

Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: современное разногласье в оценке эффективности влияния СРАР-терапии на патогенетические механизмы и сердечно-сосудистые заболевания

М.В.Агальцов¹, Л.С.Коростовцева² ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Нарушение дыхания во сне, в частности, обструктивное апноэ сна (ОАС), является широко распространенным заболеванием в общей популяции экономически развитых стран. В последние десятилетия ведущим методом лечения клинически значимых форм апноэ хорошо зарекомендовал себя метод неинвазивной вентиляции легких с созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* — СРАР) в качестве терапии первой линии. **Целью** работы явился обзор доказательной базы воздействия СРАР-терапии на различные звенья патогенеза ОАС (симпатическая активность во сне, процессы сосудистого воспаления, эндотелиальная функция, процессы оксидативного стресса и коагуляции крови) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — артериальную гипертензию (АГ), сердечные аритмии, сердечную недостаточность (СН), легочную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и комбинированные сердечно-сосудистые исходы, в т. ч. смертность. **Методы.** По данным когортных наблюдательных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, в которых рассматривалось влияние СРАР-терапии на патофизиологические звенья ОАС и ассоциированные ССЗ, проанализированы существующие в настоящий момент рекомендации и регламентирующие документы, касающиеся ведения пациентов с ССЗ и ОАС. Поиск проводился по базам данных *Scopus*, *Pubmed*, *Google Scholar*, РИНЦ. **Результаты.** Несмотря на недолговременное использование СРАР-терапии в клинической практике, накоплено достаточно доказательств относительно положительного эффекта воздействия СРАР-терапии на некоторые звенья патогенеза (симпатическую активацию, в определенной мере — сосудистое воспаление и эндотелиальную дисфункцию) и ССЗ (АГ, в частности, ее резистентную форму, а также пароксизмальные формы фибрилляции предсердий). При изучении остальных форм ССЗ и патогенетических звеньев, связанных с ОАС, по данным, как правило, наблюдательных исследований продемонстрированы хорошие результаты лечения, однако данных РКИ либо недостаточно, либо они неоднозначны, часто при небольшом числе участников, поэтому на настоящий момент убедительных доказательств преимуществ этого вида лечения не получено. **Заключение.** В настоящее время по результатам многих исследований подчеркивается, что при проведении РКИ основным барьером для получения приемлемых доказательств эффективности СРАР-терапии, связанных со снижением риска ряда ССЗ, особенно при плохой приверженности терапии из-за отсутствия дневной сонливости, является требуемый уровень приверженности СРАР-терапии — регулярное использование ≥ 4 ч за ночь.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, СРАР-терапия, симпатическая активация во сне, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистая смертность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки при подготовке статьи.

Для цитирования: Агальцов М.В., Коростовцева Л.С. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: современное разногласье в оценке эффективности влияния СРАР-терапии на патогенетические механизмы и сердечно-сосудистые заболевания. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 799–807. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-799-807

Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: modern discordance in assessing the effectiveness of CPAP-therapy against the pathogenetic mechanisms and cardiovascular diseases

Mikhail V. Agaltsov¹, Lyudmila S. Korostovtseva² ✉

¹ Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Petroverigskiy per. 10, build. 3, Moscow, 101990, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Akkuratova ul. 2, Saint-Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Sleep-disordered breathing (and obstructive sleep apnea, OSA) is a common pathology in the general population in economically developed countries. In the last decades, CPAP therapy (continuous positive airway pressure) became the first-choice treatment option in clinically relevant

OSA. Objective. The review summarized available evidence about the effects of CPAP-therapy on the main pathogenetic pathways of OSA (sleep-related sympathetic activity, vascular inflammation, endothelial dysfunction, oxidative stress, and blood coagulation) and cardiovascular diseases (CVDs — hypertension, cardiac arrhythmias, heart failure, pulmonary hypertension, coronary heart disease, and combined cardiovascular outcomes, including cardiovascular mortality). **Methods.** We analyzed the data of the randomized observational cohort clinical trials and meta-analyses, which assessed the effects of CPAP-therapy on the pathophysiological mechanisms of OSA and the associated CVDs. We also analyzed current guidelines on the management of patients with CVDs and OAS. We searched the following databases: Scopus, Pubmed, Google Scholar, Russian Scientific Citation Index. **Results.** Despite the rather recent implementation of this method, the accumulated evidence shows its favorable impact on OSA pathogenesis (on sympathetic activity and, to some extent, on vascular inflammation and endothelial dysfunction) and CVDs (hypertension, in particular, resistant hypertension, and paroxysmal atrial fibrillation). The observational studies also demonstrate favorable outcomes regarding other CVDs. However, the data of the randomized clinical trials are limited or controversial, the samples are rather small, which leads to inconsistent conclusions. **Conclusion.** Currently, most of the researchers emphasize that the required CPAP-adherence level (regular use for at least 4 h nightly) is the main barrier to getting the high-level evidence of CPAP efficiency with regard to the cardiovascular risk. This factor becomes the biggest limitation in patients who are characterized by the low compliance because they are not prone to daytime sleepiness.

Key words: obstructive sleep apnea, CPAP-therapy, sleep-related sympathetic activity, endothelial dysfunction, oxidative stress, cardiovascular morbidity and mortality.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to this publication.

Funding. The authors declare no financial support.

For citation: Agaltsov M.V., Korostovtseva L.S. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: modern discordance in assessing the effectiveness of CPAP-therapy against the pathogenetic mechanisms and cardiovascular diseases. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 799–807 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-799-807

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является распространенным состоянием, выявляемым в общей популяции у 23,4 % женщин и 49,7 % мужчин согласно исследованию *HypnoLaus Cohort* [1]. Клинические проявления (повышенная дневная сонливость, определяемая по Эпвортской шкале сонливости (*Epworth Sleepiness Scale* — ESS)), сочетавшиеся с объективными проявлениями болезни, регистрировались у 12,5 % у мужчин и 5,9 % женщин. Представленность ОАС в когортах пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) оказалась еще выше [2]. Этому способствует целая цепочка взаимосвязанных патологических явлений, вызываемых ночными остановками дыхания. Фрагментация сна, колебания внутригрудного давления и интермиттирующая гипоксемия могут вызвать каскад патологических реакций — повышение симпатической активности, активизацию окислительного стресса и сосудистого воспаления с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, артериальной ригидности, что, в свою очередь, может способствовать развитию ССЗ.

Подразумевается, что при эффективном лечении апноэ эти реакции должны нейтрализоваться, а сердечно-сосудистые риски — понизиться. В настоящее время методом лечения первой линии ОАС средней и тяжелой степени является неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*Continuous Positive Airway Pressure* — CPAP) [3]. При использовании указанного метода нормализуется дыхание в ночное время, улучшается качество ночного сна и качество жизни в целом, снижается дневная сонливость. Однако достижение приверженности пациентов CPAP-терапии является сложной задачей.

Целью работы явился обзор доказательной базы воздействия CPAP-терапии на механизмы развития и основные формы сердечно-сосудистой патологии, а также роль и место CPAP-терапии в международных и национальных рекомендациях по профилактике и лечению ССЗ. При этом изучены результаты когортных наблюдательных рандомизированных кли-

нических исследований (РКИ), а также метаанализов, по данным которых рассматривалось влияние CPAP-терапии на патофизиологические звенья ОАС и ассоциированные с ним ССЗ. Также проанализированы существующие на данный момент рекомендации и регламентирующие документы, касающиеся ведения пациентов с ССЗ и ОАС. Поиск исследования велся по базам данных *Scopus*, *Pubmed*, *Google Scholar*, РИНЦ.

Симпатическая активация

По результатам наблюдательных исследований сделано предположение, что при эффективной CPAP-терапии у пациентов с ОАС может понизиться симпатическая активность не только во время сна, но и в дневное время, особенно при сочетании ОАС и артериальной гипертензией (АГ) [4]. Так, по данным работы [5] по оценке функций ствола мозга с помощью магнитно-резонансной томографии обнаружено значительное повышение мышечной симпатической нервной активности у пациентов с ОАС, которая снижалась после начала CPAP. Этот эффект обусловлен восстановлением областей ствола мозга, связанных с мышечной симпатической нервной активностью, что свидетельствует о влиянии CPAP-терапии на структуры мозга, ответственные за симпатическую регуляцию.

По данным метаанализа РКИ [6] показано положительное влияние CPAP-терапии на избыточную симпатическую активацию. Отмечается, что даже короткий 10-дневный курс CPAP-терапии связан со значительным снижением уровня катехоламинов в дневное время [7]. Такой ответ на лечение наблюдался только у пациентов с тяжелой формой ОАС. В то же время по некоторым данным значительных различий в отношении уровней адреналина и норэпинефрина при 3-месячном лечении пациентов с апноэ, рандомизированных в группу CPAP-терапии, не показано [8].

Среди прочих РКИ заслуживает внимания исследование *A. Noda et al.* (2007), по данным которого

рассматривалось воздействие СРАР-терапии на чувствительность к барорефлексу при умеренном и тяжелом ОАС. Продemonстрировано ее значительное улучшение при СРАР-терапии, в отличие от такового у лиц контрольной группы [9].

По результатам одного из последних исследований *E. Thunström et al.* (2016) изучен лечебный эффект антагониста рецептора ангиотензина II лозартана и СРАР-терапии у пациентов со впервые выявленной АГ, сочетающейся с ОАС. В группе пациентов без ОАС при 6-недельной терапии лозартаном отмечено значительное повышение уровня ренина и снижение уровня альдостерона, в то время как при ОАС значительного снижения уровня альдостерона не наблюдалось. При дальнейшей рандомизации пациентов с ОАС в группу СРАР-терапии оказалось, что присоединение СРАР-терапии в течение 6 нед. сопровождалось тенденцией к снижению уровня альдостерона [10].

Таким образом, по данным большинства работ подтверждено, что у больных ОАС при СРАР-терапии снижается симпатическая активация.

Окислительный стресс

Наиболее высокие концентрации 8-изопростана в утреннем выдыхаемом конденсате и плазме крови у пациентов с ОАС по сравнению с аналогичными концентрациями у здоровых пациентов с ожирением продемонстрированы по данным наблюдательного исследования. После начала СРАР-терапии сообщается о значительном снижении уровня 8-изопростана [11]. Увеличение антиоксидантного резерва показано у пациентов с ОАС после 12 мес. СРАР-терапии, но только среди приверженных лечению [12]. В другом наблюдательном исследовании у лиц с ОАС тяжелой степени отмечен более высокий уровень маркеров окислительного стресса (свободные радикалы кислорода) по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы. После подбора СРАР-терапии в течение 1 ночи уровни свободных радикалов кислорода понизились и не повышались в течение 2 мес. лечения [13].

Согласно результатам единичных РКИ, через 12 нед. СРАР-терапии по сравнению с использованием фиктивной (*sham*) СРАР отмечено значимое снижение уровня 8-изопростана и увеличение содержания оксида азота [8].

Однако на настоящий момент исследования, в т. ч. РКИ, посвященные влиянию СРАР-терапии на окислительный стресс, слишком малочисленны, чтобы констатировать положительное влияние лечения на этот процесс.

Воспаление

Большая группа циркулирующих медиаторов воспаления оценивались по данным наблюдательных исследований. По данным метаанализа данных пациентов с ОАС ($n = 1\,199$) показано, что стандартизированная средняя разница для уровней С-реактивного белка (СРБ) после СРАР-терапии снижалась до 0,64 единиц (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,40—

0,88) [14]. При анализе показателей у пациентов подгрупп наиболее значительное снижение уровня СРБ установлено через 3 мес. после начала лечения. По результатам метаанализа по оценке уровня СРБ, фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкина (IL)-6 и -8 выявлены изменения уровней всех изученных воспалительных биомаркеров и выделена подгруппа лиц, у которых уровень биомаркеров зависел от продолжительности терапии (≥ 3 мес. и ≥ 4 ч за ночь) [15]. Среди других исследованных воспалительных биомаркеров у пациентов с ОАС после СРАР-терапии снижалась концентрация молекулы клеточной адгезии-1 (ICAM-1), отражающая адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов [16].

По данным РКИ по оценке влияния СРАР-терапии на маркеры воспаления, которые часто проводятся с использованием фиктивной (*sham*) СРАР-терапии апноэ сна в качестве сравнения, показаны противоречивые результаты. У пациентов, использовавших СРАР-терапию в течение 12 нед. с хорошей комплаентностью терапии, произошло снижение уровня маркера, отражающего работу рецептора TNF (TNF- R_1) [8]. На уровне остальных маркеров воспаления (TNF- α , IL-6 и лейкотриен B4) лечение СРАР не оказало значимого влияния. В то же время *I. Kritikou et al.* (2014) по результатам РКИ с перекрестным дизайном не подтверждены изменения уровня TNF- R_1 после 2-месячной СРАР-терапии [17].

Показано также отсутствие значительного влияния долгосрочной СРАР-терапии (в течение 1 года) на уровни СРБ, IL-8 и TNF- α у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с ОАС [18]. В то же время отмечено одинаковое снижение уровня IL-6 у больных обеих групп — при назначении СРАР-терапии и без таковой. Следует отметить также низкую приверженность СРАР-терапии из-за отсутствия сонливости днем.

По результатам метаанализов наблюдательных исследований показаны значимые улучшения концентрации воспалительных биомаркеров у пациентов с хорошей комплаентностью. Однако результаты РКИ менее оптимистичны, вероятно, из-за сравнительно небольших размеров выборки и часто встречающейся низкой комплаентности терапии.

Эндотелиальная функция

При проведении в течение 6 мес. СРАР-терапии у пациентов с нормальным АД отмечено улучшение функции эндотелия по сравнению с таковой у пациентов с ОАС и наличием сопоставимой эндотелиальной дисфункции, у которых СРАР-терапия не проводилась [19]. Более того, после отмены СРАР-терапии эндотелиальная функция вновь ухудшилась, что является подтверждением ее обратимости и связи с хорошей комплаентностью СРАР-терапии. Повышение уровня оксида азота (NO) и понижение уровня эндотелина-1 отмечены у пациентов на фоне СРАР-терапии [20]. *M. D. Cross et al.* (2008) измерена эндотелиальная функция (реакция на вазодилатирующие препараты) до и после 6-недельной СРАР-

терапии у пациентов с ОАС с разными по степени выраженности эпизодами десатурации [21]. При этом отмечено нарушение вазодилатации, прямо пропорциональное выраженности гипоксемии, а при CPAP-терапии вазодилатация значительно улучшалась, особенно у пациентов с ОАС, которое сопровождалось максимальной десатурацией.

Также P.J.Simpson et al. (2013) по данным 12-недельного двойного слепого исследования методом периферической артериальной тонометрии оценена эндотелиальная функция у мужчин с ОАС ($n = 50$) без сахарного диабета [22]. После CPAP-терапии, несмотря на ремиссию заболевания, эндотелиальная дисфункция значимо не улучшилась. По результатам РКИ L.Ayers et al. (2013) продемонстрировано, что развитию эндотелиальной дисфункции может способствовать даже 2-недельное прекращение CPAP-терапии [23].

Таким образом, по данным обсервационных исследований получены положительные результаты, однако результаты нескольких РКИ, проведенных в этой области, дают противоречивые сведения о влиянии CPAP-терапии на эндотелиальную функцию у пациентов с ОАС.

Влияние CPAP-терапии на сердечно-сосудистые заболевания и кардиоваскулярную смертность

Артериальная гипертензия. По результатам первых наблюдательных исследований, объединенных в метаанализы, показана эффективность CPAP-терапии в отношении снижения АД у пациентов как с нормальным АД, так и при сочетании АГ с ОАС, у которых отмечалось более выраженное снижение АД [24]. Однако по данным более поздних метаанализов на фоне CPAP-терапии отмечено большее снижение как ночного, так и дневного АД у пациентов с ОАС и резистентной АГ [25, 26]. Также высказано предположение о том, что при недостаточном снижении АД ночью (“non-dipping”) в случае сочетания АГ и ОАС CPAP-терапия может восстанавливать суточный профиль АД [27].

Эти данные нашли полное подтверждение при проведении 2-летнего наблюдательного исследования [28]. Так, при 24-часовом мониторинге АД при CPAP-терапии установлены не только снижение АД, но и корреляция снижения АД в зависимости от комплаентности CPAP, а также снижение АД в подгруппе пациентов с плохо контролируемой АГ.

По результатам некоторых РКИ возник вопрос о снижении АД при CPAP-терапии в некоторых клинических ситуациях. Так, получены данные, свидетельствующие о нейтральном эффекте на АД при 8-недельной CPAP-терапии ОАС легкой степени [29]. В другом РКИ, проведенном с участием пациентов с АГ и ОАС без выраженной дневной сонливости, также не показано влияния CPAP-терапии на уровень АД [30]. На основе полученных данных сформулированы факторы, позволяющие предположить положительный ответ АД на CPAP-терапию. К ним относятся приверженность CPAP (использование CPAP > 5 ч

за 1 ночь), исходная степень тяжести ОАС (как правило, при тяжелом ОАС), сопутствующая дневная сонливость и наличие исходной АГ [31].

Результаты последних метаанализов позволяют утверждать, что при CPAP-терапии при ОАС значительно снижается АД. По данным суточного мониторинга АД показано снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД на 2,0–2,5 и 1,5–2,0 мм рт. ст. соответственно [25], в случае резистентной АГ – $\leq 4,7$ –7,2 и 2,9–4,9 мм рт. ст. для САД и ДАД соответственно [26]. Учитывая, что снижение уровня САД даже на 2–3 мм рт. ст. связано с уменьшением риска развития инсульта и ИБС, при длительном лечении ОАС при АГ может снизиться частота сердечно-сосудистых осложнений.

Важно упомянуть также о сравнении эффективности антигипертензивных препаратов и CPAP-терапии. В исследовании с перекрестным дизайном [10] CPAP-терапия уступала антагонисту рецептора ангиотензина II валсартану по степени снижения АД, однако при их совместном применении отмечено дополнительное снижение АД. Аналогичные результаты получены при сравнении применения CPAP-терапии и валсартана [32], с наиболее выраженным антигипертензивным эффектом при использовании аппаратов CPAP ≥ 4 ч за 1 ночь.

Таким образом, по результатам метаанализов и систематических обзоров, основанных на показателях как наблюдательных исследований, так и нескольких РКИ, посвященных влиянию CPAP-терапии на уровень АД, отмечен значимый антигипертензивный эффект, особенно выраженный у лиц с нарушенным суточным профилем АД и неконтролируемой или резистентной АГ. Более того, CPAP в сочетании с антигипертензивными препаратами может быть комбинированным вариантом терапии АГ.

Легочная гипертензия. При CPAP-терапии установлено снижение легочной сосудистой реактивности к гипоксии за счет восстановления базового уровня O_2 в период сна [33].

По данным РКИ по оценке эффективности CPAP-терапии по сравнению с sham-CPAP у пациентов с ОАС и сопутствующей легочной гипертензией ($n = 23$) показана эффективность CPAP – по данным эхокардиографии в течение 3 мес. значительно улучшились показатели САД в легочной артерии (в среднем – с 40 до 24 мм рт. ст.) [34].

Уровня доказательности и количества работ пока недостаточно для того, чтобы сформулировать однозначный вывод о влиянии CPAP-терапии на уровень легочной гипертензии у пациентов с ОАС, хотя существующие единичные исследования на фоне терапии говорят о значимом снижении САД в легочной артерии.

Сердечные аритмии. A.S.Fein et al. (2013) показано, что CPAP-терапия после проведенного катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП) приводит к снижению количества рецидивов (71,9 % vs 36,7 %; $p = 0,01$) и потребности в назначении антиаритмических препаратов или повторной операции (65,6 % vs 33,3 %; $p = 0,02$). Отмечена сопоставимая частота

рецидивов ФП у пациентов, получавших СРАР-терапию, и лиц без апноэ (отношение рисков — 0,7; $p = 0,46$) [35].

По результатам метаанализа продемонстрировано снижение риска ФП на 42 % (объединенный коэффициент риска — 0,58; 95%-ный ДИ — 0,47–0,70) у лиц с ОАС, получающих СРАР-терапию [36]. Заболеваемость и тяжесть желудочковых аритмий также снижались при применении СРАР [37]. Однако РКИ на эту тему в доступной литературе немного. Так, у пациентов с ОАС и систолической дисфункцией левого желудочка показано снижение на 58 % частоты выявления желудочковой эктопии во время сна после 1 мес. СРАР-терапии [38].

Ишемическая болезнь сердца и комбинированные сердечно-сосудистые исходы (в т. ч. сердечно-сосудистая смертность). По результатам наблюдательного 10-летнего исследования с участием мужчин из когорты пациентов клиники сна *J.M. Marin et al.* (2005) установлено, что нелеченое тяжелое апноэ (индекс апноэ-гипопноэ > 30 эпизодов в час) является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти по сравнению с лицами, получавшими СРАР-терапию, у которых отмечается значительное снижение частоты нефатальных и смертельных сердечно-сосудистых событий (ССС) [39]. По данным проспективного наблюдательного исследования с участием пожилых пациентов (возраст ≥ 65 лет), отношение шансов (ОШ) показателя смертности от ССЗ составило 2,25 (95%-ный ДИ — 1,41–3,61) у нелеченых пациентов с тяжелой формой ОАС по сравнению с таковым у лиц группы контроля, тогда как у лиц, получавших СРАР-терапию, риск не был увеличен (ОШ — 0,93; 95%-ный ДИ — 0,46–1,89) [40]. В то же время при наблюдении другой когорты пациентов с диагностированной ИБС значительного увеличения риска основных неблагоприятных ССС и цереброваскулярных событий у больных с апноэ сна и дневной сонливостью, получавших СРАР-терапию, по сравнению с лицами без ОАС не показано [41].

Среди первых РКИ, посвященных оценке влияния СРАР-терапии на долгосрочные сердечно-сосудистые исходы, *F. Barbé et al.* (2012) обследованы пациенты без сонливости с ОАС, в т. ч. тяжелым (индекс апноэ-гипопноэ — ≥ 20 эпизодов в час), и без ССЗ в начале наблюдения, рандомизированные в группы получавших ($n = 357$) и не получавших ($n = 366$) СРАР-терапию; срок наблюдения составил 4 года. Отмечено, что СРАР-терапия не привела к значительному снижению частоты регистрации первичной комбинированной точки основных ССС. Однако при последующем выделении группы лиц, длительность терапии у которых составляла > 4 ч за 1 ночь, по данным субанализа показано значимое снижение заболеваемости АГ и случаев ССС [42].

По данным одноцентрового РКИ RICCDSA (*Randomized Intervention with Continuous Positive Airway Pressure in CAD and OSA*), проведенного в когорте лиц с ИБС, оценивались длительные результаты лечения ОАС. Перенесшие реваскуляризацию миокарда пациенты с ИБС и ОАС средней и тяжелой степени были

рандомизированы для проведения лечения СРАР-терапии в течение 5 лет. Хотя частота достижения первичной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (необходимость в повторной реваскуляризации миокарда, инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смертность) не различалась между пациентами двух групп, при поправке на длительность лечения выявлено значимое снижение риска у тех, кто использовал СРАР-терапию как минимум 4 ч за 1 ночь (скорректированное ОШ — 0,29; 95%-ный ДИ — 0,10–0,86; $p = 0,026$) [43].

На сегодняшний день самым большим РКИ в когорте пациентов с ОАС в сочетании с ИБС и / или цереброваскулярными заболеваниями является исследование *R.D. McEvoy et al. SAVE (the Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints)* (2016) [44]. Пациенты с ИБС и / или цереброваскулярными заболеваниями и сопутствующим ОАС ($n = 2\,717$) были рандомизированы в 2 группы. Первичная комбинированная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или транзиторной ишемической атаки. При наблюдении в среднем в течение 3,7 года первичная конечная точка зарегистрирована у 17,0 % пациентов в группе СРАР-терапии и 15,4 % лиц, не получавших СРАР (ОШ для СРАР — 1,10; 95%-ный ДИ — 0,91–1,32). При первичном анализе доказательств влияния СРАР-терапии на первичную комбинированную конечную точку не получено. Однако следует отметить и недостатки исследования. Прежде всего, набор осуществлялся по результатам скрининговой диагностики ОАС, что может искажать степень тяжести болезни включенных пациентов. В группе СРАР-терапии средняя продолжительность терапии составила всего 3,3 ч за 1 ночь, и только у 42 % пациентов отмечена адекватная приверженность терапии (≥ 4 ч за 1 ночь). При проведении вторичного анализа в группе с высокой приверженностью СРАР-терапии установлен более низкий риск достижения конечной точки, отражающей развитие церебральных событий (ОШ — 0,52; 95%-ный ДИ — 0,30–0,90). Однако при исключении из исследования пациентов с дневной сонливостью ($ESS > 15$ баллов) потенциально ограничилась оценка влияния тяжелых форм апноэ на конечные точки. Основным ограничением этого исследования явился относительно низкий уровень приверженности СРАР-терапии, особенно у пациентов с установленными ССЗ [45].

По данным метаанализа *A.S. Abuzaid et al.* (2017), при проведении которого были учтены данные упомянутых РКИ [42–45], сделан вывод о том, что при использовании СРАР-терапии у лиц с ОАС не установлено прямой связи с улучшением сердечно-сосудистых исходов, кроме подгруппы, пациенты которой использовали СРАР-терапию ≥ 4 ч за 1 ночь [46]. По результатам метаанализа [47] никаких доказательств различных ассоциаций СРАР-терапии в зависимости от степени тяжести апноэ, продолжительности наблюдения или приверженности лечению не представлено. Тем не менее в качестве основной методологической проблемы данных работ указыва-

ется на сочетание разнородной группы исследований, включающей разные по набору когорты (из клиники сна или лиц с наличием ССЗ), а также пациентов с сочетанием ОАС и центрального апноэ сна (дыхание Чейна–Стокса).

В целом данные наблюдательных исследований свидетельствуют об эффективном лечении методом вентиляционной поддержки пациентов с ИБС и комбинированными сердечно-сосудистыми исходами (включая кардиальную летальность). В то же время по результатам РКИ у пациентов с ОАС без дневной сонливости не доказана эффективность CPAP-терапии с целью снижения риска отдаленных сердечно-сосудистых исходов и смертности.

Место и значимость CPAP-терапии в международных и национальных рекомендациях по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний

В соответствии с классификацией уровня доказательности данных, имеющихся в настоящее время, сведения о влиянии CPAP-терапии на риск развития ССЗ, их осложнений и прогноз пациентов с сочетанными нарушениями дыхания во время сна соответствуют уровням С и В, что в большинстве случаев пока не позволяет сформулировать однозначные выводы и рекомендации.

Тем не менее можно утверждать, что в рамках первичной сердечно-сосудистой профилактики назначение CPAP-терапии является обоснованным. Это нашло отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*, 2016) по сердечно-сосудистой профилактике. Так, констатируется, что CPAP-терапия способствует снижению риска развития ССС и показателей сердечно-сосудистой смертности [48]. В то же время эксперты Российского кардиологического общества, Национального общества профилактической кардиологии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний указывают на то, что причинно-следственная связь между ОАС и ССЗ является не прямой, а может быть обусловлена общими факторами риска, при этом целесообразность использования CPAP-терапии исключительно с целью профилактики ССС не так очевидна [49]. Тем не менее уточняется, что CPAP-терапия может быть предложена пациентам с выраженными симптомами, связанными с ОАС или тяжелой гипоксемией.

Наиболее длительной дискуссией сопровождается эволюция рекомендаций по ведению пациентов с АГ и сопутствующим ОАС, что составляет основные противоречия этих документов. Так, по данным последней редакции рекомендаций по ведению пациентов с АГ (2018) экспертами ESC констатируется, что ОАС является независимым фактором риска повышения АД, а также одной из наиболее частых причин вторичной АГ, при которой требуется диагностический скрининг [50]. В то же время никаких рекомендаций по лечению ОАС в данном руководстве не содержится, в отличие от редакции 2012 г. [51]. В рекомендациях

Американского колледжа кардиологов (*American College of Cardiology – ACC*) / Американской кардиологической ассоциации (*American Heart Association – АНА*) (2017) указывается, что антигипертензивная эффективность CPAP-терапии у взрослых больных АГ и ОАС в настоящее время в полной мере не доказана [52]. В то же время в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020) указывается на применение CPAP-терапии как способа улучшения контроля над АГ у пациентов с ОАС [53].

Благодаря полученным в последние годы данным исследований эффектов CPAP-терапии у пациентов с ФП экспертами ESC и Европейского общества кардиоторакальных хирургов (2020) сформулирована рекомендация (класс IIb, уровень C) проводить оптимальную коррекцию ОАС с целью снижения риска возникновения и рецидивов ФП после хирургического лечения и клинически выраженных симптомов [54].

В отношении брадиаритмий мнения экспертов всех ведущих кардиологических сообществ совпадают – при выявлении нарушений проводимости сердца во время сна (ночного или дневного), ассоциированных с ОАС, прежде всего, показаны неинвазивная вентиляция легких или применение других методов коррекции нарушений дыхания во сне как потенциально обратимой причины брадиаритмий [55]. Относительно ведения пациентов с легочной гипертензией в рекомендациях и ESC (2015), и ACC / АНА (2009) указывается на необходимость выявления и лечения нарушений дыхания во время сна для уменьшения риска неблагоприятного влияния апноэ на гемодинамику малого круга кровообращения [56, 57].

Противоречивыми остаются данные по скринингу и лечению ОАС у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). В настоящее время американскими экспертами не рекомендуется рутинно проводить скрининг для выявления нарушений дыхания во время сна у лиц с ОНМК [58]. В то же время российскими экспертами (2017) указывается на целесообразность проведения CPAP-терапии для вторичной профилактики ОНМК [59] у лиц, у которых ОАС может выступать в качестве фактора риска развития повторных инсультов и неблагоприятного отдаленного исхода.

В работе, посвященной анализу основных результатов РКИ, для уточнения влияния CPAP-терапии на сердечно-сосудистые конечные точки [60] предложен учет отдельных факторов риска развития апноэ. Кроме того, исключение из РКИ с использованием CPAP-терапии пациентов с ОАС и выраженной сонливостью и / или тяжелой гипоксемией приводит к потере информации о больных, для которых такое лечение потенциально высокоэффективно.

Заключение

ОАС является широко распространенным заболеванием в популяции. Применение CPAP, зарекомендовавшей себя в качестве терапии выбора у больных с тяжелым ОАС, имеет определенную доказательную базу воздействия на различные звенья патогенеза.

Несмотря на полученные доказательства положительного влияния СРАР-терапии на течение многих ССЗ по данным наблюдательных исследований, в настоящее время результаты РКИ не столь однозначны и не смогли продемонстрировать убедительных доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистые исходы. Это отражается в противоречивости положений ряда рекомендаций и согласительных документов о применении СРАР-терапии. Исключение составляет позиция по лечению СРАР у пациентов с сочетанием ОАС и АГ, а также с определенными видами ночных аритмий — брадиаритмией и ФП.

В настоящий момент складывается мнение, что препятствием для получения доказательств об эффективности СРАР-терапии, связанной со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, может являться низкий уровень приверженности СРАР-терапии (при регулярном использовании < 4 ч за 1 ночь) в сочетании с отсутствием дневной сонливости.

Таким образом, прежде чем сделать окончательные выводы о влиянии СРАР-терапии на ССЗ у пациентов с ОАС, необходимо проведение дальнейших спланированных РКИ с учетом анализа лечения больных с сочетанием ОАС и высокого риска развития / диагностированного ССЗ, а также введение единых конечных точек для оценки эффективности СРАР-терапии.

Литература / References

- Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (4): 310–318. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
- Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F. et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (7): 841–858. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
- Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2019; 15 (2): 335–343. DOI: 10.5664/jcsm.7640.
- Heitmann J., Ehlenz K., Penzel T. et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (2): 255–262. DOI: 10.1183/09031936.04.00015604.
- Henderson L.A., Fatouleh R.H., Lundblad L.C. et al. Effects of 12 months continuous positive airway pressure on sympathetic activity related brainstem function and structure in obstructive sleep apnea. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 90. DOI: 10.3389/fnins.2016.00090.
- Jullian-Desayes I., Joyeux-Faure M., Tamié R. et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med. Rev.* 2015; 21: 23–38. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.004.
- Ziegler M.G., Mills P.J., Lored J.S. et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2001; 120 (3): 887–893. DOI: 10.1378/chest.120.3.887.
- Alonso-Fernández A., García-Río F., Arias M.A. et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax.* 2009; 64 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.2008.100537.
- Noda A., Nakata S., Koike Y. et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens. Res.* 2007; 30 (8): 669–676. DOI: 10.1291/hypres.30.669.
- Thunström E., Manhem K., Yucel-Lindberg T. et al. Neuroendocrine and inflammatory responses to losartan and continuous positive airway pressure in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (11): 2002–2011. DOI: 10.1513/annalsats.201602-126oc.
- Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Resta O. et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2003; 124 (4): 1386–1392. DOI: 10.1378/chest.124.4.1386.
- Barceló A., Barbe F., de la Pena M. et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (4): 756–760. DOI: 10.1183/09031936.06.00067605.
- Christou K., Kostikas K., Pastaka C. et al. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2009; 10 (1): 87–94. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.10.011.
- Guo Y., Pan L., Ren D., Xie X. Impact of continuous positive airway pressure on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2013; 17 (2): 495–503. DOI: 10.1007/s11325-012-0722-2.
- Xie X., Pan L., Ren D. et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2013; 14 (11): 1139–1150. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.07.006.
- Ohga E., Tomita T., Wada H. et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2003; 94 (1): 179–184. DOI: 10.1152/jappphysiol.00177.2002.
- Kritikou I., Basta M., Vgontzas A.N. et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (1): 145–155. DOI: 10.1183/09031936.00126712.
- Thunström E., Glantz H., Yucel-Lindberg T. et al. CPAP does not reduce inflammatory biomarkers in patients with coronary artery disease and nonsleepy obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2019; 42 (2). DOI: 10.1093/sleep/zsy241.
- Bayram N.A., Ciftci B., Keles T. et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep.* 2009; 32 (10): 1257–1263. DOI: 10.1093/sleep/32.10.1257.
- Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A. et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J. Hypertens.* 1999; 17 (1): 61–66. DOI: 10.1097/00004872-199917010-00010.
- Cross M.D., Mills N.L., Al-Abri M. et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2008; 63 (7): 578–583. DOI: 10.1136/thx.2007.081877.
- Simpson P.J., Hoyos C.M., Celermajer D. et al. Effects of continuous positive airway pressure on endothelial function and circulating progenitor cells in obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2042–2048. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.166.
- Ayers L., Stoewhas A.C., Ferry B. et al. Elevated levels of endothelial cell-derived microparticles following short-term withdrawal of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Respiration.* 2013; 85 (6): 478–485. DOI: 10.1159/000342877.
- Faccenda J.F., Mackay T.W., Boon N.A., Douglas N.J. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (2): 344–348. DOI: 10.1164/ajrcm.163.2.2005037.
- Pengo M.F., Soranna D., Giontella A. et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 1901945. DOI: 10.1183/13993003.01945-2019.
- Iftikhar I.H., Valentine C.W., Bittencourt L.R. et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2014; 32 (12): 2341–2350. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000372.
- Akashiba T., Minemura H., Yamamoto H. et al. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure “non-dippers” to

- “dippers” in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999; 22 (7): 849–853. DOI: 10.1093/sleep/22.7.849.
28. Campos-Rodriguez F., Perez-Ronchel J., Grilo-Reina A. et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. *Chest*. 2007; 132 (6): 1847–1852. DOI: 10.1378/chest.07-1478.
29. 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; 165 (6): 773–780. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2003166.
30. Robinson G.V., Smith D.M., Langford B.A. et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (6): 1229–1235. DOI: 10.1183/09031936.06.00062805.
31. Haentjens P., Van Meerhaeghe A., Moscariello A. et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch. Intern. Med*. 2007; 167 (8): 757–764. DOI: 10.1001/archinte.167.8.757.
32. Pépin J.L., Tamisier R., Barone-Rochette G. et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (7): 954–960. DOI: 10.1164/rccm.200912-1803OC.
33. Sajkov D., Wang T., Saunders N.A. et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (2): 152–158. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.2010092.
34. Arias M.A., Garcia-Rio F., Alonso-Fernandez A. et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: A randomized, controlled cross-over study. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (9): 1106–1113. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi807.
35. Fein A.S., Shvilkin A., Shah D. et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (4): 300–305. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.052.
36. Qureshi W.T., Nasir U.B., Alqalyoobi S. et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116 (11): 1767–1773. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.08.046.
37. Roche F., Barthelemy J.C., Garet M. et al. Continuous positive airway pressure treatment improves the QT rate dependence adaptation of obstructive sleep apnea patients. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 (8): 819–825. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.00188.x.
38. Ryan C.M., Usui K., Floras J.S., Bradley T.D. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005; 60 (9): 781–785. DOI: 10.1136/thx.2005.040972.
39. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365 (9464): 1046–1053. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)71141-7.
40. Martínez-García M.A., Campos-Rodriguez F., Catalan-Serra P. et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment. A prospective observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (9): 909–916. DOI: 10.1164/rccm.201203-0448OC.
41. Peker Y., Thunström E., Glantz H. et al. Outcomes in coronary artery disease patients with sleepy obstructive sleep apnoea on CPAP. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (6): 1700749. DOI: 10.1183/13993003.00749-2017.
42. Barbé F., Durán-Cantolla J., Sánchez-de-la-Torre M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (20): 2161–2168. DOI: 10.1001/jama.2012.4366.
43. Peker Y., Glantz H., Eulenburg C. et al. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea: The RICCADSA randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 194 (5): 613–620. DOI: 10.1164/rccm.201601-0088OC.
44. McEvoy R.D., Antic N.A., Heeley E. et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375 (10): 919–931. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599.
45. Peker Y., Strollo P.J. Jr. CPAP did not reduce cardiovascular events in patients with coronary or cerebrovascular disease and moderate to severe obstructive sleep apnoea. *Evid. Based Med*. 2017; 22 (2): 67–68. DOI: 10.1136/ebmed-2016-110575.
46. Abuzaid A.S., Al Ashry H.S., Elbadawi A. et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120 (4): 693–699. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.05.042.
47. Yu J., Zhou Z., McEvoy R.D. et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017; 318 (2): 156–166. DOI: 10.1001/jama.2017.7967.
48. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (29): 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
49. Кардиоваскулярная профилактика 2017: Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. / [Cardiovascular prevention 2017: National guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2018; (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (in Russian).
50. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
51. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2012; 30 (4): 633–646. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350e53b.
52. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018; 71 (6): e13–115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.
53. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. / Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. [Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian).
54. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
55. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C. et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74 (7): e51–156. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.044.
56. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
57. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint

- task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
58. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50 (12): e344–418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
 59. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М.; 2017. Доступно на: [https://neuroreab.ru/wp-content/up-](https://neuroreab.ru/wp-content/uploads/2020/01/klinicheskie-rekomendaczii-po-vedeniyu-bolnyh-s-ishemicheskimi-insultom-i-tranzitornymi-ishemicheskimi-atakami.pdf)
 - [loads/2020/01/klinicheskie-rekomendaczii-po-vedeniyu-bolnyh-s-ishemicheskimi-insultom-i-tranzitornymi-ishemicheskimi-atakami.pdf](https://neuroreab.ru/wp-content/uploads/2020/01/klinicheskie-rekomendaczii-po-vedeniyu-bolnyh-s-ishemicheskimi-insultom-i-tranzitornymi-ishemicheskimi-atakami.pdf) / [Clinical guidelines on the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow; 2017. Available at: <https://neuroreab.ru/wp-content/uploads/2020/01/klinicheskie-rekomendaczii-po-vedeniyu-bolnyh-s-ishemicheskimi-insultom-i-tranzitornymi-ishemicheskimi-atakami.pdf> (in Russian).
 60. Drager L.F., McEvoy R.D., Barbe F. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. *Circulation.* 2017; 136 (19): 1840–1850. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400.

Поступила: 16.12.20

Принята к печати: 27.05.21

Received: December 16, 2020

Accepted for publication: May 27, 2021

Информация об авторах / Author Information

Агальцов Михаил Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 123-06-57; e-mail: agaltssov@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4982-628X>)

Mikhail V. Agaltsov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine", Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (903) 123-06-57; e-mail: agaltssov@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4982-628X>)

Коростовцева Людмила Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, доцент кафедры кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 787-35-48; e-mail: lyudmila_korosto@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>)

Lyudmila S. Korostovtseva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Associate Professor, Department of Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 787-35-48; e-mail: lyudmila_korosto@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>)

Участие авторов

Агальцов М.В. — разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы
Коростовцева Л.С. — участие в разработке концепции, анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы
Оба автора внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Agaltsov M.V. — concept, design, analysis and interpretation of the data, justification of the paper, content control, approval for publication, responsibility for all paper-related issues

Korostovtseva L.S. — concept, design, analysis and interpretation of the data, content control, approval for publication, responsibility for all paper-related issues

Both authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.