

Динамика артериального давления и показателей липидного обмена в процессе комбинированной терапии у пациентов с метаболическим синдромом и обструктивным апноэ сна

В.В. Щёкотов, Т.И. Янкина, Е.В. Жижилев

Государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава, Пермь, Россия

Щёкотов В.В. — заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 с курсом военно-полевой терапии, доктор медицинских наук, профессор; Янкина Т.И. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 с курсом военно-полевой терапии; Жижилев Е.В. — врач поликлиники «Медлайф».

Контактная информация: Государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава, кафедра госпитальной терапии № 2 с курсом военно-полевой терапии, Бульвар Гагарина, д. 68-А, Пермь, Россия, 614066. Тел.: 8 (3422) 634399. E-mail: healthpro@mail.ru (Щёкотов Владимир Валерьевич).

Резюме

Цель исследования — оценить эффективность комбинированного лечения больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом в сочетании с обструктивным апноэ сна (СОАС). **Материалы и методы.** Обследованы 80 пациентов с метаболическим синдромом (NCEP ATPIII). Оценивали анамнестические, антропометрические, биохимические данные общепринятыми методами. Динамика гипотензивного ответа оценивалась по уровню офисного артериального давления (АД). Для диагностики СОАС и оценки его тяжести проводили кардиореспираторное мониторирование (Breas SC 20, Швеция). Антигипертензивная терапия была представлена лизиноприлом в дозе 10 мг в день (1 ступень), лизиноприлом в дозе 20 мг в день (2 ступень), комбинацией лизиноприла в дозе 20 мг в день и индапамида в дозе 1,5 мг в день (3 ступень). На четвертой ступени к лечению подключали бисопролол в дозе 5 мг в день. Продолжительность лечения на каждой ступени 4 недели. Всем больным назначали симвастатин в дозе 20 мг в день. СРАР-терапия не проводилась. Период наблюдения составил 2 года. **Результаты.** Уровни офисного АД, нарушения липидного профиля и инсулинорезистентность прогрессировали при нарастании апноэ к средней и тяжелой степеням. Установлено, что под влиянием лечения у больных с тяжелым СОАС положительная динамика АД и липидного спектра была значительно меньшей, чем у пациентов с апноэ сна легкой и средней степени тяжести. **Заключение.** При утяжелении респираторных нарушений во время сна у больных с метаболическим синдромом проявляется резистентность к проводимой терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, резистентность к лечению.

Blood pressure and lipid profile changes in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome on combination treatment

V.V. Schyokotov, T.I. Yankina, E.V. Zhizhilev

E.A. Vagner State Medical Academy, Perm, Russia

Corresponding author: E.A. Vagner State Medical Academy, Therapy Department № 2 with the Course of the Field Military Therapy, 68-A Gagarin's Boulevard, Perm, Russia, 614066. Phone: 8 (3422) 634399. E-mail: healthpro@mail.ru (Vladimir V. Schyokotov, MD, PhD, Professor, the Head of the Therapy Department № 2 with the Course of the Field Military Therapy at E.A. Vagner State Medical Academy).

Abstract

Objective. To evaluate efficiency of the combination treatment of arterial hypertension and dyslipidemia in patients with metabolic syndrome associated with obstructive sleep apnea syndrome. **Design and methods.** A total of 80 patients were examined. Anamnesis, anthropometric parameters, biochemical data were assessed by standard methods. Hypotensive response to the treatment was evaluated by office blood pressure measurement. Initially all patients had metabolic syndrome criteria (NCEP ATPIII). OSAS diagnosis was made based on cardiorespiratory monitoring (Breas SC20, Sweden) data. Antihypertensive therapy included Lyzinopril 10 mg per day at stage I, 20 mg per day at stage II and combination of Lyzinopril 20 mg per day and Indopamide 1,5 mg per day at stage III. At stage IV Bisoprolol 5 mg per day was added to the treatment. Duration of the treatment at each stage was 4 weeks. All patients received Symvastatin 20 mg per day. The

follow-up was 2 years. **Results.** OSAS severity was positively associated with office blood pressure, blood lipids alteration and insulin resistance. Positive dynamics of BP and lipid spectrum was significantly lower in treated patients with severe OSAS than in patients with moderate and mild OSAS. **Conclusion.** Therapy resistance manifests with the increase of the severity of sleep breathing disorders.

Key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, treatment resistance.

Статья поступила в редакцию: 31.05.10. и принята к печати: 25.08.10.

Введение

Проблема синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в настоящее время чрезвычайно актуальна. Для СОАС характерна высокая частота развития тяжелых осложнений, отрицательное влияние на качество жизни и высокая летальность. В многоцентровых исследованиях показано, что храп и СОАС могут быть факторами риска развития артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений сердечного ритма и проводимости, правожелудочковой сердечной недостаточности и мозгового инсульта [1]. Учитывая тесное взаимодействие дыхательной и сердечно-сосудистой систем, логично предположить возможное участие СОАС в развитии АГ. Впервые такая идея возникла после того, как G. Coccagna et al. (1972), а в последующем и G. Guilleminault et al. (1973) обнаружили нормализацию повышенного дневного артериального давления (АД) у больных, подвергшихся трахеостомии [2–3]. За последние 40 лет были проведены многочисленные исследования, посвященные связи СОАС и АГ. P. Peppard et al. (2000) провели крупномасштабное популяционное проспективное исследование связи между АГ и СОАС [4]. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что нарушения дыхания во сне являются фактором риска АГ и ИБС в общей популяции. Значимое увеличение риска развития АГ у больных с проявлениями СОАС выявлено во время проведения самого крупного из исследований, касающихся кардиоваскулярной патологии, — Sleep Heart Health Study. G. Nieto et al. (2000) проанализировали результаты наблюдения 6132 мужчин и женщин. Отмечалось закономерное увеличение степени риска при ступенчатом нарастании выраженности расстройств дыхания во сне [5]. В то же время есть заключения, свидетельствующие о ненадежности связи между нарушениями дыхания во время сна и АГ [6] или ее отсутствии [7]. Актуальным вопросом является поиск оптимальных подходов к лечению больных АГ и СОАС. При проведении суточного мониторирования АД у больных СОАС был сделан вывод об отсутствии эффекта антигипертензивной терапии на профиль АД во время сна у больных СОАС. L. Pelttari et al. (1998) показали, что ни один из назначенных препаратов из групп бета-блокаторов, антагонистов кальция, диуретиков и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) не оказывал влияния на профиль АД во время сна у больных СОАС [8].

Значительное преобладание СОАС (56 против 19 %) у больных, резистентных к антигипертензивной терапии, по сравнению с лицами, адекватно реагирующими на лечение, подтверждает представление о причинной взаимосвязи СОАС и АГ [9].

Одним из главных предикторов развития рефрактерной АГ у больных СОАС является индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) [10]. Эти результаты позволяют сделать заключение о том, что подбор лекарственной антигипертензивной терапии должен обязательно проходить с учетом нарушений дыхания во время сна [11].

Цель исследования

Цель нашего исследования — оценка эффективности комбинированного лечения больных АГ с метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 80 пациентов в возрасте от 32 до 70 лет, средний возраст составил $49,6 \pm 9,9$ года; из них 60 (75 %) мужчин и 20 (25 %) женщин. Пациенты были распределены на три группы в зависимости от степени тяжести обструктивного апноэ. Было проведено общеклиническое обследование с измерением антропометрических показателей. Для оценки абдоминального типа ожирения определяли объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле как отношение массы тела (в кг) к росту (в м), возведенному в квадрат. Оценка дневной сонливости проводилась путем заполнения вопросника Epworth [12]. Кардиореспираторное мониторирование производилось с помощью скрининговой системы Breas SC 20 (Швеция), динамику АД оценивали на амбулаторном приеме. Содержание компонентов липидного спектра, глюкозы натощак определяли общепринятыми методами. Для оценки инсулинорезистентности использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment — НОМА) с определением показателя НОМА-R (произведение величины иммунореактивного инсулина натощак в мкЕД/мл на уровень глюкозы натощак в ммоль/л, деленное на 22,5) [13]. Инсулинорезистентность диагностировали при величине НОМА-R более 2,77. Оценка тяжести СОАС проводилась в соответствии с рекомендациями J. Hosselet (2001). В группу пациентов с апноэ легкой степени тяжести вошли 22 человека, с апноэ средней тяжести — 22 обследованных. СОАС тяжелой степени диагностирован у 26 больных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программ «Statistica 6.0 Rus». Для проверки значимости различий применялся критерий t Стьюдента при нормальном распределении признака и непараметрические ранговые критерии Манна-Уитни при отсутствии нормального распределения. Связь признаков оценивалась при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs).

Проводимая ступенчатая терапия: I ступень — лизиноприл 10 мг, II — лизиноприл 20 мг, III — пролонгированный индапамид 1,5 мг, IV — бисопролол 5–10 мг. Эскалация терапии ко второй и последующим ступеням при недостижении целевого уровня АД выполнялась с интервалом в один месяц. Коррекция липидного спектра проводилась симвастатином в дозе 20 мг/сут. Всем пациентам назначалась диетотерапия, были рекомендованы аэробные нагрузки. Для оценки эффективности терапии повторно пациенты были обследованы через 2 года.

Результаты

Исходно у всех больных отмечено наличие критериев метаболического синдрома (НСЕР АТРИП): окружность талии (ОТ) $112,25 \pm 14,64$ см, триглицериды (ТГ) $2,44 \pm 1,54$ ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $1,16 \pm 0,35$ ммоль/л, уровень систолического АД (САД) $156,70 \pm 22,32$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) $98,08 \pm 14,81$ мм рт. ст. Средний ИМТ был $34,52 \pm 4,91$ кг/м².

Таблица 1

ДИНАМИКА ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (М ± σ)

Степень тяжести апноэ	САД (мм рт. ст.) до вмешательства	САД (мм рт. ст.) к окончанию второго года лечения	р	ДАД (мм рт. ст.) до вмешательства	ДАД (мм рт. ст.) к окончанию второго года лечения	р
Легкая	$154,4 \pm 31,0$	$146,0 \pm 14,2$	0,004	$90,1 \pm 18,4$	$88,4 \pm 7,8$	0,002
Средняя	$148,5 \pm 14,8$	$131,8 \pm 9,1$	0,0008	$96,9 \pm 11,3$	$90,2 \pm 5,5$	0,08
Тяжелая	$163,11 \pm 17,9$	$148,0 \pm 12,5$	0,001	$104 \pm 12,3$	$95,0 \pm 2,7$	0,002
В целом по группе	$156,7 \pm 22,3$	$142,1 \pm 12,9$	0,0001	$98,1 \pm 14,8$	$91,05 \pm 6,2$	0,017

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; р — достоверность различий между показателями до начала лечения и к окончанию второго года лечения.

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА (М ± σ)

	Апноэ легкой степени тяжести	Апноэ средней степени тяжести	Апноэ средней степени тяжести	В целом по группе
ХС общий (ммоль/л) до лечения	$5,62 \pm 0,65$	$5,78 \pm 0,87$	$6,46 \pm 0,92$	$5,95 \pm 0,88$
ХС общий (ммоль/л) после лечения	$5,30 \pm 0,35$	$5,37 \pm 0,67$	$5,99 \pm 0,82$	$5,50 \pm 0,69$
р	0,04	0,009	0,001	0,00001
ЛПНП (ммоль/л) до лечения	$3,52 \pm 0,39$	$3,91 \pm 0,62$	$3,82 \pm 0,79$	$3,75 \pm 0,57$
ЛПНП (ммоль/л) после лечения	$3,22 \pm 0,44$	$3,60 \pm 0,44$	$3,48 \pm 0,67$	$3,43 \pm 0,55$
р	0,01	0,001	0,00008	0,001
ЛПОНП (ммоль/л) до лечения	$0,71 \pm 0,42$	$1,16 \pm 0,47$	$1,28 \pm 0,83$	$1,07 \pm 0,65$
ЛПОНП (ммоль/л) после лечения	$0,76 \pm 0,62$	$0,85 \pm 0,37$	$1,16 \pm 0,82$	$0,95 \pm 0,68$
р	0,10	0,002	0,0002	0,008
ЛПВП (ммоль/л) до лечения	$1,24 \pm 0,56$	$1,09 \pm 0,16$	$1,13 \pm 0,16$	$1,16 \pm 0,35$
ЛПВП (ммоль/л) после лечения	$1,29 \pm 0,45$	$1,23 \pm 0,24$	$1,15 \pm 0,56$	$1,24 \pm 0,30$
р	0,18	0,04	0,47	0,012
ТГ (ммоль/л) до лечения	$1,64 \pm 0,87$	$2,69 \pm 1,18$	$3,00 \pm 1,85$	$2,44 \pm 1,54$
ТГ (ммоль/л) после лечения	$1,54 \pm 0,99$	$2,56 \pm 0,91$	$2,42 \pm 1,49$	$2,16 \pm 1,27$
р	0,016	0,33	0,06	0,002
ИА до лечения	$3,84 \pm 1,56$	$4,47 \pm 0,53$	$4,22 \pm 0,97$	$4,17 \pm 1,05$
ИА после лечения	$3,67 \pm 2,25$	$3,67 \pm 0,38$	$3,70 \pm 1,39$	$3,68 \pm 1,56$
р	0,04	0,04	0,11	0,001

Примечание: ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ТГ — триглицериды; ИА — индекс атерогенности; р — достоверность различий между показателями до начала лечения и к окончанию второго года лечения.

Таблица 3

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА (%)

Степень тяжести апноэ	Число пациентов, достигших целевого уровня общего ХС, %	Число пациентов, не достигших целевого уровня общего ХС, %	Число пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, %	Число пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, %	Число пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПВП, %	Число пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПВП, %	Число пациентов, достигших целевого уровня ТГ, %	Число пациентов, не достигших целевого уровня ТГ, %
Легкая	60	40	60	40	56	44	67	33
Средняя	27	73	20	80	56	44	50	50
Тяжелая	22	78	12	88	0	100	29	71
В целом по группе	23	67	28	72	29	71	45	55

Примечание: ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ТГ — триглицериды.

Средний балл по шкале оценки дневной сонливости Epworth при легкой степени апноэ составил $9,54 \pm 4,41$, при средней — $9,3 \pm 3,64$, при апноэ тяжелой степени — $10,11 \pm 3,85$. Все различия были недостоверны. Средние величины индекса апноэ-гипопноэ достоверно возрастали от $9,3 \pm 2,78$ при апноэ легкой степени к $23,6 \pm 3,27$ в группе апноэ средней тяжести и достигали значения $46,8 \pm 19,97$ у больных с тяжелым течением синдрома. Уровни САД, ДАД, нарушения липидного профиля и инсулинорезистентность прогрессировали при нарастании апноэ от легкой к средней и тяжелой степеням ($p < 0,05$). Средние уровни глюкозы натощак в группах не отличались.

На фоне лечения ИМТ снизился при СОАС легкой степени с $34,14 \pm 7,24$ до $32,85 \pm 7,73$ кг/м² ($p = 0,009$), при СОАС средней степени — с $34,35 \pm 4,09$ до $31,16 \pm 5,30$ кг/м² ($p = 0,0009$), при тяжелой степени СОАС — с $35,16 \pm 2,97$ до $34,33 \pm 3,26$ кг/м² ($p < 0,0001$). В группе СОАС легкой степени нормальных значений массы тела достигли 55 %, средней — 45 %, тяжелой — 11% пациентов. Отношение ОТ/ОБ снизилось с $0,93 \pm 0,09$ до $0,91 \pm 0,89$ в группе СОАС легкой степени ($p = 0,05$), с $1,01 \pm 0,05$ до $0,99 \pm 0,07$ в группе апноэ средней тяжести ($p = 0,04$). Изменений показателя в группе СОАС тяжелой степени не отмечено.

На фоне лечения у всех обследуемых наблюдалась достоверная положительная динамика показателей АД (табл. 1). Изменения ДАД у пациентов со средней степенью тяжести апноэ были недостоверны ($p = 0,08$). В целом по группе степень снижения САД составила $-10,89 \pm 14,41$ мм рт. ст. ($-6,15 \pm 6,71$ %), но ДАД динамика была менее выраженной: $-4,95 \pm 9,03$ мм рт. ст. ($-4,38 \pm 9,15$ %). Наибольшая степень снижения САД была отмечена у пациентов с апноэ легкой степени ($-14,57 \pm 13,28$ мм рт. ст.; $-8,7 \pm 8,58$ %), наименьшая — у пациентов с апноэ тяжелой степени ($-8,0 \pm 6,82$ мм рт. ст.; $-4,28 \pm 4,77$ %; $p = 0,47$). Достоверных отличий по степеням снижения ДАД выявлено не было. На монотерапии лизиноприлом достижение целевых уровней САД в целом по группам наблюдалось у 35 % обследуемых, ДАД — у 40 %. Наихудшие показатели отмечены у пациентов с СОАС тяжелой степени: достижение целевых уровней САД при монотерапии наблюдалось у 5,5 %, ДАД — у 16,6 %. Всем больным потребовалось дополнительное назначение гипотензивных препаратов других групп (индапамид 1,5 мг, конкор 5–10 мг).

Во всех группах наблюдалось улучшение показателей липидного спектра (табл. 2). При этом отсутствовали достоверные различия динамики показателей ЛПВП, ТГ, индекса атерогенности (ИА) в группе с апноэ тяжелой степени ($p > 0,05$). В целом по группе общий холестерин снизился на $0,63 \pm 1,46$ ммоль/л ($-2,03 \pm 4,63$ %), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — на $0,04 \pm 0,45$ ммоль/л ($-3,05 \pm 3,03$ %), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) — на $0,09 \pm 0,12$ ммоль/л ($-8,39 \pm 17,54$ %), ТГ — на $0,16 \pm 0,28$ ммоль/л ($-6,5 \pm 11,21$ %), ИА — на $0,53 \pm 0,51$ ммоль/л ($-11,54 \pm 12,74$ %); уровень ЛПВП увеличился на $0,09 \pm 0,07$ ммоль/л ($9,24 \pm 7,45$ %). Отмечена тенденция

к уменьшению динамики показателей липидного спектра при утяжелении степени апноэ. Достижение целевых уровней ЛПНП на терапии симвастатином в дозе 20 мг/сут. в группе апноэ легкой степени составило 60 %, в группе апноэ тяжелой степени — 12 %, достижение целевого уровня холестерина ЛПВП — 29 и 0 % соответственно (табл. 3).

Выводы

При нарастании тяжести СОАС снижается эффективность антигипертензивной и гиполипидемической терапии.

Литература

1. Shahar E., Whitney C.W., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163, № 1. — P. 19–25.
2. Coccagna G., Mantovani M., Brignani F., Parchi G., Lugaresi E. Tracheotomy in hypersomnolence with periodic breathing // *Bull. Physiopathol. Respir. (Nancy)*. — 1972. — Vol. 8, № 5. — P. 1217–1227.
3. Guilleminault G., Dement W.C., Monod N. Sudden (infant) death syndrome: apnea during sleep. New hypothesis // *Nouv. Presse Med.* — 1973. — Vol. 2, № 20. — P. 1355–1358.
4. Peppard P.E., Young T., Palta M. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing // *J. Am. Med. Assoc.* — 2000. — Vol. 284, № 23. — P. 3015–3021.
5. Nieto F.G., Young T. Association of sleep disorders breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study // *J. Am. Med. Assoc.* — 2000. — Vol. 283, № 14. — P. 1829–1836.
6. Newman A.B., Nieto F.J., Guidry U. et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study // *Am. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 154, № 1. — P. 50–59.
7. Waller P.C., Bhopal R.S. Is snoring a cause of vascular disease? An epidemiological review // *Lancet*. — 1989. — Vol. 1, № 8630. — P. 143–146.
8. Peltari L.H., Hietanen E.K., Salo T.T. et al. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 11, № 3, Pt. 1. — P. 272–279.
9. Isaksson H., Svanborg E. Obstructive sleep apnea syndrome in male hypertensives, refractory to drug therapy. Nocturnal automatic blood pressure measurements—an aid to diagnosis? // *Clin. Exp. Hypertens.* — 1991. — Vol. 13, № 6–7. — P. 1195–1212.
10. Lavie P., Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension // *Sleep*. — 2001. — Vol. 24, № 6. — P. 721–725.
11. Калинин А.Л. Роль синдрома апноэ во сне в течение гипертонической болезни: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 24 с.
12. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // *Sleep*. — 1991. — Vol. 14, № 6. — P. 540–545.
13. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell functions from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412–419.
14. Hosselet J., Ayappa I., Norman R.G. et al. Classification of sleep-disordered breathing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163, № 2. — P. 398–405.