

**М.В. Горбунова*, С.Л. Бабак, Т.В. Адашева,
А.Г. Малявин**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СОСУДИСТОЙ ЖЁСТКОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НОЧНЫХ СЕАНСОВ СРАР-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

M.V. Gorbunova*, S.L. Babak, T.V. Adasheva, A.G. Malyavin

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,
Department of Phthysiology and Pulmonology, Moscow, Russian

BLOOD PRESSURE AND ARTERIAL STIFFNESS DYNAMICS DEPENDING ON THE DURATION OF CPAP NIGHT SESSIONS IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Резюме

Многочисленные исследования, посвящённые изучению патофизиологических механизмов обструктивного апноэ сна обнаруживают его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, его вклад в развитие резистентной артериальной гипертензии и процессов эндотелиального ремоделирования. Респираторная поддержка в режиме постоянного положительного воздушно-сосудистого давления (от англ. Continuous Positive Airway Pressure или СРАР-терапия) является единственной обоснованной патогенетической терапией у таких пациентов. Этот режим терапии предполагает создание «воздушно-сосудистого стента» с заданным уровнем положительного давления на вдохе и выдохе пациента, позволяющего стабилизировать просвет верхних дыхательных путей и предотвратить возникновение глоточных коллапсов. Однако эффекты и необходимая длительность ночных сеансов СРАР-терапии для достижения целевых значений артериального давления и восстановления сосудистой жёсткости у пациентов тяжёлого течения обструктивного апноэ сна с резистентной артериальной гипертензией остаются малоизученными. **Цель исследования:** изучить динамику показателей артериального давления, артериальной жёсткости и состояния эндотелия сосудов у пациентов с обструктивным апноэ сна тяжёлого течения в зависимости от длительности проведения СРАР-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex). **Методы:** в одноцентровое проспективное исследование было включено 168 пациентов в возрасте 35–75 лет (46,4 ± 9,0 лет) с обструктивным апноэ сна (139 мужчин (82,7%) и 29 женщин (17,3%)) тяжёлого течения (индекс апноэ-гиппноэ >30 соб./час) и артериальной гипертензией, подписавших информированное согласие. Все пациенты находились на подобранной антигипертензивной терапии. В ходе ночного полиграфического исследования определялись индекс апноэ-гиппноэ, индекс десатураций, средняя ночная сатурация (SpO₂) в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна. Эндотелиальная функция сосудов оценивалась неинвазивным способом по качеству периферического артериального тонуса, путём вычисления индекса реактивной гиперемии. Жёсткость артериальной стенки оценивали по индексу аугментации, который рассчитывался на основе анализа сигнала пульсовой волны. Артериальное давление контролировалось путём офисного измерения, суточного мониторингирования артериального давления, а также по индивидуальным дневникам пациентов. Оптимальный уровень СРАР-терапии титровался в амбулаторных условиях.

*Контакты: Марина Валентиновна Горбунова, e-mail: mgorb@mail.ru

*Contacts: Marina V. Gorbunova, e-mail: mgorb@mail.ru

Оценивались индекс апноэ-гиппноэ, степень воздушной утечки, среднее давление CPAP, податливость к терапии в соответствии с международными требованиями. **Результаты:** В группе пациентов, использующих A-Flex >6 час/ночь выраженные изменения наступали к 6-му месяцу терапии: снижение RHI на -1,33 (95% ДИ от -2,25 до -0,41; P=0,002), снижение AI на -12,4 % (95% ДИ от -18,42 до -6,38; P=0,001), снижение среднего САД (24 часа) на -33,6 мм рт. ст. (95% ДИ от -44,1 до -23,2; P=0,002) и среднего ДАД (24 часа) на -20,2 мм рт. ст. (95% ДИ от -29,4 до -11,1; P=0,001), с уменьшением СУП САД на -22,4 мм рт. ст./ч (95% ДИ от -24,7 до -20,1; P=0,002) и СУП ДАД на -17,4 мм рт. ст./ч (95% ДИ от -19,5 до -15,3; P=0,003). Наилучшие целевые значения были достигнуты на 12-й месяц терапии: снижение RHI на -2,11 (95% ДИ от -2,57 до -1,65; P=0,001), снижение AI на -28,5 % (95% ДИ от -37,06 до -19,94; P=0,002), снижение среднего САД (24 часа) на -39,7 мм рт. ст. (95% ДИ от -48,9 до -30,5; P=0,001) и среднего ДАД (24 часа) на -26,8 мм рт. ст. (95% ДИ от -36,1 до -17,5; P=0,001), с уменьшением СУП САД на -22,5 мм рт. ст./ч (95% ДИ от -23,6 до -21,4; P=0,001) и СУП ДАД на -19,4 мм рт. ст./ч (95% ДИ от -20,7 до -18,1; P=0,002). **Выводы:** CPAP-терапия с функцией A-Flex, проводимая >6 час/ночь у пациентов тяжёлого течения с обструктивным апноэ сна и резистентной артериальной гипертензии позволяет достигать целевых значений САД/ДАД, восстанавливает эндотелиальную функцию и сосудистую жёсткость, уменьшая тем самым риски сердечно-сосудистых осложнений в данной группе пациентов.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, резистентная артериальная гипертензия, сосудистая жёсткость, эндотелиальная дисфункция, CPAP-терапия, режим A-Flex

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.05.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2019 г.

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Адашева Т.В. и др. ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СОСУДИСТОЙ ЖЁСТКОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НОЧНЫХ СЕАНСОВ CPAP-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 280-289. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-280-289

Abstract

Background: Numerous studies on the pathophysiological mechanisms of obstructive sleep apnea discover the relationship between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases, its contribution to the development of resistant hypertension and endothelial remodeling. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) is the only reasonable pathogenetic therapy in these patients. This treatment regimen implies the creation of a "pneumatic stent" with a given level of positive pressure on the inhalation and exhalation of the patient, allowing to stabilize the lumen of the upper respiratory tract and prevent the pharyngeal collapse. However, the effects and the required duration of CPAP of night sessions to achieve the target values of blood pressure and restore arterial stiffness in patients with severe obstructive sleep apnea with resistant hypertension remain poorly understood. **Objective:** to study the dynamics of blood pressure, arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnea with resistant hypertension, depending on the duration of auto-adjusting CPAP (A-Flex therapy). **Methods:** the prospective single-center study enrolled 168 patients with obstructive sleep apnea with resistant hypertension (139 males, 46,6 ± 9,0 y. o.) with apnea-hypopnea index >30 events /hour. The night polygraphy study was performed to calculate AHI, oxygen desaturation index, mean nocturnal saturation (SpO₂) according to the requirements of American Academy of Sleep Medicine. Endothelial function of blood vessels was assessed manually to peripheral arterial tone. The reactive hyperemia index and augmentation index was calculated. Blood pressure was monitored by office measurement, daily monitoring of blood pressure, and by individual patient diaries. Optimal level of CPAP-treatment was adjusted at home. Apnea-hypopnea index, the level of air leakage, average pressure and compliance to CPAP-therapy were established in accordance with international requirements. **Results:** In the group of patients, treated with night sessions of A-Flex > 6 h/night, significant dynamics was observed by the 6th month of treatment. That is, a decrease in RHI by -1.33 (95% CI from -2.25 to -0.41; P = 0.002), a decrease in AI by -12.4% (95% CI from -18.42 to -6.38; P = 0.001), a decrease in mean SBP (24 h) by -33.6 mm Hg (95% CI from -44.1 to -23.2; P = 0.002) and decrease in mean DBP (24 h) by -20.2 mm Hg (95% CI from -29.4 to -11.1; P = 0.001), with a decrease in rate of morning rise of SPB by -22.4 mm Hg/h (95% CI from -24.7 to -20.1; P = 0.002) and a decrease in rate of morning rise of DPB by -17.4 mm Hg/h (95% CI from -19.5 to -15.3; P = 0.003). The best target values were achieved by the 12th month of treatment: a decrease in RHI by -2.11 (95% CI from -2.57 to -1.65; P = 0.001), a decrease in AI by -28.5% (95% CI from -37.06 to -19.94; P = 0.002), a decrease in mean SBP (24 h) by -39.7 mm Hg (95% CI from -48.9 to -30.5; P = 0.001) and decrease in mean DBP (24 h) by -26.8 mm Hg (95% CI from -36.1 to -17.5; P = 0.001), with a decrease in rate of morning rise of SPB by -22.5 mm Hg/h (95% CI from -23.6 to -21.4; P = 0.001) and a decrease in rate of morning rise of DPB by -19.4 mm Hg/h (95% CI from -20.7 to -18.1; P = 0.002). **Conclusions:** in patients with severe obstructive sleep apnea and resistant hypertension only CPAP-therapy in the A-Flex mode > 6 h/night allows to achieve target blood pressure, restores endothelial function and arterial stiffness, therefore reducing the risks of cardiovascular complications.

Key words: obstructive sleep apnea, resistant arterial hypertension, arterial stiffness, endothelial dysfunction, CPAP-therapy, A-Flex mode

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 05.05.2019 г.

Accepted for publication on 08.07.2019 г.

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Adasheva T.V. BLOOD PRESSURE AND ARTERIAL STIFFNESS DYNAMICS DEPENDING ON THE DURATION OF CPAP NIGHT SESSIONS IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 280-289. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-280-289

АНИ — индекс апноэ-гипопноэ, AI — индекс аугментации, CPAP — Continuous Positive Airway Pressure, ODI — индекс десатураций, РАТ-сигнал — периферический артериальный тонус, RH — реактивная гиперемия, RHI — индекс реактивной гиперемии, PWA — амплитуда пульсовой волны, SpO₂ — уровень насыщения крови кислородом, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ДАД диастолическое артериальное давление, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПГ — полиграфическое исследование, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — симпатическая нервная система, СУП — скорость утреннего подъема, ЦРМ — Центр респираторной медицины, ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) связано с периодическим развитием коллапсов верхних дыхательных путей в ночной период времени. В результате остановок дыхания меняется альвеолярная вентиляция, развиваются эпизоды острой гипоксемии с резким возрастанием дыхательных усилий и значительным изменением внутригрудного отрицательного давления. В крупных проспективных клинических исследованиях доказана взаимосвязь между ОАС и возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе резистентной артериальной гипертензии (РАГ) [1, 2]. Интермиттирующая гипоксемия (циклическая десатурация с быстрой реоксигенацией), возникающая в момент апноэ сна, способствует образованию активных форм кислорода, запускает оксидативный стресс, инициирует каскад эндотелиального сосудистого повреждения [3]. В результате хронического воспаления происходит сосудистое повреждение с последующим ремоделированием сосудов. В настоящее время артериальная жёсткость признается критерием сосудистого старения и фактором риска сердечно-сосудистых событий [4, 5]. Кроме того, активация симпатической нервной системы (СНС), усиление периферического и центрального хеморефлексов вызывает стойкое повышение артериального давления (АД) [6]. CPAP-терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure или CPAP) устраняя глоточные коллапсы, прекращает эпизоды аноксемии, снижает симпатический тонус, колебания отрицательного внутригрудного давления [7]. Однако, длительность вентиляционной поддержки у пациентов РАГ+ОАС малопонятна, что послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Материалы и методы

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое проспективное исследование нами было включено 168 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическими нарушениями (159 мужчин = 82,7% и 29 женщин = 17,3%), в возрасте $46,4 \pm 9,0$ лет, имеющих ОАС тяжёлого течения

(индекс апноэ-гипопноэ (АНИ) > 30 соб./час) и подпавших информированное согласие (рис. 1).

Всех пациентов подвергали врачебному осмотру и комплексному медицинскому обследованию с дополнительным акцентом на историю, симптомы и маркёры расстройств дыхания во сне (анкета «STOP BANG») [8]. 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. Критериями исключения являлись: беременность, лактация; сахарный диабет 1 и 2 типа; синдромальные формы ожирения; тяжёлое сопутствующее соматическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые гемодинамические нарушения ритма сердца, перенесённый инфаркт миокарда и инсульт в течение последних трёх месяцев до скрининга, системное воспалительное заболевание, онкологическое заболевание); приём системных глюкокортикостероидов в течение трёх месяцев, предшествующих скринингу; психическое заболевание в анамнезе и/или при клиническом обследовании; наркотическая и алкогольная зависимость; пациенты с выраженной обструкцией дыхательных путей (ОФВ₁ <50%), рестриктивными нарушениями (ЖЕЛ <80%), дневной сатурацией артериальной крови SpO₂ <90% (FiO₂ = 21%).

Всем пациентам в течение 4-х недель проводили полнодозовую двухкомпонентную комбинированную антигипертензивную терапию (ингибиторы АПФ (АРА) + антагонист кальция (АК) + диуретик/спиронолактон) [9] с оценкой эффектов медикаментозной коррекции РАГ у пациентов ОАС до выполнения респираторной поддержки. В последующие 3-6-12 месяцев всем пациентам ОАС+РАГ проводилась CPAP-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex) в соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна (AASM) [10] для достижения оптимальной коррекции ОАС уровнем АНИ <10 соб./час с сохранением выбранного уровня медикаментозной антигипертензивной терапии.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



Рисунок 1. Схематическое изображение дизайна исследования. Объяснение в тексте
Figure 1. Flow chart showing the study profile. Explanation in the text.

ЭТИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ

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. Лосиноостровская д. 39, стр. 2). Исследование было одобрено межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

ПОЛИГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Всем пациентам проводили ночное полиграфическое исследование (ПГ) по стандартизированному протоколу сердечно-сосудистого мониторинга обструктивного апноэ сна в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна (AASM) [11]. Использовался полиграфический комплекс «SOMNOcheck micro CARDIO» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия) с программным обеспечением «SOMNOlab 2.19» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия). Исследование начиналось в 23:00 часов и оканчивалось в 07:30 утра с регистрацией основных респираторных полиграфических показателей: 1) ротоносового воздушного потока и храпа; 2) дыхательных усилий; 3) пульсоксиметрической регистрацией SpO_2 и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Данные полиграфии обраба-

тывались вручную квалифицированным персоналом ЦРМ. Апноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину >80% при сохранении дыхательного усилия продолжительностью >10 секунд. Гипопноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину >30% при сохранении дыхательного усилия продолжительностью >10 секунд и последующей десатурацией на величину >4%. Тяжесть ОАС определялась по индексу апноэ/гипопноэ (АНИ), определяемому как общее количество обструктивных апноэ и гипопоноэ за 1 ч регистрации. Частота 5 < АНИ < 15 соб./час оценивалась как лёгкое течение ОАС; частота 15 < АНИ < 30 соб./час оценивалась как среднетяжёлое течение ОАС; частота 30 < АНИ соб./час оценивалась как тяжёлое течение ОАС. Оценивались: степень ночной десатурации по показателю ODI — число падений $SpO_2 > 4\%$, а также средняя и минимальная ночная сатурация (SpO_2) соответственно.

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Эндотелиальная функция сосудов оценивалась по качеству периферического артериального тонуса (РАТ-сигнал), определяемого неинвазивным способом при помощи двух модифицированных биосенсорных плетизмографических датчиков, расположенных на указательных пальцах обеих рук [12]. Амплитуда пульсовой волны (PWA) оценивалась до и во время ре-

активной гиперемии (RH) методом периферической артериальной тонометрии (Endo-PAT2000, Itamar Medical Ltd., Израиль). Ишемический стимул индуцировался окклюзией манжеты (инфляция плечевой манжеты до систолического давления >200 мм рт.ст. в течение 5 мин), а индекс реактивной гиперемии (RHI) рассчитывался как отношение среднего PWA за 1-минутную эпоху с момента сдувания манжеты, к базовому PWA до окклюзии. Нами проводилась оценка индекса аугментации (AI) — отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отражённой волне во время систолы [13]. Все исследования RHI и AI проводились в стандартизованных условиях (время, помещение, температура).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью амбулаторного устройства для 24-часовой регистрации VPLab, модель «МнСДП-2» («Петр Телегин», Россия). Регистрация АД проводилась каждые 15 минут в дневные часы и каждые 30 минут ночью. Интервалы сна и бодрствования определялись индивидуально, по дневникам пациентов. Изучая суточный профиль АД, мы анализировали среднеарифметические значения систолического (САД), диастолического АД (ДАД) в дневные, ночные часы и за 24 часа. Для интерпретации суточного ритма АД использовали степень ночного снижения давления путём расчёта суточного индекса (СИ, %) на основе средних значений АД за день ($AD_{д}$) и ночь ($AD_{н}$), вычисляемого по формуле: $СИ = 100\% \times (AD_{д} - AD_{н}) / AD_{д}$. На основании данных о СИ определяли следующие типы суточного профиля АД: пациенты с нормальной степенью ночного снижения АД (в англоязычной литературе — «dippers»): $10 < СИ < 20\%$; пациенты с недостаточной степенью ночного снижения АД («non-dippers»): $0 < СИ < 10\%$; пациенты с повышенной степенью ночного снижения АД («over-dippers»): СИ более 20%; пациенты с устойчивым повышением ночного АД («night-peakers»): СИ менее 0%. Вариабельность АД (ВАД) оценивалась как среднеквадратическое отклонение отдельных значений АД от среднего за день и/или ночь. Вариабельность для САД в дневные и ночные часы не должна превышать 15 мм рт.ст., для ДАД — 14 мм рт.ст. в дневное и 12 мм рт.ст. в ночное время. Высокая ВАД констатировалась при отклонении хотя бы одного из четырёх указанных параметров. Скорость утреннего подъёма АД рассчитывалась по отношению величины и времени подъёма АД [14].

ОЦЕНКА КОМПЛАЕНСА К СРАР-ТЕРАПИИ

Оптимальный лечебный уровень СРАР-терапии титровался в домашних условиях с использованием аппаратов для автоматического выбора лечебного давления («PR System One REMstar Auto СРАР Machine with A-Flex» (Philips Respironics, США)) в течение 7 дней после диагностического исследования. Для оценки показателей комплаенса пациентов ОАС на

3-6-12 месяце СРАР-терапии нами использовалось оригинальная программа анализа комплаентности Encore Pro v.2.14 (Philips Respironics, США). Основными анализируемыми параметрами являлись: 1) среднее время СРАР-терапии за все дни использования (AU) (ч/ночь) — индекс, отражающий воспроизводимость СРАР-терапии при домашнем использовании; 2) среднее значение лечебного давления СРАР-терапии (СМР) (ммбар) — индекс, отражающий уровень лечебного давления СРАР-терапии; 3) среднее значение коррекционного индекса апноэ-гипопноэ при проведении СРАР-терапии ($AHI_{сраp}$) (соб./час) — индекс, отражающий эффективность СРАР-терапии. По уровню использования ночной СРАР-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex) пациенты разделялись: 1) <4 часов/ночь — низко комплаентные пациенты ОАС (группа «А»); 2) от 4 до 6 часов/ночь — средне комплаентные пациенты ОАС (группа «Б»); 3) >6 часов/ночь — высоко комплаентные пациенты ОАС (группа «В») [15].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Мы проводили математическую обработку результатов при помощи программного пакета SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). До осуществления статистического анализа производилась оценка характера распределения отдельных показателей по критерию Колмагорова–Смирнова. Анализ выполнялся с применением однофакторных методов параметрической и непараметрической статистики. С целью проведения попарных сравнений применялся метод Бонферрони. Если количественные признаки распределялись ненормально, значимость групповых различий проверялась U-критерием Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Количественные данные были выражены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) ($M \pm SD$). Нами проводился анализ по назначенному лечению («intention-to-treat analysis» = ИТТ-анализ) при финальной оценке полученных показателей [16]. Кроме того, для выявления «скрытых» факторов, влияющих на результат, возникла необходимость применения методов многомерной статистики. Для сравнения качественных данных использовался критерий χ^2 , так называемое отношение правдоподобия; когда допущения не выполнялись, использовался точный критерий Фишера. Различия исследуемых параметров считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ выносилось суждение о наличии статистической тенденции [17].

Результаты исследования

Характеристики группы ОАС+РАГ (n=168) после 4-х недель полнотозовой двухкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии (ингибитор АПФ (АРА) + антагонист кальция (АК) + диуретик/спиронолактон) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов АГ+ОАС (n=168)
Table 1. Baseline characteristics of patients with OSA+AH (n = 168)

Анализируемый параметр Characteristic	Исходно (n=168) Baseline (n=168)
Возраст (годы)/Age (years)	46,40 ± 9,03
Пол (м/ж)/Sex (male/female, n)	139/29
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²)/BMI (kg/m ²)	37,40 ± 3,60
Окружность шеи (см)/Neck circumference (cm)	44,30 ± 3,81
Окружность талии (см) Waist circumference (cm)	
Мужчины/ Male	121,40 ± 9,20
Женщины/ Female	110,3 ± 11,60
Продолжающие курить (n, (%))/Smokers (n, (%))	18 (10,7)
Бывшие курильщики (n, (%))/Ex-smokers (n, (%))	125 (74,4)
Никогда не курившие (n, (%))/Non-smokers (n, (%))	25 (14,8)
Показатели ночного полиграфического исследования (ПГ)/ Polygraphic data	
Индекс апноэ-гипопноэ ИАГ (соб./час)/AHI (events/hr)	49,8 ± 6,90
Индекс десатураций ИД (соб./час)/ODI (events/hr)	46,5 ± 4,70
Время на сатурации менее 90% (% от общего времени сна)/Saturation time less than 90% (% of total sleep time)	27,8 ± 3,40
Средняя ночная сатурация (%)/Mean SpO ₂ (%)	83,1 ± 2,30
Минимальная ночная сатурация (%)/Minimal SpO ₂ (%)	70,5 ± 4,20
Минимальная ночная ЧСС (уд/мин)/Minimum nighttime HR (beats/min)	43,1 ± 4,10
Максимальная ночная ЧСС (уд/мин)/Maximum nighttime HR (beats/min)	113,2 ± 7,30
САД/ДАД «офисное», индекс реактивной гиперемии, индекс аугментации/ Office-based blood pressure (SBP/DBP), reactive hyperemia index (RHI), augmentation index (AI)	
Длительность АГ, лет/Duration of hypertension, years	9,50 ± 2,90
САД «офисное», мм рт.ст./Office-based SBP (mm Hg)	163,20 ± 17,3
ДАД «офисное», мм рт.ст./Office-based DBP (mm Hg)	99,50 ± 7,11
Индекс реактивной гиперемии (RHI) (референс <1,67)/Reactive hyperemia index (RHI) (reference <1.67)	3,30 ± 0,82
Индекс аугментации (AI) (%) (референс 18,43 — 39,97 %)/Augmentation index (AI) (%) (reference 18,43 — 39,97 %)	47,10 ± 4,4
Показатели суточного мониторинга САД/ДАД (СМАД)/ 24-h blood pressure monitoring (ABPM)	
Среднее САД (24 часа), мм рт.ст./Mean 24-hour SBP (mm Hg)	151,1 ± 12,2
Среднее ДАД (24 часа), мм рт.ст./Mean 24-hour DBP (mm Hg)	92,3 ± 10,1
Среднее САД (день), мм рт.ст./Mean daytime SBP (mm Hg)	154,3 ± 13,4
Среднее ДАД (день), мм рт.ст./Mean daytime DBP (mm Hg)	88,4 ± 8,3
Среднее САД (ночь), мм рт.ст./Mean nighttime SBP (mm Hg)	150,4 ± 12,1
Среднее ДАД (ночь), мм рт.ст./Mean nighttime DBP (mm Hg)	86,5 ± 7,4
Вариабельность САД (день), мм рт.ст./Daytime variability SBP (mm Hg)	22,4 ± 6,3
Вариабельность ДАД (день), мм рт.ст./Daytime variability DBP (mm Hg)	18,1 ± 2,4
Вариабельность САД (ночь), мм рт.ст./Nighttime variability SBP (mm Hg)	25,3 ± 5,2
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт.ст./Nighttime variability DBP (mm Hg)	18,9 ± 4,6
Нормальная степень ночного снижения АД «дипперы» (n, (%))/«Dippers», (n, (%))	7 (4,2)
Недостаточная степень ночного снижения АД «non-dippers», (n, (%))/«Non-dippers», (n, (%))	115 (68,4)
Повышенное давление в ночное время «night peakers», (n, (%))/«Night peakers», (n, (%))	46 (27,4)
Повышенная степень ночного снижения АД «over-dippers», (n, (%))/«Over-dippers», (n, (%))	0 (0)
СУП САД, мм рт.ст./ч/Rate of morning rise SBP (mm Hg/hr)	29,6 ± 3,1
СУП ДАД, мм рт.ст./ч/Rate of morning rise DBP (mm Hg/hr)	23,4 ± 4,2

Примечание: Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (M±SD), если не указано иное
Note: Data are presented as mean ± SD unless stated otherwise

Из 168 включённых в исследование пациентов, в общей сложности 152 (90,5%) человек выполнили каждый визит и были включены в стандартный анализ. 16 пациентов (9,5%) выбыли из исследования до 12 месяца терапии по причине: 1) самостоятельного прекращения медикаментозной терапии (n=4); 2) самостоятельного прекращения СРАР-терапии (n=6); 3) низкой эффективности А-Flex на 3 месяц наблюдения с сохранением АНИ > 10 соб./час (n=6). Все пациенты были включены в последующий ИТТ-анализ. Следует отметить, что пациенты ОАС+РАГ тяжёлого течения характеризовались высоким ИМТ, выраженной ночной гипоксемией, имели повышенные цифры «офисного» САД/ДАД несмотря на полнотозовую комбинированную медикаментозную терапию. Исходно они имели низкие уровни RHI (показатель эндотелиальной функции) и высокие AI (показатель сосудистой жёсткости). Анализ проведённого СМАД выявил умеренное повышение САД/ДАД с выраженным нарушением суточного профиля. Большинство пациентов (n=115; 68,4%) были оценены как имеющие недостаточное ночное снижение АД (non-dippers). У них присутствовала повышенная вариабельность кровяного давления в дневные/ночные

часы, а также высокая скорость утреннего подъёма САД/ДАД.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ САД/ДАД, ЖЁСТКОСТИ СОСУДОВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С ИСХОДНО НАЗНАЧЕННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ («INTENTION-TO-TREAT ANALYSES» – ИТТ)

Для всей группы пациентов среднее значение лечебного давления СРАР-терапии (СМР) составило $14,40 \pm 2,50$ мбар с коррекцией индекса апноэ-гипопноэ (АНИ_{срап}) до $6,90 \pm 2,12$ соб./час, что свидетельствовало о достижении задачи контроля ОАС и полностью устраняло риск возможных фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий [15].

Нами проводился анализ в соответствии с исходно назначенным лечением («intention-to-treat analyses» — ИТТ) показателей САД/ДАД, RHI, AI с поправкой на возраст, пол, ИМТ, проводимую антигипертензивную терапию в зависимости от длительности ежедневных ночных сеансов А-Flex (СРАР-терапия). Динамика средних значений для группы (n=168) основных показателей на 3-й, 6-ой, и 12-й месяц терапии представлена в таблице 2.

Таблица 2. Динамика показателей САД/ДАД, жёсткости сосудов и эндотелиальной функции (n=168)
Table 2. Follow-Up data of SBP/DBP, vascular stiffness and endothelial function (n = 168)

Анализируемый параметр Characteristic	Исходно (без СРАР) Baseline (No-CPAP)	3 месяц СРАР 3 month CPAP	6 месяц СРАР 6 month CPAP	12 месяц СРАР 12 month CPAP
Индекс реактивной гиперемии (RHI)/ Reactive hyperemia index (RHI)	3,30 ± 0,82	3,10 ± 0,85	2,89 ± 0,92*	1,65 ± 0,46**
Индекс аугментации (AI) (%)/ Augmentation index (AI) (%)	47,10 ± 4,4	45,20 ± 5,60	40,70 ± 6,02*	27,15 ± 8,56**
Среднее САД (24 часа), мм рт.ст./ Mean 24-hour SBP (mm Hg)	151,1 ± 12,2	133,2 ± 11,3*	124,2 ± 10,4**	119,4 ± 9,2**
Среднее ДАД (24 часа), мм рт.ст./ Mean 24-hour DBP (mm Hg)	92,3 ± 10,1	83,2 ± 10,1*	76,3 ± 9,2**	71,4 ± 9,3**
Среднее САД (день), мм рт.ст./ Mean daytime SBP (mm Hg)	154,3 ± 13,4	136,7 ± 11,4*	126,3 ± 10,3**	121,2 ± 9,5**
Среднее ДАД (день), мм рт.ст./ Mean daytime DBP (mm Hg)	88,4 ± 8,3	82,0 ± 8,1*	75,1 ± 7,3**	71,3 ± 7,3**
Среднее САД (ночь), мм рт.ст./ Mean nighttime SBP (mm Hg)	150,4 ± 12,1	130,1 ± 11,7*	120,4 ± 9,1**	115,3 ± 9,2**
Среднее ДАД (ночь), мм рт.ст./ Mean nighttime DBP (mm Hg)	86,5 ± 7,4	81,4 ± 7,2*	72,2 ± 6,1**	70,5 ± 5,4**
Вариабельность САД (день), мм рт.ст./ Daytime variability SBP (mm Hg)	22,4 ± 6,3	15,4 ± 3,7*	11,3 ± 3,3**	10,5 ± 2,2**
Вариабельность ДАД (день), мм рт.ст./ Daytime variability DBP (mm Hg)	18,1 ± 2,4	13,2 ± 2,5*	10,5 ± 3,4**	9,6 ± 2,8**
Вариабельность САД (ночь), мм рт.ст./ Nighttime variability SBP (mm Hg)	25,3 ± 5,2	15,7 ± 3,2*	10,5 ± 3,1**	10,1 ± 2,3**
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт.ст./ Nighttime variability DBP (mm Hg)	18,9 ± 4,6	13,7 ± 3,9*	9,6 ± 2,3**	8,8 ± 3,1**
СУП САД, мм рт.ст./ч/ RoMR SBP (mm Hg/hr)	29,6 ± 3,1	14,6 ± 3,9*	9,5 ± 2,3**	8,2 ± 1,1**
СУП ДАД, мм рт.ст./ч/ RoMR DBP (mm Hg/hr)	23,4 ± 4,2	13,8 ± 2,7*	8,1 ± 2,1**	5,3 ± 1,3**

Примечание: СУП — скорость утреннего подъема; *p < 0,05 в сравнении с исходными значениями (без СРАР), **p < 0,01 в сравнении с исходными значениями (без СРАР)
Note: Data are presented as mean ± SD unless stated otherwise. RoMR — rate of morning rise (mm Hg/hr); *p < 0,05 compared with baseline values (No-CPAP), **p < 0,01 compared with baseline values (No-CPAP)

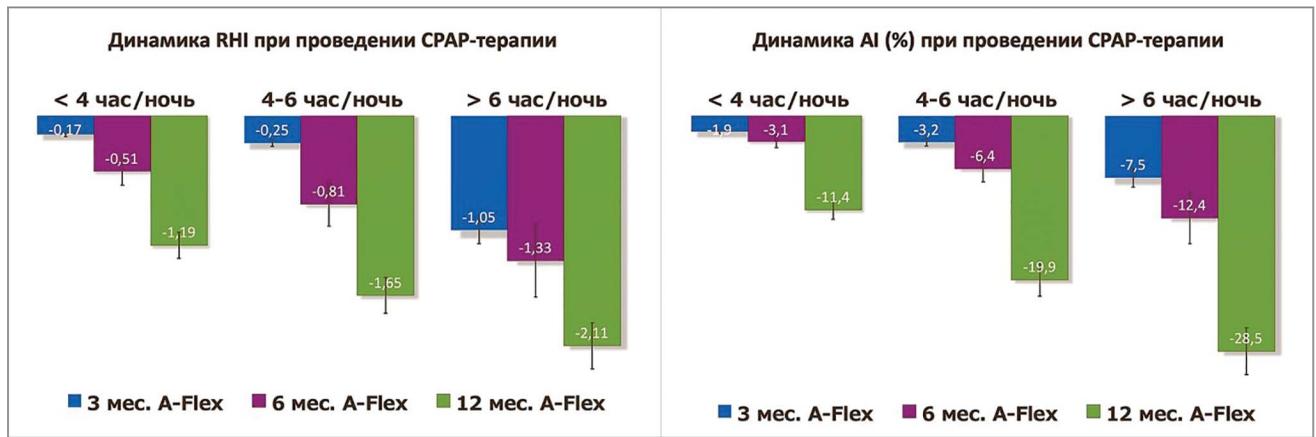


Рисунок 2. Динамика показателя RHI и AI в зависимости от длительности ночных сеансов A-FLEX на 3-6-12 месяце наблюдения. Объяснение в тексте
Figure 2. Dynamics of RHI and AI, depending on the duration of nightly A-FLEX sessions at 3-6-12 months of observation. Explanation in the text

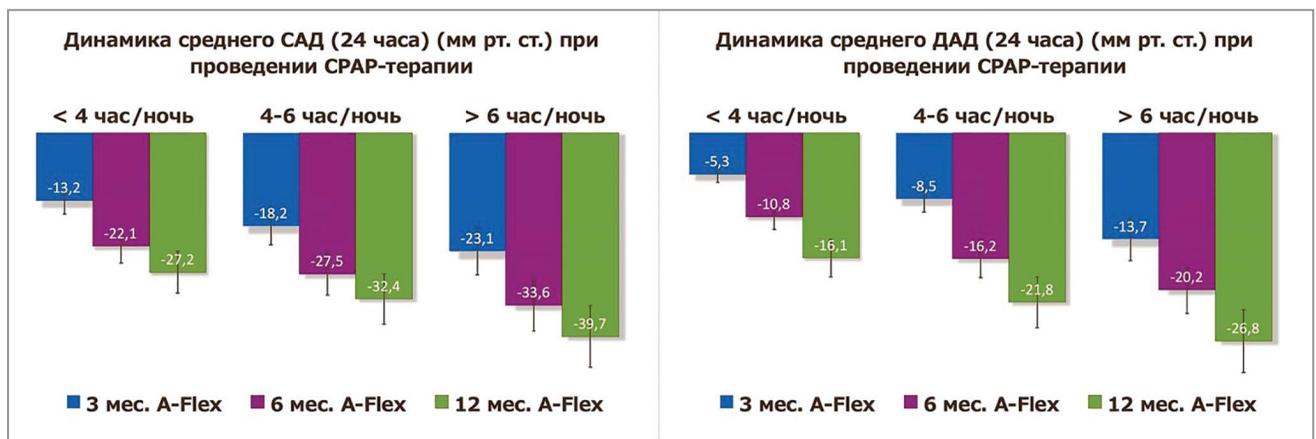


Рисунок 3. Динамика показателей среднего САД/ДАД в зависимости от длительности ночных сеансов A-FLEX на 3-6-12 месяце наблюдения. Объяснение в тексте
Figure 3. Dynamics of mean 24-hour SBP/DBP, depending on the duration of A-FLEX night sessions at 3-6-12 months of observation. Explanation in the text

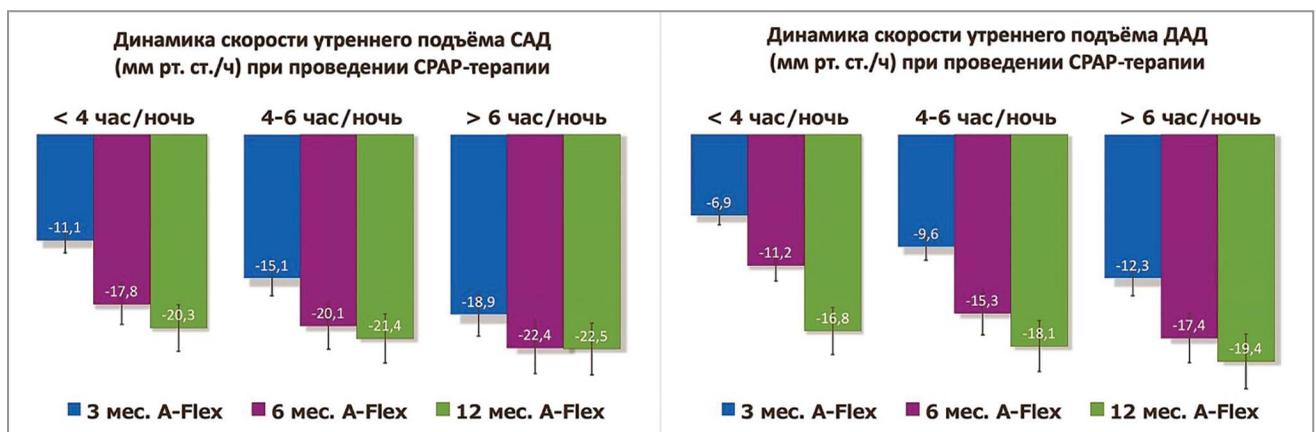


Рисунок 4. Динамика показателей скорости утреннего подъёма САД/ДАД в зависимости от длительности ночных сеансов A-FLEX на 3-6-12 месяце наблюдения. Объяснение в тексте
Figure 4. Dynamics of rate of morning rise SBP/DBP, depending on the duration of A-FLEX night sessions at 3-6-12 months of observation. Explanation in the text

В целом, на фоне проводимой CPAP-терапии, достоверные положительные изменения показателей САД/ДАД, RHI и AI наступали уже к 3-му месяцу терапии. Однако нами установлены существенные различия в скорости достижения целевых значений анализируемых показателей в зависимости от длительности ночных сеансов A-Flex терапии. Например, у пациентов, использующих A-Flex <4 час/ночь, имелись наименьшие их изменения (рис. 2, рис. 3, рис. 4).

В группе пациентов, использующих A-Flex >4 час/ночь, достоверные положительные изменения наступали к 6-му месяцу терапии: снижение RHI на -1,33 (95% ДИ от -2,25 до -0,41; P=0,002), снижение AI на -12,4 % (95% ДИ от -18,42 до -6,38; P=0,001), снижение среднего САД (24 часа) на -33,6 мм рт.ст. (95% ДИ от -44,1 до -23,2; P=0,002) и среднего ДАД (24 часа) на -20,2 мм рт.ст. (95% ДИ от -29,4 до -11,1; P=0,001), с уменьшением СУП САД на -22,4 мм рт.ст./ч (95% ДИ от -24,7 до -20,1; P=0,002) и СУП ДАД на -17,4 мм рт.ст./ч (95% ДИ от -19,5 до -15,3; P=0,003). Наилучшие целевые значения были достигнуты только в группе пациентов, использующих A-Flex >6 час/ночь, на 12-й месяц A-Flex-терапии: снижение RHI на -2,11 (95% ДИ от -2,57 до -1,65; P=0,004), снижение AI на -28,5 % (95% ДИ от -37,06 до -19,94; P=0,002), снижение среднего САД (24 часа) на -39,7 мм рт.ст. (95% ДИ от -48,9 до -30,5; P=0,001) и среднего ДАД (24 часа) на -26,8 мм рт.ст. (95% ДИ от -36,1 до -17,5; P=0,004), с уменьшением СУП САД на -22,5 мм рт.ст./ч (95% ДИ от -23,6 до -21,4; P=0,001) и СУП ДАД на -19,4 мм рт.ст./ч (95% ДИ от -20,7 до -18,1; P=0,002).

Обсуждение

Обструктивное апноэ сна является гетерогенным заболеванием со сложным механизмом развития и высокими рисками сердечно-сосудистых осложнений [2]. В нашем исследовании мы постарались проанализировать пациентов АГ с тяжёлым течением ОАС, имеющих максимальные риски фатальных событий. На сегодняшний день CPAP-терапия признается единственно обоснованной патогенетической терапией данного заболевания [10]. Однако разнообразные режимы CPAP и необходимая длительность ночных сеансов остаётся малоизученной, особенно в случае коморбидных пациентов ОАС+РАГ [18].

Несмотря на простой дизайн, отсутствие «ослепления», плацебо контроля и рандомизации пациентов, нам удалось достичь минимального воздействия на конечный результат путём формирования исследуемой группы и применения анализа в соответствии с исходно назначенным лечением («intention-to-treat analyses» — ИТТ) [16].

Наши данные полностью согласуются с рядом исследований влияния CPAP-терапии на нормализацию

эндотелиальной функции, сосудистой жёсткости и артериального давления у пациентов ОАС [18, 19]. Однако, нами впервые установлена особенность назначения ночных сеансов A-Flex у тяжёлых пациентов ОАС+РАГ, когда её длительность >6 час/ночь позволяет достигать целевых значений САД/ДАД, RHI и AI на 6-ой месяц терапии. Необходимо отметить, что исходно низкая эффективность полнодозовой комбинированной антигипертензивной терапии пациентов ОАС напрямую связана с фрагментацией сна, ночной гипоксемией, ночной симпатической активностью [3]. Эта гипотеза подтверждается в нашем исследовании, когда только комбинированная полнодозовая лекарственная и немедикаментозная CPAP-терапия проводимая более 6 час/ночь достоверно восстанавливает САД/ДАД, эндотелиальную функцию и сосудистую жёсткость до целевых значений, даже у пациентов тяжёлого течения ОАС+РАГ.

Список литературы/References:

1. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
2. Lombardi C1., Tobaldini E., Montano N. et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med Lav*. 2017 Aug 28; 108 (4):276-282. doi: 10.23749/mdl.v108i4.6427.
3. Lombardi C., Pengo M.F., Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2018 Dec;10(Suppl 34):S4231-S4243. doi: 10.21037/jtd.2018.12.57.
4. 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.
5. Oscullo G., Sapiña-Beltrán E., Torres G. et al. The Potential Role of Obstructive Sleep Apnoea in Refractory Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Jun 10; 21(8):57. doi: 10.1007/s11906-019-0963-6.
6. Jin Z.N., Wei Y.X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol*. 2016 May; 13(4):333-43. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020.
7. Zhu K., Aouf S, Roisman G. et al. Pressure-Relief Features of Fixed and Autotitrating Continuous Positive Airway Pressure May Impair Their Efficacy: Evaluation with a Respiratory Bench Model. *J Clin Sleep Med*. 2016 Mar; 12(3):385-92. doi: 10.5664/jcsm.5590.
8. Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2016 Mar; 149(3):631-8. doi: 10.1378/chest.15-0903.
9. Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В., и др. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). *Терапия*. 2018; 1(19):4-42. Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V. et al. Diagnostics and Management of Patients with Resistant Arterial Hypertension and Obstructive Sleep Apnea (Clinical Recommendations). *Therapy*. 2018; 1(19): 4-42 [In Russian].
10. Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019 Feb 15; 15(2):335-343. doi: 10.5664/jcsm.7640.

11. Kapur V.K., Auckley D.H., 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 Mar 15; 13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
12. Kuvin J.T., Patel A.R., Sliney K.A., et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003 Jul; 146(1):168-74. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00094-2.
13. Tripathi A., Obata Y., Ruzankin P. et al. Pulse Wave Velocity Based Method to Assess the Mean Arterial Pressure Limits of Autoregulation in Peripheral Arteries. *Front Physiol.* 2017 Nov 2; 8:855. doi: 10.3389/fphys.2017.00855.
14. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun; 71(6):e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
15. Gagnadoux F., Pevernagie D., Jennum P. et al. Validation of the System One RemStar Auto A-Flex for Obstructive Sleep Apnea Treatment and Detection of Residual Apnea-Hypopnea Index: A European Randomized Trial. *J Clin Sleep Med.* 2017 Feb 15; 13(2):283-290. doi: 10.5664/jcsm.6464.
16. Alshurafa M., Briel M., Akl E.A. et al. Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. *PLoS One.* 2012; 7(11):e49163. doi: 10.1371/journal.pone.0049163.
17. Beckett R.D., Loeser K.C., Bowman K.R. et al. Intention-to-treat and transparency of related practices in randomized, controlled trials of anti-infectives. *BMC Med Res Methodol.* 2016 Aug 24; 16(1):106. doi: 10.1186/s12874-016-0215-2.
18. Woehrle H., Arzt M., Graml A. et al. Predictors of positive airway pressure therapy termination in the first year: analysis of big data from a German homecare provider. *BMC Pulm Med.* 2018 Dec 5; 18(1):186. doi: 10.1186/s12890-018-0748-8.
19. Labarca G., Ortega F., Arenas A. et al. Extrapulmonary effects of continuous airway pressure on patients with obstructive sleep apnoea: protocol for an overview of systematic reviews. *BMJ Open.* 2017 Jun 30; 7(6):e015315. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015315.



Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы



30 лет кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава Российской Федерации



Научно-практическая конференция

Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи

31.10 - 01.11 / 2019

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

ПОМОЩИ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», приуроченной к празднованию 100-летия организации Станции скорой и неотложной медицинской помощи г. Москвы.

На конференции будут заслушаны доклады и пройдет обсуждение наиболее актуальных вопросов организации и оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи. Также в рамках конференции состоится заседание профильной комиссии по специальности «Скорая медицинская помощь» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В работе конференции примут участие главные специалисты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы, руководители, врачи, научно-педагогические работники и другие ведущие специалисты в области оказания скорой медицинской помощи из Москвы, Московской области, а также других регионов России и из-за рубежа.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Вход на мероприятие по пригласительным билетам / Организована on-line трансляция конференции

Организатор

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Суцешская, дом 25, корп. 1
Тел./факс: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27

Координатор проекта Котова Анна, E-mail: kotova@imfd.ru
Менеджеры проекта: Давыдова Александра, E-mail: davydova@imfd.ru
Гусева Вероника, E-mail: guseva@imfd.ru



E-mail: info@imfd.ru
www.imfd.ru