. — аспирант, научный сотрудник лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Калинин А.Л. — кандидат медицинских наук, руководитель центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА»; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Шляхто Е.В. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702-68-10. E-mail: yusvyut@yandex.ru (Свиричев Юрий Владимирович).

Резюме

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и антагониста рецепторов 1-го типа к ангиотензину II телмисартана у больных артериальной гипертензией (АГ) и синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС). **Материалы и методы.** В рандомизированном контролируемом открытом исследовании приняло участие 60 пациентов с АГ и установленным ранее или впервые диагнозом СОАС, которым не проводилась СРАР-терапия: 48 мужчин и 12 женщин; средний возраст — $56,2 \pm 9,5$ года; длительность АГ — $12,5 \pm 7,4$ года; индекс массы тела — $32,0 \pm 5,9$ кг/м², индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) — $35,4 \pm 24,2$ эпизода в час сна. Больные были разделены на 2 группы по 30 человек в каждой: I группе назначался телмисартан в дозе 40 мг в сутки с возможной титрацией до 80 мг/сутки, II группа получала периндоприл в дозе 4 мг в сутки с титрацией до 8 мг/сутки. Длительность лечения составила 12 недель. **Результаты.** К окончанию исследования целевого уровня артериального давления (АД) удалось добиться у 23 больных в группе телмисартана и у 24 пациентов в группе лечения периндоприлом ($\chi^2 = 1,23$; $p > 0,05$), все больные принимали максимально рекомендованную дозировку препарата 80 мг телмисартана и 8 мг периндоприла соответственно. По степени снижения «офисного» АД и показателей суточного мониторирования АД (СМАД) группы были сопоставимы. Нормализации суточного профиля АД удалось добиться у 17 больных в группе телмисартана и только у 9 пациентов в группе периндоприла ($\chi^2 = 6,21$; $p < 0,05$). Однако в группе телмисартана удалось добиться снижения ИАГ на 19 эпизодов в час сна, в то время как в группе периндоприла происходило увеличение ИАГ на 10,1 эпизода в час сна ($p < 0,01$). **Выводы.** Применение телмисартана у больных АГ с СОАС и сопутствующим ожирением имеет преимущества перед периндоприлом в снижении показателя тяжести СОАС — ИАГ, что приводит к нормализации циркадного ритма АД у этой популяции больных по данным СМАД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ во время сна, суточный профиль артериального давления, индекс апноэ-гипопноэ, антигипертензивная терапия.

The benefits of angiotensin II receptor antagonists I type in hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome

Yu.V. Sviryaev¹, N.E. Zvartau¹, L.S. Korostovtseva¹, A.L. Kalinkin²,
A.O. Konradi¹, E.V. Shlyakhto¹

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

² Federal Research and Clinical Centre of Specialized Medical Care
and Medical Technologies FMBA, Moscow, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702-68-10. E-mail: yusvyr@yandex.ru (Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Hypertension at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To assess efficiency of angiotensin II converting enzyme inhibitor Perindopril versus angiotensin II receptor blocker Telmisartan in hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Design and methods.** Sixty hypertensive patients with OSAS (non-CPAP-users) were enrolled in a randomized controlled open study: 48 males and 12 females; mean age — $56,2 \pm 9,5$ years; hypertension duration — $12,5 \pm 7,4$ years; body mass index — $32,0 \pm 5,9$ kg/m², apnea-hypopnea index (AHI) — $35,4 \pm 24,2$ episodes per hour of sleep. All patients were divided into 2 groups: patients (n = 30) from the 1st group got Telmisartan 40 mg daily (titrated up to 80 mg daily if necessary), and Perindopril 4 mg daily (titrated up to 8 mg daily) was prescribed to 2nd group (n = 30). The treatment lasted for 12 weeks. **Results.** Twenty three patients in Telmisartan group and 24 patients in Perindopril group achieved goal blood pressure ($< 140/90$ mmHg) ($\chi^2 = 1,23$; $p > 0,05$), all patients got maximal doses of medications. The reduction of office and 24-hour blood pressure was comparable in both groups. Circadian blood pressure profile was normalized in 17 patients from Telmisartan group and in 9 patients from Perindopril group ($\chi^2 = 6,21$; $p < 0,05$). At the same time AHI decreased by 19 episodes per hour of sleep in Telmisartan group, while it increased by 10,1 episodes per hour of sleep in Perindopril group ($p < 0,01$). **Conclusion.** Telmisartan treatment is beneficial in hypertensive obese patients with OSAS compared to Perindopril due to the reduction of OSAS severity (assessed by AHI) leading to the normalization of circadian blood pressure profile.

Key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, circadian blood pressure profile, apnea-hypopnea index, antihypertensive therapy.

Статья поступила в редакцию: 15.04.13. и принята к печати: 25.04.13.

Введение

В течение последних лет проблема нарушений дыхания во время сна (НДС) стала все больше привлекать внимание специалистов в области артериальной гипертензии (АГ). Частое сочетание АГ с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС) [1, 2], повышение риска развития АГ у больных СОАС [3], а также установленная связь с резистентностью к антигипертензивной терапии [4, 5] у больных АГ и НДС привели к формированию представления об этом синдроме как о факторе, усугубляющем течение АГ, а также как о причине вторичной АГ. Среди существующих методов лечения СОАС наиболее эффективным является СРАР-терапия (от английского continuous positive airway pressure, лечение путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях на вдохе), но ее применение ограничено у ряда пациентов из-за непереносимости, высокой стоимости аппаратуры, и большинству

пациентов с СОАС все равно требуется назначение антигипертензивных препаратов [6, 7]. Поэтому поиск препаратов, позволяющих эффективно снижать артериальное давление (АД), является одним из приоритетов в терапии пациентов с АГ и СОАС.

Среди исследований в этой области можно привести работу Н. Kraicz и соавторов (2000), в которой проводилась сравнительная оценка наиболее часто используемых антигипертензивных препаратов — атенолола, эналаприла, амлодипина, гидрохлортиазида и лозартана [8]. Целями этого исследования являлась оценка антигипертензивной эффективности монотерапии и/или их комбинации у больных АГ и СОАС. Оцениваемыми параметрами эффективности являлись динамика средних показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) по результатам суточного мониторирования АД (СМАД), а также динамика индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) по дан-

ным полисомнографии. Результаты исследования, продолжавшегося 6 недель, продемонстрировали более высокую эффективность ателолола в суточной дозе 50 мг в снижении среднего САД и ДАД в ночное время по сравнению с четырьмя другими препаратами.

Еще одним классом антигипертензивных препаратов, который потенциально может иметь преимущества у пациентов с апноэ, являются антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АРА). В последние десятилетия появились данные о том, что ангиотензин II тесно связан с процессами, происходящими во время и после ишемии головного мозга. В головном мозге экспрессированы оба типа рецепторов к ангиотензину II — АТ1 и АТ2. У взрослого человека в большинстве областей мозга экспрессированы преимущественно рецепторы 1-го типа, через которые и осуществляются известные центральные эффекты ангиотензина II на уровень АД и водно-солевой обмен [9, 10].

В связи с вышесказанным **целью настоящего исследования** явилась сравнительная оценка эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла (Престариум, Лабораториз Сервье, Франция) и АРА телмисартана (Микардис, Берингер Ингельхайм, Австрия).

Материалы и методы

В рандомизированное контролируемое открытое исследование включались мужчины и женщины старше 18 лет с установленным диагнозом АГ не менее, чем за один год до включения в исследование, установленным ранее или впервые диагнозом

СОАС, у которых уровень АД составил для ДАД ≥ 90 и < 110 мм рт. ст., а для САД ≥ 140 и < 180 мм рт. ст. В исследование не включались пациенты с тяжелой АГ, с вторичной АГ, с указанием в анамнезе на острое нарушение мозгового кровообращения; ишемическую болезнь сердца (ИБС); нарушения ритма, требующие приема антиаритмических препаратов; хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса; с непереносимостью ИАПФ или АРА; с выраженными нарушениями периферического кровообращения; с наличием серьезных сопутствующих заболеваний; с вероятностью несоблюдения расписания визитов по любой причине; с вероятностью угрозы здоровью (заранее известная невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и так далее); в период беременности или кормления грудью; с сахарным диабетом; с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Пациенты, получающие СРАР-терапию, также в исследование не включались.

Длительность лечения составила 12 недель. Схема визитов представлена в таблице 1.

Всего предусматривалось проведение 4 визитов: на визите В-1 (скрининг) после ознакомления больного с целями и задачами исследования, проводилась оценка соответствия критериям включения/исключения и подписание информированного согласия. При необходимости на 5 дней пациенту отменялась антигипертензивная терапия («период отмыва») (если требовалась постепенная отмена терапии, то «период отмыва» увеличивался до 10–14 дней). На визите В0 проводилась рандомизация методом конвертов в одну из групп терапии — I груп-

Таблица 1

СХЕМА ВИЗИТОВ И ИССЛЕДОВАНИЙ

Визиты	Визит -1	Визит 0	Визит 1	Визит 2
Сроки	-1-я неделя	0-я неделя лечения	4-я неделя лечения	12-я неделя лечения
Оценка соответствия критериям включения/исключения	X	X		
Физикальное обследование	X	X	X	X
Измерение массы тела и роста		X		
Измерение АД и ЧСС	X	X	X	X
СМАД		X		X
Полисомнографическое исследование		X		X
Контроль приверженности к лечению			X	X
Мониторинг нежелательных явлений			X	X
Выдача препарата		X	X	

Примечание: АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

пе назначался телмисартан в дозе 40 мг в сутки. II группа получала периндоприл в дозе 4 мг в сутки. Если на визите скрининга участник, подписавший информированное согласие, не принимал антигипертензивную терапию, то визит В-1 и рандомизации мог совпадать. На следующем визите В1 (28 ± 5 дней) оценивалась общая переносимость препарата, фиксировались возможные побочные явления, проверялось соблюдение пациентом режима приема препарата, проводилось измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). При необходимости доза препарата увеличивалась: телмисартана до 80 мг и периндоприла до 8 мг в сутки. Критериями для повышения дозы являлось отсутствие снижения АД до «целевого уровня» (140/90 мм рт. ст.). На визите В2 (12 недель) оценивалась общая переносимость препарата, возможные побочные явления, соблюдение пациентом режима приема препарата, АД и ЧСС.

Измерение АД производилось с точностью до 2 мм рт. ст. в положении сидя, после 5 минут отдыха, трехкратно с интервалом в 2–3 минуты. В дальнейшем регистрировалось среднее из трех измерений для САД и ДАД. СМАД и полисомнографическое исследование проводились исходно и по окончании лечения. СМАД проводилось с помощью портативного прибора «SpaceLabs 90207» («SpaceLabs Medical», США) в соответствии с рекомендациями IV Международной конференции по амбулаторному мониторингованию АД [11], а также с «Методическими рекомендациями 96/234», утвержденными МЗ РФ 06.12.1996 [12]. Полисомнографическое исследование проводилось при помощи портативной диагностической системы (ПДС) Эмблетта (Embletta pds., Natus, США) — цифрового портативного аппарата для записи сигналов при проведении диагностики нарушений дыхания во сне. В Эмблетте ПДС имеется 9 каналов, и с помощью этого устройства можно регистрировать сигналы в течение запрограммированного времени. Для диагностики СОАС использовались внешние и внутренние датчики. Внешние датчики предназначены для регистрации грудных и брюшных дыхательных движений, ротового потока воздуха, вибраций, связанных с храпом, и пульсоксиметрических данных. Внутренние датчики регистрируют давление воздуха и положение тела. Также в системе имеется встроенный актиграф (датчик движения). Исследование проводилось в течение 8–10 часов. На следующий день проводился анализ результатов при помощи программы «Somnologica for Embletta» в автоматическом режиме и при просмотре записи исследования специалистом. При этом оценивалось наличие эпизодов апноэ — прекращения дыхания в

течение 10 секунд и более, гипопноэ — уменьшение ороназального потока и/или торакоабдоминальных движений не менее чем на 50 %, сопровождающихся снижением насыщения крови кислородом не менее чем на 4 %, при сохраненных движениях дыхательной мускулатуры. В дальнейшем рассчитывался ИАГ — сумма событий гипопноэ и апноэ, регистрируемых за один час сна. По современным представлениям диагноз обструктивного апноэ/гипопноэ устанавливается при значениях ИАГ более 5 эпизодов в час сна. При этом чем выше значение этого индекса, тем тяжелее заболевание: ИАГ менее 5 эпизодов в час соответствует норме, ИАГ от 5 до 14,9 эпизода в час — легкой степени, ИАГ 15–29,9 эпизода в час — средней степени, ИАГ более 30 эпизодов в час — тяжелой степени синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999) [13].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS (версия 16.0). Количественные переменные представлены как средние со стандартными отклонениями, категориальные переменные представлены в виде частоты выявления и/или в виде долей в процентах. Для категориальных переменных сравнение групп проводилось с использованием частотного анализа (хи-квадрат χ^2 и точный тест Фишера), для сравнения количественных переменных применялся критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$, во всех тестах учитывалось значение p для двустороннего критерия.

Результаты

В исследовании приняло участие 60 пациентов с АГ и СОАС, из них 48 мужчин и 12 женщин, средний возраст — $56,2 \pm 9,5$ года. Длительность АГ составила $12,5 \pm 7,4$ года. Индекс массы тела (ИМТ) составил $32,0 \pm 5,9$ кг/м², ИАГ — $35,4 \pm 24,2$ эпизода в час сна. После рандомизации методом «конвертов» были сформированы две группы лечения, по 30 больных в каждой, одной группе больных был рекомендован к приему телмисартан в стартовой дозе 40 мг с последующей титрацией до 80 мг в сутки. Вторая группа пациентов получала периндоприл в стартовой дозе 4 мг и титрацией в дальнейшем до 8 мг в сутки. Препараты рекомендовано было принимать в одно и то же время, однократно в сутки. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, ИАГ, длительности АГ и уровню «офисного» АД на момент включения в исследование (табл. 2).

Завершило исследование в соответствии с протоколом 28 больных в группе лечения телмисартаном и 26 в группе лечения периндоприлом. В группе телмисартана были исключены два

пациента: причинами явились 1 случай аллергической реакции в виде крапивницы, регрессировавшей сразу после отмены препарата, при этом назначения десенсибилизирующей терапии не потребовалось, и невозможность завершить обязательные процедуры протокола в связи с частыми командировками у одного пациента. В группе периндоприла у 3 больных развились аллергические реакции, из них у 2 сухой кашель, а у 1 больного развился ангионевротический отек легкой степени выраженности, и 1 пациент к моменту завершения исследования также не смог выполнить процедуры протокола, так как был вынужден уехать по личным причинам.

К окончанию исследования целевого уровня АД удалось добиться у 23 больных в группе телмисартана и у 24 пациентов в группе лечения периндоприлом ($\chi^2 = 1,23$; $p > 0,05$), все больные принимали максимально рекомендованную дозировку препарата 80 мг телмисартана и 8 мг периндоприла соответственно. На промежуточном визите увеличения дозы телмисартана потребовалось у 17 (61 %) больных, и у 15 (58 %) пациентов потребовалось увеличение дозы периндоприла ($\chi^2 = 0,21$; $p > 0,05$). В то же время дополнительный визит с увеличением дозы препаратов потребовался у 6 больных в группе телмисартана и у 9 пациентов в группе периндоприла ($\chi^2 = 1,17$; $p > 0,05$).

Динамика уровня АД при «офисных» измерениях к заключительному визиту представлена на рисунке 1, где отчетливо прослеживается снижение АД в обеих группах. Таким образом, по степени снижения АД при «офисных» измерениях преиму-

ществ лечения телмисартаном или периндоприлом выявлено не было.

СМАД, выполненное в двух группах, выявило отсутствие снижения АД в ночное время у 20 и 19 больных в группе телмисартана и периндоприла соответственно. К окончанию исследования нормализации индекса ночного снижения АД удалось добиться у 17 больных в группе телмисартана и только у 9 пациентов в группе периндоприла ($\chi^2 = 6,21$; $p < 0,05$).

Сравнительный анализ параметров СМАД показал сопоставимую динамику показателей мониторинга АД в группах при лечении периндоприлом и телмисартаном (табл. 3).

В то же время динамика показателей тяжести СОАС, ИАГ во сне в ходе исследования продемонстрировала преимущества телмисартана перед периндоприлом (рис. 2). В группе телмисартана удалось добиться снижения ИАГ на 19 эпизодов в час сна, а в группе периндоприла, напротив, происходило увеличение ИАГ на 10,1 эпизода в час сна ($p < 0,01$).

Таким образом, применение телмисартана у больных АГ с СОАС и сопутствующим ожирением имеет преимущества перед периндоприлом в снижении показателя тяжести СОАС — ИАГ, что приводит к нормализации циркадианного ритма АД у этой популяции больных по данным СМАД.

Обсуждение

Если выбор препаратов с симпатолитическим действием для изучения сравнительной эффективности у больных АГ с СОАС и сопутствующим

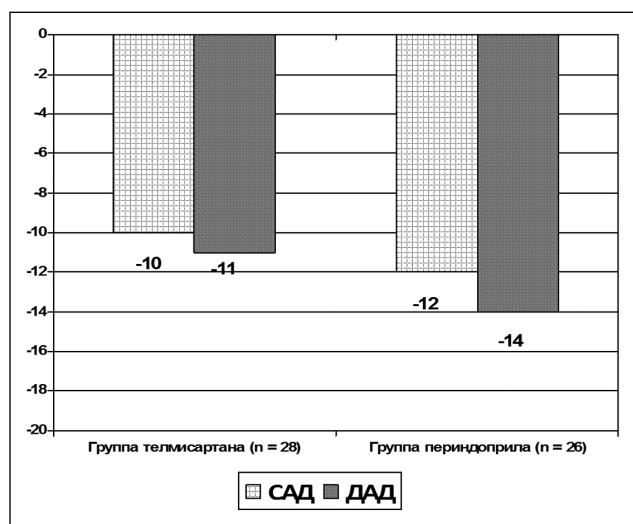
Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ЛЕЧЕНИЯ

Показатель	Группа больных, получавших телмисартан	Группа больных, получавших периндоприл	Уровень значимости
Пол (мужчины/женщины), n	25/5	23/7	$\chi^2 = 0,42$; $p > 0,05$
Возраст, годы	$52,8 \pm 10,8$	$54,9 \pm 8,6$	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ²	$31,3 \pm 5,1$	$33,1 \pm 6,5$	$p > 0,05$
Окружность талии, см			
мужчины	$117,2 \pm 12,1$	$118,2 \pm 11,3$	$p > 0,05$
женщины	$99,3 \pm 10,3$	$100,1 \pm 11,4$	$p > 0,05$
Окружность шеи, см	$42,4 \pm 5,1$	$43,1 \pm 4,9$	$p > 0,05$
САД, мм рт. ст.	$148,2 \pm 10,1$	$151,3 \pm 11,3$	$p > 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$97,5 \pm 6,9$	$99,2 \pm 7,1$	$p > 0,05$
Длительность АГ, годы	$12,6 \pm 5,2$	$10,9 \pm 6,2$	$p > 0,05$
ИАГ, эпизоды в час сна	$37,7 \pm 28,6$	$31,6 \pm 21,3$	$p > 0,05$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ.

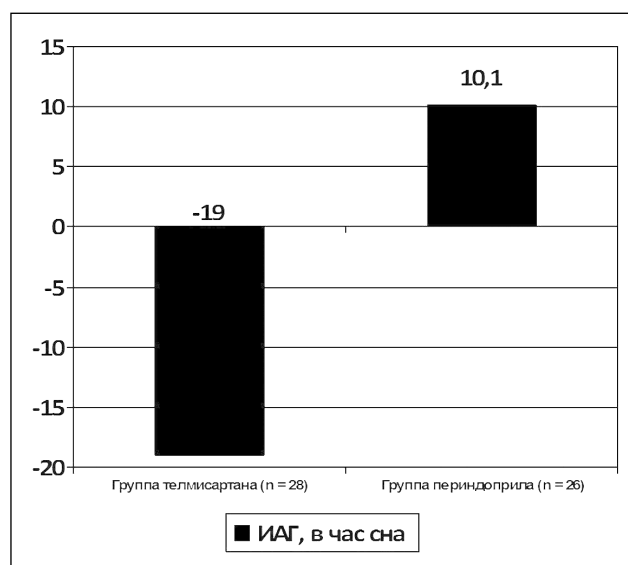
Рисунок 1. Эффективность проводимой антигипертензивной терапии в группах по данным офисных измерений артериального давления



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

ожирением (что было показано ранее [14]) обусловлен патогенетически, то выбор препаратов, блокирующих эффекты активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для сравнительной оценки эффективности был сделан на основании теоретических заключений и некоторых практиче-

Рисунок 2. Динамика индекса апноэ-гипопноэ в ходе исследования в группах лечения



Примечание: ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ.

ских исследований. Так, в лечении АГ считается перспективным подход с использованием АРА [15], тем более что ангиотензину II в последние годы отводится важнейшая роль в регуляции мозгового кровообращения и в адаптации центральной нервной системы к ишемии. Такой подход обусловлен

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ И ТЕЛМИСАРТАНОМ

	Группа лечения телмисартаном (n = 28)		Группа лечения периндоприлом (n = 26)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднее САД за сутки, мм рт. ст.	139,4 ± 9,6	126,3 ± 7,4***	140,0 ± 7,3	128,1 ± 6,9***
Среднее САД за день, мм рт. ст.	142,5 ± 6,3	130,0 ± 7,9***	146,4 ± 7,1	132,7 ± 5,7***
Среднее САД за ночь, мм рт. ст.	137,3 ± 6,0	125,1 ± 5,3***	138,2 ± 6,9	126,4 ± 5,2**
Среднее ДАД за сутки, мм рт. ст.	94,3 ± 5,4	82,0 ± 4,2***	93,9 ± 5,9	80,7 ± 4,9***
Среднее ДАД за день, мм рт. ст.	96,5 ± 6,3	83,9 ± 7,1**	95,3 ± 5,5	82,9 ± 5,3***
Среднее ДАД за ночь, мм рт. ст.	9,0 ± 6,1	79,1 ± 5,2***	91,8 ± 6,1	78,6 ± 5,1***
% превышения САД за сутки	24,3 ± 6,7	14,2 ± 4,2***	23,6 ± 3,9	14,0 ± 4,1**
% превышения САД за день	23,2 ± 4,8	13,1 ± 5,0**	23,4 ± 4,9	13,1 ± 3,9***
% превышения САД за ночь	25,7 ± 7,3	17,3 ± 6,2***	24,9 ± 5,8	16,9 ± 7,1**
% превышения ДАД за сутки	20,4 ± 4,9	15,3 ± 5,1*	22,4 ± 5,4	14,8 ± 5,3**
% превышения ДАД за день	21,5 ± 5,2	16,0 ± 6,3*	23,6 ± 6,0	15,4 ± 6,1***
% превышения ДАД за ночь	19,8 ± 3,8	14,3 ± 5,2*	20,3 ± 4,3	14,2 ± 5,1**
Индекс времени САД за сутки, %	22,7 ± 5,5	15,2 ± 5,2**	24,5 ± 5,9	15,0 ± 5,3***
Индекс времени САД за день, %	24,6 ± 6,8	14,1 ± 5,3*	25,4 ± 6,9	14,0 ± 5,1*
Индекс времени САД за ночь, %	20,4 ± 4,3	16,9 ± 5,1*	23,9 ± 6,8	14,2 ± 6,2*
Индекс времени ДАД за сутки, %	20,4 ± 4,9	15,3 ± 5,1*	24,7 ± 5,7	14,9 ± 5,2*
Индекс времени ДАД за день, %	21,5 ± 5,2	16,0 ± 6,3*	25,4 ± 5,1	15,3 ± 5,3*
Индекс времени ДАД за ночь, %	19,8 ± 3,8	14,3 ± 5,2*	23,1 ± 6,2	14,0 ± 4,1*

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

повышением плотности рецепторов 2-го типа ангиотензина II в перинфарктной зоне головного мозга взрослых людей после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения [16] и в головном мозге эмбрионов [17]. В связи с этим препараты, приводящие к нарастанию концентрации ангиотензина II, способствуют нейропротекции и повышению устойчивости мозговой ткани к ишемическому воздействию, а следовательно, и к гипоксии [18, 19], тогда как препараты, способствующие снижению концентрации этого пептида (ИАПФ и бета-блокаторы), существенно менее эффективны в предотвращении инсультов.

По результатам настоящего исследования, количество пациентов, достигших целевого уровня АД, и степень снижения АД как по результатам «офисного» измерения АД, так и по данным СМАД были сопоставимыми в группах больных, получавших телмисартан и периндоприл. Аналогичные результаты были получены при сравнительной оценке эффективности кандесартана и лизиноприла в исследовании К. Eguchi и соавторов (2003), однако в группе пациентов, принимавших кандесартан, отмечен лучший контроль утреннего подъема АД [20]. Такие же результаты по влиянию на скорость утреннего подъема были получены в исследовании PRISMA (Prospective Randomized Investigation of the Safety and Efficacy of Micardis versus Ramipril Using ABPM), в котором сравнивался телмисартан и рамиприл [21]. Недавно завершившееся исследование ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) не продемонстрировало ожидаемого преимущества телмисартана перед рамиприлом по влиянию на конечные точки, однако прием телмисартана в сравнении с рамиприлом приводил к большему снижению АД и меньшему количеству побочных эффектов (кашлю, ангионевротическому отеку) [22]. В то же время результаты нашего исследования показали, что нормализация суточного профиля, по данным СМАД, чаще определялась у больных, принимавших телмисартан. Такое же действие телмисартана было продемонстрировано в исследовании Y. Lacombe и соавторов (1998), в котором телмисартан лучше, чем амлодипин, снижал ДАД в ночное время по результатам СМАД. Схожие результаты по влиянию телмисартана в сравнении с рамиприлом на ночное САД и ДАД были продемонстрированы в уже упоминавшемся исследовании В. Williams и соавторов (2009). Авторы объясняют полученные результаты более пролонгированным действием телмисартана, период полураспада которого составляет 24 часа. Положительное влияние телмисартана на показатели тяжести НДС, получен-

ное в нашем исследовании, может также объяснять и его нормализующее действие на степень ночного снижения АД. С другой стороны, нейтральное и/или негативное влияние периндоприла на ИАГ может быть объяснено наличием брадикининопосредованных эффектов приема ИАПФ. О негативном воздействии ИАПФ на параметры тяжести СОАС сообщалось в исследовании А. Cicolin и соавторов (2006). Кроме негативного влияния на ИАГ, прием эналаприла оказывал отрицательное воздействие на количество выдыхаемого NO, являющегося признаком воспаления верхних дыхательных путей у больных АГ [23]. Наконец, проведенный анализ Reboldi G. и соавторов (2008) убедительно продемонстрировал преимущества АРА перед ИАПФ в снижении частоты развития инсульта [24].

Выводы

Таким образом, использование АРА телмисартана сопровождается эффективным контролем АД и приводит к нормализации циркадианного ритма АД у пациентов с СОАС и ожирением, в том числе за счет снижения показателя тяжести синдрома апноэ — ИАГ.

Благодарность

Авторы выражают благодарность компании «Берингер Ингельхайм» за помощь в проведении данного исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Bonsignore M.R., Marrone O., Insalaco G., Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms // *Eur. Respir. J.* — 1994. — Vol. 7, № 4. — P. 786–805.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42, № 6. — P. 1206–1252.
3. Robinson G.V., Smith D.M., Langford B.A., Davies R.J., Stradling J.R. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27, № 6. — P. 1229–1235.
4. Barbe F., Mayoralas L.R., Duran J. et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 134, № 11. — P. 1015–1023.
5. Monasterio C., Vidal S., Duran J. et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164, № 6. — P. 939–943.

6. Barnes M., Houston D., Worsnop C.J. et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165, № 6. — P. 773–780.
7. Campos-Rodriguez F., Grilo-Reina A., Perez-Ronchel J. et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial // *Chest.* — 2006. — Vol. 129, № 6. — P. 1459–1467.
8. Kraiczi H., Hedner J., Peker Y., Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161, № 5. — P. 1423–1428.
9. Culman J., Baulmann J., Blume A., Unger T. The renin-angiotensin system in the brain: an update // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2001. — Vol. 2, № 2. — P. 96–102.
10. De Gasparo M., Catt K.J., Inagami T., Wright J.W., Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors // *Pharmacol. Rev.* — 2000. — Vol. 52, № 3. — P. 415–472.
11. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Amery A. A consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. The Fourth International Consensus Conference on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 26, № 6, Pt. 1. — P. 912–918.
12. Горбунов В.М. Значение исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных с артериальной гипертензией // *Кардиология.* — 1997. — № 1. — С. 66–69. / Gorbunov V.M. The role of studying blood pressure variability in hypertensive patients // *Cardiology [Kardiologija].* — 1997. — № 1. — P. 66–69 [Russian].
13. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep related disorders in adults: recommendations for syndrome. Definition and measurement techniques in clinical research // *Sleep.* — 1999. — Vol. 22, № 5. — P. 667–689.
14. Свиричев Ю.В., Киталаева К.Т., Коростовцева Л.С. и др. Лечение артериальной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне — рилменидин против бисопролола // *Артериальная гипертензия.* — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 280–286. / Sviryach Yu.V., Kitaleeva K.T., Korostovtseva L.S. et al. Treatment of arterial hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome: Rilmenidine versus Bisoprolol // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2007. — Vol. 13, № 4. — P. 280–286 [Russian].
15. Конради А.О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления // *Артериальная гипертензия.* — 2012. — Т. 18, № 6. — С. 577–583. / Konradi A.O. Interrelation between sympathetic and renin-angiotensin systems: Role in arterial hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2012. — Vol. 18, № 6. — P. 577–583 [Russian].
16. Li J., Culman J., Hörtnagl H. et al. Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19, № 6. — P. 617–619.
17. Millan M., Jacobowitz D., Aguilera G., Catt K. Differential distribution of AT1 and AT2 angiotensin II receptor subtypes in the rat brain during development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1991. — Vol. 88, № 24. — P. 11440–11444.
18. Ito T., Yamakawa H., Bregonzio C., Terron J. A., Falconeri A., Saavedra J. M. Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT1 antagonist // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33, № 9. — P. 2297–2303.
19. Groth W., Blume A., Gohlke P., Unger T., Culman J. Chronic pretreatment with candesartan improves recovery from focal cerebral ischaemia in rats // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 11. — P. 2175–2182.
20. Eguchi K., Kario K., Shimada K. Comparison of candesartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 92, № 5. — P. 621–624.
21. Williams B., Gosse P., Lowe L., Harper R.; PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I) // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24, № 1. — P. 193–200.
22. Verdecchia P., Sleight P., Mancia G. et al.; ONTARGET/TRANSCEND. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global end point trial and the telmisartan randomized assessment study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease // *Circulation.* — 2009. — Vol. 120, № 14. — P. 1380–1389.
23. Lacourcière Y., Lenis J., Orchard R. et al. A comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine // *Blood Press. Monit.* — 1998. — Vol. 3, № 5. — P. 295–302.
24. Williams B., Lacourcière Y., Schumacher H., Gosse P., Neutel J.M. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials // *J. Hum. Hypertens.* — 2009. — Vol. 23, № 9. — P. 610–619.
25. Cicolin A., Mangiardi L., Mutani R., Bucca C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea // *Mayo Clin. Proc.* — 2006. — Vol. 81, № 1. — P. 53–55.
26. Sumino H., Nakamura T., Kanda T. et al. Effect of enalapril on exhaled nitric oxide in normotensive and hypertensive subjects // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36, № 6. — P. 934–940.
27. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C., Gentile G., Mancia G., Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 7. — P. 1282–1289.