

**М.В. Горбунова, С.Л. Бабак\*, А.Г. Малявин**ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,  
Москва, Россия

# ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТОЯННЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВОЗДУХОНОСНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (СРАР-ТЕРАПИЯ) У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

**M.V. Gorbunova, S.L. Babak\*, A.G. Maliavin**

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

## LONG-TERM EFFECT OF CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY (CPAP) IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH SLEEP APNEA AND METABOLIC IMPAIRMENT

### Резюме

Обструктивное апноэ сна взаимосвязано с высокой распространённостью кардиоваскулярных заболеваний, и таких проявлений как ожирение, артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного обмена, дислипидемия и эндотелиальная дисфункция. Однако эффекты терапии постоянным положительным воздушноносным давлением (от англ. Continuous Positive Airway Pressure или СРАР-терапии) по нормализации цифр артериального давления у пациентов ОАС+АГ являются малоизвестными и малоизученными. **Цель исследования:** изучить 12-ти месячные эффекты длительной СРАР-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (А-Flex-терапия), на основные показатели артериального давления у пациентов ОАС+АГ. **Методы:** в одноцентровое проспективное исследование было включено 177 пациентов с ночным храпом, метаболическими нарушениями, обструктивным апноэ сна, и артериальной гипертензией с установленной лекарственной терапией (138 мужчин [78%] и 37 женщин [21%]), подписавших информированное согласие, имевших индекс апноэ-гиппноэ АН1 более 5 соб./час, находившихся в возрастном интервале 35–75 лет ( $56,4 \pm 9,4$ ). В ходе ночного полиграфического исследования (ПГ) определялись индекс апноэ-гиппноэ (АН1), индекс десатураций (ODI), средняя ночная сатурация ( $SpO_2$  mean) в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна (AASM). Оптимальный уровень А-Flex-терапии титровался в домашних условиях. Оценивали АН1, степень воздушной утечки, среднее давление СРАР, податливость к терапии в соответствии с международными требованиями. **Результаты:** В группе СРАР-терапии на 12 месяц происходит выраженное снижение и нормализация цифр САД. Так, среди пациентов СРАР, показатели дневного САД снижались на -5.9 мм рт.ст. (95% CI от -7.1 до -3.2;  $P=0.02$ ) и ночного САД на -4.1 мм рт.ст. (95% CI от -6.1 до -2.6;  $P=0.01$ ). Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении показателей ДАД. Так, среди пациентов СРАР показатели дневного ДАД снижались на -1.1 мм рт.ст. (95% CI от -2.2 до -0.5;  $P=0.02$ ) и ночного ДАД на -5.1 мм рт.ст. (95% CI от -7.2 до -3.5;  $P=0.01$ ). Кроме того, полученные данные хорошо согласуются с изменением клинической картины заболевания: исчезновением избыточной дневной сонливости, расширение двигательной активности, нормализацией ночного сна. **Выводы:** 12-ти месячная СРАР-терапия в режиме А-Flex у пациентов ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения с артериальной гипертензией имеет достоверное терапевтическое действие по стабилизации цифр систолического и диастолического артериального давления, и способна уменьшить риски кардиоваскулярных событий.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, метаболические нарушения, кардиоваскулярные заболевания, СРАР терапия, А-Flex-терапия

**Для цитирования:** Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТОЯННЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВОЗДУХОНОСНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (СРАР-ТЕРАПИЯ) У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ. Архив внутренней медицины. 2017; 7(5): 371-377. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-371-377

## Abstract

**Objective:** Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with the high prevalence of cardiovascular diseases, and such disease manifestations as obesity, arterial hypertension (AH), violation of carbohydrate metabolism, dyslipidemia and endothelial dysfunction. However, the effects of Continuous Positive Airway Pressure therapy (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP therapy) on the normalization of blood pressure in patients with OAS+AH are poorly understood and poorly studied. **The aim of the study** was to investigate 12-month effects of long-term CPAP-therapy with auto-adaptation to inhalation and exhalation (A-Flex therapy) on blood pressure in patients with OSA+AH. **Methods:** To the prospective single-center study were included 177 patients with snoring, metabolic disorders, obstructive sleep apnea, and hypertension with the established drug therapy (138 men [78%] and 37 females [21%]), in age interval of 35–75 years ( $56,4 \pm 9,4$ ) which apnea-hypopnea index (AHI) > 5 event/hour. The night polygraphy study (PG) was performed to calculate AHI, oxygen desaturation index (ODI), mean nocturnal saturation (SpO<sub>2</sub> mean) by the rules of American Academy of Sleep Medicine (AASM). Optimal level of A-Flex therapy was adjusted at home. AHI, the level of air leakage, average pressure and compliance to CPAP treatment were established in accordance with international requirements. **Results:** After 12 months of A-Flex therapy we found a significant decrease of level of systolic and diastolic blood pressure. The group of CPAP-therapy has decreased daytime SBP on -5.9 mmHg (95% CI from -3.2 to -7.1;  $P=0.02$ ) and night SBP on -4.1 mmHg (95% CI from -6.1 to -2.6;  $P=0.01$ ). Similar dynamics was observed in variations of DBP. The group of CPAP-therapy decreased daytime DBP on -1.1 mm Hg (95% CI from -2.2 to -0.5;  $P=0.02$ ) and nighttime DBP on -5.1 mm Hg (95% CI from -7.2 to -3.5;  $P=0.01$ ). In addition, the group of CPAP-therapy have clinical changing of excessive daytime sleepiness, expanding physical activity, normalization of night sleep. **Conclusions:** The 12-month A-Flex therapy in OSA patients with AH has a significant therapeutic effect of stabilization systolic and diastolic blood pressure. The long-term 12-month A-Flex therapy has to reduce the risks of cardiovascular events in moderate and severe OSA patients with acute metabolic manifestations and arterial hypertension.

**Key words:** obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, cardiovascular disease, arterial hypertension, long-term CPAP therapy, A-Flex therapy

**For citation:** Gorbunova M.V., Babak S.L., Maliavin A.G. LONG-TERM EFFECT OF CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY (CPAP) IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH SLEEP APNEA AND METABOLIC IMPAIRMENT. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 371-377. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-371-377

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-371-377

AASM — Американская Академия Медицины Сна, АHI — индекс апноэ-гипопноэ, Continuous Positive Airway Pressure — CPAP-терапия, ODI — индекс десатураций, SpO<sub>2</sub> mean — средняя ночная сатурация, АД — артериальное давление, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПГ — полиграфическое исследование

## Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является респираторным заболеванием, характеризующимся наличием остановок дыхания (апноэ) и эпизодов гиповентиляции (гипопноэ) во время сна, приводящим к интермиттирующей гипоксии. Взаимосвязь между ОАС, факторами риска сосудистых заболеваний, метаболическими нарушениями и самими сосудистыми заболеваниями была описана в крупных проспективных клинических исследованиях [1, 2]. Однако механизмы взаимосвязи ОАС с сердечно-сосудистой патологией и метаболическими нарушениями остаются малопонятными. Особенно это касается длительной терапии ОАС методом постоянного положительного воздушно-давления (от англ. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) или CPAP-терапии) и её воздействием на основные патогенетические механизмы.

CPAP-терапия с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex-терапия), устраняет основные патофизиологические эффекты апноэ сна, уменьшает симпатический тонус и флуктуацию внутригрудного отрицательного давления. Она должна влиять на повышение артериального давления и снижать постнагрузку левого желудочка. Кроме того, CPAP-терапия, возможно путём устранения гипоксических эпизодов, увеличивает доставку кислорода тканям и снижает степень «кислородного дефицита» [3].

**Цель исследования:** изучить 12-ти месячные эффекты длительной CPAP-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex-терапия), на основные показатели артериального давления у пациентов ОАС+АГ.

## Материалы и методы

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И ГРУППА ПАЦИЕНТОВ

В одноцентровое проспективное исследование нами было включено 177 пациентов с ночным храпом, метаболическими нарушениями, обструктивным апноэ сна, и артериальной гипертензией с установленной лекарственной терапией (138 мужчин [78%] и 37 женщин [21%]), подписавших информированное согласие, имевших индекс апноэ-гипопноэ (АHI) более 5 соб./час, находившихся в возрастном интервале 35–75 лет ( $56,4 \pm 9,4$ ) (рис. 1). Всех пациентов подвергали врачебному осмотру и комплексному медицинскому обследованию с дополнительным акцентом на историю, симптомы и маркёры расстройств дыхания во сне. Их интервьюировали на длительность и начало набора веса, количество предшествующих попыток его снижения, приём лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок для коррекции массы тела, особенности режима питания и калорийности суточного рациона, физической активности. Метаболический синдром и метаболические нарушения устанавливали

в соответствии с критериями АТР-III Американской ассоциации сердца [4].

Критериями исключения являлись: беременность, лактация, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, симптоматические (синдромальные) формы ожирения; органическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые нарушения ритма сердца, перенесённый инфаркта миокарда и инсульт в течение последних трёх месяцев до скрининга); психическое заболевание согласно анамнезу и/или клиническому обследованию; тяжёлое системное воспалительное заболевание, исключались курильщики, пациенты, имеющие днём сатурацию артериальной крови  $SpO_2 < 94\%$  ( $FiO_2 = 21\%$ ), пациенты с наркотической и алкогольной зависимостью.

При проведении CPAP-терапии за каждым пациентом осуществляли персональный контроль с использованием специализированной программы

мониторирования длительности, эффективности и толерантности к A-Flex (Encore Pro v.2.2.4 Philips Respironics, США). Критериями исключения или прекращения A-Flex-терапии являлись: 1) отсутствие показаний к CPAP; 2) предыдущее лечение методом CPAP-терапии; 3) отказ, непереносимость, или использование CPAP-терапии менее 4 часов в ночь; 4) любые изменения в назначении лекарственных препаратов, оказывающих влияние на артериальное давление и функцию эндотелия в течение первых 3-х месяцев терапии. Возникновение в ходе A-Flex-терапии какого-либо острого или хронического заболевания, которое теоретически могло оказывать влияние на оцениваемые показатели, рассматривались нами как критерий исключения.

Исследование проведено на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе Центра Респираторной Медицины (ЦРМ) и Больницы Центросоюза РФ (107150, Россия, Москва, ул. Лосино-островская 39, стр.2). Исследование было одобрено



**Рисунок 1.** Дизайн одноцентрового проспективного исследования: САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.); ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); СМАД – суточное мониторирование АД; ИМТ – индекс массы тела ( $кг/м^2$ ); АНИ – индекс апноэ-гипопноэ сна (соб/час); ИТТ-анализ – анализ по назначенному лечению

**Figure 1.** Design of prospective single-center study: (САД) SBP – systolic blood pressure (mmHg); (ДАД) DBP – diastolic blood pressure (mmHg); (СМАД) 24-ABPM – 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring; (ИМТ) BMI – Body Mass Index ( $kg/m^2$ ); АНИ – Apnea-Hypopnea Index (event/h); ИТТ – intention-to-treat analysis

межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

### **ПОЛИГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ПГ)**

Всем пациентам проводили ночное полиграфическое исследование по стандартизированному протоколу кардио респираторного мониторингирования обструктивного апноэ сна в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна (AASM) [5]. Использовали полиграф «Alice PDx» (Philips Respironics, США) с программным обеспечением «Sleepware G3» (Philips Respironics, США). Исследование начиналось в 00:00 часов и оканчивалось в 07:30 утра с регистрацией основных респираторных полиграфических показателей: 1) ротоносового воздушного потока и храпа; 2) грудного и брюшного дыхательного усилия; 3) пульсоксиметрической регистрацией  $\text{SpO}_2$  и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Данные полиграфии обрабатывались вручную квалифицированным персоналом ЦРМ. Апноэ определялось как прерывание ротоносового воздушного потока более 10 с. Гипопноэ определялось как снижение ротоносового воздушного потока на 50% длительностью более 10 с со снижением  $\text{SpO}_2$  более чем на 4%. Индекс апноэ-гипопноэ (АНИ) определялся как количество событий апноэ и гипопноэ за 1 ч регистрации, а индекс десатураций (ODI) определялся как число снижений  $\text{SpO}_2 > 4\%$  за 1 ч регистрации. Оценивалась также средняя ночная сатурация ( $\text{SpO}_2$  mean).

### **ТИТРАЦИЯ CPAP-ТЕРАПИИ (A-FLEX-ТЕРАПИИ)**

У пациентов с диагностированным ОАС CPAP-терапия проводилась в соответствии с рекомендациями AASM [6]. Оптимальный лечебный уровень A-Flex-терапии титровался в домашних условиях с использованием аппаратов для автоматического выбора уровня CPAP («PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex» Philips Respironics, США) в течение 5 дней после диагностического исследования. Оценивали основные индексы эффективности CPAP-терапии: АНИ, степень воздушной утечки, среднее давление CPAP, податливость к терапии в соответствии с международными требованиями [7]. Оптимальный уровень терапии определялся квалифицированным персоналом ЦРМ после программного анализа данных с устройств CPAP (Encore Pro v.2.2.4 Philips Respironics, США).

### **СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (СМАД)**

Артериальное давление (АД) измеряли с помощью амбулаторного устройства для 24-часовой регистрации (SpaceLabs 90207, Редмонд, Вашингтон, США). Предусматривалось измерение АД каждые 20 мин

в течение 24 ч. Оценка степени артериальной гипертензии и диагноз гипертонической болезни, наличие или отсутствие паттерна «dipper/non-dipper» проводилась в соответствии с международными рекомендациями ESC/ESH [8].

### **СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Количественные данные были выражены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) ( $M \pm SD$ ). Тест Шапиро-Уилка использовался для оценки нормальности распределения признака. Нами использовался t-критерий Стьюдента для сравнения парных выборок после 6-ти месяцев CPAP-терапии по отношению к базовым величинам в случае их нормальности. При отсутствии таковой, нами использовался парный ранговый критерий Вилкоксона. Корреляции Пирсона использовались для изучения возможной линейной зависимости между переменными вначале, после 6-ти и 12-ти месяцев CPAP-терапии. Нами проводился анализ по назначенному лечению («intention-to-treat analysis» — ИТТ-анализ) при финальной оценке полученных показателей. Для сравнения частот в независимых выборках использовался критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия исследуемых параметров считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При  $0,05 < p < 0,1$  выносилось суждение о наличии статистической тенденции. Вся статистическая обработка материала проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 15.0.

## **Результаты**

Базовые характеристики пациентов представлены в таблице 1. Из 177 включённых в исследование пациентов, в общей сложности 170 (96%) человек выполнили регулярное измерение артериального давления в последующие визиты. 162 пациента (92%) выполнили каждый визит и были включены в стандартизованный анализ. 15 пациентов (8%) выполнили только одно последующее посещение и были суммарно оценены лишь в ИТТ-анализе. Пациенты ОАС не получающие CPAP-терапию рассматривались как «контрольная группа», а пациенты ОАС получающие A-Flex-терапию как «группа CPAP». Средний комплаенс к A-Flex-терапии составил  $5,3 \pm 1,6$  ч/ночь (высокая приверженность). Обе группы были сопоставимы по своим базовым характеристикам, кроме индекса АНИ, степени десатурационных нарушений ODI, и времени на сатурации крови ниже 90% (TSat\_90%), значения которых были достоверно выше в группе вмешательства (группа CPAP).

Изменение показателей АД на визитах не показывает линейного или квадратичного тренда. Графические представления 24ч САД и 24ч ДАД представлены рисунке 2.



Таблица 1. Исходное сравнение основных характеристик между группами  
Table 1. Comparison between groups at baseline

Анализируемый параметр/Variable	Контрольная/ Control	CPAP	P/Value
Возраст (годы), среднее (SD)/ Age (years), mean (SD)	55 (10)	56 (10)	0.48
Мужчины/ Male (%)	78	82	0.57
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), среднее (SD)/ Body mass index (kg•m-2), mean (SD)	32 (3)	33 (3)	0.42
Метаболический синдром/ Metabolic syndrome (ATP-III) (%)	86	86	1
Любые антигипертензивные препараты/ Any antihypertensive drugs (%)	44	49	0.56
Ингибиторы АПФ/ ACE inhibitors, % (ACE — angiotensin-converting enzyme) (%)	81	80	0.90
Блокаторы ангиотензин-II рецепторов/ Angiotensin receptor blockers II (%)	69	71	0.47
β-блокаторы/ β-Blockers (%)	10	10	1
Блокаторы кальциевых каналов/ Calcium channel blockers (%)	83	84	0.45
Диуретики/ Diuretics (%)	26	26	1
Спиронолактон/ Spironolactone (%)	10	11	0.13
Приём более одного антигипертензивного препарата/ More than one antihypertensive drug treatment (%)	95	95	1
Сонливость ESS (баллы), среднее (SD)/ Epworth Sleepiness Scale score, mean (SD)	7 (2)	8 (2)	0.97
Индекс апноэ-гипопноэ АHI (соб./час), среднее (SD)/ Apnea–hypopnea index (h-1), mean (SD)	7 (3)	49 (5)	0.001
Индекс десатураций ODI (соб./час), среднее (SD)/ Desaturations index (h-1), mean (SD)	5 (3)	44 (5)	0.001
Время на сатурации менее 90% TSat_90% (%), среднее (SD)/ Time with SpO2 below 90% TSat_90% (%), mean (SD)	2 (1)	18 (3)	0.001
Систолическое артериальное давление САД (мм рт.ст.), среднее (SD)/ Systolic blood pressure (mm Hg), mean (SD)	147 (14)	149 (14)	0.94
Диастолическое артериальное давление ДАД (мм рт.ст.), среднее (SD)/ Diastolic blood pressure (mm Hg), mean (SD)	86 (10)	87 (11)	0.79

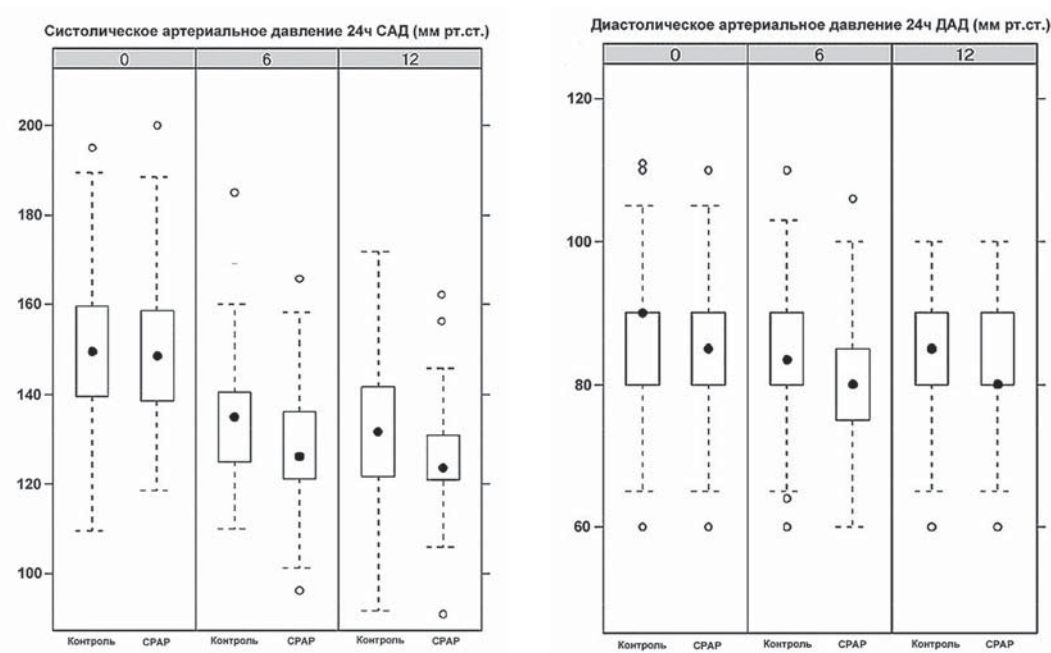


Рисунок 2. Изменения показателей 24ч мониторингирования АД исходно, на 6-ом и 12-ом месяце терапии: 24ч САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.); 24ч ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); Контроль – группа контроля; CPAP – группа CPAP-терапии  
Figure 2. Changes in 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring at baseline, on 6 and 12 months of therapy: (24ч САД) 24-SBP – 24-systolic blood pressure (mmHg); (24ч ДАД) 24-DBP – 24-diastolic blood pressure (mmHg); (Контроль) Control – group without CPAP therapy; CPAP – group of CPAP therapy

**Таблица 2.** Эффекты 12-месячной CPAP-терапии на показатели АД в ИТТ-анализе  
**Table 2.** Effect of 12-Month CPAP Treatment on Ambulatory Blood Pressures on Intention-To-Treat Analysis

Показатель АД/ Blood Pressures	Группа контроля (n=88) Среднее (SD)/ Control Group (n=88) Mean (SD)		CPAP группа (n=89) Среднее (SD)/ CPAP Group (n=89) Mean (SD)		Скорректированная разница между CPAP и контроль Среднее/ Adjusted* Difference Between CPAP and Control Mean (95% CI)	Досто- верность/ Value (P)
	Исходно/ Baseline	12 месяц/ 12 month	Исходно/ Baseline	12 месяц/ 12 month		
САД (мм рт.ст./ Systolic BPs, mm Hg)						
24 часовое/24 h	147 (14)	131 (10)	149 (14)	125 (11)	-6.1 (от -7.2 до -3.5)	0.01
Дневное/ Daytime	141 (12)	130 (9)	143 (12)	124 (9)	-5.9 (от -7.1 до -3.2)	0.02
Ночное/ Night-time	125 (7)	117 (8)	126 (8)	113 (7)	-4.1 (от -6.1 до -2.6)	0.01
ДАД (мм рт.ст./ Diastolic BPs, mm Hg)						
24 часовое/24 h	86 (10)	83 (10)	87 (11)	81 (10)	-2.1 (от -3.2 до -1.5)	0.01
Дневное/ Daytime	84 (9)	81 (8)	85 (9)	80 (7)	-1.1 (от -2.2 до -0.5)	0.02
Ночное/Night-time	73 (9)	70 (9)	75 (9)	65 (8)	-5.1 (от -7.2 до -3.5)	0.01

BP indicates blood pressure; CI, confidence interval; and CPAP, continuous positive airway pressure  
\*Differences between CPAP and control groups were adjusted for their respective baseline values

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АД «PER-PROTOKOL»

На 6-ом месяце терапии отмечается выраженное изменение САД как в группе пациентов CPAP, так и в группе контроля, причём медианы изменений имеют сходные тренды. В группе CPAP снижение составило -10.7 мм рт.ст. (95% CI от -13.6 до -3.3; P=0.001), а в группе контроля -6.3 мм рт.ст. (95% CI от -8.2 до -1.5; P=0.001). В сравнении с 6-м месяцем, на 12-й месяц терапии снижение САД продолжается и достигает достоверных различий только в группе пациентов CPAP. В группе CPAP дополнительное снижение составило -3.7 мм рт.ст. (95% CI от -5.1 до -1.1; P=0.001), в то время как в группе контроля -1.2 мм рт.ст. (95% CI от -2.2 до -0.5; P=0.13).

Снижение 24ч ДАД в группе CPAP выражено и достоверно достигает нормальных величин только на 12 месяце терапии. На 6-ой месяц терапии в группе CPAP снижение составило -3.6 мм рт.ст. (95% CI от -5.3 до -1.6; P=0.29), а в группе контроля -3.3 мм рт.ст. (95% CI от -5.5 до -1.2; P=0.31). В сравнении с 6-м месяцем, на 12-й месяц терапии снижение ДАД продолжается и достигает достоверных различий только в группе пациентов CPAP. На 12-й месяц терапии в группе CPAP дополнительное снижение составило -2.1 мм рт.ст. (95% CI от -3.2 до -1.1; P=0.001), в то время как в группе контроля -1.1 мм рт.ст. (95% CI от -2.1 до -0.6; P=0.13).

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АД  
«INTENTION-TO-TREAT ANALYSES» (ИТТ)

Нами проводился анализ по назначенному лечению (ИТТ-анализ) показателей артериального давления среди пациентов, успешно окончивших исследование и досрочно выбывших к 12 месяцу терапии с поправкой на возраст, пол, ИМТ, наличие кардиоваску-

лярных заболеваний и проводимой антигипертензивной терапии в группе CPAP и группе контроля (таблица 2).

Нами предполагалось, что проводимая CPAP-терапия способна эффективно устранять апноэ сна (АНИ <10 соб./час). Это должно приводить к восстановлению нормального уровня потребления кислорода в ночной период времени и влиять на показатели АД. Полученные в ходе анализа результаты говорят о том, что в группе CPAP-терапии на 12 месяц происходит достоверное и выраженное снижение цифр САД, чем в группе контроля. Так, среди пациентов CPAP показатели дневного САД снижались на -5.9 мм рт.ст. (95% CI от -7.1 до -3.2; P=0.02) и ночного САД на -4.1 мм рт.ст. (95% CI от -6.1 до -2.6; P=0.01). Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении показателей ДАД. Так, среди пациентов CPAP показатели дневного ДАД снижались на -1.1 мм рт.ст. (95% CI от -2.2 до -0.5; P=0.02) и ночного ДАД на -5.1 мм рт.ст. (95% CI от -7.2 до -3.5; P=0.01). Кроме того, полученные данные хорошо согласуются с изменением клинической картины заболевания: исчезновением избыточной дневной сонливости, расширением двигательной активности, нормализацией ночного сна.

Обсуждение

Обструктивное апноэ сна и артериальная гипертензия являются важными состояниями, резко повышающими риски кардиоваскулярных расстройств, особенно при синергизме действия. CPAP-терапия является терапией первой линии, особенно в случаях ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения. Нами были специально отобраны пациенты со среднетяжёлым и тяжёлым течением ОАС имеющие метабо-

лические нарушения и артериальную гипертензию. Мы обратили на них особое внимание, поскольку такие пациенты имеют максимальные риски смертельного исхода или кардиоваскулярных осложнений и зачастую трактуются как пациенты с «рефрактерной гипертонией» не поддающиеся медикаментозной терапии. Для устранения возможных искажений получаемых результатов, нами исследовались только пациенты ОАС, ранее не получавшие терапию любых компонентов метаболического синдрома и СРАР-терапию. Важным являлась подобранная им ранее многокомпонентная медикаментозная терапия артериальной гипертензии.

Несмотря на простой дизайн, отсутствие «ослепления», плацебо контроля и рандомизации пациентов, нам удалось достичь минимального воздействия на конечный результат путём правильного формирования исследуемой и контрольной групп и применения анализа по назначенному лечению (ITT-анализ).

Наши данные полностью согласуются с рядом исследований влияния СРАР-терапии на нормализацию артериального давления у пациентов ОАС+АГ [9,10]. Механизм устранения АГ у пациентов СОАС вероятнее всего связан с устранением фрагментации сна, ночной гипоксемии и результирующей симпатической активности [41]. Эта гипотеза подтверждается и в нашем исследовании, когда проведение А-Flex терапии в течение 12-ти месяцев достоверно стабилизировало АД на целевых уровнях.

## Заключение

В заключение следует заметить, что только 12-ти месячная длительно проводимая СРАР-терапия в режиме А-Flex в группе пациентов ОАС средне-тяжёлого и тяжёлого течения с устойчивой артериальной гипертензией имеет достоверное терапевтическое действие по снижению цифр систолического и диастолического артериального давления и способна уменьшить риски кардиоваскулярных событий.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/ References:

1. Lombardi C1., Tobaldini E., Montano N., Losurdo A., Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. .Med. Lav. 2017 Aug 28; 108(4): 276-282. doi: 10.23749/mdl.v108i4.6427. PMID: 28853425.
2. Floras J.S. Hypertension and Sleep Apnea. Can. J. Cardiol. 2015 Jul; 31(7): 889-97. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.003. PMID: 26112299.
3. Kartali N., Daskalopoulou E., Geleris P., Chatzipantazi S., Tziomalos K., Vlachogiannis E., Karagiannis A. The effect of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2014 Sep; 18(3): 635-40. doi: 10.1007/s11325-013-0926-0. PMID: 24362941.
4. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.I., Smith S.C. Jr., Lenfant C.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation. 2004 Jan. 27; 109(3): 433-8. doi: 10.1161/01.CIR.000011245.75752.C6, PMID: 14744958.
5. Kushida C.A., Littner M.R., Morgenthaler T. et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 2005; 28: 499-521. PMID: 16171294.
6. Littner M., Hirshkowitz M., Davila D., Anderson W.M., Kushida C.A., Woodson B.T., Johnson S.F., Merrill S.W. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep. 2002 Mar 15; 25(2): 143-7. PMID: 11902424.
7. Masa J.F., Jiménez A., Durán J., Capote F., Monasterio C., Mayos M., et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 1218-24. PMID: 15282204
8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., et al. The 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2013; 31: 1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc, PMID: 23817082.
9. Campos-Rodriguez F., Grilo-Reina A., Perez-Ronchel J., Merino-Sanchez M., Gonzalez-Benitez M.A., Beltran-Robles M., Almeida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. Chest 2006; 129(6):1459-67. doi: 10.1378 /chest.129.6.1459, PMID: 16778262.
10. Muxfeldt E.S., Margallo V., Costa L.M., Guimarães 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 Apr; 65(4): 736-42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04852, PMID: 25601933.
11. Dorkova Z., Petrasova D., Molcanyiova A., Popovnakova M., Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. Chest. 2008 Oct; 134(4): 686-92. doi: 10.1378/chest.08-0556, PMID: 18625666.



Статья получена/Article received 01.09.2017 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
20.09.2017 г.