

# Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Обструктивната сънна апнея се установява при 2–4% от възрастното население, за нея се мисли рядко, но се пише често и напоследък все повече се свързва с повишен сърдечно-съдов риск<sup>1–10</sup>. През последните години вниманието на лекарите бе насочено към връзката между сънната апнея и неконтролираната или лошо контролирана хипертония, което намери отражение и в международните препоръки за поведение при болни с артериална хипертония. Особено често се обсъжда ролята на обструктивната сънна апнея при болни с резистентна хипертония<sup>11</sup>.

В Европейското ръководство за диагностика на лечение на артериалната хипертония на ESH/ESC от 2013 г.<sup>12–14</sup> се отделя специално място на обструктивната сънна апнея. Тази тема е обект и на консенсусен документ на Европейската асоциация по хипертония и на Европейската респираторна асоциация<sup>15</sup>.

Връзката между обструктивната сънна апнея и хипертонията е добре документирана, особено що се касае до нощна хипертония. Обструктивна сънна апнея може да бъде отговорна за голяма част от случаите на повишаване на артериалното налягане или за липса на намаляването му през нощта. Въпреки че в няколко проспективни проучвания се съобщава за връзка между тежка обструктивна сънна апнея и фатални и нефатални сърдечно-съдови събития и повишаване на общата смъртност, тази асоциация корелира повече с честотата на инсултите, отколкото на коронарната болест на сърцето, и намалява с намалението на тежестта

на сънната апнея<sup>15</sup>. Преди цялостната оценка на хипертониците, при които се предполага наличие на сънна апнея, се препоръчва амбулаторно мониториране на артериалното налягане с цел анализ на нощните отклонения. Поради връзката между затлъстяването и обструктивната сънна апнея, се препоръчва намаляване на теглото и физически упражнения, но липсват мащабни контролирани проучвания, потвърждаващи правотата на тезата<sup>15</sup>. Терапията с постоянно положително налягане в дихателните пътища (CPAP) е успешна при болни с обструктивна сънна апнея, но налични мета-анализи на ефекта на CPAP установяват слабо понижение на артериалното налягане<sup>16–19</sup>. Това може да се дължи на лошото придържане към тази терапия или на ограничения период на проследяване. Въпреки това две проспективни проучвания установяват, че при нормотензивни пациенти с обструктивна сънна апнея значително се увеличава рискът от развитие на хипертония<sup>20</sup> и че рискът от новопоявила се хипертония е по-нисък при пациенти, лекувани със CPAP<sup>21</sup>.

Въпреки малкото данни за ефекта на терапията на обструктивната сънна апнея върху сърдечно-съдовия риск, темата е актуална за съвременната медицина. Много важно за момента е да се изясни дали наистина обструктивната сънна апнея увеличава сърдечно-съдовия риск при пациенти с хипертония и дали дългосрочна терапевтична корекция на обструктивната сънна апнея води до намаляване на артериалното налягане и на сърдечно-съдовите събития<sup>22</sup>.

## Връзка между обструктивната сънна апнея и хипертонията

Към дихателни нарушения по време на сън се включват хабитуалното хъркане, обструктивната сънна апнея, централната сънна апнея, синдромът на обструктивна сънна апнея (обструктивна сънна апнея, съпроводена с дневни симптоми), дишането на Чейн-Стоукс и синдромът на сънна хиповентилация (табл. 1)<sup>23</sup>.

От времето на първите полисомнографски записи е известно, че нощните епизоди на обструктивна сънна апнея се съпровождат от остри промени в сърдечно-съдовите параметри. Тези остри ефекти включват промени на артериалното налягане и сърдечната честота в резултат на алтерниращите епизоди на обструктивна апнея и хипервентилация по време на сън<sup>24</sup>. Обструктивната сънна апнея има и дългосрочни последици. Нелекуваната сънна апнея не само повишава риска за пътно-транспортни инциденти и влошава ка-

чеството на живот, понижава настроението и когнитивните функции, но се счита и за допълнителен и независим рисков фактор за сърдечно-съдова болест.

Научните и клиничните данни потвърждават зависимостта между сънна апнея и хипертонията. При пациенти с рефрактерна на лечение хипертония трябва да се има предвид асоциацията между хипертонията и обструктивната сънна апнея, а така също и необходимостта от комбинирана терапия<sup>25-27</sup>.

Поради прогностичната ѝ важност<sup>28</sup>, асоциацията между обструктивната сънна апнея и хипертонията е изследвана в проучвания с различен дизайн – кръстосани<sup>29-34</sup> и лонгитудинални<sup>35-37</sup> проучвания на общата популация, кръстосани проучвания при пациенти с обструктивна сънна апнея<sup>38, 39</sup>, проучвания със случаи и контроли<sup>40</sup> и проучвания, основани на въпросници за нарушения на съня<sup>41-47</sup>. Въпреки че тази асоциация може да се определя и от допълнителни рискови фактори като затлъстяването, много данни говорят в полза на неза-

<b>Апнея</b>	Дихателен инцидент с пълна обструкция на горните дихателни пътища (резидуален дихателен поток <20% от този при стабилно дишане, тоест редукция на дихателния поток >80%). Всеки инцидент трябва да има минимална продължителност 10 секунди
<b>Хипопнея</b>	Обструктивен дихателен инцидент с редукция на дихателния поток между 20 и 70% спрямо този при стабилно дишане. Всеки инцидент трябва да има минимална продължителност 10 секунди
<b>Събуждане, свързано с респираторно усилие</b>	Инцидент, характеризиращ се с повишено респираторно усилие по време на сън, дължащо се на ограничение на дихателния поток в горните дихателни пътища, което се прекратява чрез събуждане от сън. Тези инциденти обикновено не са асоциирани със сигнификантна хипоксемия
<b>Индекс апнея/хипопнея</b>	Брой на епизодите на апнея и хипопнея за един час: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Лека обструктивна сънна апнея: 5–15 инцидента на час</li> <li>■ Умерена обструктивна сънна апнея: 15–30 инцидента на час</li> <li>■ Тежка обструктивна сънна апнея: &gt;30 инцидента на час</li> </ul>
<b>Индекс на респираторните нарушения</b>	Сумира индексите на апнея/хипопнея и събуждането поради респираторно усилие
<b>Хъркане</b>	Шум, дължащ се на вибрация на горния дихателен път. Хъркането е симптом на обструкция на дихателния поток в горните дихателни пътища
<b>Синдром на обструктивна сънна апнея*</b>	Комбинация от поне пет обструктивни дихателни епизода за час по време на сън (апнея, хипопнея или събуждане поради дихателно усилие) и един от следните критерии: Повишена сънливост през деня, за която няма друго обяснение Два или повече от следните симптоми, за които няма друго обяснение: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Недостиг на въздух по време на сън</li> <li>■ Рекурентно събуждане от сън</li> <li>■ Невъзстановяващ сън</li> <li>■ Дневна умора</li> <li>■ Нарушена концентрация</li> </ul>

**Табл. 1.** Дефиниция на обструктивните дихателни нарушения по време на сън

\*Важно е разграничението между обструктивната сънна апнея като лабораторна диагноза и синдрома на обструктивна сънна апнея, който представлява комбинация от лабораторната диагноза и симптомите – напълно разгърнат клиничен синдром

висимата роля на обструктивната сънна апнея в патогенезата на дневната хипертония, въпреки че тази хипотеза все още е обект на дискусии<sup>35-37</sup>.

Разпространението на хипертонията при пациенти с обструктивна сънна апнея варира от 35 до 89% и се повлиява от тежестта на апнеята. Над 60% от пациентите с индекс на респираторно нарушение >30 страдат от хипертония. Около 40% от пациентите с хипертония имат и обструктивна сънна апнея<sup>48</sup>. Няколко фактора повлияват на зависимостта между артериалното налягане и обструктивната сънна апнея, включително възрастта и полът<sup>49, 50</sup>. Обструктивната сънна апнея е асоциирана с хипертонията по-силно при лица под 50-годишна възраст в сравнение с по-възрастни пациенти<sup>35, 51</sup>, което се потвърждава и от резултатите от популационни кръстосани<sup>17</sup> и лонгитудинални проучвания<sup>35</sup>. Посочва се и сигнификантната роля на обструктивната сънна апнея върху регулацията на артериалното налягане при деца, въпреки че данните за децата са ограничени в сравнение с данните за възрастните хора<sup>52-54</sup>.

### **Механизми на повишение на сърдечно-съдовия риск при пациенти с обструктивна сънна апнея**

Предвид независимата връзка между обструктивната сънна апнея и хипертонията, важно е да бъдат дефинирани механизмите, които са отговорни за тази асоциация, а така също и за асоциацията между обструктивната сънна апнея и увреждането на таргетните органи и повишението на сърдечно-съдовия риск. Особено внимание трябва да бъде обърнато на следните фактори:

#### **Вегетативни нарушения**

Пациентите с обструктивна сънна апнея се характеризират с дисфункция на вегетативната сърдечно-съдова регулация както през нощта, така и през деня. Болните с обструктивна сънна апнея са с висока симпатикова активност при събуждане и повишено артериално налягане и симпатиков тонус по време на сън<sup>55, 56</sup>.

По време на епизодите на апнея настъпва повишение на еферентната симпатикова нервна активност<sup>57</sup>. Това повишение на симпатиковата активност се дължи основно на хеморефлекторна стимулация, дължаща се на понижено на парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв, и хиперкапния по време на епизода на апнея и

представлява един от основните фактори, отговорни за повишението на артериалното налягане и сърдечната честота, която съпровожда възстановяването на вентилацията след всеки апноичен епизод.

Хипоксичният и хиперкапничният рефлекс, активирани от апноичния епизод, водят до повишение на симпатиковата активност и циклични промени в парасимпатиковата сърдечна модуляция чрез централни вегетативни механизми. Доказателство за това е повишението на норадреналиновото плазмено ниво и мускулната симпатикова активност в будно състояние и по време на сън, а така също и повишението на вариабилитета на сърдечната честота. Повторяемостта на епизодите на сънна апнея и асоциираната хипоксемия за продължителен период от време активира хронично симпатиковата нервна система чрез активация на хеморефлекса и е асоциирана с атенюиране на сърдечно-съдовите рефлекс с аферентни влакна, произлизащи от барорецепторите и белодробните рецептори. Чувствителността на барорефлекторния контрол на сърцето е понижена при обструктивна сънна апнея<sup>58</sup>, нарушение, което е резултат от хеморефлекторната активация чрез интермитентна хипоксия и води до остро и хронично повишение на артериалното налягане и сърдечната честота, наблюдавано при пациенти с обструктивна сънна апнея. Степента на редукция на барорефлекторната чувствителност при обструктивна сънна апнея се подобрява при хронична терапия с CPAP<sup>41</sup>. Степента на вегетативното нарушение по време на сън може да окаже влияние и върху дневните симптоми и се смята за маркер на повишената сънливост през деня<sup>42</sup>.

При болните с обструктивна сънна апнея е установено наличие на повишена сърдечна честота, намален вариабилитет на сърдечната честота и повишен вариабилитет на артериалното налягане в сравнение с контроли<sup>59, 60</sup>. Отклоненията в сърдечно-съдовия вариабилитет се свързват с повишен сърдечно-съдов риск при обструктивна сънна апнея<sup>55</sup>.

#### **Нарушение на вентилационните механизми: остри физиологични ефекти на негативното интраторакално налягане**

При пациенти с нарушения на дишането по време на сън неефективната дихателна дейност е признак на обструктивния инцидент. Прекратяването на въздушния поток, въпреки значителни

респираторни усилия спрямо обструкцията, води до прогресиращо понижаване на интраторакалното налягане, което може да има важен ефект при състояния с камерно обременяване, както и върху вегетативната сърдечна модуляция (поради стимулация на торакалните аферентни влакна на вагуса).

## Ренин-ангиотензин-алдостероновата система и сънната апнея

Съществуват ограничени данни за корелацията на обструктивната сънна апнея с активността на различни маркери на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, изведени от проучвания с малки популации<sup>61, 62</sup>. Смята се, че обструктивната сънна апнея може да повиши алдостероновата секреция и това е вероятен механизъм на резистентната хипертония<sup>48</sup>.

Алдостеронът подпомага регулирането на циркулиращия кръвен обем и калиевата концентрация чрез обратна връзка на ниво на кора на надбъбрека. Проучванията показват, че хората с наднормено тегло имат по-високи нива на алдостерон в сравнение с лица с нормално тегло<sup>63</sup>. Предполага се, че затлъстяването води до повишаване на нивата на алдостерон, което предразполага хората с наднормено тегло към резистентна хипертония<sup>63</sup>.

В проучване на пациенти с резистентна хипертония е търсен първичен хипералдостеронизъм, като е използвана плазмена ренинова активност <math><1.0 \text{ ng/mL/hr}</math> и 24-часова алдостеронова екскреция с урината >math>12 \text{ }\mu\text{g}</math> при висока екскреция на натрий с урината (>math>200 \text{ mEq/24 hr}</math>) и риск от сънна апнея според Berlin Questionnaire. Пациенти с висок риск за обструктивна сънна апнея са с почти два пъти по-голяма вероятност за наличие на първичен хипералдостеронизъм (36% vs 19%,  $P<0.05$ ) с ниска активност на ренина ( $1.2\pm 1.8 \text{ ng/mL/hr}$  vs  $1.9\pm 4.1 \text{ ng/mL/hr}$ ) и значително по-голяма 24-часова алдостеронова екскреция с урината ( $13.6\pm 9.6 \text{ }\mu\text{g}$  vs  $9.8\pm 7.6 \text{ }\mu\text{g}$ ,  $P<0.05$ ) в сравнение с пациенти с нисък риск, което предполага връзка между първичния хипералдостеронизъм и обструктивната сънна апнея<sup>64</sup>. В друго проучване от същата изследователска група повишена плазмена концентрация на алдостерон и наличие на обструктивна сънна апнея се установяват при пациенти с резистентна хипертония, но не и в контролната група, което предполага, че нива на алдостерона над нормата могат да допринесат за тежестта на изява на обструктивната сънна апнея<sup>65</sup>. Тези изследователи впоследствие по-

казват, че разпространението на обструктивната сънна апнея е значително по-голямо при пациенти с хипералдостеронизъм в сравнение с пациенти с хипертония и нормални нива на алдостерон (84% vs 77%)<sup>66</sup>. Данните от тези проучвания показват, че хипералдостеронизмът може да бъде в основата на връзката между резистентната хипертония и обструктивната сънна апнея.

Нова публикация показва, че блокирането на минералкортикоидните рецептори чрез спиронолактон понижава индекса апнея/хипопнея и повлиява и централните, и обструктивните инциденти<sup>67</sup>. Важен въпрос е дали повишеното ниво на алдостерона може да обясни взаимодействието между обструктивната сънна апнея и резистентната хипертония – този въпрос е проучван от Calhoun et al<sup>48</sup>. В проучване, в което е използван полисомнографски метод за диагностициране на сънната апнея, изследователите установяват позитивна зависимост между плазменото ниво на алдостерона и тежестта на обструктивната сънна апнея, но само при пациентите с резистентна хипертония. Не е наблюдавана зависимост между плазменото ниво на алдостерона и тежестта на сънната апнея при контролни лица с нормално артериално налягане<sup>65</sup>. Следователно все още няма яснота дали сънната апнея играе роля в повишението на нивото на алдостерона *per se*. Необходими са повече данни за зависимостта между активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и обструктивната сънна апнея.

## Ендотелна дисфункция

Ендотелната дисфункция също е характеристика на пациентите с обструктивна сънна апнея от проучвания, изследващи кръвотока на предмишницата, дебелината интима-медия, каротидно-феморалната скорост на пулсовата вълна, броя на циркулиращите прогениторни ендотелни клетки и съдовия ендотелен растежен фактор. Ролята на ендотелната дисфункция е потвърдена в патогенезата на множество сърдечно-съдови усложнения при обструктивна сънна апнея<sup>68</sup>.

Обструктивната сънна апнея е свързана с преходно намаляване на кислородната сатурация през нощта. Ендотелинът е мощен вазоконстриктор, освобождаващ се в отговор на хипоксията<sup>69</sup>. В животински модели на интермитентна хипоксия се наблюдава повишаване на артериалното налягане<sup>70, 71</sup>. Предложеният механизъм на връзка между резистентна хипертония и обструктивна сънна апнея включва интермитентна хипоксия при

апнея, водеща до увеличаване на производството на ендотелин, който причинява вазоконстрикция. Последвалата реперфузия връща ендотелиновото производство към нормалното и вазоконстрикцията намалява. Цикличните промени в нивата на ендотелина в резултат на хипоксията спомагат за развитието на резистентна хипертония<sup>72, 73</sup>. В рандомизирано проучване при пациенти с обструктивна сънна апнея на лечение с CPAP изключването на CPAP влошава ендотелната функция и повишава систолното и диастолното налягане и сърдечната честота<sup>74</sup>.

Няколко проучвания показаха наличие на хиперкоагулабилитет при пациентите с обструктивна сънна апнея, но тези проучвания обикновено са ограничени от малкия размер на популацията и/или неадекватния контрол за допълнителни фактори, като затлъстяване и тютюнопушене<sup>75, 76</sup>. Функционалното значение на тези потенциални изменения при пациентите с обструктивна сънна апнея обаче не е напълно проучено и съществува възможност наблюдаваните сърдечно-съдови промени да нямат връзка с ендотелната дисфункция.

## Възпаление

Интересът към възпалението и асоциацията му със сърдечно-съдовия риск стана причина за провеждане на проучвания, които доказаха, че при пациентите с обструктивна сънна апнея се наблюдава и активация на реактивните кислородни радикали. Индуцираната от апнеята циклична хипоксия и реоксигенация води до продукцията на реактивни кислородни радикали и оксидативен стрес, повишение на нивата на адхезионни молекули, активация на ядрения фактор kB и освобождаване на цитокини, като тумор-некротичен фактор алфа и интерлевкин-8, което допълнително стимулира възпалителните процеси<sup>68</sup>. Това води до повишение на сърдечно-съдовия риск при пациентите с обструктивна сънна апнея, което потвърждава ролята на възпалението за развитието на атеросклерозата. Необходимо са проучвания, които да установят дали блокирането на възпалителните реакции може да блокира сърдечно-съдовите усложнения при обструктивна сънна апнея.

## Метаболитни фактори

Обструктивната сънна апнея и метаболитният синдром и/или диабет тип 2 често се намират едновременно и имат метаболитно и хемодинамично взаимодействие. Някои данни показват наличие и на нарушен глюкозен толеранс при об-

структивна сънна апнея<sup>76, 77</sup>. Няколко проучвания показаха, че пациентите с обструктивна сънна апнея имат и лептинова резистентност в много по-голяма степен от контролите без сънна апнея. Вероятната зависимост между лептин и групи адипокини (като адипонектин и грелин) при обструктивна сънна апнея изисква допълнително проучване<sup>76, 78, 79</sup>.

Затлъстяването е основен рисков фактор както за неконтролирана хипертония, така и за обструктивна сънна апнея<sup>1, 11</sup>. Затлъстяването е и често характеристика на болните с някои сърдечно-съдови заболявания, вкл. и резистентна хипертония<sup>11</sup>. Възможните механизми на сърдечно-съдовите усложнения са нарушеният натриев баланс, повишената симпатikusова активност и активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система<sup>11</sup>.

## Генетични аспекти на хипертонията при обструктивна сънна апнея

Генетичните фактори на артериалната хипертония определят фенотипната ѝ изява до 30–40%. Фамилни и епидемиологични проучвания показаха, че комплексното взаимодействие между унаследяемите фактори и факторите на околната среда, като прием на натрий с храната, консумация на алкохол, стрес и телесно тегло, водят до експресия на хипертонията<sup>80, 81</sup>. Ограничени данни са налични за генетичните механизми на асоциацията между обструктивната сънна апнея и хипертонията. Наличието на генни полиморфизми, потенциращи хипертонията, могат да бъдат общи между пациентите с обструктивна сънна апнея и пациентите с есенциална хипертония. Проучвания на потенциалните гени до момента са проведени само при пациентите с обструктивна сънна апнея; тези проучвания обаче са малки, пациентите в тях не са добре фенотипизирани и повечето от резултатите не са потвърдени от други проучвания<sup>82</sup>.

## Сърдечно-съдови инциденти и органични увреждания при обструктивна сънна апнея

Тежката нелекувана обструктивна сънна апнея (над 30 апнеи/хипопнеи за час) е свързана с повишена честота на нефатални и фатални сърдечно-съдови инциденти и с повишена обща смъртност. Тази асоциация не е убедителна при пациентите

с умерена обструктивна сънна апнея. Обемът на висцералната мастна тъкан също допринася за сърдечно-съдовия риск дори след ажустирание за индекса на телесната маса и обиколката на талията. Независимо от усилията за контролиране на затлъстяването като променлива, има съмнение, че степента на висцералното затлъстяване има отношение към смъртността при обструктивна сънна апнея<sup>5, 83-85</sup>.

## Исхемична болест на сърцето

Публикуваните проспективни и кръстосани проучвания показват асоциация между обструктивната сънна апнея и коронарната болест на сърцето и има данни, че нелекуваната обструктивна сънна апнея може да повлияе неблагоприятно прогнозата на пациентите с коронарна болест. Интерпретацията на тези данни обаче е спорна, тъй като зависимостта между обструктивната сънна апнея и коронарната болест може да е свързана с възрастта и затлъстяването. В проучването Sleep Heart Health след ажустирание за множество рискови фактори обструктивната сънна апнея остава като сигнификантен предиктор на коронарните инциденти (миокарден инфаркт, ре-васкуларизация, коронарна смърт) при мъже до 70 години (ажустирано честотно отношение 1.10, 95% CI 1.00–1.21 за всяко повишение на инцидентите с 10 единици), но не и при по-възрастни мъже и жени на каквато и да е възраст<sup>9, 84</sup>.

## Сънна апнея и инсулт

В шведско популационно проучване (с 182 мъже на средна възраст) тежката обструктивна сънна апнея е асоциирана с много висок сърдечно-съдов риск, 14% повишение на риска за инсулт и 23% повишение на риска за миокарден инфаркт (36% комбиниран риск)<sup>86</sup>. Проспективни данни от по-голяма популация потвърждават, че при лица на средна възраст и при възрастни лица (5422 участници без анамнеза за инсулт в началото на проучването и нелекувана сънна апнея, проследени за среден период от 8.7 години), честотата на сърдечно-съдовите инциденти, включително инсулт, е сигнификантно асоциирана със сънни нарушения при мъжете<sup>10</sup>.

Проучването Sleep Heart Health Study с 6424 пациенти показва относителен риск за инсулт при 1.58 за пациентите с честота на апноичните инциденти над 10 за час в сравнение с пациентите без сънна апнея<sup>87</sup>. В друго проспективно популационно проучване пациентите с повече от 10 апноични инцидента в час имат повишен комби-

ниран риск за настъпване на инсулт и смърт – 1.97, за 3-годишен период, който се повишава до 3.3 при честота на инцидентите над 36 за час<sup>85</sup>. Ново проучване показва, че обструктивната сънна апнея повишава риска за инсулт, независимо от други сърдечно-съдови рискови фактори<sup>88</sup>.

## Застойна сърдечна недостатъчност

Нови проучвания показаха, че нелекуваната сънна апнея може да отключи левокамерна дисфункция, прогресия на болестта и повишение на смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност<sup>89</sup>. В проучването Sleep Heart Health Study обструктивната сънна апнея е свързана с повишение на относителния риск за развитие на сърдечна недостатъчност 2.38, независимо от други известни рискови фактори<sup>9</sup>. Тъй като повечето данни са получени от възрастни пациенти, ролята на обструктивната сънна апнея за развитието на сърдечна недостатъчност при по-млади пациенти не е известна.

## Увреждане на таргетните органи

Има силни доказателства за критичната роля на увреждането на таргетните органи за определянето на сърдечно-съдовия риск при лица с хипертония. Методите за оценката на органните увреждания са посочени подробно в препоръките за терапия на хипертонията на ESH/ESC<sup>12-14, 25, 26</sup>. Има данни, че обструктивната сънна апнея благоприятства развитието на свързаните с хипертонията органни увреждания.

## Кръвоносни съдове

Обструктивната сънна апнея и хипертонията са независимо асоциирани с повишена ригидност на големите артерии, която може да доведе до левокамерно ремоделиране. Пациентите с обструктивна сънна апнея имат повишена аортна ригидност в сравнение с контролите. Тези данни са получени предимно от кръстосани проучвания, поради което е необходимо да бъде изяснено дали повишената артериална ригидност при обструктивна сънна апнея е резултат от хипертонията, асоциирана с апнеята, или обратно – повишената артериална ригидност е причина за хипертонията. Намалена ендотел-зависима дилатация, повишена дебелина интимата медия и повишена аортна ригидност са добре известни ранни признаци на атеросклерозата, наблюдавани при обструктивна сънна апнея<sup>90</sup>.

## Сърце

В сравнение с лица с нормално артериално налягане без обструктивна сънна апнея левокамерният диаметър, дебелината на междукамерния септум, дебелината на задната левокамерна стена, индексът на левокамерната маса и разпространението на левокамерната хипертрофия са повишени в сходна степен при пациенти с обструктивна сънна апнея и нормално артериално налягане и при пациенти с хипертония без сънна апнея, със сигнификантно повишение при пациентите с обструктивна сънна апнея и хипертония<sup>91, 92</sup>.

Систолната и диастолната функция на дясната и лявата камера са увредени при пациентите с обструктивна сънна апнея с и без хипертония<sup>93</sup>. Обструктивната сънна апнея, независимо от затлъстяването и хипертонията, може да индуцира сърдечни промени, които са предразполагащи фактори за развитие на предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност<sup>92</sup>.

Сърдечно-съдовата болест, водеща до имплантация на пейсмейкър, е асоциирана с висока честота на недиагностицирана обструктивна сънна апнея<sup>94</sup>. След терапия се наблюдава сигнификантно подобрене на сърдечните симптоми и хемодинамичните параметри, а така също и на левокамерната и деснокамерната морфология и функция<sup>95-97</sup>.

## Екскреция на албумин с урината

Честотата на обструктивната сънна апнея при пациентите с хронична бъбречна болест е по-висока в сравнение с общата популация. Описана е зависимост между обструктивната сънна апнея и протеинурията, а така също и подобрене на протеинурията след терапия на апнеята. Няма обаче яснота по въпроса дали тази асоциация е независима от индекса на телесната маса и артериалното налягане. Зависимостта между протеинурията и обструктивната сънна апнея изисква допълнителни проучвания<sup>98, 99</sup>.

## Ретина

Функционалните промени в съдовете на ретината, настъпващи в резултат на обструктивната сънна апнея и артериалната хипертония, могат да увредят функцията на очния нерв, повишавайки чувствителността му към исхемичните инциденти. Някои очни заболявания могат да се развият в асоциация със сънната апнея, включително неартериална предна исхемична невропатия на зрителния нерв, папиларен едем в резултат на

повишено интракраниално налягане, невропатия на зрителния нерв с дефект на зрителното поле, която може да симулира глаукома. Съществуват противоречиви данни по въпроса дали съществува асоциация между обструктивната сънна апнея и глаукомата<sup>100, 101</sup>.

## Нарушения на дишането по време на сън при пациенти със сърдечно-съдова и мозъчно-съдова болест

### Застойна сърдечна недостатъчност

Нарушението на дишането по време на сън, което най-често е свързано със сърдечна недостатъчност, е централната сънна апнея<sup>102</sup>, но честотата на обструктивната сънна апнея при пациентите със застойна сърдечна недостатъчност е относително висока (между 10 и 25%), вероятно поради стесняване на горните дихателни пътища в резултат на натрупване на течности в супинирана позиция на врата<sup>103</sup>. Честотата на обструктивната сънна апнея при застойна сърдечна недостатъчност вероятно е повишена поради нарастващата честота на затлъстяването<sup>104</sup>. Нелекуваната сънна апнея е асоциирана с повишен риск за настъпване на смърт, независимо от останалите рискови фактори на пациентите със сърдечна недостатъчност<sup>105</sup>.

### Инсулт

Честотата на дихателните нарушения по време на сън е по-висока при пациенти с остър исхемичен инсулт или преходни исхемични атаки (50–70%) в сравнение с общата популация<sup>106, 107</sup>, тъй като инсултът може да благоприятства развитието на обструктивна сънна апнея, а сънната апнея е рисков фактор за развитие на инсулт. Това трябва да бъде взето предвид при диагностиката и терапията на пациенти с инсулт.

Централната сънна апнея и периодичните дихателни нарушения, като дишането на Чейн-Стоукс, могат да се наблюдават при 30–40% от пациентите с остър инсулт<sup>106-109</sup>, което показва състояние, асоциирано с новопоявата на инсулт. При прехода на острата фаза на инсулта към подостра сънната апнея показва тенденция към подобрене, но повече от 50% от пациентите продължават да имат повече от 10 инцидента на час 13 месеца след острия инцидент<sup>109-112</sup>.

Малко данни има за клиничната роля на обструктивната сънна апнея в острата фаза (първите няколко дни) на исхемичния инсулт. Ограничени данни има за асоциацията между тежестта на обструктивната сънна апнея и тежестта на инсулта<sup>108, 113</sup>. Имайки предвид еволюцията на инсулта, продължаваща седмици и месеци, сънните нарушения на дишането са асоциирани с продължителността на хоспитализацията<sup>113, 114</sup>, повишената смъртност<sup>115-117</sup> и лошата функционална прогноза<sup>113, 118</sup>.

Комбинация от поне пет обструктивни дихателни епизода за час по време на сън (апнея, хипопнея или събуждане поради дихателно усилие) и един от следните критерии:

**А.** Повишена сънливост през деня, за която няма друго обяснение

**Б.** Два или повече от следните симптоми, за които няма друго обяснение:

- Недостиг на въздух по време на сън
- Рекурентно събуждане от сън
- Невъзстановяващ сън
- Дневна умора
- Нарушена концентрация

**Табл. 2.** Дефиниция за синдрома на обструктивна сънна апнея на Американската академия по медицина на съня<sup>120</sup>

**А. Установяване на поне един от следните критерии:**

- 1) Пациентът се оплаква от повишена сънливост в будно състояние, заспиване през деня, невъзстановяващ сън, умора или безсъние;
- 2) Пациентът се събужда поради задържане на дишането или недостиг на въздух;
- 3) Партньорът на пациента съобщава за хъркане, задържане на дишането по време на сън.

**Б. Полисомнографски данни за:**

- 1) Пет или повече респираторни инцидента (апнея, хипопнея или събуждане поради дихателно усилие) за час по време на сън;
- 2) Данни за респираторно усилие по време на всички или на някои респираторни инциденти,

или

**В. Полисомнографски данни за:**

- 1) Повече от 15 респираторни инцидента (апнея, хипопнея или събуждане поради дихателно усилие) за час по време на сън;
- 2) Данни за респираторно усилие по време на всички или някои респираторни инциденти.

**Г. Нарушенията не могат да бъдат обяснени чрез други нарушения на съня или неврологични нарушения, медикаментозна терапия или злоупотреба с медикаменти.**

**Табл. 3.** Диагностични критерии за обструктивната сънна апнея на Международната класификация на сънните нарушения

## Диагностични аспекти

### Диагностика на обструктивната сънна апнея при пациенти с хипертония

Диагнозата на обструктивната сънна апнея се основава на комбинацията от симптоми, клинични признаци и нощен запис на съня и показателите на дихателната функция. Сънните нарушения на дишането са добре дефинирани в международните препоръки<sup>119</sup>. Честотата на инцидентите по време на сън се изразява чрез индекса на апнея/хипопнея (табл. 1).

В табл. 2 и 3 е представена дефиницията на обструктивната сънна апнея на Американската академия по медицина на съня<sup>120</sup> и диагностичните критерии по Международната класификация на сънните нарушения<sup>23</sup>. Симптомите на заболяването са представени в табл. 4.

### Анамнеза на пациента и въпросници

Структурирана схема на въпроси към пациента или използването на специфични въпросници може да е от полза за рутинното изследване на клиничните симптоми на обструктивната сънна апнея при пациенти с артериална хипертония<sup>121, 122</sup>. Чувствителността и специфичността на дневното изследване на обструктивната сънна апнея и повишената дневна сънливост е ниска<sup>123</sup>.

### Техническа апаратура за класификация и количествена оценка на сънните нарушения на дишането

Методите за диагностика на обструктивната сънна апнея включват полисомнография (апаратура от 1-во и 2-ро ниво), полиграфия (3-то ниво) и устройства с ограничени канали (ниво 4) (табл. 5).

### Диагностика на хипертонията при пациенти с обструктивна сънна апнея

Препоръките за терапия на хипертонията на ESH/ESC определят резистентната хипертония като състояние, при което адекватната терапия – промяна на начина на живот и медикаментозна терапия с поне 3 медикамента (включително диуретик, но не задължително минералкортикоиден рецепторен антагонист) в адекватни дози, не ус-



пвя да понижи систолното и диастолното артериално налягане до прицелните стойности<sup>12-14, 25, 26</sup>. Тази дефиниция е сходна с дефиницията на JNC VII<sup>27</sup>, която определя резистентната хипертония като „невъзможност за постигане на прицелните стойности на артериалното налягане при пациенти, които приемат три антихипертензивни медикамента в адекватни дози, включително диуретик“. В специализираните клиники по хипертония честотата на резистентната хипертония варира от 5

**1. Симптоми и клинични белези, свързани с обструктивната сънна апнея**

**През нощта**

- Доказани апноични епизоди
- Силно, често и интермитиращо хъркане
- Суха уста
- Жажда по време на сън
- Нощна диуреза
- Задух, диспнея
- Нарушение на съня
- Изпотяване, назална конгестия (предимно през нощта)
- Фамилна анамнеза за хъркане и сънна апнея

**През деня**

- Повишена сънливост през деня
- Дневна умора
- Нарушение на концентрацията
- Непоносимост към монотонността
- Сутрешна болка на гърлото
- Главоболие (предимно в сутрешните часове)

**2. Чести клинични белези**

- Мъжки пол
- Жени след менопаузата
- Наднормено тегло, предимно централно затлъстяване (асоциация между анамнезата за затлъстяване и хъркане/апнея/безсъние)
- Анамнеза за сърдечно-съдова болест (исхемична болест на сърцето, инсулт и сърдечна недостатъчност, вероятност за обструктивна сънна апнея 30 до 50%)
- Анатомични нарушения на горните дихателни пътища (увеличени тонзили и увула, макроглия)
- Ретрогнатия

**3. Обективни белези при пациенти със сърдечно-съдов/метаболически риск и хипертония**

- Рефрактерна хипертония (вероятност за обструктивна сънна апнея от 50% до повече от 80%)
- Липса на понижение на артериалното налягане през нощта
- Левокамерна хипертрофия
- Генерализирана атеросклеротична болест
- Холтер ЕКГ (нощна брадикардия/тахикардия, синоатриален и атриовентрикуларен блок по време на сън, предсърдно мъждене, пароксизмално нощно предсърдно мъждене)
- Метаболитно заболяване, като захарен диабет

**Табл. 4.** Клинични симптоми и обективни признаци, посочващи с висока вероятност наличие на синдром на обструктивна сънна апнея

Ниво 1	<b>Лабораторна полисомнография</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Полисомнография, включително електроенцефалограма, електромиограма, електрокардиограма и изследване на сърдечната честота, дихателния поток, респираторните усилия и кислородната сатурация</li> <li>■ Включване на изследване на допълнителни параметри (напр. артериално налягане, езофагеално налягане, транскутанен CO<sub>2</sub>)</li> <li>■ Непрекъснато лабораторно проследяване по време на сън</li> </ul>
Ниво 2	<b>Полисомнография в болница или къщи</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Полисомнография, включително електроенцефалограма, електромиограма, електрокардиограма и изследване на сърдечната честота, дихателния поток, респираторните усилия и кислородната сатурация</li> </ul>
Ниво 3	<b>Полиграфия</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Минимум четири канала, включващи вентилацията (минимум два канала за детекция на респираторните движения или респираторните усилия и дихателния поток, сърдечната честота или електрокардиография и кислородна сатурация)</li> </ul>
Ниво 4	<b>Едно- или двуканално мониториране</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Един или два канала, типично включващи кислородна сатурация и дихателен поток</li> </ul>

**Табл. 5.** Диагностични инструменти за оценка на синдрома на обструктивна сънна апнея

до 18% от хипертензивната популация. Пациентите с резистентна хипертония са с повишен риск за развитие на инсулт, бъбречна недостатъчност и сърдечно-съдови инциденти в сравнение с пациентите, при които медикаментозната терапия контролира артериалното налягане.

Няколко проучвания изследват ролята на обструктивната сънна апнея за развитието и/или персистенцията на резистентната хипертония. Резистентната хипертония при пациенти с обструктивна сънна апнея основно е систолна и е относително по-изразена през нощта<sup>124-126</sup>. Тъй като нощното систолно налягане е предиктор на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност с по-голяма точност от дневното систолно налягане, нощното повишение на систолното налягане, дължащо се на сънната апнея, може да има особено неблагоприятен ефект при пациенти с резистентна хипертония.

Изследването на пациенти с обструктивна сънна апнея и резистентна хипертония трябва да се фокусира върху откриването на етиологичните фактори и изключването на други причини за вторична (резистентна) хипертония. Диагнозата „обструктивна сънна апнея“ трябва да се има предвид при пациенти с клинични и биохимични данни за свръхсекреция на катехоламини, при които не може да бъде открит катехоламин-продуциращ тумор. Диагностиката на всеки пациент трябва да бъде направлявана от симптоматиката. Резистентната хипертония трябва да бъде отиференцирана от псевдо-резистентната хипертония – хипертония на бялата престилка, изолирана офисна хипертония (повишение на артериалното налягане в лекарския кабинет, но нормално налягане в обичайната среда на пациента).

Неспособността за правилно поставяне на маншета на пациенти с обструктивна апнея с по-дебели ръце също може да доведе до сериозно надценяване на стойността на артериалното налягане и поставяне на фалшива диагноза „резистентна хипертония“. Необходимо е амбулаторно проследяване на артериалното налягане, за да бъде потвърдена хипертония на бялата престилка, а така също и за детайлна оценка на дневното и нощното артериално налягане; амбулаторното проследяване на налягането подобрява предикцията на сърдечно-съдовия риск при пациентите с хипертония и трябва да бъде проведено при всеки пациент с обструктивна сънна апнея, особено при резистентност към медикаментозна терапия.

Marrone et al.<sup>127</sup> изследват нощното артериално налягане чрез амбулаторно проследяване на интервали от 5, 10, 15, 20 и 30 минути. По-голям брой неточни измервания на нощното артериално налягане са получени при пациенти с обструктивна сънна апнея в сравнение с контролите. Авторите заключават, че пациентите с обструктивна сънна апнея се нуждаят от по-често измерване на артериалното налягане, за да се получат достоверни резултати за нощното налягане.

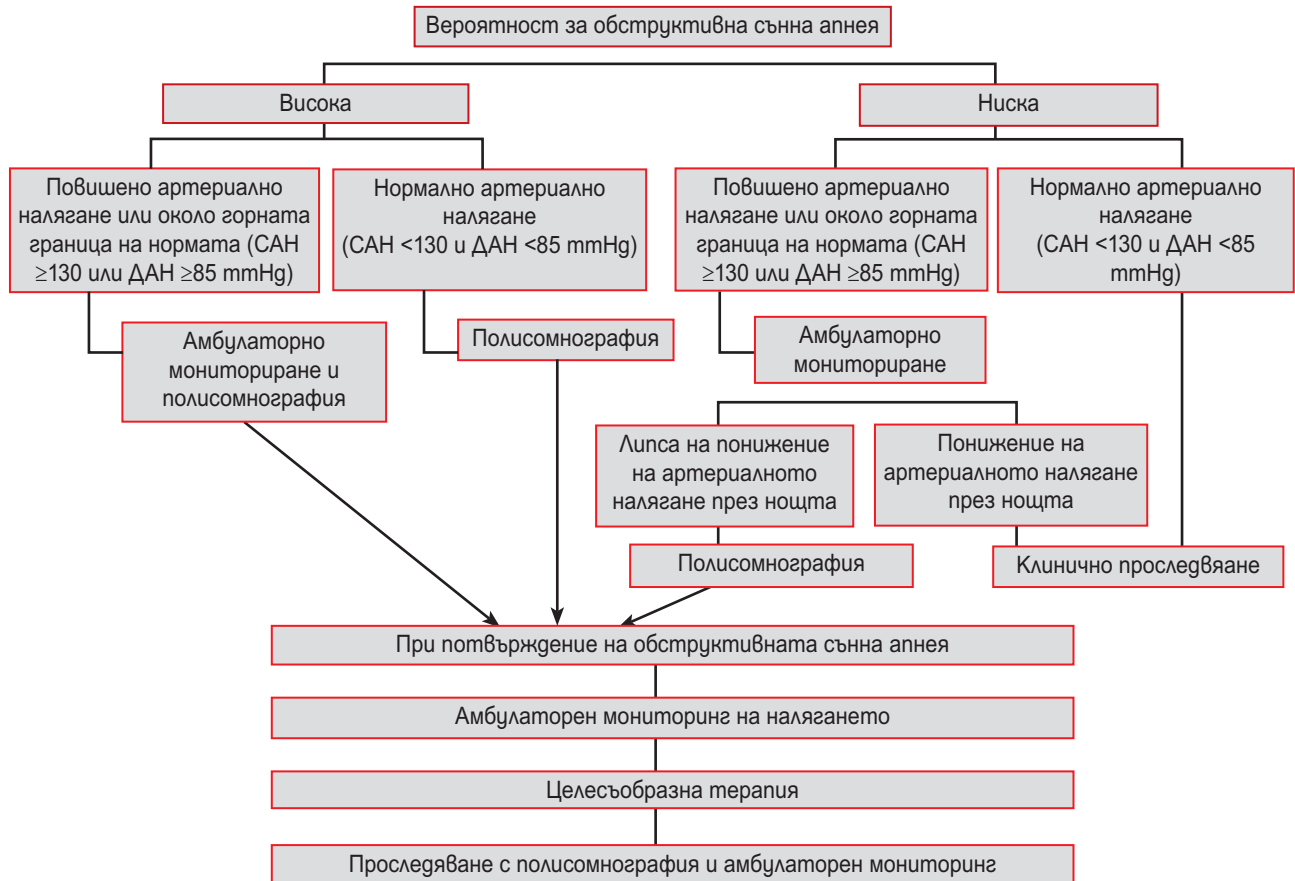
При пациентите с обструктивна сънна апнея тежестта на хипертонията може не само да бъде надценена в случаите на хипертония на бялата престилка, но и да бъде подценена при оценка на налягането само чрез измервания в лекарския кабинет<sup>128</sup>, тъй като артериалното налягане може да бъде нормално в кабинета, но повишено извън него, особено през нощта (т.нар. „маскирана хипертония“). Наличието на хипертония на бялата престилка и на маскирана хипертония изисква амбулаторно проследяване на налягането като рутинна

процедура при пациентите с обструктивна сънна апнея – чрез 24-часово амбулаторно мониториране на налягането или, в някои случаи, чрез измерване на налягането в дома на пациента<sup>129</sup>. Измерването на налягането в домашни условия все още не е проучено по отношение на количественото определяне на артериалното налягане при пациенти с обструктивна сънна апнея<sup>129, 130</sup>. Амбулаторното проследяване на налягането е предпочитан подход пред домашното измерване, поради възможността за получаване на детайлна информация за артериалното налягане през нощта, когато настъпват епизодите на сънна апнея.

Индикациите за амбулаторно измерване на артериалното налягане при пациенти с обструктивна сънна апнея със суспектна хипертония са представени на фиг. 1.

Липсват популационни проучвания за връзката между резистентна хипертония и обструктивна сънна апнея, но редица клинично-базирани изследвания показват значима връзка между резистентна хипертония и обструктивна сънна апнея<sup>64, 65, 125, 131, 132</sup>. Резистентната хипертония и обструктивната сънна апнея имат някои общи модифицируеми рискови фактори, включително напреднала възраст и затлъстяване<sup>6, 11, 133</sup>. В изследване на Logan et al. разпространението на обструктивната сънна апнея, определено като АН1  $\geq 10$ , е 65% при жени и 95% при мъжете в група от 41 пациенти с резистентна хипертония<sup>125</sup>. Същата група изследователи впоследствие показаха, че лечението с СРАР подобрява контрола на артериалното налягане<sup>126</sup>. И в двете проучвания е използван 24-часов амбулаторен мониторинг на артериалното налягане.

В анализ на Gonçaves et al. обструктивната сънна апнея присъства в 71% от случаите и в 38% от контролите<sup>134</sup>. В тази серия с помощта на регресионен модел е установено, че обструктивната сънна апнея е независимо свързана с резистентната хипертония (OR 4.8, 95% CI, 2.0–11.7). В проучване на Gus et al. рискът за обструктивна сънна апнея, оценен чрез Berlin Questionnaire, значимо се увеличава при пациентите с резистентна хипертония в сравнение с тези с хипертония и адекватен медикаментозен контрол<sup>135</sup>. В подобно изследване на Calhoun et al. 63% от пациентите с резистентна хипертония са с висок риск за обструктивна сънна апнея<sup>64</sup>. Асоциацията на обструктивната сънна апнея с резистентната хипертония е потвърдена от Pratt-Ubunata et al., който показва, че обструктивната сънна апнея, диагностицирана чрез полисомнография, е установена при 85% от пациентите с резистентна хипертония<sup>65</sup>.



Фиг. 1. Диагностичен алгоритъм за пациенти с хипертония, асоциирана с обструктивна сънна апнея

В клинично проучване на 125 последователни пациенти (възраст  $52 \pm 10$  години, 43% мъже, САН  $176 \pm 31$  mmHg и ДАН  $107 \pm 19$  mmHg), обструктивната сънна апнея (АИ  $>15$  събития за час) е най-често срещано състояние, свързано с резистентна хипертония (64.0%), следвана от първичен алдостеронизъм (5.6%), стеноза на бъбречната артерия (2.4%), бъбречни паренхимни заболявания (1.6%), прием на орални контрацептиви (1.6%) и болести на щитовидната жлеза (0.8%)<sup>132</sup>. Макар че тези проучвания се основават на серии от случаи и клинично-базирани кохорти, които биха могли да имат по-висока честота на резистентна хипертония и обструктивна сънна апнея, те показват силна връзка между двете заболявания.

### Терапия на обструктивната сънна апнея при болни с хипертония

#### Промени в начина на живот

Промените в начина на живот трябва да се смятат за интегрална част от комплексната терапия на всички пациенти с обструктивна сънна

апнея, включително и с хипертония, тъй като затлъстяването и заседналият начин на живот са много чести при тези пациенти. Леката сънна апнея може да се повлияе дори само от промяната в начина на живот. Пациентите с лека сънна апнея трябва да бъдат посъветвани да избягват да спят в супинация, тъй като полисомнографските данни показват, че епизодите на сънна апнея възникват при тази позиция на тялото.

#### Затлъстяване и редукция на телесното тегло

Асоциацията между наднорменото тегло (затлъстяването) и обструктивната сънна апнея е известна отдавна, но не е ясно дали понижението на телесното тегло може да подобри сънната апнея и да доведе до понижение на артериалното налягане. Няма големи контролирани проучвания, които да изследват ефектите на редукцията на телесното тегло върху обструктивната апнея. Само малки проучвания на редукцията на телесно тегло чрез диетични<sup>136</sup>, хирургични<sup>137</sup> и медикаментозни подходи<sup>138</sup> показват, че понижението на телесното тегло води до сигнификантно понижение на редукационни индекси на тежестта на обструктивната сънна

апнея. В едно обсервационно проучване понижението на телесното тегло с 10% води до понижение на индекса апнея/хипопнея с 26% (95% CI 18–34%)<sup>135</sup>. Информация за промените в артериалното налягане е предоставена само от няколко малки обсервационни проучвания и дори изразеното понижение на телесното тегло и свързаната с това редукция на епизодите на сънна апнея води до непропорционално ниска до умерена, понякога несигнификантна редукция на артериалното налягане<sup>138, 139</sup>.

Все още не е известно защо хипертонията при хора със затлъстяване и обструктивна сънна апнея е пропорционално резистентна по отношение на редукцията на телесното тегло, независимо от изразените ефекти върху тежестта на обструктивната сънна апнея. Възможно обяснение за това е, че хипертонията и обструктивната сънна апнея споделят общи характеристики поне при една подгрупа от пациентите със сънни нарушения на дишането. Допълнителен фактор може да бъде методът за измерване на артериалното налягане. Други фактори, които може да повлияват ефекта на редукцията на телесното тегло и на тежестта на сънната апнея върху артериалното налягане, включват давност на хипертонията и наличие на увреждания на терминалните органи, тъй като структурните промени в сърдечно-съдовата система при пациентите с дългосрочна хипертония могат да доведат до понижение на чувствителността на регулаторните механизми към медикаментозната терапия.

## Алкохол

Приемът на алкохол повишава честотата и продължителността на апноичните епизоди, поради понижението на тонуса на мускулите на горните дихателни пътища и депресията на възбудните пътища. Известно е, че консумацията на умерени и високи дози алкохол може да доведе до повишение на артериалното налягане както при хора с хипертония, така и при хора с нормално артериално налягане. Смята се, че понижението на консумацията на алкохол може да доведе до понижението на тежестта на сънната апнея и на нейните ефекти върху артериалното налягане.

## Физически упражнения

Съществува хипотеза, че физическите упражнения могат да повлияят благоприятно обструктивната сънна апнея, но има малко данни от проучвания по този въпрос. Индиректни данни за зависимостта между физическите упражнения и об-

структивната сънна апнея представя проучването Wisconsin sleep cohort study, което показва, че липсата на физическа активност е свързана с повишена тежест на сънните нарушения на дишането дори след ажустирание за индекса на телесната маса<sup>140</sup>.

Смята се, че специфични програми с физически упражнения, повлияващи дишането на мускулите на горните дихателни пътища, могат да имат благоприятен ефект, но все още няма данни в подкрепа на ефективността на този подход. Въпреки това регулярната аеробна активност е асоциирана с понижението на артериалното налягане при пациенти с хипертония.

## Избор на антихипертензивни медикаменти при пациенти с хипертония и обструктивна сънна апнея

Изборът на антихипертензивни медикаменти при пациенти с хипертония и обструктивна сънна апнея е от съществено значение за ефективността на терапията. Ефективността на антихипертензивните медикаменти при пациенти с обструктивна сънна апнея не е еднаква. Съществуват малко проучвания с паралелен или кръстосан дизайн, които сравняват различни медикаменти. Статистическата мощност на тези проучвания е много ниска, поради малкия размер на популациите им. Въпреки вероятната асоциация между понижението на артериалното налягане и тежестта на сънната апнея, тази редукция може да се дължи и на ефекти на самия медикамент<sup>141</sup>. Освен това ефектите на дългосрочната терапия с някои антихипертензивни медикаменти върху тежестта на обструктивната сънна апнея никога не са били проучвани в клинични проучвания. Към настоящия момент няма дефинитивни данни за кой антихипертензивен медикамент да превъзхожда останалите по ефективност при обструктивна сънна апнея<sup>61</sup>. Необходими са допълнителни клинични проучвания, които да открият най-ефективните антихипертензивни медикаменти за постигане на адекватен контрол на артериалното налягане при пациенти с обструктивна сънна апнея и хипертония.

## Лечение със CPAP при пациенти с обструктивна сънна апнея и хипертония

Много проучвания са изследвали ефекта на активната терапия на обструктивната сънна апнея върху нивото на артериалното налягане при хора с нормално налягане и хипертония; резултатите

са спорни. В тези проучвания са използвани различни методи – от краткосрочни плацебо-контролирани протоколи до дългосрочни наблюдационни проучвания. Независимо от различните методологии, тези проучвания съобщават, че поддържането на позитивно налягане в дихателните пътища при обструктивна сънна апнея води до понижение на артериалното налягане, най-изразено при регулярна терапия при пациентите с тежка обструктивна апнея и хипертония. Повлиява се благоприятно и систолното, и диастолното артериално налягане по време на сън и при будно състояние.

Дневната сънливост като фактор, асоцииран с обструктивната сънна апнея и хипертонията, е известна отдавна<sup>142, 143</sup>. Въпросът дали лечението със CPAP подобрява контрола на артериалното налягане, все още се дискутира, но проучване на Barbe et al.<sup>144</sup> показва сигнификантно подобрене на артериалното налягане при дългосрочната терапия със CPAP<sup>145</sup>. Vazzano et al.<sup>16</sup> правят мета-анализ на 16 рандомизирани клинични проучвания, публикувани между 1980 и 2006 г., включващи общо 818 пациенти, и съобщават за промени в артериалното налягане по време на интервенцията. Средната промяна на систолното артериално налягане при пациентите, при които се прилага CPAP, е -2.46 mmHg, средната промяна в диастолното налягане е -1.83 mmHg, а средната промяна на средното артериално налягане е -2.22 mmHg в сравнение с контроли<sup>17</sup>. Alajmi et al.<sup>17</sup> провеждат анализ на публикуваната литература до юли 2006 г. и откриват 10 рандомизирани проучвания, които имат и валидирана контролна група и предоставят данни за систолното и диастолното артериално налягане преди и след проведената терапия. Анализът включва данни от 587 пациенти. Терапията със CPAP води до понижение на систолното налягане с 1.38 mmHg и на диастолното налягане с 1.53 mmHg в сравнение с контролите. Друг анализ<sup>18</sup> включва рандомизирани контролирани проучвания, публикувани в периода 2000–2006 г. Включващи критерии на анализа са терапия с продължителност поне четири седмици и 14-часово амбулаторно проследяване на артериалното налягане преди и след терапия със CPAP. В анализа са включени седем проучвания с 471 пациенти. Терапията понижава 24-часовото систолно налягане с 0.95 mmHg, 24-часовото диастолно налягане с 1.78 mmHg, а 24-часовото средно артериално налягане с 1.25 mmHg. В анализ на Naentjens et al.<sup>19</sup> са включени само проучвания, които използват 24-часово амбулаторно измерване на налягането – 12 рандомизирани плацебо-контролирани проучвания с 572

пациенти. Терапията със CPAP понижава 24-часовото систолно налягане с 1.64 mmHg и 24-часовото диастолно налягане с 1.48 mmHg. В друг анализ е наблюдавана по-изразена редукция на 24-часовото средно артериално налягане при терапия на пациенти с по-тежка обструктивна сънна апнея и при пациентите с по-висока съпричастност към терапията.

## Терапия на обструктивната сънна апнея при пациенти със сърдечно-съдова болест

### Застойна сърдечна недостатъчност

Налични са ограничени данни по въпроса дали терапията на обструктивната сънна апнея подобрява смъртността при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. Данните показват повишена смъртност при пациентите с нелекувана сънна апнея и застойна сърдечна недостатъчност. Всички данни потвърждават, че терапията на обструктивната сънна апнея понижава смъртността<sup>146</sup>.

Няма консенсус по отношение на терапията на централната сънна апнея. Необходими са проучвания, изследващи сърдечно-съдовия изход, за определяне на терапевтичните стратегии при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и обструктивна или централна сънна апнея.

### Инсулт

Няколко проучвания показват, че терапията със CPAP има благоприятен ефект при пациенти с инсулт и обструктивна сънна апнея<sup>147–151</sup>. Въпреки това, приемането на тази терапия е основният проблем при тези пациенти. Предходни проучвания показват, че само около 50% от пациентите могат да понесат тази терапия след инсулт, а само 15% поддържат терапията до края на 6-годишното проследяване<sup>110</sup>.

Много малко данни има за терапията със CPAP по време на остър инсулт, но тази терапия може да бъде взета в съображение при всеки индивидуален случай, основно при пациенти с лек до умерен неврологичен дефицит, умерена до тежка обструктивна сънна апнея и висок сърдечно-съдов рисков профил.

При пациенти с централна апнея или централно периодично дишане кислородната терапия може да има благоприятен ефект. Ефектът на терапията със CPAP при пациентите с инсулт и централна апнея или периодично дишане не е установен.

## Заклучения и препоръки

Артериалната хипертония е най-честото сърдечно-съдово заболяване сред възрастното население и с голямо значение за сърдечно-съдовата болестност и смъртност. В част от случаите се установява резистентна хипертония, въпреки промените в начина на живот и приложението на три и повече от три антихипертензивни медикаменти от различни класове. Обструктивната сънна апнея е регистрирана при 2 до 4% от възрастното население и е често срещан модифицируем рисков фактор за резистентна хипертония. Тя може да допринесе за резистентна хипертония чрез хипералдостеронизъм, затлъстяване, повишена симпатикусова активност, увеличени нива на ендотелин или индуцирана от хипоксията вазоконстрикция. Лечението на обструктивната сънна апнея със CPAP може да подобри контрола на артериалното налягане и да намали сърдечно-съдовия риск. Пациентите с резистентна хипертония трябва да бъдат скринирани за обструктивна сънна апнея.

Необходими са повече данни от лонгитудинални проучвания за ефекта на обструктивната сънна апнея върху сърдечно-съдовия риск, за каузалната зависимост между обструктивната сънна апнея и артериалната хипертония или захарния диабет, за ефектите на терапията на обструктивната

апнея върху понижението на артериалното налягане и за редуцията на сърдечно-съдовия риск на пациентите. Освен това трябва да бъдат проучени и допълнителни въпроси, като съпричастността на пациентите към терапията и зависимостта между обструктивната сънна апнея и нивото на артериалното налягане, измерено чрез амбулаторни или домашни методи. Рядкото приложение на тези методи за измерване на артериалното налягане вероятно е причина за все още непотвърдената каузална зависимост между обструктивната сънна апнея и хипертонията.

По отношение на терапията на обструктивната сънна апнея са налични малък брой рандомизирани контролирани проучвания с ограничен брой пациенти, поради което са необходими повече и по-големи проспективни рандомизирани проучвания. Няма проучване с достатъчен размер, което да разглежда важния въпрос дали терапията на обструктивната сънна апнея има благоприятен ефект върху сърдечно-съдовия изход. Въпреки това няма съмнение относно сложната зависимост между обструктивната сънна апнея, хипертонията и сърдечно-съдовия риск. Наличните данни са достатъчни за препоръчване на повишено внимание към откриването и терапията на хипертонията, асоциирана с обструктивната сънна апнея. Затруднената диагностика на обструктивната сънна апнея ограничава и ефективността на стратегиите за редуция на сърдечно-съдовите инциденти на пациентите с обструктивна сънна апнея и хипертония.

## Книгопис

1. Epstein, L. J., D. Kristo, P. J. Strollo et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009;5(3),263-276.
2. Young, T., M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, S. Badr. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(17),1230-1235.
3. Young, T., P. E. Peppard, D. J. Gottlieb. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165 (9),1217-1239.
4. Duran, J., S. Esnaola, R. Rubio, A. Iztueta. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 1),685-689.
5. Young, T., L. Finn, P. E. Peppard et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8),1071-1078.
6. Somers, V. K., D. P. White, R. Amin et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(8),686-717.
7. Young, T., L. Evans, L. Finn, M. Palta. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;Nº20(9),705-706.
8. Young, T., E. Shahar, F. J. Nieto et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Archives of Internal Medicine*. 2002; Nº162(8),893-900.
9. Gottlieb, D. J., G. Yenokyan, A. B. Newman et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010; Nº122(4),352-360.
10. Redline, S., G. Yenokyan, D. J. Gottlieb et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; Nº182(2), 269-277.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.