

УДК 616.12-008.331.1+616.8-009.832+616.13-085

# Можливості СРАР-терапії в корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну

Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** синдром обструктивного апное сну, артеріальна гіпертензія, артеріальна жорсткість, СРАР-терапія

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) – стан, що характеризується наявністю хропіння, періодичним спадінням верхніх дихальних шляхів на рівні глотки і припиненням легеневої вентиляції при збережених дихальних зусиллях, зниженням рівня кисню в крові, значною фрагментацією сну і надлишковою денною сонливістю.

За результатами низки досліджень встановлено, що СОАС значно впливає на розвиток серцево-судинної захворюваності та смертності [22, 31].

Механізмами підвищеного серцево-судинного ризику при СОАС є:

– спричинена повторними гіпоксеміями хронічна активація симпатичної нервової системи, що реалізується через хеморецепторну та барорецепторну активацію й призводить до гострого і хронічного підвищення рівня артеріального тиску (АТ) та частоти скорочень серця (ЧСС);

– зміни серцевого викиду, спричинені зниженням внутрішньогрудного тиску під час переривання повітряного потоку;

– підвищення секреції альдостерону, що може бути одним із механізмів формування резистентної артеріальної гіпертензії (АГ) [6]. Є дані, що блокада мінералокортикоїдних рецепторів за допомогою спіронолактону знижує індекс апное – гіпноное (арпеа – hyporpea index,

АHI), зменшуючи кількість обструктивних та центральних подій [14];

– ендотеліальна дисфункція зі збільшенням товщини комплексу інтима – медія, швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), кількості ендотеліальних факторів росту, що циркулюють [12];

– оксидантний стрес, підвищення кількості прозапальних факторів, які циркулюють, що спричинює хронічне запалення [12] із розвитком атеросклерозу;

– порушення толерантності до глюкози з розвитком інсулінорезистентності [38, 40];

– генетична схильність, спосіб життя (надлишкове вживання солі, зловживання алкоголем, стрес, ожиріння) [7, 25], що часто супроводжують тяжкий СОАС.

Як СОАС, так і АГ визнано незалежними чинниками серцево-судинного ризику, і їх поєднання є дуже частим та особливо несприятливим. За даними літератури, більше ніж 50 % хворих із СОАС мають АГ [39], і принаймні 30 % хворих на АГ мають СОАС, часто не діагностований [19, 48]. У дослідженні P. Lavie та співавторів показано, що кожен епізод апное за годину сну приблизно на 1 % збільшує ризик розвитку АГ [19]. З іншого боку, встановлено, що лікування СОАС допомагає знизити АТ у пацієнтів з АГ [9, 18, 32].

Як АГ, так і СОАС незалежно асоціюються з підвищеною жорсткістю великих артерій, що може призводити до ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). За даними літератури, хворі із СОАС мають підвищену артеріальну жорсткість, ендотеліальну дисфункцію та ранні ознаки атеросклерозу [3, 10, 33], що дозволило зробити висновки про вплив СОАС на розвиток судинних хвороб, зокрема АГ. З іншого боку, підвищена артеріальна жорсткість у хворих із СОАС може бути наслідком АГ, індукованої СОАС.

Відповідно до рекомендацій щодо ведення хворих на АГ [1, 21], щодо ведення хворих із СОАС [13, 37] та щодо ведення хворих на АГ із СОАС [30], терапією першої лінії при СОАС, зокрема при поєднанні з АГ, є СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) терапія – лікування за допомогою апаратів, які створюють постійний позитивний тиск у верхніх дихальних шляхах, що дозволяє зберігати глотку у відкритому стані й запобігає її спадінню.

За результатами численних досліджень, лікування методом СРАР дозволяє поліпшити контроль АТ у пацієнтів з АГ і СОАС та показники еластичності артерій. Проте дані літератури мають значні розбіжності, а в Україні такі дослідження взагалі не проводили.

Мета роботи – оцінити пружно-еластичні властивості артерій у хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну та можливості СРАР-терапії в корекції їх порушень на тлі прийому стандартної антигіпертензивної терапії упродовж 9 місяців.

## Матеріал і методи

У дослідження залучали пацієнтів віком 20–80 років із діагностованою АГ з підвищенням АТ 1–3-го ступеня, у яких була підозра на наявність СОАС, а саме: ожиріння, скарги на хропіння, денну сонливість, вказівки родичів на епізоди зупинок дихання уві сні.

Критерії вилучення: вік менше 20 та більше 80 років; симптоматична АГ; синдром нічного апное центрального характеру; патологія верхніх дихальних шляхів; хронічна серцева недостатність ІІА стадії і вище; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда, перенесені менш як 3 місяці тому; декомпенсований цукровий діабет; постійна або персистентна фібриляція передсердь; швидкість клубочкової

фільтрації менше 30 мл/хв; психічні розлади, залежності.

У дослідження залучили 95 пацієнтів (17 (17,9 %) жінок і 78 (82,1 %) чоловіків) віком у середньому ( $52,00 \pm 2,63$ ) року. Середній офісний АТ становив ( $150,95 \pm 3,52$ )/( $94,01 \pm 3,52$ ) мм рт. ст.

Хворих розподілили на дві групи: 1-ша (група порівняння) – 24 хворих на АГ, які відповідали критеріям залучення та у яких при сомнологічному дослідженні не виявлено порушень дихання під час сну (АHI < 5 за 1 год), вони отримували стандартну антигіпертензивну терапію; 2-га (основна група) – 71 пацієнт з АГ та діагностованим СОАС, середній АHI – ( $28,59 \pm 5,24$ ) подій за 1 год.

Офісний АТ визначали аускультативним методом. Вимірювання здійснювали не менше двох разів з інтервалом 2–3 хв, при розходженні результатів більше ніж на 5 мм рт. ст. виконували повторні вимірювання через кілька хвилин.

Оцінку денної сонливості, згідно з протоколом дослідження, здійснювали методом опитування за шкалою Epworth Sleepiness Scale (ESS). Загальну кількість балів оцінювали залежно від відповідей за балами: 0 – ніколи не засну; 1 – низька ймовірність заснути; 2 – середня ймовірність заснути; 3 – висока ймовірність заснути. Ймовірність наявності СОАС залежно від результатів тестування пацієнтів за цією шкалою оцінювали таким чином: відсутність СОАС – ( $8,0 \pm 3,5$ ) бала; СОАС легкого ступеня тяжкості – ( $11,0 \pm 4,2$ ) бала; середнього ступеня – ( $13,0 \pm 4,7$ ) бала; тяжкого ступеня – ( $16,2 \pm 3,3$ ) бала [1].

СОАС, згідно з протоколом дослідження, діагностували за допомогою приладу Somnocheck micro (Weinmann, Німеччина), з визначенням індексу апное – гіпопное або індексу респіраторних розладів. Автоматично, за допомогою програмного забезпечення апарату, розраховували індекси центральних та обструктивних респіраторних подій. СОАС діагностували при АHI > 5 подій за 1 год [13]. Усім пацієнтам із СОАС середнього та тяжкого ступенів було рекомендовано проведення полісомнографії для підбору режиму СРАР-терапії.

Визначення пружно-еластичних властивостей артерій здійснювали методом апіанаційної тонометрії за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor, Medical Pty Ltd., Австралія), з'єданого з персональним комп'ютером. Дослідження проводили за рекомендованою стандартною методикою, з автоматичним розрахунком швидкості

поширення пульсової хвилі артеріями еластичного (ШППХел) та м'язового (ШППХм) типів, індексу аугментації (Aix) [42].

Пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція). Ультразвукове дослідження серця, згідно з протоколом дослідження, виконували в М- та В-режимі за стандартним протоколом [17]. Визначали розмір лівого передсердя, кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри ЛШ, фракцію викиду ЛШ. Масу міокарда лівого шлуночка розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії [17]:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 (1,04 [(КДР + ТЗСЛШ + ТМШП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6 \text{ г},$$

де ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка (г); КДР – кінцеводіастолічний розмір (см); ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (см); ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (см); 1,04 – розрахунковий коефіцієнт; 0,8 – розрахунковий коефіцієнт.

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) вираховували за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / \text{площа поверхні тіла}.$$

Ехокардіографічними критеріями гіпертрофії ЛШ були: ІММЛШ для чоловіків > 115 г/м<sup>2</sup>, для жінок > 95 г/м<sup>2</sup> [21].

Добове моніторування АТ здійснювали за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартною методикою [28]. Критеріями АГ вважали рівень добового систолічного АТ ≥ 130 мм рт. ст. та/або добового діастолічного АТ ≥ 80 мм рт. ст.

Обробку даних проводили на персональному комп'ютері в системі Windows Office та SPSS. Дані представлено у вигляді  $M \pm m$ . Статистичну значущість різниці визначали при  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Характеристику груп пацієнтів наведено в табл. 1. Пацієнти основної і групи порівняння статистично значуще не відрізнялися за віком, вихідними показниками офісного і середньодобового АТ та кількістю застосовуваних у одного хворого груп АГП, хоча спостерігали тенденцію до більших значень офісного САТ, індексу маси тіла та віку у хворих із СОАС.

Результати обстеження пацієнтів на початку дослідження наведено в табл. 2. При аналізі

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності СОАС

Показник	Група порівняння (n=24)	Основна група (n=71)
Вік, роки	46,58±3,09	53,83±2,34
Зріст, м	1,75±0,02	1,74±0,02
Маса тіла, кг	95,67±3,89	103,44±4,74
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31,23±1,18	34,01±1,29
САТ, мм рт. ст.	148,38±7,56	151,82±5,56
ДАТ, мм рт. ст.	94,33±4,06	93,90±3,34
САТдоб, мм рт. ст.	136,02±3,39	138,10±3,77
ДАТдоб, мм рт. ст.	82,53±2,69	82,31±2,75
Кількість застосовуваних у одного хворого груп АГП	2,61±0,29	3,04±0,29

**Примітка.** САТ – офісний систолічний АТ; ДАТ – офісний діастолічний АТ; САТдоб – середньодобовий систолічний АТ; ДАТдоб – середньодобовий діастолічний АТ; АГП – антигіпертензивний препарат.

показників, отриманих під час первинного обстеження пацієнтів, виявлено вірогідно більшу ШППХел у хворих на АГ із СОАС, ніж у групі порівняння ( $P < 0,05$ ). У хворих на АГ із СОАС порівняно з хворими без СОАС виявлено тенденцію до підвищення ІММЛШ ( $P > 0,2$ ). Встановлено, що пацієнти з АГ та СОАС мають вірогідно нижчі рівні мінімальної ( $P < 0,005$ ) та середньої ( $P < 0,02$ ) сатурації крові киснем та вірогідно більші значення індексу десатурацій ( $P < 0,0001$ ) та максимальної тривалості пауз ( $P < 0,0001$ ), ніж пацієнти групи порівняння. При цьому відсоток часу хрпіння уві сні у хворих із СОАС мав тенденцію до підвищення, проте вірогідно не відрізнявся між групами.

Хворим із діагностованим СОАС середнього та тяжкого ступенів проводили повне полісомнографічне дослідження з метою уточнення діагнозу та підбору режиму СРАР-терапії.

Для подальшого аналізу хворих із СОАС розподілили на дві підгрупи: перша (n=55) – хворі із СОАС легкого ступеня (АНІ 5–14 подій за 1 год; n=26), середнього ступеня (АНІ 15–29 подій за 1 год; n=19) і тяжкого ступеня (АНІ ≥ 30 подій за 1 год; n=10), які відмовилися від СРАР-терапії або мали протипоказання до неї та отримували стандартну антигіпертензивну терапію; друга (n=16) – хворі із СОАС середнього та тяжкого ступенів, які отримували лікування методом СРАР та стандартну антигіпертензивну терапію (середній терапевтичний тиск становив

Таблиця 2

Початкова характеристика показників сну та пружно-еластичних властивостей артерій у групах пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності СОАС

Показник	Група порівняння (n=24)	Основна група (n=71)
АНІ, подій за 1 год	3,33±0,29	28,59±5,24***
Мінімальна SpO <sub>2</sub> , %	84,67±1,00	75,94±2,70**
Середня SpO <sub>2</sub> , %	94,52±0,33	92,50±0,73*
Індекс десатурацій, подій за 1 год	2,77±0,63	22,85±5,41***
Максимальна пауза, с	19,37±1,71	44,19±6,53***
Хропіння, %	15,97±5,26	28,74±5,09
Оцінка за шкалою ESS, бали	7,04±0,93	8,24±1,00
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	106,90±5,95	118,28±7,79
ШППХел, м/с	10,17±0,45	11,91±0,57*
ШППХм, м/с	8,78±0,41	9,08±0,38
Aix, %	16,66±2,35	17,14±2,38
ЦАТ, мм рт. ст.	127,46±5,25	135,11±5,11

**Примітка.** Різниця показників між групами статистично значуща: \* P<0,02; \*\* P<0,005; \*\*\* P<0,0001. SpO<sub>2</sub> – сатурація крові киснем; хропіння – час хропіння, визначений при реєстрації дихального потоку під час сомнологічного дослідження; максимальна пауза – максимальна тривалість паузи в диханні, визначена при реєстрації дихального потоку під час сомнологічного дослідження; ЦАТ – центральний аортальний тиск.

(7,75±0,32) ГПа, прихильність до СРАР-терапії – не менше 5 год сну з апаратом упродовж ночі).

Лікування відбувалося у звичайному режимі: після призначення антигіпертензивної терапії

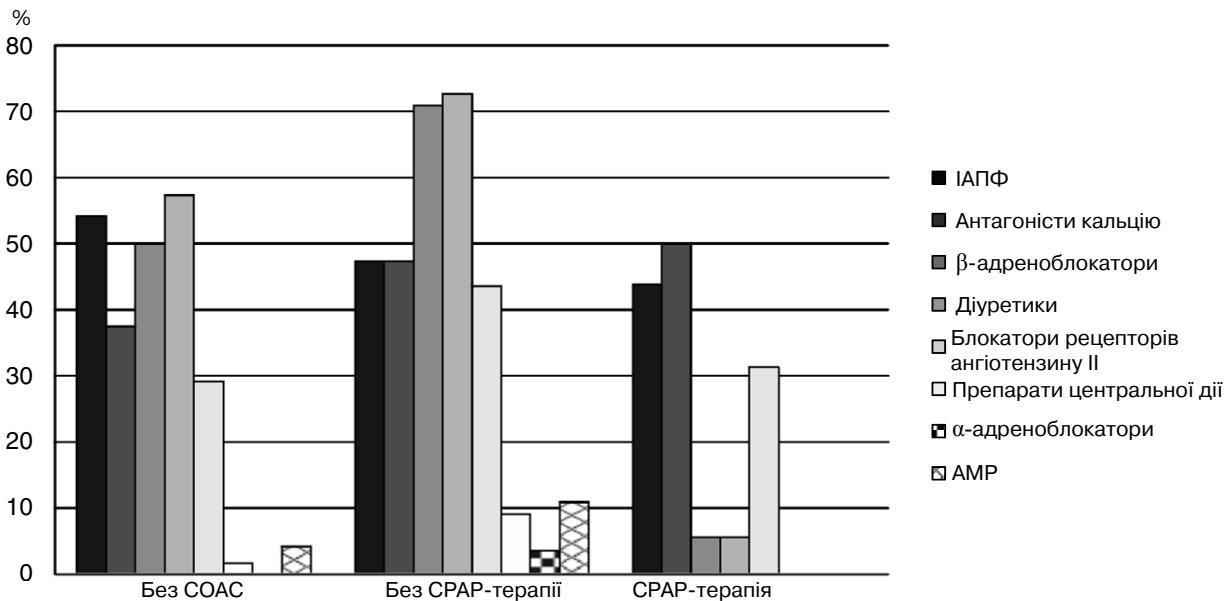


Рис. 1. Антигіпертензивна терапія в обстежених хворих препаратами різних класів. ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

хворі самостійно продовжували амбулаторний прийом АГП, і їм не проводили корекції терапії впродовж періоду між обстеженнями. Частота застосування АГП різних класів наведена на рис. 1.

Показники, отримані при обстеженні пацієнтів з АГ на початку дослідження, наведено в табл. 3.

Хворі, які отримували лікування методом СРАР, мали СОАС більш тяжкого ступеня, вірогідно вищі рівні денної сонливості (P<0,005) та індекс десатурацій (P<0,0001), вірогідно нижчі значення мінімальної (P<0,0001 та P<0,05 відповідно) та середньої сатурації крові киснем (P<0,01), а також максимальної тривалості пауз (P<0,0001) та часу хропіння (відповідно P<0,0001 та P<0,005; див. табл. 3).

Результати, отримані при повторному обстеженні пацієнтів з АГ, наведено в табл. 4. Через 9 міс лікування у хворих без порушень дихання під час сну на тлі прийому антигіпертензивної терапії відзначено тенденцію до зниження ШППХел на 0,49 м/с (P>0,2); у підгрупі хворих із СОАС без СРАР-терапії виявлено тенденцію до зростання ШППХел на 0,75 м/с (P>0,2). У підгрупі СРАР-терапії виявлено статистично значуще зниження ШППХел на 2,36 м/с (P<0,02). При цьому різниця показника ШППХел після лікування була статистично значущою як між підгрупами хворих із СОАС без СРАР та із СРАР-терапією (P<0,02), так і між групою порівняння та підгру-

Таблиця 3  
Характеристика пацієнтів різних груп на початку дослідження

Показник	Група порівняння (n=24)	Основна група (n=71)	
		Без СРАР-терапії (n=55)	СРАР-терапія (n=16)
Вік, роки	46,58±3,09	54,49±2,34*	51,56±2,31
Зріст, м	1,75±0,02	1,73±0,02	1,77±0,02
Маса тіла, кг	95,67±3,89	100,95±4,56	112,00±4,97*
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31,23±1,18	33,51±3,83	35,71±1,36*
САТ, мм рт. ст.	148,38±7,56	154,53±5,88	142,50±3,74
ДАТ, мм рт. ст.	94,33±4,06	94,31±3,24	92,50±3,79
САТдоб, мм рт. ст.	136,02±3,39	137,20±3,83	141,50±3,55
ДАТдоб, мм рт. ст.	82,53±2,69	81,17±2,64	86,64±3,06
Кількість застосовуваних у одного хворого груп АГП	2,61±0,29	3,15±0,30	2,69±0,24
АНІ, подій за 1 год	3,33±0,29	21,28±3,63***	53,71±6,08****°°
Мінімальна SpO <sub>2</sub> , %	84,67±1,00	78,06±2,22*	68,81±3,55****°
Середня SpO <sub>2</sub> , %	94,52±0,33	92,95±0,53*	90,99±1,14*
Індекс десатурацій, подій за 1 год	2,77±0,63	14,91±3,42**	49,16±6,65****°°°
Максимальна пауза, с	19,37±1,71	33,03±3,51**	76,93±7,86****°°°
Хропіння, %	15,97±5,26	22,82±4,50	46,09±4,85****°°°
Оцінка за шкалою ESS, бали	7,04±0,93	7,24±0,84	11,69±1,14****°°°
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	106,90±5,95	122,09±8,00	104,57±6,28
ШППХел, м/с	10,17±0,45	11,69±0,55*	12,71±0,63**
ШППХм, м/с	8,78±0,41	8,94±0,40	9,53±0,27
Aix, %	16,66±2,35	17,93±2,40	14,44±2,29
ЦАТ, мм рт. ст.	127,46±5,25	136,82±5,39	129,25±3,86

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща при зіставленні з такими в пацієнтів групи порівняння: \* P<0,05; \*\* P<0,005; \*\*\* P<0,0001. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи без застосування СРАР-терапії: ° P<0,05; °° P<0,005; °°° P<0,0001.

пою СОАС без СРАР-терапії (P<0,005; див. табл. 4). Динаміку ШППХел у групах порівняння наведено на рис. 2.

У групі порівняння та підгрупі хворих із СОАС без СРАР-терапії на тлі лікування відзначено тенденцію до зниження ЦАТ на 1,08 мм рт. ст. (P>0,2) та на 2,37 мм рт. ст. (P>0,2) відповідно. У підгрупі застосування СРАР-терапії на тлі лікування також відзначено тенденцію до зниження ЦАТ на 4,69 мм рт. ст. (P>0,2), але при повторному обстеженні виявлено статистично значущу різницю показника між підгрупами застосування СРАР-терапії та без СРАР-терапії (P<0,02). Динаміку ЦАТ у пацієнтів різних груп наведено на рис. 3.

Сьогодні СОАС розглядають як системний процес зі значними серцево-судинними ускладненнями. Одним із чинників підвищеного серцево-судинного ризику у хворих на АГ із СОАС є збільшення артеріальної жорсткості, яка є важливим показником стану артерій і асоціюється із артеріо- та атеросклерозом судин різних басей-

Таблиця 4  
Характеристика пацієнтів різних груп при повторному обстеженні через 9 місяців

Показник	Група порівняння (n=24)	Основна група (n=71)	
		Без СРАР-терапії (n=55)	СРАР-терапія (n=16)
САТ, мм рт. ст.	141,75±4,93	143,92±6,48	129,12±8,02
ДАТ, мм рт. ст.	90,08±3,43	89,89±3,84	84,48±5,53
ШППХел, м/с	9,68±0,51	12,44±0,60*	10,35±0,53°
ШППХм, м/с	8,32±0,35	9,38±0,40	8,86±0,38
Aix, %	12,88±3,37	21,02±2,32	14,56±2,53
ЦАТ, мм рт. ст.	126,38±4,80	134,45±2,99	124,56±3,12°

**Примітка.** \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи порівняння (P<0,005). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи без застосування СРАР-терапії (P<0,02).

нів [44], системним субклінічним ураженням органів-мішеней (серце, мозок, нирки, сітківка) [24] і є передвісником та маркером майбутніх клінічних подій, таких як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність [36].

Мета лікування хворих із СОАС – усунення обструкції дихальних шляхів під час сну. За даними літератури, CPAP-терапія при використанні щоночі впродовж як мінімум 5 год сприяє зниженню рівнів АТ у пацієнтів із тяжким СОАС, які попередньо мали АГ за даними амбулаторного моніторингу АТ, причому спостерігали зниження як САТ, так і ДАТ, під час сну та неспання. Визначено, що CPAP-терапія поліпшує контроль АТ як у пацієнтів із надлишковою денною сонливістю, так і без неї [5, 29]. Водночас дані щодо впливу на АТ інших методів лікування СОАС, таких як хірургічний або застосування ротових пристроїв, обмежені [2, 16]. За результатами іспанського обсерваційного дослідження встановлено, що лікування СОАС за допомогою CPAP асоціювалося з вірогідним зниженням нефатальних (інсульт, інфаркт міокарда, аортокоронарне шунтування, черезшкірні транслюмінальні коронарні втручання) та фатальних (смерть від інфаркту міокарда або інсульту) серцево-судинних подій [22].

Так, у дослідженні F. Varbe та співавторів вивчали вплив CPAP-терапії на АТ у пацієнтів з АГ та СОАС упродовж 1 року лікування. У дослідження залучили 359 хворих, яких розділили на групу лікування методом CPAP (n=178) та консервативної терапії (n=181). Встановлено, що CPAP-терапія сприяла зниженню САТ на 1,89 мм рт. ст. та ДАТ на 2,19 мм рт. ст. через 1 рік лікування [5].

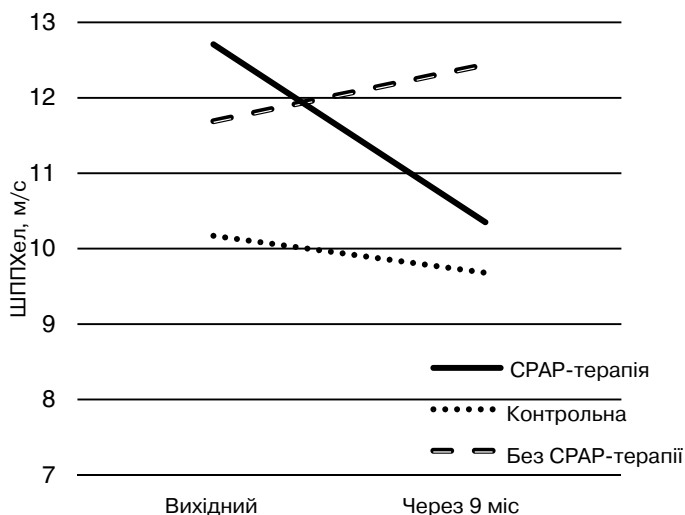


Рис. 2. Динаміка швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу в пацієнтів різних груп.

У нашому дослідженні при повторному обстеженні в середньому через 9 міс лікування виявлено тенденцію до зниження офісного АТ: у групі порівняння – САТ на  $(6,63 \pm 7,51)$  мм рт. ст. ( $P > 0,2$ ) та ДАТ на  $(4,25 \pm 4,10)$  мм рт. ст. ( $P > 0,2$ ); у підгрупі із СОАС без CPAP-терапії – САТ на  $(10,61 \pm 8,29)$  мм рт. ст. ( $P > 0,2$ ) та ДАТ на  $(4,42 \pm 4,90)$  мм рт. ст. ( $P > 0,2$ ). При цьому в обох групах не досягли цільових рівнів офісного АТ. І лише у підгрупі пацієнтів із СОАС, які отримували лікування методом CPAP паралельно із прийомом АГП, досягнуто цільових рівнів офісних САТ і ДАТ (див. табл. 4). При цьому кількість застосовуваних в одного пацієнта груп АГП в усіх підгрупах хворих вірогідно не відрізнялася.

Враховуючи високий серцево-судинний ризик у хворих на АГ із СОАС, такі пацієнти потребують жорсткого контролю АТ. На сьогодні немає переконливих даних щодо більшої ефективності певних класів АГП при лікуванні хворих на АГ із СОАС [45]. Окрім того, більшість таких осіб потребує комбінованої антигіпертензивної терапії. Тому в нашому дослідженні пацієнти отримували АГП різних класів, які призначали з урахуванням клінічних показань та переносності окремих препаратів.

За даними літератури, одним із механізмів зниження серцево-судинного ризику та поліпшення прогнозу хворих із СОАС є зменшення артеріальної жорсткості.

Показовою є робота L.F. Drager та співавторів [11], в якій досліджували вплив CPAP-терапії

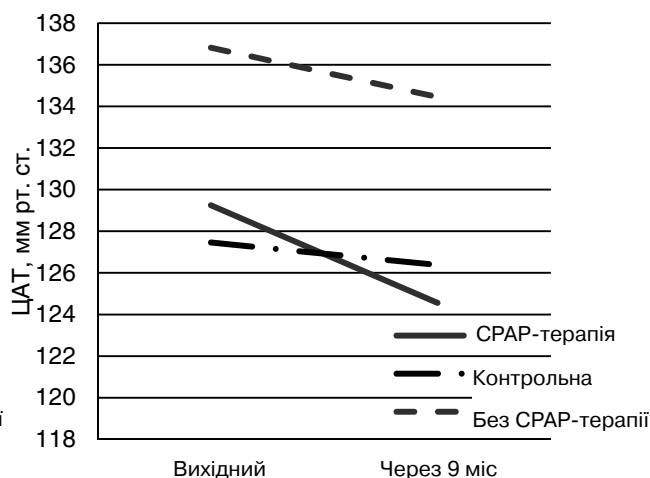


Рис. 3. Динаміка рівня центрального аортального тиску в пацієнтів різних груп.

на показники артеріальної жорсткості. У це дослідження залучили 24 пацієнтів із тяжким СОАС без супутніх захворювань, які не отримували лікування (група контролю, n=12) або отримували СРАР упродовж 4 міс (n=12). У результаті дослідження встановлено, що у групі СРАР-терапії статистично значуще знизилася товщина комплексу інтима – медія (з  $(707 \pm 105)$  до  $(645 \pm 95)$  нм;  $P=0,04$ ), ШППХел (з  $(10,4 \pm 1,0)$  до  $(9,3 \pm 0,9)$  м/с;  $P<0,001$ ), рівні С-реактивного білка (з  $(3,7 \pm 1,8)$  до  $(2,0 \pm 1,2)$  мг/л;  $P=0,001$ ) та катехоламінів (з  $(365 \pm 125)$  до  $(205 \pm 51)$  нг/мл;  $P<0,001$ ). Діаметр сонної артерії вірогідно не змінився. Зміни ШППХел корелювали зі змінами рівня С-реактивного білка ( $r=0,58$ ;  $P<0,01$ ) та катехоламінів ( $r=0,54$ ;  $P<0,01$ ). Таке зменшення ШППХел порівнюване з даними, отриманими при терапії статинами упродовж 3 міс [23].

На відміну від пацієнтів – учасників дослідження L.F. Drager, у нашому дослідженні брали участь хворі зі звичайної популяції, які мали АГ та супутню патологію. Очевидно, через це в них були вищими вихідні рівні ШППХел, а також на тлі прийому антигіпертензивної та СРАР-терапії не відбулося зниження цього показника до нормальних значень ( $< 10$  м/с), хоча спостерігали вірогідне зниження його як у динаміці, так і при зіставленні з групою порівняння та підгрупою без СРАР-терапії. Водночас у пацієнтів без порушень дихання під час сну виявлено тенденцію до зниження ШППХел на  $(0,49 \pm 0,46)$  м/с ( $P>0,2$ ) із досягненням нормальних значень, що, ймовірно, свідчить про зниження серцево-судинного ризику в таких пацієнтів.

За результатами досліджень, зниження ШППХел на 1,6 м/с еквівалентне функціональному «омолодженню» судин на 15 років [26].

У рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) М. Kohler та співавторів [15] у хворих із СОАС середнього та тяжкого ступенів через 4 тиж СРАР-терапії спостерігали статистично значуще зниження Аіх з 14,5 до 9,1 %, порівняно з хворими групи плацебо, у яких виявлено тенденцію до збільшення Аіх з 12,2 до 14,2 % (різниця між групами  $P=0,001$ ). Таке значне зниження Аіх, що відбулося на тлі СРАР-терапії, порівнюване з ефектом, який спостерігали через 12 тиж тренувань у хворих із ішемічною хворобою серця або через 6 тиж лікування епросартаном (600 мг на добу) у хворих із ніколи не лікованою АГ [8].

На противагу, в інших РКД не виявлено статистично значущого впливу СРАР на Аіх ( $-1,4$  %;

95 % довірчий інтервал (ДІ)  $-3,6 \dots -0,9$ ;  $P<0,23$ ). Поясненням відсутності ефекту в цих дослідженнях може бути те, що в популяції хворих були не лише пацієнти без сонливості, а й хворі із СОАС легшого ступеня [4, 11].

У нашому дослідженні також не виявлено статистично значущого впливу СРАР-терапії на Аіх. Очевидно, це було пов'язано з тим, що залучені в дослідження хворі мали АГ та іншу кардіо-васкулярну коморбідність, яка може підвищувати жорсткість артерій і маскувати позитивні ефекти СРАР-терапії.

Метааналіз I.T. Vlachantoni та співавторів [43] об'єднав дані 615 хворих із 11 міжнародних досліджень і 4 РКД. На тлі використання СРАР-терапії спостерігали статистично значуще поліпшення всіх показників артеріальної жорсткості (стандартизоване середнє відхилення  $-0,74$ ; 95 % ДІ  $-1,08 \dots -0,41$ ); Аіх (стандартизоване середнє відхилення  $-4,86$ ; 95 % ДІ  $-7,31 \dots -2,41$ ), усіх показників ШППХ на 0,87 м/с (стандартизоване середнє відхилення  $-0,87$ ; 95 % ДІ  $-0,98 \dots -0,77$ ), плечо-гомількової ШППХ (стандартизоване середнє відхилення  $-0,86$ ; 95 % ДІ  $-0,97 \dots -0,75$ ) та каротидно-феморальної ШППХ (стандартизоване середнє відхилення  $-1,21$ ; 95 % ДІ  $-1,92 \dots -0,50$ ). Причому на ефективність зниження артеріальної жорсткості не впливали ані прихильність пацієнтів до СРАР-терапії, ані тривалість використання СРАР, і зміни артеріальної жорсткості не залежали від змін АТ та інших чинників. У результаті зроблено висновок, що застосування СРАР може бути ефективним засобом зменшення артеріальної жорсткості у хворих із СОАС.

У дослідженні С.L. Phillips та співавторів [34] через 2 міс СРАР-терапії (n=20) виявлено зниження Аіх на 2,5 % ( $P=0,015$ ) та ЦАТ на 4,2 мм рт. ст. ( $P=0,043$ ) без супутнього зниження периферійного АТ. Зроблено висновок, що ефективна СРАР-терапія при СОАС зумовлює клінічно важливі зміни ЦАТ без змін периферійного АТ.

У результаті нашого дослідження встановлено, що у хворих із АГ та СОАС антигіпертензивна терапія в поєднанні зі СРАР протягом 9 міс дозволила досягти вірогідного зниження ЦАТ, зіставного з таким у пацієнтів без порушень дихання під час сну. На відміну від хворих із СОАС без СРАР-терапії, у яких без поновлення прохідності дихальних шляхів лише на тлі прийому АГТ не вдалося досягти ані вірогідного зниження ЦАТ, ані цільових рівнів офісного АТ.

**Обмеження дослідження.** Дослідження проводили в одному центрі, що певною мірою може обмежувати ступінь статистичної значущості отриманих результатів. Діагноз СОАС встановлювали за допомогою портативного апарату, і лише у сумнівних випадках використовували полісомнографію.

## Висновки

1. Сомнологічне дослідження за допомогою портативного приладу – інформативний та доступний метод скринінгової діагностики порушень дихання під час сну в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

2. Хворі на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну мають вірогідно вищу швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу (на 1,74 м/с,  $P < 0,05$ ) порівняно з хворими без порушень дихання під час сну, що свідчить про високий серцево-судинний ризик у таких пацієнтів.

3. Поєднання антигіпертензивної та CPAP-терапії протягом 9 міс у хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну сприяло поліпшенню показників жорсткості артерій еластичного типу (зниження швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу на 2,36 м/с,  $P < 0,02$ ), в той час як у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну без CPAP-терапії, незважаючи на прийом антигіпертензивної терапії, спостерігали тенденцію до зростання швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу на 0,75 м/с.

4. У хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну лише поєднання антигіпертензивної та CPAP терапії протягом 9 міс дозволило досягти вірогідного зниження центрального аортального тиску (на 9,89 мм рт. ст. – різниця між підгрупами застосування CPAP-терапії та без CPAP-терапії,  $P < 0,02$ ) та досягти цільових рівнів офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску.

5. У хворих на артеріальну гіпертензію як без порушень дихання під час сну, так і з синдромом обструктивного апное сну, які не лікуються методом CPAP, ефективність контролю артеріального тиску в амбулаторних умовах недостатня.

## Література

1. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджений Наказом МОЗ №384 від 24.05.2012.– К., 2012.– 108 с.
2. Andren A., Sjoquist M., Tegelberg A. Effects on blood pressure after treatment of obstructive sleep apnoea with a mandibular advancement appliance – a three-year follow-up // *J. Oral Rehabil.*– 2009.– Vol. 36.– P. 719–725.
3. Baguet J.P., Hammer L., Levy P. et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients // *J. Hypertens.*– 2005 – Vol. 23.– P. 521–527.
4. Bakker J.P., Campbell A.J., Neill A.M. Pulse wave analysis in a pilot randomised controlled trial of auto-adjusting and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea // *Sleep Breath.*– 2011.– Vol. 15.– P. 325–332.
5. Barbe F., Duran-Cantolla J., Capote F. et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2010.– Vol. 181.– P. 718–726.
6. Calhoun D.A. Obstructive sleep apnea and hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.*– 2010.– Vol. 12.– P. 189–195.
7. Cowley A.W.Jr. The genetic dissection of essential hypertension // *Nat. Rev. Genet.*– 2006 – Vol. 7.– P. 829–840.
8. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity // *Am. J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 19.– P. 214–219.
9. Dhillon S., Chung S.A., Fargher T. et al. Sleep apnea, hypertension, and the continuous positive airway pressure (CPAP) // *Am. J. Hypertension.*– 2005.– Vol. 18.– P. 594–600.
10. Drager L.F., Bortolotto L.A., Lorenzi M.C. et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care.*– 2005.– Vol. 172.– P. 613–618.
11. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C. et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*– 2007.– Vol. 176.– P. 706–712.
12. Drager L.F., Polotsky V.Y., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis // *Chest.*– 2011.– Vol. 140.– P. 534–542.
13. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults // *J. Clin. Sleep Med.*– 2009.– Vol. 5.– P. 263–276.
14. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S.J. et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report // *J. Hum. Hypertens.*– 2010.– Vol. 24.– P. 532–537.
15. Kohler M., Pepperell J.C., Casadei B. et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS // *Eur. Respir. J.*– 2008.– Vol. 32.– P. 1488–1496.
16. Lam B., Sam K., Lam J.C. et al. The efficacy of oral appliances in the treatment of severe obstructive sleep apnea // *Sleep Breath.*– 2011.– Vol. 15.– P. 195–201.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2006.– Vol. 7.– P. 79–108.
18. Lanfranchi P., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and vascular disease // *Respir. Res.*– 2001.– Vol. 2.– P. 315–319.
19. Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.E. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension // *Am. Heart J.*– 1984.– Vol. 108.– P. 373–376.
20. Lavie P., Herer P., Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study // *BMJ.*– 2000.– Vol. 320.– P. 479–482.



21. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 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.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
22. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E. et al. 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.– Vol. 365.– P. 1046–1053.
23. Matsuo T., Iwade K., Hirata N. et al. Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia // *Heart Vessels.*– 2005.– Vol. 20.– P. 8–12.
24. Mitchell G.F., van Buchem M.A., Sigurdsson S. et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik study // *Brain.*– 2011.– Vol. 134 (11).– P. 3398–3407.
25. Munroe P.B., Wallace C., Xue M.Z. et al. Increased support for linkage of a novel locus on chromosome 5q13 for essential hypertension in the British Genetics of Hypertension Study // *Hypertension.*– 2006.– Vol. 48.– P. 105–111.
26. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed.– London, UK: Hodder Arnold, 2005.
27. Noda A., Nakata S., Koike Y. et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome // *Hypertens. Res.*– 2007.– Vol. 30.– P. 669–676.
28. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31.– P. 1731–1767.
29. Parati G., Lombardi C. Control of hypertension in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2010.– Vol. 181.– P. 650–652.
30. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. ERS/ESH TASK FORCE REPORT // *Eur. Respir. J.*– 2013.– Vol. 41.– P. 523–538.
31. Pecker Y., Hedner J., Norum J. et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7 year follow-up // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2002.– Vol. 166.– P. 159–165.
32. Pepperell J.C., Ramdassingh-Dow S., Crosthwaite N. et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial // *Lancet.*– 2002.– Vol. 359.– P. 204–210.
33. 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.– Vol. 28.– P. 604–609.
34. Phillips C.L., Yee B., Yang Q. et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central BP // *Chest.*– 2008.– Vol. 134.– P. 94–100.
35. Portaluppi F., Provini F., Cortelli P. et al. Undiagnosed sleep-disordered among male nondippers with essential hypertension // *J. Hypertens.*– 1997.– Vol. 15.– P. 227–1233.
36. Psaty B.M., Furberg C.D., Kuller L.H. et al. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study // *Arch. Intern. Med.*– 1999.– Vol. 159 (12).– P. 1339–1347.
37. Qaseem A., Holty J.E., Owens D.K. et al. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.*– 2013.– Vol. 159.– P. 471–483.
38. Rasche K., Keller T., Tautz B. et al. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes // *Eur. J. Med. Res.*– 2010.– Vol. 15.– P. 152–156.
39. Silverberg D.S., Oksenberg A., Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*– 1998.– Vol. 7.– P. 353–357.
40. Steiner S., Jax T., Evers S. et al. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk // *Cardiology.*– 2005.– Vol. 104.– P. 92–96.
41. Vardan S., Dunskey M.H., Hill N.E. et al. Systemic systolic hypertension in the elderly: correlation of hemodynamics, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy // *Am. J. Cardiol.*– 1986.– Vol. 58.– P. 1030–1034.
42. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J. Hypertens.*– 2012.– Vol. 30.– P. 445–448.
43. Vlachantoni I.T., Dikaiakou E., Antonopoulos C.N. et al. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis // *Sleep Med. Rev.*– 2013.– Vol. 17.– P. 19–28.
44. Wada T., Kodaira K., Fujishiro K. et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings // *Arterioscler. Thromb.*– 1994.– Vol. 14 (3).– P. 479–482.
45. Ziegler M.G., Milic M., Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*– 2011.– Vol. 20.– P. 50–55.

Надійшла 21.03.2016 р.

## Возможности CPAP-терапии в коррекции нарушений упруго-эластических свойств артерий у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ сна

Н.А. Крушинская, Ю.Н. Сиренко

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев*

**Цель работы** – оценить упруго-эластические свойства артерий у больных артериальной гипертензией (АГ) с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и возможности CPAP-терапии в коррекции их нарушений на фоне приема стандартной антигипертензивной терапии в течение 9 месяцев.

**Материал и методы.** В исследование включено 95 пациентов в возрасте в среднем (52,00±2,63) года: 71 больного с АГ и СОАС и 24 больных с АГ без СОАС. Пациентам проводили оценку дневной сонливости методом опроса по шкале Epworth Sleepiness Scale, сомнологическое обследование при помощи портативного монитора, эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления (АД), измерение центрального аортального давления (ЦАД) и эластичности артерий методом аппланационной тонометрии.

**Результаты.** У пациентов с АГ и СОАС выявлено достоверно большую скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа (СРПВэл): (11,91±0,57) м/с по сравнению с больными без нарушений дыхания во время сна ((10,17±0,45) м/с; P<0,02). В подгруппе CPAP-терапии (n=16) через 9 мес выявлено достоверное снижение СРПВэл на 2,36 м/с (с (12,71±0,63) до (10,35±0,53) м/с; P<0,02), в отличие от больных с СОАС, которым не проводилась CPAP-терапия (n=55) и у которых выявлено тенденцию к увеличению СРПВэл на 0,75 м/с (с (11,69±0,55) до (12,44±0,60) м/с; P>0,2). При этом различия показателя СРПВэл были достоверны как между подгруппами без CPAP-терапии и применения CPAP-терапии (соответственно (12,44±0,60) по сравнению с (10,35±0,53) м/с; P<0,02), так и между группой лиц без СОАС и подгруппой пациентов с СОАС без CPAP-терапии (соответственно (9,68±0,51) по сравнению с (12,44±0,60) м/с; P<0,005). При повторном обследовании также установлены достоверные различия уровня ЦАД между подгруппами без CPAP-терапии и применения CPAP-терапии (соответственно (134,45±2,99) по сравнению с (124,56±3,12) мм рт. ст.; P<0,02).

**Выводы.** Установлено отрицательное влияние СОАС на показатели эластичности артерий. У больных АГ с СОАС лишь сочетание CPAP-терапии и медикаментозного лечения позволяет достичь улучшения показателей эластичности артерий, снижения уровня ЦАД и достижения целевых значений офисного АД.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, артериальная жесткость, CPAP-терапия.

## Capabilities of CPAP-therapy in correction of arterial stiffness in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea

N.A. Krushynska, Yu.M. Sirenko

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to assess capabilities of CPAP-therapy in correction of arterial stiffness in patients with arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnea (OSA).

**Materials and methods.** Seventy-one consecutive hypertensive patients with AH and OSA and twenty-four hypertensive patients without OSA (52.00±2.63) were enrolled into the study. They underwent clinical investigation, ambulatory and blood pressure monitoring and office blood pressure measurements, echocardiography, unattended somnography by dual-channel portable monitor device, applanation tonometry and estimation of daily sleepiness by Epworth Sleepiness Scale. Carotid-femoral (PWVcf) and carotid-radial (PWVcr) pulse wave velocity, central aortic pressure (CAP), left ventricular hypertrophy, blood pressure data and level of daily sleepiness were assessed.

**Results.** In subjects with OSA significantly higher PWVcf (11.91±0.57 vs 10.17±0.45 m/s without OSA, P<0.02) was registered. After 9 months of CPAP (n=16) PWVcf has been significantly reduced compared to the initial level (from 12.71±0.63 to 10.35±0.53 m/s, P<0.02). In OSA patients without CPAP (n=55) tendency to increased PWVcf was recognized (from 11.69±0.55 to 12.44±0.60 m/s, P>0.2). Significant difference in CAP between subgroups without and with CPAP was found (134.45±2.99 vs 124.56±3.12 mm Hg respectively, P<0.02).

**Conclusion.** Arterial hypertension associated with OSA is accompanied by significantly worse indices of arterial stiffness. Only combination of antihypertensive treatment and CPAP-therapy may improve arterial elasticity, decrease office blood pressure and CAP.

**Key words:** obstructive sleep apnea, arterial hypertension, arterial stiffness, CPAP-therapy.