

# Влияние СРАР-терапии на «сосудистые» факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией

З.Н.Сукмарова, А.Ю.Литвин, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова  
ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития, Москва

## Резюме

**Цель.** Исследовать факторы, характеризующие жесткость сосудистой стенки, у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и артериальной гипертензией (АГ), а также их динамику на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) и СРАР-терапии.

**Методы.** Пациентам назначали комбинацию валсартана 160 мг и амлодипина 5–10 мг с добавлением гидрохлоротиазида 25 мг при недостижении целевого артериального давления (АД). В дальнейшем рандомизированно проводили СРАР-терапию в лечебном или плацебо-режиме. Через 3 нед режим СРАР меняли. До и после подбора АГТ, а также в конце каждой ступени СРАР проводили клиническое обследование, суточное мониторирование АД и аппланационную тонометрию. Включены 44 пациента в возрасте 55,5±9,6 года, АД 166,8±11,5/96,5±11,1 мм рт. ст., индекс апноэ-гипноэ – 63,4±26,3 в час.

**Результаты.** Повышение жесткости сосудистой стенки (скорость пульсовой волны – СПВ более 12 м/с) выявлено у 73%, индекса аугментации (AIx), а также суточного индекса артериальной ригидности (AASI>0,5) у 61%. Несмотря на снижение СПВ на фоне АГТ, у 56% ее величина оставалась повышенной и уменьшалась при присоединении eСРАР ( $p<0,05$ ). Снижение АД было более значимым по центральному, чем по офисному измерению ( $\Delta$  систолическое АД: -16,5% против -14,9%, на фоне АГТ и -6,1% против -4,3% на фоне eСРАР,  $p<0,05$ ), что также свидетельствует о наличии дополнительного влияния применяемого лечения на стенку артерий. Динамика AASI и AIx была достоверной только на фоне комбинированной АГТ и СРАР-терапии.

**Заключение.** При выборе тактики лечения пациентов с СОАС и АГ необходимо учитывать жесткость артерий. Показатели, характеризующие свойства стенки артерий, являются повышенными у большинства таких пациентов и поддаются значительной коррекции только при комбинированном использовании АГТ и СРАР. Присоединение СРАР приводит к достоверному снижению АД, что наиболее выражено по данным центрального АД.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, СРАР-терапия, жесткость сосудистой стенки.

## Impact of CPAP-therapy on vascular risk factors for cardiovascular events in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension

Z.N.Sukmarova, A.Yu.Litvin, A.N.Rogozha, I.E.Chazova

### Summary

**Aim:** We studied the factors of arterial stiffness in patients (pts) with obstructive sleep apnea and arterial hypertension (AH) and their dynamics during antihypertensive therapy (AHT) and CPAP-therapy.

**Methods:** the pts treatment valsartan and amlodipin in stepped-matching dose with add hydrochlorothiazide (HCTZ) when necessary. After 3 weeks pts randomization in effective and placebo CPAP regiment. Before and after the end of each CPAP stage we produced objective assessment, ABPM and applanation tonometry. 44 pts 55,5±9,6 y, BP 166,8±11,5/96,5±11,1 mm Hg, apnea/hypopnea index 63,4±26,3 per hour were engaged in the study.

**Results:** the 73% of patients had PWV>12 m/s. The increase of arterial stiffness was proved by high augmentation index (AIx) and ambulatory arterial stiffness index (AASI by ABPM). The AHT wasn't significant decrease of PWV at 56% patients. In this patients CPAP was added extra-reduction PWV (p<0,05, PWV<12 m/s in 35% pts). The decrease of central BP was more larger than clinical BP ( $\Delta$ SYS -16,5 % vs 14,9% by AHT and -6,1% vs -4,3% by CPAP, p<0,05). The dynamics of AASI and AIx was significant only on combination AHT and CPAP.

**Conclusion:** the arterial stiffness is important factor what should be consider at the treatment of pts with AH. The characteristics of the arterial walls are increased at most of our pts and can be decreased only by combined AHT and CPAP. The addition of CPAP significant decrease BP.

**Key words:** obstructive sleep apnea, arterial hypertension, continuous positive airway pressure therapy, arterial stiffness.

### Сведения об авторах:

Сукмарова З.Н. – аспирантка отд. системных гипертензий (suzulfia@gmail.com)

Литвин Александр Юрьевич – ст. науч. сотр., д-р мед. наук отд. системных гипертензий (alelitvin@yandex.ru)

Рогоза Анатолий Николаевич – проф., д-р мед. наук, рук. отд. новых методов исследования (anrogoza@mtu-net.ru)

Чазова Ирина Евгеньевна – проф., д-р мед. наук, рук. отд. системных гипертензий

### Введение

Около 24% мужчин 30–60 лет и 9% женщин страдают синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) [1]. В экспертном документе Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов указано, что 15 млн взрослого населения страны имеют этот синдром [2]. Все возрастающий интерес к патологии связан, с одной стороны, с увеличением распространенности в популяции ожирения – основной причины апноэ, с другой – накоплением данных о неблагоприятном влиянии ночного апноэ на организм человека. Так, P.Perpard и соавт., по результатам Висконсинского исследования сна, сообщают об увеличении риска развития у пациентов с СОАС артериальной гипертензии (АГ) в 2 раза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3 раза, цереброваскулярных болезней в 4 раза по сравнению с основной популяцией [3]. Первые наблюдения о повышенной инвалидизации и смертности СОАС-пациентов, полученные еще в 1988 г. [4], находят полное подтверждение в современных исследованиях [5]. Так, Y.Pescker и соавт. [6] при наблюдении в течение 7 лет показали увеличение в 7,7 раза относительного риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая (СС) смерть) у мужчин с СОАС среднего возраста по сравнению с риском в сопоставимой контрольной группе без СОАС. Многофакторный анализ их результатов показал, что индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) является независимым от возраста и наличия АГ предиктором СС-смерти. Результаты одной из крупнейших работ с участием около 14 000 человек по изучению частоты смертности от всех причин при СОАС опубликованы в 2005 г.: медиана наблюдения 4,6 года, относительный риск смерти в группе пациентов с СОАС по сравнению с основной популяцией 5,55 на 1000 человеколет [7]. P.Lavie и соавт. утверждают, что на данный показатель независимо влияют индекс массы тела (ИМТ) и индекс дыхательных расстройств, но статистической достоверности увеличение частоты смерти при СОАС после коррекции на ИМТ достигается только у пациентов до 50 лет. Можно предположить, что после 50 лет основное значение для прогноза приобретают некие другие факторы. В одном из самых длительных исследований к настоящему времени – Sleep Heart Health Study – было показано, что за 8,2 года относительный риск смертности от всех причин при тяжелом СОАС увеличивается в 1,5 раза (отношение шансов – ОШ – 1,46, 95% доверительный интервал – ДИ – 1,14–1,86) по сравнению со смертностью пациентов без СОАС [8].

Выполнено относительно малое число масштабных работ с оценкой влияния CPAP-терапии (continuous positive airway pressure) на жесткие конечные точки, большинство из которых доказывает положительный вклад специфического лечения синдрома ночного апноэ в

уменьшение СС-событий. Показательны данные наибольшей обсервационной работы J.Marin и соавт., где наблюдалось снижение риска фатальных и нефатальных СС-осложнений (ССО) у больных, получающих CPAP, до уровня риска у пациентов с привычным храпом, апноэ легкой-средней степени и риском основной популяции [9]. Механизм усугубления СС-риска при СОАС включает в себя, как правило, патологический каскад метаболических проявлений и хронической дыхательной недостаточности [10]. У больных АГ к таким основным «метаболическим агрессорам», как гиперкатехоламинемия, нарушение углеводного обмена, добавляются повышенное артериальное давление (АД), большие перепады АД в течение суток, ночная гипертензия и частая рефрактерность к терапии [2]. Эти утверждения принимаются во внимание при обсуждении возможных ключевых клинко-физиологических изменений, лежащих в основе обнадешивающих в плане улучшения прогноза результатов CPAP-терапии. На необходимость учета этих факторов указывают данные исследований, в которых значимость CPAP-терапии на прогноз не теряется даже после коррекции на возраст, ИМТ, наличие гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, сахарного диабета, прием липидснижающих и антидиабетических средств, антигипертензивных агентов и алкоголя [5]. По-прежнему остается не ясным: связано ли положительное влияние аппаратной нормализации ночного дыхания на конечные точки только с частичным или полным устранением традиционных факторов риска (ФР) или необходимо учитывать дополнительные механизмы предотвращения ССО при CPAP-терапии. По данным исследований последних лет, существенный вклад в прогноз осложнений у пациентов с АГ вносит повышение жесткости магистральных сосудов. В настоящее время повышенная аортальная скорость пульсовой волны (СПВ) утверждена в качестве маркера поражения сосудистой стенки и независимого фактора риска в отечественных и международных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [11, 12]. По некоторым данным, вычисленная у пациентов с гипертонической болезнью корреляция между СПВ и общей СС-смертностью для уровня разницы в 5 м/с составляет 2,14/2,35 [13]. Факторы, способствующие формированию повышенной ригидности артерий (рис. 1), в большинстве своем присутствуют у пациентов с СОАС. К настоящему моменту существует очень мало хорошо спланированных работ, показывающих увеличение данного показателя у пациентов с СОАС. Дискутабельным остается и факт влияния CPAP-терапии на центральное АД (ЦАД), которое, по мнению ряда исследователей, в большей мере, чем традиционно измеряемое АД на плече, отражает гемодинамический эффект антигипертензивной терапии (АГТ) [14].

Учитывая определяющую роль вазоспазма в формировании АД у наших пациентов [2], особого внимания заслуживает изучение изменения характеристик аугментации. Уже доказано, что индекс аугментации (AIx), являющийся независимым фактором СС-риска [15], в СОАС-группе значительно выше, чем в контрольной [16], и максимальных суточных значений достигает именно во время эпизодов апноэ [17], оставаясь высоким утром и значительно снижаясь к вечеру [18]. Данных о динамике свойств отраженных волн на фоне CPAP-терапии в изучаемой литературе крайне малое количество. Это послужило основанием для планирования нашего исследования, включающего изучение основных показателей артериальной жесткости у тяжелой группы пациентов с СОАС и АГ.

Цель: оценить влияние CPAP-терапии на жесткость магистральных артерий, центральное АД и характеристики отраженной пульсовой волны у пациентов с тяжелым СОАС и умеренной и тяжелой АГ.

### Материалы и методы

Для обеспечения критериев включения и исключения использовали данные ранее выполненного амбулаторного обследования, а также дополнительного кардиореспираторного мониторинга с последующей пробной CPAP-терапией. Критерии включения: АГ 2–3-й степени, СОАС с ИАГ > 30, возраст от 30 до 75 лет, хорошая переносимость CPAP-терапии, наличие информированного согласия пациента на исследование. Критерии исключения: стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда за предшествующие 6 мес, перенесенный мозговой инсульт, сердечная недостаточность III–IV ФК (NYHA), постоянная форма мерцательной аритмии, выраженные желудочковые нарушения ритма сердца, имплантированный пейсмейкер, сахарный диабет, клинически значимые нарушения функции почек и печени, прием большими снотворных, транквилизаторов и психотропных средств, нестабильность массы тела (изменение более чем на 4,5 кг в течение последних 6 мес или участие в программах по его снижению), преобладание апноэ сна центрального происхождения.

Всего с мая 2007 г. по август 2009 г. обследованы 112 пациентов с диагнозом АГ 2–3-й степени и высоким риском СОАС, по данным модифицированного опросника Страдинга (ответивших положительно более чем на 3 вопроса). Включенным в исследование 50 больным отменяли предшествующую АГТ, если таковая имелась, не менее чем на 5 периодов полувыведения препаратов и выполняли все предусмотренные протоколом диагностические методики (рис. 2). В дальнейшем пациент вступал в фазу лечения со ступенчатым подбором АГТ в следующей последовательности: 1-я ступень – валсартан 160 мг + амлодипин 5 мг; 2-я ступень – валсартан 160 мг + амлодипин 10 мг и 3-я ступень – валсартан 160 мг + амлодипин 10 мг + гидрохлоротиазид (ГХТ) 25 мг. Пациент переходил на следующую ступень АГТ, длительность которых составляла 3 нед, только при недостижении целевых цифр АД на предыдущей. Достижение целевого уровня клинического АД (КАД) контролировали каждые 3 нед по методу Короткова. Все визиты происходили с 9 ч 30 мин до 12 ч 30 мин натошак. Через 3 нед после достижения АД < 140/90 мм рт. ст. или по прошествии 3 нед на 3-компонентной терапии (рефрактерных пациентов), дополнительно назначали CPAP-терапию в лечебном автоматическом режиме (eCPAP) либо CPAP-плацебо ( $p=4$  мм вод. ст. – rCPAP) (режим терапии выбирали каждому пациенту с помощью генератора случайных чисел). По прошествии 3 нед режим CPAP меняли. Пациент не знал о режиме вентиляции. В ходе проведения исследования 6 пациентов были в процессе лечения: 1 – в связи с выявленным при динамическом наблюдении сахарным диабетом, 2 – из-за отказа от длительного использования CPAP-аппарата, 3 – из-за нарушения протокола. Из оставшихся 44 человек 2 не прошли этап плацебо-CPAP

**Таблица 1. Динамика показателей ригидности сосудистой стенки**

M±SD	Исходно	АГТ	АГТ + eCPAP
СПВ кф, м/с	13,9±2,8	12,0±2,5*	11,3±2,7*#
AASI	0,55±0,17	0,48±0,19	0,41±0,18*
AIx75	25,6±11,1	21,6±12	19,7±14,3*

\*  $p > 0,05$  против исходных данных; #  $p > 0,05$  против АГТ.

из-за жалоб на «нехватку воздуха» и невозможность заснуть. Полисомнографическое обследование пациентов включало в себя запись в течение ночи следующих параметров: дыхательных экскурсий грудной клетки и брюшной стенки, ротоносового потока воздуха, пульсоксиметрии, электрокардиограммы, положения тела, храпа, движения нижних конечностей. Комплаентность к CPAP-терапии, а также эффективность устранения эпизодов нарушения дыхания считывали с CPAP-аппарата за соответствующий период времени. Определение жесткости магистральных артерий, ЦАД и показателей отраженной волны проводили посредством апланационной тонометрии [19]. При определении ЦАД использовали обобщенную передаточную функцию и сфигмограмму лучевой артерии. Каротидно-фemorальную СПВ рассчитывали на основании временной задержки в сфигмограммах сонной и лучевой артерий. Показатели отраженной волны – индекс усиления систолической волны – аугментации (AIx) – определяли по ЦАД. Запись данных проводили в положении лежа. «Плечевое» АД перед каждым исследованием измеряли с помощью одного и того же тонометра, используя соответствующую диаметру руки манжету. В качестве «каротидно-фemorального расстояния» в данном исследовании использовали «прямое расстояние» между точками съема сфигмограммы. При статистической обработке результатов использовали значения AIx с корректировкой величин на частоту сердечных сокращений – ЧСС (значения, приведенные к стандартной ЧСС 75 уд/мин) и учетом возрастных норм. Дополнительно рассматривали показатель, характеризующий жесткость магистральных сосудов в течение всего дня, – амбулаторный индекс артериальной ригидности (AASI) по данным суточного мониторинга АД (СМАД). Повышенными считали значения AASI > 0,5 [20]. Период наблюдения составил 13,2±1,5 нед.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Graph Pad InStat 3.0. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный Т-тест, критерий Стьюдента и критерий Уилкоксона. Взаимозависимость факторов определяли посредством однофакторного регрессионного анализа. Результаты представлены в виде M±SD, где M – выборочное среднее, SD – стандартное отклонение, а также в виде Me-медианы и 5–95% перцентилей.

### Результаты

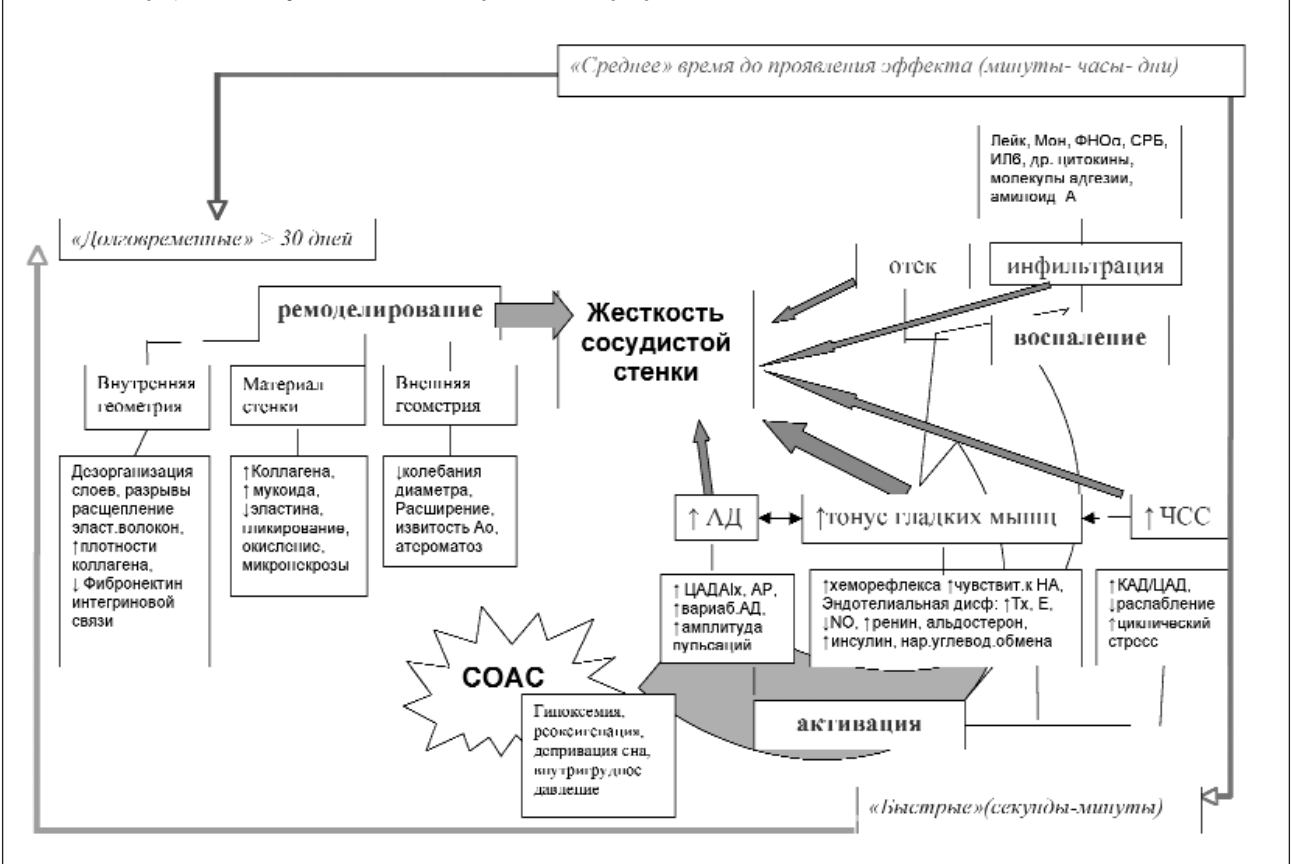
Все пациенты относились к европеоидной расе. Их средний возраст на момент включения составлял 55,5±9,6 года. У 2/3 пациентов диагностирована АГ 2-й степени с длительностью анамнеза 15,7±7,3 года. Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД по группе на первом визите – 166,8±11,5/96,5±11,1 мм рт. ст. ИАГ у всех пациентов соответствовал тяжелой степени СОАС, составляя в среднем 63,4±26,3 obstructивных событий в час. Все пациенты имели избыточную массу тела: 113±22 кг, ИМТ составлял 37,7±7,8 кг/м<sup>2</sup>. Показатели значимо не менялись за время протокола. ИМТ > 30 имели 39 (89%) человек. У 28% пациентов наблюдали гипергликемию натошак, у 48% – нарушение толерантности к углеводам, у 73% (36 больных) – дислипидемию с холестерином низкой плотности более 3 ммоль/л. Высокий и очень высокий риск ССО был у 32 больных. Получали АГТ до вступления в исследование 27 (61%) больных.

Таблица 2. Динамика АД, по данным разных методов измерения

M±SD, мм рт. ст.	Исходно	АГТ	рСРАР	еСРАР
Клиническое САД	166,8±11,5	141,4±11,4*	140,1±9,4	135,5±10,7 <sup>#</sup>
Клиническое ДАД	96,5±11,1	85,9±8,4*	86,0±9,1	80,8±8,8 <sup>#</sup>
Центральное САД	155,3±11,8	129,2±11,1*	126,9±8,9	122,4±10,3 <sup>#</sup>
Центральное ДАД	97,3±13,4	86,1±10,7*	85,6±10,5	81,7±9,1 <sup>#</sup>

\* $p > 0,05$  против исходных данных; <sup>#</sup>  $p > 0,05$  против рСРАР.

Рис. 1. Факторы, способствующие повышению жесткости артерий.



СПВ определена у 34 из 44 больных в связи с трудностью выполнения тонометрии исследуемых сосудов у полных пациентов и составила в среднем  $13,9 \pm 2,8$  м/с (табл. 1). У 32 (91%) из 34 пациентов она была выше возрастной нормы. Кроме того, 26 (73%) пациентов имели повышенную СПВ относительно «универсального верхнего порога», принятого в рекомендациях ESH 2007 и ВНОК 2008 г. (СПВ  $> 12$  м/с). После переклассификации степени риска с учетом последнего фактора 4 пациента перешли из группы умеренного риска в группу высокого риска ССО. Индекс жесткости, полученный по данным СМАД – AASI, исходно составлял  $0,55 \pm 0,17$  и был повышен у 27 (61%) из 44 человек, т.е. продемонстрировал меньшую чувствительность в выявлении патологической жесткости сосудистой стенки по сравнению с СПВ. Таким образом, по данным обоих методов измерения жесткости, у большинства наших больных зарегистрировано наличие дополнительного «сосудистого» ФР – признака поражения магистральных сосудов как органов-мишеней, в виде высокой жесткости их сосудистой стенки. Центральное САД (ЦСАД) составило  $155,3 \pm 11,8$  мм рт. ст., центральное ДАД –  $97,3 \pm 13,4$  мм рт. ст. (табл. 2). Измеренное ЦСАД было в среднем на  $11,5 \pm 7,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ) ниже цифр, зафиксированных на плече, т.е. клинического АД. Это, однако, не свидетельствует о более мягком течении АГ, учитывая тот факт, что ЦСАД, как правило, ниже, чем КАД, особенно в более молодой возрастной группе.  $\Delta Ix$  составлял  $25,6 \pm 11,1\%$ , что говорит о 25% вкладе волны отражения в формирование высокого ЦСАД.

На первой ступени АГТ целевых цифр АД достигли 10 пациентов, на второй – еще 6, присоединение ГХТ уменьшило количество рефрактерных пациентов на 3 человека. В итоге 43% больных имели КАД  $< 140/90$  мм рт. ст. на последней ступени медикаментозной терапии. При этом клиническое САД/ДАД суммарно снизилось на  $25,4 \pm 12,1/11,6 \pm 2,0$  мм рт. ст. Сходной была динамика и ЦАД – оно снизилось на  $26,0 \pm 13,7/11,0 \pm 1,6$  мм рт. ст. (см. табл. 2). Несмотря на то что ЦАД и КАД показало почти одинаковое снижение на фоне АГТ в абсолютных цифрах, в процентном отношении снижение ЦСАД было достоверно более значительным, чем КСАД:  $-16,5 \pm 7,8\%$  против  $-14,9 \pm 7,8\%$  ( $p = 0,047$ ). Трехнедельная еСРАР приводила к дополнительному снижению АД по данным как центрального САД/ДАД:  $-6,7 \pm 1,1$  ( $p = 0,006$ )/ $-4,6 \pm 0,5$  ( $p = 0,002$ ) мм рт. ст. (рис. 3), так и клинического:  $-5,8 \pm 1,0$  /  $-4,5 \pm 0,5$  ( $p = 0,05/0,04$ ) мм рт. ст. соответственно. Разница в относительном снижении ЦАД и КАД достигла статистически ценного уровня только для САД:  $6,1 \pm 1,1\%$  против  $4,3 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Общее (на фоне АГТ + еСРАР) снижение АД на комбинированной терапии составило  $31,2 \pm 11,1/15,9 \pm 9,3$  мм рт. ст. по КАД и  $32,7 \pm 4,0/16,5 \pm 13,9$  мм рт. ст. по ЦАД. На рСРАР статистически значимой динамики АД не наблюдали. При сравнении с данными, полученными на фоне рСРАР, ЦСАД и КСАД на еСРАР также уменьшались достоверно:  $-4,4 \pm 0,4$  мм рт.ст. ( $p = 0,4$ ) и  $-4,6 \pm 0,6$  мм рт. ст. ( $p = 0,06$ ), а значимая динамика ДАД выявлена только по данным ЦАД:  $-4,0 \pm 0,4$  мм рт. ст. ( $p = 0,02$ ), но не КАД  $-3,4 \pm 1,0$  мм рт. ст. ( $p = 0,1$ ).

Рис. 2. Дизайн исследования.

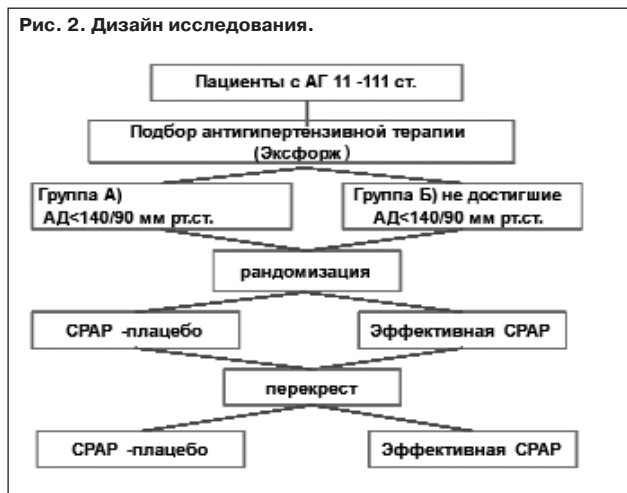
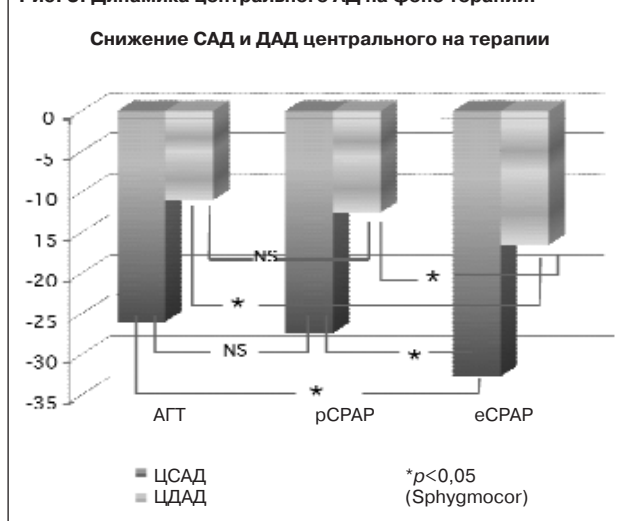


Рис. 3. Динамика центрального АД на фоне терапии.



На конечном этапе подбора АГТ СПВ значительно уменьшалась с  $13,9 \pm 2,8$  до  $12,0 \pm 2,5$  м/с ( $p = 0,007$ ). Следует подчеркнуть, что, по данным литературы, снижение СПВ на 1,6 м/с эквивалентно улучшению функционального состояния сосудов на 15 лет [21]. Проведение rCPAP не влияло на данный показатель – он составил в среднем  $12,6 \pm 2,2$  м/с ( $p > 0,05$ ). Лишь эффективная CPAP-терапия позволила дополнительно снизить жесткость магистральных сосудов: СПВ уменьшилась до  $11,3 \pm 2,7$  м/с ( $p = 0,03$ ; см. табл. 1). В результате признаки повышенной жесткости сосудистой стенки (СПВ  $> 12$  м/с) сохранились только у 35% пациентов, тогда как на фоне медикаментозной терапии они выявлялись у 56%, а при проведении rCPAP – у 53% пациентов. Индекс амбулаторной ригидности исходно был повышен у большинства больных (61%), но динамика AASI в отличие от СПВ на фоне АГТ не достигала статистически значимого уровня. Показатель AASI достоверно уменьшился только при присоединении к АГТ эффективной CPAP, при этом повышенные показатели сохранялись у 32% пациентов (рис. 4). Характеристики отраженной волны также изменялись на фоне терапии положительно. Индекс усиления систолической волны продемонстрировал тенденцию к снижению уже на фоне комбинированной лекарственной терапии ( $\Delta = 4,0\%$ ,  $p = 0,2$ ). Комбинация с CPAP-терапией привела к дополнительному снижению AIx на 5,9% и разница достигла статистически значимого уровня ( $p = 0,04$ ). Подчеркнем, что отмеченная в нашем исследовании возможность коррекции жесткости магистральных сосудов и характеристик отраженной волны получена при хорошей приверженности к CPAP-терапии: среднее время ночного использования вентиляционной поддержки составляло 5,1 ч, средний индекс дыхательных расстройств, фиксируемый

Рис. 4. Динамика показателей артериальной жесткости на фоне терапии.

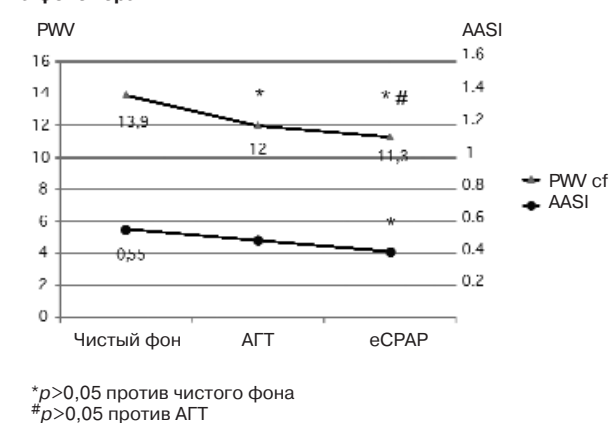
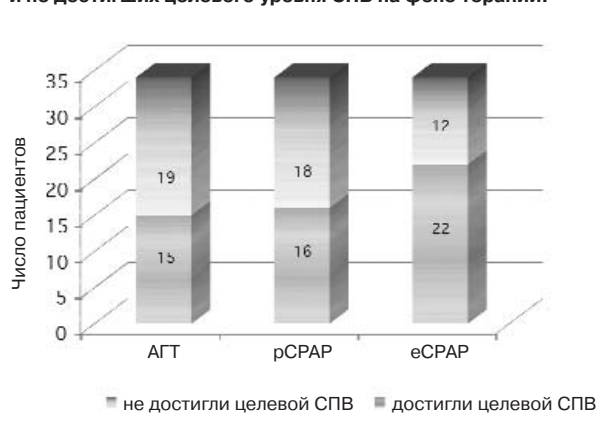


Рис. 5. Распределение пациентов по группам достигших и не достигших целевого уровня СПВ на фоне терапии.



CPAP-аппаратом за весь период терапии каждого пациента, был в пределах нормы ( $< 5$  событий в час), что говорит об успешном устранении эпизодов апноэ-гипопноэ.

## Обсуждение

Выявленная в исследовании высокая степень риска ССО у пациентов с тяжелым СОАС согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей. Так, в достаточно репрезентативной выборке больных с СОАС ( $n = 114$ , ИАГ =  $45 \pm 22$ ), расчетные цифры для 10-летнего СС-риска по шкале SCORE составили  $13,9 \pm 0,9\%$  [21]. На практике, к примеру в упомянутом ранее наблюдательном 10-летнем исследовании, также наблюдали увеличение на 10,6% фатальных и 21,3% нефатальных ССО среди пациентов с тяжелым апноэ сна, не получающих CPAP-терапию [9]. В обследованной нами группе структура ФР выглядела следующим образом: у всех пациентов фиксировали высокую степень АГ и абдоминальное ожирение, дислипидемия выявлена у 73%, нарушения углеводного обмена – у 52% пациентов, ассоциированные клинические состояния – у 39%. Поражения органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка, по данным электрокардиографии (критерий Соколова–Лайона), у 26%, микроальбуминурия более 30 мг в сутки у 15%. Поражение сосудистой стенки в виде повышенной ригидности выявлено у 73% пациентов. Подчеркнем при этом, что учет этого нового «сосудистого» фактора, введенного в рекомендациях РМОАГ и ВНОК с 2008 г. [12], обеспечил существенную коррекцию общего риска ССО: каждый 3-й пациент из группы умеренного риска «переместился» в группу высокого риска, что еще раз подчеркивает важность «сосудистых» ФР при выработке специфической тактики ведения «сложных» больных с сочетанием тяжелого СОАС и АГ.

Для оценки свойств сосудистой стенки мы использовали как «эталонный» метод апланационную тонометрию с оценкой каротидно-фemorальной СПВ, так и уступающий данному методу по наличию доказательной базы, но характеризующий ригидность сосудистой стенки в течение 24 ч, относительно новый индекс ригидности магистральных артерий AASI, получаемый по результатам СМАД. Этот показатель в отличие от однократных определений жесткости стенки при измерении СПВ потенциально может учитывать весь суточный паттерн неблагоприятных влияний на сосудистую стенку. Мы выявили, что средняя СПВ в исследуемой группе существенно превышает «должную» величину в 12 м/с и составляет  $13,9 \pm 2,8$  м/с. Хорошо известно, что повышенные величины СПВ характерны для пациентов с АГ. Однако было показано, что увеличение СПВ наблюдается в группе СОАС даже при отсутствии АГ и не зависит от других классических ФР [23, 24]. Так, при наличии СОАС СПВ составляла 14,1 м/с против 11,98 м/с в группе без ночных апноэ ( $p < 0,05$ ) [24]. Особый интерес представляет исследование, в котором описано, что при сочетании СОАС и АГ фиксируются наибольшие цифры СПВ по сравнению с отдельно представленными данными нозологиями или контролем, причем у пациентов с СОАС без АГ и АГ без СОАС регистрируются почти одинаковые величины СПВ [25]. В последние годы показано, что центральное аортальное давление в ряде случаев более точно, чем давление, измеренное традиционным способом, отражает нагрузку на органы-мишени [26]. В нашем исследовании выявлена средняя разница в 12 мм рт. ст. между аортальным и клиническим САД, зафиксированным одновременно. Следует отметить, что в возрастной группе после 50 лет средние популяционные отличия КАД и ЦАД сравнительно невелики [27] и составляют, по некоторым данным, 3 мм рт. ст. [20]. Еще одним из «новых» сосудистых факторов, изучаемых у больных с СОАС, является индекс аугментации систолической волны. Выявленная в обследованной группе «тяжелых гипертоников» величина  $AIx$   $25,6 \pm 11,1\%$  очень близка с данными  $AIx$  26% [5, 19–29], полученными при исследовании СОАС-пациентов с гораздо более низкими цифрами АД (140,4/80,3 мм рт. ст.) [16]. Для сравнения приведем результаты Фрамингемского исследования: у нормотоников такой же возрастной группы (56±9 лет), не имеющих ССФР,  $AIx=9 \pm 12\%$  [28]. Более того, в других работах последних лет доказана зависимость показателя  $AIx$  от ИАГ [17] и тяжести ночной десатурации [16] при отсутствии корреляции его с изменениями АД. Поскольку основными детерминантами высокого  $AIx$  являются повышенная ригидность магистральных артерий и высокое периферическое сопротивление, полученные данные указывают на необходимость дополнительного изучения не только жесткости сосудистой стенки, но и признаков повышенной вазоконстрикции у данной категории пациентов и их возможной роли в увеличении рисков ССО.

Анализируя полученные результаты, необходимо учесть целый ряд потенциально неблагоприятных факторов у больных, страдающих СОАС, которые опосредуют свой эффект через сосудистую стенку. Часть из них связана напрямую с ночными активациями из-за эпизодической гипоксии головного мозга: пробуждения, увеличения общего тонуса и изменения ночного паттерна АД [2]. В основном же тяжесть течения заболевания у таких пациентов определяется всплеском гормональной активности: ренина, норадреналина (НА), тромбоксана  $A_2$  ( $TxA_2$ ), эндотелина (Е), дополняемых низкой способностью сосудов к выработке оксида азота (NO) и высокой вазоконстрикторной чувствительностью [2]. Данные нарушения в составе быстросредействующих механизмов влияют на жесткость сосудистой стенки преимущественно за счет спазма артерий мышечно-эластического типа. Гиперактивация симпатoadреналовой системы влияет на жесткость крупных артерий непосредственно [29], а также по-

вышает ЧСС, что препятствует расслаблению артерий. Высокой ЧСС частично можно объяснить столь значимую разницу между КАД и ЦАД (отраженная волна приходится на период диастолы), а также столь повышенную СПВ. В итоге все перечисленное негативно влияет на АД в условиях редуцированной демпфирующей функции [30] артериальной стенки и больших перепадов АД во время эпизодов апноэ, от удара к удару повышая риск сосудистых катастроф [21]. Асептическое воспаление стенок сосудов, сопровождаясь инфильтрацией воспалительными клетками и молекулами, также вносит немалый вклад в повышение артериальной ригидности [2]. А основной механизм изменения стенок центральных артерий – гликирование белков [31] без сомнения имеет плодородную почву для реализации у больных с СОАС, так как наличие нарушение обмена глюкозы в той или иной степени доказано у большинства наших пациентов [2]. При хроническом воздействии все это приводит к пролиферации, уплотнению интимы и меди, изменению их организации: расщеплению и разрывам эластиновых пластин, потерей межмышечных связей, с одновременным увеличением коллагена и межклеточного мукоида, а также точечным микронекрозами [32]. Макроскопически «преждевременное старение» крупных эластических сосудов проявляется расширением, удлинением, атероматозом (см. рис. 1).

На фоне медикаментозного лечения достигнут выраженный антигипертензивный эффект. Снижение абсолютных величин КАД и ЦАД на фоне АГТ было близким, но относительный антигипертензивный эффект был более выражен для ЦАД (16,5% против 14,9%,  $p < 0,05$ ). СРАР-терапия обеспечила дополнительную нормализацию АД, причем дальнейшее снижение центрального САД в % было также более выражено, чем клинического АД (6,1% против 4,3%,  $p < 0,05$ ). Похожие цифры снижения ЦСАД за 2 мес СРАР-терапии (-4,2 мм рт. ст.) приведены в работе С. Phillips [33]. Следует подчеркнуть, что это на первый взгляд относительно небольшое снижение ЦСАД может быть существенным для прогноза, так как в исследовании ASCOT SAFE межгрупповое отличие в динамике ЦАД в 3,6 мм рт. ст. определяло снижение числа случаев смерти по СС-причинам на 24%, фатальных и нефатальных инсультов на 23% [26]. Что касается КАД, то его уменьшение на еСРАР сравнимо с результатами метаанализа, суммировавшего данные, полученные при СРАР-терапии 818 пациентов, и показавшего при этом суммарное снижение АД на 2,46/1,83 мм рт. ст. [34]. Более высокие цифры снижения АД в нашей «тяжелой» группе объясняются тем, что большинство из включенных в упомянутые исследования пациентов имели мягкую или умеренную гипертонию, СОАС различной степени тяжести и не лечились лекарственными средствами. Результаты SAFE-study позволяют предположить, что группы лекарств, имеющие «дополнительное» (по отношению к плечевому) влияние на ЦАД, выигрывают при прочих равных в плане снижения частоты ССО. В основе «дополнительного» снижения ЦСАД лежит сочетание корригирующих эффектов терапии на повышенную ригидность и отраженную волну, например при использовании комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК). В нашем исследовании был значительно более короткий период применения подобной комбинации препаратов (антагонистов рецепторов к ангиотензину и АК), однако он также позволил добиться «дополнительного» эффекта на ЦСАД. Интересно, что «дополнительное» снижение ЦСАД было продемонстрировано нами и при еСРАР. Снижение КСАД составило 5,3%, а для ЦСАД возросло до 7,0% ( $p < 0,05$ ). Объяснение этого положительного эффекта СРАР-терапии, так же как и в случае терапии ИАПФ+АК, наряду с устранением тканевой гипоксии может состоять в коррекции жесткости и показателей отраженной волны. Данное предположение нашло полное подтверждение. По нашим данным, на фоне

СРАР-терапии СПВ дополнительно уменьшилась на 0,7 м/с ( $p = 0,03$ ), что позволило почти в 1,5 раза увеличить число больных, достигших целевых значений данного показателя (рис. 5). Конечно, эта дельта СПВ меньше, чем полученная на фоне АГТ в нашем исследовании (1,9 м/с), но она сравнима со снижением показателя ригидности стенки на липидснижающей терапии – 0,7 м/с [34]. При оценке степени коррекции жесткости стенки на СРАР-терапии следует также учитывать, что разница СПВ между группами «тяжелых» и «легких» СОАС-пациентов составляет всего 1,1 м/с [36]. Имеются только одиночные сообщения зарубежных исследователей о снижении СПВ в группе СРАР-терапии, в которых отмечается также ассоциация этих изменений с динамикой толщины интима-медиа, С-реактивного белка и катехоламинов крови [37].

Динамика альтернативного показателя жесткости сосудистой стенки ААSI подтверждала закономерности, отмеченные при анализе СПВ, но достигала достоверности лишь при комбинации медикаментозной и СРАР-терапии, что позволяет говорить о положительном влиянии данного вида лечения на среднесуточную жесткость сосудов. Уменьшение в нашей работе среднегруппового АІХ на фоне АГТ также было незначимо статистически, и только присоединение эффективной СРАР позволило достичь ощутимого улучшения, что, опять же, логично, учитывая то, что основной причиной повышения концентрации вазоспастических агентов является гипоксия. Суммарное снижение на комбинированной терапии АІХ составило 5,9. В упоминаемых источниках также показано достоверное снижение показателей АІХ на фоне СРАР-терапии, у нормотоников, к примеру, составляющих 2,5% [33]. По данным S. Laurent, долговременные эффекты фармакологического ремоделирования сосудистой стенки, включающие уменьшение содержания коллагена и его концентрации, увеличение эластан/коллагенового отношения, уменьшение толщины интима-медиа и ослабление степени фибронектин-интегриновой связи гладкомышечных клеток, происходят гораздо позже нормализации АД, ЧСС и биохимических нарушений [37]. По опыту российских ученых для этого требуется 3–6 мес [38]. Эти данные, а также результаты известного исследования DAPHNET, в котором длительное (6 мес) применение большой дозы ИАПФ у пациентов с сахарным диабетом типа 2 снижало каротидную жесткость независимо от редукиции АД [39], дают основания ожидать структурного закрепления эффекта терапии у больных с метаболическими изменениями и дальнейшего потенцирования положительного влияния СРАР.

## Заключение

При оценке статуса, прогноза и выборе тактики лечения пациентов с АГ 2–3-й степени и тяжелым СОАС необходимо учитывать, что:

А) В структуре факторов риска данной категории пациентов существенное значение имеет такой «сосудистый» ФР, как повышенная ригидность сосудистой стенки.

Б) В формировании высокого САД у пациентов этой группы существенную роль играет эффект отраженной волны.

В) Центральное САД у данных пациентов ниже, чем традиционно определяемое плечевое АД.

Г) АГТ современными антагонистами рецепторов к ангиотензину и АК наряду со снижением АД значимо снижает ригидность сосудистой стенки, но не приводит к ее полной нормализации у 44% пациентов.

Д) Присоединение СРАР-терапии к АГТ дополнительно значимо снижает АД, и этот эффект более выражен по данным ЦАД.

Е) Только комбинированное лечение АГТ и СРАР позволяет статистически значимо улучшить все показатели сосудистой ригидности в обследованной группе.

Показанные в данном исследовании дополнительные положительные «сосудистые» эффекты СРАР-терапии

могут рассматриваться в качестве ключевых и в значительной степени объяснять успех в профилактике ССО при устранении СОАС. Однако это должно стать предметом дополнительных исследований.

#### Литература

1. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-35.
2. Virend K, Somers M et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. Expert consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686-717.
3. Peppard P et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA* 2000; 282: 3015-21.
4. He J, Kryger M, Zorick F et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
5. Wright J, Johns R, Watt I et al. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314: 851-60.
6. Pecker Y, Hedner J, Norum J et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnoea: a 7 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-65.
7. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 25: 514-20.
8. Naresh M, Punjabi, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Medicine* www.plosmedicine.org. 2009; 6 (8): e1000132.
9. Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agustí A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
10. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения. *Кардиология*. 2002; 11: 86-92.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosec E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Прл. 2). *Кардиоваскул. тер. и профилактика*. 2008; 7 (6).
13. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness as an independent predictor of all-cause mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
14. Roman J, Devereux B, Kizer R et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197-203.
15. Weber T, Auer J, O'Rourke M et al. Arterial stiffness, wave reflections and risk of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 109: 184-89.
16. Kobler M, Craig S, Nicolli D et al. Endothelial Function and Arterial Stiffness in Minimally Symptomatic Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 984-88.
17. Jelic S, Bartels M, Mateika J et al. Arterial Stiffness Increases During Obstructive Sleep Apneas. *Sleep* 2002; 25(8): 15-20.
18. Phillips C, Hedner J, Berend N et al. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Sleep* 2005; 28(5): 604-9.
19. Laurent S, Cockcroft J et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-05.
20. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагаревичли Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. *Пособие для врачей*. М., 2007; с. 27.
21. Nichols W, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th edition. London: Hodder Arnold, 2005.
22. Kiely J, McNicholas W. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 128-33.
23. Laurent, Cockcroft. Central aortic blood pressure. Elsevier 2008.
24. Nagabama H, Soejima M, Uenomachi H et al. Pulse Wave Velocity as an Indicator of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *Intern Med* 2004; 43: 184-88.
25. Luciano F, Drager, Lutz A et al. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension and Their Interaction on Arterial Stiffness and Heart Remodeling. *Chest* 2007; 13: 1379-86.
26. The CAFE Investigators, for the ASCOT Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee, et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the CAFE Study. *Circulation* 2006; 113(9): 1213-21.
27. Weber T, O'Rourke M, Ammer M et al. Arterial Stiffness and Arterial Wave Reflections Are Associated With Systolic and Diastolic Function in Patients With Normal Ejection Fraction. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1194-202.
28. Mitchell G, Parise H, Benjamin E et al. Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239-45.
29. Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension*. 2001; 38: 227-31.
30. Safar M, O'Rourke M. Arterial Stiffness in Hypertension. *Handbook of Hypertension* Edinburgh: Elsevier; 2006; p. 23.
31. Guerin A, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-92.
32. O'Rourke M, Hashimoto J. Mechanical Factors in Arterial Aging. *Clinical Perspective*. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-13.
33. Phillips C, Yee B, Yang Q et al. Effects of CPAP treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central blood pressure. *Chest*; Prepublished online March 17, 2008; DOI 10.1378/chest.07-3121.
34. Bazzano L, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of treatment with nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-23.
35. Maki-Petaja K, Booth A, Hall F et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (9): 852-58.
36. American Thoracic Society (2008, October 27). Even Mild Sleep Apnea Increases Cardiovascular Risk. *ScienceDaily*. Retrieved December 16, 2009, www.sciencedaily.com/releases/2008/10/081024084212.htm
37. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1055-55.
38. Милязин В.А., Милязина И.В., Греков М.В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. *Функция, диагностика*. 2004; 1: 33-9.
39. Tropeano A, Boutouyrie P, Pannier B et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 80-6.