

на правах рукописи

Хачатрян Нарине Тиграновна

«Оценка долгосрочной приверженности к СИПАП-терапии и ее эффективности у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями»

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Литвин Александр Юрьевич

Официальные оппоненты:

Брагина Анна Евгеньевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №2 Института Клинической Медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Куликов Александр Сергеевич - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой функциональной диагностики, заместитель главного врача Клиники по медицинской части (по терапии) Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Защита диссертации состоится _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а) и на сайте <https://cardioweb.ru>

Автореферат разослан _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

УСКАЧ Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) рассматривается в рамках модифицируемого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений. СОАС расценивается как этиологический фактор развития артериальной гипертонии (АГ), нарушений ритма и проводимости сердца, а также ассоциирован с увеличением частоты развития нарушений мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности (ХСН), и ишемической болезни сердца (ИБС) [Luciano F, 2017]. Терапия постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (СИПАП-терапия) показала высокую эффективность в отношении устранения дыхательных расстройств во время сна, снижения уровня дневной сонливости и риска будущих сердечно-сосудистых событий у пациентов с СОАС [Antic NA, 2011]. Однако до настоящего времени существенным ограничением СИПАП-терапии является приверженность к ней [Weaver TE, 2010]. По данным различных исследований сообщается, что приверженность к СИПАП-терапии колеблется от 29% до 85% [Lewis KE, 2004, Peppin JL, 1999], а частота первичного отказа от СИПАП-терапии варьирует от 8 до 15% [Bollig SM, 2015]. Несмотря на усовершенствование СИПАП-аппаратов, внедрение различных схем для улучшения комплаентности пациентов, проблема приверженности остается достаточно значимой по настоящее время.

У больных СОАС часто диагностируют нарушения ритма и проводимости сердца. Ночные паузы сердца, сопряженные с апноэ сна полностью устраняются на фоне проведения СИПАП-терапии при коротком периоде наблюдения [Курлыкина Н.В., 2009]. Что касается связи с тахикардиями, установлено, что СОАС ухудшает результаты антиаритмического лечения фибрилляции предсердий (ФП), и эффективная СИПАП-терапия позволяет повысить эффективность медикаментозной терапии, направленной на профилактику рецидивов ФП [Певзнер А.В., 2017]. Актуальным представляется изучение вопроса приверженности и эффективности СИПАП-терапии в длительной перспективе у данной категории больных.

Цель исследования: изучить приверженность к СИПАП-терапии и оценить долгосрочные эффекты СИПАП-терапии у пациентов с СОАС и ССЗ.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние коморбидной патологии и психосоматического статуса на приверженность к СИПАП-терапии у больных с СОАС и ССЗ;
2. Проанализировать приверженность к медикаментозной и СИПАП-терапии у больных СОАС и ССЗ;
3. Проанализировать причины отказа от продолжения СИПАП-терапии и выявить предикторы низкой приверженности;
4. Изучить эффективность и приверженность длительного применения СИПАП-терапии у больных с ФП и СОАС.
5. Изучить эффективность и приверженность длительного применения СИПАП-терапии у больных с ночными брадиаритмиями и СОАС;

Научная новизна. Впервые проведена оценка длительной приверженности к медикаментозной и СИПАП-терапии, у больных с СОАС и ССЗ. У больных с ФП и СОАС проведена оценка эффективности и приверженности к длительной СИПАП-терапии и ее влияние на клиническое течение ФП по шкале EHRA (European heart rhythm association – Европейской ассоциации специалистов по лечению нарушений ритма сердца). Впервые в России у пациентов с ночными брадиаритмиями и СОАС проведена оценка эффективности и приверженности к длительной СИПАП-терапии, как в отношении устранения нарушений проводимости сердца, так и дыхательных событий.

Практическая значимость. Результаты работы позволили определить основные отрицательные предикторы длительной приверженности к СИПАП-терапии у пациентов с различными ССЗ. Показано, что эффективность СИПАП-терапии в устранении нарушений проводимости сердца, ассоциированных с нарушениями дыхания во время сна, сохраняется в долгосрочной перспективе. У больных с СОАС и ФП на фоне длительного оптимального использования СИПАП-терапии в сочетании с антиаритмической терапией (ААТ) улучшается клиническая переносимость аритмии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие ХСН и ХОБЛ в структуре коморбидной патологии являются отрицательными предикторами длительной приверженности к СИПАП-терапии у пациентов СОАС и ССЗ.
2. Остаточная дневная сонливость и никтурия на фоне лечения СОАС ассоциируются с низкой приверженностью к долгосрочной СИПАП-терапии.
3. Эффективность СИПАП-терапии в отношении устранения ночных брадиаритмий, сопряженных с апноэ сна, сохраняется в длительной перспективе.
4. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и СОАС регулярное использование СИПАП-терапии в сочетании с антиаритмическим лечением улучшает клиническую переносимость аритмии в отдаленном периоде.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу лаборатории сна отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических и инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов, включении достаточного количества пациентов. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 08 декабря 2021 года (протокол № 10/21). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ. Материалы работы были представлены на отечественных и международных конгрессах.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 195 публикации отечественных и зарубежных авторов.

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 5 рисунками.

Личный вклад автора: Автором проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения. Проведен сбор анамнестических, клинических, инструментальных данных, анализ результатов, полученных в ходе анкетирования и считывания данных с СИПАП-аппаратов. Автором создана база данных для статистической обработки материала, проведен анализ и научная интерпретация полученных данных, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Содержание диссертации

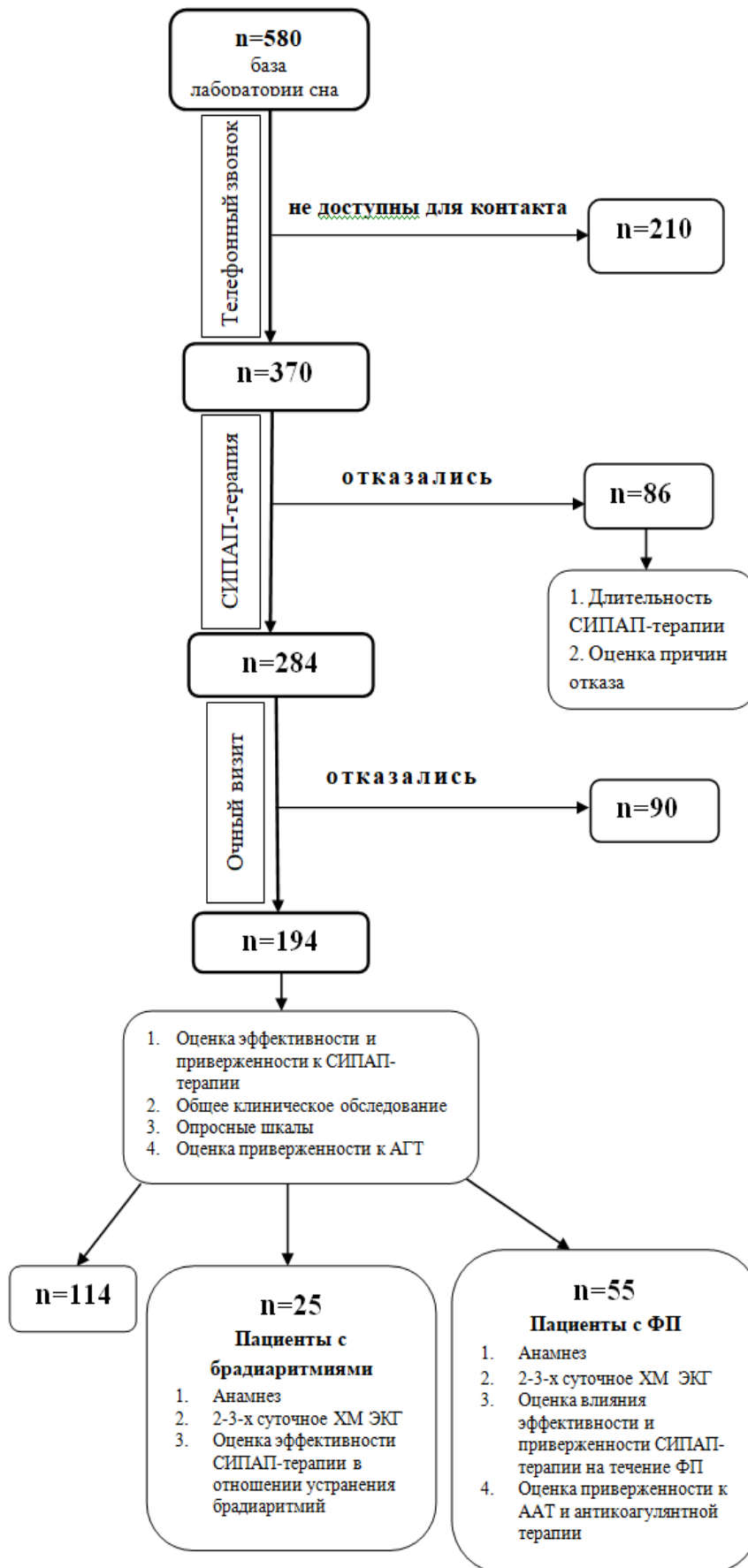
Дизайн исследования

В исследование последовательно были включены 580 пациентов, проходившие обследование в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в период с 2005 по 2021 годы (Рисунок 1). Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18-ти лет, подписание информированного согласия, использование СИПАП-терапии в домашних условиях более 12 месяцев и наличие сопутствующей АГ.

Из исследования исключались больные, использующие СИПАП – терапию менее 12 месяцев, с выраженной ХСН 3-4 функционального класса (по NYHA), пациенты со злокачественными желудочковыми аритмиями, с тяжелой хронической почечной/печеночной недостаточностью, со злокачественными новообразованиями и с тяжелой степенью деменции.

Из 580 больных с СОАС и ССЗ, включенных в исследование, в ходе отбора в анализ пациентов, отказавшихся от продолжительной СИПАП-терапии было включено 86 пациентов, которым проводилась оценка длительности терапии и выявление основных причин отказа от лечения. В основную группу вошли 194 пациента, согласившиеся прийти на очный визит и использующих СИПАП-терапию более 12 месяцев.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Материалы и методы исследования

Всем 194 пациентам проведена оценка приверженности к СИПАП-терапии за последний год использования. Проанализированы следующие показатели СИПАП-аппарата: резидуальный ИАГ (рИАГ), включая центральные и обструктивные события, среднее время использования, процент дней использования, процент утечки, терапевтическое давление. Критериям приверженности к СИПАП-терапии являлись: среднее время использования СИПАП-аппарата не менее 4 часов за ночь, не менее 70% ночей за исследуемый период. СИПАП-терапия считалась эффективной при условии, что ИАГ был менее 5 событий в час. Все больные на СИПАП-терапии заполняли опросные шкалы дневной сонливости (шкала Эпфорт), депрессии (шкала Бека), качества сна (Питтсбургский опросник). У всех пациентов проводился сбор жалоб, анамнеза, антропометрических данных, офисное измерение АД по методу Короткова и оценка приверженности к антигипертензивной (АГТ) по опросной шкале Мориски-Грина.

При изучении характера течения ФП у пациентов с СОАС на фоне длительной СИПАП-терапии (n=55) проводился сбор анамнестических данных, определялся также режим ААТ. Дополнительно оценивалось сохранение пароксизмального характера течения ФП, а также возможный переход в постоянную форму. Для оценки значимости клинических проявлений ФП использовалась шкала симптомов EHRA [Kirchhof P, 2007]. Для исключения бессимптомного течения ФП проводилось 2-3-х суточное ХМ ЭКГ. Приверженность пациентов к антиаритмической и антикоагулянтной терапиям оценивалась с помощью теста Мориски-Грина.

Пациентам с брадиаритмиями в ночное время и СОАС (n=25) проводилось 2-3-х суточное мониторирование ЭКГ на фоне СИПАП-терапии для контроля эффективности в отношении устранения нарушений проводимости сердца. Критериями эффективности СИПАП-терапии являются отсутствие пауз более 3 секунд на синусовом ритме и более 5 секунд на фоне ФП.

Характеристика пациентов, включенных в основную группу длительной СИПАП-терапии

Возраст пациентов составил 64 года (медиана), 156 (80,4%) были мужчины, 38 (19,6%) – женщины. Исходно до инициации СИПАП – терапии 171 (88,2%) пациентов имели тяжелую степень СОАС, медиана значения ИАГ сна составила 49,0 [35,6; 63,2] соб/час. Подробная характеристика больных представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Исходная характеристика больных, включенных в основную группу

Показатели, n=194		Результаты
Возраст, лет		64,0 [55,0; 69,0]
ИМТ, кг/м ²		33,0 [30,2; 38,0]
Пол	Мужской	156 (80,4%)
	Женский	38 (19,6%)
Образование	Высшее	117 (60,3%)
	Среднее	77 (39,7%)
Семейное положение	С партнером	184 (94,8%)
	Без партнера	10 (5,2%)
Занятость	Работает	118 (60,8%)
	Не работает	76 (39,2%)
Параметры СОАС		
Легкая степень СОАС		1 (0,5%)
Средняя степень СОАС		22 (11,3%)
Тяжелая степень СОАС		171 (88,1%)
Индекс апноэ-гипопноэ сна, соб/ч		49,0 [35,6; 63,2]
Минимальная сатурация SpO ₂ , %		71,0 [63,0; 78,0]
Исходные заболевания		
Артериальная гипертония		194 (100%)
Ишемическая болезнь сердца		46 (23,7%)
Инфаркт миокарда		20 (10,3%)
Инсульт и транзиторная ишемическая атака		10 (5,2%)
Нарушения проводимости сердца, ассоциированные с СОАС		25 (12,9%)
Фибрилляция предсердий		59 (30,4%)
Хроническая сердечная недостаточность		13 (6,7%)
Легочная гипертензия		9 (4,6%)
Ожирение		163 (84,0%)
Сахарный диабет		43 (22,4%)
Хроническая болезнь почек		16 (8,3%)
Хроническая обструктивная болезнь легких		11 (5,7%)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q 25-75 процентиля) и в виде n (%)

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов R 3.6.1. Для проверки статистических гипотез, касающихся непрерывных переменных, применялись непараметрические методы. Для анализа повторных наблюдений с двумя этапами измерений использовался парный критерий Вилкоксона, сравнение независимых групп проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Анализ таблиц сопряженности 2x2 проводился с использованием точного критерия Фишера, при анализе таблиц большей размерности применялся критерий χ^2 Пирсона. Нахождение предикторов длительной приверженности к СИПАП-терапии проводилось с использованием моделей многофакторной и однофакторной логистических регрессий. Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение.

Характеристика больных, отказавшихся от длительной СИПАП-терапии.

Из 370 пациентов, включенных в исследование, 86 (23,2%) - отказались от продолжения СИПАП-терапии, что согласуется с данными других исследований [Jacobsen AR, 2017]. Медиана длительности СИПАП-терапии до момента отказа составила 1 год [1,0; 2,9]. Медиана возраста составила 65 лет [58,3; 70,0], 73 (84,9%) были мужчинами. Тяжелой формой СОАС страдали 63 (73,3%) пациента, среднюю степень СОАС имели 21 (24,4%) и 2 (2,3%) - легкую степень апноэ сна. Медиана значения ИАГ сна составила 38,5 соб/час [25,8; 51,0].

Основными причинами отказа у 29 (33,7%) больных явились сложности с адаптацией к прибору, в 24 (27,9%) случаев это было личным решением больного, 17 (19,8%) пациентов отказались в связи с отсутствием выраженных симптомов СОАС, как до начала, так и на фоне проведения СИПАП-терапии. Наличие финансовых трудностей в связи с поломкой прибора стало причиной отказа от лечения у 9 (10,5%) больных. В остальных случаях пациенты выбрали альтернативные методы лечения СОАС: 3 (3,5%) пациента – снизили массу тела, 4 (4,6%) – провели хирургическое лечение СОАС.

Характеристика пациентов, находящихся на длительной СИПАП-терапии.

В основной анализ было включено 194 пациента, использующих СИПАП – терапию более 12 месяцев. Медиана длительности лечения составила 2 года. У всех пациентов терапия проводилась в режиме СИПАП с автоматической титрацией давления и с постоянным использованием увлажнителя. Большинство больных - 147 (75,8%) использовали носовые маски и 47 (24,2%) – ротоносовые маски. Общая характеристика показателей использования СИПАП – аппарата представлена в таблице 2.

Таблица 2. Показатели СИПАП – терапии

Процент дней использования СИПАП-терапии, %	84,6[61,2; 97,0].
Среднее время использования, ч	6,2 [4,8; 7,3]
Резидуальный ИАГ, соб/ч	3,0 [1,3; 6,0]
Обструктивный ИАГ, соб/ч	1,0 [0,3; 2,3]
Центральный ИАГ, соб/ч	1,4 [0,3; 3,0]
Храп, %	0,0[0,0;0,5]
Утечка, %	0,8[0,0; 4,6]
Терапевтическое давление (медиана), см вод. ст.	8,0[7,0;9,0]

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q 25-75 процентиля) и в виде n (%)

Критерию приверженности к СИПАП – терапии (использование более 4 ч/ночь и более 70% ночей) соответствовало 126 (64,9%) пациентов со средним временем использования 6,7 часов/ночь, что согласуется данными рандомизированных исследований [Tan B, 2018].

В нашем исследовании на фоне долгосрочной СИПАП-терапии отмечено стойкое снижение ИАГ с 49,0 соб/ч [35,6; 63,2] до 3,0 соб/ч [1,3; 6,0], $p < 0,000$, при том у 71,6% пациентов резидуальный индекс составил менее 5 соб/ч. Стойкий положительный эффект был установлен и в отношении уровня дневной сонливости. Отмечалось двукратное снижение степени дневной сонливости по шкале Эпфорт в среднем с 10 [7,0; 12,0] до 5,0 [2,0; 8,0] на фоне длительного использования СИПАП-устройства, $p < 0,000$.

Сравнительная оценка групп в зависимости от приверженности к СИПАП-терапии.

Все 194 пациента, использующие СИПАП-терапию в домашних условиях более 12 месяцев были разделены на две группы в зависимости от приверженности к СИПАП-терапии (Таблица 3).

Таблица 3. Сравнительная оценка групп в зависимости от приверженности к СИПАП-терапии.

Показатели		Неприверженные (n=68)	Приверженные (n=126)
Возраст, лет		62,0 [54,0; 69,0]	64,0 [56,0; 68,8]
Пол	Мужской	56 (82,4%)	100 (79,4%)
	Женский	12 (17,6%)	26 (20,6%)
Жалобы на фоне СИПАП-терапии			
Громкий прерывистый храп		15 (22,1%)	26 (20,6%)
Никтурия		13 (19,1%)*	10 (7,9%)*
Повышенная дневная сонливость		30 (44,1%)*	30 (23,8%)*
Показатели СОАС и СИПАП-терапии			
Индекс апноэ/гипопноэ, соб/ч		46,2 [30,3; 55,8]	53,0 [38,0; 65,0]
Минимальная сатурация SpO ₂ , %		71,4 [64,0; 78,0]	71,0 [63,0; 77,5]
Длительность СИПАП-терапии		2,0 [1,0; 4,0]*	3,0 [1,2; 6,0]*
Среднее время использования, ч/ночь		4,2 [3,5; 6,1]*	6,7 [5,6; 7,5]*
Процент дней использования, %		36,0 [19,0; 63,0]*	93,0 [85,0; 98,0]*
Резидуальный ИАГ, соб/ч		4,0 [2,0; 6,4]*	2,4 [1,2; 5,0]*
Обструктивные события, соб/ч		1,5 [0,5; 2,7]*	0,7 [0,3; 2,0]*
Центральные события, соб/ч		1,9 [0,5; 3,3]	1,1 [0,2; 2,9]
Терапевтическое давление (медиана), см вод. ст.		7,7 [7,0; 9,0]	8,0 [7,0; 9,0]
Тип маски	Носовая	44 (64,7%)*	103 (81,7%)*
	Ротоносовая	24 (35,3%)*	23 (18,3%)*
Анкетирование			
Шкала Эпфорта исходно		10,0 [8,8; 12,5]	9,0 [7,0; 11,2]
Шкала Эпфорта на СИПАП-терапии		5,5 [4,0; 8,0]*	5,0 [2,0; 7,8]*
Питтсбургский опросник качества сна		9,0 [5,0; 15,0]	9,0 [5,0; 11,0]
Опросник депрессии Бека		2,0 [0,0; 7,0]	4,0 [1,0; 8,8]

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q 25-75 процентиля) и в виде n (%). *- p < 0,05

На фоне СИПАП-терапии приверженная группа больных статистически значимо меньше предъявляла жалобы на повышенную дневную сонливость и никтuriю. Кроме сохраняющейся клинической картины СОАС, низко приверженные пациенты имели достоверно выше баллы дневной сонливости по шкале Эпфорт. Резидуальный ИАГ и количество обструктивных событий во время сна были значимо выше у неприверженных больных, однако показатели сохранялись в пределах нормальных значений.

По типу использования респираторной маски приверженные пациенты статистически значимо чаще применяли носовые маски в 81,7% случаев, по сравнению с 64,7% больными из группы с низкой приверженностью, $p=0,013$.

Побочные эффекты СИПАП-терапии достоверно чаще встречались у низко приверженных пациентов, что могло быть одной из причин недостаточного использования длительной СИПАП-терапии. Неприверженные пациенты в 35,3% случаев сообщали о следующих нежелательных явлениях СИПАП-терапии: дискомфорт регулярного использования прибора, индивидуальная непереносимость, проблемы с маской, носовые расстройства и клаустрофобия (Таблицу 4).

Таблица 4. Сравнительная оценка побочных эффектов СИПАП-терапии.

Показатели, n=194	Неприверженные (n=68)	Приверженные (n=126)
Нет побочных эффектов	44 (64,7%)	119 (94,4%)
Дискомфорт регулярного использования прибора	7 (10,3%)	3 (2,4%)
Индивидуальная непереносимость	7 (10,3%)	0 (0 %)
Проблемы с маской	5 (7,4%)	2 (1,6%)
Ринит, ринорея	3 (4,4%)	2 (1,6%)
Клаустрофобия	2 (2,9%)	0 (0%)

Примечание: данные представлены в виде n (%). Для всех показателей представлен критерий χ^2 Пирсона $p=0,000$.

Коморбидность и приверженность к СИПАП-терапии.

В изучаемой выборке все больные имели высокую коморбидность, представленную как ССЗ, так и экстракардиальной патологией. При оценке влияния коморбидности на приверженность к СИПАП-терапии наиболее

значимыми нозологиями оказались ХСН и ХОБЛ. Обе патологии достоверно чаще встречались среди пациентов с низким уровнем приверженности к СИПАП-терапии (Таблица 5).

Таблица 5. Влияние коморбидной патологии на приверженность.

Коморбидная патология:	Неприверженные (n=68)		Приверженные (n=126)	
	Исходная	На фоне СИПАП-терапии	Исходная	На фоне СИПАП-терапии
Ишемическая болезнь сердца	14 (20,6%)	19 (27,9%)	32 (25,4%)	40 (31,7%)
Инфаркт миокарда	7 (10,3%)	8 (11,8%)	13 (10,3%)	16 (12,7%)
Инсульт и транзиторная ишемическая атака	5 (7,4%)	7 (10,3%)	5 (3,9%)	10 (7,9%)
Нарушения проводимости сердца, ассоциированные с СОАС	6 (8,8%)	6 (8,8%)	19 (15,1%)	19 (15,1%)
Фибрилляция предсердий	22 (32,3%)	22 (32,3%)	37 (29,4%)	39 (30,9%)
Хроническая сердечная недостаточность	9 (13,2%)*	15 (22,1%)^	4 (3,2%)*	12 (9,5%)^
Легочная гипертензия	4 (5,9%)	4 (5,9%)	5 (3,9%)	5 (3,9%)
Сахарный диабет	18 (26,5%)	24 (35,3%)	25 (19,8%)	35 (27,8%)
Хроническая болезнь почек	8 (11,8%)	13 (19,1%)	8 (6,3%)	25 (19,8%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	8 (11,8%)*	8 (11,8%)^	3 (2,4%)*	3 (2,4%)^

Примечание: данные представлены в виде n (%). *, ^- p <0,05

При проведении многофакторного регрессионного анализа наличие данных заболеваний до инициации СИПАП-терапии независимо от других патологий снижало вероятность приверженности в 5,8 раз для ХСН, и в 6,3 раза для ХОБЛ (Таблица 6). Согласно данным литературы, пациенты с ХСН демонстрируют достаточно низкие показатели приверженности, как к медикаментозной терапии, так и к рекомендациям по изменению образа жизни. Это может быть объяснено, как тяжестью течения заболевания, так и ассоциированными с ним депрессиями и нейрокогнитивными нарушениями [Silavanich 2019, Aloisi G 2019]. Данные факторы могут создавать дополнительный психологический дискомфорт в отношении СИПАП-терапии, что может отрицательно повлиять на ее приверженность. Что касается пациентов с ХОБЛ, им сложнее адаптироваться к прибору из-за худшей непереносимости высокого давления в конце выдоха, в связи

необходимо тщательнее корректировать параметры давления или переходить на двухуровневый режим вентиляции легких с длительной оксигенотерапией [McNicholas WT, 2019]. Кроме того, в комбинации с респираторной поддержкой, необходимо проводить коррекцию бронхолитической и гормональной терапии совместно с пульмонологами.

Таблица 6. Многофакторная модель с исходными заболеваниями.

Исходные заболевания	ОШ	95%ДИ	P
Ишемическая болезнь сердца	1,335	0,504-3,858	0,573
Инфаркт миокарда	0,860	0,221-3,409	0,827
Инсульт и транзиторная ишемическая атака	0,517	0,130-2,112	0,342
Нарушения проводимости сердца, ассоциированные с СОАС	1,729	0,605-5,780	0,334
Фибрилляция предсердий	1,438	0,686-3,174	0,349
Хроническая сердечная недостаточность	0,172	0,032-0,734	0,023
Легочная гипертензия	1,129	0,241-6,034	0,879
Сахарный диабет	0,978	0,447-2,228	0,957
Хроническая болезнь почек	0,840	0,260-2,869	0,772
Хроническая обструктивная болезнь легких	0,160	0,028-0,707	0,022

Примечание: данные представлены в виде n (%). *,^ - $p < 0,05$

Факторы, влияющие на приверженность к СИПАП-терапии.

Для выявления факторов отрицательно, влияющих на приверженность к СИПАП-терапии проведен однофакторный регрессионный анализ с независимыми переменными, представленными в таблице 7. Выявлено, что сохраняющиеся жалобы на повышенную дневную сонливость и учащенное ночное мочеиспускание на фоне лечения СОАС более чем в два раза снижают приверженность к СИПАП-терапии. Статистически значимыми факторами, отрицательно взаимосвязаны с низкой приверженностью стали: рИАГ и наличие центральных событий по параметрам СИПАП-аппарата. Наличие исходной дневной сонливости по шкале Эпфорт не оказался значимым параметром, связанным с приверженностью, однако высокие баллы по данной шкале на фоне СИПАП-терапии отрицательно ассоциировались с длительным ее использованием.

Таблица 7. Однофакторная модель с основными параметрами.

Показатели	ОШ	95%ДИ	<i>p</i>
Возраст	1,002	0,976-1,029	0,859
Пол	0,824	0,375-1,729	0,617
Жалобы на фоне СИПАП-терапии			
Храп	0,919	0,452-1,916	0,817
Никтурия	0,368	0,148-0,887	0,027
Повышенная дневная сонливость	0,396	0,210-0,742	0,004
Параметры СОАС и СИПАП-терапии			
ИАГ	1,017	1,000-1,035	0,058
Минимальная сатурация SpO ₂	0,991	0,958-1,025	0,599
Резидуальный ИАГ	0,931	0,867-0,992	0,034
Обструктивные события	0,957	0,879-1,033	0,259
Центральные события	0,883	0,792-0,974	0,017
Терапевтическое давление	1,080	0,893-1,319	0,434
Шкала Эпфорта исходно	0,937	0,828-1,057	0,293
Шкала Эпфорта на фоне СИПАП-терапии	0,914	0,839-0,993	0,035

Оценка приверженности и эффективности длительной СИПАП-терапии у пациентов с ночными брадиаритмиями и СОАС

Для изучения эффективности длительной СИПАП-терапии в отношении устранения ночных брадиаритмий в подгруппу включено 25 пациентов с нарушением проводимости сердца, сопряженными с СОАС. Характеристика больных представлена в Таблице 8. Средняя продолжительность СИПАП-терапии составила 6 лет [2,0;8,0], критериям долгосрочной приверженности соответствовало 19 (76%) пациентов.

На фоне СИПАП – терапии выявлено достоверное снижение ИАГ в среднем с 62,6 [36,7; 79,2] до 4,9 [1,3; 7,3], $p=0,000$ (Таблица 9). Эффективно использовали СИПАП–терапию (ИАГ<5 соб/ч) 64% пациентов. В отношении уровня дневной сонливости выявлено стойкое снижение с 11,0 баллов [9,8; 15,0] до 5,0 [2,0; 8,0], $p=0,010$.

Таблица 8. Общая характеристика пациентов с ночными брадиаритмиями и СОАС.

Показатели, n=25	Результаты
Возраст, лет	64,0 [60,0; 68,0]
Мужской пол	22 (88,0%)
Тяжелая степень СОАС	22 (88,0%)
Индекс апноэ-гипопноэ, соб/ч	62,6 [36,7; 79,2]
Имплантация электрокардиостимулятора	4 (16,0%)
Параметры СИПАП-терапии	
Процент дней использования СИПАП-терапии, %	98,0 [75,0; 100,0]
Среднее время использования, ч	7,0 [5,4; 7,4]
Резидуальный ИАГ, соб/ч	4,9 [1,3;7,3]
Обструктивный ИАГ, соб/ч	0,6 [0,2;1,4]
Центральный ИАГ, соб/ч	2,5 [0,6;5,0]
Терапевтическое давление (медиана), см вод. ст.	7,9 [7,0; 8,5]

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25-ый и 75-ый процентиля) и в виде n (%)

Согласно данным 2-3 суточного мониторирования ЭКГ на фоне длительной СИПАП – терапии ночные «паузы» сердца полностью регрессировали.

Таблица 9. Динамика показателей СОАС и ХМ ЭКГ.

n=25	Исходно	На фоне СИПАП терапии	<i>p</i>
Индекс апноэ-гипопноэ, соб/час	62,6 [36,7; 79,2]*	4,9 [1,3; 7,3]*	0,000
Дневная сонливость по шкале Эпфорта	11,0 [9,8; 15,0]*	5,0 [2,0; 8,0]*	0,010
Максимальная длительность паузы в время сна, сек	5,8 [3,7; 6,8]*	0,0 [0,0; 0,0]*	0,000

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25-75 процентиля),.*- $p < 0,05$.

Оценка приверженности и эффективности длительной СИПАП-терапии у пациентов с ФП и СОАС

Из 194 пациентов в отдельный анализ было включено 55 больных с ФП и СОАС. Медиана возраста составила 65 лет [59; 72], 87,3% больных были мужского пола (Таблица 10). До начала СИПАП-терапии 47 (85,3%) больных имели тяжелую степень СОАС и 42 (76,4%) пациента пароксизмальную форму ФП. На фоне длительной СИПАП-терапии с медианой использования 4 года [2,0; 6,0] отмечается статистически значимое снижение ИАГ с 40,0 соб/ч [31,0; 54,4] до 3 соб/час [1,9; 6,0], $p=0,000$ и уровня дневной сонливости с 10,0 [7,0; 13,0] до 5,0 баллов [2,0; 8,0] по шкале Эпфорта, $p=0,000$.

Таблица 10. Общая характеристика пациентов с ФП и СОАС

Показатели, n=55	Результаты
Возраст, лет	65,0 [59,0; 72,0]
Мужской пол	48 (87,3%)
Среднетяжелая степень СОАС	8 (14,5%)
Тяжелая степень СОАС	47 (85,5%)
Индекс апноэ-гипопноэ, соб/ч	40,0 [31,0; 54,4]
Минимальная сатурация SpO ₂ , %	71,0 [63,2; 77,4]
Пароксизмальная форма ФП	42 (76,4%)
Постоянная форма ФП	13 (23,6%)
Длительность анамнеза ФП, годы	7,0 [5,0; 10,0]
Параметры СИПАП-терапии	
Процент дней использования СИПАП-терапии, %	83,0 [54,5; 96,5]
Среднее время использования, ч	6,0 [4,6; 7,3]
Резидуальный ИАГ, соб/ч	3,0 [1,9; 6,0]
Обструктивный ИАГ, соб/ч	0,9 [0,4; 2,0]
Центральный ИАГ, соб/ч	1,7 [0,7; 3,5]
Терапевтическое давление (медиана), см вод. ст.	8,0 [7,0; 8,9]
Баллы по шкале Эпфорт исходные	10,0 [7,0; 13,0]

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q 25-75 процентиля) и в виде n (%).

Критерию приверженности к СИПАП-терапии соответствовало 34 (61,8%) пациента. При сравнении пациентов в зависимости от приверженности к СИПАП-терапии значимо низкий рИАГ наблюдался у приверженных пациентов, которые длительное время использовали СИПАП-терапию по сравнению с больными из группы низко приверженных (Таблица 11).

Таблица 11. Сравнительный анализ больных СОАС и ФП в зависимости от приверженности к СИПАП-терапии

Показатели, n=55		Неприверженные (n=21)	Приверженные (n=34)
Возраст, лет		62,0 [54,0; 72,0]	66,0 [60,5; 71,8]
Пол	Мужской	19 (90,5%)	29 (85,3%)
	Женский	2 (9,5%)	5 (14,7%)
Показатели СИПАП-терапии			
Длительность СИПАП-терапии		2,0 [1,0; 4,0]*	4,0 [3,0; 6,0]*
Резидуальный ИАГ, соб/ч		3,8 [2,2; 8,0]	2,9 [1,6; 5,0]
Обструктивные события, соб/ч		2,0 [1,0; 3,1]*	0,7 [0,3; 1,3]*
Центральные события, соб/ч		1,0 [0,5; 3,0]	1,9 [0,8; 3,6]
Анкетирование			
Шкала Эпфорта исходно		10,0 [8,5; 12,8]	10,0 [7,0; 13,0]
Шкала Эпфорта на СИПАП-терапии		8,0 [5,0; 9,0]*	3,5 [2,0; 6,0]*
Питтсбургский опросник качества сна		15 [9,0; 18,0]*	9,0 [6,0; 11,0]*
Опросник депрессии Бека		2,0 [0,0; 4,0]	6,0 [2,0; 10,0]
Клиническая характеристика ФП:			
Переход пароксизмальной ФП в постоянную форму		4/13 (30,8%)	6/29 (20,7%)
Радиочастотная изоляция устьев легочных вен		2 (9,5%)	3 (9,7%)
Антиаритмические препараты I и III классов		3 (14,3%)*	20 (58,8%)*
Бета-адреноблокаторы		16 (76,2%)	19 (57,6%)
EHRA 1 ФК		2 (9,5%)	4 (11,8%)
EHRA 2 ФК		11 (52,1%)	21 (61,8%)
EHRA 3 ФК		8 (38,1%)	9 (26,5%)
EHRA 4 ФК		0 (0%)	0 (0%)
Пациенты, у которых улучшился ФК класс по шкале EHRA		6 (28,6%)*	24 (70,6%)*

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q₁, 25-75 процентиля) и в виде n (%).

На фоне СИПАП-терапии в долгосрочной перспективе пациенты с низкой приверженностью демонстрируют высокие показатели дневной сонливости по шкале Эпфорт и плохое качество сна. При сравнительном анализе количества больных, перешедших на фоне СИПАП-терапии из пароксизмальной в постоянную форму ФП, группы значимо не различались. В группе приверженных больных достоверно чаще назначались антиаритмические препараты IС и III классов с целью контроля ритма сердца. В сочетании с медикаментозным лечением у приверженных к СИПАП-терапии пациентов клиническая переносимость ФП по EHRA в 70,6% случаев улучшилась.

Сравнение приверженности к медикаментозной терапии по опроснику Мориски-Грина и приверженности к СИПАП-терапии

Принципиальным отличием нашей работы от уже существующих является оценка различных видов приверженности, как медикаментозных, так и немедикаментозных у пациентов с СОАС и ССЗ. Все 194 пациента имели АГ и находились на различной АГТ. Критериям высокой приверженности (8 баллов) по шкале Мориски-Грина соответствовало 70 (36,1%) пациентов. При сравнении приверженности к АГТ и приверженности к СИПАП-терапии у пациентов с АГ значимых взаимосвязей выявлено не было (Таблица 12). Иные результаты были получены в отношении долгосрочного применения антиаритмических препаратов и антикоагулянтов у пациентов с ФП. В нашей работе больные с пароксизмальной формой ФП приверженные к длительной СИПАП-терапии показали высокую комплаентность к медикаментозной терапии (к антиаритмическим препаратам 61%, и к антикоагулянтам - 60%). Пациенты, использующие СИПАП-терапию менее 4 ч/ночь и менее 70% ночей, являются низко приверженными к специфической терапии ФП.

Таблица 12. Сравнение различных видов приверженности.

	Неприверженные к СИПАП-терапии	Приверженные к СИПАП-терапии
К антигипертензивной терапии, n=194		
Низко приверженные по тесту Мориски-Грин	23 (33,8%)	44 (34,9%)
Умеренно приверженные по тесту Мориски-Грин	21 (30,9%)	36 (28,6%)
Высоко приверженные по тесту Мориски-Грин	24 (35,3%)	46 (36,5%)
	<i>p=0,944</i>	
К антиаритмической терапии, n=23		
Низко приверженные по тесту Мориски-Грин	4 (80,0%)	1 (6,2%)
Умеренно приверженные по тесту Мориски-Грин	1 (20,0)	3 (16,6%)
Высоко приверженные по тесту Мориски-Грин	0 (0,0%)	14 (77,8%)
	<i>p=0,002</i>	
К антикоагулянтам, n=45		
Низко приверженные по тесту Мориски-Грин	9(45,0%)	0 (0,0%)
Умеренно приверженные по тесту Мориски-Грин	2 (10,0%)	7 (28,0%)
Высоко приверженные по тесту Мориски-Грин	9 (45,0%)	18 (72,0%)
	<i>p=0,000</i>	

Примечание: данные представлены в виде n (%).

Больные отчетливо осознают, что при оптимальном использовании как медикаментозной, так респираторной терапии, у них улучшается симптоматика как в отношении ФП, так и СОАС, что и было показано в нашем исследовании.

Выводы

1. В структуре коморбидной патологии у пациентов с СОАС, ХСН снижает приверженность к длительной СИПАП-терапии в 5,8 раз, ХОБЛ – в 6,3 раза.
2. Длительная приверженность к СИПАП-терапии у больных с СОАС и ССЗ составила 65%. Сохраняющаяся избыточная дневная сонливость и никтурия ассоциируются со снижением приверженности к длительной СИПАП-терапии.
3. Основными причинами отказа от длительной СИПАП-терапии у 23% больных являются: сложности с адаптацией к прибору, личное решение пациента, отсутствие симптоматики, финансовые трудности и выбор альтернативных методов лечения СОАС.
4. У пациентов с СОАС и ФП выявлена высокая приверженность к медикаментозной (ААТ и антикоагулянтной терапии) и СИПАП-терапии, тогда как у больных с СОАС и АГ взаимосвязи между приверженностью к АГТ и СИПАП-терапии не обнаружено.
5. У больных с СОАС и пароксизмальной формой ФП, приверженных к длительной СИПАП-терапии и ААТ, улучшается переносимость ФП, оцененная по шкале EHRA.
6. СИПАП-терапия у больных с СОАС и брадиаритмиями эффективна в отношении устранения ночных «пауз» сердца в длительной перспективе.

Практические рекомендации

Пациентам с СОАС, ХСН и ХОБЛ в связи низкой приверженностью к длительной СИПАП-терапии необходим более частый контроль за режимом, переносимостью и приверженностью терапии в составе мультидисциплинарной команды.

У пациентов, длительно использующих СИПАП-терапию, необходимо активно выявлять основные побочные эффекты лечения, резидуальную дневную сонливость, а также никтурию с целью повышения приверженности.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Хачатрян Н.Т., Старостин И.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Влияние приверженности длительной ПАП-терапии на психоэмоциональное состояние пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Системные гипертензии. - 2020.-17(2).- С. 56–60.
2. Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Хачатрян Н.Т., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Певзнер А.В., Голицын С.П. Приверженность и эффективность длительной ПАП-терапии у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, ассоциированными с нарушениями проводимости сердца // Терапевтический архив. – 2020.- 92(9).- С. 39–43.
3. Хачатрян Н.Т., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Певзнер А.В., Голицын С.П. Длительная терапия положительным давлением в дыхательных путях у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и синдромом обструктивного апноэ сна // Кардиологический вестник. - 2020.-№4.- С.72-78.
4. Хачатрян Н.Т., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Оценка длительной приверженности к ПАП-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями // Сборник тезисов. XII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии».-2020.-С.75.

Список сокращений:

ААТ	антиаритмическая терапия
АГ	артериальная гипертензия
АГТ	антигипертензивная терапия
АД	артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИАГ	Индекс апноэ/гипопноэ -
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс масса тела
СИПАП-терапия	терапия посредством создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure)
СОАС	синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ЭКГ	электрокардиограмма
ФП	фибрилляция предсердий
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
EHRA	European heart rhythm association – Европейской ассоциации специалистов по лечению нарушений ритма сердца
SF-36	Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire
SpO ₂	сатурация крови