



Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению

Михайлова О.О.¹, Гогиберидзе К.О.¹, Елфимова Е.М.¹, Литвин А.Ю.^{1,2}, Чазова И.Е.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация;

Аннотация

Достижение целевых цифр артериального давления (АД) является основной целью при лечении артериальной гипертензии (АГ), поскольку ведет к снижению сердечно-сосудистого риска. Известно, что должный контроль уровня АД достигается менее чем в половине процентов случаев. Кроме того, в популяции пациентов с АГ есть фенотипы, при которых уровень АД особенно трудно контролировать, что еще более повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. В частности, речь идет о так называемой неконтролируемой АГ, а именно – ее резистентной (РАГ) и рефрактерной (РФГ) формах течения.

Недавние результаты исследований свидетельствуют о том, что РАГ может быть связана с изменениями в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, в то время как РФГ, по-видимому, более тесно связана с симпатической гиперактивацией. Эти патофизиологические механизмы также активируются у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Поэтому неудивительно, что распространенность СОАС у пациентов с РАГ и РФГ очень высока, а лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях (ПАП-терапия) позволяет клинически значимо снизить уровень артериального давления у пациентов обеих групп. Последнее позволяет рассматривать ПАП-терапию как дополнительное средство достижения целевого уровня АД у пациентов с неконтролируемой АГ и СОАС.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, неконтролируемая артериальная гипертензия, ПАП-терапия

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2022

Для цитирования: Михайлова О.О., Гогиберидзе К.О., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Неконтролируемая артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ сна: комплексный подход к лечению. Системные гипертензии. 2022;19(3):41-47.

<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-41-47>

Информация об авторах:

***Автор, ответственный за переписку: Михайлова Оксана Олеговна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории апноэ сна отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-65-43, e-mail: ox.mik@mail.ru, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-3609-2504

Гогиберидзе Кристина Олеговна, ординатор отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-60-03; ORCID: 0000-0001-9623-9187

Елфимова Евгения Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории апноэ сна отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3140-5030

Литвин Александр Юрьевич, д.м.н., главный научный сотрудник отдела гипертензии, руководитель лаборатории апноэ сна отдела гипертензии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ; профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-68-34, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, профессор, д.м.н., руководитель отдела гипертензии, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8 (495) 414-83-62, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Uncontrolled hypertension and obstructive sleep apnea: integrated treatment approach

*Oksana O. Mikhailova¹, Kristina O. Gogiberidze¹, Evgeniya M. Elfimova¹, Alexandr Yu. Litvin^{1,2}, Irina E. Chazova¹

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

Abstract

The main goal in the arterial hypertension (AH) management is the target blood pressure (BP) achievement, as it leads to the cardiovascular risk reduction. At the same time, proper BP is achieved less than in 50% of all cases. In addition, there are two types of truly uncontrolled AH in population, such as resistant (RAH) and refractory (RFH) AH.

Recent research suggests that RAH may be associated with changes in the renin-angiotensin-aldosterone system, while RFH appears to be more closely associated with sympathetic hyperactivation. These pathophysiological mechanisms are also active in patients with obstructive sleep apnea (OSA). Therefore, the prevalence of OSA in patients with RAH and RFH is very high, and treatment with continuous positive airway pressure (PAP-therapy) can reduce BP levels in such patients. The latter allows us to consider PAP-therapy as an additional method for the target BP achievement in patients with uncontrolled AH and OSA.

Key words: obstructive sleep apnea, uncontrolled arterial hypertension, PAP-therapy

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is not conflict of interest.

For citation: Oksana O. Mikhailova, Кристина О. Gogiberidze, Evgeniya M. Elfimova, Александр Ю. Litvin, Irina E. Chazova. Uncontrolled hypertension and obstructive sleep apnea: integrated treatment approach. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):41-47 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-41-47>

About authors:

***For correspondence: Oksana O. Mikhailova**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: ox.mik@mail.ru, 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3609-2504

Kristina O. Gogiberidze, resident of the Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, 8 (495) 414-60-03; ORCID: 0000-0001-9623-9187

Evgeniya M. Elfimova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, eelfimova@gmail.com, 8 (495) 414-65-43, ORCID: 0000-0002-3140-5030

Alexandr Yu. Litvin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation; professor of the department, Pirogov Russian National Research Medical University, 8 (495) 414-68-34, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Irina E. Chazova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Chief of the Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, c34h@yandex.ru, 8 (495) 414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Введение

Важность коррекции такого фактора сердечно-сосудистого риска (ССР), как артериальная гипертензия (АГ), в настоящее время не вызывает сомнений [1]. В то же время доля адекватного контроля АГ остается неоптимальной: в России эффективно лечатся лишь 53,5% женщин и 41,4% мужчин, осведомленных о своем заболевании. Кроме того, с возрастом доля эффективно лечатся снижается ($p < 0,0005$) [2]. Отдельно стоит выделить группу пациентов с истинно неконтролируемой АГ, а именно – с ее резистентной (РАГ) [3] и рефрактерной (РФГ) формами течения [4]. Пациенты с РАГ и РФГ имеют на 50% более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) или поражения органов-мишеней, чем пациенты с контролируемой АГ [5].

Известно, что среди различных причин неконтролируемой АГ, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является наиболее частым заболеванием, на долю которого приходится более половины пациентов [6]. Распространенность СОАС достигает 30-50% у пациентов с АГ [7], увеличивается до 70-85% у пациентов с РАГ [8, 9] и достигает более 90% у пациентов с РФГ [10]. СОАС характеризуется повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей, которые приводят к повышению внутригрудного давления, фрагментации сна, интермиттирующей гипоксии и повышению симпатической активности, запуская множество патологических механизмов. Последние вызывают различные клинические исходы, включая повышение АД и его недостаточную степень ночного снижения [11].

Действительно, патогенез СОАС и неконтролируемой АГ тесно взаимосвязаны друг с другом, а лечение нарушений дыхания во время сна позволяет лучше контролировать уровень артериального давления (АД) у данной группы

пациентов [12]. Было продемонстрировано, что лечение СОАС постоянным положительным давлением в дыхательных путях снижает АД примерно на 2–2,5 мм рт. ст. у пациентов с АГ и до 5 мм рт. ст. у пациентов с РАГ [13].

Вышеописанные данные свидетельствуют о важной роли лечения СОАС в комплексной терапии неконтролируемой АГ. В этом обзоре мы рассмотрим различные аспекты взаимосвязи между неконтролируемой АГ и СОАС, а также современные подходы к ведению пациентов с данной формой течения АГ.

Два типа неконтролируемой артериальной гипертензии

Впервые в 2008 г. Американской кардиологической ассоциацией РАГ была определена как форма артериальной гипертензии без установленной причины, при которой не удаётся достичь целевого уровня АД на фоне приема, как минимум, трех антигипертензивных препаратов (включая диуретик), назначаемых в максимально переносимых дозах, или контроль которой возможен только при лечении четырьмя и более антигипертензивными препаратами [14]. Основываясь на этом утверждении, распространенность РАГ колеблется от 12% до 15%, в зависимости от того, принимается ли во внимание последняя группа пациентов [15, 16, 17].

Позднее были разделены понятия резистентной и рефрактерной АГ. Согласно последнему определению [4], РФГ — это форма гипертензии, которая остаётся неконтролируемой, несмотря на приём по крайней мере пяти антигипертензивных препаратов, включая тиазидоподобный диуретик длительного действия и антагонист минералокортикоидных рецепторов. Исходя из этого определения, распространенность данного фенотипа гипертензии составляет около 3% пациентов с РАГ [18].

Данное разделение неконтролируемой АГ на два типа оказалось обоснованным в том числе и с точки зрения клинических профилей пациентов с РАГ и РФГ. Было выявлено, что пациенты с РФГ моложе [19, 20, 21], чаще страдают диабетом [19, 20], имеют анамнез иных сердечно-сосудистых заболеваний [22, 19], инсульта [20] и хронической болезни почек (ХБП) [19, 20].

Тем не менее, ключевым моментом, отвечающим определению обоих типов неконтролируемой АГ, является невозможность достижения целевых значений АД, несмотря на добавление большего количества наиболее эффективных антигипертензивных препаратов с учетом одновременно снижения объема циркулирующей крови.

Эпидемиология неконтролируемой АГ и СОАС

Множество исследований показали, что СОАС и АГ тесно связаны между собой. Установлено, что около 50 % пациентов с СОАС страдают АГ и примерно 30–50 % пациентов с АГ имеют СОАС [7, 23, 24]. В перекрестных исследованиях выявлена высокая распространенность СОАС среди пациентов с неконтролируемой АГ – от 60 до 90%, в зависимости от порога индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), используемого для постановки диагноза СОАС [8, 9, 6, 25, 26, 27, 28, 29,30]. Взаимосвязь между этими двумя расстройствами была впервые описана в 2001 году Logan и соавт. в небольшой группе из 24 мужчин и 17 женщин с неконтролируемой АГ, у которых была обнаружена удивительно высокая распространенность (83%) СОАС [8]. Впоследствии другие исследователи подтвердили тесную связь между обоими расстройствами. Redrosa и др. внимательно изучили когорту из 125 пациентов с неконтролируемой АГ на наличие вторичных причин гипертензии. Было обнаружено, что СОАС от умеренной до тяжелой степени (ИАГ ≥ 15 событий в час) был наиболее частым состоянием, связанным с неконтролируемой АГ, на долю которого приходилось 64% всех причин [6]. В аналогичном исследовании ($n = 204$) СОАС разных степеней тяжести (ИАГ ≥ 5 событий/ч) был наиболее частым расстройством, ассоциированным с описываемой формой течения АГ – в 72,1% случаев [28].

Другие исследования показали, что распространенность СОАС значительно выше у пациентов с РАГ и РФГ – по сравнению с пациентами с контролируемой АГ. В исследовании «случай-контроль» у 63 пациентов с неконтролируемой АГ и у 63 пациентов с контролируемой гипертензией, СОАС присутствовал у 71% пациентов в первой группе по сравнению с 38% во второй ($p < 0,001$) [31]. Ruttanaumprawan и соавт. также обнаружили большую распространенность СОАС при РАГ по сравнению с контролируемой АГ (81% против 55%, $p = 0,03$) [9]. В обоих исследованиях СОАС был сильным независимым предиктором неконтролируемой АГ. В крупном ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных, состоящей из 470 386 пациентов с АГ, СОАС присутствовал у 9,6% пациентов с РАГ по сравнению с 6,8% у пациентов с контролируемой АГ ($p < 0,001$) [32].

Все вышеупомянутые данные привели научное общество к рассмотрению СОАС как важного фактора, способствующего развитию АГ и ее неконтролируемой формы течения. В 2003 г. седьмой отчет Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure включил СОАС в список частых идентифи-

цируемых причин АГ [33], а в рекомендациях по АГ от 2017 г. Американской кардиологической ассоциации СОАС был отнесен к вторичным причинам развития АГ [34]. В последнем документе скрининг на СОАС рекомендован для пациентов с РАГ или РФГ с жалобами на храп, прерывистый сон, остановки дыхания во сне, избыточную дневную сонливость, а также ожирением и недостаточным снижением АД во время сна.

Хотя неясно, является ли РФГ более тяжелой разновидностью РАГ или представляет собой другой клинический фенотип, очевидно, что РФГ несет в себе больший ССР. До сих пор только одно исследование изучало связь между СОАС и РФГ [10]. В этом многоцентровом исследовании в Испании Martinez-Garcia и др. проанализировали 229 пациентов с РФГ, диагностированным с помощью 24-часового СМАД. По сравнению с пациентами с РАГ у пациентов с РФГ риск наличия тяжелого СОАС был в два раза выше (ОР 1,9, 95% ДИ 1,02–3,8). Распространенность умеренного (ИАГ ≥ 15 соб/ч) и тяжелого (ИАГ ≥ 30 соб/ч) СОАС составила 95,2% и 64,3%, соответственно в группе РФГ по сравнению с 81,8% и 48,6% в группе РАГ ($p < 0,05$ для обоих сравнений).

Патофизиологические связи неконтролируемой АГ и СОАС

Поскольку между патофизиологией РАГ и РФГ, по-видимому, существуют различия (рис. 1), также могут быть значительные различия в том, как эти два состояния связаны с СОАС.

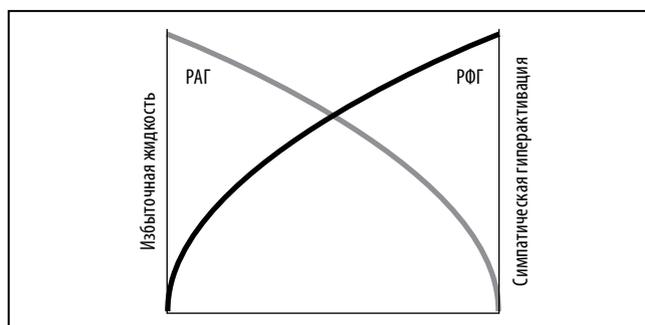


Рисунок 1. Патофизиология резистентной и рефрактерной артериальной гипертензии.

Адаптировано из J. Clin Med. 2019 Nov;8(11):1872.

Figure 1. Pathophysiology of resistant and refractory arterial hypertension.

Adapted from J. Clin Med. 2019 Nov;8(11):1872.

Резистентная артериальная гипертензия

В основе патогенеза РАГ лежат различные патофизиологические механизмы, одними из которых являются избыточная задержка жидкости в организме и симпатическая гиперактивация [35, 36]. Избыточная задержка жидкости в организме происходит вследствие чрезмерного потребления соли и снижения чувствительности к ней [37], ожирения, ХБП и особенно – гиперальдостеронизма [38]. Широкий спектр исследований продемонстрировал ключевую роль интенсивной терапии диуретиками, в том числе антагонистами минералокортикоидных рецепторов, в достижении целевых значений АД у пациентов с РАГ [39, 40,41].

Высокая распространенность СОАС у пациентов с РАГ может быть объяснена задержкой жидкости, в основном в результате гиперальдостеронизма. Отрицательное внутригрудное давление, связанное с апноэ во сне, способствует перемещению жидкости из нижних конечностей в область шеи, когда пациент находится в горизонтальном положении [42], что приводит к отеку парафарингеальных тканей, что в свою очередь приводит к усугублению обструкции верхних дыхательных путей. Таким образом, избыточная задержка жидкости может являться причиной не только более высокого АД, но и более тяжелого СОАС, что создает порочный круг.

Рефрактерная артериальная гипертензия

Как упоминалось выше, РФГ определяется как АГ, которая остается неконтролируемой, несмотря на терапию по крайней мере пятью препаратами, включая интенсивную терапию диуретиками (тиазидоподобный диуретик длительного действия и антагонист минералокортикоидных рецепторов) [3]. Поэтому неудивительно, что повышенная симпатическая активность считается основным механизмом развития РФГ. Это подтверждается результатами сравнительного клинического исследования, проведенного Dudenbostel и др. [22], где у пациентов с РФГ обнаружено более низкое содержание внутригрудной жидкости в сравнении с пациентами с РАГ, оцененное с помощью импедансной кардиографии. Исследователи также сообщили о результатах клинических и биомаркерных измерений, которые свидетельствовали о большей симпатической активности у пациентов с РФГ, а именно: о более высокой частоте сердечных сокращений в состоянии покоя и более высоком уровне норметанефрина в моче в течение 24 часов.

Как и в случае РФГ, симпатическая гиперактивация у пациентов с СОАС, по-видимому, является основным патофизиологическим механизмом, объясняющим пресорный эффект синдрома [11, 10, 43]. У этих пациентов нарушения дыхания во время сна и связанная с ними интермиттирующая гипоксия потенцирует симпатическую гиперактивацию, что приводит к повышению АД. Другие менее важные механизмы, такие как окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция, также способствуют этому эффекту [44].

Современный подход к лечению

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в отношении лечения РАГ, некоторые аспекты остаются неясными. В отношении РФГ ситуация аналогична, поскольку больших исследований не проводилось, и в настоящее время существуют лишь гипотезы [45].

Изменение образа жизни и диета

Рекомендации по изменению образа жизни, которые даны для общей популяции пациентов с АГ [46], можно считать подходящими и для пациентов с неконтролируемой АГ. Всем пациентам с АГ для улучшения контроля заболевания рекомендуется ограничение употребления соли до < 5 г в сутки, употребления алкоголя (менее 14 единиц в неделю для мужчин, менее 8 единиц в неделю для женщин). Для улучшения метаболических показателей рекомендуется увеличение употребления овощей, свежих

фруктов, рыбы, орехов и ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), молочных продуктов низкой жирности, уменьшить употребление мяса. Показано контролировать массу тела для предупреждения развития ожирения (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² или окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин) и достижения ИМТ в пределах 20–25 кг/м²; окружности талии < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин с целью снижения АД и уменьшения ССР. Желательны регулярные аэробные физические упражнения (не менее 30 минут динамических упражнений умеренной интенсивности 5–7 дней в неделю), а также обязательное прекращение курения [47].

Тем не менее некоторые конкретные вопросы нуждаются в уточнении. Несмотря на то, что снижение массы тела действительно оказывает значительное влияние на снижение АД и может снизить степень тяжести СОАС, ни одно исследование на сегодняшний день не продемонстрировало, насколько эффективно оно снижает АД именно у пациентов с истинно неконтролируемой АГ [48]. Кроме того, есть сомнения относительно потребления соли. Хотя клинические исследования по этой теме [37, 49] подтвердили снижение дневного и ночного АД, они включали лишь небольшое количество пациентов и не оценивали долгосрочную эффективность и приверженность. Более того, по-видимому, существует U-образная зависимость между ограничением соли и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку радикальное ограничение может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на снижение АД [50]. Другие диетические ограничения, доказавшие свою эффективность в снижении АД у людей с артериальной гипертензией, такие как DASH (диета для профилактики и лечения гипертензии) и средиземноморская диета [51, 52, 53], до сих пор не были прицельно оценены у пациентов с неконтролируемой АГ.

Денервация почечных артерий

Первоначальные исследования, в которых изучалась денервация почечных артерий у пациентов с РАГ, превысили ожидания в отношении этой процедуры, как возможного радикального метода лечения неконтролируемой АГ [54, 55]. Кроме того, на эффективность этой процедуры, по-видимому, не влияло наличие СОАС, а также его лечение [56, 57]. По результатам исследования SYMPPLICITY III с участием 535 пациентов, рандомизированных для проведения почечной денервации в сравнении с имитацией процедуры, не выявило значительных преимуществ в отношении систолического артериального давления и вызвало сомнения в эффективности процедуры [58]. Поэтому, как указано в большинстве современных руководств, необходимо провести дополнительные исследования для уточнения показаний к проведению денервации почечных артерий у больных с неконтролируемой АГ [2, 4]. Тем не менее, на сегодняшний день подняты для обсуждения потенциальные недостатки этого испытания [59], описываются устройства нового поколения и появляются результаты новых исследований, таких как SPYRAL HTN-OFF MED [60], SPYRAL HTN-ON MED [61], RADIANCE-HTN SOLO [62].

Медикаментозное лечение

На сегодняшний день фармакологическая терапия остается основным эффективным методом лечения неконтролируемой АГ, и обеспечивает адекватное снижение уровня АД у пациентов с РАГ, в то время как некоторые пациенты с РФГ все же никогда не достигают целевых значений АД. Уже

нет сомнений в эффективности спиронолактона в улучшении контроля АД [41]. Спиринолактон также может значительно уменьшить тяжесть СОАС при его наличии [63,64]. В то же время, использование спиронолактона ограничено побочными эффектами, такими как гинекомастия, о которой сообщалось у 5% пациентов [65], и противопоказаниями, такими как ХБП, так как прием препарата увеличивает риск гиперкалиемии, особенно при двойной блокаде системы РААС [66]. Кроме того, как было описано выше, у некоторых пациентов с РФГ антагонисты минералокортикоидных рецепторов не играют определяющей роли в достижении целевых значений АД, поэтому в таких случаях необходимо тестировать новые немедикаментозные стратегии.

Необходимо отметить также, что существуют противоречивые данные и в отношении снижения ССР у пациентов с РАГ при достижении целевых цифр АД. Так, по данным результатов регистра REACH, включившего 6790 пациентов, отвечающих критериям РАГ, было показано, что даже при хорошем контроле АД большее количество антигипертензивных препаратов может не снизить долгосрочный риск ССО [15].

Терапия постоянным положительным давлением воздуха

В дополнение к фармакологической терапии, лечение СОАС постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях (ПАП-терапией) может быть дополнительным средством достижения целевого уровня АД у пациентов с неконтролируемой АГ и СОАС [67] вследствие устранения патофизиологических механизмов СОАС, провоцирующих повышение уровня АД у пациентов [68, 69, 70, 71]. Кроме того, у некоторых пациентов с неконтролируемой АГ ПАП-терапия может достоверно снижать уровень АД [72].

Хотя определения резистентной и рефрактерной АГ со временем менялись, первое исследование, которое можно рассматривать как анализ влияния ПАП-терапии на уровень АД у пациентов с РАГ/РФГ, было опубликовано Logan и соавт. в 2003 г. [73]. В течение одной ночи ПАП снижал систолическое АД на 12,3 мм рт. ст. и диастолическое АД на 4,8 мм рт. ст. Это снижение АД сохранялось после двух месяцев лечения, особенно в ночное время. В последствии было опубликовано более 20-ти исследований, посвященных различным аспектам эффекта ПАП-терапии у пациентов с РАГ или РФГ: девять рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [13, 68, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80], четыре обсервационных [81, 82, 83, 84], пять метаанализов и систематических обзоров [69, 85, 86, 87, 88] и другие.

Первое РКИ, посвященное влиянию ПАП-терапии на уровень АД при РАГ, было проведено Lozano и соавт. в 2010 г. у 64 пациентов с РАГ, подтвержденной СМАД [74]. По результатам, у пациентов, получающих ПАП-терапию ($n = 20$), отмечалось значимое снижение среднесуточного диастолического АД в сравнении с контрольной группой без ПАП-терапии ($94,9 \pm 6,4$ против $0,1 \pm 7,3$ мм рт. ст., $p = 0,027$). Более того, в группе ПАП-терапии значимо увеличилось количество пациентов с нормальным ночным снижением АД (51,7% против 24,1%, $p = 0,008$). В дополнение, пациенты, которые использовали ПАП-аппарат более 5,8 ч/ночь по сравнению с теми, кто использовал меньше 5,8 ч/ночь, показали большее снижение среднесуточного уровня АД (на 6,98 мм рт. ст. для ДАД ($p = 0,009$) и 9,71 мм рт. ст. для САД ($p = 0,046$)). Круп-

нейшим РКИ по влиянию ПАП-терапии на уровни АД у пациентов с РАГ было исследование HIPARCO, проведенное Испанскими лабораториями сна [13]. В работе было показано, что в группе ПАП-терапии достигнуто большее снижение среднесуточного САД (3,1 мм рт. ст. [95% ДИ, 0,6–5,6]; $p = 0,02$) и ДАД (3,2 мм рт. ст. [95% ДИ, 1,0–5,4]; $p = 0,005$). Кроме того, процент пациентов с нормальным ночным снижением АД после 12-недельного наблюдения был выше в группе получающих ПАП-терапию (35,9% против 21,6%; ОР 2,4 [95% CI, 1.2-5.1]; $p = 0,02$). Наконец, в этом исследовании также наблюдалась значимая положительная корреляция между часами использования ПАП-аппарата и снижением среднесуточного АД ($r = 0,29$, $p = 0,006$).

Другие интересные данные о роли ПАП-терапии в лечении пациентов с неконтролируемой АГ также можно найти в следующих работах. По результатам долгосрочного анализа исследования HIPARCO [77] было выявлено, что влияние ПАП-терапии на уровень АД у пациентов с РФГ даже больше, чем у пациентов с РАГ. В этом исследовании в общей сложности 98 пациентов были рандомизированы в группу ПАП (19 с РФГ и 79 с РАГ), а 96 в группу обычного лечения (21 с РФГ и 75 с РАГ). Показатели АД снижались более выражено у пациентов с РФГ, чем у пациентов с РАГ. При сравнении динамики АД между группами ПАП-терапии и обычного лечения у пациентов с РФГ: среднесуточное снижение САД на 9,0 мм рт. ст. против 1,6 мм рт. ст., $p = 0,021$; ДАД на 7,3 против 2,3 мм рт. ст., $p = 0,074$. При сравнении аналогичных групп пациентов с РАГ: среднесуточное снижение САД на 11,3 мм рт.ст. против 3,8 мм рт. ст., $p = 0,121$, ДАД на 8,8 против 2,2, $p = 0,054$. Скорректированная разница между группами с РФГ и РАГ была статистически значимой по уровню САД за 24 часа (7,4 мм рт. ст., $p = 0,021$). Более того, одним из факторов, связанных с переходом РАГ в РФГ у пациентов с СОАС, было несоблюдение режима ПАП-терапии [89].

Помимо известного влияния на снижение симпатической активности, ПАП-терапия также влияет на концентрацию альдостерона. De Souza и др. [79] продемонстрировали, что только оптимальная ПАП-терапия (не менее 4 ч/ночь при постоянном использовании) снижает экскрецию альдостерона у пациентов с неконтролируемой АГ. Аналогичные результаты получены в исследовании Lloberes и др. [76], где ПАП-терапия приводила к значительному снижению концентрации альдостерона ($26,1 \pm 11,2$ против $18,9 \pm 10,1$ нг/дл; $p < 0,041$) у пациентов РАГ. Хотя эти результаты не являются окончательными, они предполагают, что ПАП-терапия при соблюдении условия приверженности, может улучшать сердечно-сосудистые исходы за счет снижения избытка альдостерона у пациентов с неконтролируемой АГ и СОАС.

Заключение

Учитывая особенности патогенеза РАГ и РФГ становится очевидным, что исключительно фармакологического подхода к терапии неконтролируемой АГ недостаточно. Немедикаментозные методы лечения, такие как соблюдение диеты, поддержание нормальной массы тела, ведение здорового образа жизни – всегда рекомендуются врачами в реальной клинической практике, однако редко выполняются пациентами в адекватной мере, в связи с чем недостаточно эффективны. В связи с этим ПАП-терапия

является хорошим подспорьем для пациентов с СОАС и АГ, трудно контролируемой медикаментозно. Как было описано, данные нозологии патогенетически взаимосвязаны [90], а лечение нарушений дыхания во время сна при должной приверженности создает благоприятный патофизиологический фон для достижения более высокой эффективности медикаментозной терапии [91].

В то же время до сих пор остается много вопросов, та-

ких как оптимальное комбинированное лечение или влияние длительной ПАП-терапии на частоту ССО. Учитывая очень высокий ССР у пациентов с неконтролируемой АГ и ограниченность терапевтических возможностей, исключение и лечение нарушений дыхания во время сна вдвойне важно, поскольку СОАС не только вносит свой вклад в патогенез неконтролируемой АГ, но и является потенциально устранимым фактором.

Список литературы

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-980. Epub 2021 Aug 24. Erratum in: *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):520. PMID: 34450083; PMCID: PMC8446938. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., et al. Arterial hypertension among persons aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the ESSE study. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(4):4-14. (in Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R., Egan B.M., Flack J.M., Gidding S.S., Judd E., et al. American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53-e90.
- Dudenbostel T., Siddiqui M., Oparil S., Calhoun D.A. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2016;67:1085-1092. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
- Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M., Masoudi F.A., Margolis K.L., O'Connor P.J., Selby J.V., Ho P.M. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635-1642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
- Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C., Sousa M.G., de Paula L.K.G., Amaro A.C.S., Amodeo C., Bortolotto L.A., Krieger E.M., Bradley T.D., et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
- Sjström C., Lindberg E., Elmasy A., Hög A., Svendsudd K., Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: A population based study. *Thorax*. 2002;57:602-607. doi: 10.1136/thorax.57.7.602
- Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A., Tisler A., Tkacova R., Niroumand M., Leung R.S., Bradley T.D. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens*. 2001;19:2271-2277. doi: 10.1097/00004872-200112000-00022
- Ruttanaumpawan P., Nopmaneejumrulers C., Logan A.G., Lazarescu A., Qian I., Bradley T.D. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens*. 2009;27:1439-1445. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832af679
- Martínez-García M.A., Navarro-Soriano C., Torres G., Barbé F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Diaz-Cambries T., Somoza M., Masa J.F., González M., et al. Beyond Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2018;72:618-624. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11170
- Javaheeri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F., Dempsey J.A., Khayat R., Javaheeri S., Malhotra A., Martinez-Garcia M.A., Mehra R., Pack A.I., et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;69:841-858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.069
- Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. Монография. М.: Атмосфера, 2014. [Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. Refrakternaya arterial'naya gipertoniya. Monografiya. M.: Atmosfera, 2014. (in Russ.)].
- Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodriguez F., Lloberes P., Díaz de Auri M.J., Somoza M., Masa J.F., González M., Sacristán L., Barbé F., et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: The HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013. doi: 10.1001/jama.2013.281250
- Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D., White A., Cushman W.C., White W., Sica D., et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation and Treatment A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;117:e510-e526. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141
- Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., Eagle K.A., Smith S.C., Jr., Crowley K., Goto S., Ohman E.M., Bakris G.L., Perlestein T.S., et al. Resistant hypertension: A frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherosclerosis. *Eur. Heart J*. 2013;34:1204-1214. doi: 10.1093/eurheartj/ehs368
- Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., Brezinsky W.A., Ferdinand K.C. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988-2008. *Circulation*. 2011;124:1046-1058. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189
- de la Sierra A., Segura J., Banegas J.R., Gorostidi M., de la Cruz J.J., Armario P., Oliveras A., Ruilope L.M. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898-902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948
- Dudenbostel T., Acelajado M.C., Pisoni R., Li P., Oparil S., Calhoun D.A. Refractory hypertension: Evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66:126-133. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
- Armario P., Calhoun D.A., Oliveras A., Blanch P., Vinyoles E., Banega J.R., Gorostidi M., Segura J., Ruilope L.M., Dudenbostel T., et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J. Am. Heart Assoc*. 2017;6:e007365. doi: 10.1161/JAHA.117.007365
- Calhoun D.A., Booth J.N., III, Oparil S., Irvin M.R., Shimbo D., Lackland D.T., Howard G., Safford M.M., Muntner P. Refractory hypertension: Determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63:451-458. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Modolo R., de Faria A.P., Sabbatini A.R., Barbaro N.R., Ritter A.M., Moreno H. Refractory and resistant hypertension. Characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2015;9:397-402. doi: 10.1016/j.jash.2015.03.005
- Dudenbostel T., Acelajado M.C., Pisoni R., Li P., Oparil S., Calhoun D.A. Refractory hypertension: Evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66:126-133. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
- Lavie P. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: Population study. *BMJ*. 2000;320:479-482. doi: 10.1136/bmj.320.7233.479
- Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K., Shahar E., Samet J.M., Redline S., D'Agostino R.B., Newman A.B., Lebowitz M.D., Pickering T.G. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283:1829-1836. doi: 10.1001/jama.283.14.1829
- Martínez-García M.A., Gómez-Aldarav R., Gil-Martínez T., Soler-Cataluña J.J., Bernárdez B., Román-Sánchez P. Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension. *Arch. Bronconeumol*. 2006;42:14-20. doi: 10.1157/13083275
- Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125:112-117. doi: 10.1378/chest.125.1.112. doi: 10.1378/chest.125.1.112
- Demede M., Pandey A., Zizi F., Bachmann R., Donat M., McFarlane S.I., Jean-Louis G., Ogedegbe G. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the primary-care setting. *Int. J. Hypertens*. 2011;2011:340929. doi: 10.4061/2011/340929
- Florczak E., Prejbisz A., Szwencz-Pietrasz E., Sliwki P., Biele P., Klisiewicz J., Michałowska I., Warchoł E., Januszewicz M., Kaźa M., et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: The RESIST-POL study. *J. Hum. Hypertens*. 2013;27:678-685. doi: 10.1038/jhh.2013.32
- Lloberes P., Lozano L., Sampol G., Romero O., Jurado M.J., Ros J., Untoria M.D., Tovar J.L. Obstructive sleep apnea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. *J. Sleep Res*. 2010;19:597-602. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00839.x
- Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L., Cofield S.S., Calhoun D.A. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131:453-459. doi: 10.1378/chest.06.1442
- González S.C., Martínez D., Gus M., de Abreu-Silva E.O., Bertolucci C., Dutra I., Branchi T., Moreira L.B., Fuchs S.C., de Oliveira A.C.T., et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A case-control study. *Chest*. 2007;132:1858-1862. doi: 10.1378/chest.07.1170
- Bhandari S.K., Shi J., Molnar M.Z., Rasgon S.A., Derosé S.F., Kovcsy C.P., Calhoun D.A., Kalantar-Zadeh K., Jacobsen S.J., Sim J.J. Comparisons of sleep apnoea rate and outcomes among patients with resistant and non-resistant hypertension. *Respirology*. 2016;21:1486-1492. doi: 10.1111/resp.12840
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T., et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., 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*.
- Hwang A.Y., Dietrich E., Pepine C.J., Smith S.M. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr. Hypertens. Rep*. 2017;19:56. doi: 10.1007/s11906-017-0754-x
- Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D. Pathophysiology of resistant hypertension: The role of sympathetic nervous system. *Int. J. Hypertens*. 2011;2011:642416. doi: 10.4061/2011/642416
- Pimienta E., Gaddam K.K., Oparil S., Aban I., Husain S., Dell'Italia L.J., Calhoun D.A. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: Results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54:475-481. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235
- Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Thakkar R.B., Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40:892-896. doi: 10.1161/01.HYP.0000040261.30455.B6
- Včlavčik J., Sedlčák R., Plachý M., Navrátil K., Plšek J., Jarkovský J., Včlavčik T., Husárek R., Kociánov E., Tžborský M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011;57:1069-1075. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.169961
- Zhao D., Liu H., Dong P., Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int. J. Cardiol*. 2017;233:113-117. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.158
- Williams B., MacDonald T.M., Morant S., Webb D.J., Sever P., McInnes G., Ford I., Cruickshank J.K., Caulfield M.J., Salisbury J., et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059-2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
- Friedman O., Bradley T.D., Chan C.T., Parkes R., Logan A.G. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;56:1077-1082. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154427
- Dempsey J.A., Veasey S.C., Morgan B.J., O'Donnell C.P. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol. Rev*. 2010;90:47-112. doi: 10.1152/physrev.00043.2008
- Sánchez-de-la-Torre M., Campos-Rodriguez F., Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular

- disease. *Lancet Respir. Med.* 2013;1:61–72. doi: 10.1016/S2213-2600(12)70051-6
45. Dudenbostel T., Siddiqui M., Gharpure N., Calhoun D.A. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat. Sci.* 2017;3:e430
 46. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16(1):6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019; 16(1):6–31. (In Russ.).] doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
 47. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 48. Foster G.D., Borradaile K.E., Sanders M.H., Millman R., Zammit G., Newman A.B., Wadden T.A., Kelley D., Wing R., Pi-Sunyer F.X., et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with Type 2 diabetes. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:1619–1626. doi: 10.1001/archinternmed.2009.266
 49. McMahon E.J., Bauer J.D., Hawley C.M., Isbel N.M., Stowasser M., Johnson D.W., Campbell K.L. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;24:2096–2103. doi: 10.1681/ASN.2013030285
 50. Mente A., O'Donnell M., Rangarajan S., Dagenais G., Lear S., McQueen M., Diaz R., Avezum A., Lopez-Jaramillo P., Lanas F., et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: A pooled analysis of data from four studies. *Lancet.* 2016;388:465–475. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30467-6
 51. Gay H.C., Rao S.G., Vaccarino V., Ali M.K. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2016;67:733–739. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853
 52. Saneei P., Salehi-Abargouei A., Esmaillzadeh A., Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: A systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014;24:1253–1261. doi: 10.1016/j.numecd.2014.06.008
 53. De Pergola G., D'Alessandro A. Influence of Mediterranean Diet on Blood Pressure. *Nutrients.* 2018;10:1700. doi: 10.3390/nu10111700
 54. Krum H., Schlaich M., Whitburn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartos K., Kapelak B., Walton A., Sievert H., Thambar S., et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373:1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3
 55. Symplcity HTN-2 Investigators. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., B?hm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity-HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1903–1909
 56. Warchol-Celinska E., Prejbisz A., Kadziela J., Florczak E., Januszewicz M., Michalowska I., Dobrowolski P., Kabat M., Sliwinski P., Klisiewicz A., et al. Renal denervation in resistant hypertension and obstructive sleep apnea: Randomized proof-of-concept phase II trial. *Hypertension.* 2018;72:381–390. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180
 57. Linz D., Mancia G., Mahfoud F., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M., Kindermann I., Schmieder R.E., Ewen S., Williams B., et al. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: Results from the Global SYMPLICITY Registry. *J. Hypertens.* 2017;35:148–153. doi: 10.1097/HJH.0000000000001142
 58. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., D'Agostino R., Flack J.M., Katzen B.T., Leon M.B., Liu M., Mauri L., Negoita M., et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:1393–1401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670
 59. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Шелкова Г.В. и др. новые возможности ренальной денервации. Терапевтический архив. 2020; 92(6):84–88. [Agaeva R.A., Danilov N.M., Shelkova G.V., et al. Therapeutic Archive. 2020; 92(6):84–88. (In Russ.).] doi: 10.26442/000403660.2020.06.000588
 60. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal de-nerivation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390:2160-70. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X
 61. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN global clinical trial program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 2015;171:82-91. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.021
 62. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control following randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *Circulation.* 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451
 63. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S.J., Cofield S.S., Oparil S., Harding S.M., Calhoun D.A. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: A preliminary report. *J. Hum. Hypertens.* 2010;24:532–537. doi: 10.1038/jhh.2009.96
 64. Yang L., Zhang H., Cai M., Zou Y., Jiang X., Song L., Liang E., Bian J., Wu H., Hui R. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016;38:464–468. doi: 10.3109/10641963.2015.1131290
 65. Engbaek M., Hjerrild M., Hallas J., Jacobsen I.A. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010;4:290–294. doi: 10.1016/j.jash.2010.10.001
 66. Lazich I., Bakris G.L. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2014;34:333–339. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.04.008
 67. Литвин А.Ю., Ефимова Е.М., Чазова И.Е. СИПАП-терапия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией: мнение экспертов. Системные гипертензии. 2018; 15(2):77–78. [Litvin A.Yu., Efimova E.M., Chazova I.E. Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in patients with obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: expert opinion. *Systemic Hypertension.* 2018; 15(2):77–78 (In Russ.).] doi: 10.26442/2075-082X_2018.2.77-78
 68. Muxfeldt E.S., Margallo V., Costa L.M.S., Guimaraes G., Cavalcante A.H., Azevedo J.C., de Souza F., Cardoso C.R., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension. A randomized controlled trial. *Hypertension.* 2015;65:736–742. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04852
 69. Iftikhar I.H., Valentine C.W., Bittencourt L.R.A., Cohen D.L., Fedson A.C., G?slason T., Penzel T., Phillips C.L., Yu-sheng L., Pack A.I., 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;32:2341–2350. doi: 10.1097/HJH.0000000000000372
 70. Fava C., Dorigoni S., Dalle Vedove F., Danese E., Montagnana M., Guidi G.C., Narkiewicz K., Minuz P. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2014;145:762–771. doi: 10.1378/chest.13-1115
 71. Montesi S.B., Edwards B.A., Malhotra A., Bakker J.P. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Sleep. Med.* 2012;8:587–596. doi: 10.5664/jcsm.2170
 72. S?nchez-de-la-Torre M., Khalyfa A., S?nchez-de-la-Torre A., Martinez-Alonso M., Martinez-Garc?a M.Z., Barcel? A., Lloberes P., Campos-Rodriguez F., Capote F., Diaz-de-Atauri M.J., et al. Precision Medicine in Patients with Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66:1023–1032. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1315
 73. Logan A.G., Tkacova R., Perlikowski S.M., Leung R.S., Tisler A., Floras J.S., Bradley T.D. Refractory hypertension and sleep apnoea: Effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur. Respir. J.* 2003;21:241–247. doi: 10.1183/09031936.03.00035402
 74. Lozano L., Tovar J.L., Sampol G., Romero O., Jurado M.J., Segarra A., Espinel E., R?o J., Untoria M.D., Lloberes P. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: A randomized, controlled trial. *J. Hypertens.* 2010;28:2161–2168. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833b9c63
 75. Oliveira A.C., Martinez D., Massier D., Gus M., Gon?alves S.C., Ghizzoni F., Steinhilber A.M., Moreira L.B., Fuchs S.C., Fuchs F.D. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: A randomized, double-blind, clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2014;190:345–347. doi: 10.1164/rccm.201403-0479LE
 76. Lloberes P., Sampol G., Espinel E., Segarra A., Ramon M.A., Romero O., Ferrer R., Mart?nez-Garcia M.A., Tovar J.L. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2014;32:1650–1657. doi: 10.1097/HJH.0000000000000238
 77. Navarro-Soriano C., Mart?nez-Garc?a M.A., Torres G., Barb? F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Diaz Cambres L., Somoza M., Masa J.F., Gonz?lez M., et al. Effect of continuous positive airway pressure in patients with true refractory hypertension and sleep apnea: A post-hoc intention-to-treat analysis of the HIPARCO randomized clinical trial. *J. Hypertens.* 2019;37:1269–1275. doi: 10.1097/HJH.0000000000002053
 78. Joux-Faure M., Baguet J.P., Barone-Rochette G., Faure P., Sosner P., Mounier-Vehier C., L?vy P., Tamisier R., P?jin L. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial. *Front. Neurol.* 2018;9:318. doi: 10.3389/fneur.2018.00318
 79. Souza F., Muxfeldt E.S., Margallo V., Cortez A.F., Cavalcanti A.H., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *J. Hypertens.* 2017;35:837–844. doi: 10.1097/HJH.0000000000001254
 80. Pedrosa R.P., Drager L.F., de Paula L.K.G., Amaro A.C.S., Bortolotto L.A., Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension. A randomized trial. *Chest.* 2013;14:1487–1494. doi: 10.1378/chest.13-0085
 81. Dernaika T.A., Kinasewitz G.T., Tawk M.M. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2009;5:103–107
 82. Mart?nez-Garc?a M.A., G?mez-Aldarav? R., Soler-Catalu?a J.J., Mart?nez T.G., Bern?cer-Alpera B., Rom?n-S?nchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007;29:951–957. doi: 10.1183/09031936.00048606
 83. Walia H.K., Griffith S.D., Foldvary-Schaefer N., Thomas G., Bravo E.L., Moul D.E., Mehra R. Longitudinal Effect of CPAP on BP in Resistant and Nonresistant Hypertension in a Large Clinic-Based Cohort. *Chest.* 2016;149:747–755. doi: 10.1378/chest.15-0697
 84. Fren? ?M., Tudorache V.M., Ardelean C., Mih?cu? S. Long-term effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Pneumologia.* 2014;204:207–211
 85. Lei Q., Lv Y., Li K., Ma L., Du G., Xiang Y., Li X. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *J. Bras. Pneumol.* 2017;43:373–379. doi: 10.1590/s1806-37562016000000190
 86. Feldstein C.A. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016;38:337–346. doi: 10.3109/10641963.2016.1148156
 87. Varounis C., Katsi V., Kallikazaros I.E., Tousoulis D., Stefanadis C., Parissis J., Lekakis J., Siristatidis C., Manolis A.J., Makris T. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2014;175:195–198. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.240
 88. Liu L., Cao Q., Guo Z., Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Hypertens.* 2016;18:153–158. doi: 10.1111/jch.12639
 89. Navarro-Soriano C., Mart?nez-Garc?a M.A., Torres G., Barb? F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Cambres L.D., Somoza M., Masa J.F., Gonz?lez M., et al. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: A Pragmatic Longitudinal Study. *Hypertens. Res.* 2019;42:1708–1715. doi: 10.1038/s41440-019-0285-8
 90. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Ефимова Е.М. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь. *Consilium Medicum.* 2015; 17(10):34–39. [Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Efimova E.M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. *Consilium Medicum.* 2015; 17(10):34–39. (In Russ.).] doi: 10.26442/2075-1753_2015.10.34-39
 91. Сукмарова З.Н., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., и Рогоза А.Н. Эффективность комплексной медикаментозной и СИПАП-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. [Z.N. Sukmarova, A.Yu. Litvin, I.E. Chazova, A.N. Rogoz. Efficiency of a combination of medical and CPAP therapy in patients with grades 2–3 arterial hypertension and severe obstructive sleep apnea syndrome. *J System hypertension* 2011, 8(1):40–43. (In Russ.).]