

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА И СВЯЗАННЫЕ С НИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Чазова И. Е., Литвин А. Ю.

Федеральное государственное учреждение — Кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СР, Москва

За последние десятилетия большую озабоченность медицинских работников и населения вызывает проблема апноэ во время сна (СОАС). Наиболее частая форма этого синдрома — обструктивное апноэ, регистрируемое у 5—10% взрослых мужчин; 20% из них предъявляют характерные жалобы [1]. Синдром проявляется приступами обструкции верхних дыхательных путей во сне, обычно в сочетании с громким храпом и фрагментацией сна, вызванной пробуждениями [2]. Важный симптом — дневная сонливость [3]. Повторная гипоксемия и гиперкапния нередко вызывают легочную и системную гипертензию, нарушения ритма и проводимости сердца, что ведет к уменьшению продолжительности жизни [4]. Значительно реже во время сна наблюдается апноэ центрального происхождения. Эта форма известна со времени описания дыхания Чейна — Стокса и обусловлена поражениями дыхательного центра гипоксического, токсического, или циркуляторного происхождения; она описана в руководствах по неврологии.

Предварительный диагноз СОАС устанавливают по данным жалоб, анамнеза и физикального исследования [5,6]. Предложена схема сканирующего обследования, включающая семь признаков: 1) указания на остановки дыхания во сне; 2) громкий или прерывистый ночной храп; 3) учащенное ночное мочеиспускание; 4) длительнее (> 6 мес.) нарушение ночного сна; 5) дневная сонливость; 6) ожирение и 7) артериальная гипертензия, особенно ночная или утренняя [5]. Наличие по меньшей мере трех из этих признаков требует проведения более детального, в том числе ринологического, исследования. Однако окончательный диагноз устанавливают по данным полисомнографии. Используемые для этого приборы различаются по точности и чувствительности; неодинаковы и диагностические критерии самого патологического состояния [1]. Отмечается несоответствие между распространенностью СОАС и пониманием врачами и населением его влияния на медицинское состояние популяции [7, 8].

История вопроса. Впервые синдром апноэ во время сна у больных с синдромом Пиквика был описан Gastaut H. et al. [9] и в том же году независимо — Jung R. et al. [10]. В 1970—80 гг. были проведены многочисленные исследования больших групп больных; установлено, что и при ожирении, и при нормальном весе тела

между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями существует корреляция. Были описаны случаи внезапной смерти во сне у больных с синдромом Пиквика [11].

Определение апноэ во время сна (тип и продолжительность) и индекса апноэ (число приступов в час) введено в 1976 г. [12]. Было установлено, что сочетание дневной сонливости с СОАС — одна из основных причин, сопутствующих этому синдрому осложнений [13]. Была описана связь между СОАС и нарушениями ритма сердца и проводимости [14]. В многочисленных последующих сообщениях нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, ишемия и инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и внезапная смерть рассматривались как осложнения СОАС.

Определение. Наиболее точным, по нашему мнению, является определение СОАС, сформулированное [15]:

Синдром обструктивного апноэ во сне — состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Для установления диагноза СОАС эпизоды апноэ должны длиться не менее 10 с и возникать не реже 5 раз в час.

Терминология. Ниже приводится определение терминов, обычно употребляемых для характеристики симптомов СОАС.

Апноэ — полная остановка дыхания не менее чем на 10 с.

Гипопноэ — уменьшение дыхательного потока на 50% или более со снижением насыщения крови кислородом на 4% или более.

Индекс апноэ-гипопноэ — частота приступов апноэ и гипопноэ за 1 час сна. Нарушения дыхания считают тяжелыми, если этот индекс > 40.

Десатурация — падение насыщения крови кислородом (SaO_2). Чем выше степень десатурации, тем тяжелее течение СОАС. Апноэ считают тяжелым при десатурации, равной или меньшей 85%.

Надир десатурации — минимальное значение SaO_2 , зарегистрированное при мониторинге.

Активация — неполное пробуждение в конце приступа апноэ.

Мы считаем термин «надир десатурации» не вполне удачным (надир — точка, противоположная зениту). Правильнее было бы говорить о минимуме сатурации.

Значение проблемы. Значение проблемы СОАС определяется его весьма широкой распространенностью, высокой частотой тяжелых осложнений и значительной летальностью. Так, в США нарушениями сна, в том числе дневной сонливостью, СОАС и бессонницей, страдают более 40 миллионов человек, при чем у четверти из них наблюдается СОАС [7]. В связи с этим в США созданы тысячи центров патологии сна. Опубликованы результаты ряда крупномасштабных проспективных рандомизированных клинических исследований, посвященных СОАС и его взаимоотношениям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Проведен ряд крупномасштабных клинических исследований частоты этого патологического состояния и его осложнений. Первое такое исследование охватывало больных с привычным храпом безотносительно к СОАС [16]. Оно показало, что частота привычного храпа составляет 25% у мужчин и 15% у женщин и увеличивается с возрастом. Еще в одной работе исследовали в поперечном срезе частоту СОАС у мужчин, работающих на промышленных предприятиях, и оценили ее не менее чем в 1% [17]. Этот показатель оказался равным, соответственно 0,4 и 1,9% [18].

В 1987 г. было проведено проспективное исследование 4388 мужчин в возрасте 40 - 69 лет с разной выраженностью храпа во сне (выраженный храп, периодический умеренный храп и отсутствие храпа) [19]. Больных наблюдали в течение 3 лет после обследования в клинике. Относительный риск ИБС в первой группе больных был значимо (почти вдвое) выше, чем в двух остальных. Риск сочетания ИБС и инсульта оказался в первой группе в 2,08 раза выше, чем во второй и третьей. Авторы связывают это с высокой частотой СОАС у больных с постоянным выраженным ночным храпом.

По данным авторов, принимавших как патологический индекс апноэ-гипопноэ, превышающий 10, частота СОАС в целом по группе достигает 2,7%, а в возрастной группе старше 40 лет — 3,4 - 5% [20]. Позже были исследованы 602 работающих мужчин и женщин 30—60 лет [21]. Результаты оценивали по данным опросника и полисомнографии. СОАС, по критериям индекса апноэ более 5 и дневной сонливости, выявлен в целом у 2% женщин и 4% мужчин, а в группе 50—60 лет, соответственно у 4 и 9,1%.

Частота СОАС у больных с АГ составляет 26—40% против 0—12% в контрольной группе и повышается с возрастом [17, 22, 23, 24]. Таким образом, «естественная» смерть пожилых людей во сне может быть обусловлена СОАС. Установлено, что у больных, готовящихся к трансплантации сердца, очень высока частота как СОАС, так и центрального апноэ, в сумме достигающая 45% [25, 26].

Отмечена также положительная корреляция между частотой СОАС и детским возрастом (у детей часто встречаются аномалии и болезни носоглотки), полом (в популяционных выборках отношение числа мужчин к числу женщин составляет, примерно, 2-3 к 1) и принадлежностью к черной расе [8].

Были исследованы 22 больных синдромом Пиквика в сочетании с СОАС (10 мужчин, 12 женщин; средний возраст, соответственно 50 и 59 лет) за период 1959-69 гг. [11]. Вскоре после установления диагноза 7 больных умерли. Не J. et al. [27] и соавт. (1988) наблюдали 706 мужчин с СОАС за 1978-86 гг. Не получали специфического лечения 246 больных (группа сравнения). Общая летальность больных с СОАС от всех причин в целом по всем группам составляла 37%; летальность в группе больных, получавших лечение — 4%. В сообщении о проведенном ретроспективно исследовании двух групп больных с СОАС были проанализированы данные о 178 больных; 71 из них была проведена трахеостомия, остальные 127 получали консервативную терапию. Больные первой группы имели значительно больший вес тела и страдали более частыми приступами апноэ, чем больные второй группы. Тем не менее, летальность за 5 лет наблюдения в первой группе отсутствовала, во второй она составила 11%. Таким образом, было показано, что уровень летальности у больных СОАС определяется характером проводимой терапии [28].

Следует, однако, отметить, что по данным, основанным на углубленном исследовании 54 эпидемиологических исследований, большая часть этих исследований была плохо организована, и в них были обнаружены только неубедительные или противоречивые свидетельства о связи между СОАС, с одной стороны, и ИБС, нарушениями ритма сердца, сердечной недостаточностью, системной и легочной гипертензией и нарушениями мозгового и легочного кровообращения — с другой [4]. Доказательства связи с сонливостью и дорожно-транспортными происшествиями были более весомыми, но статистически недостоверными. Авторы считают, что влияние СОАС на здоровье населения сильно преувеличивается. Необходимо проведение дальнейших крупномасштабных рандомизированных исследований. Однако сложность трактовки их результатов сопряжена с тем, что СОАС часто сочетается с другими факторами риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, с ожирением.

Факторы риска. Главные факторы риска (ФР) развития СОАС — это возраст, принадлежность к мужскому полу и семейный анамнез СОАС. К второстепенным факторам относятся ожирение, злоупотребление алкоголем, курение, привычный храп, дневная сонливость, малая жизненная емкость легких, принадлежность к черной расе и применение ряда препаратов (например, снотворных, транквилизаторов и миорелаксантов) [2].

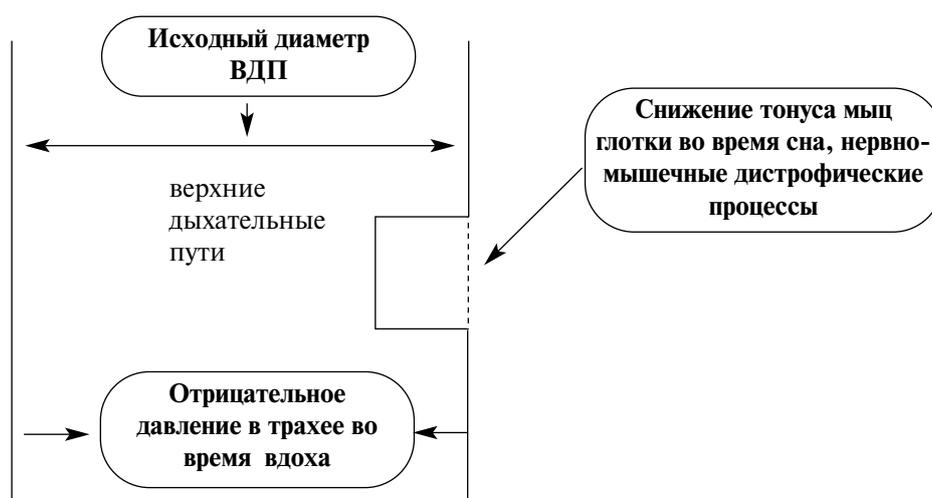


Рис. 1. Механизм обструкции дыхательных путей во сне. Адаптировано из статьи А.С. Лопатина и соавт. (1998).

Патогенез и патофизиология синдрома изучены довольно глубоко. Храп возникает вследствие изменения конфигурации и свойств верхних дыхательных путей во время сна [29]. Нестабильность дыхательных путей может вести к их сужению или закрытию; места обструкции определяются фоновым нервно-мышечным тонусом и стадией сна (преимущественно REM-сон с быстрыми движениями глазных яблок и гипотонией мышц верхних дыхательных путей) [2, 4, 30]. К храпу предрасполагают также анатомические особенности, генетические факторы и влияние окружающей среды [2, 4; 31, 32]). Он вызывается вибрацией мягких тканей глотки, нёба и язычка во время вдоха и выдоха и может возникать при чисто носовом дыхании. Нестабильность стенок дыхательных путей, ее транзиторный или постоянный (как при апноэ) характер определяются объемной скоростью воздушного потока, геометрией и резистентностью дыхательных путей [8].

Вопросы этиологии и патогенеза СОАС в современном понимании подробно изложены в аналитическом обзоре [5]. По данным литературы, проходимость верхних дыхательных путей определяется диаметром их просвета, тонусом гладких мышц и величиной отрицательного давления в трахее и бронхах во время вдоха (рис. 1).

На все эти показатели влияют факторы, затрудняющие носовое дыхание и уменьшающие объемную скорость или увеличивающие турбулентность воздушного потока (рис. 2), в частности, гипертрофия и рыхлость тканей носоглотки, искривление носовой перегородки и т. п. Эти же факторы ведут к появлению храпа, а со временем — к коллапсу стенок глотки, способствующему дальнейшей обструкции дыхательных путей.

Механизм действия СОАС на сердечно-сосудистую систему носит многофакторный характер. Осложнения с ее стороны, вероятно, опосредованы взаимодействиями между механическими, химическими

(гипоксия, гиперкапния) факторами и влиянием повторной обструкции дыхательных путей на вегетативную нервную систему. Некоторые острые изменения при СОАС напоминают рефлексы при произвольной задержке дыхания или нырянии, но модифицированы механическим действием колебаний внутригрудного давления вследствие обструкции дыхательных путей [33].

Состояние сна изменяет реакции центральных и периферических хеморецепторов на гипоксию и гиперкапнию, а также влияет на центральные регуляторные механизмы. Во время сна в нормальных условиях повышается тонус парасимпатической нервной системы, что сопровождается выраженным повышением уровня катехоламинов плазмы и выраженной периферической вазоконстрикцией. В результате гипоксии и гиперкапнии, наблюдаемых при СОАС, возникает выраженный ацидоз сосудистой стенки с высвобождением таких вазоактивных веществ, как простагландин, тромбоксан, эндотелин и аденозин-вазопрессин [20, 33, 34, 35]. Все эти факторы увеличивают постнагрузку на левый желудочек, что может привести к его гипертрофии. За приступом апноэ следует период гипервентиляции с характерным для него нарастанием отрицательного давления в грудной клетке, что ведет к усилению венозного притока, растяжению правого предсердия, повышению активности предсердного натрийуретического гормона и, в конечном счете, ночного диуреза [34]. Возможно, это играет роль в развитии таких изменений циркуляции, как артериальная гипертензия или нарушения ритма сердца [2, 4, 12, 33, 34, 35]. Хроническая нехватка и фрагментация сна, обусловленная полными и частичными пробуждениями, способствуют дневной сонливости, постоянному чувству утомления, раздражительности; снижаются концентрация внимания и интеллект, наблюдаются изменения личности [35, 36].



Рис. 2. Патогенетическая связь между нарушением носового дыхания, храпом и апноэ во время сна (с изменениями по А.С. Лопатину и соавт., 1998)

Обычно во время ночного сна как нормальное, так и повышенное АД, значительно снижаются [34]. Однако при умеренном или тяжелом СОАС АД в период сна, напротив, повышается примерно на 25%. Было проведено более детальное изучение характеристик АД у больных с СОАС во время сна и сразу после пробуждения, установившее, что наиболее высокое АД у больных с СОАС регистрируется в период REM сна (в среднем - 129 ± 2 мм рт. ст.), самое низкое — во время апноэ в период не-REM сна ($94,5 \pm 15,5$ мм рт. ст.), а сразу после пробуждения АД равно в среднем $97,0 \pm 15,7$ мм рт. ст. [37].

Постоянная чрезмерная стимуляция симпатической нервной системы ведет к снижению чувствительности барорецепторов и нарушению функций центральной нервной системы [2, 34, 35]). Данные о различных нарушениях вегетативных функций приведены в работе [38]. Эти нарушения в сочетании с активацией системы ренин — ангиотензин — альдостерон и снижением чувствительности почек к натрийуретическому гормону способны вызвать стабильную артериальную гипертензию, гипертрофию левого желудочка, легочную гипертензию и застойную сердечную недостаточность и повысить риск инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения и внезапной смерти [26, 39, 40].

Весьма вероятно, что вегетативные нарушения способствуют развитию у больных СОАС и таких относительно редких осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, как синдром слабости синусового узла. Описано два таких случая [41].

У больных с СОАС была выявлена значительная нестабильность частоты сердечных сокращений и АД по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе [42]. Несмотря на то, что средние показатели АД и частоты сердечных сокращений у больных с СОАС были такими же, как в контрольной группе, отклонение этих параметров от средних величин оказалось у них существенно большим. Различия были статистически значимыми, хотя исследования проводились на ограниченном материале (18 больных с СОАС и 16 обследованных контрольной группе).

Была предпринята попытка выяснить роль простаноидов в развитии АГ у больных с СОАС [43]. У 7 больных с СОАС (индекс апноэ + гиперпноэ $51,0 \pm 23,4$) и 7 лиц контрольной группы в ночной моче определяли содержание стабильных метаболитов простаглицина (PgI2) и тромбоксана TxA2 (6-кето-PgI2-альфа и TxB2). Отношение 6-кето-PgI2-альфа к TxB2 у больных с СОАС было существенно выше, чем в контрольной группе (соответственно $2,97 \pm 1,52$ и $1,38 \pm 0,38$). В результате лечения постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях параллельно снижению АД наблюдалась нормализация содержания изученных метаболитов, обладающих выраженным влиянием на тонус сосудов. Авторы приходят к выводу, что повышенный синтез простаноидов у больных с СОАС имеет компенсаторный характер.

Обобщенные данные, полученные в области изучения СОАС за последнее десятилетие [44], указывают, что в центре внимания исследователей этого синдрома находились важнейшие гемодинамические сдвиги, ар-

териальная гипертензия и заболевания сердечно-сосудистой системы, предположительно причино связанные с СОАС. Особенно интенсивно изучалась роль вегетативной нервной системы в опосредовании этих кардиоваскулярных реакций, чему способствовало создание новых методов физиологического мониторинга, в частности - спектрального анализа вариабельности темпа сердечных сокращений, неинвазивной техники постоянного мониторинга АД, измерения симпатической нервной активности в мышцах, радионуклидных проб и экспериментальных моделей. Можно считать доказанным, что острые изменения гемодинамики обусловлены высоким уровнем симпатической импульсации и флюктуациями активности парасимпатической нервной системы. Обнаружены также стойкие изменения в баро- и хеморецепции, связанные с повышением исходной симпатической активности и изменениями вагусных рефлексов в дневное время. По-видимому, все эти изменения провоцируются комбинацией стимулов, возникающих в результате гипоксемии, реакций дыхательных путей, нарушений вентиляции и повторных пробуждений. Механизмы хронических нарушений со стороны вегетативной нервной системы изучены недостаточно. К сходным выводам пришли и другие исследователи [45].

Диагноз. К наиболее частым жалобам больных с СОАС относятся громкий храп, указания на остановки дыхания во сне (о чем больные обычно знают со слов родственников), беспокойный сон, не приносящий бодрости, дневная сонливость, раздражительность и снижение памяти. Несколько менее характерны ночные приступы удушья, ночные поты, головная боль при утреннем пробуждении и снижение потенции. В число редких проявлений входят повторные пробуждения, бессонница, ночной кашель.

Местные структурные изменения и функциональные нарушения верхних дыхательных путей выявляет врач-оториноларинголог. К ним относятся искривление перегородки носа, гипертрофия носовых раковин, хронический полипозный синусит, гипертрофия небных, трубных, глоточных и язычной миндалин, врожденная узость просвета глотки, кисты, гиперплазия тканей мягкого нёба, пороки развития костей лицевого скелета, отечный ларингит, паралич голосовых связок, папилломатоз гортани, добро- и злокачественные новообразования. Внимание интерниста должны привлекать миодистрофии, миастении, церебральный паралич, гипотиреозидизм, которые также могут быть этиологическими факторами СОАС [5].

Оториноларингологическое исследование обычно дополняется эндоскопией полости носа, глотки и гортани с помощью гибкого фиброоптического эндоскопа.

Чтобы выявить тенденцию к коллапсу дыхательных путей во сне, проводят пробу Мюллера. Для этого

предлагают больному во время эндоскопического исследования сделать форсированный вдох, закрыв при этом нос и рот. Пробу проводят при разных положениях больного и различной глубине введения эндоскопа, иногда под наркозом.

Наиболее ценную диагностическую информацию позволяют получить данные полисомнографии (ПСГ), которая представляет собой продолжающуюся в течение всей ночи регистрацию ряда электрофизиологических показателей: ЭЭГ, электромиограммы (ЭМГ), электрокоагулограммы (ЭОГ), объемной скорости потока воздуха через нос, объемной скорости потока воздуха через рот, движения грудной клетки, движения брюшной стенки и SaO₂. Анализ ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ позволяет изучить структуру сна. Обычно у больных с СОАС регистрируются значительное сокращение продолжительности стадий глубокого сна и частые циклические пробуждения, обусловленные приступами апноэ. Мониторирование объемной скорости воздушного потока через нос и рот в сочетании с регистрацией движений грудной клетки и брюшной стенки дает возможность дифференцировать нормальную дыхательную активность, апноэ центрального генеза (для которого характерно отсутствие воздушного потока и движений дыхательной мускулатуры) и СОАС (отсутствие воздушного потока при сохранении движений дыхательной мускулатуры). Один из показателей тяжести апноэ — степень снижения SaO₂. ЭКГ позволяет выявить эпизоды ишемии миокарда и нарушений ритма сердца и их связь с апноэ.

Степень тяжести СОАС устанавливают на основе данных полисомнографии. Критериями степени тяжести служат число и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ за один час ночного сна. Принято выделять три степени тяжести течения СОАС: 1) нетяжелое течение (менее 20 эпизодов); 2) течение средней тяжести (от 20 до 40 эпизодов) и 3) тяжелое течение (более 40 эпизодов). Кроме того, на степень тяжести СОАС влияют выраженность и продолжительность снижения насыщения крови кислородом, а также продолжительность самих приступов и степень выраженности нарушений структуры сна.

Существует и другая классификация степени тяжести СОАС, приводимая в таблице.

Связь синдрома обструктивного апноэ во время сна с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Артериальная гипертензия. В отечественную литературу для обозначения лиц с физиологическим снижением АД во время сна вошел термин «диперы», заимствованный из англоязычной литературы. Однако у больных с СОАС суточная динамика АД как правило нарушена («нон-диперы»). Этот феномен большинство исследователей расценивают как фактор риска повышенной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В случаях умеренного и

тяжелого СОАС систолическое и диастолическое АД во время сна повышаются примерно на 25%. Возникает обусловленная частыми пробуждениями (по окончании приступа апноэ) выраженная активация симпатoadреналовых механизмов, сопровождаемая периферической вазоконстрикцией и резким повышением уровня катехоламинов плазмы. Гипоксемия и гиперкапния приводят к локальному ацидозу сосудистой стенки, сопровождаемому высвобождением многих вазоактивных веществ, в том числе - тромбксана, эндотелина и аргинин-вазопрессина [4, 34, 35]. Теорию о роли катехоламинов в возникновении АГ у больных с СОАС подтверждают исследования [46], в которых сравнивали результаты применения с лечебной целью у подобных больных атенолола (50 мг/сут.), эналаприла (20 мг/сут.), гипотиазиды (25 мг/сут.) и лозартана (50 мг/сут.). Наиболее выраженное гипотензивное действие оказывали β -блокаторы. Сходные результаты получили авторы, изучавшие действие (-)блокатора целипролола при АГ у больных с СОАС [47]. В то же время, β -блокаторы иногда ведут к ухудшению состояния больных, по-видимому при наличии у них обструктивных заболеваний легких [48].

Большинство исследователей сообщают не только о повышении АД в ночное время, но и о значительной распространенности АГ среди больных с СОАС в период бодрствования. Высокая (до 50%) распространенность АГ среди больных с СОАС, по данным многих авторов, существенно уменьшается под влиянием эффективного лечения этого синдрома, что дает основание считать СОАС ответственным за развитие артериальной гипертензии [29, 49, 50]. Неизвестно, может ли СОАС служить этиологическим фактором АГ. Отдельные авторы выделяют особую форму АГ, обусловленную СОАС; другие не разделяют этой точки зрения.

Учитывая данные об установленной в общей популяции, на основе перекрестных эпидемиологических исследований, корреляции между СОАС и хронической АГ, провели крупномасштабное популяционное проспективное исследование связи между АГ и нарушениями дыхания во время сна [51]. Были проанализированы данные о нарушениях дыхания во время сна, АД, телосложении и анамнезе состояния здоровья в начале и конце динамического наблюдения у 709 лиц — участников Висконсинского исследования сна при включении в исследование и после 4 лет динамического наблюдения (а у 183 исследованных - после 8 лет динамического наблюдения). Нарушения сна регистрировали с помощью 18-канальной полисомнографии. Определяли индекс апноэ + гипопноэ. Отношение шансов развития АГ за четырехлетний период наблюдений возрастало от 1,42 при исходном отсутствии нарушений дыхания (доверительный интервал 95%; 1,13—1,78) до 2,89 при исходном индексе апноэ + гипопноэ 15 и более в час (доверительный интервал 95%;

1,46—5,64). Полученные данные позволили авторам прийти к выводу, что нарушения дыхания во сне являются фактором риска АГ и осложняющих ее сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции.

Нам не удалось найти в литературе сведений об относительной частоте разных форм АГ при СОАС. Однако отрицательное влияние СОАС на течение АГ неоспоримо [52, 53 и др.]. СОАС, несомненно, способствует прогрессированию системной артериальной гипертензии и возникновению ее осложнений, в частности - нарушений мозгового кровообращения.

В контролируемой работе был исследован центральный инспираторный ответ на дозированную гипоксию, а также взаимоотношения между архитектурой сна, чувствительностью к гипоксии, содержанием катехоламинов в моче и циркадными изменениями АД [52]. Лицам, включенным в исследование, проводили полисомнографию, суточную регистрацию АД и определяли экскрецию катехоламинов с мочой. Основная группа состояла из 24 больных с СОАС, разделенных на три подгруппы: 1) с нормальным АД, 2) с АД, повышенным только во время сна и 3) с постоянно повышенным АД. В контрольную группу вошли 11 здоровых добровольцев. Авторы пришли к выводу о возможной роли периферической хеморецепции в установлении связи между СОАС и артериальной гипертензией.

Наиболее крупное многоцентровое исследование подобного рода охватывало 6132 лица [53]. Продолжительность динамического наблюдения составляла 3 года. Полученные данные свидетельствуют, что нарушения дыхания во сне статистически значимо коррелируют с АГ, хотя в некоторых случаях подобную корреляцию можно объяснить увеличением индекса массы тела.

Нарушения мозгового кровообращения. Многочисленные исследования показали, что у больных с СОАС частота нарушений мозгового кровообращения значительно выше, чем у здоровых людей [54, 55 и многие другие]. По данным [56], нарушения мозгового кровообращения у больных с СОАС наблюдаются в три-шесть раз чаще, чем у других жителей США. Используя доплерографию [57], отметили выраженное снижение кровотока по средней мозговой артерии в периоды ночного апноэ и гипопноэ у больных с СОАС и пришли к выводу, что оно играет существенную патогенетическую роль в снижении мозгового кровообращения у подобных больных. Признавая отсутствие ясности в понимании взаимоотношений между СОАС и нарушениями мозгового кровообращения [56], исследовали панорамные рентгенограммы наружных экстракраниальных сонных артерий и клинические данные 54 больных с СОАС и сопоставили полученные результаты с данными в контрольной группе. Атеросклеротические изменения артерий выявлены у 22% больных и 3,7% представителей контрольной группы

($p = 0,0079$). Авторы пришли к выводу, что кальцинированные атеросклеротические бляшки значительно чаще встречаются у больных с СОАС, чем у соответствующих по полу и возрасту представителей контрольной группы, однако не высказали предположений о причинах этой закономерности.

Учитывая изложенное, авторы попытались подойти к проблеме с другой стороны [57]. Они провели перекрестное исследование больных, перенесших первое в жизни нарушение мозгового кровообращения и находящихся в реабилитационных центрах, и обнаружили, что среди этих больных очень высока частота нарушений дыхания во сне. Так, при индексе нарушений дыхания, равном пяти, частота нарушений мозгового кровообращения во сне составляла 61%. Антропометрические данные и постоянный ночной храп позволяют думать, что обструктивные нарушения дыхания предшествовали инсульту. Авторы считают, что у всех больных с нарушением мозгового кровообращения необходимо проводить скрининг, направленный на выявление синдромов нарушения дыхания во время сна [58].

В обзорной статье, посвященной лечению ожирения, указывается, что именно ожирение служит общим этиопатогенетическим фактором развития как СОАС, так и нарушений мозгового кровообращения [59].

В специальном исследовании попытались расшифровать патогенетические механизмы нарушений мозгового кровообращения у больных с СОАС, находящихся в состоянии бодрствования, используя для этого транскраниальную доплерографию и определение газов крови трижды в день [60]. Была изучена, в частности, сосудистая реакция на гиперкапнию с использованием индекса задержки дыхания. Полученные авторами данные свидетельствуют о статистически значимом снижении адаптивных возможностей сосудистой реакции вазодилатации на стресс, связанный с гиперкапнией, у больных с СОАС. Аналогичные данные приводят и ряд других исследователей.

Легочная гипертензия. Существует мнение [55, 61, 62 и многие другие], что СОАС способен вызывать легочную гипертензию (ЛГ). Установлено, что у больных с СОАС во время REM-сна повышается давление в легочной артерии независимо от степени гипоксии [63]. Обнаружено, что давление в системе легочной артерии у больных с СОАС во время не-REM-сна также прогрессивно повышается от момента возникновения приступа апноэ до момента его прекращения [64]. На основе данных ЭЭГ и мониторинга давления в легочной артерии пришли к выводу, что при СОАС оно повышается в период REM-сна в большей степени, чем в период не-REM-сна, причем после пробуждения давление в системе легочной артерии не всегда остается повышенным [65]. Вообще полагают, что ночная ги-

Таблица 1

Классификация тяжести СОАС на основе индекса апноэ – гипопноэ

Тяжесть СОАС	Индекс (количество эпизодов в час)	
	апноэ	гипопноэ
Легкая форма	5–9	10–19
Умеренно тяжелая форма	10–19	20–39
Тяжелая форма	20 и более	40 и более

поксия приводит только к пикам повышения в легочной артерии, но не к стабильной ЛГ [66].

Большинство авторов считают, что СОАС способствует развитию ЛГ преимущественно или исключительно у больных с обструктивными заболеваниями легких. В то же время допускают, что ЛГ может развиваться и у больных с СОАС без первичной легочной патологии, не приводя строгих доказательств этого предположения [33 и др.].

Справедливо указано, что о причинах развития ЛГ при СОАС, особенно в отсутствие сопутствующих легочных заболеваний, известно мало [67]. Авторы выполнили катетеризацию легочной артерии, исследовали газы крови и провели функциональные легочные пробы у 92 больных с полисомнографически верифицированным диагнозом СОАС без заболеваний легких и выявили среди них 10 больных с невысокой, но стабильной ЛГ. Обнаружена независимая, но статистически значимая корреляция только между наличием ЛГ и давлением заклинивания в легочной артерии ($r = 0,51$; $p < 0,01$). Авторы пришли к выводу, что полученные ими данные позволяют считать СОАС важным независимым фактором ЛГ. Однако на основании всесторонних исследований 94 больных другие исследователи пришли к заключению, что гипоксемия во время сна не способствует прогрессированию ЛГ у больных с обструктивными заболеваниями легких [66]. Указывая на противоречивость мнения о способности СОАС вызывать ЛГ, на основании собственных количественно достаточных и методологически корректных клинических исследований авторы приходят к выводу, что такая способность по крайней мере не доказана [68].

В целом можно считать твердо установленным только тот факт, что у больных с СОАС повышается давление в легочной артерии в период и REM-, и не-REM-сна. Весьма вероятно, что больные с СОАС подвержены высокому риску развития и прогрессирования ЛГ, если они страдают обструктивными заболеваниями легких. Возможность развития ЛГ у больных с СОАС без сопутствующих заболеваний легких требует уточнения.

Атеросклероз и его осложнения. Несмотря на то, что подавляющее большинство исследователей указывают на относительно высокую частоту атеросклероза и его осложнений (стенокардия, инфаркт миокарда) у больных с СОАС, работ, специально посвященных изуче-

нию взаимоотношений между атеросклерозом и его осложнениями, с одной стороны, и СОАС — с другой, очень мало. Большинство исследователей считают, что СОАС и ночная десатурация кислорода провоцируют возникновение приступов ишемии миокарда и нарушений ритма сердца у больных, страдающих ИБС. Так, в проведенном рандомизированном исследовании больных, которым была выполнена селективная коронароангиография, контрольная группа состояла из практически здоровых мужчин соответствующего возраста [69]. Никто из исследуемых не страдал ожирением. Хотя индекс апноэ + гипопноэ в основной и контрольной группах не различался, индекс десатурации кислорода и ее общая продолжительность в течение ночи в основной группе были значительно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной. Значительно чаще ($p < 0,05$), у больных основной группы развивалась брадикардия, хотя исходная частота сердечных сокращений в обеих группах была одинаковой.

Многие исследователи предполагали наличие независимой связи между ИБС и СОАС, однако это предположение не было доказано, поскольку в расчет не принимались некоторые сопутствующие этим патологическим состояниям факторы. Чтобы выяснить роль этих факторов, провели специальное исследование методом «случай — контроль» [70]. В основную группу вошли 62 больных, находившихся в блоках интенсивной терапии по поводу нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, в контрольную — 62 лица без анамнеза и объективных признаков ИБС. В результате этого исследования между курением, сахарным диабетом и СОАС, с одной стороны, и острыми формами ИБС — с другой, обнаружена сильная корреляция. Эти данные указывают, что при обсуждении риска острой коронарной недостаточности следует принимать в расчет наличие СОАС.

Учитывая ключевую роль оксида азота в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы [71], пытались обнаружить изменения содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных с СОАС, а также возможную связь с данным показателем тяжести СОАС. Однако исследование дало отрицательные результаты.

В последние годы было высказано предположение, что уровень аутоантител к окисленным ЛПНП может служить индикатором повреждения и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эта гипотеза была проверена для больных с СОАС в перекрестном исследовании 297 больных с СОАС и 54 обследованных контрольной группы, соответствующих по полу, возрасту и индексу массы тела больным основной группы [72]. Уровень аутоантител в основной группе оказался значительно выше, чем в контрольной ($p < 0,001$). У больных с СОАС он не коррелировал с курением, АГ и индексом массы тела; отмечалась лишь слабая корре-

ляция с возрастом. Однако в настоящее время техника определения аутоантител к окисленным ЛПНП остается фундаментальным методом исследования и не может быть применена для скрининга риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СОАС.

Следует отметить, что до настоящего времени дискутируется вопрос о том, являются ли атеросклероз, ИБС и ее осложнения просто сопутствующими СОАС заболеваниями или между этими состояниями существует этиопатогенетическая связь. Некоторые авторы четкой связи между ИБС и СОАС не выявили [73].

Если вопрос о развитии острых ишемических осложнений во время приступов апноэ представляется достаточно ясным и, по мнению практически всех исследователей, эти осложнения связаны с возникающей во время остановки дыхания острой гипоксией и снижением насыщения крови кислородом, то причины ускоренного развития атеросклероза и его осложнений у больных с СОАС еще требуют углубленного изучения. Так, по данным исследования «случай-контроль», СОАС является независимым фактором риска инфаркта миокарда [70].

Лечение обструктивного апноэ во время сна

Поскольку, как было сказано выше, существует тесная связь между СОАС и храпом, значительная часть лечебных мероприятий направлена на борьбу с последним. В случаях неосложненного храпа и нетяжелого течения СОАС следует прежде всего устранить факторы, провоцирующие нарушения дыхания во сне. Больным нужно дать следующие рекомендации общего характера.

1. Обеспечение оптимального положения головы и тела во время сна. Нарушения дыхания резко усиливаются, если больной спит, лежа на спине, поскольку при этом мягкое нёбо, корень языка и язычок смещаются кзади, приближаясь или прилегая к задней стенке глотки. Усиление храпа и учащение приступов апноэ в положении на спине можно выявить в беседе с родственниками больного или по данным полисомнографии. Простой и эффективный способ отучить больного спать на спине — пришить к спинке ночного нательного белья специальный карман и вложить в него теннисный мяч. Правда, в первые недели больной, ложась на спину, просыпается, зато примерно через месяц у него вырабатывается стойкая привычка спать, лежа на боку. Западению языка препятствует и приподнятое положение головы, а еще лучше — всего тела. Чтобы создать такое положение, если нет возможности использовать функциональную кровать, под ножки головного конца обычной кровати подкладывают деревянные бруски толщиной 10—15 мм.

2. Борьба с ожирением. Данные о роли ожирения в генезе СОАС приведены выше. Установлено, что у

больных с ожирением и синдромом СОАС уменьшение массы тела на 10% ведет к 50% улучшению основных параметров дыхания во время сна. Безвредных лекарственных средств для борьбы с ожирением пока не существует. Далеко не всегда удается уменьшить массу тела с помощью физических упражнений, которые обычно вызывают повышение аппетита. Поэтому единственное надежное средство борьбы с ожирением — соблюдение низкокалорийной богатой витаминами диеты со значительным ограничением содержания жиров и углеводов. Простой и надежный способ похудеть — полный отказ от хлеба и мучных продуктов.

3. Отказ от приема веществ, способных вызывать миорелаксацию. К таким веществам относятся в первую очередь снотворные средства, транквилизаторы и алкоголь. Если больной не может отказаться от приема алкоголя, он во всяком случае не должен употреблять его в течение нескольких часов до отхода к ночному сну.

4. Отказ от курения. Почти у всех курящих субъектов наблюдается развитие хронического фарингита и ларинготрахеита, для которых характерна отечность слизистых оболочек, способствующая сужению дыхательных путей.

5. Обеспечение свободного носового дыхания. Постоянное закапывание в нос средств, содержащих сосудосуживающие компоненты, невозможно прежде всего в связи с тем, что ко всем подобным средствам быстро развивается рефрактерность. Поэтому для обеспечения свободного носового дыхания обычно используют механические приспособления. Наиболее хорошо проверенное и эффективное из подобных приспособлений — нозовент (Nozovent) - эластичная пластинка, закрепляемая на внутренних поверхностях ноздрей и расширяющая их. При использовании нозовента у больных с СОАС индекс апноэ-гипопноэ уменьшался в среднем на 47%, а сатурация крови кислородом увеличивалась в среднем на 10%. Применение подобных приспособлений у больных с органическими заболеваниями полости носа неэффективно, и подобным больным показано хирургическое лечение.

С этой же целью на протяжении многих десятилетий пытались применять и механические приспособления, препятствующие коллапсу дыхательных путей (назофарингеальная воздуховодная трубка, внутриротовые языкодержатели и т. п.), но все эти приспособления оказались или трудно переносимыми больными, или малоэффективными.

Попытки лечения СОАС рядом медикаментозных средств (трициклическими антидепрессантами, гестагенами, кислородом) не позволили получить стабильного и надежного эффекта. Оксигенотерапия иногда позволяет получить хороший эффект, но ее применение при наличии у больных гиперкапнии может дать противоположный результат.

Одновременно с лечением СОАС проводят патогенетическую и симптоматическую терапию связанных с ним заболеваний.

6. Лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Метод лечения СОАС, основанный на создании положительного давления воздуха в дыхательных путях, был предложен в 1981 г. С. Е. Sullivan et al. и заключался в подаче через специальный наконечник, фиксируемый в ноздрях больного, воздуха под давлением 4,5—10 мм вод. ст. [74]. В 1983 г. метод был модифицирован: подача воздуха производилась через маску. Принцип метода сводится к расширению воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующего их сужению.

Применение постоянного повышенного давления в дыхательных путях в настоящее время представляет собой наиболее распространенный метод лечения больных с синдромом СОАС. В литературе на английском языке сам метод обозначают сокращенным термином CPAP (Continuous Positive Airways Pressure, т. е. постоянное положительное давление в дыхательных путях); этот термин привился и в отечественной литературе. CPAP-терапия эффективна у больных с СОАС любой степени тяжести. Подбор режима работы аппарата должен проводить квалифицированный специалист (по возможности - в области патологии сна). Эффективность лечения контролируют повторной регистрацией ПСГ. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений и летальность у больных с СОАС при проведении данного вида лечения значительно (статистически высоко значимо) снижается [73,75,76].

Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надетую на лицо больного, через гибкую трубку поток воздуха под давлением 4,5—20 мм водн. столба. Аппараты последних моделей компактны, обеспечивают фильтрацию и кондиционирование воздуха и точную установку его давления. Адаптация больного к повышенному давлению воздуха в большинстве аппаратов достигается постепенным, в течение 10—45 минут, повышением давления, что позволяет больному заснуть с маской на лице. Созданы также аппараты, позволяющие устанавливать разные уровни давления на вдохе и выдохе (BiPAP), причем некоторые из них создают оптимальный уровень давления автоматически (APAP). Однако существенных преимуществ этих модификаций в плане профилактики развития различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы перед стандартными аппаратами обнаружить не удалось [77].

Основное препятствие для максимально широкого применения CPAP-терапии — неудобства, которые она причиняет больным. По данным разных исследований, постоянно используют этот вид лечения в домашних условиях 55—65% больных, у которых она

оказалась высокоэффективной при использовании в условиях стационара.

СРАР-терапия не вызывает серьезных осложнений, которые ограничиваются отдельными случаями заложенности носа и выделений из него по утрам, раздражением кожи и очень редко аэрофагией. Описаны отдельные случаи пневмоцефалии, массивного носового кровотечения.

Относительными противопоказаниями к применению метода служат буллезная эмфизема легких, а также анамнестические указания на пневмоторакс, пневмомедиастинум, ликворрею, аномалии строения ситовидной пластинки, хронические синуситы. Абсолютные противопоказания неизвестны.

СРАР-терапию не следует назначать больным с грубыми аномалиями полости носа и глотки, нуждающимся в хирургическом лечении. Однако если операция не дает ожидаемого эффекта, необходимо испробовать данный метод лечения.

Таким образом, из всех предложенных методов лечения СОАС наиболее эффективным является СРАР-терапия. В ряде случаев удается достигнуть успеха путем снижения массы тела больного. Однако, учитывая патогенетическую связь СОАС и ожирения, снижение веса у таких больных часто сопряжено с большими трудностями. Кроме того, если эффект СРАР-терапии в отношении расстройств дыхания может проявляться уже после первого сеанса ее проведения, то снижение ИМТ требует месяцев, а иногда и лет. Лекарственные средства в настоящее время с успехом применяются для лечения дневной сонливости как осложнения СОАС. Использование медикаментозной терапии для лечения СОАС представляется заведомо неэффективным с учетом патогенетических и патофизиологических механизмов его возникновения. Поскольку у подавляющего большинства больных СОАС связан с ожирением, а не с аномалиями верхних дыхательных путей, хирургическое лечение применяется исключительно после консультации оториноларинголога и при наличии показаний.

7. Хирургическое лечение храпа и синдрома обструктивного апноэ во время сна. В задачу данного обзора не входит подробное описание многочисленных существующих методов хирургического лечения больных с привычным храпом и СОАС, представляющих интерес для специалистов в области ЛОР. Мы ограничимся наиболее общими положениями, относящимися к принципам, эффективности и осложнениям хирургического лечения.

Хирургическое лечение показано больным, у которых привычный храп или СОАС обусловлен анатомическими дефектами полости носа и глотки, гиперплазией мягких тканей (заднего неба, язычка, миндалин), искривлением носовой перегородки и т. п. Больной, которому предстоит проведение корригирующих опе-

раций, должен быть тщательно и всесторонне обследован; в случае сомнений в точности анатомического диагноза прибегают к таким дополнительным методам исследования, как МРТ и КТ. Критерием непосредственной эффективности хирургического лечения считают снижение индекса апноэ-гипопноэ по меньшей мере на 50%. По данным различных исследований после наиболее распространенной операции — увулопалатофарингопластики — индекс апноэ-гипопноэ снижается на 36—85% (в среднем — на 49%). Однако эффект далеко не всегда оказывается стойким. Поэтому многие хирурги предпочитают применять менее травматичные операции с использованием лазерных или радиохирургических методов.

К числу наиболее частых ранних осложнений хирургического лечения относится отек гортани, что связано с факторами, затрудняющими интубацию, в частности, с характерной для больных СОАС короткой и толстой шеей. При отеке гортани необходима экстренная трахеостомия. Возможны и такие «стандартные» осложнения, как кровотечение и инфекция. К 1990 г. было зарегистрировано 16 случаев смерти, связанной с операциями по поводу привычного храпа и СОАС.

Наиболее грозное позднее осложнение — развитие спаечного стеноза носоглотки, чему способствуют хирургические ошибки: избыточная резекция задних небных дужек, обширная травма слизистых оболочек, использование склеротизирующих веществ и т. п. Устранить стеноз крайне сложно и не всегда возможно. Поэтому все больные, перенесшие операции по поводу привычного храпа и СОАС, должны находиться под постоянным наблюдением специалиста-оториноларинголога.

8. Кардиостимуляция. Совсем недавно было установлено, что имплантация кардиостимулятора благоприятно влияет на течение СОАС. Механизм этого влияния не выяснен, но автор предполагает, что имплантированный стимулятор противодействует «замедляющей» составляющей ЦНС. Возможно, что дальнейшее изучение проблемы позволит решить вопрос о целесообразности применения кардиостимуляции в тяжелых случаях СОАС в сочетании с брадикардией [78].

Заключение

Многочисленные исследования свидетельствуют, что среди больных с нарушениями дыхания во время сна, особенно с СОАС, чрезвычайно высока распространенность артериальной гипертонии. Установлено, что риск развития АГ у больных с СОАС в три раза выше, чем у лиц без нарушений дыхания во сне, причем развитие АГ при СОАС не зависит от других известных ФР. У многих больных с СОАС развивается АГ, рефрактерная к массивной комплексной терапии современными лекарственными средствами. Как показали работы последних лет, эффективное лечение СОАС с

использованием BiPAP или CPAP-терапии способствует снижению АД не только в ночное, но и в дневное время [53,73,75,76].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что в патогенезе АГ при СОАС важная роль принадлежит резкому повышению симпатического тонуса. Повторные эпизоды сужения или полного закрытия верхних дыхательных путей, сопровождающиеся гипоксией, гиперкапнией и резкими изменениями внутригрудного давления ведут к разнообразным вегетативным, гуморальным, нейрогуморальным и гемодинамическим реакциям. Эти реакции могут оказывать различные влияния на состояние сердечно-сосудистой системы и в дневное время, на фоне нормального дыхания. Содержание катехоламинов в моче больных с нелеченным СОАС повышено; оно нормализуется после эффективного лечения СОАС. Повышение симпатического тонуса может способствовать развитию резистентности к инсулину и повышению уровня лептина, что приводит к образованию порочного круга, состоящего из прогрессирования ожирения, АГ и нарушений дыхания в период сна. Главное физиологическое последствие повторных ночных эпизодов апноэ и гипопноэ — интермиттирующая, часто выраженная гипоксемия, приводящая к острой, а в последующем — к хронической активации СНС.

Представляется, что следовало бы уделить больше внимания разработке новых инструментальных методов для скрининга в популяционных исследованиях. Полисомнография является слишком громоздким и дорогостоящим методом. Значительное число популяционных исследований проводилось в стационарных условиях из-за необходимости проведения ночной полисомнографии. Это затрудняет и удорожает проведение таких исследований. Необходима портативная аппаратура для скрининга больших популяций и отбора больных, которых целесообразно направлять для углубленного исследования в стационар. Разработан ряд более простых и дешевых методов, однако их валидация по отношению к полисомнографии не проводилась.

Перед исследователями стоит задача проведения крупномасштабных контролируемых клинических исследований для улучшения понимания причинно-следственных связей СОАС и АГ и разработки более эффективных и щадящих методов лечения.

За годы изучения нарушений дыхания во сне и, в частности, синдрома обструктивного апноэ, были установлены ФР этого синдрома, важнейшими из которых следует считать принадлежность к мужскому полу, возраст и повышение индекса массы тела. Нужно признать доказанной причинно-следственную связь между синдромом обструктивного апноэ во время сна и развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В большей степени изучены различные аспекты взаимосвязи между нарушениями дыхания во время сна и формированием АГ. Прежде всего, установлена роль активации структур головного мозга во время кратковременных пробуждений по окончании приступа апноэ. Активация системы гипоталамус — гипофиз ведет к резкому повышению симпатического тонуса, что, в свою очередь, вызывает рост артериального давления. Артериальная гипертензия сначала сохраняется и в течение некоторого времени после утреннего пробуждения, а в дальнейшем приобретает постоянный характер. К факторам, способствующим стабилизации гипертензии, относят повышение синтеза ряда вазоактивных веществ, вследствие гипоксии сосудистой стенки, в частности, эндотелина-1, простаглицина, тромбокастана и аденозин-вазопрессина. В связи с повышением симпатического тонуса активизируется также система ренин — ангиотензин — альдостерон. Отмечается также снижение чувствительности почек к предсердному и мозговому натрийуретическому пептиду. Одновременно наблюдается угнетение синтеза вазодилататоров, в частности NO и NO₂. Предполагают, что все эти гуморальные сдвиги ведут к ремоделированию мелких кровеносных сосудов, что способствует стабилизации артериальной гипертензии [53,73,75].

Несмотря на то, что в понимании механизмов становления АГ у больных с СОАС достигнуты некоторые успехи, ряд аспектов этой проблемы требует дальнейшего изучения. Не ясно, например, почему АГ у этих больных остается рефрактерной к медикаментозному лечению; пока не разработана эффективная патогенетическая терапия нарушений дыхания во сне, которая могла бы применяться у большинства больных, страдающих СОАС.

Основное достижение в области лечения больных с синдромом обструктивного апноэ во время сна — создание аппаратуры для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях во время сна (CPAP, BiPAP и auto-CPAP). Показана высокая эффективность применения CPAP-терапии.

Главное препятствие для максимально широкого применения CPAP-терапии — неудобства, которые она причиняет больным. По данным разных исследований, постоянно используют этот вид лечения в домашних условиях 55—65% больных, у которых она оказалась высокоэффективной в условиях стационара. По-видимому, необходимо дальнейшее совершенствование этих аппаратов. Необходима также более убедительная разъяснительная работа с больными, а при необходимости — привлечение к ней психотерапевта. Поскольку причины отказа от CPAP-терапии, как правило, носят чисто субъективный характер, такой подход позволит существенно увеличить число больных, применяющих в домашних условиях этот наиболее

эффективный способ лечения СОАС, а, следовательно, оптимизировать лечение у них АГ. Возможности амбулаторного применения СОАС существенно ограничивает высокая стоимость существующей аппаратуры.

Таким образом, актуальность проблемы синдрома обструктивного апноэ во время сна была доказана результатами популяционных эпидемиологических исследований. Весьма существенно, что обструктивное апноэ во время сна способствует развитию ряда заболеваний и патологических состояний сердечно-сосудистой системы, прежде всего - артериальной гиперто-

нии. Принципиально важно, что даже при легкой степени нарушений дыхания во сне резко снижается качество жизни.

Взаимосвязь между нарушениями дыхания во время сна и заболеваниями сердечно-сосудистой системы достаточно сложна, но углубление ее понимания имеет большое значение для лечения огромного числа больных, у которых сочетаются эти патологические состояния. Хотя исследования последних лет значительно расширили наши познания в этой области, многие аспекты проблемы требуют дальнейшего изучения.

Литература

- Mann G.C.V. Obstructive sleep apnea. Diagnosis and treatment. *Med Clin North Am* 1996; 80: 803-20.
- Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1161-78.
- Johns MV. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleeping Scale. *Chest* 1993; 103: 30-6.
- White DP. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Thorax* 1995; 50: 797-804.
- Лопатин, А.С., Бузунов Р.В., Смушко А. М. и соавт. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. *Российская ринология* 1998; 4: 17-32.
- Houvelingen van KG, van Uffeln R, van Villet ACM. Sleep apnea syndrome (Review). *Eur Heart J* 1999; 20: 858-66.
- Phillipson EA. Wake up, America. A Report of the National Commission on Sleep Disorders Research, 1993.
- Strohl KP, Redline S. State of the art: recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-89.
- Gastaut H, Tassarini C, Duron B. Etudes polygraphiques des manifestations episodique (hypnique et respiratoire) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965; 112: 568-79.
- Jung R, Kuhlo W. Neuropsychological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 1965; 18: 140-59.
- McGregor MI, Block AJ, Ball WS. Serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Johns Hopkins Med J* 1970; 126-127: 279-95.
- Guilleminault C, Tilikian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *An Rev Med* 1976; 11: 399-402.
- Burack B, Pollac C, Boroviecky B, et al. The hypersomnia-sleep apnea syndrome (HAS): a reversible major cardiovascular hazard. *Circulation* 1977; 56: 77.
- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA et al. Cardiac arrhythmia and conductance disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-4.
- Guilleminault C, Eldridge F, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856-8.
- Lugaresi A, Cirignotta F, Coccagna G, Pina C. Some epidemiological data on snoring and cardiovascular disturbances. *Sleep* 1980; 3: 221-4.
- Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108:373-6.
- Gislason T. Sleep apnea: epidemiology and ventilatory aspects. *Acta Univ Uppsala* 1987; 78: 1-48.
- Koskenvuo M., Kaprio J, Telakivi T, et al. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. *Brit Med J*. 1987; 294: 16-19.
- Cirignotta F, D'Alessandro R, Partinen M, et al. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apneas among 30-69 years old men in Bologna, Italy. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 366-72.
- Степанов, И.И., Мискин, И.С., Мискин, А.В. Обструктивное апноэ во время сна. *Российский кардиологический журнал* 1999; 24(1): 10-13.
- breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- Kales A, Bixler EO, Cadieu RJ, et al. Sleep apnoea in hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005-8.
- Williams AJ, Houston D, Finberg S, et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1019-22.
- Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 1995; 98: 118-28.
- Lofaso F, Verschuere P, Dubois Randle JL, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in patients on the heart transplant waiting list. *Chest* 1994; 106: 1689-94.
- Klink ME, Sethi GK, Copeland JG, Quan SF. Obstructive sleep apnea in heart transplant patients. *Chest* 1993; 104: 1090-2.
- He J, Kryger MH, Zorick F.J. et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 386 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
- Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C, et al. Long-term outcome of obstructive sleep apnea syndrome patients: Mortality. *Chest* 1988; 94: 1200-4.
- Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. *Lancet* 1994; 344: 643-5.
- Вейн АМ. Медицина сна (лекция). *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 1998; 5 (дополнит. номер): 70-72.
- Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-51.
- Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 682-7.
- Bonsignore NR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apneas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7: 786-805.
- Shepard Jr JV. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clinics in Chest Med* 1992; 13: 437-56.
- Peter JH, Koehler U, Grote L, Podszus T. Manifestation and consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8: 1572-83.
- Strollo RJ, Rogers RM. Current concepts: obstructive sleep apnea. *New Engl J Med* 1996; 334: 99-104.
- Tun Y, Okabe S, Hida W, Kurosawa H, Tabata M, Kikuchi Y, Shirato K. Nocturnal blood pressure during apnoeic and ventilatory periods in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999; 14(6): 1271-7.
- Resta O, Rana L, Procacci V, Guido P, Picca V, Scarpelli F. Autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1998; 53: 23-9.
- Bradley TD. Right and left ventricular function impairment and sleep apnea. *Clinics in chest med* 1992; 13: 459-78.

Поступила 30/01-2006

ЗОФЕНОПРИЛ — КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Скавронская Т. В., Маренич А. В., Колпакова Е. В.
Учебно-научный медицинский центр УД Президента Российской Федерации, Москва

В 2005 г. исполнилось 30 лет с того времени, как под руководством D. W. Cushman и M. A. Ondetti был синтезирован первый ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ), пригодный для приема внутрь, - каптоприл. Вскоре, в середине 70-х годов прошлого века, были синтезированы два других ингибитора АПФ — лизиноприл и эналаприл. В 80-е годы появились несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II. Большая часть новых ингибиторов АПФ в отличие от каптоприла не содержит сульфгидрильной группы, а связывается с активным центром ангиотензина I-превращающего фермента своей карбоксильной группой. Кроме того, карбоксиалкильные ингибиторы АПФ обычно оказывают более продолжительное действие и отличаются лучшей переносимостью. Учитывая все эти особенности, лизиноприл, эналаприл и другие длительнодействующие ингибиторы АПФ, не содержащие сульфгидрильной группы, иногда относят ко второму поколению ингибиторов АПФ, тем самым противопоставляя их первому поколению ингибиторов АПФ, типичным представителем которого служит каптоприл.

Одним из немногих исключений являются зофеноприл и фозиноприл. Первый, как и каптоприл, относится к сульфгидрильным ингибиторам АПФ, однако оказывает более продолжительное действие. Второй связывается с активным центром ангиотензина I-превращающего фермента своей фосфинильной группой.

Ингибиторы АПФ можно классифицировать по-разному. Разделение их на группы, в зависимости от того, как химическая группа в молекуле ингибитора АПФ взаимодействует с активными центрами АПФ, по-видимому, не имеет практического значения. В то же время большее клиническое значение имеет разделение ингибиторов АПФ в зависимости от наличия или отсутствия в их молекуле сульфгидрильной группы. Каптоприл и зофеноприл — два известных ингибитора АПФ, содержащих сульфгидрильную группу, в то время как большая часть доступных ингибиторов АПФ не содержат такой группы.

Сульфгидрильные ингибиторы АПФ отличаются от несulfгидрильных препаратов, к которым относится подавляющее большинство доступных ингибиторов АПФ, наличием (или большей выраженностью) некоторых особых свойств (например, антиоксидантной активностью или активацией АТФ-зависимых калие-

вых каналов), которые, как полагают, имеют клиническое значение.

В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что кардиопротективные эффекты каптоприла и, в особенности, зофеноприла выражены в значительно большей степени, чем у несulfгидрильных препаратов. Более выраженное кардиопротективное действие зофеноприла, по сравнению с каптоприлом, объясняется как наличием у него двух сульфгидрильных групп, так и способностью открывать АТФ-зависимые калиевые каналы, благодаря чему уменьшается перегрузка кардиомиоцитов кальцием. Антиоксидантная активность сульфгидрильных ингибиторов АПФ делает их препаратами первого ряда для лечения артериальной гипертензии (АГ), различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета, в патогенезе которых важную роль играет окислительный стресс [1—3].

Всего четыре ингибитора АПФ (каптоприл, либенаприл, лизиноприл и церонаприл) непосредственно обладают биологической активностью. Все другие известные ингибиторы АПФ сами по себе являются неактивными веществами или пролекарствами. Лишь в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты, например, эналаприл превращается в эналаприлат, зофеноприл — в зофеноприлат. Следовательно, ингибиторы АПФ можно разделить на активные лекарственные формы и пролекарства [4-6].

Ингибиторы АПФ различаются не только химической структурой, но и особенностями фармакокинетики, что послужило основанием для разделения их на три основные группы (табл. 1).

Среди новых ингибиторов АПФ особого упоминания заслуживает зофеноприл, который выпускается фармацевтической компанией Menarini International под торговым названием Зокардис. Зофеноприл выделяется среди доступных ингибиторов АПФ длительного действия физико-химическими свойствами и особенностями фармакодинамики и фармакокинетики, из которых наибольшее клиническое значение имеют его выраженная антиоксидантная активность, высокая липофильность, селективность к тканям сердечно-сосудистой системы.

1. Клиническая фармакология зофеноприла

Как и каптоприл, зофеноприл по химической структуре относится к сульфгидрильным ингибиторам АПФ. В отличие от каптоприла, в молекуле зофеноприла две сульфгидрильные группы, из которых одна

Таблица 1

Фармакокинетическая классификация ингибиторов АПФ**Класс I — липофильные лекарства:**

Каптоприл
Алацеприл
альтиоприл
Фентиаприл

Класс II — липофильные пролекарства

Подкласс IIA — препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%):

Беназеприл
Делаприл
Зофеноприл
Квинаприл
Периндоприл
Цилазаприл
Эналаприл

Подкласс IIB — препараты с двумя основными путями элиминации:

Моэксиприл
Рамиприл
Спироприл
Фозиноприл

Подкласс IIC — препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60%):

Темокаприл
Трандолаприл

Класс II — гидрофильные препараты:

Лизиноприл
Либензаприл
Церонаприл

образует тиоэфирную с бензоильным остатком, а другая — прочно связана с фениловым остатком. Зофеноприл выпускается в виде кальциевой соли. Наличием двух сульфгидрильных групп объясняется, почему антиоксидантные свойства зофеноприла более выражены, чем у других ингибиторов АПФ, возможно, за исключением каптоприла.

Активный диацидный метаболит — зофеноприлат прочно связывается с активным центром АПФ и тормозит активность этого фермента в плазме крови в течение более 24 часов. В стенке аорты зофеноприл, рамиприл и лизиноприл тормозят активность АПФ в течение более 2 суток, что соответствует длительному антигипертензивному действию этих ингибиторов АПФ.

Зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ более выраженным и более длительным торможением активности АПФ в сердце. Зофеноприл вызывает значительное (на 70-90%) снижение активности АПФ в сердце через 4 часа после приема препарата внутрь, причем этот эффект сохраняется в течение 24 часов [7, 8].

Благодаря своему мощному антиоксидантному действию, зофеноприл в большей степени, чем каптоп-

рил, ослабляет повреждение миокарда и нарушения его сократительной функции в условиях ишемии—реперфузии. Это проявляется в уменьшении высвобождения креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, более быстром восстановлении сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) и увеличении коронарного кровотока. Зофеноприл также ослабляет реперфузионное повреждение эндотелия коронарных артерий, что проявляется быстрым восстановлением коронарного кровотока после и во время реперфузии. Все эти кардио- и вазопротективные эффекты наблюдаются при назначении зофеноприла и в меньшей степени — каптоприла. Только зофеноприл и каптоприл усиливают расслабление ЛЖ на модели изолированного работающего сердца морской свинки. Этот эффект не наблюдается при назначении лизиноприла и квинаприла.

В отличие от других ингибиторов АПФ зофеноприл и каптоприл увеличивают образование в ишемизированном миокарде простагландинов, которые, как полагают, играют кардиопротективную роль. Этот эффект не зависит от торможения активности АПФ или от накопления брадикинина, а, вероятнее всего, связан с антиоксидантной активностью сульфгидрильных ингибиторов АПФ. Это предположение подтверждается тем, что кардиопротективное действие эналаприла в условиях ишемии миокарда не проявляется при его совместном назначении с индометацином, а кардиопротективное действие зофеноприла лишь незначительно ослабевает под влиянием индометацина.

Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл ослабляет эндотелиальную дисфункцию, что проявляется вазодилатацией в ответ на введение ацетилхолина или брадикинина. Однако лишь зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие оксида азота, причем как эндогенного, высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, который высвобождается, например, из нитроглицерина. Этот потенцирующий эффект связывают с антиоксидантными свойствами сульфгидрильных ингибиторов АПФ, которые нейтрализуют свободные радикалы кислорода и супероксид-анионами, которые инактивируют оксид азота. Потенцирующим влиянием сульфгидрильных ингибиторов АПФ на активность оксида азота объясняется, почему только зофеноприл и каптоприл потенцируют антиишемическое действие нитроглицерина и предотвращают развитие толерантности к нитратам.

Следовательно, наряду с особым кардиопротективным действием, зофеноприл выделяется среди других ингибиторов АПФ (включая каптоприл) особенным вазопротективным действием — способностью предохранять оксид азота от инактивации. Учитывая, что нарушения эндотелиальной функции, которые проявляются, в частности, пониженным высвобождением оксида азота, играют важную роль в патогенезе как АГ, так и атеросклероза, уникальное оксид азота-сберегающее