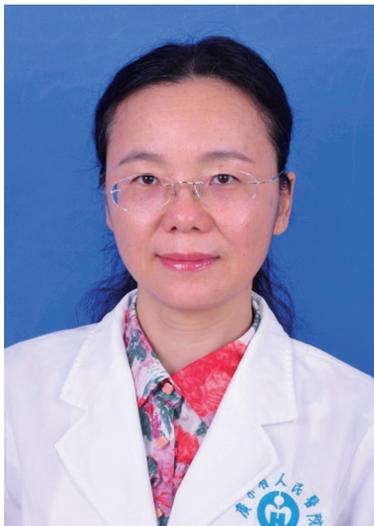


CPAP 治疗睡眠呼吸暂停对二次心血管事件的作用

评价者：欧琼
文献合成者：陈柏欣

(广东省人民医院呼吸科、广东省医学科学院, 广州 510080)



欧琼, 广东省人民医院、广东省医学科学院呼吸科睡眠呼吸障碍中心主任医师、硕士研究生导师。长期致力于睡眠呼吸疾病的临床与研究, 对睡眠呼吸障碍及相关性问题有深入的研究和丰富的诊治经验。现任中国睡眠研究会睡眠呼吸障碍专业委员会副主任委员、中国老年学和老年医学会睡眠科学分会副主任委员、中华医学会呼吸分会睡眠学组委员、广东省医师协会睡眠医师分会副主任委员、广东省医学会睡眠医学分会副主任委员、广东省社区和慢性病防控专业委员会常委。曾获美国睡眠医学学会 Mini-Fellow 奖。目前主要研究方向为睡眠呼吸障碍与慢性病、睡眠呼吸暂停流行病学与早期干预。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停; 持续气道正压通气; 心血管事件

[中图分类号] R562.1⁺2; R544.1

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2017.05.010

CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea // Reviewer: OU Qiong, Literature

Co-worker: CHEN Bai-xin

Key words: obstructive sleep apnea; continuous positive airway pressure; cardiovascular event

Authors' address: Department of Respiratory, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

1 文献来源

McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (10): 919-931.

2 证据水平

1a。

3 背景

• 阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 患者夜间睡眠时频发呼吸暂停, 引起间歇性低氧血症和睡眠片段化, 导致交感神经兴奋、氧化应激反应、炎症因子激活^[1-3]。

• 流行病学研究表明, OSA 与心脑血管疾病密切相关, 约 40%~60% 的心脑血管疾病患者合并 OSA, 这部分患者即使得到充分的心脑血管疾病方面的治疗, 其心脑血管事件再发生风险仍然很高^[4-5]。

• 作为 OSA 的一线治疗措施, 持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 可减少睡眠呼吸暂停次数, 改善日间嗜睡等临床症状, 在控制血压、改善血管内皮功能和胰岛素抵抗方面的作用已被多个研究所证实^[6-9], 但其对患者心脑血管事件的临床预后尚不明确。

4 目的

评价 CPAP 治疗对 OSA 合并心脑血管疾病患者

防治二次心血管事件的作用。

5 研究设计

- 研究条件:由澳大利亚学者 McEvoy 教授主持的睡眠呼吸暂停心脑血管终点事件研究(SAVE 研究),患者来自包括中国在内的7个国家,共89个中心。

- 研究起止时间:2008年12月至2016年11月。

- 研究方法:多中心、平行、开放、对终点评估采用盲法的随机对照试验。

- 研究对象:伴有心脑血管疾病史的中重度 OSA 患者。血氧饱和度下降指数即氧减指数(oxygen desaturation index, ODI) ≥ 12 , 排除重度日间嗜睡 [Epworth 嗜睡量表 (Epworth sleepiness scale, ESS) 评分 > 15] 或重度夜间低氧血症患者(血氧饱和度 $< 80\%$ 的事件超过记录时间的 10%)。

- 干预措施:CPAP 治疗。分组方法:对符合入组条件的所有患者用 sham CPAP (设定 $4.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ 低压,且鼻罩改为非治疗模式,简称假 CPAP) 适应性治疗 1 周,对记录卡显示平均每晚带机时间 ≥ 4 小时者,进行随机分组。患者被随机分为 CPAP 治疗组和不用 CPAP 治疗组(对照组),两组患者的常规治疗不变,且均给予患者教育,包括控制体质量、戒烟戒酒。治疗组的 CPAP 压力用 1 周的家庭 AutoPAP 压力滴定决定,以数据卡的 90% 压力值设为治疗压。二组患者分别在治疗后的第 1 个月、3 个月、6 个月和 1 年时随访,第 2 年后每年随访 2 次。具体研究流程见图 1。

- 评价指标:主要终点事件为心脑血管性死亡,新发心肌梗死或卒中,因心力衰竭、急性冠状动脉综合征或短暂性脑缺血(transient ischemic attack, TIA)入院。次要终点事件为其他心脑血管事件、血运重建手术、新发房颤、新发糖尿病、全因死亡、OSA 临床症状,健康相关的生活质量和情绪评价。其中,生活质量评价采用 SF-36 生活质量调查表(36-Item Short-Form Health Survey)评价。

6 主要结果

研究共入选 7 个国家 89 个中心的 2 717 例患者,患者的基线特征见表 1。

到终点为止,平均随访 3.7 年,CPAP 治疗组与对照组的主要终点事件、次要终点事件发生率均没有显著性差别(P 值均 > 0.05),见表 2。

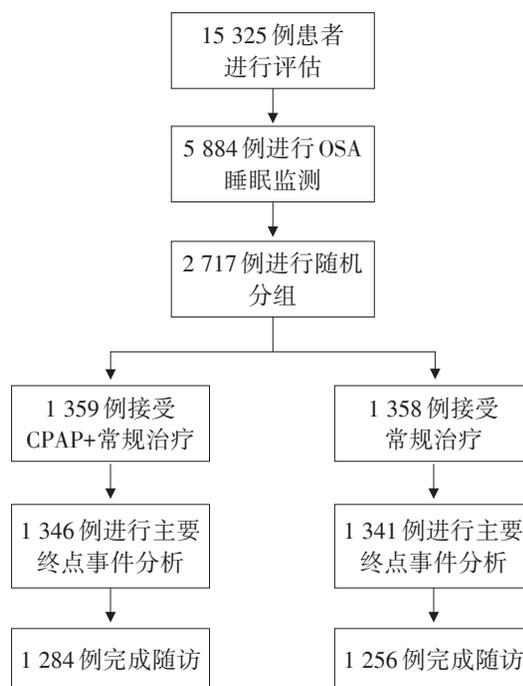


图 1 研究流程图

表 1 入组患者的主要基线特征

指标	CPAP 组 (N=1 346)	对照组 (N=1 341)
年龄(岁)	61.3 \pm 7.7	61.2 \pm 7.91
性别(男/女)	1 092/254	1 082/259
人种		
亚洲人	857	843
白种人	336	341
其他	153	156
体质量指数(kg/m ²)	28.8 \pm 4.6	28.5 \pm 4.4
既往病史(%)		
冠心病	50.7	50.8
脑血管病	49.3	49.2
OSA 指标		
AHI	28.1 \pm 14.1	28.4 \pm 14.5
ODI	29.0 \pm 15.9	29.6 \pm 16.4
ESS 评分	7.3 \pm 3.6	7.5 \pm 3.6

AHI: apnea hypopnea index, 睡眠呼吸暂停低通气指数

进一步分析显示对日间嗜睡、焦虑抑郁采用医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale)评价体力和精神健康的效果,CPAP 治疗组明显优于对照组,见表 3。

7 结论

伴有冠心病、卒中等心脑血管病史的睡眠呼吸暂停患者用 CPAP 治疗防治二次心血管事件的

表2 两组患者心脑血管终点事件的比较

终点指标	CPAP组	对照组	P值
	(N=1 346)	(N=1 341)	
主要终点事件	229(17%)	207(15.4%)	0.34
次要终点事件			
心血管事件死亡	25(1.9)	20(1.5)	0.50
房颤	42(3.1)	39(2.9)	0.80
卒中	67(5.0)	68(5.1)	0.84
心力衰竭入院	17(1.3)	17(1.3)	0.96
不稳定型心绞痛入院	99(7.4)	90(6.7)	0.56
TIA入院	16(1.2)	9(0.7)	0.18

表3 两组患者其他结局指标的比较

终点指标	治疗前后改变值		P值
	CPAP组	对照组	
收缩压(mmHg)	0.7±17	1.5±1.7	0.55
舒张压(mmHg)	-0.9±11	-0.1±11	0.05
ESS评分	-3.1±4.1	-0.7±4.3	<0.001
焦虑评分	-0.8±3.6	-0.4±3.5	0.002
抑郁评分	-0.8±4.0	-0.1±3.8	0.001
体能评分	1.3±7.5	0.6±7.6	0.002
精神评分	1.0±8.9	0.0±8.9	<0.001

作用不明显,但治疗可以明显改善患者的日间嗜睡、焦虑抑郁情绪和精神状态,提高患者的生活质量。

8 评论

OSA是以睡眠期间上气道塌陷或完全阻塞导致呼吸暂停、出现夜间低氧血症和睡眠紊乱的一种慢性疾病。以日间嗜睡为其典型症状,临床上OSA可分为有症状和无症状型。可能的病因包括上气道结构异常、肥胖、呼吸调控异常、烟酒嗜好等,遗传-环境的交互作用是发病的可能机制。睡眠呼吸暂停发生时交感神经兴奋,氧化应激、炎症因子、凝血因子激活等是其典型的病理生理过程^[1-3],构成了对全身多器官的非特异性应急改变,包括血压升高、心律不齐等,长期慢性损伤可导致多系统疾病,近年来研究最多的是OSA与心脑血管疾病的关系,已明确OSA是高血压的独立危险因素^[10]。

早期的流行病学研究证实,在一般人群中,OSA是高血压和心脑血管疾病的危险因素,校正所有其它危险因素后AHI的大小与高血压风险(比值比)成正比^[11],大大增加了包括慢性心力衰竭、

卒中、房颤的风险。大型睡眠队列研究(WSCS)报告在一般人群中不治疗的重度(AHI>30)OSA心血管死亡风险增加5倍^[12]。

一项大样本、平均随访10年的观察性研究结果显示,不治疗的男性重度OSA增加了致死性和非致死性心血管事件,有效的CPAP治疗可降低此风险^[13]。另一项研究证实OSA是卒中和死亡的危险因素,但其增加卒中、降低生存的风险与OSA的严重程度有关,仅当AHI>36时显示OSA的死亡风险增加3倍^[14]。可见,在证实OSA与心血管疾病关系上研究结果均显示OSA相关性心血管预后与OSA的严重程度有关。

新近的一项单中心、前瞻性、随机临床研究结果显示,对于合并冠心病的无嗜睡OSA患者,意向性、常规CPAP治疗不能减少再发心肌梗死、卒中或心脑血管死亡等长期心脑血管事件^[15]。

CPAP治疗是一个长期慢性的过程,患者治疗的长期依从性影响临床预后。一项723例无症状重度OSA(CPAP组AHI均值35、常规组AHI均值42)患者CPAP干预对新发高血压和心血管事件的多中心、随机对照研究结果显示,两组新发事件没有差别,但每晚带机大于4小时的患者,CPAP治疗组新发事件低于依从性差组和对照组^[16]。因此,该研究提示即使是对于有明确病因关系的OSA与高血压,CPAP治疗的依从性好才能有降压效果。

SAVE研究是近年来关于OSA的最大的临床干预研究,目的在于验证CPAP能否降低OSA患者的心脑血管事件。研究采用多中心、平行开放随机试验设计,由多国多中心参与的大样本IV期临床试验,持续8年。研究设计良好,临床方案资料严谨完善,试验全程按规范质控和监查,研究结果可信。研究结论为:伴有心脑血管病史(冠心病、卒中)的OSA患者CPAP治疗不能减少二次心脑血管事件。此结果并没有与前期流行病学研究结果相违背,无论是大样本观察性研究还是其它临床试验研究结果,都倾向于OSA的心脑血管预后与AHI大小即严重程度有关、与CPAP治疗的长期依从性有关。SAVE研究的对象并不都是重度OSA患者,基于伦理问题,研究排除了重度日间嗜睡和重度低氧血症的患者,也是本研究存在的主要缺陷,即入组对象AHI平均值小于30。另一方面,受试对象都是从冠心病或卒中史患者中筛查的OSA,已有的冠心病、卒中并非都与OSA相关,目前除了OSA与高血压的关系明确外,并没有证据

显示OSA是冠心病、卒中等其它心血管疾病的独立危险因素,没有证据显示CPAP治疗OSA能同时改变患者的心血管危险因素。本研究存在的另一个缺陷是,患者的CPAP依从性偏低,平均带机时间小于4小时,这与研究涉及范围之广(多国多中心)、随访时间之长有关,随访时间越长,患者依从性越低。OSA患者的CPAP长期依从性是个系统的患者管理问题,SAVE研究各中心的患者管理流程、研究者对CPAP技术的熟练程度、患者的教育力度、医患的配合程度等都关系到受试患者能否坚持治疗和有好的依从性。本研究平均治疗依从性偏低也可能影响治疗结局。

CPAP是国内外成人OSA治疗指南推荐的一线治疗方法,其治疗OSA的疗效是肯定的,但对心血管的作用,不同的研究设计、研究对象结论可能有所不同,纵观近年来的研究,CPAP对OSA的心血管预后,都与OSA的严重程度、临床亚型以及CPAP治疗的依从性有关。SAVE研究结果仅针对已有冠心病、卒中的OSA患者的二次心血管事件,对不伴有心脑血管疾病的OSA患者,CPAP治疗能否作为一级预防对防治心脑血管事件有效,还需要更多、更深入的临床研究证据,包括真实世界的研究。

【参 考 文 献】

[1] SOMERS V K, DYKEN M E, CLARY M P, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(4): 1897-1904.

[2] MARIN J M, AGUSTI A, VILLAR I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension[J]. *JAMA*, 2012, 307(20): 2169-2176.

[3] PHILLIPS C L, MCEWEN B J, MOREL-KOPP M C, et al. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: A randomised, placebo-controlled crossover study[J]. *Thorax*, 2012, 67(7): 639-644.

[4] JOHNSON K G, JOHNSON D C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: A meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(2): 131-137.

[5] LEE C H, SETHI R, LI R, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2016, 133(21): 2008-2017.

[6] MONTESI S B, EDWARDS B A, MALHOTRA A, et al. The

effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(5):587-596.

- [7] IFTIKHAR I H, VALENTINE C W, BITTENCOURT L R, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: A meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(12): 2341-2350.
- [8] SCHWARZ E I, PUHAN M A, SCHLATZER C, et al. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis[J]. *Respirology*, 2015, 20(6): 889-895.
- [9] IFTIKHAR I H, HOYOS C M, PHILLIPS C L, et al. Meta-analyses of the association of sleep apnea with insulin resistance, and the effects of CPAP on HOMA - IR, adiponectin, and visceral adipose fat[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(4): 475-485.
- [10] MILLER E R 3rd, JEHN M L. New high blood pressure guidelines create new at-risk classification: Changes in blood pressure classification by JNC 7[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2004, 19(6): 367-371.
- [11] PEPPARD P E, YOUNG T, PALTA M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(19):1378-1384.
- [12] YOUNG T, FINN L, PEPPARD P E, et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort[J]. *Sleep*, 2008, 31(8):1071-1078.
- [13] MARIN J M, CARRIZO S J, VICENTE E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study[J]. *Lancet*, 2005, 365(9464): 1046-1053.
- [14] YAGGI H K, CONCATO J, KERNAN W N, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2034-2041.
- [15] 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.
- [16] BARBÉ F, DURÁN - CANTOLLA J, SÁNCHEZ - DE - LA - TORRE M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(20): 2161-2168.

【收稿日期】 2017-09-11