ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук Литвин А.Ю.

Москва 2022

Содержание:

Введение 4

Глава 1. Обзор литературы **10**

1.1 Критерий приверженности к СИПАП-терапии 10

1.2 Факторы, влияющие на приверженность к СИПАП-терапии 15

1.3 Стратегии по улучшению приверженности к СИПАП-терапии 19

1.4 СИПАП-терапия и сердечно-сосудистые заболевания 22

1.5 СИПАП-терапия у пациентов СОАС и фибрилляцией предсердий 24

1.6 СИПАП-терапия у пациентов СОАС и ночными брадиаритмиями 30

1.7 Заключение 33

Глава 2. Материалы и методы исследования **35**

2.1 Дизайн исследования 35

2.2 Характеристика пациентов, включенных в основную группу длительной СИПАП-терапии 39

2.3 Опросные шкалы 41

2.3.1 Шкала сонливости Эпфорта 41

2.3.2 Шкала депрессии Бека 41

2.3.3 Опросник качества сна (Питтсбургский) 41

2.3.4 Опросник Мориски-Грина 42

2.3.5 Шкала симптомов EHRA 42

2.4 Инструментальные методы исследования 43

2.4.1 Измерение артериального давления 43

2.4.2 Холтеровское мониторирование ЭКГ 43

2.4.3 СИПАП-терапия 43

2.5 Статистическая обработка данных 44

ГЛАВА 3. Результаты исследования **46**

3.1Характеристика больных, отказавшихся от длительной СИПАП-терапии 46

3.2 Характеристика пациентов, находящихся на длительной СИПАП-терапии 48
3.3 Сравнительная оценка групп в зависимости от приверженности к СИПАП-терапии 50
3.4 Коморбидность и приверженность к СИПАП-терапии 54
3.5 Предикторы низкой приверженности к СИПАП-терапии 58
3.6 Оценка приверженности и эффективности длительной СИПАП-терапии у пациентов с ночными брадиаритмиями и СОАС 59
3.7 Оценка приверженности и эффективности длительной СИПАП-терапии у пациентов с ФП и СОАС 63
3.8 Сравнение приверженности к медикаментозной терапии по опроснику Мориски-Грина и приверженности к СИПАП-терапии 69
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов 73
Заключение 86
Выводы 87
Практические рекомендации 88
Приложения к диссертации 89
Список сокращений 98
Список литературы 99

Введение

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), ишемической болезни сердца (ИБС). Учитывая существенные осложнения СОАС, а также увеличение смертности от всех причин, наблюдаемых у пациентов с тяжелыми формами, потребность в эффективном лечении имеет первостепенное значение [1].

Терапия постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (СИПАП-терапия), метод лечения первой линии у пациентов с СОАС. СИПАП-терапия показала высокую эффективность в отношении устранения дыхательных событий во время сна: снижения индекса апноэ-гипопноэ сна (ИАГ), нормализации уровня кислорода крови, уменьшения корковых возбуждений, связанных с остановками дыхания [2]. При длительном использовании СИПАП-терапия уменьшает дневную сонливость и улучшает качество жизни, а также когнитивный дефицит, депрессивные симптомы и риск будущих сердечно-сосудистый событий у пациентов с СОАС [3, 4, 5].

Однако до настоящего времени существенным ограничением СИПАП-терапии является приверженность к ней [6]. После первого описания Sullivan CE в 1981 году об эффективности СИПАП-терапии у взрослых пациентов [7], последующие исследования столкнулись со сложной проблемой приверженности к данной терапии [8, 9]. Сообщается, что приверженность к СИПАП-терапии колеблется от 29% до 85% по данным различных исследований[10, 11, 6]. Частота первичного отказа от СИПАП-терапии варьирует от 8 до 15% пациентов, а около 50% больных не продолжают лечение в течение первого года [12, 13]. Несмотря на усовершенствование СИПАП-аппаратов, внедрение различных схем для

улучшения комплаентности пациентов, проблема приверженности остается достаточно значимой по настоящее время. Особенно это актуально в отношении изучения вопросов долгосрочной приверженности к СИПАП-терапии, малоизученной в литературе.

У больных СОАС часто диагностируют нарушения ритма и проводимости сердца. Респираторные паузы во время сна могут сопровождаться длительными асистолиями за счет синоатриальной и/или атриовентрикулярной блокад высоких градаций. На основании проведенных исследований в лаборатории сна НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова [14] и литературных данных [15], была показана высокая эффективность СИПАП-терапии в устранении ночных брадиаритмий у пациентов с СОАС при коротком периоде наблюдения. Что касается связи с тахиаритмиями, установлено, что СОАС ухудшает результаты антиаритмического лечения фибрилляции предсердий (ФП). По данным исследований сообщается, что проведение СИПАП-терапии у больных с умеренной и тяжелой степенями СОАС позволяет двукратно повысить эффективность антиаритмической терапии (ААТ), направленной на профилактику пароксизмов ФП [16]. Принимая во внимание сильную патогенетическую связь СОАС и нарушений ритма и проводимости, актуальным представляется изучение вопроса приверженности и эффективности СИПАП-терапии в длительной перспективе у данной категории больных.

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопряженных с СОАС наибольшую часть составляют пациенты с АГ, и связь с ними убедительно доказана и документирована [17]. СИПАП терапия приводит к улучшению контроля артериального давления (АД), доказан эффект в отношении снижения ночного и утреннего АД, а также риска возникновения инсульта и инфаркта миокарда. Однако наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворенной приверженности данному виду лечения являются пациенты СОАС и ССЗ, особенно с гипертонией, протекающей малосимптомно или бессимптомно. Дополнительная сложность заключается в том, что больные с АГ имеют низкую комплаентность к антигипертензивной терапии (АГТ), что напрямую

ограничивает эффективность лечения [18]. Одним из главных условий повышения приверженности к данной терапии, является участие и желание самого пациента в лечебном процессе. В свете этих соображений мы решили проанализировать приверженность к СИПАП-терапии и медикаментозному лечению АГ у данной когорты пациентов в реальных клинических условиях.

По данным последних крупных рандомизированных исследований по оценке влияния СИПАП-терапии на прогноз у пациентов с СОАС остро стоит вопрос контроля приверженности к терапии и разработки алгоритмов по ее увеличению. Принимая во внимание, снижение приверженности в течение года от начала лечения, необходимым является выявление предикторов низкой приверженности СИПАП-терапии в долгосрочной перспективе.

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 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 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 ААТ улучшает клиническую переносимость аритмии в отдаленном периоде.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в научную и практическую работу лаборатории сна отдела гипертонии и лечения в амбулаторных условиях при научно-диспансерном отделе 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 России08декабря 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 России. Материалы работы были представлены на отечественных и международных конгрессах.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 195 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Общий объем работы изложен на 121 странице машинописного текста, диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 4 рисунками.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно 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 России, и в зарубежном журнале.

Глава1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Критерий приверженности к СИПАП-терапии

СИПАП-терапия имеет высокую эффективность в отношении устранения дыхательных расстройств во время сна. Благоприятные эффекты СИПАП-терапии во многом ограничены неоптимальным уровнем приверженности к данному виду лечения. Недостаточное использование терапии СИПАП снижает общую эффективность лечения, оставляя многих пациентов с СОАС в группе повышенного риска развития сопутствующих ССЗ, нарушения когнитивных функции и качества жизни [2]. Определение оптимального уровня приверженности к СИПАП-терапии, который позволяет достичь необходимый терапевтический ответ, имеет важное значения для успешного лечения СОАС.

В ранних наблюдениях оценка приверженности проводилась по данным самоотчетов пациентов, включая дневники и вербальные воспоминания [8]. Согласно субъективной отчетности, пациенты переоценивают свою приверженность на 1 час/ночь, по сравнению с объективными показателями прибора. С развитием технологических достижений в индустрии аппаратов СИПАП с помощью чтения внутренней карты памяти появилась возможность для точной оценки приверженности пациента к терапии. В настоящее время созданы устройства [8], которые измеряют все параметры эффективности терапии в течение длительного периода наблюдения, данные о приверженности СИПАП-терапии, могут передаваться врачу различными средствами, включая модем, карту памяти или веб-портал, в зависимости от производителя. Тот факт, что устройства СИПАП объективно записывают данные об использовании, дает уникальную возможность контролировать соблюдение режима лечения.

Изначально предполагалось, что пациенты будут пользоваться СИПАП-терапией на протяжении всей продолжительности сна. Тем не менее, нет конкретных рекомендаций в отношении требуемой продолжительности сна с СИПАП-прибором. Первоначальные работы [8-15] в совокупности установили,

что среднее использование СИПАП-терапии составляло 4,7 часа/ночь у взрослых пациентов с СОАС, однако данный показатель слабо коррелирует с ИАГ. Хотя авторы этих исследований не предполагали, что это было адекватное время использования СИПАП-терапии, тем не менее, в дальнейшем это послужило поводом для определения приверженности к СИПАП-терапии, как времени использования СИПАП-аппарата минимум 4 часа за ночь, минимум 70% ночей [19]. Данный критерий устанавливался в качестве клинического и эмпирического минимума приверженности к СИПАП-терапии. Кроме того, пороговый уровень для ежедневного применения СИПАП-терапии может зависеть от используемого критерия исхода и может значительно различаться [20].

Вопрос о том, какой критерий СИПАП-терапии дает оптимальные результаты и определяет приверженность, неоднократно обсуждался в научном обществе. В работе Stradling JR в 2000 г. и его коллег продемонстрирована линейная зависимость между показателями сонливости (по шкале Эпфорт), качеством жизни и длительностью применения СИПАП-терапии. При этом наилучший результат был достигнут при использовании прибора не менее 5 часов в сутки [21]. Аналогичным образом, Antic NA и его коллеги выявили, «дозозависимый» эффект в снижении сонливости у большей части пациентов при более длительном ночном применении терапии СИПАП. Когнитивные показатели памяти были в 8 раз выше при использовании СИПАП – терапии более 6 часов [3].

Результаты многоцентрового исследования продемонстрировали четкую взаимосвязь между продолжительностью ночного использования СИПАП-терапии и соответствующего клинического исхода. Отмечено, что при тяжелом апноэ сна (среднее значение ИАГ 64,1 ± 29,1 события/ч) и выраженной дневной сонливости (шкала Эпфорт>10 баллов) у большинства пациентов нормализация дневной сонливости достигается при использовании СИПАП-терапии более 4 часов за ночь. При том, доля данных больных растет с увеличением времени сна с прибором от 41,2% (0-2 ч/ночь) до 92,9% (7 ч/ночь). Похожий результат был получен и в отношении объективной дневной сонливости, где лучший

клинический эффект (по шкале Multiple Sleep Latency Test) ≥ 7,5 минут) достигается при использовании СИПАП - терапии не менее 6 ч/ночь. Уровень нормального функционального состояния, измеренный по результатам опросника сна (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire- FOSQ), был достигнут при 7,5 часах ночного использования. Однако в данном исследовании примечательно то, что была определенная доля пациентов (41% и 33% для ESS и FOSQ), которая нормализует показатели сонливости и функционального состояния при использовании СИПАП-терапии менее чем 2 часа в сутки. Более того, даже среди тех, кто использовал СИПАП - терапию более 7 часов в сутки, были пациенты с остаточной сонливостью [22]. Основания для таких несоответствий между использованием СИПАП-терапии и достижением нормальных уровней сонливости и функционального статуса на обоих концах спектра приверженности еще предстоит объяснить. Ученые предположили, что фактическая потребность в СИПАП-терапии с точки зрения устранения сонливости, вероятно, будет определяться индивидуально.

В отношении ССЗ существуют доказательства, которые предполагают наличие прямой взаимосвязи между часами использования СИПАП-аппарата и терапевтическим ответом. В исследовании RICCADSA сообщается, что использование СИПАП-терапии более 4 часов за ночь приводит к статистически значимому снижению кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,10–0,86; *p=0,026*) [23]. Данные крупного исследования SAVE продемонстрировали отсутствие влияния СИПАП-терапии на конечные сердечно-сосудистые точки. Однако среднее время использования СИПАП-терапии у пациентов составляло 3,3 ч/ночь, что не соответствует минимальному требованию лечения. В то же время отмечено снижение риска церебральных осложнений у больных, которые соблюдали общепринятый критерий приверженности к СИПАП-аппарат [24]. Наибольшее количество исследований, изучающее влияние СИПАП-терапии на ССЗ проводилось среди пациентов с гипертонией, так было показано, что у больных с тяжелой степенью СОАС уровень АД

снижается значимо при регулярном использовании СИПАП-аппарата, как минимум 5 ч/ночь [25].

Несмотря на высокую эффективность СИПАП-терапии и минимизацию симптомов СОАС, для большинства пациентов выбор данного вида лечения для долгосрочной перспективы остается сложной задачей. СИПАП-терапия представляет собой достаточно неудобный вид лечения, который требует от больных дисциплины и, зачастую изменения образа жизни [26]. Было установлено, что 15 – 30 % пациентов не переносят СИПАП-терапию с самого начала лечения, то есть на этапе титрации [27]. Из тех же больных, которые адаптируются к СИПАП-терапии и продолжают ее в домашних условиях, 25-50 % в конечном итоге демонстрируют плохую приверженность к лечению [28]. Таким образом, наиболее сложной задачей является длительное эффективное использование СИПАП-терапии.

Согласно данным исследований, около 50% пациентов прекращают проведение СИПАП-терапии через год после лечения [29], а длительная приверженность к СИПАП-терапии составляет 68% в течение 22 месяцев. Кроме того, можно наиболее надежно спрогнозировать долгосрочное использование при лучшей приверженности СИПАП-аппарата впервые 3 месяца [30]. Понимая четкую связь эффективности СИПАП-терапии с ее приверженностью, внимание исследователей сосредоточилось на изучении основных недостатков терапии, которые вероятно побуждают пациента отказаться от нее.

Установлено, что две трети пользователей СИПАП-аппаратов испытывают побочные эффекты, хотя ограниченные данные сообщают, что самостоятельно побочные эффекты не оказывают значимого влияния на приверженность к СИПАП-терапии [31]. Больные чаще заявляют о следующих причинах непереносимости СИПАП-терапии: дискомфорт респираторной маски, заложенность носа, вздутие живота, утечку, клаустрофобию и неудобство регулярного использования. В первую очередь, для снижения количества побочных явлений СИПАП-терапии повысились требования к лабораториям сна и техническим возможностям устройств СИПАП. Технологические инновации,

включающие модификацию в области лицевых масок, систему увлажнителя и дополнительные опции титрации давления не дали убедительных преимуществ в клинической практике [32]. Пациенты обычно выражают озабоченность по поводу комфорта маски и связанных с маской побочных эффектов, относительно немногие исследования изучали влияние выбора маски, утечек и их изменений на приверженность. В совокупности, авторы сообщают, что интерфейс маски в начале лечения существенно влияет на приверженность [33, 34]. При более длительной СИПАП-терапии, побочные эффекты, связанные с маской и утечкой, остаются наиболее распространенными причинами непереносимости, и могут быть независимо связаны с низкой приверженностью к СИПАП-терапии[35].

В последующем при проведении более крупных рандоминизированных исследованиях на усовершенствованных СИПАП-аппаратах, включая более тихие насосы и наиболее мягкие маски, приверженность к СИПАП-терапии по-прежнему остается сложной задачей и колеблется от 30 до 60% [6, 36]. Относительно низкие показатели приверженности до 2000 года не показали существенного улучшения за последние 15 лет. Общий уровень неприверженных больных сохраняется на высоком уровне и составляет 30-40% несоблюдения СИПАП-терапии. А при продолжительности 7-часового ночного сна в среднем 32,9% времени пациенты спят без прибора [37].

«Приверженность не только к аппаратному методу лечения остается сложной задачей, эта проблема остается актуальной и для других видов лечения. Так, около 30% пациентов с ФП прекращают прием антагонистов витамина К в течение первого года и до 50% в течение 3 лет после начала лечения» [38, 39, 40]. До 63,6% пациентов не соблюдают ААТ, ссылаясь на большое количество препаратов и связанные с ними побочные эффекты [41].«Низкая приверженность» к АГТ является широко признанным фактом, способствующим плохому контролю АД» [38, 42]. «Через год от начала лечения около половины пациентов прекращают прием назначенной терапии» [38, 43]. По данным мета-анализа с 12 603 участников около 45% больных не привержены к гипотензивной терапии по данным опросника Мориски-Грина [44]. Результаты крупного исследования

ЭССЭ в Российской Федерации АГТ принимают 60,9% женщин и 39,5% мужчин, при этом эффективность лечения составляет 53,5% и 41,4% соответственно. При более длительном наблюдении эффективность и комплаентность к терапии АГ прогрессивно снижается [45].

Клиническая значимость проблемы приверженности к СИПАП-терапии побуждает к разработке эффективных стратегий, направленных на ее повышение приверженности, и выявлению факторов, которые могут предсказать или повлиять на использование СИПАП-терапии.

1.2 Факторы, влияющие на приверженность к СИПАП-терапии

В основном, исследования по приверженности обычно сосредоточены на фармацевтических методах лечения, а не на аппаратах, таких как СИПАП-устройствах и связанных с ними различных типов масок. Однако, несмотря нато, что лечение СИПАП рассматривается как терапия с низким уровнем приверженности, стоит отметить, что это один из немногих методов лечения, в котором подробный, объективный ежедневный мониторинг соблюдения режима лечения является стандартной клинической практикой. В то время как субъективная оценка приверженности к другим видам лечения по данным различных опросных шкал завышает показатели.

Учитывая взаимосвязь приверженности с эффективностью СИПАП-терапии у лиц с СОАС и ССЗ, целесообразно проводить анализ данного показателя при проведении различных клинических исследований. По данным систематического обзора Weaver TE et al. в 2010 году установлено, что существует множество факторов, влияющих на приверженность, как медицинских, так и немедицинских (например, психосоциальных), и что они должны учитываться при назначении СИПАП-терапии [6]. Начиная с самых ранних исследований и до настоящего времени, наиболее широко изученными предикторами приверженности являются: тяжесть заболевания, которая измеряется ИАГ и индексом десатурации кислорода, а также субъективная дневная сонливость, в основном оцениваемая по

шкале Эпворта [22]. Данные факторы обычно идентифицируются как влияющие на приверженность к СИПАП-терапии, однако эти взаимосвязи относительно слабы. Все же в обсервационных исследованиях показано, что приверженность была положительно связана с тяжестью СОАС и отрицательно с предшествующими сердечно-сосудистыми событиями на исходном уровне [46]. Продемонстрировано, что уровни ИАГ и индекса десатурации были значительно выше в группе приверженных пациентов, имелась значимая корреляция между дневной сонливостью и высокой приверженностью. По данным ранних наблюдений более высокие баллы по шкале дневной сонливости Эпворт (более 15 баллов) рассматривался как предиктор длительного использования СИПАП-терапии [30]. В то время как последующие исследования включали пациентов с низкими баллами сонливости в начале терапии и сообщали о противоречивых результатах [47, 48].

Необходимо отметить, что многие работы в основном оценивали приверженность в краткосрочном периоде наблюдения: 1-3-6 месяцев. Однако в исследовании SAVE продемонстрировано, что у пациентов с ССЗ и СОАС приверженность к СИПАП-терапии значительно снижается в течение 12 месяцев от начала лечения[49].Последующее наблюдение за пациентами из выборки SAVE, показало, что наиболее значимым предиктором длительной приверженности (более 24 месяцев) у больных является раннее соблюдение СИПАП-терапии в течение первого месяца от начала лечения. Хорошая переносимость титрационных ночей в первую неделю с субтерапевтическим давлением, показало снижение храпа и дневной сонливости, а также явилась независимым предиктором долгосрочной приверженности. Авторы предполагают, что это связано с психологическими факторами, которые могут повлиять на готовность пациента продолжать лечение, в дополнение к предполагаемой клинической пользе. Таким образом, необходимо тщательно и полноценно работать с пациентом, устранять возможные побочные эффекты в первый месяц адаптации и подбора терапии, чтобы улучшить приверженность в длительной перспективе в этой популяции пациентов [50]. По мнению других авторов

прагматично иметь электронную связь с пациентом в ранний период лечения, чтобы узнать о режиме использования, проблемах и преимуществах терапии. Необходимо проводить дополнительные телефонные звонки или визиты к специалистам тем, кто сообщает о неоптимальном соблюдении СИПАП-терапии [51].

Некоторые исследования обнаружили зависимость приверженности от анатомических особенностей верхних дыхательных путей у пациентов с СОАС. Так, к примеру, использование СИПАП-терапии у пациентов с меньшими размерами носовых ходов было ниже, чем у пациентов с большими носовыми ходами. Объективная ринометрия может быть более надежным, чем субъективная клиническая симптоматика при идентификации пациентов с СОАС, которым планируется назначение СИПАП-терапии [52]. С другой стороны, у пациентов с исходной обструкцией носовых проходов, которые плохо переносят положительное давление в дыхательных путях, хирургическая коррекция носовых дыхательных путей может улучшить комплаентность и приверженность к СИПАП-терапии [53,54].

Существуют данные, что расовая принадлежность является предиктором приверженности [55,56], причем афроамериканцы демонстрируют низкую приверженность, по сравнению с другими [57]. Аналогичным образом, доход и уровень образования являются маркерами социально-экономического состояния пациента и могут играть роль в приверженности к СИПАП-терапии. Низкий социальный статус и финансовое состояние коррелируют с более низкой медицинской грамотностью и трудностями в доступе к медицинскому обслуживанию (например, клиникам сна и тестированию качества сна). Многие пациенты ссылаются на стоимость как на причину несоблюдения режима лечения. Те, кто зарабатывает больше среднего, имеют повышенные шансы на высокую приверженность к СИПАП-терапии [58, 59, 60]. Изучая и разрабатывая стратегии по улучшению приверженности, Platt AB et al в крупном ретроспективном когортном исследовании оценивали приверженность среди ветеранов из различных по уровню социально-экономических районов,

получавших лечение СИПАП (n=266). Авторы обнаружили, что соблюдение СИПАП-терапии положительно связано с более высоким индексом социально-экономического статуса, независимым от других характеристик пациентов и заболеваний [61]. С клинической точки зрения это исследование подчеркивает необходимость индивидуального подхода к инициации и поддержанию терапии у различных групп пациентов.

Некоторые пациенты могут отказаться от лечения СОАС, даже не начав его, другие могут неадекватно соблюдать СИПАП-терапию и в конечном итоге прекратить ее использование. Проблемы с маской, дискомфорт регулярного применения, жалобы на шум и вмешательство в половую жизнь часто приводят к низкому соблюдению режима лечения. Более того, молодой возраст пациента, пол, низкий социально-экономический статус, ожирение, сопутствующие заболевания и курение были связаны с низким уровнем приверженности к СИПАП-терапии [62]. Все эти предполагаемые проблемы могут быть решены с помощью комбинации физических, фармакологических и психологических средств.

Исследователи предполагают, что изучение психологических фенотипов больных СОАС, может оказать положительное прогностическое влияние на оценку приверженности к СИПАП-терапии [63,64]. Однако недооцененным классом детерминант являются именно психологические переменные, потому как, одним из условий высокой приверженности является осознание пациентом значимости и пользы терапии. В особенности это касается пациентов с исходно имеющейся депрессией или тревожностью. Существуют данные, что частота депрессивных расстройств у пациентов с обструктивными событиями во время сна выше, чем у больных без СОАС [65], а тяжесть депрессии положительно взаимосвязана с ИАГ [66] и сонливостью по шкале Эпфорт [67]. Предполагается, что причинами депрессии при СОАС являются хроническая гипоксия и фрагментация сна [68]. Несмотря на данные психологические особенности пациентов СОАС в некоторых исследованиях сообщается, что депрессия и тревожность не идентифицируются как факторы, влияющие на использование

СИПАП-терапии [69, 70].В то же время в других исследованиях отмечается снижение баллов по шкале депрессии Бека у больных с высоко приверженностью к лечению [71]. Показано, что на фоне 3 месяцев эффективной СИПАП-терапии симптомы депрессии снижаются с 73% пациентов до 4% [72].

Приверженность к лечению всегда остается сложной задачей в медицинском обществе, особенно, это касается пациентов с эмоционально-аффективными расстройствами, которые изначально имеют низкую мотивацию для СИПАП-терапии. Оценка психологических особенностей больных СОАС в сочетании с другими факторами необходима для формирования высокой приверженности к СИПАП-терапии [68].

1.3 Стратегии по улучшению приверженности к СИПАП-терапии

Рост значительного количества тщательно организованных и крупных исследований, направленных на ключевые проблемы с приверженностью к СИПАП-терапии послужили поводом для широкого распространения и разработки мероприятий и стратегий по тактике ведения таких пациентов. Поскольку непонимание своего заболевания было связано с более низким уровнем приверженности при многих хронических патологиях, были разработаны образовательные мероприятия для лучшего осознания больным значимости СОАС и преимуществ СИПАП-терапии. Мероприятия, которые оценивались в исследованиях, включали интенсивное обучение практикующих врачей и медперсонала особенностям ведения больных [73], а также использование аудиопрезентаций и демонстраций [74]. Однако ни одно из образовательных вмешательств не привело к стойкому улучшению приверженности, в связи с чем большинство экспертов по-прежнему рекомендуют базовый уровень образования всем пациентам, инициирующим терапию СИПАП [75]. В то же время, в исследовании с большим количеством пациентов (n=2116) групповая

образовательная программа привела к лучшей приверженности к СИПАП-терапии по сравнению с индивидуальным обучением; однако в исследовании оценивалась приверженность только до 28 дней [76]. В работе Falcone et al [77] 206 пациентов были рандомизированы на две группы, пациенты из группы образовательной поддержки, которые имели возможность просмотреть свои собственные данные полисомнографии до и после СИПАП-терапии, показали лучшую приверженность после 12 месяцев лечения. Более крупное исследование преодолело специфические ограничения предыдущих путем: набора адекватного размера выборки (n=3100) и оценки результатов приверженности до 24 месяцев наблюдения. В интенсивной группе (терапии с дополнительными визитами, телефонными звонками и обучением) наблюдался более высокий процент дней в неделю с СИПАП-терапией (88,1% против 75,1% в стандартной группе; *p<0,001*) и более высокое среднее время использования (7 ч/ночь против 5,2 ч/ночь в стандартной группе; *p<0,001*). Кроме того, установлено, что 93,4% пациентов регулярно использовали СИПАП-терапию через 2 года после начала СИПАП-терапии в интенсивной группе против 75,4% в стандартной группе. Благоприятное влияние интенсивной терапии привело к значимому снижению числа госпитализаций и смертности от ССЗ. Нельзя не отметить, что при высокой приверженности в данной группе больных значительно улучшились показатели сонливости и качества сна [78].

Авторы подчеркнули важную роль партнера/семьи пациента в обеспечении лучшей приверженности. Поскольку, при тяжелом СОАС супружеская поддержка коррелирует с более широким использованием терапии СИПАП [79], а совместное участие супругов также предсказывают лучшую приверженность [80]. Однако в исследовании столкнулись с негативным отношением к СИПАП-терапии некоторых пациентов, которые не имели партнера или члена семьи, что нивелировалось при интенсивной терапии. Наряду с этим, поскольку пациенты и их семьи привносят определенные культурные идеи и ожидания в отношении СИПАП еще до начала лечения, раннее вмешательство, направленное на

изменение этих убеждений и улучшение раннего принятия СИПАП-терапии, считается предиктором длительной приверженности [79].

Психосоциальные мероприятия, которые нацеливают индивида на изменение в поведении, стимулируют на самоуверенность и готовность к лечению - оказались полезными при отказе от курения и лечении других хронических заболеваний [81, 82]. Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее стандартный подход, образование и мотивационные беседы у лиц с СИПАП-терапией, продемонстрировало тенденцию к повышению приверженности с использованием двух 45-минутных мотивационных интервью по сравнению со стандартным подходом [83]. Во многих наблюдениях когнитивно-поведенческая терапия, направленная на коррекцию иррациональных и неправильных убеждений с целью изменения поведения, показала положительное влияние на приверженность к СИПАП-терапии [84, 85]. В совокупности данные исследований свидетельствуют о том, что комбинированные стратегии, включая несколько одновременных вмешательств, являются наиболее эффективными.

Wozniak DR в 2014 году в своем всестороннем обзоре оценивал образовательные, поддерживающие и поведенческие вмешательства, направленные на улучшение приверженности СИПАП-терапии, показав, что дополнительные интервенции несколько улучшают показатели приверженности [86]. Однако необходимы исследования, направленные на выбор вмешательств, которые наилучшим образом соответствуют индивидуальным потребностям пациента и, следовательно, приводят к наиболее успешной терапии. Данные другого обзора, сделанного Donovan LM et al установили, что основным ограничением приверженности к СИПАП–терапии является ее непереносимость и также призывали к проведению дополнительных, в том числе индивидуальных мероприятий с целью повышения приверженности [87].

В настоящее время имеются достоверные данные, что любой тип образовательного, поддерживающего или поведенческого вмешательства (помимо стандартного подхода), может улучшить приверженность к СИПАП-терапии

примерно на один час/ночь. У людей с СОАС, ранее не получавших СИПАП-терапию поведенческие вмешательства приводят к клинически значимому увеличению времени использования аппарата по сравнению с обычной тактикой ведения [88].

Все вмешательства, направленные на улучшение использования СИПАП-терапии различаются по методологии, сложности и эффективности. Зная, какой вид вмешательства более эффективен в клинической практике, может служить ориентиром для врачей и органов здравоохранения в разработке различных стратегий и руководств, направленных на улучшение приверженности к лечению.

1.4 СИПАП-терапия и сердечно-сосудистые заболевания

Общеизвестно, что СОАС часто сопутствуют различные хронические патологии, весомую часть которых составляют ССЗ. Обнаружена взаимосвязь апноэ сна с коморбидными состояниями, что вероятнее всего обусловлено широким спектром патогенетических влияний СОАС на различные органы и системы [89, 90]. У больных с ИАГ более 15 соб/час в 82,8% случаях имеется сопутствующая патология, по сравнению с группой без апноэ сна, при этом преобладающей частью (72,3%) из них являются ССЗ [91]. Сочетание нескольких хронических патологий оказывает существенное влияние на клиническую картину заболеваний, их диагностику, тактику ведения и прогноз.

Интерес к роли сопутствующих заболеваний при СОАС возрос в последнее десятилетие, в связи с установленным влиянием коморбидности на прогнозу данной категории больных. Распределение сочетанной патологии различается между мужчинами и женщинами. Сахарный диабет и ИБС чаще встречаются у мужчин с СОАС, в то время как у женщин с апноэ сна - гипертония и депрессия [92]. Согласно некоторым данным, бремя коморбидности постепенно увеличивается с тяжестью СОАС [93]. Некоторые авторы предлагают выделять определенные сопутствующие заболевания, которые связаны с повышенным риском смертности и прогностически более актуальны при СОАС. К примеру,

самый высокий риск смерти был связан с терминальной стадией почечной недостаточности и аневризмой аорты, которые показали наименьшую распространенность в выборке [94]. Наличие апноэ сна, особенно центрального генеза у пациентов с ХСН было связано с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая смертность [95]. Однако исследования, изучающие потенциальные преимущества СИПАП-терапии у пациентов с ХСН показали противоречивые результаты [96].

Особый клинический фенотип пациентов составляют больные, имеющие СОАС и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), так называемый «overlap» синдром. Распространенность данной сочетанной патологии увеличивается с возрастом и сердечно-сосудистая коморбидность очень часто присутствует при каждом из них [97]. Они имеют схожие патогенетические механизмы, которые приводят к прогрессированию как дыхательной, так и сердечной недостаточности у данной категории больных [98]. Данные клинико-патологические особенности предполагают более тщательно подходить к выбору режима вентиляции, для обеспечения, как лучшей эффективности, так и приверженности СИПАП-терапии [99].

Наиболее изученной и распространенной сопутствующей кардиоваскулярной патологией у пациентов СОАС является АГ. Частота встречаемости АГ у пациентов с апноэ сна достигает 63,7% среди всех нозологий сердечно-сосудистой системы[91]. Многочисленные наблюдательные и рандомизированные исследования продемонстрировали высокую ассоциацию СОАС и АГ [100]. Отмечено достоверное снижение систолического АД на 4,78 мм рт. ст. [95%ДИ 1.61-7.95] и на 2,95 мм рт. ст. [95%ДИ 0.53–5.37] диастолического, на фоне эффективной СИПАП-терапии [101]. Хотя величина снижения относительно небольшая, этого достаточно для снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СОАС и АГ [102]. В свою очередь пациенты с АГ, также имеют высокую коморбидность и смежные с СОАС сопутствующие заболевания [103]. Наличие нескольких хронических патологий может, оказывать существенное влияние на клинические

проявления заболеваний и тактику лечения данных больных. Особенно это оправдано, в отношении СИПАП-терапии, оптимальное использование которой исходно является сложной задачей, а высокая коморбидность может только снизить показатели приверженности.

Следует отметить, что пациенты, получающие лечение СИПАП имеют большее количество сочетанной патологии по сравнению с контрольной группой, следовательно, у них чаще развиваются сердечно-сосудистые осложнения. Наличие сахарного диабета и ХСН на фоне лечения СОАС было связано с худшим прогнозом у данной категории больных [104]. В то же время, у пациентов с ожирением, СОАС и высокой коморбидностью количество сердечно-сосудистых событий было значимо ниже на фоне эффективной СИПАП-терапии [105]. Показано положительное влияние СИПАП-терапии на выживаемость у пожилых пациентов со средней степенью СОАС, которые обычно демонстрируют высокую распространенность сопутствующих кардиометаболических заболеваний [106]. Лечение положительным давлением в верхних дыхательных путях связано с более низкими показателями смертности у мужчин среднего и пожилого возраста (старше 60 лет), после корректировки на множественные сопутствующие заболевания [104].

Учитывая, что бремя коморбидности может оказать более выраженное негативное влияние на прогноз у пациентов с ССЗ, необходимо тщательнее подходить к вопросу рационального использования СИПАП-терапии у данных больных. В свою очередь, малоизученным остается оценка приверженности к СИПАП-терапии в зависимости от количества и типа коморбидной патологии, что дает основания для проведения новых исследований.

1.5 СИПАП-терапия у пациентов с СОАС и фибрилляции предсердий

«ФП является наиболее распространенным видом аритмии, которой страдают до 33,5 миллионов человек во всем мире, в большей степени в развитых странах [107]. Помимо традиционных факторов риска развития ФП, таких как АГ,

гипертиреоз, клапанные пороки сердца и кардиомиопатии, все чаще обсуждаются другие состояния, которые могут способствовать прогрессированию ФП [108]. К ним относятся ожирение, злоупотребление алкоголем, генетические факторы и СОАС» [38]. Хорошо известно, что для пациентов с обструктивным апноэ сна характерны нарушения сердечного ритма и наиболее часто встречаемым видом аритмий является ФП [109]. Нарушения дыхания во время сна заметно чаще встречаются у больных с ФП по сравнению с общей популяцией [110], и показатели распространенности варьируют от 21% до 74% [111, 112].

В настоящее время имеются убедительные доказательства связи между ФП и апноэ сна [109]. Так, по результатам крупного обсервационного исследования Sleep Heart Health Study сообщается, что риск развития ФП среди пациентов с СОАС примерно в четыре раза выше, чем среди тех, у кого нет нарушений дыхания во время сна [113]. «Помимо апноэ сна, у пациентов с ФП чаще встречаются многие другие факторы риска развития ФП и сочетанная кардиоваскулярная патология, что создает определенную сложность при оценке клинической значимости нарушений дыхания во время сна при ФП» [38]. Известно, что СОАС является предиктором развития аритмии, но нельзя однозначно сказать, насколько это происходит независимо от гипертонии, сахарного диабета, и других факторов риска. Кроме этого, после поправки на соответствующие факторы авторы обнаружили связь ФП с апноэ сна центрального генеза [114].

Сложное взаимодействие запускающих и поддерживающих механизмов аритмии, характерной для ФП привело к рассмотрению СОАС в качестве предиктора рецидива ФП [115]. Несмотря на то, что причинная связь между апноэ сна и аритмией еще не установлена, появляющиеся новые данные выявили ряд механических путей, которые могут способствовать развитию аритмогенеза при СОАС. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушений сердечного ритма при апноэ сна, комплексны и многообразны. К ним в основном относятся: периодическая десатурация, перепады внутригрудного давления, дисбаланс вегетативной нервной системы, колебания АД, системное воспаление,

эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс [116]. Как известно, циклические эпизоды апноэ и гипопноэ сна, которые сопровождаются десатурацией кислорода и микроактивациями приводят к фрагментации сна. При этом дисбаланс вегетативной нервной системы, который характеризуется активацией блуждающего нерва во время респираторных пауз и стимуляцией симпатической нервной системы после обструктивного события может оказывать проаритмогенное действие [117]. Эти всплески могут возникать сотни раз за ночь, особенно при тяжелой степени СОАС, и ведут к большой вариабельности сердечного ритма и АД.

При СОАС наблюдаются заметные колебания внутригрудного давления, приводящие к увеличению постнагрузки на левые отделы сердца [118], и повышению венозного возврата к правому желудочку, приводящее к его растяжению и смещению межжелудочковой перегородки [119]. В дальнейшем, повышается левожелудочковое трансмуральное давление, которое способствует расширению размеров предсердий [120]. Dmitrii H с коллегами [121] проводили подробное электрофизиологическое картирование для оценки аномалий предсердий и нарушений проводимости сердца у пациентов с СОАС. Их результаты показали, что СОАС связан со значительно более тяжелым предсердным субстратом и способствует развитию и рецидивированию ФП. Данные патофизиологические события приводят к увеличению частоты аритмий, наблюдаемых у пациентов с нарушением дыхания во сне. В целом, на основании имеющихся данных, можно рассмотреть концептуальную модель периодически повторяющихся гемодинамических, гипоксемических и вегетативных скачков, приводящих к структурному и электрическому ремоделированию сердца, то есть формированию аритмогенного субстрата при апноэ сна. Стоит отметить, что кроме основных патогенетических перекрестных взаимосвязей, СОАС и ФП имеют общие факторы риска и последствия (т.к. пожилой возраст, ожирение, гипертония), которые могут действовать совместно, повышая общий сердечно-сосудистый риск.

В ближайшие десятилетия предполагается заметный рост распространенности ФП в развитых странах среди взрослого населения [122]. Из-за хронического и прогрессирующего характера заболевания эффект от лечения антиаритмическими препаратами и катетерной абляции остается ограниченным, частота рецидивов за 5 лет превышает 60% [123]. Все больше обсуждаются вопросы о необходимости идентификации альтернативных триггеров ФП и методов лечения. Результаты исследований показывают, что наличие СОАС у пациентов с ФП снижает потенциальную эффективность хирургической и медикаментозной ААТ [124, 125], что является крайне важным с практической точки зрения. Согласно Jongnarangsin K. et al, СОАС оказался самым сильным предиктором рецидива ФП после абляции, который увеличивает более чем в 3 раза вероятность возобновления аритмии (ОШ 3,04, 95% ДИ 1.11-8.32, *p=0,03*) [126]. Аналогичные данные показаны в другом исследовании, где наличие апноэ сна независимо снижает эффективность криоаблации устьев легочных вен в отношении возврата ФП [127]. Риск развития рецидива ФП при тяжелом СОАС составляет 86% по сравнению с 52% у пациентов без апноэ сна [128]. Обнаружено, что больные с высокой степенью СОАС имеют тяжелое клиническое течение и форму ФП. Следовательно, СОАС может представлять собой модифицируемый фактор, определяющий тяжесть симптомов у пациентов с ФП, и требующий соответствующего лечения [112].

Предполагалось, что известные положительные гемодинамические эффекты СИПАП-терапии, такие как уменьшение постнагрузки на левый желудочек и снижение частоты сердечных сокращений во время сна у пациентов с СОАС [129], могут устранить механизмы, приводящие к ФП. Данные гипотезы подтверждались небольшими исследованиями, оценивающие в основном антиаритмические эффекты СИПАП-терапии при пароксизмальной форме ФП. Так в 2010 году, японские ученые обнаружили, что на фоне СИПАП-терапии значительно сократилось возникновение пароксизмов ФП [130]. Более того, в последующих исследованиях сообщается о том, что терапия положительным давлением в дыхательных путях может помочь сохранить синусовый ритм у

пациентов с ФП и СОАС, снизив риск рецидива ФП как после кардиоверсии [131], так и после катетерных аблаций [132,133].

С другой стороны, СИПАП-терапия показала противоречивые результаты в отношении рецидива ФП после катетерной аблации. Метаанализ с участием 3743 пациентов показал, что пациенты, которые проходили СИПАП-терапию, имели риск рецидива ФП, аналогичный риску пациентов без СОАС [134]. Использование СИПАП-терапии связано со снижением относительного риска развития рецидива ФП на 42%, как у пациентов после аблации, так и без нее [135]. Аналогичные выводы были получены, спустя несколько лет по данным мета-анализа, где в группе пациентов с СИПАП-терапией значимо ниже риск рецидива ФП после катетерной аблации (24,88% против 42,47%; ОШ 0,60; 95% ДИ 0,51-0,70; *p=0,000*). Кроме того, дополнительно результаты показали, что на фоне терапии СИПАП уменьшился диаметр левого предсердия (ОШ -6,28; 95% ДИ от -7,00 до -5,56; *p=0,000*) и увеличение фракции выброса левого желудочка (ОШ 7,37; 95% ДИ 6,98-7,76; *p = 0,000*) [136].

Влияние СИПАП-терапии в отношении профилактики пароксизмов ФП также изучалось дополнительно к фармакологической терапии. Установлено, что раннее использование СИПАП-терапии, является обоснованным у пациентов с тяжелой степенью СОАС, у которых потенциально ААТ будет иметь невысокую эффективность [137]. Именно оптимальное устранение дыхательных расстройств во время сна увеличивает эффективность антиаритмической медикаментозной терапии, направленной на профилактику рецидивов ФП [16].

Однако данные большинства проведенных исследований были нерандомизированными, наблюдательными с малыми количеством участников, и результаты получены противоречивые [138]. Исследование, в котором приняли участие 429 пациентов с ФП и СОАС, прошедшие процедуру аблации или кардиоверсии, влияние СИПАП-терапии на рецидив ФП оценивалась в зависимости от приверженности к ней. Время до первого после процедуры пароксизма ФП не различалось между группами приверженных и неприверженных к СИПАП-терапии [139]. Недавно проведенное контролируемое

исследование A3 (Atrial Fibrillation, Apnea, Airway Pressure), изучало влияние СИПАП-терапии на количество и продолжительность пароксизмов ФП, которое измерялось с помощью имплантируемого петлевого регистратора в течение 5 месяцев. Было показано, что использование СИПАП-терапии не приводило к статистически значимому снижению бремени ФП [140]. Более того, не было выявлено никакого влияния на качество жизни и дневную сонливость у пациентов, использующих СИПАП-терапию в течение 4 ч/ночь или более. Стоит отметить, что критерию приверженности соответствовало только 66,7% пациентов, а исходная выраженная дневная сонливость (более 11 баллов по шкале Эпфорта) присутствовала у 26% больных. Также планируется вторая фаза данного исследования по изучению влияния СИПАП-терапии на удержание синусового ритма после аблации у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Однако результаты рандоминизированного клинического испытания, касающегося использования респираторной поддержки у данной категории пациентов, требуют некоторых комментариев. Более вероятно, что исследование было недостаточно мощными; авторы отметили, что бремя ФП в исследовании было ниже, чем ожидалось, и, следовательно, возможность выявления 25% разницы между двумя группами уменьшилась. Следует учитывать неоднозначный 4-часовой порог, показывающий изменение сонливости или общего сердечно-сосудистого риска. Если возможные преимущества терапии требуют структурного ремоделирования сердца, то, возможно, 5 месяцев использования СИПАП-терапии недостаточно, чтобы увидеть эффект [141]. Так, по данным одноцентрового рандоминизированного исследования выявлено, что своевременная коррекция обструктивных нарушений дыхания во сне после катетерной аблации до 46% может снизить вероятность возобновления пароксизмов аритмии [142].

Нельзя не учитывать многочисленные данные предыдущих доклинических и обсервационных исследований, где СИПАП-терапия оказывала значимый антиаритмический эффект, как дополнительный метод лечения у пациентов с ФП и СОАС. Также замечено, что во многих исследованиях исключались пациенты (ввиду этических соображений) с наличием чрезмерной дневной сонливости (по

шкале Эпфорта>15 баллов). Отсутствие больных, которые, очевидно, получат большую пользу от СИПАП-терапии и будут к ней высоко привержены, вносит предвзятость, которую трудно устранить. Таким образом, актуальным является оценка влияния СИПАП-терапии на течение ФП у больных СОАС в долгосрочной перспективе в реальной клинической практике.

1.6 СИПАП-терапия у пациентов СОАС и ночными брадиаритмиями

Среди различных нарушений проводимости сердца у пациентов с СОАС наибольший интерес представляют ночные брадиаритмии. В большинстве случаев это физиологические, опосредованные активацией блуждающего нерва, бессимптомные явления, не требующие вмешательства [143]. У пациентов с СОАС чаще встречается брадикардия, ассоциированная с апноэ сна, как синусовая, так и связанная с нарушением проводящей системы. По данным наблюдательных исследований брадиаритмии, сопряженные с респираторными нарушениями дыхания во сне встречаются от 8 до 95%, и имеют тенденцию к утяжелению по мере прогрессирования тяжести СОАС и гипоксии [144,145]. В основном по данным исследований встречаемость нарушений проводимости сердца оценивают методом суточного мониторирования ЭКГ, где авторы сообщали о безусловной хронологической точности между эпизодами брадиаритмий и остановками дыхания во сне. Однако выявление ночных нарушений проводимости сердца у пациентов с СОАС повышается с 13% до 47% при помощи имплантируемого регистрируемого устройства, по сравнению с ХМ ЭКГ [15]. С другой стороны, частота апноэ во сне достигает 87,5% среди пациентов с диагностированными ночными брадиаритмиями [146].

По данным полисомнографии нарушения проводимости сердца чаще всего возникают во время ночных эпизодов апноэ и являются бессимптомными, в то время как брадиаритмии во время бодрствования встречаются редко и связаны с дневным сном. Предполагается, что гипоксия, развившаяся вследствие остановки дыхания, является ключевым патогенетическим механизмом, приводящим к

рефлекторной активации блуждающего нерва, что подтверждается устранением данных нарушений на фоне введения атропина [147]. Также, тяжелые ночные брадикардии (обычно в виде длительной синусовой паузы или атриовентрикулярных блокад), могут возникать во время стадии сна с быстрым движением глаз, не связанным с апноэ, что можно зарегистрировать при проведении полисомнографии [148]. У большей части больных остановки дыхания во сне сопровождаются синусовой аритмией, характеризующейся прогрессирующей брадикардией. В отдельных наиболее тяжелых случаях постепенно развивающаяся брадикардия на фоне парасимпатической активации может перейти в асистолию, которая резко прекращается после возобновления легочной вентиляции. Причем степень урежения частоты сердечных сокращений коррелирует с длительностью респираторной паузы и степенью снижения кислорода крови. Предполагается, что если не произошло бы спонтанного восстановления дыхания, то длительность асистолии увеличилась бы, что закономерно привело бы к нарушению гемодинамики и внезапной сердечной смерти. Кроме того, как уже известно, апноэ во время сна сопровождается не только синусовыми паузами, но и развитием атриовентрикулярных блокад различных степеней, вплоть до полной поперечной блокады [149].

Принимая во внимание сопряжение двух заболеваний, наличие ночной брадикардии должно приводить к рассмотрению возможности скрининга на СОАС, начиная с выявления типичных симптомов. Однако ночная бессимптомная брадикардия самостоятельно не является показанием для постоянной стимуляции. Лечение положительным давлением в дыхательных путях облегчает симптомы, связанные с обструктивным апноэ во сне, и улучшает сердечно-сосудистые исходы. По данным небольших исследований эффективная СИПАП-терапия снижает количество эпизодов брадиаритмий на 72-89% [150, 151, 15]. В одном из них авторы [15] использовали имплантируемое устройство для мониторинга брадиаритмий в течение длительного периода времени, что вероятно оказалось наиболее чувствительным методом диагностики частоты ночных событий. При сравнении с другим исследованием, где не подтвердился значимый эффект

СИПАП-терапии в отношении снижения частоты сердечных блокад по данным ХМ ЭКГ [152]. Тем не менее, более поздние данные демонстрируют обратимость ночных аритмий с помощью СИПАП-терапии у 80% пациентов с СОАС. СИПАП-терапия показала высокую эффективность в отношении полного и устойчивого устранения синусовых пауз, сопряженных с апноэ сна. В то время как, ночные асистолии на фоне постоянной формы ФП не имеют четкой связи с эпизодами апноэ, что не всегда приводит к их полному устранению на фоне СИПАП-терапии [16].

Следовательно, пациентам с бессимптомными ночными брадиаритмиями следует проводить скрининг на наличие СОАС. Если диагноз подтвержден, лечение апноэ во сне с помощью СИПАП-терапии может быть эффективным в отношении улучшении брадиаритмий, сопряженных с апноэ сна и, следовательно, устраняется необходимость в имплантации электрокардиостимулятор у большинства пациентов. Кроме того предполагается, что снижение эпизодов брадикардий на фоне СИПАП-терапии, предупредит развитие симптоматической брадиаритмии при долгосрочном наблюдении [153]. В одном из исследований длительность наблюдения за данными пациентами составила 54 ± 10 месяцев с уровнем приверженности к СИПАП-терапии-58%. При том из 17 больных без электрокардиостимулятора никто не испытывал симптоматическую брадикардию за все время наблюдения [150].

Согласно рекомендациям, ESC 2021 года «по ведению пациентов с брадикардией: лечение СОАС не только способствует устранению брадикардии, но и сопряжено с иными благоприятными эффектами на сердечно-сосудистую систему; наличие тяжелой брадикардии и атривентрикулярной блокады в ночное время является основанием для исключения СОАС, тем более у пациентов, имеющих симптомы апноэ сна» [154,155]. Учитывая патогенетическую связь данных заболеваний обосновано назначение СИПАП-терапии, которое не только может купировать опасные остановки сердца во сне, но и позволит избежать постоянной электрокардиостимуляции.

Таким образом, в настоящее время «результаты немногочисленных исследований с лимитированным числом пациентов продемонстрировали эффект СИПАП-терапии в устранении клинических проявлений СОАС и ночных брадиаритмий» [154].Средний период наблюдения в этих исследованиях составил 5 месяцев. Как уже упоминалось, в одном исследовании длительность наблюдения составила 54 месяца, однако немаловажным ограничением является, то, что критерию приверженности соответствовало всего - 58% пациентов из 29. «В связи, с чем интересным представляется изучение приверженности к СИПАП-терапии и ее эффективности при длительном использовании у данной категории пациентов», как в отношении устранения ночных брадиаритмий, так и регрессии дыхательных нарушений во время сна [154].

1.7 Заключение

В настоящее время для некоторых пациентов СИПАП-терапия остается неудобным видом лечения, несмотря на постоянное развитие технологических инновации. Кроме того, низкие показатели приверженности могут быть объяснены недостаточным клиническим улучшением на фоне лечения, учитывая исключение из исследований пациентов с высокими баллами сонливости (по шкале Эпфорта более 15 баллов) из этических соображений. Больные с минимальными симптомами СОАС (женский пол, пациенты с ССЗ с легкой и средней формами апноэ сна), составляют меньшую часть выборок, что ограничивает истинную оценку приверженности к СИПАП-терапии.

Вопрос о долгосрочной приверженности к данному виду лечения в клинических испытаниях является фундаментальной проблемой, особенно с точки зрения рациональной интерпретации результатов. Несмотря на общепринятые минимальные требования сна с СИПАП-аппаратом - 4 ч/ночь, существующие доказательства предполагают наличие прямой взаимосвязи между часами использования аппарата и терапевтическим ответом [20].В свете этих

соображений мы решили проанализировать эффективность и приверженность к СИПАП-терапии у кардиологических больных в реальных клинических условиях.

Наблюдаемый уровень приверженности к СИПАП-терапии существенно не отличается от показателей фармакотерапии при других хронических заболеваниях. Сообщается о высоких показателях несоблюдения режима приема ингаляторов при ХОБЛ (77%) [156], а также при использовании лекарственных препаратов при АГ (45%) [157]. Однако, насколько нам известно, не было исследований, в которых сравнивали бы приверженность к различным видам терапии у пациентов с СОАС и ССЗ. В нашем исследовании мы впервые изучили приверженность к медикаментозному и немедикаментозному лечению у больных с различными нозологиями, имеющими несходную клиническую картину заболевания.

Изучение эффективности СИПАП-терапии в отношении устранения апноэ-ассоциированных брадиаритмии в долгосрочной перспективе является актуальным. Достаточное количество противоречивых данных по оценке влияния СИПАП-терапии на течение ФП предполагает дальнейшее изучение данного вопроса в реальных клинических условиях с учетом приверженности к лечению.

ГЛАВА 2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

В исследование последовательно были включены 580 пациентов с СОАС и ССЗ, проходившие обследование в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в период с 2005 по 2021 годы.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст старше 18-ти лет;
- подписание информированного согласия;
- использование СИПАП-терапии в домашних условиях более 12 месяцев;
- наличие АГ.

Из исследования исключались больные:

-использующие СИПАП – терапию менее 12 месяцев, без ССЗ.

- с выраженной ХСН 3-4 функционального класса(по NYHA)
- злокачественными желудочковыми аритмиями

-с хронической почечной/печеночной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации<30мл\мин\1,73м²,повышение трансаминаз>200 ЕД/л,)

- со злокачественными новообразованиями
- тяжелой степенью деменции.

Из 580 больных с СОАС и ССЗ, включенных в исследование, в ходе отбора 210оказались не доступны для контакта, что не позволило включить их в дальнейший анализ. По данным телефонных опросов из оставшихся 370 пациентов (Рисунок 1), использующих СИПАП-терапию, 86 больных отказались от продолжения лечения, в связи, с чем у них была проведена оценка длительности терапии и выявление основных причин отказа от постоянной СИПАП-терапии.

Из 284 пациентов, 90- отказались от очного участия в исследовании, при этом продолжали использовать СИПАП-терапию с момента инициации. На очный

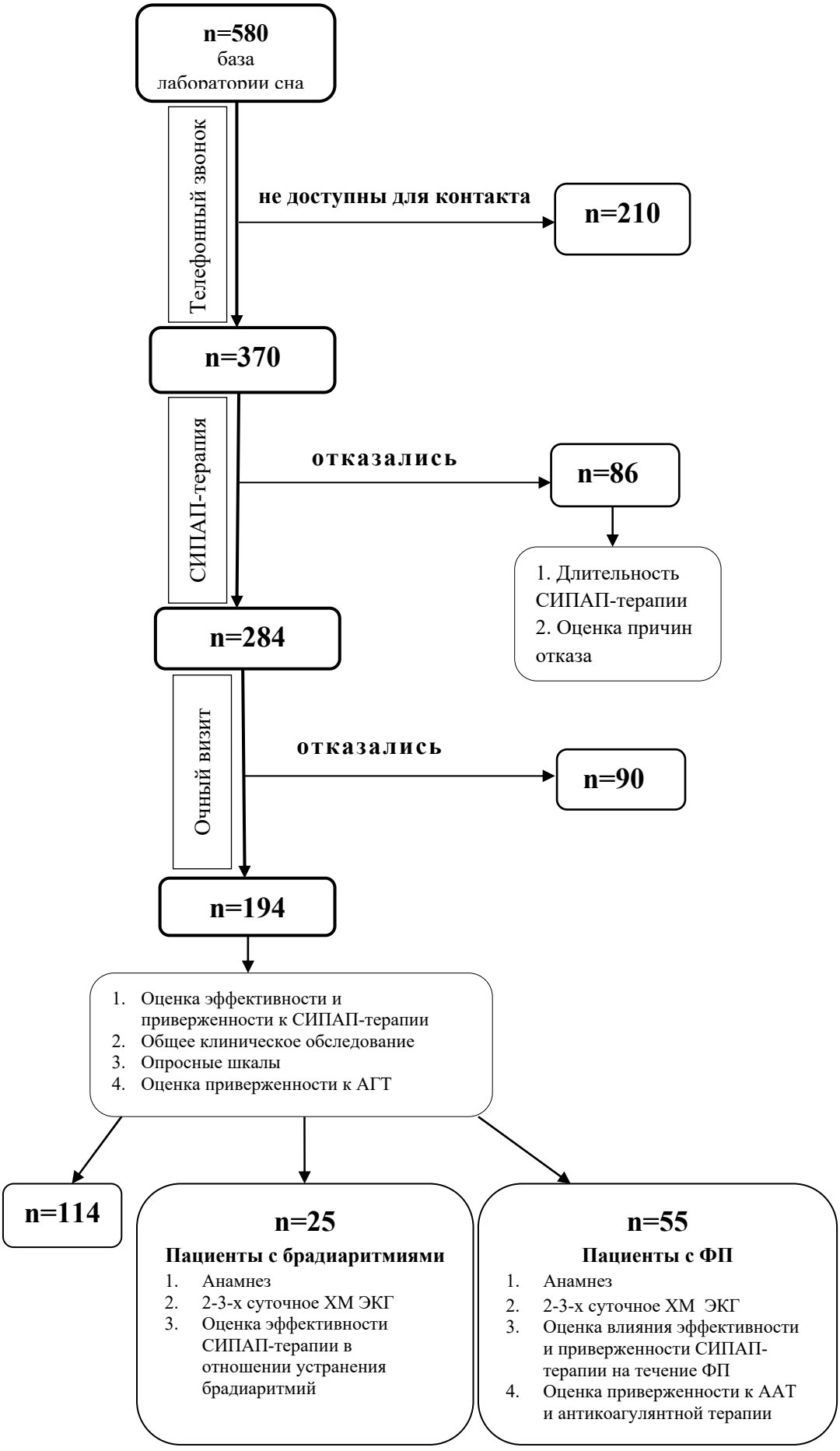
визит приглашено194 пациента с СОАС и ССЗ, находившиеся на длительной СИПАП – терапии в домашних условиях, которым проводился анализ ретроспективных данных в отношении сопутствующих патологий с оценкой их динамики на момент включения пациентов. Оценивались исходные параметры тяжести СОАС: ИАГ, индекс десатурации, минимальная сатурация кислорода по данным кардиореспираторного или полисомнографического мониторирования, уровень дневной сонливости по шкале Эпфорт.

Всем больным с ССЗ и СОАС (n=194), использующих СИПАП-терапию 12 месяцев и более, 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, эффективное давление, при котором пациент провел 90/95% времени. Кроме того оценивалась длительность использования СИПАП-терапии.

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, включая оценку семейного статуса, уровня образования, профессиональной деятельности, наличие или отсутствие знакомых на СИПАП-терапии и антропометрических данных (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)).

Рисунок 1. Дизайн исследования



Измерение массы тела проводилось с помощью медицинских весов «МАССА-К» модель ВЭМ-150с точностью до 0,1 кг. Рост пациентов измеряли с помощью ростомера с точностью до 0,5 см. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле, как отношение массы тела (кг) к росту (м), возведенному в квадрат.

Всем больным проводилось офисное измерение АД по методу Короткова и оценка приверженности к АГТ по опросной шкале Мориски-Грина. Длительность АГ и наличие сопутствующей патологии уточнялась анамнестически и по данным медицинской документации.

При изучении характера течения ФП у пациентов с СОАС на фоне длительной СИПАП-терапии (n=55) проводился сбор анамнеза и анализ медицинской документации, определялся также режим антиаритмической терапии. Дополнительно оценивалось количество проведенных катетерных аблаций (изоляции устьев легочных вен), сохранение пароксизмального характера течения ФП, а также возможный переход в постоянную форму. Для оценки значимости клинических проявлений ФП использовалась шкала симптомов EHRA[158].Для исключения бессимптомного течения ФП проводилось 2-3-х суточное ХМ ЭКГ. Приверженность пациентов к антиаритмической и антикоагулянтной терапии оценивалась с помощью специализированного опросника 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 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 мерцательной аритмии.

2.2 Характеристика пациентов, включенных в основную группу длительной СИПАП-терапии

Возраст пациентов составил 64 года (медиана), 156 (80,4%) были мужчины, 38 (19,6%) – женщины (Таблица 1). По изучаемым параметрам пациенты распределились следующим образом: 117 (60,3%) больных имели высшее образование, 77 (39,7%) -среднее профессиональное. В отношении семейного статуса преобладали пациенты, находившиеся в браке и имеющие партнера, составляя –184 (94,8%) больных. В сфере занятости 118 больных (60,8%) были трудоспособного возраста и работали в различных сферах деятельности, а 76 (39,2%) пациентов находились в основном на пенсии или не имели работу.

Исходно до инициации СИПАП – терапии171 (88,2%) пациентов имели тяжелую степень СОАС, 22 (11,3%)– среднюю и 1 (0,5%) пациент - легкую степень СОАС. Значение ИАГ сна составило 49,0 [35,6; 63,2] соб/час, минимальной сатурации кислорода 71,0 [63,0; 78,0]%.

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]

Индекс десатурации, соб/ч	46,0 [30,8; 59,9]
Минимальная сатурацияSpO_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	55 (28,4%)
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-ый и 75-ый процентили) и в виде n (%)

В отношении ССЗ у всех больных была зарегистрирована АГ, 46 (23,7%) - имели ИБС, в том числе 20 (10,3%) - постинфарктный кардиосклероз, 10 пациентов - 5,2% перенесли документированные ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки. ФП зарегистрирована у 55 (28,4%) пациентов. Нарушения проводимости сердца, сопряженные с СОАС выявлены у 25 (12,9%) пациентов. У 13 (6,7%) пациентов на момент постановки диагноза СОАС наблюдались признаки ХСН, диагноз легочной гипертензии был верифицирован у 9 (4,6%) больных. Из экстракардиальной патологии в большей степени преобладали пациенты с ожирением различной степени тяжести 190 (98,0%), сахарный диабет 2 типа встречался у 43 (22,4%). Среди сопутствующих респираторных заболеваний у 11 (5,7%) больных наблюдалась ХОБЛ. Хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации диагностирована у 16 (8,3%) больных. Все больные получали необходимую индивидуально подобранную терапию для коррекции имеющейся сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний.

2.3. Опросные шкалы

2.3.1 Шкала сонливости Эпфорта

Оценка степени дневной сонливости проводилась с использованием шкалы Эпфорта, которая позволяет уточнить особенности дневной сонливости в различных ситуациях. Несмотря на то, что шкала является субъективной, сумма набранных баллов от 8 и выше говорит о выраженной дневной сонливости, имеющей клиническое значение.

2.3.2 Шкала депрессии (Бека)

Для диагностики наличия и степени тяжести симптомов депрессии использовалась шкала Бека. Опросник содержит 21 категорию симптомов и жалоб, каждый из которых включает в себя 4-5 утверждений соответствующих специфическим признакам депрессии. Данные утверждения распределены с учетом повышения значимости вклада определяемых показателей в общую степень тяжести депрессии. Суммарное значение всех категорий позволяет определить клиническую выраженность депрессии, где 0-9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16-19 – умеренная депрессия, 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести) и 30-63 – тяжелая депрессия.

2.3.3 Опросник качества сна (Питтсбургский)

Для субъективной оценки качества сна применялся Питтсбургский опросник. Шкала включает в себя 19 категорий, касающихся нарушения сна в течение последнего месяца. Опросник состоит из следующих 7 компонентов: субъективной оценки качества сна, латентности сна, продолжительности сна, эффективности сна, нарушения сна, использовании снотворных препаратов и

дневной дисфункции. Сумма баллов по данному опроснику более 5 говорит о плохом качестве сна. Шкала обладает высокой чувствительностью (89,6%) и специфичностью (86,5%) для выявления плохого качества сна.

2.3.4 Опросник Мориски-Грина

Приверженность к медикаментозной (антигипертензивной, антиаритмической и антикоагулянтной) терапии оценивалась с помощью специализированного опросника Мориски-Грина. Опросник Мориски-Грина, включает в себя 8 вопросов. По 1 баллу начисляется за каждый отрицательный ответ, за исключением вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день (1 балл за ответ ≪да≫). В вопросе с ранжированными ответами 1 балл начисляется только за ответ ≪никогда≫. Варианты ответов на вопрос 8: 0 баллов– постоянно, 1 балл – почти всегда, 2балла–иногда, 3 балла – редко, 4 балла– никогда. При подсчете суммарного количества баллов набранный при ответе на 8-й вопрос балл делился на 4. Высоко приверженными считаются пациенты, набравшие 8 баллов, средне приверженными – получившие 6-7 баллов, и низко приверженными – те, кто набрал менее 6 баллов.

2.3.5 Шкала симптомов EHRA

Для оценки тяжести клинических проявлений ФП использовалась шкала симптомов EHRA. В соответствии с ней к классу I относятся пациенты, имеющие бессимптомное течение ФП, к EHRAII – больные, у которых умеренные симптомы ФП не приводят к нарушению нормальной повседневной деятельности. Больные с III классом отмечают расстройства трудоспособности из-за сильно выраженной симптоматики. К классу IV относятся инвалидизирующие клинические проявления, при которых нормальная повседневная активность невозможна.

2.4 Инструментальные методы исследования

2.4.1 Измерение артериального давления

Измерение АД проводилось методом Короткова при соблюдении следующих условий. Пациент сидел в удобной позе, рука находилась на столе. Манжета накладывалась на плечо на уровне сердца, нижний край располагался на 2 см выше локтевого сгиба. Больные были предупреждены о необходимости отказа от употребления крепких напитков (кофе и чая), курения за 30 минут до исследования. АД измерялось в покое после 5 минут отдыха, при предшествующей измерению интенсивной физической или эмоциональной нагрузке, период отдыха составлял от 15 до 30 минут. Размер манжеты соответствовал размеру руки, резиновая раздуваемая часть манжеты охватывала не менее 80% окружности руки. В основном применялись большие манжеты длиной 32-45 см. Для оценки уровня АД на каждой руке было выполнено не менее двух измерений с интервалом не менее 5 минут; при разнице ≥ 5 мм рт. ст. производилось 1 дополнительное измерение. За конечное (регистрируемое) значение принималось среднее из двух последних измерений.

2.4.2 Холтеровское мониторирование ЭКГ

Определение электрокардиографических параметров проводилась путем анализа записи суточной ЭКГ, выполненной с помощью 3-х канальных приборов, с использованием программного обеспечения Astrocard Holter system Elite (ЗАО «Медитек», Россия).

2.4.3 СИПАП –терапия

Приверженность и эффективность к СИПАП-терапии проанализирована через 12 месяцев и более лечения путем считывания данных с внутренней карты

памяти. «Оценивались следующие показатели: резидуальный ИАГ (рИАГ), включая центральные и обструктивные события, среднее время использования, процент дней использования, процент утечки, терапевтическое давление, эффективное давление, при котором пациент провел 90/95% времени. Проводился анализ режима вентиляционной терапии, применения системы увлажнителя, типа маски и связанных с лечением основных побочных эффектов.

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 индекс дыхательных расстройств был менее 5 событий в час» [38].

У пациентов, которые прекратили лечение СИПАП-аппаратом, проанализированы основные причины отказа от длительной СИПАП-терапии.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов R 3.6.1. Непрерывные показатели представлялись с использованием медианы и межквартильного интервала (Q, 25-ый и 75-ый перцентили).Для проверки статистических гипотез, касающихся непрерывных переменных, применялись непараметрические методы. Для анализа повторных наблюдений с двумя этапами измерений использовался парный критерий Вилкоксона. Сравнение непрерывных показателей между парой независимых групп проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Анализ таблиц сопряженности 2x2 проводился с использованием точного критерия Фишера. Для анализа таблиц сопряжённости большей размерности применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Степень взаимосвязи между непрерывными признаками оценивалась с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Нахождение предикторов длительной приверженности к СИПАП-терапии проводилось с использованием моделей многофакторной и однофакторной логистических регрессий.

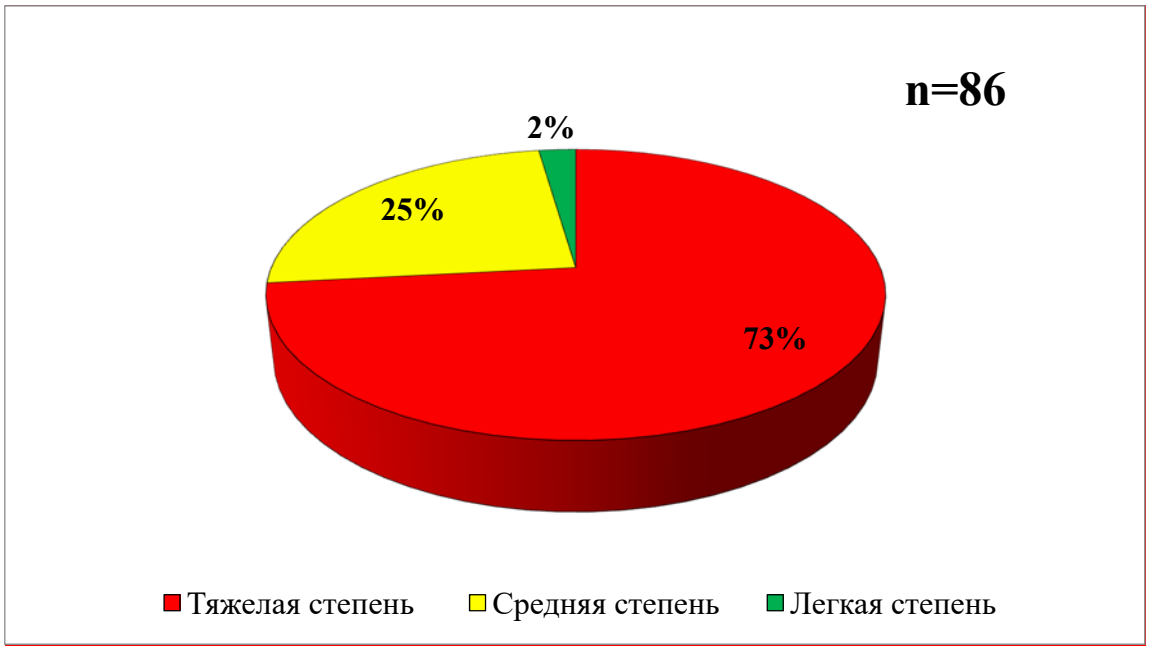
Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез принимался равным 0,05. Р-значения приводятся с точностью до третьего знака после запятой.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика больных, отказавшихся от длительной СИПАП-терапии

Из 280 пациентов, включенных в исследование, 86 пациентов отказались от продолжения СИПАП-терапии в виду различных причин. При телефонном опросе больных было сформировано несколько групп факторов, нежелательно повлиявших на приверженность пациента и впоследствии, приведших к отказу от лечения. Медиана длительности СИПАП-терапии до момента отказа составила 1 год [1,0; 2,9]. Пациенты были в возрасте65 лет [58,3; 70,0], 73 (84,9%)были мужчинами. Преобладали больные с тяжелой формой СОАС (Рисунок 2), их количество составило 63 (73,3%) человека. Среднюю степень СОАС до инициации СИПАП – терапии имели 21 (24,4%) и 2 (2,3%) больных легкую степень. Медиана значения ИАГ сна составило 38,5 соб/час [25,8; 51,0].

Рисунок 2. Степень тяжести СОАС в группе пациентов, отказавшихся от СИПАП-терапии



29 (33,7%)больных прекратили использование СИПАП-терапии в связи со сложностью адаптации к прибору, при этом основная доля пациентов не пыталась обратиться за помощью к врачу для разрешения трудностей с терапией (Рисунок 3). В то же время 24 (27,9%) пациента отказались от продолжения лечения из-за личных убеждений, при этом, не имея значимых проблем с режимом терапии и ее переносимостью. Больные воспринимали себя зависимыми от аппарата и не желали постоянно использовать СИПАП-терапию, несмотря на рекомендации врачей.

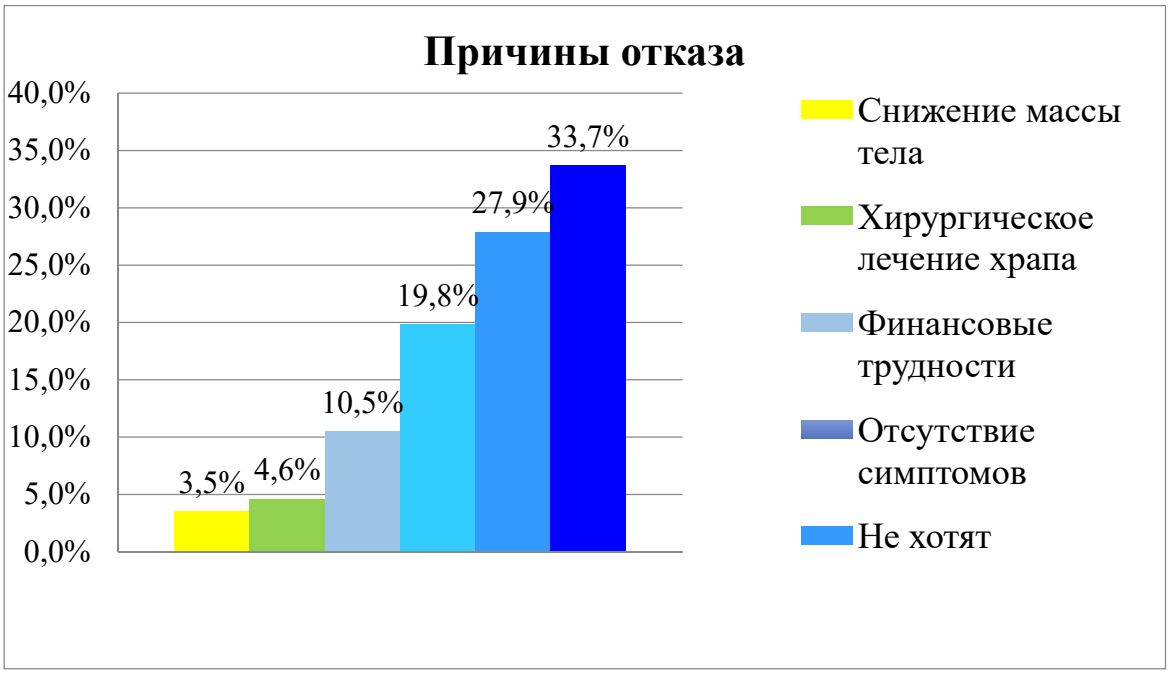
Отсутствие выраженных симптомов СОАС, как до начала, так и на фоне проведения СИПАП-терапии стало причиной отказа от лечения у 17 (19,8%) пациентов. То есть, больные не отметили значимое клиническое улучшение на фоне терапии, что и послужило поводом для ее прекращения. Очевидно, что больные, имеющие бессимптомное течение СОАС не мотивированы на продолжение длительной аппаратной терапии. Наличие финансовых трудностей в связи с поломкой и сложностями с обслуживанием прибора привели к отказу от лечения 9 (10,5%) больных.

С момента постановки диагноза СОАС и инициации СИПАП-терапии, 3 (3,5%) пациента со среднетяжелой формой и ожирением приняли решение об изменении образа жизни взамен на постоянное использование аппаратного метода лечения. С помощью диетологических рекомендаций с одновременным использованием СИПАП-терапии, больные достигли значимого снижения массы тела, что привело к регрессии клинической симптоматики СОАС и улучшению показателей дыхания во сне вплоть до нормативных значений. К отмене длительной СИПАП-терапии пришли 4 (4,6%) пациентов после проведения хирургических методов лечения храпа.

Среди 86 пациентов, прекративших использование СИПАП-терапии, были 10 больных, которые, согласились на визит с целью возможного возобновления лечения СОАС. Мотивацией к этому послужило развитие сердечно-сосудистых осложнений (перенесенный инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма сердца) с частыми госпитализациями в стационары. Всем пациентам была

проведена повторная титрация с подбором оптимального режима терапии в лаборатории сна или в домашних условиях. На очном визите, кроме стандартного подхода были проведены дополнительные образовательные мероприятия о значимости своего заболевания, необходимости телефонных звонков или обращений к специалистам в случае сложности с терапией. В результате все пациенты возобновили использование СИПАП-терапии в соответствии с полученными рекомендациями.

Рисунок 3. Основные причины отказа от длительной СИПАП-терапии.



3.2 Характеристика пациентов, находящихся на длительной СИПАП-терапии.

В основной анализ было включено 194 пациента, находившихся на СИПАП– терапии более 12 месяцев.«Медиана среднего времени использования СИПАП– терапии составила 2 года с колебаниями от 1 до 15 лет» [38]. Исходная характеристика пациентов подробно приведена в главе «Материалы и методы исследования».

У всех пациентов лечение проводилось 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.

При анализе данных длительного применения СИПАП-терапии среднее время использования приборов за выбранный период составило 6,2 часа [4,8; 7,3], а процент ночей- 84,6% [61,2; 97,0].Общая характеристика показателей использования СИПАП – аппарата представлена в таблице 2.

Таблица 2. Показатели СИПАП – терапии

Длительность применения СИПАП-терапии, годы	2,0 [1,0;5,0]
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]
Терапевтическое давление (90%), см вод. ст.	10,0 [9,0;11,5]
Терапевтическое давление (95%), см вод. ст.	11,0 [9,9;12,0]

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

Критериям приверженности к СИПАП – терапии (использование более 4 ч/ночь и более 70% ночей) соответствовало – 126 (64,9%) пациентов. 130 (67,0%) пациентов были привержены к СИПАП-терапии по среднему времени использования, а161 (83,0%) больной по количеству дней использования.

На фоне длительной СИПАП – терапии выявлено стойкое снижение ИАГ с 49,0 соб/ч [35,6; 63,2] до 3,0 соб/ч [1,3; 6,0], *p<0,000*. Критерию эффективности СИПАП – терапии (ИАГ<5 соб/ч) соответствовало – 139 (71,6%) пациентов, у 43 (22,2%) пациентов ИАГ сохранялся более 5 соб/ч, но при этом не превышал 10 соб/ч, и у 12 (6,2%) - средний остаточный ИАГ составил более 10 соб/ч.

Уровень дневной сонливости до начала и на фоне долгосрочной СИПАП-терапии проводился с помощью шкалы Эпфорта. По результатам отмечалось статистически значимое снижение дневной сонливости с 10 [7,0; 12,0] до 5,0 [2,0; 8,0] баллов на фоне долгосрочной СИПАП-терапии, *p<0,000*. Исходно избыточная дневная сонливость наблюдалась у 63,3% больных, а на фоне СИПАП-терапии только у 11,9% пациентов.

При анализе клинических проявлений СОАС на фоне длительной СИПАП-терапии выявлено, что у 60 (30,9%) больных сохранялись жалобы на повышенную дневную сонливость. Жалобы на громкий прерывистый храп предъявляли 41(21,1%)пациент, а 23 (11,9%) на учащенное ночное мочеиспускание. Бессимптомное течение СОАС и клиническое улучшение на фоне лечения наблюдалось у 69,1% пациентов.

3.3 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. При сравнительном анализе групп не выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту и социальным параметрам между пациентами (Таблица 3).

На фоне длительной СИПАП-терапии приверженная группа больных статистически значимо меньше предъявляла «жалобы на повышенную дневную сонливость и учащенное ночное мочеиспускание (> 2 раз за ночь)» [159]. Кроме сохраняющейся клинической картины СОАС, где низко приверженные пациенты

имели достоверно выше баллы по шкале Эпфорт. При сравнительном анализе группы по исходному уровню дневной сонливости согласно опроснику не различались.

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]
Индекс массы тела, кг/м^2		34,0 [31,0; 41,0]	33,0 [30,0; 37,0]
Пол	Мужской	56 (82,4%)	100 (79,4%)
	Женский	12 (17,6%)	26 (20,6%)
Образование	Высшее	37 (54,4%)	80 (63,5%)
	Среднее	31 (45,6%)	46 (36,5%)
Семейное положение	С партнером	67 (98,5%)	117 (92,9%)
	Без партнера	1 (1,5%)	9 (7,1%)
Занятость	Работает	41 (60,3%)	77 (61,1%)
	Не работает	27 (39,7%)	49 (38,9%)
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%)***
Исходные показатели СОАС:			
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]
Показатели на фоне СИПАП-терапии:			
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]
Храп, %		0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,1]
Утечка, %		0,3 [0,0; 3,1]	1,0 [0,0; 5,8]
Терапевтическое давление (медиана), см вод. ст.		7,7 [7,0; 9,0]	8,0 [7,0; 9,0]
Терапевтическое давление (90%), см вод. ст.		10,0 [8,8; 12,0]	10,5 [9,5; 11,4]
Терапевтическое давление (95%), см вод. ст.		10,5 [9,0; 12,1]	11,0 [10,0; 12,0]
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]***
Питтсбурский 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-ый и 75-ый процентили) и в виде n (%). *- $p<0,05$

По параметрам тяжести СОАС существенных различий установлено не было. Стоит отметить, что приверженные пациенты достоверно дольше использовали СИПАП аппарат в среднем 3 года [1,2; 6;0], чем больные с низкой приверженностью, где медиана составила 2 года [1,0; 4,0], *p= 0,042*. По данным СИПАП-терапии пациенты значимо отличались по рИАГ и количеству обструктивных событий. Оба параметра были значимо выше у больных с низкой приверженностью, однако сохранялись в пределах нормальных значений. По остальным показателям существенных различий выявлено не было.

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.*

По качеству сна и уровню депрессии достоверных различий между группами выявлено не было. В ходе исследования проведен корреляционный анализ, где клинически значимых взаимосвязей выявлено не было. Обнаружена одна статистически достоверная положительная взаимосвязь со слабой силой между процентом дней использования СИПАП-аппарата и депрессией по шкале Бека (r=0,144, *p=0,046)* (Таблицу 4).Данный результат может указывать на то, что чем длительнее пациент находится на СИПАП-терапии, тем выше шанс развития или прогрессирования у него депрессии. Однако, согласно анализу, выявленное корреляционное значение со слабой силой.

Таблица 4. Корреляционный анализ опросных шкал с процентом дней использования.

Опросные шкалы	**r**	***p***
Корреляция с процентом дней использования СИПАП-терапии		
Шкала Эпфорта исходно	-0,066	0,614
Шкала Эпфорта на СИПАП-терапии	-0,102	0,155
Питтсбурский опросник качества сна	0,001	0,994
Опросник депрессии Бека	**0,144**	**0,046**

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена.

При анализе частоты развития побочных эффектов длительной СИПАП-терапии, выявлены существенные различия в группах в зависимости от приверженности. Приверженные пациенты достоверно реже в 5,6% случаях сообщали о побочных эффектах СИПАП-терапии. В то время как в сравниваемой группе больше трети 35,3% больных заявляли о следующих нежелательных

явлениях СИПАП-терапии: дискомфорт и неудобство регулярного использования прибора, индивидуальная непереносимость, проблемы с маской, носовые расстройства и клаустрофобия (Таблицу 5).

Таблица 5. 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 и неудобства, связанные с регулярным применением 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%)

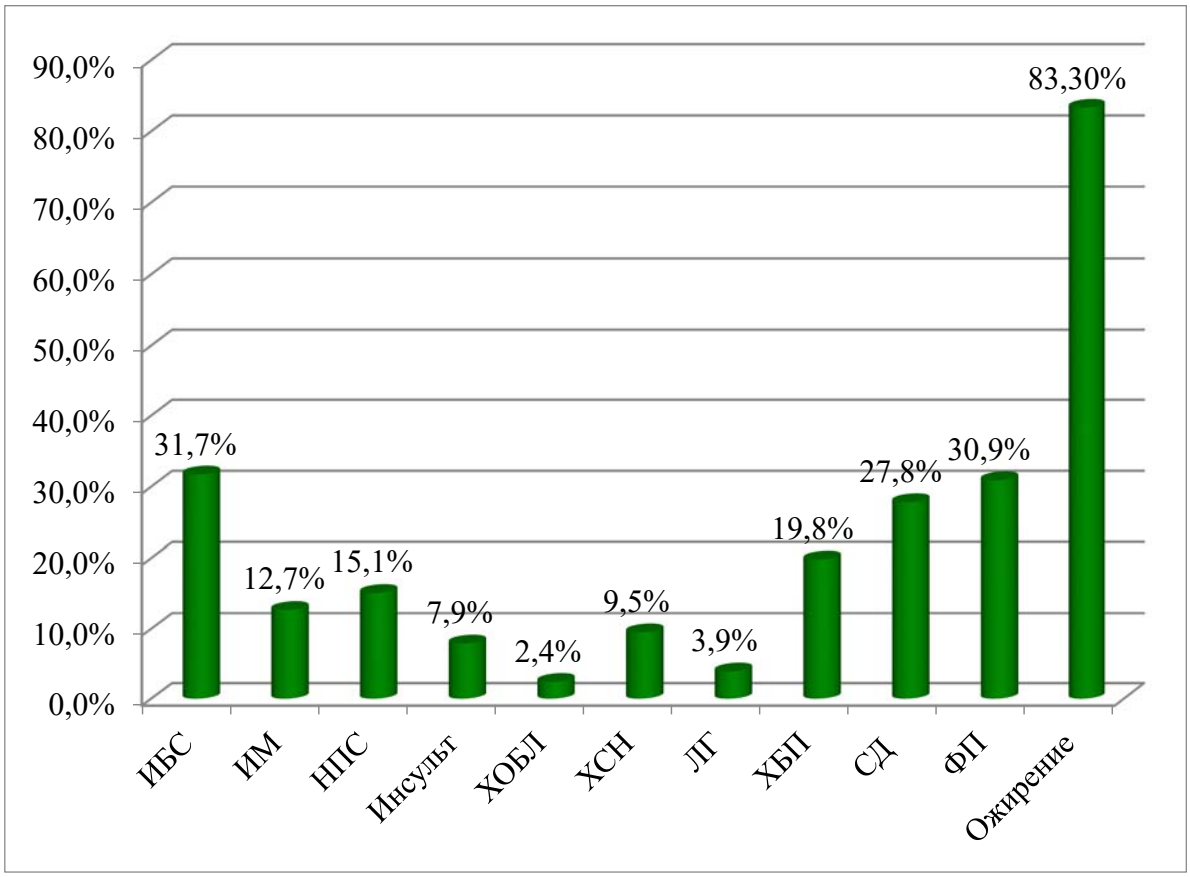
Примечание: данные представлены в виде n (%). Для всех показателей представлен критерий Х2 Пирсона *p=0,000*

3.4 Коморбидность и приверженность к СИПАП-терапии

В изучаемой выборке все больные имели высокую коморбидность, представленную как ССЗ, так и экстракардиальной патологией. На фоне длительной СИПАП – терапии статистически значимого увеличения числа случаев ХСН, ИБС, перенесенных ишемических инсультов и других сопутствующих заболеваний отмечено не было. Достоверного изменения в ИМТ и соответственно степени ожирения не наблюдалось на фоне лечения СОАС.

Анализ приверженности к СИПАП-терапии проводился в зависимости от наличия той или иной нозологии. При оценке распространенности ССЗ среди приверженных больных, максимальная доля приверженных выявлена среди лиц с ИБС (без перенесенного инфаркта миокарда), ФП и ожирением (Рисунок 4).

Рисунок 4. Распространенность различных ССЗ среди приверженных к СИПАП-терапии.



Примечание: НПС-нарушение проводимости сердца, ЛГ-легочная гипертензия, ХБП-хроническая болезнь почек, СД-сахарный диабет.

С целью изучения влияния коморбидной патологии на применение длительной СИПАП - терапии у пациентов СОАС был проведен отдельный анализ в двух группах больных в зависимости от их приверженности к ней (Таблица 6). Принимая во внимание наличие АГ у всех пациентов, а ожирения у 84,0% больных оценить влияние данных заболеваний на приверженность к СИПАП-терапии оказалось невозможным в рамках нашего исследования. При сравнительном анализе групп выявлено, что низко приверженные пациенты значимо чаще имели ХСН до начала СИПАП-терапии, чем группа приверженных. Увеличение числа случаев ХСН на фоне лечении СОАС не повлияло на результат,

данная патология встречалась у пациентов, которые используют СИПАП-терапию менее 4 часов за ночь и менее 70% ночей. Наибольшая доля пациентов с низкой приверженностью к СИПАП-терапии достоверно чаще выявлена среди лиц с ХОБЛ. По остальным фоновым и сочетанным патологиям группы не различались. Так же стоит отметить, что основная доля приверженных пациентов имела ночные брадиаритмии, сопряженные с СОАС, а диагноз сахарного диабета преобладал среди больных с низкой приверженностью.

Таблица 6. 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	21 (30,9%)	21 (30,9%)	34 (26,9%)	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

По количеству заболеваний группы были сопоставимы, медиана числа заболеваний в анамнезе без учета СОАС и АГ составила 3 сопутствующих диагноза [1,0; 4,0]. При анализе таблицы сопряженности с помощью критерия Фишера наличие 3 и более патологий не оказала значимого влияния на длительную приверженность к СИПАП-терапии.

Наличие и степень взаимосвязи исходных патологий с приверженностью к СИПАП-терапии оценивалась с помощью логистической регрессии. При проведении многофакторного регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами низкой приверженности оказались ХСН и ХОБЛ (Таблица7). Наличие ХСН до инициации СИПАП-терапии независимо от других заболеваний снижает вероятность приверженности в 5,8 раз, а сопутствующая ХОБЛ в 6,3 раза. В однофакторной модели также наиболее тесно связанными с приверженностью факторами оказались данные заболевания.

Таблица 7. 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

3.5 Предикторы низкой приверженности к СИПАП-терапии

Для выявления факторов отрицательно, влияющих на приверженность к СИПАП-терапии проведен однофакторный регрессионный анализ с независимыми переменными, представленными в таблице 8. 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. Кроме того, статистически значимыми предикторами низкой приверженности стали резидуальный ИАГ и наличие центральных событий по параметрам СИПАП-аппарата. Однако при анализе эффективности СИПАП-терапии в обеих группах были достигнуты рекомендуемые средние значения рИАГ (менее 5 соб/час).Остаточный центральный ИАГ может быть маркером ХСН, которая самостоятельно отрицательно влияет на приверженность.

Таблица 8. Однофакторная модель с основными параметрами.

Показатели	**ОШ**	**95%ДИ**	***p***
Возраст	1,002	0,976-1,029	0,859
Пол	0,824	0,375-1,729	0,617
Образование	0,686	0,376-1,252	0,218
Семейное положение	5,154	0,938-96,079	0,124
Занятость	0,966	0,530-1,776	0,911
Индекс массы тела	0,978	0,930-1,027	0,365
Жалобына 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**

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.

В последующем, при построении модели множественной логистической регрессии для всех параметров, оказавшихся значимыми в моделях однофакторных регрессий, мы обнаружили два независимых фактора, отрицательно влияющих на приверженность. Наличие повышенной дневной сонливости и центральных событий на фоне СИПАП-терапии снижают вероятность приверженности к СИПАП-терапии в 2.3 раз (ОШ-0,426; 95%ДИ (0,223-0,808, *p=0,009*) и в 1.1раз (ОШ-0,894; 95%ДИ (0,799-0,990, *p=0,039*) соответственно. Предикторов приверженности к долгосрочной СИПАП-терапии выявлено не было.

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

Одной из задач проводимого исследования явилась оценка эффективности длительной СИПАП-терапии в отношении устранения ночных брадиаритмий у 25 пациентов с нарушением проводимости сердца, сопряженными с СОАС.

Значимую часть больных (88%) составили мужчины с тяжелой степенью СОАС. «Медиана ИАГ составила 62,6 соб/час [36,7; 79,2], а исходная дневная сонливость по шкале Эпфорт 11,0 [9,8; 15,0] баллов. Нарушения проводимости сердца были представлены в 84% случаев дисфункцией синусового узла, а в 16%- предсердно-желудочковыми блокадами 2-3 степени. У 4 пациентов ночные асистолии регистрировались на фоне постоянной формы ФП, во всех остальных случаях на синусовом ритме. Максимальная длительность «паузы» составила 13 секунд» [154].

Средняя продолжительность СИПАП-терапии составила 6 лет [2,0;8,0], с максимальной длительностью до 15 лет. Критериям долгосрочной приверженности соответствовало 19 (76%) пациентов со средним временем использования прибора 7 ч/ночь [5,4; 7,4].

Таблица 9. 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]
Минимальная сатурация SpO_2,%	71,0 [57,3; 76,8]
Имплантация электрокардиостимулятора	4 (16,0%)
Сопутствующая патология	
Ишемическая болезнь сердца	13 (52,0%)
Инфаркт миокарда	4 (16,0%)
Инсульт и транзиторная ишемическая атака	1 (4,0%)
Фибрилляция предсердий	9 (36,0%)
Хроническая сердечная недостаточность	2 (8,0%)
Ожирение	25 (100%)
Сахарный диабет	9 (36,0%)
Хроническая болезнь почек	4 (16,0%)

Параметры СИПАП-терапии	
Длительность, годы	6,0 [2,0; 8,0]
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]
Храп, %	0,1 [0,0;0,7]
Утечка, %	1,0 [0,3;6,6]
Терапевтическое давление (медиана),см вод. ст.	7,9 [7,0; 8,5]
Терапевтическое давление (90%), см вод. ст.	10,5 [8,0;11,0]
Терапевтическое давление (95%), см вод. ст.	11,0 [10,0;11,5]
Носовая маска	17 (68,0%)
Ротоносовая маска	8 (32,0%)
Баллы по шкале Эпфорт исходные	11,0 [9,8; 15,0]
Баллы по шкале Эпфорт на фоне СИПАП-терапии	5,0 [2,0; 8,0]

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

«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 10). Эффективно использовали СИПАП – терапию (ИАГ<5 соб/ч) 64% пациентов, у 36% пациентов рИАГ сохранялся более 5 соб/ч в основном за счет центральных нарушений дыхания. 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»* [154]. Необходимо отметить, что данная группа пациентов до лечения имела наиболее выраженную дневную сонливость, которая улучшилась на фоне СИПАП-терапии. Достоверных изменений со стороны снижения массы тела мы не обнаружили.

Таблица 10. Динамика показателей СОАС и ХМ ЭКГ на фоне длительной СИПАП-терапии.

n=25	**Исходно**	**На фонеСИПАП - терапии**	***p***
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 во время сна, сек	**5,8 [3,7; 6,8]***	**0,0 [0,0; 0,0]***	**0,000**
ЧСС средняя, уд/мин	66,5 [62,0; 71,2]	65,5 [61,5;72,0]	0,276
ЧСС минимальная, уд/мин	**39,5 [35,0;41,0]***	**48,0 [43,8; 58,5]***	**0,023**
ЧСС максимальная, уд/мин	95,5 [112,0;125,8]	104,0[99,0;123,5]	0,970

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартальных интервалов (Q, 25-ый и 75-ый процентили),*- $p<0,05$. ЧСС-частота сердечных сокращений.

«При разделении пациентов на две группы в зависимости от приверженности к СИПАП-терапии статистически значимых различий в исходных характеристиках СОАС выявлено не было. Больные были сопоставимы по возрасту, полу и антропометрическим данным. Неприверженные пациенты (n=6) использовали СИПАП-аппарат в среднем 4,4 ч/ночь [3,6; 6,6] при 32,5% дней [16,5; 57,5]. В отношении устранения нарушений проводимости сердца на фоне СИПАП-терапии группы значимо не различались. Объяснением данного факта является использование СИПАП-терапии вовремя 2-3 суточного мониторирования ЭКГ всеми пациентами. У 4 пациентов с постоянной формой ФП и необходимостью назначения ритмурежающей терапии были имплантированы искусственные водители ритма. В связи, с чем у данных больных оценку эффективности СИПАП-терапии в отношении устранения ночных пауз сердца не проводилась. Все 4 пациенты относились к группе низко

приверженных к СИПАП-терапии. Кроме того, для получения достоверности статистического анализа выборки были недостаточного объема.

Согласно данным 2-3 суточного мониторирования ЭКГ значимых пауз в дневное время и других нарушений проводимости сердца не отмечено. «Исходно до назначения СИПАП – терапии все зарегистрированные брадиаритмии, выражавшиеся в развитии асистолий, медиана 5,8 [3,7; 6,8] секунды, были выявлены исключительно во время ночного сна (Таблица 10)» [154]. На фоне длительной СИПАП – терапии ночные «паузы» сердца полностью регрессировали. За счет устранения ночных нарушений проводимости сердца среднее минимальное значение частоты сердечных сокращений на фоне СИПАП-терапии было достоверно выше исходного.

На фоне эффективной СИПАП – терапии на момент анализа 20 (80%) пациентов принимали бета-адреноблокаторы и 5 (20%) - ААТ.

3.7 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 11). До начала СИПАП – терапии 47(85,3%) больных имели тяжелую степень СОАС, остальные 8 (14,3%) – среднетяжелую. Значение ИАГ сна составило 40,0 соб/час[31,0; 54,4]. Пароксизмальная форма ФП встречалась у 42 (76,4%) пациентов, а у 13 (23,6%) – постоянной формой ФП. Длительность анамнеза фибрилляции предсердий -7,0 лет.

«На фоне длительной СИПАП-терапии с медианой использования 4 года [2,0; 6,0] выявлено статистически значимое снижение ИАГ с 40,0 соб/ч [31,0; 54,4] до 3 соб/час [1,9; 6,0], *p=0,000*. Эффективно использовали СИПАП-терапию (рИАГ<5соб/час) 38 (69,1%) пациентов. Критерию приверженности к СИПАП-терапии соответствовало 34 (61,8%) больных. При сравнительном анализе зависимых групп в динамике выявлено значимое уменьшение степени дневной

сонливости с 10,0 [7,00; 13,00] до 5,0 баллов [2,0; 8,0] по шкале Эпфорта*, p=0,000.* Существенных изменений по весу и ИМТ не отмечалось» [38].

Таблица 11. 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 сатурацияSpO_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]
Сопутствующая патология	
Ишемическая болезнь сердца	16 (29,1%)
Инфаркт миокарда	8 (14,5%)
Инсульт и транзиторная ишемическая атака	3 (5,5%)
Нарушения проводимости сердца, ассоциированные с СОАС	9 (16,4%)
Хроническая сердечная недостаточность	10 (18,2%)
Ожирение	55 (100,0%)
Сахарный диабет	16 (29,1%)
Хроническая болезнь почек	7 (12,7%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (7,3%)
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]

Храп, %	0,0 [0,0;0,2]
Утечка, %	1,0 [0,3; 7,2]
Терапевтическое давление (медиана), см вод. ст.	8,0 [7,0; 8,9]
Терапевтическое давление (90%), см вод. ст.	10,5 [9,5;11,5]
Терапевтическое давление (95%), см вод. ст.	10,5 [9,9;12,0]
Носовая маска	36 (65,5%)
Ротоносовая маска	19 (34,5%)
Баллы по шкале Эпфорт исходные	10,0 [7,0; 13,0]
Баллы по шкале Эпфорт на фоне СИПАП-терапии	5,0 [2,0; 8,0]

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартальных интервалов (Q, 25-ый и 75-ый процентили) и в виде n (%).

Нарушения проводимости сердца, ассоциированные с СОАС были диагностированы у 9 пациентов с ФП. На фоне длительной СИПАП-терапии ночные брадиаритмии полностью регрессировали, в том числе при применении антиаритмических препаратов. При сравнительном анализе параметров ХМ ЭКГ на фоне лечения СОАС наблюдалось статистически значимое повышение минимальной ЧСС с 44,0 уд/мин [38,0; 50,0] до 50,0 [46,0; 57,5], что обусловлено полным устранением ночных асистолий, сопряженных с апноэ сна исходно у 9 пациентов (Таблица 12).

Таблица 12. Динамика показателей ХМ ЭКГ.

n=55	**Исходно**	**На фоне СИПАП - терапии**	***p***
ЧСС ср, уд/мин	65,0 [60,0; 74,0]	68,0 [60,0;76,5]	0,276
ЧСС мин, уд/мин	**44,0 [38,0; 50,0]***	**50,0 [46,0; 57,5]***	**0,002**
ЧСС макс, уд/мин	110,0 [97,5;123,5]	105,0[97,0;129,5]	0,970

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

«Для изучения влияния долгосрочной СИПАП-терапии на течение ФП проведен сравнительный анализ в группах в зависимости от приверженности к ней (Таблица 13). При сравнении пациентов по исходным параметрам СОАС существенных различий выявлено не было. Значимо низкий резидуальный индекс обструктивных событий во сне наблюдался у приверженных пациентов, которые длительнее использовали СИПАП-терапию по сравнению с больными из группы низко приверженных. По количеству центральных нарушений дыхания во сне группы не различались, несмотря на то что среди неприверженных достоверно чаще были пациенты с ХСН» [38].

На фоне СИПАП-терапии в долгосрочной перспективе пациенты с низкой приверженностью демонстрируют высокие показатели дневной сонливости по шкале Эпфорт (8,0 [5,0; 9,0] против 3,5 [2,0;6,0], *p=0,026* и качества сна по данным Питтсбурского опросника (15 [9,0; 18,0] против 9,0 [6,0; 11,0], *p=0,008*.

Таблица 13. Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных показателей у 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]
Индекс массы тела, кг/м^2		35,0 [32,0; 41,0]	32,0 [29,2; 36,0]
Пол	Мужской	19 (90,5%)	29 (85,3%)
	Женский	2 (9,5%)	5 (14,7%)
Исходные показатели СОАС:			
Индекс апноэ/гипопноэ, соб/ч		42,2 [28,0; 51,2]	40,0 [31,5; 59,0]
Минимальная сатурация SpO_2, %		68,0 [56,5; 73,1]	73,5 [70,2; 78,9]
Показатели на фоне 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]
Храп, %	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,3]
Утечка, %	1,0 [0,1; 7,4]	1,4[0,4; 7,1]
Терапевтическое давление медиана, см вод. ст.	7,0 [6,6; 8,1]	8,1 [7,1; 8,9]
Терапевтическое давление (90%), см вод. ст.	10,0 [9,5; 12,0]	10,5 [9,5; 11,5]
Терапевтическое давление (95%), см вод. ст.	10,0 [9,0; 11,0]	11,0 [10,0; 12,0]
Сопутствующая патология исходная:		
Ишемическая болезнь сердца	4 (19,0%)	12 (35,3%)
Инфаркт миокарда	2 (9,5%)	6 (17,6%)
Инсульт и транзиторная ишемическая атака	2 (9,5%)	1 (2,9%)
Нарушения проводимости сердца, ассоциированные с СОАС	4 (19,0%)	5 (14,7%)
Хроническая сердечная недостаточность	**7 (33,3%)***	**3 (8,8%)***
Ожирение	21 (100%)	34 (100%)
Сахарный диабет	8 (38,1%)	8 (23,5%)
Хроническая болезнь почек	4 (19,0%)	3 (8,8%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	2 (9,5%)	2 (5,9%)
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]***
Питтсбурский 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:		
Постоянная форма ФП (исходно)	8 (38,1%)	5 (14,7%)

Переход пароксизмальной ФП в постоянную форму	4/13 (30,8%)	6/29 (20,7%)
Имплантация электрокардиостимулятора	4 (19,0%)	4 (11,8%)
Радиочастотная изоляция устьев легочных вен	2 (9,5%)	3 (9,7%)
Антиаритмические препараты ICи 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 межквартальных интервалов (Q, 25-ый и 75-ый процентили) и в виде n(%).

«По наличию тромбоэмболических осложнений группы были сопоставимы. Стоит отметить, что исходно в группе с низкой приверженностью отмечается преобладание больных с постоянной формой ФП. У всех больных с пароксизмальной формой ФП в обеих группах при длительном наблюдении констатировано сохранение рецидивов аритмии. При сравнительном анализе количества больных, перешедших на фоне СИПАП-терапии из пароксизмальной в постоянную форму ФП, группы значимо не различались.

В отношении специфического лечения ФП по частоте проведенных катетерных аблаций группы были сопоставимы. Что касается фармакологической терапии, в группе больных с низкой приверженностью к СИПАП – терапии всего в 14,3% случаев назначались антиаритмические препараты IC и III классов (по классификации E.Vaughan-Williams) с целью контроля ритма сердца. В то же время, данная терапия достоверно чаще проводилась у 58,8% приверженных больных.

В отношении функционального класса по EHRA исходно две сравниваемые группы значимо не отличались, в обеих группах пациенты в основном имели 1-3 ФК. Однако у приверженных пациентов клиническая переносимость ФП по EHRA в 70,6% случаев улучшилась, по сравнению с больными, которые не соответствовали критериям приверженности» [38].

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

Одной из задач исследования явилась оценка приверженности к АГТ, в связи, с чем в исследования включались пациенты с СОАС и сопутствующей АГ. Все 194 находились на различной АГТ. На очном визите у всех больных проводилось офисное измерение АД и оценивалась приверженность к медикаментозной терапии с помощью 8-балльной шкалы Мориски-Грина. В среднем (медиана) больные имели 7 баллов [5,0; 8,0] по опроснику. Критериям высокой приверженности (8 баллов) по шкале Мориски-Грина соответствовало 70 (36,1%) пациентов, умеренно приверженными к АГТ было 57 (29,4%) больных. Наименьшее количество баллов по приверженности к лечению было у 67 (34,5%) пациентов. При том у 122 (62,9%) пациентов при офисном измерении АД было менее 140/90 мм рт. ст. По основным клинико-инструментальным параметрам СОАС пациенты с различной приверженностью по шкале Мориски-Грина были сопоставимы. Существенных различий по показателям СИПАП-терапии выявлено не было.

Таблица 14. Приверженность и эффективность АГТ.

Параметры	n=194
Клиническое систолическое АД, мм рт.ст.	130 [120;140]
Клиническое диастолическое АД, мм рт.ст.	84 [80;90]
Опросник Мориски-Грин	

Низко приверженные (<6 баллов)	67 (34,5%)
Умеренно приверженные (6-7 баллов)	57 (29,4%)
Высоко приверженные (8 баллов)	70 (36,1%)

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартальных интервалов (Q, 25-ый и 75-ый процентили) и в виде n (%).

При сравнении приверженности к АГТ с приверженностью к СИПАП-терапии статистически значимых различий выявлено не было. В обеих группах с различной приверженностью к СИПАП-терапии наблюдалось сопоставимое количество больных комплаентных к АГТ терапии.

Таблица 15. 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%)
	p=0,944	
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%)
	p=0,002	
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%)
	p=0,000	

Примечание: данные представлены в виде n(%).

Иная картина наблюдается среди пациентов с ФП и СОАС, у которых оценивалась приверженность к антиаритмическим препаратам и антикоагулянтам. Среди 23 пациентов, принимающих ААТ, критерию высокой приверженности соответствовало 60,9% больных. Умеренно и низко приверженными были 17,4% и 21,7% соответственно (Рисунок 5). Аналогичные результаты по комплаентности получены у пациентов, получающих антикоагулянты. Данные представлены на Рисунке 5.

Рисунок 5.Приверженность к ААТ и антикоагулянтной терапии.

При построении таблицы сопряженности методом Фишера выявлено, что приверженные к СИПАП-терапии пациенты имеют высокую комплаентность к специфической для ФП терапии. Больные, использующие СИПАП-терапию менее 4 ч/ночь и менее 70% ночей, нерегулярно принимают антиаритмические препараты и антикоагулянты.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

СОАС - это клинически значимое распространенное хроническое состояние, характеризующееся повторяющимися эпизодами полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей, вызывающая перемежающуюся гипоксемию и гиперкапнию, корковые микровозбуждения, повышенный окислительный стресс и фрагментацию сна [160]. Эти патогенетические эффекты являются важными медиаторами сердечно-сосудистого, нейрокогнитивного и метаболического риска [161], что в свою очередь влияет на качество жизни пациента и смертность.

СИПАП-терапия показала высокую эффективность в отношении устранения дыхательных расстройств во время сна и продемонстрировала положительное влияние на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СОАС. По данным различных исследований установлено, что аппаратная терапия обструктивного апноэ сна приводит к улучшению показателей дневной сонливости, качества жизни, АД и когнитивных функций [20]. В нашем исследовании на фоне долгосрочной (медиана использования 2 года) СИПАП-терапии отмечено «стойкое снижение ИАГ»с 49,0 до 3,0 соб/ч, при этом у 71,6% пациентов резидуальный индекс составил менее 5 соб/ч [38]. «Стойкий положительный эффект был установлен и в отношении уровня дневной сонливости. Отмечалось двукратное снижение степени дневной сонливости по шкале Эпфорт в среднем с 10 до 5 баллов на фоне длительного использования СИПАП-устройства. Согласно нашим данным, клиническое улучшение пациентов СОАС в виде устранения дневной сонливости и респираторных событий на фоне СИПАП-терапии сохраняется в долгосрочной перспективе, однако нельзя забывать о том, что эффективность зависит от регулярного и оптимального использования СИПАП-аппарата» [154].

Главным ограничивающим фактором СИПАП-терапии является низкая приверженность, характеризующаяся либо недостаточным временем использования прибора, либо полным отказом от длительной терапии. В нашем

исследовании долгосрочная приверженность к СИПАП – терапии (использование более 4 ч/ночь и более 70% ночей) составляла 64,9% со средним временем использования 6,7 часов/ночь. Стоит отметить, что24,3% (90) больных отказались от очного участия в исследовании, но при этом продолжали использовать СИПАП-терапию, то есть вполне вероятно, что доля приверженных больных в действительности была выше. В проспективном многоцентровом исследовании со средним периодом наблюдения 4 года (n=357) приверженность к СИПАП-терапии составила 64,4% со средним временем использования 5 ч/ночь [162]. Аналогичные данные о комплаентности к длительной СИПАП-терапии представлены и у пациентов с ССЗ [163]. По данным рандомизированных исследований в период между 2011 и 2015 г. было показано, что приверженность может колебаться в широких пределах от 35 до 87% [164].

«В нашей выборке пациентов, вне рамок клинических исследований, приверженность больных к СИПАП-терапии была относительно высокой -64,9%» [165]. «Снижение уровня дневной сонливости по шкале Эпфорт связано как с этим фактом, так и с эффективностью длительной СИПАП-терапии в отношении коррекции дыхательных нарушений» [38]. Помимо анализируемой группы, около 86 пациентов с СОАС и ССЗ, находились на СИПАП-терапии как минимум один год с момента постановки диагноза СОАС, однако впоследствии отказались от нее. То есть пациенты, которым подобрали оптимальный режим СИПАП-терапии в лаборатории сна, исходно приняли решение о долгосрочном использовании аппарата для лечения своего заболевания. Дальнейший прогноз СИПАП-терапии мало освящается в научных исследованиях, и каким образом меняется приверженность, и эффективность СИПАП-терапии остается наиболее интересным фактом.

Учитывая, что СИПАП терапия не всегда хорошо переносится пациентами впервые месяцы от начала лечения, то закономерно, что долгосрочная СИПАП-терапия является более проблематичной [50]. По данным исследования с участием более 600 пациентов с СОАС, около 17% (113) больных прекратили проведение длительной СИПАП-терапии из-за индивидуальной непереносимости

и отсутствия субъективной пользы [166]. В нашей работе из 370 пациентов с СОАС - 23,2% отказались от продолжения СИПАП-терапии в среднем через год от начала лечения. Основными причинами отказа являлись: сложности адаптации к прибору, личное решение пациента и отсутствие клинической пользы на фоне лечения. Немаловажным фактом в нашей работе, является то, что 10 пациентов, прекратили использование СИПАП-терапии в связи с хорошим самочувствием, не воспринимая данный вид лечения, как длительную терапию поддержки. Однако после развития различных сердечно-сосудистых событий и ухудшения состояния в отношении фоновых кардиоваскулярных патологий пациенты заявили о желании возобновления СИПАП-терапии. Дополнительные визиты к специалистам, где подробно разъяснили больным о значимости заболевания и преимуществ СИПАП-терапии привели к повторной инициации СИПАП-терапии. Следовательно, данной группе больных необходима будет дополнительная помощь на раннем этапе, для лучшей долгосрочной приверженности и предупреждении кардиоваскулярных осложнений.

Таким образом, пациенты, которые ранее придерживались режима СИПАП-терапии, в дальнейшем могут отказаться от нее (n=79) или выбрать альтернативные методы лечения СОАС (n=7). А некоторые, спустя определенное время могут вернуться к мысли о возобновлении СИПАП-терапии. Это означает, что приверженность к СИПАП-терапии в долгосрочной перспективе является динамическим процессом, зависимым от многих факторов. Нельзя однозначно сказать, что длительное соблюдение СИПАП-терапии устанавливается в первые несколько недель от начала лечения, как утверждали некоторые исследователи [50]. Необходимо проводить частые контакты с больными, получающими СИПАП-терапия, с применением психологической поддержки и своевременного выявления основных проблем с терапией.

Хотя в литературе исследований по оценке приверженности к СИПАП-терапии большое количество, сравнительно небольшой объем работ использует качественные методы, чтобы понять опыт пациентов в использовании и неиспользовании СИПАП-терапии. Работа Zarhin D и Oksenberg A дополняет

данную литературу, опираясь на подробные интервью с пациентами с СОАС и подчеркивая процессный, изменчивый и неоднозначный характер приверженности СИПАП-терапии [167]. По их мнению, у больных независимо от статуса приверженности имеется двойственное отношение к СИПАП-терапии и с практической точки зрения тщательное наблюдение в длительной перспективе может улучшить приверженность.

Говоря, о потенциальных преимуществах СИПАП-терапии в отношении клинического улучшения, необходимо помнить о побочных эффектах лечения, такие как заложенность носа, проблемы с маской, клаустрофобия, неудобство регулярного пользования и другие [168]. В нашем исследовании подобные недостатки СИПАП-терапии достоверно чаще встречались у низко приверженных пациентов, что могло быть одной из причин недостаточного использования длительной СИПАП-терапии. Однако наличие у пациентов бремени в виде различных побочных эффектов СИПАП-терапии не привело к полной отмене лечения. Вероятно, эффективность СИПАП-терапии в отношении устранения дыхательных расстройств во время сна и дневной сонливости перевешивает неудобства, связанные с побочными эффектами терапии. В свете этих соображений, можно предположить, что при дополнительном медицинском вмешательстве и устранении недостатков терапии, улучшиться комплаентность пациентов.

Одним из условий хорошей переносимости СИПАП-терапии является правильный выбор маски, которая предотвратит развитие различных побочных эффектов и высокий процент утечки. В нашей работе значимая часть приверженных пациентов (81,7%) имели носовую маску, имитирующую физиологический тип дыхания, в то время как низко приверженные больные в 64,7% случаев выбирали носовой тип маски. Это может объяснить достоверно большое количество побочных эффектов СИПАП-терапии, предъявляемых со стороны неприверженных пациентов, весомую часть которых составляли проблемы с маской. Аналогичные результаты показаны в перекрестном исследовании с 1484 участниками, где пациенты, использующие ороназальную

маску, демонстрировали низкую приверженность к долгосрочной СИПАП-терапии [169]. При применении назальной маски резидуальный ИАГ был ниже, чем в сравниваемой группе [170], что согласуются с нашими результатами, где остаточные респираторные события были выше в группе, где пациенты чаще выбирали ротоносовую маску, в сравнении с приверженной группой.

Факторы, связанные с соблюдением СИПАП-терапии многообразны. Они включают характеристики пациентов, симптомы, психологические факторы, переменные исследования сна, реакцию на терапию, побочные эффекты, стоимость лечения, имеющийся опыт и использование вмешательств и образовательных стратегий для улучшения приверженности [166]. В нашем исследовании на фоне неоптимального использования СИПАП-терапии не отмечалось значимого улучшения клинических проявлений СОАС. Низко приверженные пациенты достоверно чаще предъявляли жалобы на никтурию и субъективную дневную сонливость. По объективным показателям СИПАП-терапии остаточный ИАГ был значимо выше у пациентов, использующих СИПАП-терапию менее 4 ч/ночь и менее 70% ночей, однако сохранялся в пределах нормальных значений. Данный факт является подтверждением того, что для достижения соответствующего клинического эффекта СОАС необходимо соблюдать минимальное требование сна с СИПАП-прибором [171]. При однофакторном регрессионном анализе пациенты с более высокой сонливостью (по шкале Эпфорта) на фоне эффективной СИПАП-терапии являлись низко приверженными в длительном наблюдении. Установлено, что сохраняющиеся жалобы на чрезмерную дневную сонливость и учащенное ночное мочеиспускание снижают вероятность приверженности более чем в два раза. Кроме того, наличие на фоне СИПАП-терапии дневной сонливости оказался наиболее сильным предиктором низкой приверженности в долгосрочной перспективе. С практической точки зрения, сохраняющаяся клиническая картина СОАС на фоне СИПАП-терапии, может свидетельствовать о нерациональном использовании прибора, а не только в случае объективного снижения ИАГ. К тому же, самостоятельно ИАГ не влияет на долгосрочную приверженность к СИПАП-

терапии, в отличие от уровня дневной сонливости [172]. Таким образом, необходимо помнить о наличии прямой взаимосвязи между часами использования аппарата и соответствующим терапевтическим ответом [20]

Согласно результатам нашего исследования качество сна по данным Питтсбурского опросника не различалось между пациентами в зависимости от приверженности к СИПАП-терапии. «В то же время в подгруппе больных с СОАС и ФП показатели качества сна были хуже в группе неприверженных к СИПАП-терапии, 15 баллов [9,0; 18,0] против 9,0[6,0; 11,0]. Архитектура сна на фоне СИПАП-терапии является важным фактором, определяющим воспринимаемое качество сна» [165, 173]. По данным небольшого исследования показатели качества сна улучшаются на фоне лечения СОАС, в краткосрочной перспективе с 18,5 [16; 20,5] до 12 [5,5; 15] баллов соответственно, *p=0,000* [174]. В отличие от нашей работы, где оценка проводилась в длительном наблюдении, что говорит о сохранении положительного влияния СИПАП-терапии.

В настоящем исследовании мы не выявили достоверных различий по уровню депрессии у больных, находящихся на СИПАП-терапии в зависимости от ее приверженности. Кроме того, мы обнаружили слабую положительную коррелляцию между состоянием депрессии и длительностью использования СИПАП-аппарата. По данным других исследований сообщается, что на фоне СИПАП-терапии улучшаются депрессивные расстройства по сравнению с исходным уровнем у приверженных пациентов [175,176]. В исследовании ADIPOSA (2019 г.) не установлено значимых изменений в когнитивно-аффективных симптомах депрессии, измеренных по шкале Бека после 3 месяцев СИПАП-терапии [177]. В нашей работе оценка уровня депрессии по шкале Бека проводилась у пациентов, длительно использующих СИПАП-терапию, в отличие от других исследований, где период наблюдения составлял несколько месяцев. Как известно СОАС высоко коморбидное заболевание, а с возрастом и в длительном наблюдении случаи повторных сердечно-сосудистых событий и сопутствующих патологий увеличиваются, что самостоятельно может приводить к депрессии и снижению качества жизни. Выявленная положительная взаимосвязь

между депрессией и количеством дней использования СИПАП-терапии, может быть обусловлена наличием данных факторов, которые самостоятельно оказали влияние на психосоматический статус пациентов. Вероятно, мультидисциплинарный подход с привлечением психологов и психиатров позволит улучшить приверженность к СИПАП-терапии в долгосрочной перспективе.

Характерной особенностью СОАС является высокая частота коморбидности [178]. Пациенты из нашей выборки помимо СОАС имели более 10 сопутствующих патологий, основную часть которых составляли ССЗ. 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. При проведении многофакторного регрессионного анализа наличие данных заболеваний до инициации СИПАП-терапии независимо от других патологий снижало вероятность приверженности более чем в 5 раз для ХСН, и в 6 раз для ХОБЛ. В настоящей работе все пациенты с сердечной недостаточностью имели 1-2 функциональный класс по NYHA, тяжелые больные с декомпенсацией заболевания в исследование не включались. Согласно данным литературы, пациенты с ХСН демонстрируют достаточно низкие показатели приверженности, как к медикаментозной терапии, так и к рекомендациям по изменению образу жизни. О проблемах приверженности к лечению и адекватности диуретической терапии у пациентов с ХСН свидетельствуют частые повторные госпитализации по поводу ухудшения состояния. Это может быть объяснено, как тяжестью течения заболевания, так и ассоциированными с ним депрессиями и нейрокогнитивными нарушениями [179, 180]. Больные с ХСН имеют неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, низкое качество жизни и высокую заболеваемость [181]. Кроме того, они вынуждены принимать большое количество лекарственных препаратов по поводу основного заболевания и сопутствующих патологий. Данные факторы могут создавать дополнительный

психологический дискомфорт в отношении СИПАП-терапии, что может отрицательно повлиять на ее приверженность.

В настоящее время амбулаторное наблюдение пациентов с ХСН рекомендовано в составе мультидисциплинарной команды с целью снижения сердечно-сосудистого риска и внезапной смерти. При совместном участии кардиологов, смежных специалистов и средним медицинским персоналом в ведении и контроле за лечением, позволит сохранить более высокую приверженность к терапии и улучшить прогноз [182]. Те же аспекты касаются и СИПАП-терапии у пациентов с ХСН, комплаентность которой улучшиться при частом амбулаторном мониторировании кардиологами и сомнологами.

Известно, что среди различных типов нарушения дыхания во сне у больных с ХСН преобладает центральное апноэ сна. У нашей группы пациентов на фоне длительной СИПАП-терапии помимо остаточных обструктивных событий во время сна сохранялись остановки дыхания центрального генеза. В нашей работе согласно данным регрессионного анализа резидуальный центральный ИАГ выступал, как предиктор низкой приверженности в долгосрочной перспективе. В данном случае, остаточный ИАГ центрального генеза, скорее всего, выступает как маркер ХСН, а самостоятельный фактор, связанный с приверженностью. Кроме того для лечения центрального или смешанного апноэ сна у пациентов с ХСН [183] применяется адаптивная сервовентиляция или двухуровневый режим вентиляции, что могло бы привести к лучшей переносимости респираторной терапии.

Другим значимым заболеванием, которое имеет сильную связь с приверженностью к СИПАП-терапии, в нашей работе является ХОБЛ. Наличие данной легочной патологии до момента инициации СИПАП уменьшало вероятность приверженности к СИПАП-терапии более чем в 6 раз. В отличие от ХСН, ХОБЛ имеет тесные патогенетические взаимосвязи с СОАС, в том числе и в составе overlap-синдрома и потенциальная польза от СИПАП-терапии должна была превышать возможные недостатки лечения. Вероятно, группа неприверженных пациентов, имеющих ХОБЛ не получала достаточный

положительный эффект от СИПАП-терапии в отношении легочной патологии. В связи с затруднением фазы выдоха пациентам с ХОБЛ требуется более тщательная титрация режима вентиляционной терапии. Кроме того, в комбинации с респираторной поддержкой, необходимо проводить коррекцию бронхолитической и гормональной терапии совместно с пульмонологами.

Для достижения лучшего легочного газообмена у пациентов с хронической гипоксией требуется рационально подбирать показатели давления в каждой фазе дыхательного цикла. В группе низко приверженных пациентов среднее терапевтическое давление в режиме СИПАП с автоматической титрацией давления составляло 7,7 см водного столба [7,0; 9,0], что могло у пациентов с бронхообструктивным поражением легких приводить к раннему экспираторному закрытию терминальных дыхательных путей. В случае назначения режима постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях пациентам с одышкой экспираторного характера сложнее адаптироваться к прибору из-за худшей непереносимости высокого давления в конце выдоха. Особенно это касается пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ, которые исходно страдают от дистальной обструкции воздушных путей во время выдоха [184]. Таким образом, пациентам с СОАС и ХОБЛ необходимо тщательнее корректировать параметры давления или переходить на двухуровневый режим вентиляции легких с длительной оксигенотерапией [185]. Кроме того, результаты исследований показывают, что терапия созданием двухуровневого положительного давления в дыхательных путях лучше переносится пациентами и обеспечивает достаточный контроль дыхания с нарушением сна и его симптомов [186]. Единственным ограничением данной терапии является высокая стоимость прибора.

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии коморбидности на приверженность к СИПАП-терапии [187].По результатам проспективного многоцентрового исследования (n=1105), наличие ССЗ ассоциировано с более длительным временем использования СИПАП-терапии в сравнении с данными пациентов без ССЗ (5,1±2,0 ч против 4,6±2,0 ч, *p=0,006*) [188]. Согласно другому исследованию (n=408) [189], значимой разницы в долгосрочной приверженности

к СИПАП-терапии между группами пациентов с ССЗ и без таковых не выявлено. В нашем исследовании отсутствовала группа больных без коморбидной патологии, а наличие в анамнезе 3 и более сопутствующих патологий не повлияла на уровень приверженности к СИПАП- терапии.

«Приверженность не только к СИПАП-терапии является сложной задачей, эта проблема актуальна и для других консервативных методов лечения» [38]. Оптимальная приверженность к медикаментозной терапии у пациентов с гипертонией является одним из ключевых факторов успешного контроля АД и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В настоящей работе все пациенты с СОАС имели АГ, и оценка приверженности к АГТ проводилась по опроснику Мориски–Грина. По результатам выявлено, что критериям высокой приверженности (8 баллов) соответствовало 36,1% пациентов, а умеренной (6-7 баллов) -29,4% больных. Доля низко приверженных пациентов к гипотензивной терапии составила чуть более трети больных - 34,6%. По данным мета-анализа в период с января 2009 года по март 2016 года (n=12 628) АГТ не принимают до 45% больных с изолированной АГ и 31,2% пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующими заболеваниями [190]. Среди российской популяции через год от начала лечения прекращают прием терапии до 62,9% пациентов [191]. В настоящей работе анализ данных в основном касался приверженности к медикаментозной терапии, не учитывались рациональность и количество назначенных антигипертензивных препаратов как исходно, так и динамике. Достижение целевых цифр АД оценивалось по данным офисных измерений АД на момент визита, согласно которому около 63,0% больных имели целевые уровни АД. Достаточно высокий показатель эффективности АГТ терапии может быть обусловлен дополнительным положительным эффектом СИПАП-терапии в отношении устранения дыхательных событий во время сна и снижением АД.

Принципиальным отличием нашей работы от уже существующих является оценка различных видов приверженности, как медикаментозных, так и немедикаментозных у пациентов с СОАС и ССЗ. При сравнении приверженности к АГТ по Мориски-Грину и приверженности к СИПАП-терапии у пациентов с АГ

значимых взаимосвязей выявлено не было. Возможно, это связанно с достижением целевых уровней АД у большинства пациентов и нежеланием придерживаться той или иной терапии. С другой стороны пациенты с АГ имеют малосимптомное течение и не отмечают значимого клинического улучшения на фоне приема многочисленных препаратов, по сравнению с больными СОАС, у которых эффективная СИПАП-терапия устраняет симптомы дневной сонливости.

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. Достаточно высокая приверженность (8 баллов по шкале) выявлена к антиаритмическим препаратам, которая составила 61%, и к антикоагулянтам - 60%. В исследованиях, оценивающих приверженность к лекарствам, специфичным для ФП результаты неоднозначны. Сообщается о лучшей комплаентности пациентов к новым оральным антикоагулянтам, чем к антагонистам витамина К (72,6% против 53,9% [192]. В отношении препаратов для контроля ритма имеются ограниченные данные, в основном это связано с незначительным количеством антиаритмических средств, которые часто заменяются или комбинируются с хирургическими методами лечения ФП. Возможно, в нашей работе, пациенты, получающие очевидную клиническую пользу от двух видов терапий, как в отношении аритмии, так и СОАС мотивированы на лучшую приверженность. Оба заболевания имеют специфические симптомы, которые нарушают повседневную физическую активность, снижая качество жизни пациента. 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.

СОАС - состояние, которое часто встречается у пациентов с ФП. Связь между этими двумя заболеваниями давно обсуждается и определяется клиническими исследованиями [193]. Установлено, что СОАС является сильным

предиктором развития ФП, за счет различных электрофизиологических механизмов, предрасполагающих к возникновению аритмии, и соответствующее лечение апноэ сна может положительно повлиять на течение ФП [194].

В настоящее время имеются достаточно противоречивые данные про влияние СИПАП-терапии на рецидив пароксизмов у пациентов с ФП. Первичные наблюдательные исследования показали достаточно убедительные результаты о положительном эффекте СИПАП-терапии в отношении контроля ритма у пациентов с ФП [16,112].Согласно данным рандоминизированного исследования терапия СИПАП, по сравнению со стандартным лечением, не влияет на снижение бремени фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной ФП [140]. «По данным нашей работы на фоне длительного использования СИПАП-терапии наблюдалось увеличение доли больных с ФП, перешедших из пароксизмальной в постоянную форму независимо от приверженности к терапии. Во всех случаях сохранения пароксизмального характера течения ФП были зарегистрированы рецидивы аритмии, несмотря на высокую приверженность к ААТ. Однако у всех пациентов с СОАС и ФП на фоне длительной СИПАП-терапии отмечалось улучшение субъективной ее переносимости по данным шкалы EHRA.

В нашем исследовании помимо апноэ сна пациенты имели большое количество других сопутствующих заболеваний, которые самостоятельно выступали как факторы риска и прогрессирования ФП, модификация которых была недостаточной по результатам проведенного анализа, может служить объяснением полученных фактов»[38]. Так, все больные имели длительный анамнез АГ, неэффективность лечения которой приводит к ремоделированию сердца и повышает риск возникновения ФП [195]. Кроме того мы не оценивали рациональность принимаемой пациентами АГТ и достижение целевых уровней АД у данной категории больных. За время обследования (медиана длительности СИПАП-терапии 4 года) коморбидность пациентов повысилась, то есть увеличились шансы для формирования новых механизмов, способствующих поддержанию мерцательной аритмии. «В особенности, это касается больных с признаками сердечной недостаточности, у которых структурно-функциональные

изменения предсердий приводят к прогрессированию ФП. Несмотря на столь гетерогенную группу больных с ФП использование СИПАП-терапии согласно критерию эффективности (более 4 ч/ночь и более 70% ночей), приводит к лучшей клинической переносимости аритмии в долгосрочной перспективе» [38]. Устраняя один из ключевых факторов, негативно влияющих на рецидивы пароксизмов ФП как СОАС, нельзя забывать о других триггерах, модификация которых поможет усилить общий антиаритмический эффект.

Ночные брадиаритмии, сопряженные с СОАС эффективно устраняются при лечении непосредственно апноэ сна. Опыт применения СИПАП-терапии у данной категории пациентов, ограничен немногочисленными работами и описанием клинических случаев [14, 146]. Однако, все исследования свидетельствуют о высокой эффективности лечения положительным давлением в верхних дыхательных путях в отношении устранения обструктивных апноэ сна и ассоциированных с ним брадиаритмий. Эпизоды выраженной синусовой брадикардии, удлиненной синусовой паузы и блокад атриовентрикулярной проводимости снизились на 72% до 100% в этих исследованиях при коротком периоде наблюдения не более 24 месяца.

В отличие от представленных данных, «в нашем исследовании мы проанализировали эффективность и приверженность к СИПАП-терапии при её длительном использовании: среднее время использования СИПАП – терапии после инициации составило 6,0 лет [2,0; 8,0]. Максимальная длительность использования составила 15 лет. Мы продемонстрировали сохранение эффективности СИПАП-терапии в устранении как нарушений дыхания во время сна, так и сопряженных с ними ночных брадиаритмий: статистические значимое снижение ИАГ с 62,6 до 4,9 соб/час с полным устранение ночных пауз сердца. При этом критерия приверженности к СИПАП-терапии соответствовало 76% пациентов со средним временем использования прибора 7 ч/ночь» [154].

«Столь высокая приверженность к длительной СИПАП – терапии в нашем исследовании может объясняться как наличием исходно тяжелой формы СОАС (медиана ИАГ 62,6 соб/час [36,7; 79,2] с выраженной дневной сонливостью (11,0

баллов [9,8; 15,0] по шкале Эпфорт), так и высокой мотивацией пациентов, основанной на понимании механизмов взаимосвязи остановок дыхания вовремя с нарушениями проводимости сердца.

Среди наших больных исходно были зарегистрированы асистолии, обусловленные остановкой дыхания во сне с максимальной длительностью до 13 секунд. Однако во всех случаях, когда нарушения проводимости сердца наблюдались на фоне синусового ритма удалось избежать имплантации электрокардиостимулятора, в том числе при применении ритмурежающих лекарственных препаратов»[154].

Таким образом, результаты нашей работы показали, что эффект при лечении пациентов СОАС в сочетании с ночными брадиаритмиями сохраняется в условиях многолетнего применения СИПАП – терапии при хорошей приверженности к данному виду терапии.

Поскольку остановки сердца явно вызваны нарушением дыхания во сне у этой группы пациентов, лечение апноэ во сне должно быть основной терапевтической стратегией. СИПАП-терапия не только облегчает симптомы, связанные с апноэ, но и улучшает сердечно-сосудистые исходы.

Заключение

В настоящем исследовании показано, что на фоне СИПАП-терапии отмечалось стойкое снижение ИАГ и степени дневной сонливости по шкале Эпфорт в длительной перспективе. Долгосрочная приверженность к СИПАП-терапии у пациентов с СОАС и ССЗ составила 65%. У 23% пациентов, прекративших использование СИПАП-терапии проанализированы основные причины отказа от лечения.

При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлено, что сохраняющаяся избыточная дневная сонливость и никтурия на фоне длительной СИПАП-терапии являются отрицательными предикторами приверженности.

Долгосрочная приверженность к СИПАП-терапии снижается при наличии у пациентов ХСН и ХОБЛ.

При сравнении различных видов приверженности, пациенты с СОАС и ФП, оптимально использующие СИПАП-терапию, высоко привержены к антиаритмической и антикоагулянтной терапиям. В группе приверженных к СИПАП-терапии пациентов улучшается клиническая переносимость ФП по шкале EHRA, рецидивы пароксизмов ФП сохранялись у всех больных. У больных с СОАС и ночными брадиаритмиями СИПАП-терапия показала высокую эффективность в отношении устранения ночных «пауз» сердца в длительной перспективе.

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.

ПРИЛОЖЕНИЯ К ДИССЕРТАЦИИ

Приложение А

Шкала сонливости Эпфорта (ESS)

Оцените возможность уснуть в определенной ситуации

Ситуация	Не усну	Небольшой шанс	Умеренный шанс	Усну обязательно
При чтении в положении сидя в отсутствие других дел				
Просмотр телепередач в кресле				
Пассивное сидение в общественных местах (театр, кино, концерт)				
В качестве пассажира в машине не менее чем в часовой поездке				
Если прилечь отдохнуть после обеда в отсутствие других дел				
Сидя и разговаривая с кем-нибудь				
Находясь в тихой комнате после завтрака				
За рулем автомобиля, при остановке в дорожной пробке				

8 и более баллов говорит о наличие дневной сонливости

Приложение Б.

ОПРОСНИК БЕКА

Ф.И.О._____возраст

«В этом опроснике содержатся группы утверждений. Внимательно прочитайте каждую группу утверждений. Внимательно прочитайте каждую группу и обведите кружком номер утверждения (0,1,2,3), наилучшим образом отражающего Ваше самочувствие в течение последней недели, включая сегодняшний день. Если подходящими Вам покажутся несколько утверждений в группе, обведите каждое из них. Убедитесь, что Вы прочитали все утверждения в каждой группе, прежде чем сделать выбор.

1. **0 Я не чувствую себя расстроенным, печальным.**
   1 Я расстроен.
   2 Я все время расстроен и не могу от этого отключиться.
   3 Я настолько расстроен и несчастлив, что не могу это выдержать.
2. **0 Я не тревожусь о своем будущем.**
   1 Я чувствую, что озадачен будущим.
   2 Я чувствую, что меня ничего не ждет в будущем.
   3 Мое будущее безнадежно, и ничто не может измениться к лучшему.
3. **0 Я не чувствую себя неудачником.**
   1 Я чувствую, что терпел больше неудач, чем другие люди.
   2 Когда я оглядываюсь на свою жизнь, я вижу в ней много неудач.
   3 Я чувствую, что как личность я - полный неудачник.
4. **0 Я получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.**
   1 Я не получаю столько же удовлетворения от жизни, как раньше.
   2 Я больше не получаю удовлетворения ни от чего.
   3 Я полностью неудовлетворен жизнью, и мне все надоело.
5. **0 Я не чувствую себя в чем-нибудь виноватым.**
   1 Достаточно часто я чувствую себя виноватым.

2 Большую часть времени я чувствую себя виноватым.

3Я постоянно испытываю чувство вины.

6. 0 **Я не чувствую, что могу быть наказан за что-либо.**

1 Я чувствую, что могу быть наказан.

2 Я ожидаю, что могу быть наказан.

3 Я чувствую себя уже наказанным.

7. 0 Я не разочаровался в себе.

1 Я разочаровался в себе.

2 Я себе противен.

3 Я себя ненавижу.

8. 0 Я знаю, что я не хуже других.

1 Я критикую себя за ошибки и слабости.

2 Я все время обвиняю себя за свои поступки.

3 Я виню себя во всем плохом, что происходит.

9. 0 Я никогда не думал покончить с собой.

1 Ко мне приходят мысли покончить с собой, но я не буду их осуществлять.

2 Я хотел бы покончить с собой.

3Я бы убил себя, если бы представился случай.

10. 0 Я плачу не больше, чем обычно.

1Сейчас я плачу чаще, чем раньше.

2 Теперь я все время плачу.

3 Раньше я мог плакать, а сейчас не могу, даже если мне хочется.

11. 0 Сейчас я раздражителен не более, чем обычно.

1Я более легко раздражаюсь, чем раньше.

2 Теперь я постоянно чувствую, что раздражен.

3 Я стал равнодушен к вещам, которые меня раньше раздражали.

12. 0 Я не утратил интереса к другим людям.

1 Я меньше интересуюсь другими людьми, чем раньше.

2 Я почти потерял интерес к другим людям.

3 Я полностью утратил интерес к другим людям.

13. 0 Я откладываю принятие решения иногда, как и раньше.

1Я чаще, чем раньше, откладываю принятие решения.

2 Мне труднее принимать решения, чем раньше.

3Я больше не могу принимать решения.

14. 0 Я не чувствую, что выгляжу хуже, чем обычно.

1 Меня тревожит, что я выгляжу старым и непривлекательным.

2 Я знаю, что в моей внешности произошли существенные изменения, делающие меня непривлекательным.

3Я знаю, что выгляжу безобразно.

15. 0 Я могу работать так же хорошо, как и раньше.

1 Мне необходимо сделать дополнительное усилие, чтобы начать делать что-нибудь.

2 Я с трудом заставляю себя делать что-либо.

3 Я совсем не могу выполнять никакую работу.

16. 0 Я сплю так же хорошо, как и раньше.

1 Сейчас я сплю хуже, чем раньше.

2 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше, и мне трудно заснуть опять.

3 Я просыпаюсь на несколько часов раньше обычного и больше не могу заснуть.

17. 0 Я устаю не больше, чем обычно.

1 Теперь я устаю быстрее, чем раньше.

2 Я устаю почти от всего, что я делаю.

3 Я не могу ничего делать из-за усталости.

18. 0 Мой аппетит не хуже, чем обычно.

1 Мой аппетит стал хуже, чем раньше.

2 Мой аппетит теперь значительно хуже.

3 У меня вообще нет аппетита.

19. 0 В последнее время я не похудел или потеря веса была незначительной.

1 За последнее время я потерял более 2 кг.

2 Я потерял более 5 кг.

3 Я потерял более 7 кг.

Я намеренно стараюсь похудеть и ем меньше (отметить крестиком). ДА_____НЕТ___

20. 0 Я беспокоюсь о своем здоровье не больше, чем обычно.

1 Меня тревожат проблемы моего физического здоровья, такие, как боли, расстройство желудка, запоры и т.д.

2 Я очень обеспокоен своим физическим состоянием, и мне трудно думать о чем-либо другом.

3 Я настолько обеспокоен своим физическим состоянием, что больше ни о чем не могу думать.

21. 0 В последнее время я не замечал изменения своего интереса к сексу.

1 Меня меньше занимают проблемы секса, чем раньше.

2 Сейчас я значительно меньше интересуюсь сексуальными проблемами, чем раньше.

3 Я полностью утратил сексуальный интерес.

Результаты:

0-9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов

10-15 – легкая депрессия (субдепрессия)

16-19 – умеренная депрессия

20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести)

30-63 – тяжелая депрессия.» [165, 174]

Приложение В.

ПИТТСБУРГСКИЙ ОПРОСНИК НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА КАЧЕСТВА СНА (PSQI)

Имя_____ Фамилия_____

Дата_____ Дата рождения_____

Инструкции:

Следующие вопросы касаются Вашего сна в течение прошедшего МЕСЯЦА. Ваши ответы должны отражать наиболее подходящую ситуацию для большинства дней и ночей за прошедший месяц. Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

1. **В какое время Вы обычно ложились спать в течение последнего месяца?**
   ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ОТХОДА КО СНУ_____
2. **Сколько времени (минут) Вам обычно требовалось, чтобы заснуть (в течение последнего месяца)?**
   КОЛИЧЕСТВО МИНУТ_____
3. **В какое время Вы обычно просыпались в течение последнего месяца?**
   ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ПОДЪЕМА_____
4. **Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца? (количество часов может отличаться от количества времени, проведенного в постели).**
   КОЛИЧЕСТВО ЧАСОВ СНА ЗА НОЧЬ _____

Для каждого из оставшихся вопросов выберите один наиболее подходящий ответ. Пожалуйста, ответьте на ***все*** вопросы.

5. **В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы…**

(а) не могли уснуть в течение 30 минут

Ни разу в течение последнего Месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(б) просыпались в середине ночи или под утро

Ни разу в течение последнего Месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(в) были вынуждены вставать, чтобы воспользоваться ванной комнатой

Ни разу в течение последнего Месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(г)не могли свободно дышать

Ни разу в течение последнего Месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(д) кашляли или громко храпели

Ни разу в течение последнего Месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(е) чувствовали, что холодно

Ни разу в течение последнего Месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(ж) чувствовали, что жарко

Ни разу в течение последнего Месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(з) видели плохие сны

Ни разу в течение последнего Месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(и) испытывали боль

Ни разу в течение последнего Месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(к)Другая(ие) причина(ы), пожалуйста, напишите_____

Как часто за прошедший месяц у Вас были проблемы со сном из-за этой причины?

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

6. Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?

Очень хорошее	☐
Достаточно хорошее	☐
Скорее плохое	☐
Очень плохое	☐

7. За прошедший месяц как часто Вы принимали лекарства, которые помогают уснуть?

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

8. Как часто за прошедший месяц Вам было сложно оставаться бодрствующим во время вождения автомобиля, после приема пищи или в процессе социальной деятельности?

Ни разу в течение последнего Месяца	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

9. За прошедший месяц насколько сложно было Вам сохранять достаточный настрой на то, чтобы сделать все дела?

Совсем не сложно	☐
Лишь чуть-чуть сложно	☐
Несколько сложно	☐
Очень сложно	☐

10. Есть ли у Вас партнер, с которым делите постель, или сосед по комнате?

Нет, проживаю один(на) в комнате	☐
Партнер/сосед живут в другой комнате	☐
Партнер/сосед в той же комнате, в другой постели	☐
Делим одну постель(с партнером)	☐

11. Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были…

(а) Громкий храп.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(б)Длительные задержки дыхания во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(в) Подергивания ногами во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(г) Эпизоды дезориентации или замешательства в период сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

(д) Другие проявления неспокойства во время Вашего сна: пожалуйста, опишите

_____

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐

Приложение Г.

Шкала Мориски-Грина для оценки приверженности к лечению

№	Вопрос	Ответ, баллы	
		«ДА»	«НЕТ»
1	Бывает ли так, что Вы забываете принять лекарственные препараты?	0	1
2	В течение последних 2 недель были дни, когда Вы не принимали препараты?	0	1
3	Бывает ли так, что Вы уменьшаете или пропускаете прием препарата без согласования с врачом, если чувствуете себя плохо после приема предыдущей дозы?	0	1
4	Бывает ли так, что Вы забываете взять с собой препараты, если уезжаете/уходите из дома на длительный срок?	0	1
5	Вы пропускали прием препаратов вчера?	0	1
6	Бывает так, что Вы пропускаете прием препаратов при хорошем самочувствии/хороших результатах анализов.	0	1
7	Сложно ли Вам принимать препараты в соответствии с рекомендованной схемой?	0	1
8	Как часто Вам бывает сложно вспомнить о необходимости своевременного приема препаратов?	*	

** Варианты ответов на вопрос 8: 0 баллов– постоянно, 1 балл – почти всегда, 2 балла–иногда, 3 балла – редко, 4 балла– никогда. При подсчете суммарного количества баллов набранный при ответе на 8-й вопрос балл делился на 4.*

По 1 баллу начисляется за каждый отрицательный ответ, за исключением вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день (1 балл за ответ ≪да≫). В вопросе с ранжированными ответами 1 балл начисляется только за ответ≪никогда≫. Высоко приверженными считаются пациенты, набравшие 8 баллов, средне приверженными – получившие 6-7 баллов, и низко приверженными – те, кто набрал менее 6 баллов.

Список сокращений:

ААТ	антиаритмическая терапия
АГ	артериальная гипертензия
АГТ	антигипертензивная терапия
АД	артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИАГ	индекс апноэ/гипопноэ сна
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс масса тела
рИАГ	резидуальный индекс апноэ/гипопноэ сна
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
SpO2	сатурация крови

Список литературы

1. Luciano, F. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease Lessons From Recent Trials and Need for Team Science/ F. Luciano, R. Drager, ME. Doug et al. // Circulation.- 2017.-№136(19).-P.1840–1850

2. Gay, P. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep-related breathing disorders in adults/ P. Gay, T.E. Weaver, D. Loube // Sleep. – 2006.-№29 (3). - P.381-401.

3. Antic, N.A. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA/ N.A. Antic, P. Catcheside, C. Buchan et al. // Sleep.- 2011.-№34(1).-P.111-119.

4. Edwards, C. Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women/ C. Edwards, S. Mukherjee, L. Simpson et al.// Journal of clinical sleep medicine. - 2015.-№11(9).-P.1029-1038

5. Martinez-Garcia, MA. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment/ MA. Martinez-Garcia, F. Campos-Rodriguez, JJ. Soler-Cataluna et al.// The European respiratory journal.-2012.-№39(4).-P. 906-912

6. Weaver, TE. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: Implications for future interventions/ TE. Weaver, AM. Sawyer // The Indian journal of medical research.- 2010.-№131.-P.245-258

7 . Sullivan, CE. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares / CE. Sullivan, M. Berthon-Jones, FG. Issa et al.//Lancet.-1981.-№1(8225).-P.862–865.

8. Kribbs, NB. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea / NB. Kribbs, AI. Pack, LR. Kline et al. // American Review of Repiratory Diseases.-1993.-№147.-P.887–895.

9. Reeves-Hoche, MK. Nasal CPAP: An objective evaluation of patient compliance / MK. Reeves-Hoche, R. Meck, CW. Zwillich // American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.- 1994.-№149.-P.149–154

10. Lewis, KE. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnoea / KE. Lewis, L. Seale, IE. Bartle et al. // Sleep. - 2004.-№27(1).-P.134-138.

11. Pepin, JL. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure / JL. Pepin, J. Krieger, D. Rodenstein et al. // Respiratory and Critical Care Medicine. - 1999.-№130(4).- P.1124-1129.

12. Bollig, SM. Encouraging CPAP adherence: it is everyone's job / SM. Bollig // Respiratory Care. - 2010.-№55(9).- P.1230-1236.

13. Krieger, J. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea patients and nonapneic snorers/ J. Krieger // Sleep.-1992.-№15.-P.42–46

14. Курлыкина, Н.В. Возможности лечения больных с длительными ночными асистолиями и синдром обструктивного апноэ сна созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях / Н.В. Курлыкина, А.В. Певзнер, А.Ю. Литвин и соавт. // Кардиология.- 2009.-№49(6).-С.36-42

15. Simantirakis, EN. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder / EN. Simantirakis, SI. Schiza, ME. Marketou et al. // European heart journal.- 2004.-№25(12).P.1070- 1076

16. Певзнер, А.В. Результаты применения терапии с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях при лечении больных с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна / А.В. Певзнер, Э.Ш. Байрамбеков, А.Ю. Литвин и соавт. // Российский кардиологический журнал. - 2017.-№7 (147).-С.111-116.

17. Peppard, PE. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension / PE. Peppard, T. Young, M. Palta et al. // The New England journal of medicine.- 2000.-№342.-P.1378–1384.

18. Бочкарева, Е.В. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 год / Е.В. Бочкарева, Е.К. Бутина, И.В. Ким и соавт. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.- 2020.-№16(5).- P.770-779.

19. Sawyer, AM. A Systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions / AM. Sawyer, N. Gooneratne, CL. Marcus et al.// Sleep medicine reviews. – 2011.-№15(6).- P. 343–356.

20. Patil, SP. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. / SP. Patil, IA. Ayappa, SM. Caples et al. //Journal of clinical sleep medicine.-2019.-№15(2).- P.335-343.

21. Stradling, JR. Is more NCPAP better? / JR. Stradling, RJ. Davies // Sleep.- 2000.- №23.- P.150–153.

22. Weaver, T. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning / T. Weaver, G. Maislin, D. Dinges et al. // Sleep.- 2007.-№30.- P.711-719.

23. Peker, Y. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomesin coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized controlled trial / Y. Peker, H. Glantz, C. Eulenburg et al. // American journal of respiratory and critical care medicine.- 2016.- №194(5).- P.613-620.

24. Antic, NA. The sleep apnea cardiovascular endpoints (SAVE) trial: rationale, ethics, design, and progress / NA. Antic, E. Heeley, CS. Anderson et al. // Sleep. - 2015.- №38. P.1247-1257.

25. Parati, G. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension / G. Parati, C. Lombardi, J. Hedner et al. // The European respiratory journal. – 2013.- №41(3).-P.523-538.

26. Malhotra, A. The art of science of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea / A. Malhotra, N. Ayas, L. Epstein // Current opinion in pulmonary medicine.- 2000.-№6.-P.490-495.

27. Collard, P. Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients / P. Collard, T. Pieters, G. Aubert et al. // Sleep medicine reviews.- 1997.- №1(1).- P.33-44.

28. Zozula, R. Compliance with continuous positive airway pressure therapy: assessing and improving treatment outcomes / R. Zozula, R. Rosen // Current Opinion in Pulmonary Medicine.-2001.- №7.P.391-398.

29. Bakker, JP. Adherence to CPAP what should we be aiming for, and how can we get there? / JP. Bakker, TE. Weaver, S. Parthasarathy et al. // Chest.- 2019.-№155.-P.1272-1287.

30. McArdle, N. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome / N. McArdle, G. Devereux, H. Heidarnejad et al. // American journal of respiratory and critical care medicine.-1999.-№159(4).-P.1108–1114.

31. Engleman, HM. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS) / HM. Engleman, M. Wilde // Sleep medicine reviews.- 2003.-№7.- P.81-99.

32. Smith, I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines for adults with obstructive sleep apnoea / I. Smith, V. Nadig, TJ. Lasserson // Cochrane Database of Systematic Reviews.- 2009.-№2.- CD007736.

33. Anderson, F. A randomized crossover efficacy trial of oral CPAP (Oracle) compared with nasal CPAP in the management of obstructive sleep apnea / F. Anderson, R. Kingshott, D. Taylor et al. // Sleep.- 2003.-№26.-P.721-726.

34. Massie, C. Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure / C. Massie, R. Hart // Chest.- 2003.-№123.-P.1112-1118.

35. Rotty, M-C. Mask side-effects in long-term CPAP-patients impact adherence and sleepiness: the InterfaceVent real-life study / M-C. Rotty, CM. Suehs, J-P. Mallet et al. // Respiratory research.- 2021.-№22(1).-P. 17.

36. Weaver, TE. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment / TE. Weaver, RR. Grunstein // Proceedings of the American Thoracic Society.-2008.-№5(2).- P.173–178.

37. Rotenberg, BW. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve/ BW. Rotenberg, D. Murariu, KP. Pang et al. // Journal of otolaryngology - head & neck surgery.-2016.-№45(1).-P.43.

38. Хачатрян, Н.Т. Длительная терапия положительным давлением в дыхательных путях у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и синдромом обструктивного апноэ сна. / Н.Т.Хачатрян, Е.М.Елфимова, О.О. Михайлова и соавт. // Кардиологический вестник.- 2020.-№4.- С.72-78.

39. Hylek, EM. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation / EM. Hylek, C. Evans-Molina, C. Shea et al. // Circulation.-2007.-№115.-P.2689–2696.

40. Gallagher, AM. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? / AM. Gallagher, S. Rietbrock, J. Plumb et al. // Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.-2008.-№6.-P.1500–1506.

41. Качковский, М.А. Приверженность к лечению больных с фибрилляцией предсердий в условиях амбулаторно-поликлинической практики / М.А. Качковский, В.В. Симерзин, О.В. Краснослободская // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.- 2010.-№12(1).- С.1606-1609.

42. Corrao, G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk / G. Corrao, A. Parodi, F. Nicotraetal. // Journal of Hypertension.- 2011.-№29.-P.610-618.

43. Naderi, SH. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients / SH Naderi, JP. Bestwick, DS. Wald // The American journal of medicine.- 2012.-№125.-P.882–887.

44. Abegaz, TM. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis / TM. Abegaz, A. Shehab, EA. Gebreyohannes et al. // Medicine (Baltimore).- 2017.-№96(4).-e5641.

45. Boytsov, SA. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD / SA. Boytsov, YuA. Balanova, SA. Shalnova et al. // Cardiovascular Therapy and Prevention.-2014.-№14(4).-P.4-14.

46. Baratta, F. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome / F. Baratta, D. Pastori, T. Bucci et al. // Sleep Medicine.- 2018.-№43.-P.66-70.

47. Salepci, B. CPAP adherence of patients with obstructive sleep apnea / B. Salepci, B. Caglayan, N. Kiral et al // Respiratory Care.- 2013.-№58.-P.1467–1473.

48. Jacobsen, AR. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea/ AR. Jacobsen, F. Eriksen, RW. Hansen et al // Public Library of Science one. - 2017.-№12.-e0189614.

49. Chai-Coetzer, CL. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease in the SAVE study / CL. Chai-Coetzer, YM. Luo, NA. Antic et al // Sleep.- 2013.-№36(12).-P.1929-1937.

50. Ryswyk, EV. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease / EV. Ryswyk, CS. Anderson, NA. Antic et al // Sleep.- 2019.-№42(10).- zsz152.

51. Budhiraja, R. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy / R. Budhiraja, S. Parthasarathy, CL. Drake // Sleep.-2007.-№30(3).-P.320- 324.

52. Morris, LG. Acoustic rhinometry predicts tolerance of nasal continuous positive airway pressure: A pilot study / LG. Morris, J. Setlur, OE. Burschtin et al // American journal of rhinology.- 2006.-№20(2).-P.133-137.

53. Nakata, S. Nasal resistance for determinant factor of nasal surgery in CPAP failure patients with obstructive sleep apnea syndrome/ S. Nakata, A. Noda, H. Yagi et al // Rhinology.-2005.-№43(4).-P.296-299.

54. Georgalas, C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update / C. Georgalas // European archives of otorhinolaryngology.- 2011.-№268(9).-P.1365–1373.

55. Billings, ME. Race and residential socioeconomics as predictors of CPAP adherence / ME. Billings, D. Auckley, R. Benca et al. // Sleep. - 2011.-№34(12).-P.1653–1658.

56. Means, MK. Ethnic differences in continuous positive airway pressure (CPAP) adherence in veterans with and without psychiatric disorders / MK. Means, CS. Ulmer, JD. Edinger // Behavioral sleep medicine. 2010. - №8(4).-P. 260–273.

57. Scharf, SM. Racial differences in clinical presentation of patients with sleep-disordered breathing/ SM. Scharf, L. Seiden, J. DeMore et al. // Sleep Breath.- 2004.-№8(4).-P.173–183.

58. Simon-Tuval, T. Low socioeconomic status is a risk Lung 1 3 factor for CPAP acceptance among adult OSAS patients requiring treatment / T. Simon-Tuval, H. Reuveni, S. Greenberg-Dotan et al. // Sleep.- 2009.-№32(4).-P.545–552.

59. Gulati, A. A prospective observational study to evaluate the effect of social and personality factors on continuous positive airway pressure (CPAP) compliance in obstructive sleep apnoea syndrome / A. Gulati, M. Ali, M. Davies et al. // BioMed Central pulmonary medicine.- 2017.-№17(1).-P.56.

60. Rezaie, L. Barriers to acceptance and adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea: a report from Kermanshah

province, Western Iran/ L. Rezaie, D. Phillips, H. Khazaie // Patient Preference Adherence.- 2018.-№12.-P.1299- 1304.

61. Platt, AB. Neighborhood of residence is associated with daily adherence to CPAP therapy / AB. Platt, SH. Field, DA. Asch et al // Sleep.-2009.-№32.- P.799–806.

62. Shapiro, GK. Factors that influence CPAP adherence: an overview / GK. Shapiro, CM. Shapiro // Sleep Breath.- 2010.-№14.-P.323–335.

63. Stepnowsky, C. Determinants of nasal CPAP compliance / C. Stepnowsky, M. Marler, S. Ancoli-Isreal // Sleep Medicine.-2002.№3.-P. 239-247.

64. Aloia, M. Predicting treatment adherence in Obstructive Sleep Apnea using principles of Behavior Change/ M. Aloia, T. Arnedt, C. Stepnowsky et al. // Journal of Clinical Sleep Medicine.- 2005.-№1(4).-P.346-353.

65. Sharafkhaneh, A. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort/ A. Sharafkhaneh, N. Giray, P. Richardson et al. // Sleep.- 2005.-№28(11).-P.1405–1411.

66. Aloia, M. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome / M. Aloia, JT. Arnedt, L. Smith et al. // Sleep medicine.- 2005.-№6.-P.115-121.

67. Kjelsberg, F. Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea / F. Kjelsberg, E. Ruud, K. Stavem // Sleep medicine.-2005.-№6.-P.341-346.

68. Pochat, MD. Depressive symptomatology and sleep apnea syndrome / MD. Pochat, C. Ferber, P. Lemoine // Encephale.- 1993.-№19.-P.601-607.

69. Stepnowsky, C. Psychologic correlates of compliance with continuous positive airway pressure/ C. Stepnowsky, WA. Bardwell, PJ. Moore et al. // Sleep.-2002.-№25.-P.758–762.

70. Wells, R. Depression predicts self-reported sleep quality in patients with obstructive sleep apnea / R. Wells, R. Day, R. Carney et al. // Psychosomatic Medicine.-2004.-№66.-P.692-697.

71. Wells, RD. Adherence, reports of benefits, and depression among patients treated with continuous positive airway pressure / RD. Wells, KE. Freedland, RM. Carney et al. // Psychosomatic Medicine.- 2007.-№69.-P.449–454.

72. Edwards, C. Depressive Symptoms before and after Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Men and Women / C. Edwards, S. Mukherjee, L. Simpson et al. // Journal of Clinical Sleep Medicine.- 2015.- №11(9).- P.1029-1038.

73. Meurice, JC. A multicentre trial of education strategies at CPAP induction in the treatment of severe sleep apnoea-hypopnoea syndrome/ JC. Meurice, P. Ingrand, F. Portier et al. // Sleep Medicine. - 2007.-№8.-P.37-42.

74. Golay, A. A new educational program for patients suffering from sleep apnea syndrome. A. Golay, A. Girard, S. Grandin et al. // Patient education and counseling. – 2006.-№60.-P.220-227.

75. Wickwire, EM. Maximizing positive airway pressure adherence in adults: a common-sense approach / EM. Wickwire, CJ. Lettieri, AA. Cairns et al. // Chest.- 2013.-№144.-P.680-693.

76. Lettieri, CJ. Impact of group education on continuous positive airway pressure adherence / CJ. Lettieri, RJ. Walter // Journal of clinical sleep medicine. - 2013.-№9.-P.537–541.

77. Falcone, VA. Polysomnograph chart view by patients: a new educational strategy to improve compliance in sleep apnea therapy / VA. Falcone , MF. Damiani, VN. Quaranta et al.// Respiratory Care.- 2014.-№59.-P.193–198.

78. Bouloukaki, I. Intensive versus standard followup to improve continuous positive airway pressure compliance / I. Bouloukaki, K. Giannadaki, C. Mermigkis et al.// European Respritory Journal.- 2014.-№44.-P.1262-1274.

79. Baron, KG. Spousal involvement in CPAP adherence among patients with obstructive sleep apnea/ KG. Baron, TW. Smith, CA. Berg et al. // Sleep Breath. - 2011.-№15.-P. 525-534.

80. Baron, KG. Spousal involvement in CPAP: does pressure help? / KG. Baron, HE. Gunn, LA. Czajkowski et al. // Journal of clinical sleep medicine. -2012.-№8.- P.147-153.

81. Emmons, KM. A randomized trial to reduce passive smoke exposure in low-income households with young children. / KM. Emmons, SK. Hammond, JL. Fava et al. // Pediatrics.- 2001.-№108.-P.18-24.

82. Chlebowy, DO. Motivational interviewing to improve diabetes outcomes in African Americans adults with diabetes. / DO. Chlebowy, P. El-Mallakh, J. Myers et al. // Western journal of nursing research.- 2015.-№37.-P.566-580.

83. Aloia, MS. Brief behavioral therapies reduce early positive airway pressure discontinuation rates in sleep apnea syndrome: preliminary findings./ MS. Aloia, K. Smith, JT. Arnedt et al.// Behavioral sleep medicine.-2007.- № 5.- P.89-104.

84. Richards, D. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. / D. Richards, DJ. Bartlett, K. Wong et al. // Sleep.- 2007.- №30.-P.635-640.

85. Bartlett, D. Increasing adherence to obstructive sleep apnea treatment with a group social cognitive therapy treatment intervention: a randomized trial. / D. Bartlett, K. Wong, D. Richards et al. // Sleep.-2013.-№36.- P.1647-1654.

86. Wozniak, DR. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea./ DR. Wozniak, TJ. Lasserson, I. Smith. // Cochrane Database of Systematic Reviews.- 2014.-№1.- CD007736.

87. Donovan, LM. Patel SR. New developments in the use of positive airway pressure for obstructive sleep apnea. / LM. Donovan,S. Boeder, A. Malhotra et al. // Journal of thoracic disease. -2015. - №7.-P.1323–1342.

88. Askland, K. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. / K. Askland, L. Wright, DR. Wozniak et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. -2020.-№4.-CD007736.

89. Mokhlesi, B. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database./ B. Mokhlesi, SA. Ham, D. Gozal. // The European respiratory journal.- 2016.-№47.-P.1162–1169.

90. Appleton, SL. Prevalence and comorbidity of sleep conditions in Australian adults: 2016 Sleep Health Foundation national survey. / SL. Appleton, TK. Gill, CJ. Langetal. // SleepHealth.- 2018.- №4.- P.13–19.

91. Петросян, М.А. Частота и структура коморбидности у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. / М.А.Петросян, Н.Т.Товмасян.// Евразийский кардиологический журнал.-2016.- №3.- С.180.

92. Heinzer, R. Impact of sex and menopausal status on the prevalence, clinical presentation, and comorbidities of sleep-disordered breathing. / R. Heinzer, H. Marti-Soler, P. Marques-Vidal et al // Sleep Medicine.- 2018.-№51.-P. 29–36.

93. Tveit, RL. Prevalence of several somatic diseases depends on the presence and severity of obstructive sleep apnea. / RL. Tveit, S. Lehmann, B. Bjorvatn. // Public Library of Science one.-2018.-№13.- e0192671.

94. Chiang, CL. Comorbidities and risk of mortality in patients with sleep apnea. / CL. Chiang, YT. Chen, KL. Wang et al. // Annals of medicine.-2017.- №49.- P.377–383.

95. Oldenburg, O. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. / O. Oldenburg, B. Wellmann, A. Buchholz et al.// European heart journal. –2016.- №37.- P.1695–1703.

96. Tietjens, JR.Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: A review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. / JR.Tietjens, D.Claman, EJ.Kezirian et al. // Journal of the American Heart Association. -2019.- №8.-e010440.

97. Lee, R. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease in patients. / R. Lee, WT. McNicholas.//Current opinion in pulmonary medicine. -2011.- №17.- P.79-83.

98. Shteinberg, M. The overlap syndrome: obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. / M.Shteinberg, D.Weiler-Ravel, Y. Adir // Harefuah.-2009.-№148.- P.333-336

99. Kendzerska, T. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). / T. Kendzerska, RS. Leung, SD. Aaronet al. // Annals of the American Thoracic Society. - 2019.- №16.- P.71-81.

100. Marin, JM. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. / JM. Marin, A. Agusti, I. Villar et al. // JAMA.-2012. -№307.- P.2169–2176.

101. Liu, L. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials.L. Liu, Q. Cao, Z. Guo et al. // The journal of clinical hypertension.-2016. - №18. –P.153-158.

102 . Turnbull, F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. / F. Turnbull, blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. //Lancet.-2003.- №362.- P.1527-1535.

103.Чесникова, А.И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. / А.И. Чесникова, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев. //Артериальная гипертензия.-2016.- №22.-Р.432-440.

104. Jennum, P. Obstructivesleep apnea: effect of comorbidities and positive airway pressure on all-cause mortality. / P. Jennum, P. Tonnesen, R. Ibsen et al. // Sleep Medicine.-2017.- №36.- P.62-66.

105. Marotta, AM. Cardiovascular events in moderately to severely obese obstructive sleep apnea patients on positive airway pressure therapy./ AM. Marotta, JC. Borel, LM. Galerneau et al. // Respiration.-2017.-№93.- P.179–188.

106. Ou, Q. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in elderly patients with moderate to severe obstructive severe sleep apnea: a cohort study. /

Q. Ou, Y-C. Chen, S-Q. Zhuo et al. // Public Library of Science one.-2015.- №10.- e0127775.

107. Chugh, SS. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. / SS.Chugh, R.Havmoeller, K.Narayananet al. // Circulation.- 2014.- №129.- P.837-847.

108. January, CT.AHA/ACC/HRS.Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. / CT. January, LS. Wann, JS. Alpert et al. // Circulation.- 2014.- №130.-P.2071-2104.

109. Gami, AS. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. / AS. Gami, G. Pressman, SM. Caples et al. // Circulation.-2004.- №110.- P.364-367.

110. Traaen, GM. Prevalence, risk factors, and type of sleep apnea in patients with paroxysmal atrial fibrillation. / GM. Traaen, B. Overland, L. Aakeroy et al. //International journal of cardiology. Heart & vasculature. – 2019.- №26.-100447.

111. Stevenson, IH.Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistentatrial fibrillation patients with normal left ventricular function. / IH. Stevenson,H. Teichtahl, D. Cunnington et al. //European heart journal. -2008.- №29.- P.1662-1669.

112. Linz, D. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. / D. Linz, RD. McEvoy, MR. Cowieet al. // JAMA Cardiology.-2018. - №3.- P.532-540.

113. Mehra, R. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. / R.Mehra, EJ.Benjamin, E.Shahar et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. -2006. -№8.- P. 910-916.

114. Mehra, R. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. / R.Mehra, KL.Stone, PD.Varosy et al. // Archives of Internal Medicine. - 2009. -№12.- P.1147–1155.

115. Monahan, K. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. / K. Monahan, A. Storfer-Isser, R. Mehra et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2009.-№54.-P.1797–1804.

116. May, AM.OSA and cardiac arrhythmogenesis: mechanistic insights. / AM. May, DR. Van Wagoner, R.Mehra. // Chest.- 2017.-№151.- P.225–241.

117. Narkiewicz, K.Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. / K. Narkiewicz, VK. Somers // Acta physiologica Scandinavica.-2003.- №3.- P.385-390.

118. Bradley, TD.Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. /TD.Bradley, MJ.Hall, SI.Andoet al.// Chest. - 2001.-№6. - P. 1827–1835.

119. Camen, G. The effects of simulated obstructive apnea and hypopnea on arrhythmic potential in healthy subjects. / G. Camen, CF. Clarenbach, AC. Stowhas et al.// European journal of applied physiology.-2013.- №2.-P.489-496.

120. Caples, SM. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. / SM. Caples, VK. Somers. //Progress in cardiovascular diseases.-2009.-№ 51.-P.411-415.

121. Dimitri, H. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. / H. Dimitri, M. Ng, AG. Brooks et al. // Heart Rhythm.- 2012.- №9.- P.321-327.

122. Kirchhof, P. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. // Europace.-2016.-№18.- P.1609–1678.

123. Bunch, TJ.Five-year outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and left ventricular systolic dysfunction. /TJ. Bunch, HT. May, TL. Bair et al. // Journal of cardiovascular electrophysiology. - 2015.- №26.- P.363-370.

124.Sauer, WH. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. / WH. Sauer, ML. McKernan, D. Lin et al. // Heart Rhythm. – 2006.- №9.- P.1024-1028.

125. Monahan, K. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. / K. Monahan, J. Brewster, L. Wang et al. // The American journal of cardiology. – 2012. -№3. - P.369-372.

126. Jongnarangsin, K. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. / K. Jongnarangsin, A. Chugh, E. Good et al. // Journal of Cardiovascular Electrophysiology.- 2008.-№7.- P.668-672.

127. Bitter, T. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. /T. Bitter, G. Nolker, J. Vogt et al. // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. - 2012. -№1.P.18-25.

128. Matiello, M. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnea patients. / M. Matiello, M. Nadal, D. Tamborero et al. //Europace. - 2010.-№12.- P.1084-1089.

129. Tkacova, R.Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. / R.Tkacova, F.Rankin, FS.Fitzgeraldet al.// Circulation. - 1998. -№21.-P. 2269-2275.

130. Abe, H. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. / H.Abe, M.Takahashi, H.Yaegashi et al.// Heart and vessels.- 2010.-№1.-P. 63-69.

131. Kanagala, R. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. /R. Kanagala, NS. Murali, PA. Friedman et al. // Circulation.- 2003.-№107.- P.2589-2594.

132. Anter, E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. / E.Anter, P.Zimetbaum, M.Josephson // Journal of the American College of Cardiology. - 2012. -№13.- P. 612.

133. Fein, AS. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation./ AS.Fein, A.Shvilkin, D. Shah et al. // Journal of the American College of Cardiology.- 2013.-№62.- P.300-305.

134. Li, L. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. / L. Li, ZW. Wang, J. Li et al. // Europace.-2014.- №16. - P.1309–1314.

135. Shukla, A. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. / A. Shukla , A. Aizer, D. Holmes et al.// JACC Clinical electrophysiology.-2015.- №1.-P.41-51.

136. Deng, F. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis./ F. Deng , A. Raza , J. Guo. // Sleep Medicine.- 2018.-№46.- P. 5-11.

137 . Doherty, LS. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular 131 outcomes in sleep apnea syndrome./ LS. Doherty, JL. Kiely, V. Swan et al // Chest. - 2005. -№6.-P.2076-2084.

138. Craig, S. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. / S. Craig, JC. Pepperell, M. Kohler etal. // Journal of sleep research.-2009.-№18.- P.329–336.

139. Srivali, N. The effect of positive airway pressure treatment of obstructive and central sleep apnea on the recurrence of atrial fibrillation/flutter postintervention. / N. Srivali, AC. Chahal, MP. Mansukhani etal. // Journal of clinical sleep medicine.-2019.- №10.- P.1459-1468

140. Traaen, GM. Effect of continuous positive airway pressure on arrhythmia in atrial fibrillation and sleep apnea: a randomized controlled trial. / GM Traaen, L Aakeroy, T-E Hunt et al. // American journal of respiratory and critical care medicine.-2021.- №5.-P.573-582.

141. Hind, M. Atrial Fibrillation, Obstructive Sleep Apnea, and Continuous Positive Airway Pressure: No Easy Fix. / M. Hind, T. Wong. // American journal of respiratory and critical care medicine.- 2021.- №204(5).- P.503-505.

142. Давтян, К.В. Эффективность катетерного лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных с сопутствующим обструктивным апноэ сна с проведением и без проведения СИПАП-терапии: результаты 12-месячного наблюдения. / К.В. Давтян, Г.Г. Арутюнян, А.Г. Топчян и соавт. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2020.- №19(2).- P.24-27.

143. Brodsky, M. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. / M. Brodsky, D. Wu, P. Denes et al. //The American journal of cardiology.-1977.-№39.- P.390-395.

144. Becker, HF. Heart block in patients with sleep apnoea. / HF. Becker, U. Koehler, A. Stammnitz et al. // Thorax.-1998.-№53.- P.29-32.

145. Zwillich, C. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. / C. Zwillich, T. Devlin, D. White et al. //The Journal of clinical investigation. - 1982.-№69.-P.1286-1292.

146. Wu, X. Screening and managing obstructive sleep apnoea in nocturnal heart block patients: an observational study. / X. Wu, Liu Z, Chang SC et al. // Respiratory research.- 2016.- №17.-P.16.

147. Sakamoto, T. Sequential use of aminophylline and theophylline for the treatment of atropine-resistant bradycardia after spinal cord injury: a case report. /T. Sakamoto, T. Sadanaga, T. Okazaki. // Journal of cardiology.- 2007.- №49.- P.91-96.

148. Guilleminault, C.Sinus arrest during REM sleep in young adults. / C. Guilleminault, P. Pool, J. Motta et al // The New England journal of medicine.-1984.-№311.- P.1006-1010.

149. Bitter, T. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias. / T.Bitter, H.Fox, S.Gaddam et al.//The Canadian journal of cardiology.-2015.-№31. - P.928-9834.

150. Grimm, W. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. / W. Grimm, U. Koehler, E.Fus et al //The American journal of cardiology.-2000.- №86.- P.688-692.

151. Koehler, U. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. / U. Koehler, E. Fus, W. Grimm et al //The European respiratory journal.-1998.- №11.-P.434-439.

152. Craig, S. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. / S. Craig, JC. Pepperell, M. Kohler et al // Journal of sleep research. - 2009.- №18.- P.329-336.

153. Harbison, J. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. / J. Harbison, P. O'Reilly, WT. McNicholas. // Chest.- 2000.- №118.- P.591-595.

154. Елфимова, Е.М. Приверженность и эффективность длительной ПАП-терапии у пациентов с нарушениями дыхания во время сна, ассоциированными с нарушениями проводимости сердца. / Е.М.Елфимова, О.О. Михайлова, Н.Т. Хачатрян и соавт. // Терапевтический архив. – 2020.- 92(9).- С. 39-43.

155.Glikson, M. ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). / M. Glikson, JC. Nielsen, MB. Kronborget al// European Heart Journal.- 2021.-№42(35).-P.3427-3520.

156. Sulaiman, I. Objective assessment of adherence to inhalers by patients with chronic obstructice pulmonary disease. / I. Sulaiman, B. Cushen, G. Green et al. //American journal of respiratory and critical care medicine. 2017.-№195.-1333e43.

157. Abegaz, TM. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. / TM. Abegaz, A. Shehab, EA. Gebreyohannes et al.// Medicine (Baltimore).– 2017.- №96(4).- e5641.

158. Kirchhof, P. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax et al. // European heart journal.-2007.- №28.-P.2803–2817.

159. Елфимова, Е.М. Клинический профиль пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в кардиологическом стационаре. / Е.М.Елфимова, О.О.Михайлова, Н.Т. Хачатрян и соавт. // Терапевтический архив.-2020.-№92 (4).- С.9-16.

160. Kapur, VK. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. / VK. Kapur, DH. Auckley, S. Chowdhuri et al. // Journal of clinical sleep medicine.- 2017.-№13(3).- P.479-504.

161. Somers, VK. 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. / VK. Somers, DP. White, R. Amin et al. // Journal of the American College of Cardiology. - 2008.-№52(8).-P.686-717.

162. Campos-Rodriguez, F. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. / F. Campos-Rodriguez, M. Martinez-Alonso, M. Sanchez-de-la-Torreet al. //Sleep medicine.-2016.-№17.- P.1-6.

163. Михайлова, О.О. Приверженность ПАП-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями. / О.О. Михайлова, Е.М. Елфимова, А.Ю. Литвин и соавт. // Системные гипертензии. - 2020.- №17(4).-P.37-43.

164. Tan,B. Adherence to continuous positive airway pressure therapy in Singaporean patients with obstructive sleep apnea. / B. Tan, A. Tan, CY. Huak et al. // American journal of otolaryngology. – 2018.- №39(5).-P.501-506.

165. Елфимова, Е.М. Влияние приверженности длительной ПАП-терапии на психоэмоциональное состояние пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. / Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова, Н.Т. Хачатрян и соавт. // Системные гипертензии. - 2020.-№17(2).- С. 56-60.

166. Jacobsen, AR. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. / AR. Jacobsen, F. Eriksen, RW. Hansen et al. //Public Library of Science one.- 2017/- №12(12).-e0189614

167. Zarhin, D. Ambivalent adherence and nonadherence to continuous positive airway pressure devices: a qualitative study./ D. Zarhin, A. Oksenberg. //Journal of clinical sleep medicine.-2017.- №13(12).- P.1375-1384.

168. Mehrtash, M. Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. / M. Mehrtash, JP. Bakker, N.Ayas // Lung.- 2019.- №197(2).- P.115-121.

169. Rotty, MC.Maskside-effects in long-term CPAP-patients impact adherence and sleepiness: the InterfaceVent real-life study. / MC. Rotty, CM. Suehs, JP. Mallet et al //Respiratory research.- 2021.-№22.- P.17.

170. Rowland,S. Comparing the Efficacy, Mask Leak, Patient Adherence, and Patient Preference of Three Different CPAP Interfaces to Treat Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnea. / S. Rowland, V. Aiyappan, C. Hennessy et al. // Journal of clinical sleep medicine.- 2018.- №14(1).-P.101-108.

171. Budhiraja, R. Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy. / R. Budhiraja, CA. Kushida, DA. Nichols et al. // The European respiratory journal.- 2017.-№50(5).- 1700348.

172. Hussain, SF. Compliance with continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for obstructive sleep apnea among privately paying patients- a cross sectional study. / SF. Hussain, M. Irfan, Z.Waheed et al. // BioMed Central pulmonary medicine. 2014.-№14.- P.188.

173. Qua, SF. Associations Between Sleep Quality, Sleep Architecture and Sleep Disordered Breathing and Memory After Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea in the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). / SF. Quan, R. Budhiraja, CA. Kushida. // Sleepscience.- 2018.-№11(4).- P.231-238.

174. Коновалова, К.И. Динамика клинико-психологических характеристик больных с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертонией через один месяц использования СИПАП-терапии. / К.И.Коновалова, Е.М.Елфимова, О.О. Михайлова и соавт. // Системные гипертензии.- 2017.- №14(3).- С.65-71.

175. Lundetra, RS. Effect of continuous positive airway pressure on symptoms of anxiety and depression in patients with obstructive sleep apnea. / RS. Lundetra, IW. Saxvig, S. Lehmann et al. // Sleep Breath.- 2021.- №25(3).-С.1277-1283.

176. Gupta, MA. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: a systematic review and meta-analysis. / MA. Gupta, FC Simpson, DC Lyons // Sleep medicine reviews.-2016.- №28.- P.55-68.

177. Carneiro-Barrera, A. Anxiety and Depression in Patients with Obstructive Sleep Apnoea before and after Continuous Positive Airway Pressure: The ADIPOSA Study. / A. Carneiro-Barrera, FJ. Amaro-Gahete, G. Saez-Roca et al // Journal of clinical medicine.- 2019.-№8(12).- P.2099.

178. Bonsignore, MR. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. / MR. Bonsignore, P. Baiamonte, E. Mazzuca et al. // Multidisciplinary respiratory medicine. - 2019.- №14.-P.8.

179. Silavanich, V. Relationship of medication adherence and quality of life among heart failure patients. / V. Silavanich, S. Nathisuwan, A. Phrommintikul et al. // Heart Lung.-2019. - №48(2).- P.105-110.

180. Aloisi, G. Depression and heart failure: an intricate relationship. / G. Aloisi, A. Zucchelli, B.Aloisi et al. // Monaldi archives for chest disease.- 2019.- №89(3).

181. Schumacher, PM. The evidence for pharmacist care in outpatients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. / PM. Schumacher, N. Becker, RT. Tsuyuki et al. // European journal of heart failure.-2021.- №8(5).- P. 3566-3576.

182.Виноградова, Н.Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с

хронической сердечной недостаточностью. / Н.Г. Виноградова // Кардиология. – 2019.- №59.-С.31-39.

183. Lyons, OD. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. / OD. Lyons, JS. Floras, AG. Loganet al. // European journal of heart failure.-2017.- №19(4).- P.579-587.

184. Suri, TM. A review of therapies for the overlap syndrome of obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. / TM. Suri, JC. Suri. // FASEB bioAdvances.- 2021.- №3(9).- P.683-693.

185. McNicholas, WT. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. /WT. McNicholas, D. Hansson, S. Schiza et al. // European respiratory review. 2019.- №28(153).-190064.

186. Shak, A.BPAP is an effective second-line therapy for obese patients with OSA failing regular CPAP: A prospective observational cohort study. / A. Shak, M. Ramsay, N. Hart et al. // Respirology.-2020.-25(4).- №443-448.

187. Bonsignore, MR. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. / MR. Bonsignore, P. Baiamonte, E. Mazzuca et al. //Multidisciplinary respiratory medicine. -2019.-№14.-P.8.

188. Budhiraja, R. Impact of Randomization, Clinic Visits, and Medical and Psychiatric Cormorbidities on Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Obstructive Sleep Apnea. / R. Budhiraja, CA. Kushida, DA. Nichols et al. //Journal of clinical sleep medicine.- 2016.- №12(3).-P.333-341.

189. Nsair, A. Factors Influencing Adherence to Auto-CPAP: An Observational Monocentric Study Comparing Patients With and Without Cardiovascular Diseases. / A. Nsair, D. Hupin, S. Chomette et al. //Frontiers in neurology.-2019. - №10.-P.801.

190. Abegaz, TM. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. / TM. Abegaz, A. Shehab, EA. Gebreyohannes et al. // Medicine (Baltimore).-2017. - №96(4).-e5641.

191. Ефанов, А.Ю. Приверженность к лечению и эффективность антигипертензивной терапии среди больных артериальной гипертонией в Тюменской области. / А.Ю. Ефанов, И.М. Петров, Ю.А. Петрова и соавт. // Российскийкардиологическийжурнал.-2018.- №4.- P.43-48.

192. Simonyi, G. Real-world adherence to oral anticoagulants in atrial fibrillation. / G. Simonyi, A. Paksy, R. Varnai et al. // Orvosi hetilap.-2020.-№161(20).- P.839-845.

193. Calkins, H. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. / Calkins H., Hindricks G., Cappato R.et al. // Heart Rhythm.-2017.- №14.- P.275-444.

194. Kirchhof, P. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al // European heart journal.-2016.- №37(38).- P.2893-2962.

195. Naccache, S. Atrial fibrillation and hypertension: State of the art. / S. Naccache, M. Ben Kilani, R. Tlili et al. // Tunis Med.-2017.- №95(7).- P.455-460.