

Эффективность фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у больных артериальной гипертензией в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в госпитальных условиях

А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова, А.В. Аксенова, И.П. Колос

НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Fixed-dose perindopril and indapamide combination: in-hospital effectiveness in arterial hypertension patients with obstructive sleep apnoea syndrome

A.Yu. Litvin, I.E. Chazova, A.V. Aksenova, I.P. Kolos

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia.

Цель. Оценить эффективность, безопасность и переносимость терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида (Нолипрел® форте) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) в госпитальных условиях.

Материал и методы. Обследованы 20 больных мягкой и умеренной АГ и СОАС. Больные были госпитализированы до выдачи первой таблетки Нолипрела® форте. В течение 10 дней ежедневно измерялось артериальное давление (АД) по методу Короткова. Проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) на чистом фоне до включения в исследование, на 2 и 4 неделе приема Нолипрела® форте, биохимический анализ крови в начале и на 2 неделе исследования.

Результаты. По данным ежедневного измерения АД в период госпитализации наблюдалось максимальное снижение АД к четвертому дню приема препарата с сохранением антигипертензивного эффекта к концу 2 недели. Отмечалось достоверное снижение основных показателей суточного профиля (СП) АД к концу 2 недели приема Нолипрела® форте. Динамика СП АД между визитом 3 и исходными данными по абсолютным значениям и по результатам СМАД сохраняла ту же тенденцию, которая наблюдалась ко 2 визиту. Достоверная динамика показателей СП АД по данным СМАД у всей группы больных между визитом 2 и визитом 3 отсутствовала. Биохимические показатели крови достоверно не изменялись. Приверженность лечению составила 100% через 4 недели терапии.

Заключение. Терапия Нолипрелом® форте эффективна и безопасна в госпитальных условиях у больных АГ с наличием дополнительного фактора риска в виде СОАС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, фиксированная комбинация, периндоприл, индапамид.

Aim. To investigate effectiveness, safety, and tolerability of fixed-dose combined treatment with perindopril and indapamide (Noliprel® forte) in hospitalized patients with arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS).

Material and methods. The study included 20 patients with mild to moderate AH and OSAS. All participants were hospitalized before starting Noliprel® forte therapy. For 10 days, blood pressure (BP) was measured daily, by Korotkoff method. 24-hour blood pressure monitoring (BMP) was performed at baseline, at Weeks 2 and 4 of Noliprel® forte treatment, blood biochemical assay — at baseline and at Week 2.

Results. According to daily BP measurement data, maximal BP reduction was observed by Day 4 of the treatment, and antihypertensive effect lasted till the end of Week 2. Significant reduction in main BP circadian profile (CP) param-

ters was observed by the end of Week 2. BP CP dynamics from baseline to Visit 3 was similar to that by visit 2, according to absolute figures and 24-hour BPM data. No significant BP CP dynamics between Visits 2 and 3 was registered in all patients. Therapy compliance was as high as 100% after 4 weeks of the treatment.

Conclusion. Noliprel® forte therapy is effective and safe in hospitalized AH patients with an additional risk factor, OSAS.

Key words: Arterial hypertension, obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome, fixed-dose combination, perindopril, indapamide.

Введение

В настоящее время синдром обструктивно-го апноэ сна (СОАС) является актуальной медицинской и социальной проблемой [1]. Ее значимость определяется широкой распространенностью СОАС, высокой частотой тяжелых осложнений, отрицательным влиянием на качество жизни и значительной летальностью. Распространенность СОАС у мужчин в зависимости от возраста составляет от 0,4% в младших возрастных группах до 9,1% в старших; у женщин от 4% до 4,4% соответственно. Если распространенность СОАС в общей популяции варьирует в пределах 0,3-1,1%, то среди мужчин > 60 лет она достигает 15% и даже 73%. Распространенность СОАС у больных артериальной гипертензией (АГ) составляет 26-40% vs 1-12% в контрольной группе. Установлено, что так называемая естественная внезапная смерть (ВС) пожилых людей, наступающая во время сна, нередко обусловлена проявлениями СОАС [2,3]. Очевидна взаимосвязь СОАС и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно АГ. В ряде эпидемиологических исследований с проведением многофакторного анализа было показано, что апноэ во время сна у пациентов с АГ следует рассматривать как фактор риска (ФР) ранней смерти от ССЗ. Было установлено также, что возраст, индекс массы тела (ИМТ), АГ и индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 5 относятся к достоверным ФР смерти от ССЗ [4,5]. Популяционное исследование показало, что у больных с ИАГ ≥ 5 наблюдались более высокие уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), а также среднего АД (АДср.) как во время сна, так и в период бодрствования. У этих больных отмечено также статистически значимое повышение индекса нагрузки САД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время сна и индекса нагрузки ДАД в состоянии бодрствования [6,7].

Механизмы и причины развития ССЗ у пациентов с СОАС и АГ изучены недостаточно. Предполагают, что периоды обструкции верх-

них дыхательных путей во сне, вызывающие циклические эпизоды гипоксемии в сочетании с перепадами внутригрудного давления и нарушениями микроструктуры сна, приводят к существенному повышению симпатического тонуса. В свою очередь это может явиться причиной повышения АД, нарушений сердечного ритма и проводимости, инфаркта миокарда (ИМ) и ВС. Учитывая резистентность к проводимой антигипертензивной терапии, большое количество сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет и т.д.) часто приходится назначать несколько препаратов, что существенно снижает приверженность больного проводимому лечению и его эффективность [8,9]. Данные о переносимости и эффективности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов при СОАС и АГ многочисленны и разноречивы. Основным методом лечения СОАС в настоящее время является терапия по созданию положительного давления воздуха в дыхательных путях — СИПАП-терапия. Данный метод был предложен в 1981г Sullivan СЕ. и заключался в подаче через специальный наконечник, фиксируемый в ноздрях больного, воздуха под давлением [11]. В 1983г метод был модифицирован; с тех пор подача воздуха производится через маску. Принцип метода — расширение воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующего их спадению.

В связи с вышеизложенным, учитывая, что СОАС является дополнительным ФР у больных АГ, было запланировано исследование по изучению возможности влияния Нолипрела® форте — фиксированной комбинации периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг (Лаборатории Сервье, Франция) на динамику АД в госпитальных условиях. Целью его было оценить эффективность, безопасность и переносимость терапии Нолипрелом® форте у пациентов с АГ и сопутствующим СОАС в госпитальных условиях. В задачи исследования входили: определение эффективности фиксированной комби-

нации периндоприла с индапамидом в качестве препарата первого ряда у пациентов с АГ и СОАС; оценка безопасности (частота отмены препарата, побочные эффекты и т.д.), переносимости и приверженности лечению Нолипрелом® форте у пациентов с АГ и СОАС.

Материал и методы

Дизайн исследования — открытое, проспективное, несравнительное исследование, в течение 4 недель наблюдения. Всем больным за 7 дней до включения в исследование отменяли антигипертензивную терапию. После включения госпитализированные больные получали Нолипрел® форте по 1 таблетке 1 раз в сутки. Во время госпитализации у больных ежедневно контролировали АД по методу Короткова с целью оценки его динамики. Через 10–14 дней пребывания в стационаре оценивался антигипертензивный эффект. При недостаточном антигипертензивном эффекте в зависимости от ЧСС к терапии добавляли антагонист кальция или β -адреноблокатор; при возникновении гипотонии Нолипрел® форте заменяли на Нолипрел® (периндоприл 2 мг, индапамид 625 мкг). На 4 неделе повторно окончательно оценивали эффективность и безопасность проводимой терапии.

Критериями включения в исследование служили: возраст > 18 и < 70 лет; больные, находящиеся на госпитализации и способные отказаться от предшествующей антигипертензивной терапии, как минимум на 5 периодов полувыведения, САД < 180 мм рт.ст. и ДАД < 110 мм рт.ст. (без лечения, сидя, после 5 минут отдыха по методу Короткова); ИАГ ≥ 5 эпизодов за 1 час сна.

Критериями исключения из исследования являлись: беременность, лактация, симптоматическая АГ, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, острый ИМ в течение последних 6 месяцев, постинфарктная стенокардия вне зависимости от срока давности острого коронарного синдрома, стенокардия напряжения III–IV функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, почечная, печеночная и сердечная недостаточность, сахарный диабет I и II типов, отягощенный аллергологический анамнез на любой из компонентов исследуемого препарата, тромбоз легочных вен или легочная эмболия за последние 6 месяцев.

Клиническое АД (АДкл.) определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли исходно и через 2 и 4 недели терапии с использованием аппарата SL 90207 («SpaceLabs Medical», США). Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Оценивали следующие показатели: усредненные значения САД и ДАД за 3 временных периода: 24 часа (САД₂₄, ДАД₂₄), день (САД_д, ДАД_д) и ночь (САД_н, ДАД_н) [12].

Критерием эффективности антигипертензивной терапии по АДкл. считали снижение ДАДкл. и САДкл. на 10% от исходного уровня и/или достижение целевого уровня — АД $< 140/90$ мм рт.ст. По данным СМАД — снижение среднесуточного ДАД ≥ 5 мм рт.ст. от исходного. В качестве целевого принимали уровень АД $\leq 135/85$ мм рт.ст. для дневных и АД $\leq 125/75$ мм рт.ст. для ночных часов.

Полисомнологическое исследование проводили на диагностическом комплексе «Embla» («Flaga» Австралия) с использованием программного обеспечения Somnologica 2.0.2. Это исследование включало в себя мониторинг во время сна электроокулограммы, электромиограммы (подбородочной и голени), ротоносового потока воздуха, движений грудной клетки и брюшной стенки, пульсоксиметрии (насыщение артериальной крови кислородом), электрокардиограммы (ЭКГ), положения тела больного, храпа. Под апноэ понимали полную остановку дыхания не менее чем на 10 сек., под гипопноэ — уменьшение дыхательного потока $\geq 50\%$ со снижением насыщения крови кислородом $\geq 4\%$.

Диагностическими критериями СОАС считали ИАГ > 5 эпизодов за 1 час сна. Этот показатель отражает количество эпизодов остановок дыхания за 1 час сна и характеризует тяжесть течения СОАС. ИАГ > 30 свидетельствует о тяжелом течении СОАС.

Биохимический анализ крови проводили в начале и на 2 неделе исследования с определением следующих показателей: холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ЛНП) и высокой (ЛВП) плотности, общего билирубина, глюкозы, К, Na, мочевины, креатинина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы на автоматическом анализаторе HITACHI 912 (Япония) с целью оценки безопасности лекарственной терапии и соответствия больных критериям включения/исключения.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Graph Pad InStat 3.0. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовался парный критерий Уилкоксона, ANOVA для парных значений. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — стандартное отклонение, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 20 пациентов (11 мужчин и 9 женщин), средний возраст составил 54 ± 8 года. Все больные имели мягкую и умеренную АГ. По данным клинического измерения, исходно САДкл. составило 153 ± 11 мм рт.ст. ДАДкл. — 93 ± 9 мм рт.ст.; 12 больных мягкой АГ (ДАДкл. < 95 мм рт.ст.) и 8 больных — с умеренной АГ (ДАДкл. > 95 мм рт.ст.). 8 больных имели впервые выявленную АГ. Средняя продолжительность АГ в целом по группе — $6,3 \pm 4,7$ года. У всех пациентов по данным полисомнологического исследования подтвердился СОАС, из них 2 пациента находились на СИПАП-терапии. ИАГ в целом по группе составил $34,9 \pm 28,4$. Все больные были госпитализированы до выдачи первой таблетки Нолипрела® форте.

Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $34,7 \pm 4,6$ кг/м², соответствующий I степени ожирения.

При анализе результатов в целом по группе после 4 недель активной терапии обнаружено

Таблица 1

Динамика АД на фоне лечения Нолипрелом® форте у больных АГ в сочетании с СОАС (n=20)

	Визит 1 0 день	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день	8 день	9 день	10 день
САД	153,40	135,40	130,95	128,57	127,70	130,10	128,65	132,85	130,30	130,70	128,70
ДАД	92,63	86,15	84,15	83,12	80,65	82,70	81,40	82,30	80,45	82,20	82,20

достоверное снижение АДкл.: САДкл. со $153,4 \pm 11,1$ до $127,1 \pm 12,4$ ($p < 0,001$); ДАДкл. с $92,6 \pm 8,6$ до $83,1 \pm 7,5$ ($p < 0,01$).

Ко 2 неделе, по данным офисного измерения АД, произошла следующая динамика в целом по группе: САДкл. снизилось со $153,4 \pm 11,1$ до $133,2 \pm 8,5$ мм рт.ст. — $\Delta = -20,2$; 95% ДИ $12,4-28,1$ ($p < 0,001$); ДАДкл. с $92,6 \pm 8,6$ до $85,9 \pm 9,8$ мм рт.ст. — $\Delta = -6,6$; 95% ДИ $0,8-12,6$ ($p < 0,05$).

По данным ежедневного измерения АДкл. в период госпитализации в течение первых 10 дней приема препарата наблюдалось максимальное снижение АД к четвертому дню: 65% больных достигли целевых уровней АД $< 140/90$ мм рт.ст. (таблица 1, рисунок 1).

Через 2 недели у 2 больных Нолипрел® форте был заменен на Нолипрел® в связи с возникновением тенденции к гипотонии. Из-за недостаточного антигипертензивного эффекта 4 больным к терапии был добавлен антагонист кальция и 1 больному β -адреноблокатор, остальные 13 продолжили терапию Нолипрелом® форте по 1 таблетке 1 раз в день. К 4 неделе лечения по сравнению со 2 неделей, была выявлена следующая динамика: САДкл. снизилось со $133,2 \pm 8,55$ до $127,1 \pm 12,4$ мм рт.ст. — $\Delta 6,1$; 95% ДИ $-1,7-13,9$ ($p > 0,05$); ДАДкл. с $86,0 \pm 9,7$ до $83,1 \pm 7,5$ мм рт.ст. — $\Delta -2,9$ —95% CI от $-3,1$ до $8,8$, $p > 0,05$).

При анализе динамики основных показателей суточного профиля (СП) АД, по данным СМАД, исходно и через 10–12 дней лечения в целом по всей группе больных (таблица 2) было отмечено достоверное снижение САД и ДАД в течение 24 часов: САД₂₄ снизилось со $138,6 \pm 10,5$ до $125,5 \pm 9,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); ДАД₂₄ — с $86,1 \pm 9,9$ до $75,9 \pm 7,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Также достоверным было снижение САДд. и ДАДд.: САДд. снизилось со $142,1 \pm 11,6$ до $129,4 \pm 10,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); ДАДд. снизилось с $89,3 \pm 9,6$ до $79,9 \pm 7,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и САД и ДАД в ночные часы: САДн. снизилось со $130,5 \pm 11,6$ до $118,2 \pm 11,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); ДАДн. с $77,8 \pm 9,9$ до $69,8 \pm 9,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Достоверно снижались показатели нагрузки давлением — индексы площади (ИП):

ИП САД₂₄ снизился с $66,9 \pm 20,9$ мм рт.ст. х ч/24ч до $34,3 \pm 25,2$ мм рт.ст. х ч/24ч ($p < 0,001$); ИП ДАД₂₄ с $59,9 \pm 24,6$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $34,8 \pm 25,8$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,001$); ИП САДд. и ДАДд.: ИП САДд. снизился с $64,2 \pm 22,6$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $29,5 \pm 26,6$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,001$); ИП ДАДд. с $89,2 \pm 9,6$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $79,2 \pm 7,2$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,001$). С меньшей степенью достоверности снижались показатели ИП в ночные часы: ИП САДн. уменьшился с $68,9 \pm 29,0$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $44,1 \pm 31,5$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,01$); ИП ДАДн. — с $68,4 \pm 29,1$ мм рт.ст. х ч/24ч. до $46,8 \pm 32,8$ мм рт.ст. х ч/24ч. ($p < 0,05$).

Изменение СП АД оценивалось по степени ночного снижения АД (СНС, %). У всей группы больных исходно нарушенный СП АД достоверно не изменялся по данным СНС САД и ДАД.

Динамика СП АД между визитом 3 и исходными данными по абсолютным значениям и по большинству других показателей сохраняла ту же тенденцию, которая наблюдалась ко 2 визиту. Достоверной динамики показателей СП АД по данным СМАД у всей группы больных между визитом 2 и визитом 3 не отмечалось.

Таким образом, терапия Нолипрелом® форте показала его эффективность в госпитальных условиях у больных АГ с наличием такого дополнительного ФР как СОАС. На фоне терапии Нолипрелом® форте отмечалось достоверное снижение АД за время наблюдения, с максимальным развитием антигипертензивного эффекта уже к 4 дню лечения, и с сохра-

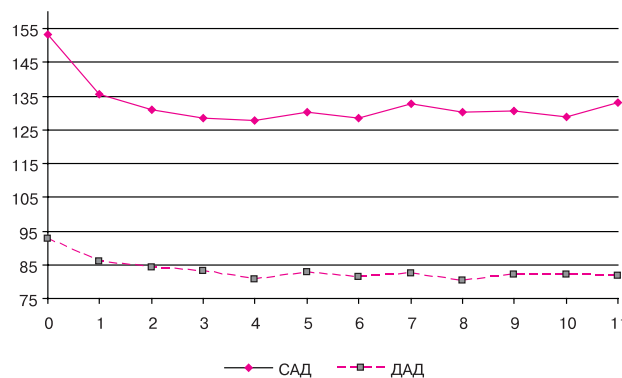


Рис. 1 Динамика АД через 10 дней приема Нолипрела® форте.

Таблица 2

Динамика СП АД на фоне лечения Нолипрелом® форте
у больных АГ в сочетании с СОАС (n=20)

Показатель	Исходно	10-14 день Визит 2	20-28 день Визит 3	Δ (исходно- 10-14 день)	Δ (исходно- 20-28 день)	Δ (10-14 день- 20-28 день)
САД24, мм рт.ст.	138,6±10,45	125,5±9,6	122,5±9,5	-13,1***	-16,2***	-3,1
ДАД24, мм рт.ст.	86,0±9,9	75,9±7,3	74,8±6,6	-10,1***	-11,2***	-1,2
САДд., мм рт.ст.	142,1±11,6	129,4±10,1	125,4±10,6	-12,7***	-16,6***	-4,1
ДАДд., мм рт.ст.	89,2±9,6	79,2±7,3	77,6±7,2	-10,0***	-11,6***	-1,6
САДн., мм рт.ст.	130,5±11,6	118,2±11,7	115±10,1	-12,2***	-14,5***	-2,28
ДАДн., мм рт.ст.	77,7±9,9	69,8±9,2	68,9±6,8	-7,9***	-8,8***	-0,87
ИП САД24, мм рт.ст.х ч/24ч.	66,9±20,9	34,3±25,2	26,9±20,0	-32,6***	-39,9***	-7,3
ИП САДд., мм рт.ст.х ч/24ч.	64,2±22,6	29,5±26,6	22,7±22,3	-34,7***	-41,5***	-6,7
ИП САДн., мм рт.ст.х ч/24ч.	68,9±29,0	44,1±31,5	33,8±22,7	-24,8**	-35,1***	-10,3
ИП ДАД24, мм рт.ст.х ч/24ч.	59,9±24,6	34,8±25,8	30,3±20,0	-25,179***	-29,6***	4,5
ИП ДАДд., мм рт.ст.х ч/24ч.	89,2±9,6	79,2±7,2	77,6±7,2	-28,3***	-31,5***	-3,3
ИП ДАДн., мм рт.ст.х ч/24ч.	68,4±29,1	46,8±32,8	39,2±24,9	-21,6*	-29,2***	-7,6
СНС САД, %	7,9±6,9	8,5±7,23	7,2±7,4	-0,5	-1,3	-0,8
СНС ДАД, %	12,7±8,7	11,9±7,9	10,9±7,9	-0,7	-1,0	-1,8

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

нением его в последующем периоде наблюдения. У больных был исходно нарушен суточный ритм АД, что, скорее всего, обусловлено наличием СОАС и связанной с ним гипоксией. Из всех пациентов только 2 находились на СИ-ПАП-терапии, что не могло оказать существенного влияния на показатели суточного ритма АД в целом. Отсутствовали достоверные изменения показателей СНС АД, что говорит о необходимости для таких больных комбинированного лечения в виде антигипертензивной терапии и мероприятий по созданию постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях, так называемой СИПАП-терапии.

Литература

1. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a Workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2004; 109: 951-7.13. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults.
2. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. Sleep 1980; 3(3-4): 221-4.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-5.
4. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea among patients with essential hypertension. Am Heart J 1984; 108: 373-6.
5. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. JAMA 2000; 283(14): 1829-36.
6. Peppard PE, Young T, Palta M, Scatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342(18): 1378-84.

Выводы

У больных мягкой и умеренной АГ и нарушением дыхания во время сна Нолипрел® форте в качестве терапии первого ряда приводит к достоверному снижению как САД, так и ДАД, с достижением максимального антигипертензивного эффекта к 4 дню госпитализации.

Нолипрел® форте приводит к достоверному снижению всех основных показателей СП АД, не изменяя суточный ритм АД.

Терапия фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом была безопасна и хорошо переносилась больными; приверженность лечению через 4 недели составила 100%.

7. Aardweg van den JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. J Appl Physiol 1992; 72(3): 821-7.
8. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, et al. Is high and fluctuating muscle-nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? J Hypertens 1988; 6(4) Suppl.: 5520-37.
9. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. Hypertension 1999; 34(2): 309-14.
10. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. Chest 1993; 103(6): 1763-8.
11. Sullivan CE, Issa FG, Berton-Johnes M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure therapy. Lancet 1981; I: 862-5.
12. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления. (Методические вопросы). Под ред. Г.Г.Арабидзе и О.Ю.Атькова. Москва 1997.

Поступила 30/10-2006