

·循证评价·

正压通气治疗对非嗜睡阻塞性睡眠呼吸暂停合并冠脉疾病患者不良心血管事件的影响

评价者：陈宝元

文献合成者：张 静

(天津医科大学总医院呼吸与危重症医学科, 天津 300052)



陈宝元, 主任医师、教授、博士研究生导师, 现任天津呼吸学会名誉主任委员、中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸病学组组长、海峡两岸医药卫生交流协会呼吸病学专业委员会常务委员、中国抗衰老促进会交叉学科专业委员会常务委员、中国非公立医疗机构协会物联网医疗专业委员会常务委员、中国医疗保健国际交流促进会睡眠医学分会副主任委员、中国睡眠研究会理事、天津医学会理事等学术职务。美国胸科医师协会资深会员(FCCP)、中华医学会呼吸病学分会专家会员。《中华结核和呼吸杂志》、《国际呼吸病杂志》、《CHEST 中文版》、《中国实用内科学杂志》、《中国呼吸与危重监护杂志》、《中华肺部疾病杂志》、《中华全科医师杂志》、《中国危重症和急救杂志》等专业期刊编委和常务编委。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停; 冠脉疾病; 心血管事件

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2017.05.007

Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea // Reviewer: CHEN Baoyuan, Literature Co-worker: ZHANG Jing

Key words: obstructive sleep apnea; coronary artery disease; cardiovascular outcomes

Authors' address: Department of Respiratory, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

1 文献来源

Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, et al. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,

2016, 194(5):613-620.

2 证据水平

1b。

3 背景

• 阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 在冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 患者中常见, 其中许多患者不伴有日间嗜睡。

• 对于有临床症状的 OSA, 持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 是一线治疗方案, 但对于非日间嗜睡的患者, CPAP 的价值是不确定的。

4 目的

明确长期 CPAP 治疗对非日间嗜睡 OSA 合并 CAD 患者的不良心血管事件的影响。

5 研究设计

• 研究条件:瑞典 Gothenburg 大学 Sahlgrenska 学院设计的 RICCADSA 研究。

• 研究方法:单中心、前瞻性、随机、对照、开放的盲法评价试验。

• 研究时间:2005年12月至2010年11月。

• 研究对象:血管造影确诊的CAD,在入组前6个月内在西瑞典 Skaraborg 郡行经皮冠脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动

脉搭桥术(coronary artery bypass grafting, CABG)治疗,并且睡眠研究中呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI) <5 次/h或 ≥ 15 次/h,前者作为对照组。入选者以 Epworth 嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评分小于10为纳入标准,保证选择非嗜睡OSA患者。

• 干预措施:纳入244例符合随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)入选标准的合并OSA的CAD患者。其中122例分入CPAP治疗组,122例为非CPAP治疗组,具体纳入情况见图1。

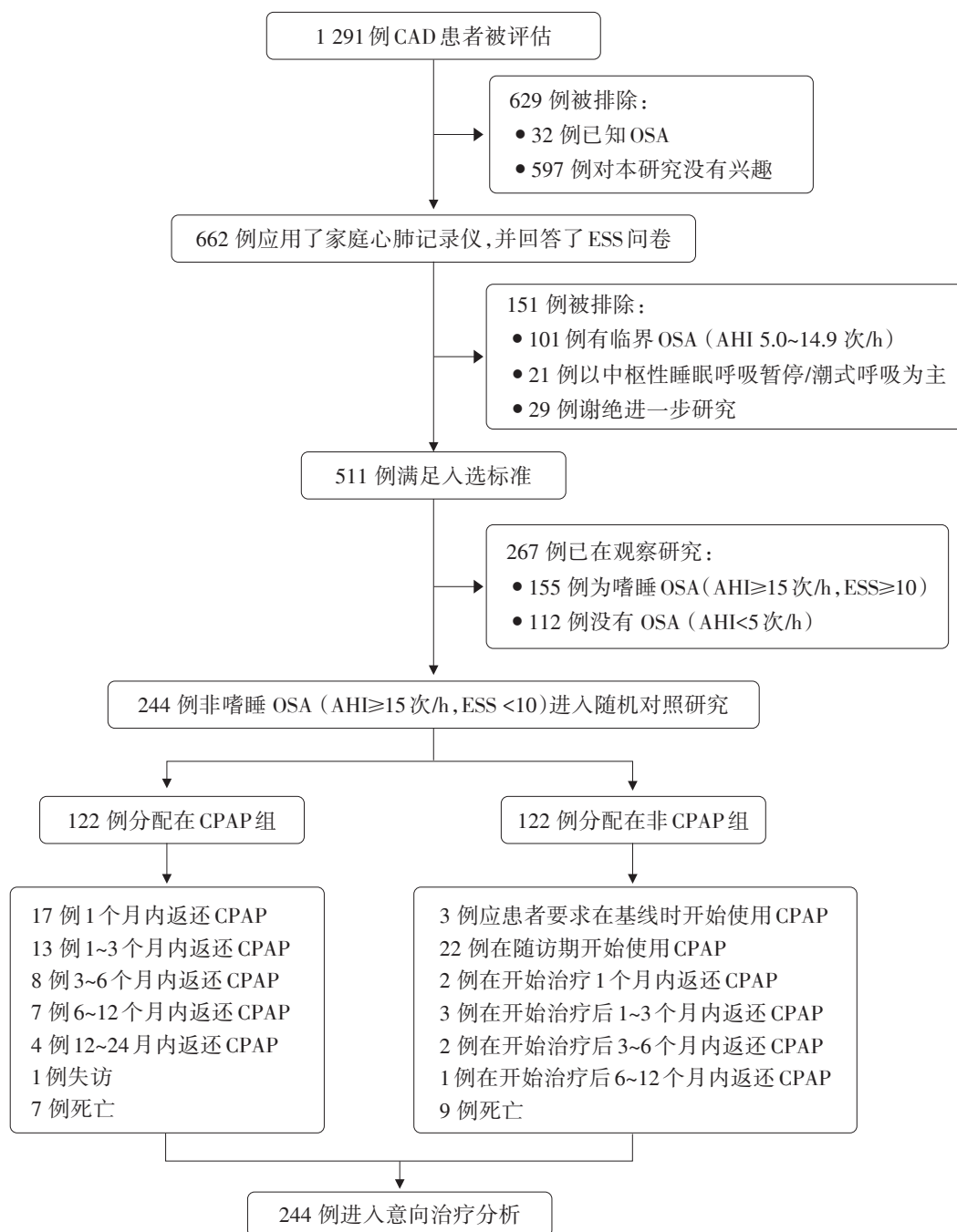


图1 纳入研究的患者流程和情况

• 评价指标:主要终点指标是再次发生血管重建、心肌梗死、卒中和心血管死亡的第一次事件。

6 主要结果

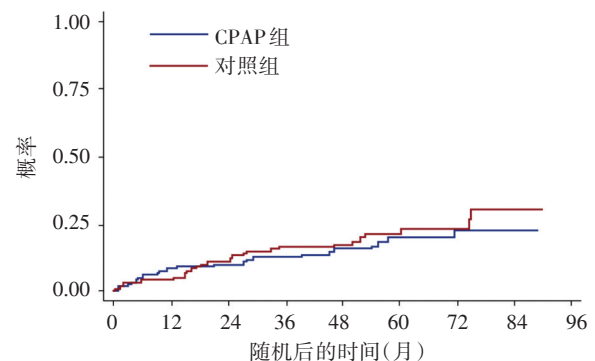
本研究纳入患者的基本特征见表1。

表1 研究患者基线时的人口统计学和临床特征

指标	CPAP组(n=122)	非CPAP组(n=122)	P值
年龄(岁)	65.5(8.5)	66.5(8.2)	0.382
AHI(次/h)	28.3(12.7)	29.3(14.0)	0.545
氧饱和度降低指数(次/h)	16.7(11.4)	16.3(11.8)	0.804
ESS评分	5.5(2.4)	5.5(2.2)	0.991
体质量指数(kg/m ²)	28.4(3.8)	28.5(3.5)	0.840
左心室射血分数(%)	56.9(9.0)	56.1(9.9)	0.479
肥胖(%)	27.9	27.9	1
女性(%)	18.0	13.9	0.382
当前吸烟者(%)	18.0	13.9	0.382
肺部疾病(%)	3.3	9.8	0.067
高血压(%)	68.9	59.0	0.110
基线时急性心肌梗死(%)	53.3	45.9	0.249
基线时CABG(%)	27.0	27.0	1
既往PCI或CABG(%)	22.1	18.9	0.526
糖尿病(%)	27.9	20.5	0.178
使用β受体阻断剂(%)	91.5	86.7	0.230
使用利尿剂(%)	20.3	22.7	0.660
使用钙离子拮抗剂(%)	22.9	16.7	0.229
使用血管紧张素转换酶抑制剂(%)	47.5	47.5	0.995
使用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(%)	12.7	16.7	0.389
使用抗凝剂(%)	100	97.5	0.083
使用降脂药(%)	96.6	93.3	0.248

在随访期49例患者达到了复合终点,其中CPAP治疗组22例(18.1%),非CPAP治疗组27例(22.1%),结果无显著差异。复合终点的发生率分别是CPAP组每100人年4.65(95%可信区间4.56~4.73),非CPAP组每100人年5.21(95%可信区间3.57~7.6)($P=0.449$)。主要终点的累计发生率见图2。不良后果的单变量预测因子是糖尿病和以前的血管重建术,而基线CAGB反而是一种保护(表2)。在多变量分析中,糖尿病(风险比2.05,95%可信区间1.06~3.98, $P=0.034$)和以前的血管重建术(风险比3.29,95%可信区间1.77~6.10, $P<0.001$)与复合终点发生的风险增加显著相关;而基线时CAGB(风险比0.30,95%可信区间0.12~0.75, $P<0.001$)则与风险降低相关,见表2。

在治疗上,如以每晚使用CPAP治疗3小时作为截点水平,组间不良心血管事件发生率没有差异,如以每晚使用CPAP治疗不低于4小时(6次事件),与每晚使用CPAP低于4小时或非CPAP组(43次事件)比较事件的发生率有显著差异,经过



有风险的患者数

CPAP组	122	111	108	90	74	45	29	5	0
对照组	122	117	109	87	71	43	27	5	0

图2 意向治疗人群复合终点的累计发生率

协变量校正后,风险比为0.29(95%可信区间0.10~0.86),见表3。每晚使用CPAP在4小时及以上的复合终点的发生率是每100人年2.31(95%可信区间0.96~5.54),而每晚使用CPAP低于4小时或非CPAP组复合终点的发生率是每100人年5.32(95%可信区间3.96~7.15)。

表2 与患者不良心血管后果风险相关的基线协变量的Cox回归分析

指标	单变量			多变量		
	风险比	95%可信区间	P值	风险比	95%可信区间	P值
CPAP与非CPAP	0.80	0.46~1.41	0.449	0.62	0.34~1.13	0.120
年龄	1.02	0.98~1.05	0.372	1.01	0.98~1.05	0.474
男性与女性	0.48	0.17~1.33	0.155	0.43	0.15~1.23	0.114
AHI	1.00	0.98~1.02	0.783	0.99	0.97~1.01	0.363
体质量指数	1.01	0.94~1.09	0.753	0.99	0.91~1.08	0.802
CABG与PCI	0.38	0.17~0.84	0.017	0.30	0.12~0.75	0.010
当前吸烟	1.29	0.63~2.67	0.485	1.78	0.80~3.96	0.156
高血压	1.09	0.60~1.96	0.776	1.59	0.81~3.12	0.176
糖尿病	1.92	1.06~3.47	0.030	2.05	1.06~3.98	0.034
急性心肌梗死	1.02	0.58~1.79	0.947	1.03	0.54~1.94	0.937
既往PCI或CABG	3.36	1.91~5.93	<0.001	3.29	1.77~6.10	<0.001
肺部疾病	1.39	0.50~3.85	0.532	0.95	0.33~2.74	0.925
左心室射血分数	0.99	0.96~1.02	0.594	0.99	0.96~1.02	0.513

表3 患者使用CPAP的时间与不良心血管后果相关性的Cox回归分析

指标	单变量			多变量		
	风险比	95%可信区间	P值	风险比	95%可信区间	P值
CPAP使用每晚 ≥ 3 h	0.64	0.31~1.33	0.234	0.91	0.16~5.13	0.911
CPAP使用每晚 ≥ 4 h	0.43	0.18~1.02	0.057	0.29	0.10~0.86	0.026
CPAP使用每晚 ≥ 5 h	0.43	0.17~1.09	0.075	0.34	0.10~1.12	0.075

7 结 论

有治疗意向的人群中,常规处方CPAP治疗对非嗜睡OSA的CAD患者没有显著减低长期不良心血管事件。在校正了基线的合并症和治疗依从性后,长期不良心血管事件减少。

8 评 论

本研究是一项随机、对照、单中心长时间CPAP治疗对OSA合并冠心病患者不良心血管事件发生率影响的临床观察。研究特异地选择了非嗜睡OSA合并冠心病患者作为研究对象,研究组与对照组各122例,平均观察时间是56.9个月。结果显示,长时间CPAP治疗患者的不良心血管事件发生率影响不显著。研究去除基线合并症和治疗依从性的影响,发现每日坚持CPAP治疗 ≥ 4 小时患者的不良心血管事件发生率低于对照组。研究虽为单中心,但纳入患者的数量超过200例,观察时间较长。因此文章对CPAP治疗OSA合并冠心病患者预后的评价具有一定的临床和学术价值。研究存在的问题是在分组过程中两组受试者合并

症的情况不随机,出现CPAP治疗组合并症多于对照组的现象。客观评价伴有合并症OSA患者的复杂病情,完全做到合并症及合并症严重程度的随机是非常困难的。

从总体上看该研究是个阴性结果,而根据依从性分组后发现了部分阳性结果。显示CPAP不同治疗依从性对患者心血管疾病预后的影响是有区别的。研究最终达到观察终点的患者人数偏少,只有49例,CPAP治疗组22例,对照组27例。这同样是CPAP治疗依从性问题,多数不能坚持治疗到观察终点的主要原因是CPAP治疗的终止,这一点对试验设计的长期CPAP治疗效果分析有一定影响。由于CPAP治疗本身存在的不适感和对患者不同程度的不良影响,研究要达到高比例的观察终点患者例数确实是一件困难的事情。纵观相关领域研究,CPAP治疗对患者心血管预后的阴性结果并非只有这个研究,整体研究倾向于CPAP治疗对OSA患者心血管疾病的预后有一些正向影响或无影响。这是一个非常重要的临床问题,涉及到心血管疾病卫生经济学评价和治疗策略的制定。究竟应该如何看待这个问题?

OSA与心血管疾病关系密切,是心血管疾病的独立危险因素。这个结论已经为多个流行病学调查、临床研究和基础研究所证实^[1-3]。OSA所特有的病理生理学特征如间歇性低氧、睡眠结构紊乱、交感神经过度兴奋、炎症与氧化应激反应、内皮功能损害与血液动力学异常等均可以直接造成心血管系统的损害,发生和加重心血管疾病。从逻辑上讲治疗和消除了睡眠呼吸暂停应该具有预防或缓解心血管疾病的作用,是临床非常期待的结果。然而在CPAP治疗是否具有预防和减低心血管事件发生率的问题上,不同的研究并没有得到一致的结果。尽管一些研究显示CPAP治疗可以改善患者的左心室功能和心血管疾病相关死亡事件发生率^[4],另外一些研究报告OSA合并心血管疾病患者从CPAP治疗中没有获得任何益处^[5]。在这个问题上,非但不同的研究结果不一致,甚至不同的荟萃分析的结果也难以得出一致的意见^[4,6]。这其中有试验设计、试验对象选择标准、患者例数多少、观察时间长短、CPAP治疗依从性等很多问题,更有疾病内在的一些我们还没有弄清楚的问题存在。

不同研究的试验设计,会因随机的可靠性、方法学的科学性等方面的缺陷使研究结果发生偏差。如研究在患者基础疾病及严重程度不能做到随机,会产生对研究结果的影响。一般情况下,重症OSA患者的治疗效果好于中度及轻度患者,而对非常严重的患者进行研究存在伦理问题,纳入患者困难。从这项研究价值上讲,多中心、符合设计的大样本和观察时间长的研究应该优于单中心、小样本和短期研究。来自小样本的研究结果或理论上有效的治疗方法常常不能得到大规模临床研究的证实。

亚组数据分析也是研究应该考虑的问题,如OSA疾病分型与严重程度,有无合并症、不同合并症及严重程度、与不同治疗依从性患者的亚组分析可能发现一些我们未知的结果。如有研究从整体数据分析CPAP治疗对减低全因死亡率无效,但却显示了可以减低心血管疾病相关死亡率^[4]。单从OSA严重程度讲,轻度没有合并症的患者并不是治疗的指征,甚至有研究认为轻度OSA对机体是有益的。尽管一些研究没有证实CPAP治疗的依从性对心血管事件发生率的影响,而另外几项研究还是显示了依从性 ≥ 4 小时/夜患者的治疗效果显著好于 $4 <$ 小时/夜患者。看来依从性可能是影响治疗效果的重要因素。可以理解依从性差的

患者,其睡眠中的病理性损害并没有得到完全的解决,只是部分解决。

SAVE (sleep apnea cardiovascular endpoints study)研究^[7]是一项大规模、多中心、前瞻性、开放性、平行随机对照研究,主要目的是观察OSA合并心脑血管疾病患者长期应用CPAP是否能够降低其卒中、心脏病发作、心力衰竭及死亡等心血管终点事件。研究纳入7个国家89个睡眠中心的2717例冠心病合并OSA患者,其中1341例患者使用CPAP治疗,1346例患者未接受CPAP治疗为对照组。研究平均进行3.7年的随访,CPAP组的平均治疗时间为3.3 h/晚。研究结果表明,对于中重度OSA伴有心脑血管病的患者,应用CPAP治疗并没有降低患者心脑血管事件再发的风险。即使对CPAP有良好依从性(CPAP使用时间 ≥ 4 h/晚)的561例患者,其主要复合终点事件发生率也并不比那些年龄、性别、体质量相匹配的对照组低。这项研究不能说规模不大、时间不长,其可信性应该高于其它小规模、短时间研究。而研究对治疗依从性问题给出的是否定的结果。我们不应该仅就这一项研究就忽视CPAP治疗的依从性问题,即使是从治疗OSA为目的的治疗时间至少也应该保持在 ≥ 4 h/晚,这一点是肯定的,何况好的依从性还有可能产生对心血管疾病的治疗作用。因此我们非常期待对整夜使用CPAP(包括任何睡眠时间),完全消除呼吸暂停与低通气患者为研究对象的研究能获得更好的治疗效果。

如果完全消除睡眠中的呼吸事件,仍不能有效地预防和减低心血管事件,接下来需要考虑的是什么呢?OSA患者,特别是合并心血管疾病的OSA患者的发病因素和影响因素复杂,很难用单一因素来解释整体疾病。OSA是心血管疾病的独立危险因素,但不是唯一危险因素,需要在治疗OSA的基础上对其它心血管疾病的危险因素给予相应的治疗。从治疗策略上讲,单纯地以CPAP治疗解决心血管疾病的问题是远远不够的,需要与针对性的病因治疗相结合,包括对肥胖、原发性高血压、高血脂、糖尿病、肾脏疾病等共存疾病的综合治疗。根据现有的研究结果来确认CPAP治疗对OSA患者心血管疾病的预后有无影响,还为过早,临床需要和期待更多和更具有科学性依据的研究结果为依据,制定对OSA心血管合并症的有效预防和治疗策略,并且给予CPAP治疗作用以客观评价。

(下转第275页)

都不甚理想^[2,3,7]。高血压是睡眠呼吸障碍疾患的主要症状之一,所以无可避免地受到很多学者的关注和比较分析。

本文的特点是纳入研究一定有平行对照,或者某一疗法与空白对照相比较,或者两种疗法相比较,而不是仅仅存在治疗前后的自身对照,所以有一些著名的对OSAHS降压治疗的文献没有收录^[4,5,7]。然而从结果来看,这些文献剔除与否并没有影响结论,并且在降压程度的数量级上也没有很大的差异。

截至目前,基本结论均是肯定MAD和CPAP对高血压的控制有一定效果。对收缩压CPAP平均能降低2.5 mmHg, MAD平均能降低2.1 mmHg。对舒张压CPAP平均能降低2.0 mmHg, MAD平均能降低1.9 mmHg^[1-4]。CPAP和MAD独立存在降压效果是得到共识的^[3]。至于两者之间的比较,无论收缩压还是舒张压差异都没有统计学意义^[3,6-7]。但是有关MAD与CPAP降压效果比较的研究,数量少,证据等级不高,还有发展变化可能。

本文没有涉及血压峰值分布。OSAHS可以是高血压的独立危险因素,并且存在独特的高血压表现,由于晨压反常升高,使得24小时动态血压监测的曲线为“非杓型”或者“反杓型”。故此是否特意选择晨压高于睡前压的OSAHS患者,降压效果则可望有更好的提升,这是一个很有意义的话题。如果不加区分笼统观察降压效果,可能影响疗效水平的报道。在临床上,很多患者在采用CPAP或MAD治疗后,降压幅度一般都在5~10 mmHg^[3-5],这和Meta分析只能降压1~2 mmHg的结论似有不符。原发性高血压和OSAHS导致的高血

压还存在重叠,因此减药有时也意味着OSAHS治疗的降压作用。但是由于少有文献对此进行专门研究,本文亦没有包括高血压曲线模式方面的研究,显得略有欠缺。

[参 考 文 献]

- [1] ANDRÉN A, HEDBERG P, WALKER-ENGSTRÖM M L, et al. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: A randomized clinical trial [J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(2):705-712.
- [2] GOTSPOULOS H, KELLY J J, CISTULLI P A. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: A randomized, controlled trial [J]. *Sleep*, 2004, 27(5):934-941.
- [3] TRZEPIZUR W, GAGNADOUX F, ABRAHAM P, et al. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement [J]. *Sleep Med*, 2009, 10(7):746-752.
- [4] GAUTHIER L, LABERGE L, BEAUDRY M, et al. Mandibular advancement appliances remain effective in lowering respiratory disturbance index for 2.5-4.5 years [J]. *Sleep Med*, 2011, 12(9):844-849.
- [5] GAUTHIER L, LABERGE L, BEAUDRY M, et al. Efficacy of two mandibular advancement appliances in the management of snoring and mild-moderate sleep apnea: A cross-over randomized study [J]. *Sleep Med*, 2009, 10(3):329-336.
- [6] BARNES M, MCEVOY R D, BANKS S, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(6):656-664.
- [7] PHILLIPS C L, GRUNSTEIN R R, DARENDELILER M A, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(8):879-887.

[收稿日期] 2017-07-28

(上接第272页)

[参 考 文 献]

- [1] RIVAS M, RATRA A, NUGENT K. Obstructive sleep apnea and its effects on cardiovascular diseases: A narrative review [J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 15(11): 944-950.
- [2] KHAYAT R, PLEISTER A. Consequences of obstructive sleep apnea: Cardiovascular risk of obstructive sleep apnea and whether continuous positive airway pressure reduces that risk [J]. *Sleep Med Clin*, 2016, 11(3): 273-286.
- [3] SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, CAMPOS-RODRIGUEZ F, BARBÉ F. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease [J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(1):61-72.
- [4] ASLAN G, AFSAR B, SIRIOPOL D, KANBAY A, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis [J]. *Angiology*, 2017, Jan 1. doi: 10.1177/0003319717709175. [Epub ahead of print]
- [5] YU J, ZHOU Z, MCEVOY R D, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2017, 318(2):156-166.
- [6] LIU T, LI W, ZHOU H, et al. Verifying the relative efficacy between continuous positive airway pressure therapy and its alternatives for obstructive sleep apnea: A network meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 289.
- [7] MCEVOY R D, ANTIC N A, HEELEY E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(10): 919-931.

[收稿日期] 2017-08-14