

# Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне: возможные варианты патогенетической терапии

Яковлев А.В.<sup>1\*</sup>, Шилов С.Н.<sup>1</sup>, Березикова Е.Н.<sup>1</sup>, Яковлева Н.Ф.<sup>1</sup>, Тепляков А.Т.<sup>2</sup>, Гракова Е.В.<sup>2</sup>, Копьева К.В.<sup>2</sup>, Ефремов И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

**Цель.** Изучить подходы к лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и обструктивным апноэ сна (ОАС).

**Материал и методы.** В исследование включено 136 больных ХСН и АГ. Критерии включения в исследование: 1) среднетяжелая и тяжелая формы ОАС (с индексом апноэ/гипопноэ > 15 в час); 2) II-IV функциональный класс ХСН по NYHA; 3) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл; 4) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50%; 5) длительность АГ не менее 2-х лет. Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), включающую бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики и ингибиторы АПФ, либо блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), либо ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АПНИ). Через 12 мес наблюдения пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы в зависимости от применения АПНИ. В группу 1 вошли пациенты (n=50), получавшие ОМТ с АПНИ (валсартан/сакубитрил), в группу 2 (n=86) – ОМТ с ингибитором АПФ/БРА, также внутри каждой группы у части пациентов учитывалось наличие или отсутствие эффективной СРАР-терапии ОАС.

**Результаты.** У больных группы 1 прогрессирование заболевания зарегистрировано в 28% случаев, тогда как во 2 группе – в 42,8% (p=0,001). В группе 1 уровень NT-proBNP снизился на 34% (p=0,034), тогда как в группе 2 выявлено повышение уровней биомаркера на 35,5% (p=0,002). В группе 1 выявлено возрастание ФВ ЛЖ (p=0,007) на 12,5% в отличие от группы 2. В группе 1 было отмечено возрастание дистанции в тесте шестиминутной ходьбы на 18,2%, а в группе 2 дистанция теста шестиминутной ходьбы снизилась на 19,2% (p=0,034). В подгруппе больных, получавших СРАР-терапию в сочетании с терапией валсартаном/сакубитрилом (n=8), ФВ ЛЖ возрастала на 11,6% (p=0,043), дистанция в тесте шестиминутной ходьбы увеличивалась на 29,7% (p=0,046), а NT-proBNP снизился на 22,5% (p=0,039), тогда как в группе больных, получавших в дополнение к ОМТ (без АПНИ) СРАР-терапию (n=19), данные показатели значимо не изменялись.

**Заключение.** Наибольшее замедление темпов прогрессирования ХСН у пациентов с АГ и ОАС, повышение толерантности к физической нагрузке, а также более отчетливая тенденция к обратному развитию патологических эхокардиографических изменений миокарда в ходе проведенного исследования была отмечена при использовании в медикаментозной терапии валсартана/сакубитрила в сочетании с эффективной аппаратной СРАР-терапией.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, обструктивное апноэ сна, валсартан/сакубитрил, СИПАП-терапия

**Для цитирования:** Яковлев А.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Яковлева Н.Ф., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Ефремов И.А. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне: возможные варианты патогенетической терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):444-449. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-07.

## Chronic Heart Failure in Patients with Arterial Hypertension Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Possible Options to Pathogenetic Therapy

Yakovlev A.V.<sup>1\*</sup>, Shilov S.N.<sup>1</sup>, Berezikova E.N.<sup>1</sup>, Yakovleva N.F.<sup>1</sup>, Teplyakov A.T.<sup>2</sup>, Grakova E.V.<sup>2</sup>, Kopeva K.V.<sup>2</sup>, Efremov I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

**Aim.** To study approaches to the treatment of chronic heart failure (CHF) with reduced and mid-range left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with arterial hypertension (AH) against the background of obstructive sleep apnea (OSA).

**Material and methods.** The study included 136 patients with CHF and AH. Inclusion criteria for the study: 1) moderate and severe OSA (with an apnea/hypopnea index of more than 15 per hour); 2) II-IV functional class of CHF according to NYHA; 3) the level of brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) ≥ 125 pg/ml; 4) LVEF < 50%; 5) the duration of hypertension is at least 2 years. Patients received drug therapy, including beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, diuretics, ACE inhibitors or angiotensin receptor inhibitors or valsartan/sacubitril. After 12 months of follow-up, the patients were divided into 2 groups depending on the medication being administered. Group 1 included patients (n = 50) receiving therapy with valsartan/sacubitril, group 2 included patients (n = 86) receiving therapy without this drug. Effective CPAP-therapy also was registered in each group.

**Results.** In patients with CHF who received valsartan/sacubitril, disease progression was recorded in 28% of cases, while in patients who did not receive therapy with this drug, an unfavorable course of CHF was recorded in 42.8% (p = 0.001). In group 1, the NT-proBNP level significantly (p = 0.034) decreased by 34%, while in group 2, a significant (p = 0.002) increase in biomarker levels was revealed by 35.5%. In the group of patients receiving therapy with valsartan/sacubitril an increase in LVEF (p = 0.007) was revealed by 12.5%. In group 1, an increase in exercise tolerance was achieved in the form of a significant (p = 0.012) increase in the distance of the six-minute walk test by 18.2%, while in group 2, the six-minute walk distance decreased by 19.2% (p = 0.034). In the subgroup of patients receiving CPAP therapy in combination with valsartan/sacubitril therapy

( $n=8$ ), LVEF increased by 11.6% ( $p = 0.043$ ), the six-minute walk test distance increased by 29.7% ( $p = 0.046$ ), and NT-proBNP decreased by 22.5% ( $p = 0.039$ ), while in the group of patients who received only CPAP therapy ( $n=19$ ).

**Conclusion.** The most significant slowdown in the rate of progression of CHF in patients with AH associated with OSA, an increase in exercise tolerance, as well as the most pronounced tendency to the reverse development of pathological echocardiographic changes in the myocardium when using valsartan/sacubitril in drug therapy in combination with effective hardware CPAP therapy.

**Key words:** heart failure, arterial hypertension, obstructive sleep apnea, valsartan/sacubitril, CPAP therapy

**For citation:** Yakovlev A.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Yakovleva N.F., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V., Efremov I.A. Chronic Heart Failure in Patients with Arterial Hypertension Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Possible Options to Pathogenetic Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(3):444-449. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-07.

\*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): alex-yak-card@mail.ru

Received/Поступила: 26.04.2021

Accepted/Принята в печать: 01.06.2021

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развивается на том или ином этапе прогрессирования наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), клапанной патологии сердца. Весьма актуальной в последние годы становится проблема коморбидности при ХСН, и этому в значительной степени способствует увеличение среднего возраста населения. По данным экспертов Европейского общества кардиологов более 70% пациентов с сердечной недостаточностью имеют дополнительно, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание [1]. С позиций коморбидности с ХСН существенный интерес для исследователей и практических кардиологов представляет обструктивное апноэ сна (ОАС), что связано с достаточно большой распространенностью этого синдрома, которая по различным данным составляет до 5-7% взрослой популяции [2]. Есть сведения о значительно более частой встречаемости ОАС в популяции пациентов с ХСН, достигающей по данным отдельных исследований 18% [3]. В литературе приводится множество фактов, указывающих на неблагоприятное течение сердечно-сосудистых заболеваний при наличии обструктивных дыхательных расстройств во сне [4-6]. ОАС в настоящее время рассматривается как одна из наиболее распространенных причин вторичной АГ, а также артериальной гипертензии, рефрактерной к медикаментозной терапии [7].

Последние достижения медикаментозного лечения ХСН связаны с появлением и активным внедрением в клиническую практику препаратов нового класса – ингибиторов неприлизина [8]. Именно с появлением этих препаратов впервые за многие годы удалось добиться дополнительного значимого снижения сердечно-сосудистой смертности при ХСН [9]. Активация нейрогуморального пути с участием натрийуретического пептида при ОАС открывает дополнительные перспективы для патогенетического лечения ХСН с использованием пре-

паратов класса ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) у пациентов с ОАС.

Наиболее эффективным общепризнанным методом устранения обструкции верхних дыхательных путей при ОАС является аппаратная терапия, направленная на поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях (Constant Positive Airway Pressure, CPAP). В ряде работ, помимо нормализации дыхательного паттерна при ОАС, выявлено положительное влияние этой методики на достижение целевого уровня артериального давления, коррекцию ассоциированных с апноэ аритмий, нормализацию липидного и углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом [10, 11]. Вместе с тем информация о влиянии неинвазивной аппаратной респираторной поддержки у пациентов с нарушениями дыхания во сне при ХСН на конечные точки на данный момент очень неоднозначна. Так, по результатам исследования SERVE-HF использование респираторной поддержки в режиме ASV (Adaptive Servo Ventilation – адаптивная серво-вентиляция) у пациентов с центральными нарушениями дыхания во сне и ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ) не привело к снижению сердечно-сосудистой смертности [12].

Целью нашего исследования являлось изучение различных подходов к лечению ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ у пациентов с АГ на фоне ОАС.

## Материал и методы

В исследование включено 136 больных ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ЧУЗ Клиническая больница г. Новосибирск «РЖД-Медицина». Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения в исследование:** 1) средней тяжести и тяжелой формы ОАС (с индексом апноэ/ги-

попноэ [ИАГ] более 15/час); 2) ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA; 3) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)  $\geq 125$  пг/мл; 3) ФВ ЛЖ  $< 50\%$  по Симпсону по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); 4) указания на АГ в анамнезе на протяжении не менее 2-х лет.

**Критерии исключения:** 1) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе; 2) обострение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; 3) врожденные и приобретенные пороки сердца; 4) постоянная форма фибрилляции предсердий; 5) выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI  $< 30$  мл/мин/м<sup>2</sup>) и печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью); 6) регистрация 15 и более эпизодов центрального апноэ в час по результатам полисомнографии; 7) отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), включающую ингибиторы АПФ (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), или вместо них – АРНИ, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН [13]. Для диагностики ОАС у всех пациентов проводилось полисомнографическое исследование. Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по ИАГ, в исследование включались пациенты со среднетяжелой ( $14 < \text{ИАГ} < 30$  в час) и тяжелой ( $\text{ИАГ} \geq 30$  в час) формами ОАС [14]. Определение содержания NT-proBNP в сыворотке в условиях *in vitro* выполняли методом иммуноферментного анализа (ELISA). ЭхоКГ проводилась всем пациентам по стандартному протоколу с оценкой ФВ ЛЖ.

Дизайн исследования предполагал 2 визита. Визит 1 по времени следовал непосредственно после подписания информированного согласия. На визите 1 всем пациентам наряду с ЭхоКГ, определением NT-proBNP и полисомнографией также проводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) по стандартному протоколу [15]. Визит 2 проводился через 12 мес. Осуществлялся сбор анамнеза за истекший период наблюдения, проведение повторного ТШХ, ЭхоКГ, лабораторное исследование NT-proBNP. При сборе анамнеза оценивалось наступление за период наблюдения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром, острая недостаточность мозгового кровообращения, летальный исход), госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, анализировалась проводимая за этот период терапия.

Респираторную поддержку в режиме авто-CPAP получали 27 (19,9%) пациентов. При этом у них отмечалась необходимая приверженность терапии (не менее 4 ночей за неделю, среднее время использования аппарата – 4,5 часа за ночь) с эффективным устране-

нием обструктивных нарушений дыхания во сне (ИАГ на фоне терапии  $\leq 5$  в час). Через 12 мес наблюдения ретроспективно все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой медикаментозной терапии. В группу 1 вошли пациенты ( $n=50$ ), получавшие терапию препаратом валсартан/сакубитрил (были переведены с терапии ингибиторами АПФ или ингибиторами ангиотензиновых рецепторов), в группу 2 – больные ( $n=86$ ) без данной терапии. При этом 8 (16%) пациентов в группе 1 и 19 (22,1%) пациентов в группе 2 получали эффективную аппаратную CPAP-терапию ОАС.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп, непараметрический аналог дисперсионного анализа (критерий Краскела-Уоллиса) при сравнении трех и более групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Анализ наступления неблагоприятных событий в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера с использованием логрангового критерия. Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха [25%;75%]. Критический уровень значимости  $p$  для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

## Результаты

Выделенные группы оказались сопоставимыми по исходным клинко-демографическим характеристикам (табл. 1).

По результатам анализа у больных группы 1 прогрессирование заболевания зарегистрировано в 14 (28%) случаях, тогда как во 2 группе – в 37 (43%;  $p=0,001$ ; рис. 1).

В группе 1 уровень NT-proBNP значимо ( $p=0,034$ ) снизился на 34%, тогда как в группе 2 выявлено значимое ( $p=0,002$ ) повышение уровней биомаркера на 35,5%. В группе больных, получавших терапию валсартаном/сакубитрилом, в течение 12 мес наблюдения выявлено возрастание ФВ ЛЖ ( $p=0,007$ ) на 12,5%, тогда как в группе больных без терапии данным препаратом имела место лишь тенденция к снижению ФВ ЛЖ. В группе 1 было достигнуто повышение толерантности к физической нагрузке в виде значимого ( $p=0,012$ ) возрастания дистанции ТШХ на 18,2%,

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

| Параметр                                                     | Группа 1 (n=50)   | Группа 2 (n=86)   | p      |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                         | 31,7 [19,1; 46,0] | 31,8 [19,6; 45,3] | 0,292  |
| Возраст, лет                                                 | 58 [35; 71]       | 54 [33; 69]       | 0,063  |
| ФВ ЛЖ, %                                                     | 42 [26; 54]       | 44 [29; 53]       | 0,203  |
| NT-proBNP, пг/мл                                             | 448 [190; 1099]   | 305 [168; 1079]   | 0,0002 |
| SpO <sub>2</sub> ср, %                                       | 92,45 [76,1; 96]  | 93 [88; 95]       | 0,223  |
| ТШХ, м                                                       | 320 [155; 527]    | 365 [160; 550]    | 0,023  |
| Мужской пол, n (%)                                           | 32 (64,0)         | 55 (63,9)         | 0,817  |
| ХСН 1 стадия, n (%)                                          | 26 (52,0)         | 51 (59,3)         | 0,131  |
| ХСН 2А стадия, n (%)                                         | 15 (30,0)         | 26 (30,2)         |        |
| ХСН 2В стадия, n (%)                                         | 9 (18,0)          | 9 (10,5)          |        |
| ФК II ХСН (по NYHA), n (%)                                   | 22 (44,0)         | 46 (53,5)         | 0,205  |
| ФК III ХСН (по NYHA), n (%)                                  | 21 (42,0)         | 30 (34,6)         |        |
| ФК IV ХСН (по NYHA), n (%)                                   | 8 (16,0)          | 9 (10,5)          |        |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)                                | 23 (46,0)         | 38 (44,2)         | 0,964  |
| ХОБЛ, n (%)                                                  | 16 (32,0)         | 19 (22,1)         | 0,244  |
| ИБС, n (%)                                                   | 22 (44)           | 42 (48)           | 0,297  |
| АГ, n (%)                                                    | 50 (100,0)        | 86 (100,0)        | 0,998  |
| Стаж АГ, лет                                                 | 3,5 [2,7; 4,4]    | 3,8 [2,7; 4,5]    | 0,373  |
| <b>Медикаментозная терапия до начала исследования, n (%)</b> |                   |                   |        |
| Ингибиторы АПФ                                               | 30 (60,0)         | 53 (61,6)         | 0,581  |
| Антагонисты рецепторов к АТ II                               | 20 (40,0)         | 33 (38,4)         | 0,581  |
| Бета-адреноблокаторы                                         | 33 (66,0)         | 52 (60,4)         | 0,472  |
| АМКР                                                         | 32 (64,0)         | 55 (66,3)         | 0,565  |
| Диуретики                                                    | 24 (48,0)         | 42 (48,8)         | 0,748  |

Данные представлены в виде Me [25%;75%], если не указано иное.

NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, SpO<sub>2</sub>ср. – средняя ночная сатурация, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АТ – ангиотензин, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ФК – функциональный класс, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

тогда как в группе 2 дистанция ТШХ снизилась на 19,2% (p=0,034) (табл. 2).

Отдельно были проанализировано влияние СРАР-терапии, терапии валсартаном/сакубитрилом и их сочетания на течение ХСН у пациентов с ОАС. В подгруппе больных, получавших СРАР-терапию в сочетании с терапией валсартаном/сакубитрилом (n=8), отмечено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, дистанции в ТШХ и снижение уровня NT-proBNP. В подгруппе больных, получавших только СРАР-терапию в дополнение к ОМТ (n=19), ФВ ЛЖ и дистанция ТШХ практически не изменились, а динамика уровней NT-proBNP имела тенденцию к возрастанию на 13,9% (p=0,098; табл. 3). В группе больных, получавших ОМТ терапию, основанную на валсартане/сакубитриле без СРАР (n=42), регистрировалось значимое увеличение ФВ ЛЖ на 14,6% (p=0,002), дистанции в ТШХ на 21,3% (p=0,001) и незначительное снижение NT-proBNP (на 18,7%, p=0,062). При этом у пациентов с ОАС, получавших СРАР-терапию и валсартан/саку-

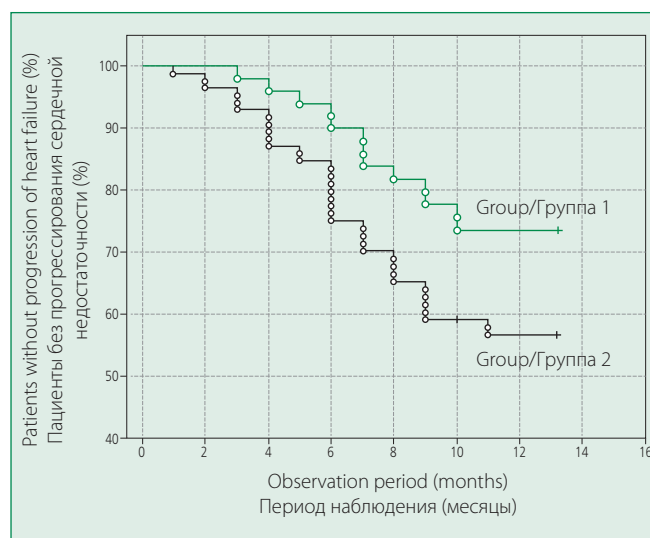


Figure 1. The Kalan-Meier curve of chronic heart failure progression in the study groups

Рисунок 1. Кривая Калан-Майера прогрессирования хронической сердечной недостаточности в изучаемых группах

Table 2. Changes of key parameters in groups during the study

Таблица 2. Динамика изучаемых параметров в группах за время исследования

| Параметр         | Исходно         |                 |        | Через 12 мес    |                 |        |
|------------------|-----------------|-----------------|--------|-----------------|-----------------|--------|
|                  | Группа 1 (n=50) | Группа 2 (n=86) | p      | Группа 1 (n=50) | Группа 2 (n=86) | p      |
| ФВ ЛЖ, %         | 42 [26; 54]     | 44 [29; 53]     | 0,203  | 48 [43; 54]     | 39 [35; 45]     | 0,0003 |
| NT-proBNP, пг/мл | 448 [190; 1099] | 305 [168; 1079] | 0,0002 | 295 [220; 373]  | 478 [364; 667]  | 0,021  |
| ТШХ, м           | 320 [155; 527]  | 365 [160; 550]  | 0,023  | 391 [318; 455]  | 295 [187; 370]  | 0,012  |

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]  
NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Table 3. Changes in the studied parameters in the treatment subgroups during the study

Таблица 3. Динамика ФВ ЛЖ, NT-proBNP и дистанции ТШХ в зависимости от терапии

| Параметр         | Исходно            |                |                  | Через 12 мес       |                |                   |
|------------------|--------------------|----------------|------------------|--------------------|----------------|-------------------|
|                  | СРАР+АРНИ<br>(n=8) | СРАР<br>(n=19) | АРНИ<br>(n=42)   | СРАР+АРНИ<br>(n=8) | СРАР<br>(n=19) | АРНИ<br>(n=42)    |
| ФВ ЛЖ, %         | 43 [39; 45]        | 42 [38; 47]    | 44 [42; 45]      | 48 [47; 52,5]*     | 43 [38; 47]    | 51,5 [47; 53]**   |
| NT-proBNP, пг/мл | 222,5 [196; 256,5] | 298 [268; 348] | 251 [242; 266]   | 172 [157; 204]*    | 346 [276; 380] | 204 [167; 233]    |
| ТШХ, м           | 390 [372; 450]     | 398 [378; 465] | 385,5 [427; 545] | 506 [440; 535]*    | 346 [276; 380] | 490 [488; 549]*** |

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]. \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p$  по сравнению с исходным значением  
АРНИ – валсартан/сакубитрил, NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

битрил, не было зарегистрировано случаев прогрессирования ХСН, тогда у пациентов с ОАС, получавших только СРАР-терапию, неблагоприятное течение ХСН было зарегистрировано в 36,8%, а у больных на терапии валсартаном/сакубитрилом без СРАР-терапии – в 25%. При анализе выживаемости было зарегистрировано всего 2 летальных исхода – оба наступили в группе 2. В одном случае причиной летального исхода стал острый коронарный синдром, во втором – острое нарушение мозгового кровообращения. Случаи нефатальных инфарктов миокарда в исследовании зарегистрированы не были.

## Обсуждение

Ухудшение прогноза и неблагоприятный характер клинического течения ХСН в случае развития обструктивных нарушений дыхания во сне были продемонстрированы в ранее опубликованных исследованиях [16]. Персистирующая ночная гипоксемия и циклическая реоксигенация, выраженные колебания внутрибрюшного давления являются при ОАС дополнительными мощными факторами, способствующими дисбалансу в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и системе натрийуретических пептидов. Эти нарушения ведут к ускорению ремоделирования правых и левых отделов сердца, формированию легочной гипертензии и более быстрому прогрессированию ХСН.

В связи с этим логичным представляется включение в комплексную терапию этой когорты пациентов, помимо респираторной поддержки, устраняющей непосредственно гипоксемию, дополнительно еще и коррекцию

нейрогуморальных расстройств в виде назначения ингибиторов АПФ и ингибиторов неприлизина. Особо следует отметить, что результаты проведенного исследования продемонстрировали не только клиническое улучшение на фоне терапии валсартаном/сакубитрилом с увеличением толерантности к физическим нагрузкам и снижением частоты повторных госпитализаций, но и ассоциацию приема этого препарата с увеличением ФВ ЛЖ. В наибольшей степени эти протективные эффекты в нашем исследовании были выражены при сочетании приема валсартана/сакубитрила и аппаратной СРАР-терапии, также в подгруппе удалось добиться максимального прироста ФВ и дистанции по ТШХ. Несмотря на достаточно противоречивые данные литературы о наличии ассоциации уровня NT-proBNP с тяжестью обструктивных нарушений дыхания во сне [17, 18], активность NT-proBNP при ОАС по мнению большинства экспертов поддерживается увеличением давления наполнения в правых камерах сердца в период апноэ, а также хронической ночной гипоксемией [19, 20]. Есть также данные о снижении активности этого биомаркера на фоне эффективной аппаратной СРАР-терапии [21–23]. Продолжительная чрезмерная стимуляция выработки натрийуретических пептидов на определенном этапе начинает играть патогенетическую роль. Вовлечение натрийуретических пептидов в патогенетический механизм повреждения сердца при ОАС определяет их место в качестве важной терапевтической мишени у данной категории пациентов. Использование препаратов нового класса АРНИ в этом аспекте становится перспективным и эффективным методом медикаментозного

лечения при сочетании АГ, ассоциированной с ОАС и ХСН, а одновременное устранение ключевого при ОАС патогенетического фактора – ночной гипоксемии на фоне аппаратной респираторной поддержки – значительно усиливает эффект медикаментозной терапии. Эффективная коррекция нарушений дыхания во сне, достигаемая аппаратной СРАР-терапией с характерным регрессом симптоматики и улучшением качества жизни пациентов с ОАС, будет при таком комплексном подходе способствовать повышению приверженности к медикаментозной терапии ХСН.

## Ограничения исследования

Ограничениями проведенного исследования являются недостаточная мощность выборки, отсутствие рандомизации и относительно небольшие сроки наблюдения.

## References / Литература

1. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:103-11. DOI:10.1002/ehf.30.
2. Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev.* 2000;4:321-7. DOI:10.1053/smr.2000.0118.
3. Mentz RJ, Fiuza M. Sleep-Disordered Breathing in Patients with Heart Failure. *Heart Failure Clin.* 2014;10:243-50. DOI:10.1016/j.hfc.2013.10.001.
4. Butt M, Dwivedi G, Khair O, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2010;139:7-16. DOI:10.1016/j.ijcard.2009.05.021.
5. Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *JAMA.* 2012;307(20):2169-76. DOI:10.1001/jama.2012.3418.
6. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2011;32:61-74. DOI:10.1093/eurheartj/ehq327.
7. 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. DOI:10.1001/jama.283.14.1829.
8. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019;24(2):167-76. DOI:10.1007/s10741-018-9757-1.
9. Khder Y, Shi V, McMurray JJV, et al. Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:133-65. DOI:10.1007/164\_2016\_77.
10. Denker MG, Cohen DL. Use of continuous positive airway pressure for sleep apnea in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(5):462-67. DOI:10.1097/MNH.000000000000047.
11. Mansukhani MP, Vungarala S, Somers VK. Cardiovascular Benefits of Continuous Positive Airway Pressure: The Quest Continues. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(4):427-28. DOI:10.1513/AnnalsATS.202001-026ED.
12. Carmo J, Araújo I, Marques F, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure: The state of the art after the SERVE-HF trial. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(11):859-67. DOI:10.1016/j.repc.2017.06.007.

## Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали тенденцию к замедлению темпов прогрессирования ХСН у пациентов с АГ и ОАС, повышению толерантности к физической нагрузке, оцениваемой по ТШХ, а также тенденцию к улучшению систолической функции миокарда при использовании в медикаментозной терапии у этих пациентов представителя класса АРНИ валсартана/сакубитрила в сочетании с эффективной аппаратной СРАР-терапией. Полученные в ходе работы данные с учетом приведенных выше ограничений исследования позволяют считать использование валсартана/сакубитрила и аппаратной СРАР-терапии в комплексном лечении пациентов с ХСН и ОАС весьма перспективным и многообещающим подходом, требующим дальнейшего изучения.

**Отношения и Деятельность:** нет.

**Relationships and Activities:** none

13. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia.* 2018;58(65):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(65):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
14. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. DOI:10.5664/jcsm.6506.
15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. DOI:10.1164/ajrcm.166.1.at1102.
16. Javaheri S, Caref EB, Chen E, et al. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:539-46. DOI:10.1164/rccm.201003-0406OC.
17. Liu Y, Huang Z, Huang K, et al. The Clinical Value of N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide in Evaluating Obstructive Sleep Apnea in Patients With Coronary Artery Disease. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(10):1403-9. DOI:10.5664/jcsm.7962.
18. Hübner RH, Mokhtari NE, Freitag S, et al. NT-proBNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med.* 2008;102(1):134-42. DOI:10.1016/j.rmed.2007.07.023.
19. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):119-27. DOI:10.1016/j.jacc.2010.08.627.
20. Tugcu A, Güzeldi Y, Yildirimturk O, et al. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology.* 2009;113:184-92. DOI:10.1159/000193146.
21. Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, et al. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol.* 2006;95(1):23-30. DOI:10.1007/s00392-006-0315-9.
22. Nakamura S, Asai K, Kubota Y, et al. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleepdisordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:208-16. DOI:10.1007/s00392-014-0774-3.
23. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: Effects of continuous positive airway pressure: A randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J.* 2006;27:1106-13. DOI:10.1093/eurheartj/ehi807.

### Сведения об авторах/About the authors

**Яковлев Алексей Владимирович** [Alexey V. Yakovlev]  
ORCID 0000-0002-4763-0961

**Шилов Сергей Николаевич** [Sergey N. Shilov]  
ORCID 0000-0002-7777-6419

**Березикова Екатерина Николаевна** [Ekaterina N. Berezikova]  
ORCID 0000-0002-9630-0213

**Яковлева Наталья Фаритовна** [Natalia F. Yakovleva]  
ORCID 0000-0002-4736-6486

**Тепляков Александр Трофимович** [Aleksander T. Teplyakov]  
ORCID 0000-0003-0721-0038

**Гракова Елена Викторовна** [Elena V. Grakova]  
ORCID 0000-0003-4019-3735

**Копьева Кристина Васильевна** [Kristina V. Kopeva]  
ORCID 0000-0002-2285-6438

**Ефремов Иван Андреевич** [Ivan A. Efremov]  
ORCID 0000-0002-1704-2528