

Инсомния и расстройства дыхания во сне: новые факторы риска ишемического инсульта?!

Виноградов О.И., Кулагина А.М.

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова»

Нарушения процесса сна оказывают многообразное негативное влияние на жизнедеятельность человека, охватывая как психическую, так соматическую сферу. Большое количество клинических исследований показало увеличение риска сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений и, в частности, риска ишемического инсульта, у пациентов, страдающих инсомнией или нарушениями дыхания во сне. Данные типы нарушений сна являются наиболее распространенными в структуре всех нарушений процесса сна. Из расстройств дыхания во сне наиболее клинически важным является синдром обструктивного апноэ сна. Выявлен ряд патофизиологических механизмов, которые могут обуславливать отрицательное влияние нарушенного процесса сна. С целью лечения инсомний применяют как поведенческие техники, включающие в себя нормализацию гигиены сна, поведенческую и когнитивную терапию, так и медикаментозную терапию. Методом выбора в лечении синдрома обструктивного апноэ сна любой этиологии в настоящее время является вентиляция постоянным положительным давлением.

Ключевые слова: расстройства сна, инсульт, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, CPAP-терапия.

Insomnia and sleep-related breathing disturbances are the new risk factors for ischemic stroke?!

O.I.Vinogradov, A.M.Kulagina

#

Sleep disorders have a multitude of negative impact on human vital functioning, encompassing both mental and somatic sphere. A large number of clinical trials have shown an increased risk of cardiovascular diseases and its complications, including the risk of ischemic stroke, in patients suffering from insomnia or sleep-related breathing disturbances. These types of sleep disorders are the most common in the structure of all violations of the sleep process. Obstructive sleep apnea syndrome is the most clinically significant type of sleep-related breathing disturbances. A number of pathophysiological mechanisms that may be responsible for the negative impact of sleep disorders have been evidantiated. In order to treat insomnia behavioral techniques, including normalization of sleep hygiene, behavioral and cognitive therapy are used, as well as medication. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) therapy is currently the method of choice in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome of any etiology.

Key words: sleep disorders, stroke, insomnia, sleep apnea, CPAP-therapy

Сон является крайне важным физиологическим процессом, который оказывает влияние на состояние как нервной системы, так и других функциональных систем организма. В связи с этим нарушения процесса сна могут оказывать многообразное негативное влияние на жизнедеятельность человека. В Международной классификации расстройств сна 2005г (МКРС-2) [1] насчитывается 85 видов расстройств сна, среди которых можно выделить 6 основных групп: инсомнии, расстройства дыхания во сне, гиперсомнии, расстройства циркадного ритма сна, парасомнии и расстройства движения во сне.

Наиболее часто в реальной клинической практике врачи сталкиваются с такими расстройствами сна, как инсомнии различного генеза и синдром обструктивного апноэ сна.

Инсомния

Инсомния – наиболее распространенная форма нарушений сна. Распространенность инсомнии в популяции составляет 20-48% [2]. В госпитальной неврологической популяции частота выявления нарушений сна варьирует от 40 до 83% в зависимости от формы основной патологии [3]. При наличии коморбидных расстройств, психических заболеваний или хронических болевых синдромов сон нарушается в 50-70% случаев. Инсомния в 1.5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин и в 2 раза чаще у пожилых людей старше 75 лет по сравнению с лицами среднего возраста [2]. Показатель распространенности инсомнии может варьировать в значительных пределах в связи с различными методологиями постановки данного диагноза. При использовании наиболее строгого критерия диагностики, взятого из классификации психических расстройств DSM–IV, распространенность инсомнии составила 6% [4].

В МКРС–2 данная нозология определяется как «повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности различного вида» [1].

Согласно этому определению, выделяют следующие основные признаки инсомнии [5]:

1. Стойкий характер нарушений сна (характерные клинические проявления имеют место в течение нескольких ночей)
2. Возможны различные типы изменения структуры сна - нарушение его инициации, поддержания или завершения
3. Наличие достаточного времени для обеспечения процесса сна
4. Нарушения дневного функционирования, что может проявляться в виде усталости, нарушения внимания, сонливости в период бодрствования и т.д.

Инсомнии представляют собой гетерогенную группу состояний первичного и вторичного характера. Первичные инсомнии развиваются вследствие преобладания активирующего влияния головного мозга (гиперактивации) и нарушения поддержания естественного цикла бодрствование—сон. Согласно Международной классификации расстройств сна 2005г (МКРС-2), выделяют девять форм инсомний, шесть из которых относятся к инсомниям первичного характера: адаптационная инсомния, психофизиологическая инсомния, парадоксальная инсомния, идиопатическая инсомния, инсомния при нарушении гигиены сна, детская поведенческая инсомния. Первичные формы составляют 10-25% случаев. К вторичным формам относят инсомнию при соматической и неврологической патологии, инсомнию при расстройствах психической сферы, а также инсомнию при зависимости от приема снотворных препаратов или иных психоактивных субстанций. Для постановки диагноза вторичной инсомнии требуется доказать наличие временной ассоциации между

причинным заболеванием и нарушением сна, а также необходима достаточная уверенность, что нарушения сна вызваны именно текущим заболеванием [6].

Инсомния может оказывать влияние как на социальную сферу жизнедеятельности человека, так и приводить к серьезным соматическим осложнениям. К социальным последствиям относят, в основном, возможные дорожные транспортные происшествия и снижение производительности труда у людей, страдающих нарушением сна.

В настоящее время широко изучается проблема влияния инсомнии на прогноз, а также течение различных психических и соматических заболеваний человека.

Так было показано, что у пациентов, имеющих нарушение сна, отмечается снижение иммунитета, переносимости стрессовых ситуаций, чаще наблюдается развитие психических (депрессия, психоз и др.) и сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС и др.) [7,8].

Значительное сокращение времени ночного сна является важным следствием инсомнии. Согласно исследованию D. Kripke и соавт., опубликованном в 2002г, отмечалось увеличение смертности у пациентов при продолжительности сна менее 4.5 часов и более 8.5 часов. Данное исследование базировалось на наблюдении 1.1 млн человек в течение 20 лет [9].

Инсомния является «новым» фактором риска развития инсульта. В 2008г Chen JC и соавт. [10] была отмечена зависимость риска возникновения инсульта от продолжительности ночного сна, а именно, как длительный (≥ 9 часов), так и сокращенный (≤ 6 часов) ночной сон приводил к возрастанию риска инсульта у женщин в постменопаузальный период.

В исследовании Ming-Ping Wu и соавт., опубликованном в 2014г, которое включало наблюдение 85752 пациентов в течение 4х лет (из них 21438 пациентов, страдающих инсомнией), было показано, что наличие инсомнии увеличивает риск развития инсульта на 54%. Риск развития ишемического инсульта составил 1.48% у пациентов с инсомнией и 0.48% у пациентов без инсомнии ($p < 0,0001$), геморрагического инсульта - 1.43% у пациентов с инсомнией и 0.33% у пациентов без инсомнии ($p = 0,268$), транзиторной ишемической атаки - 1.59% у пациентов с инсомнией и 0.21% у пациентов без инсомнии ($p < 0,0001$) и неустановленного инсульта – 0.2% у пациентов с инсомнией и 0.1% у пациентов без инсомнии ($p = 0,0002$). Наибольшее влияние инсомнии на риск инсульта наблюдалось в группе молодых пациентов (18-34 года). Также было показано, что риск возникновения инсульта возрастает при увеличении тяжести инсомнии [11].

К возможным патофизиологическим механизмам, которые могут обуславливать влияние инсомнии на кардиоваскулярную патологию и, в частности, инсульт относят системный воспалительный ответ, эндокринные и метаболические нарушения, а также увеличение активности симпатической нервной системы [12,13,14].

Терапия инсомнии

Для определения тактики лечения инсомнии в мировой практике наиболее часто используется рекомендации, опубликованные в 2005г по результатам работы согласительного комитета Национального института здоровья США [15].

В лечении инсомний методом первого выбора является применение поведенческих техник, которые включают в себя нормализацию гигиены сна, собственно поведенческую и когнитивную терапию [6].

Основные рекомендации для поддержания правильной гигиены сна включают в себя: создание комфортных условий для сна, снижение уровня физической и умственной активности в вечернее

время, исключение приема стимулирующих и мешающих засыпанию веществ и пищевых продуктов, четкое соблюдение режима бодрствования – отхода ко сну, исключение сна в дневное время [6].

Немаловажную роль играет поведенческая терапия, а именно:

1. Релаксационные тренинги - аутотренинг, обучение пациента методике дыхания животом
2. Терапия ограничением сна – нахождение пациента в постели должно быть строго ограничено тем временем, в течение которого, по мнению больного, он спит, когда пациент начинает ощущать, что не менее 85% этого времени он действительно проводит во сне, время пребывания в постели увеличивается на 10 мин
3. Терапия контроля стимуляции - разрешается ложиться спать только в случае возникновения желания заснуть, если в течение 20 мин пребывания в постели вечером или ночью пациенту это не удастся, то необходимо встать и не возвращаться в постель до наступления сонливости

К когнитивным методикам относят разъяснение пациенту основ физиологии и гигиены сна с целью коррекции искаженных или завышенных ожиданий пациента в отношении продолжительности или качества своего сна [15].

Преимуществом когнитивно-поведенческой терапии инсомнии является отсутствие негативных побочных эффектов, неспецифичность (возможность применения при всех формах инсомнии) и большая длительность положительного эффекта по окончании лечения. По сравнению с лекарственными средствами подобные виды терапий приводят к существенному улучшению показателей первоначальной задержки момента засыпания и общего времени сна, а также уменьшению количества и продолжительности просыпаний в течение ночи [16,17].

Практика медикаментозной терапии инсомнии в России имеет свои отличия от мировой практики, учитывая, что многие из лекарственных препаратов, рекомендованных в Консенсусе Национального института сна [15], в настоящий момент не имеют регистрации на территории Российской Федерации.

Для медикаментозного лечения инсомний применяются такие группы препаратов, как бензодиазепины, небензодиазепины, блокаторы центральных H₁-гистаминовых рецепторов, антидепрессанты с седативным действием, а также препараты мелатонина.

Ограничением медикаментозной терапии является наличие эффекта только во время приема соответствующих препаратов. Данные о продолжении эффекта препаратов и возобновлении симптомов инсомнии после прекращения их приема практически отсутствуют [15].

К решению о назначении медикаментозной терапии необходимо подходить взвешано, принимая во внимание форму инсомнии.

Снотворные препараты эффективны: при кратковременных инсомниях (адаптационная инсомния), инсомнии, связанной с ухудшением основного заболевания (психического, неврологического или соматического), периоде отмены лекарственных препаратов или других субстанций (для облегчения синдрома абстиненции) [18].

Бензодиазепины — класс психоактивных веществ со снотворным, седативным, анксиолитическим, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Снотворный эффект бензодиазепинов обусловлен тем, что они увеличивают сродство гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) к ГАМК_A-рецепторам путем аллостерического взаимодействия с данными рецепторами, в следствие чего происходит увеличение поступления ионов хлора внутрь нейронов и повышается тормозной постсинаптический потенциал, что снижает возбудимость нейронов. В России применяются

следующие бензодиазепиновые препараты: феназепам, лоразепам, нитразепам, клоназепам, диазепам [2].

Средний период полувыведения – 10-17 часов. Препараты характеризуются широким терапевтическим интервалом и относительной низкой токсичностью. Однако использование препаратов данного класса в настоящее время значительно уменьшается, учитывая их негативные эффекты: привыкание (со временем пациенту приходится повышать дозу принимаемого препарата), зависимость (развитие абстинентного синдрома на фоне отмены), поведенческая токсичность (пациенты отмечают снижение памяти, ухудшение координации и др.), увеличение выраженности синдрома ночного апноэ, явления дневной сонливости [1].

Небензодиазепины (Z-препараты) являются положительными аллостерическими модуляторами ГАМК_A- рецептора. Z-препараты представляют собой новое поколение гипнотиков с избирательным действием на определенный подтип ($\alpha 1$) рецепторов ГАМК_A-рецепторного комплекса, что обеспечивает снотворное действие при минимальном воздействии на подтипы рецепторов, отвечающие за такие нежелательные эффекты бензодиазепинов, как амнезия, миорелаксация и атаксия. К небензодиазепинам относятся такие препараты как зопиклон, золпидем и золеплон. Данный класс препаратов обладает меньшей частотой и выраженностью побочных эффектов по сравнению со «старым» классом бензодиазепинов, имеет меньшую тенденцию индуцировать физическую зависимость и привыкание, что, в основном, связывают с их коротким интервалом полувыведения (максимальный – 6ч у зопиклона) [2]. Однако в настоящее время практически отсутствуют клинические данные об эффективности и безопасности длительной терапии данными препаратами, что требует дальнейшего их изучения. Стоит отметить, что из бензодиазепиновых и небензодиазепиновых препаратов только эзопиклон является единственным препаратом, одобренным агентством Министерства здравоохранения и социальных служб США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для длительной (более 35 дней) терапии инсомнии [15]. Однако данный препарат в настоящее время в России не зарегистрирован.

При нарушениях сна достаточно часто применяют **антидепрессанты** с седативным эффектом. Наиболее часто применяются amitриптилин, миансерин, тразодон, агомелатин.

Амитриптилин - ингибирует обратный захват нейромедиаторов (норадреналина, серотонина) пресинаптическими нервными окончаниями нейронов, вызывает накопление моноаминов в синаптической щели и усиливает постсинаптическую импульсацию. Обладает антигистаминным действием. Однако в связи с достаточно выраженным холинолитическим действием данному препарату характерны такие побочные эффекты как тахикардия, сухость во рту, нарушение мочеиспускания, запоры и др.

Тразодон селективно ингибирует обратный захват серотонина синапсом головного мозга, усиливает эффекты предшественника серотонина — 5-гидрокситриптофана, понижает чувствительность бета-адренорецепторов и слабо влияет на альфа-адренорецепторы и нейрональный захват норадреналина и дофамина, не ингибирует MAO. Препарат практически не обладает кардиотоксичным и холинолитическим свойствами. У мужчин при применении возможно развитие приапизма, что требует немедленной отмены препарата. Также при применении тразодона возможно снижение системного АД.

Агомелатин - антидепрессант с хронобиотическим действием, стимулирует мелатониновые (MT1 и MT2) и блокирует серотониновые (5-HT2C) рецепторы. У пациентов с нарушением сна и депрессией

агомелатин способствует восстановлению нормальной структуры сна и нормализации биологических ритмов, в том числе ритма секреции мелатонина.

Преимуществами класса седативных антидепрессантов является то, что при их использовании не развивается привыкания и физической зависимости [2].

Из безрецептурных препаратов для лечения инсомнии наиболее часто применяются антигистаминовые препараты и препараты мелатонина.

Антигистаминовые препараты – блокаторы центральных H₁-гистаминовых рецепторов. Гистаминаргическая система мозга относится к группе активирующих систем. Выделяют четыре типа гистаминовых рецепторов, активирующее влияние которых на мозг обеспечивается стимуляцией рецепторов 1-го типа (H₁). Блокада этих рецепторов приводит к реципрокному усилению сомногенных влияний и развитию сонливости. Для лечения инсомний применяют препарат доксиламин. Данный препарат имеет минимальное влияние на периферические гистаминовые рецепторы и обладает выраженным снотворным эффектом. Также доксиламин не противопоказан пациентам, имеющим нарушения дыхания во сне. Применение препарата не ухудшает когнитивных функций, может применяться у беременных, не вызывает лекарственной зависимости или синдрома отмены [2]. Однако его эффективность мало изучена с позиций доказательной медицины.

С целью лечения инсомний также используют **препараты мелатонина** (мелаксен). Мелатонин — основной гормон эпифиза, основной компонент пейсмейкерной системы организма. Секреция мелатонина подчинена суточному ритму, у человека на ночные часы приходится 70 % суточной продукции мелатонина. Мелатонин принимает участие в создании циркадного ритма. Он непосредственно воздействует на клетки и изменяет уровень секреции других гормонов и биологически активных веществ, концентрация которых зависит от времени суток. Основные функции мелатонина: регуляция деятельности эндокринной системы, пищеварительного тракта, системного артериального давления, контроль периодичности сна, регуляция сезонной ритмики у многих животных, замедление процессов старения, усиление активности иммунной системы. Мелатонин обладает антиоксидантными свойствами, влияет на процессы адаптации при смене часовых поясов. Период полувыведения мелатонина составляет 45 минут. По данным метаанализа, проведенного Amnon Brzezinski и соавт. в 2004г., применение мелатонина приводило к укорочению времени засыпания, увеличению продолжительности и эффективности сна [19]. В исследовании Garfinkel D и сотр. в 1999г было продемонстрировано положительное влияние 6-недельной терапии мелатонином (2 мг) на возможность отмены пациентами терапии бензодиазепиновыми препаратами [20]. При приеме мелатонина (3мг) в течение 24 дней отмечалось значительное уменьшение числа ночных пробуждений, укорочение времени засыпания вечером, увеличение общей продолжительности сна и качества утреннего пробуждения [21,19].

РАССТРОЙСТВА ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

Большое клиническое значение имеют расстройства дыхания во время сна, которые достаточно часто сочетаются с наличием инсомнии у пациента, но также могут существовать независимо [22,23].

Расстройства дыхания во сне включают в себя три подгруппы: синдромы центрального апноэ сна, синдромы обструктивного апноэ сна и гиповентиляции/гипоксемии во сне, содержащие 13 клинических форм [6].

Наибольший интерес вызывает синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) в связи с его распространенностью в популяции, а также значимым влиянием на клиническое состояние и прогноз пациента.

Распространенность СОАС составляет 1-3% в общей популяции. Тяжелая форма заболевания наблюдается у 1-2% от всего населения старше 30 лет [24]. С возрастом частота данного синдрома увеличивается. У лиц старше 60 лет частота встречаемости СОАС составляет 20% у женщин и 28% у мужчин [2]. Частота регистрации обструктивного апноэ также повышается при наличии у пациента сопутствующей соматической патологии. Так в госпитальной популяции пациентов с инсультом 36% пациентов имели диагноз СОАС по сравнению с 18% в группе сравнения без мозговой патологии [25]. В мета-анализе 29 клинических исследований с включением 2343 пациентов с инсультом или ТИА было показано, что синдром обструктивного апноэ сна с индексом апноэ/гипопноэ более 5 эпизодов в час регистрировался у 72% пациентов, у 63% пациентов – наблюдалось более 10 эпизодов в час, у 38% - более 20 эпизодов час. В связи с этим пациентам с ТИА или ишемическим инсультом рекомендована верификация диагноза СОАС (класс II, уровень доказательности B) [26].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) - это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [27].

Причиной развития СОАС является сужение просвета верхних дыхательных путей или снижение противодействия коллапсу их стенок, который возникает во время эпизода вдоха [6].

Причинами сужения могут быть:

- врожденная узость дыхательных путей;
- анатомические дефекты на уровне носа и глотки (полипы, увеличение миндалин, удлиненный небный язычок, новообразования);
- ретрогнатия и микрогнатия;
- сдавление дыхательных путей извне жировыми отложениями;
- отек плоточных структур (гипотиреоз);
- акромегалия;

Дополнительное отрицательное влияние может оказывать снижение тонуса глоточных мышц, вызванное той или иной причиной (нейромышечное заболевание, дистрофические процессы, воздействие миорелаксирующих препаратов и др.). Факторами, способствующими развитию СОАС, являются: ожирение, мужской пол, возраст, семейный анамнез, гипотиреоз, назальная обструкция, курение и др.

Во время сна у людей, страдающих ОАС, происходят характерные преходящие окклюзии верхних дыхательных путей, которые приводят к эпизодам частичного (гипопноэ) или полного (апноэ) прекращения (прерывания) потока воздуха.

Данный феномен обуславливается тем, что во время сна происходит ослабление активности глоточных мышц и дестабилизация дыхательной мускулатуры, наступает постепенное расслабление мышц мягкого неба и стенок глотки. При прохождении струи воздуха мягкое небо и стенки глотки начинают вибрировать и создавать звуковой феномен храпа. Дальнейшее углубление сна и снижение мышечного тонуса приводит к полному спадению глотки и развитию острого эпизода удушья – эпизода апноэ. Апноэ характеризуется прекращением воздушного потока (легочной вентиляции) длительностью на 10 секунд и более. При неполном спадении дыхательных путей отмечается гипопноэ - существенное снижение воздушного потока (более 50% от исходных значений), сопровождающееся снижением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурации) на 3% и более. Эпизоды апноэ и гипопноэ приводят к гипоксемии, а вентиляционные усилия,

которые в конечном счете активируют центральную нервную систему и вызывают временное, порой бессознательное, пробуждение, обеспечивают восстановление проходимости дыхательных путей. Данная серия последовательных событий может наблюдаться неоднократно в течение каждого часа [28,29].

Клинически СОАС проявляется громким храпом, замечаемым посторонними, остановками дыхания во время сна, пациенты предъявляют жалобы на ночные пробуждения с ощущением нехватки воздуха, отсутствие ощущения полноценного ночного отдыха, дневную сонливость [30].

«Золотым стандартом» диагностики расстройств сна считается полисомнография [31] - метод длительной регистрации различных параметров жизнедеятельности организма во время ночного сна. Общеизвестным показателем степени тяжести СОАС является частота апноэ и гипопноэ в час — индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). Согласно критериям МКРС-2 диагноз СОАС подтверждается, когда при полисомнографическом исследовании определяется 5 и более эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 час сна, при этом большая их часть должна носить обструктивный характер. Без наличия симптоматики диагноз СОАС может быть установлен, если у пациента ИАГ составляет 15 и более [1].

СОАС имеет большое клиническое значение в следствие того, что вызывая серию гемодинамических, механических, химических, нервных и воспалительных эффектов, неблагоприятно воздействует на функциональное состояние различных систем организма человека. В частности, гипоксемические эпизоды сопровождаются увеличением выброса адреналина, а со временем происходит формирование стойкой симпатикотонии, что, в свою очередь, обуславливает увеличение системного артериального давления (АД), приводит к развитию и усугублению артериальной гипертензии. Было показано, что артериальной гипертензией страдают 50-90% пациентов с СОАС [32].

Также доказаны гистохимические изменения, связанные с СОАС. В ряде исследований было показано, что повторяющиеся эпизоды ночного апноэ и тканевой гипоксии оказывают повреждающее воздействие на клетки и ткани, вызывая повышение уровня катаболизма и экскреции метаболитов белков, липидов и нуклеиновых кислот. Также отмечалось повышение уровня медиаторов воспаления, таких как ФНО- α и ИЛ-6 [33]. В исследовании Can et al. было обнаружено увеличение концентрации проатерогенных факторов у пациентов с ночным апноэ. Так у пациентов с СОАС статистически значимо ($p < 0.05$) был повышен уровень гомоцистеина, аполипопротеина В, липопротеина (а), холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина [34].

Рандомизированные и проспективные эпидемиологические исследования показали, что СОАС сопряжен с развитием и прогрессированием заболеваний сердечно-сосудистой системы [35].

Активно изучается вопрос влияния СОАС на частоту и тяжесть различных типов сердечных аритмий. В исследовании Gami AS и соавт. было показано, что СОАС является независимым предиктором возникновения фибрилляции предсердий [36], а, как известно, наличие фибрилляции предсердий, в свою очередь, значительно повышает риск возникновения ишемического инсульта.

Одним из возможных механизмов повышения риска ишемических событий при СОАС может быть парадоксальное ночное повышение свертываемости крови. У пациентов с эпизодами ночного апноэ отмечено повышение активации и агрегации тромбоцитов, повышение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности во время сна [37].

Marin J.M. и соавт. в 2005г было показано, что по сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с нелеченым тяжелым СОАС наблюдается увеличение риска фатальных (смерть в следствие инфаркта миокарда или инсульта) и нефатальных (инсульт, инфаркт, операция аорто-

коронарного шунтирования или баллонной ангиопластики) сердечно-сосудистых событий в 3 и 4-5 раз соответственно [38]. В исследовании Martínez-García M.A. и соавт., которое базировалось на 7-летнем наблюдении 223 пациентов с диагностированным инсультом, было показано, что наличие умеренной и тяжелой степени СОАС сопряжено с увеличением частоты нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, в большей степени новых случаев ишемического инсульта [39].

Согласно исследованию Sahlin С. и соавт., пациенты после перенесенного инсульта, страдающие синдромом обструктивного апноэ сна, имеют повышенный риск ранней смерти [40].

Лечение синдрома обструктивного апноэ сна

Лечение инсомнии при наличии синдрома обструктивного апноэ сна представляет собой определенные трудности. Большинство препаратов, которые применяются с целью лечения инсомнии, имеют либо ограниченные возможности к применению, либо противопоказаны при СОАС в связи с миорелаксирующим и респираторно-депрессивным действием, как, например, препараты бензодиазепинового ряда [41]. Отсутствует достаточная доказательная база применения снотворных препаратов при инсомнии с сопутствующим СОАС. В случае крайней необходимости, сопоставив пользу и риски терапии, возможно назначение препаратов, в наименьшей степени влияющих на респираторную функцию, таких как мелатонин, доксиламин, зопиклон или золпидем (залеплон в данной ситуации противопоказан) [31,42,2].

При определении тактики лечения СОАС необходимо учитывать причины возникновения и степень тяжести заболевания.

Р.В. Бузунов [31] выделяет следующие основные направления терапии СОАС:

- Общепрофилактические мероприятия:
- Обеспечение свободного носового дыхания
- Применение электромеханических подбуживающих устройств
- Применение внутриротовых приспособлений
- Применение фармакологических средств, облегчающих храп
- Оперативное лечение (хирургическое, лазерное, радиочастотное)
- Лечение методом неинвазивной вспомогательной вентиляции постоянным положительным давлением в дыхательных путях.

Общепрофилактические мероприятия включают в себя [31]:

1. Снижение массы тела (при наличии ожирения). Согласно мета-анализу R.Strobel и R. Rosen [6,43], снижение массы тела на 9-18% уменьшает индекс апноэ/гипопноэ на 30-75%
2. Прекращение или ограничение курения. Курение вызывает хроническое воспаление глотки и трахеи, сопровождающееся отеком их стенок и снижением тонуса глоточных мышц. Это, в свою очередь, вызывает сужение дыхательных путей и усиливает храп и СОАС
3. Исключение приема транквилизаторов и снотворных препаратов в связи с их воздействием на тонус дыхательной мускулатуры
4. Ограничение употребления алкоголя. Прием дозы алкоголя, эквивалентной 100мл чистого спирта, принятые перед сном человеком с массой тела 70 кг могут ухудшить параметры дыхания на 50%-70% [44].
5. Обеспечение сна на боку

6. Обеспечение возвышенного положения изголовья. Использование нескольких подушек или приподнять изголовье кровати
7. Использование в спальне ультразвукового увлажнителя воздуха для поддержания необходимого уровня влажности в помещении, где происходит сон (оптимально 60%)
8. Обеспечение в спальне гипоаллергенной обстановки. Убрать из спальни ковры и цветы, не пускать в спальню животных, использовать одеяла и подушки из гипоаллергенных материалов.

Для обеспечения проходимости носовых ходов используются специальные приспособления (носовые полоски, внутриротовые репозиционирующие аппликаторы), а также применяются деконгестанты. Важную роль играет создание оптимальной влажности в помещении.

Хирургическое лечение СОАС взрослых направлено на расширение просвета верхних дыхательных путей за счет удаления мягкотканых образований (небных миндалин, язычка, части мягкого неба, миндалины корня языка). Основными методами, которые в настоящее время используются в практике, являются увулопалатопластика и увулопалатофарингопластика [45]. Данные вмешательства достаточно травматичны, а также могут сопровождаться асфиксией и кровотечением в раннем послеоперационном периоде; нарушением голоса и поперхиванием в отдаленные сроки после операции. Также достаточно широко распространены лазерное и радиочастотное вмешательства на мягком небе [6]. К сожалению, хотя был достигнут значительный прогресс в хирургических методах лечения [46], эффективность их относительно невысока и мало изучена с позиций доказательной медицины, основное количество клинических исследований определяло эффективность, исключительно базирясь на результатах опросников пациентов. Вероятность успеха хирургических методов лечения снижается при увеличении числа апноэ во сне, при тяжелой форме она составляет менее 50%.

Методом выбора в лечении СОАС любой этиологии в настоящее время является CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)-терапия [6] - неинвазивная вспомогательная вентиляция постоянным положительным давлением в дыхательных путях через маску во время сна. Данная методика является основной при терапии СОАС умеренной и тяжелой степени тяжести [31].

Показаниями для использования CPAP-терапии являются:

- Умеренная или тяжелая степень СОАС (индекс апноэ/гипопноэ > 15 в час) даже при отсутствии клинических симптомов заболевания;
- Легкая степень СОАС (индекс апноэ/гипопноэ от > 5 до < 15 в час) при наличии симптомов дневной сонливости, нарушений когнитивных функций, нарушений настроения, бессонницы или наличия артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца или нарушений мозгового кровообращения в анамнезе;
- Безуспешность или невозможность применения любых других методов терапии.

Суть данного метода состоит в поддержании на протяжении всего дыхательного цикла положительного давления в дыхательных путях, в следствие чего создается препятствие для их спадения и, соответственно, устраняет субстрат СОАС.

Эффективность и безопасность CPAP-терапии подтверждены многочисленными контролируемые исследованиями [47]. Также, согласно исследованию Рагга О. от 2010г [48], раннее использование CPAP терапии сопряжено с улучшением восстановления неврологического дефицита у пациентов, перенесшие инсульт.

CPAP терапия не приводит к излечению пациента, но обеспечивает нормализацию сна, улучшение качества жизни и профилактику неблагоприятных последствий синдрома обструктивного апноэ сна.

Побочные эффекты данной терапии в большинстве случаев незначительные (сухость слизистой носа и глотки, ринорея или заложенность носа, раздражение кожи под маской) и легко обратимы. Проблемой при применении СРАР – терапии может стать снижение приверженности к лечению в связи с дискомфортом во время сна, обусловленным аппаратом, необходимостью каждую ночь использовать аппарат, относительной дороговизной терапии. По данным Вейн А.М. и соавт. [42] приверженность к СРАР-терапии составляет 75-80%. По данным зарубежных авторов 29-85% пациентов используют аппарат менее 4 часов за ночь [49,50]. Существуют отдельные данные по применению снотворных препаратов совместно с проведением СРАР- терапии с целью улучшения приверженности, но результаты противоречивы. Так например, добавление 10мг золпидема к СРАР-терапии не привело к большему использованию последней [51], однако назначение эсзопиклона (данный препарат не зарегистрирован на территории РФ) в дозе 3 мг в течение 2 недель привело к увеличению приверженности к СРАР-терапии и меньшему числу отмены данной терапии в течение 6 месяцев [52]. Вполне вероятно, что постоянное развитие технологий и модернизация аппаратов для проведения терапии в скором будущем позволит преодолеть данные проблемы.

Заключение:

Таким образом, инсомния и расстройства дыхания во сне являются новыми факторами риска инсульта, что требует активного выявления их в рутинной клинической практике и коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна, 2013.
3. Полуэктов М.Г., Русакова И.М., Левин Я.И. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара. Журн неврол и психиатр 2009;109(4):59–62.
4. Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. J Clin Sleep Med. 2007; 3(5 Suppl): S7–S10.
5. Левин Я.И. Клиническая сомнология: проблемы и решения. Неврол журн 2004;9(4):4—13.
6. Полуэктов М.Г.. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2011; вып. 2.
7. ЛЕВИН ЯКОВ ИОСИФОВИЧ ИНСОМНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛПИДЕМА (САНВАЛ) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика . 2010. №3.
8. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г., Корабельникова Е. А., Стрыгин К. Н., Тарасов Б. А., Посохов С. И. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М, 2005.
9. Kripke D.F., Garfinkel L., Wingard D.L., Klauber M.R., Marler M.R. Mortality associated with sleep duration and insomnia. Gen. Psychiatry, 2002.
10. Chen JC, Brunner RL, Ren H, Wassertheil-Smoller S, Larson JC, Levine DW, Allison M, Naughton MJ, Stefanick ML. Sleep duration and risk of ischemic stroke in postmenopausal women. Stroke. 2008;39:3185–3192.
11. Ming-Ping Wu., Huey-Juan Lin., Shih-Feng Weng, Chung-Han Ho, Jhi-Joung Wang, Ya-Wen Hsu. Insomnia Subtypes and the Subsequent Risks of Stroke. Report From a Nationally Representative Cohort. Stroke. ahajournals.org/content/early/2014/04/03/STROKEAHA.
12. Okun ML. Biological Consequences of Disturbed Sleep: Important Mediators of Health? Jpn Psychol Res. 2011;53:163–176.
13. Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. Nat Sci Sleep. 2013;5:93–107.
14. Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SB, Irigoyen MC, Mostarda CT, Borile S, Krieger EM, Moreno H Jr, Lorenzi-Filho G. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. J Appl Physiol (1985). 2012;113:232–236.
15. NIH Consensus and State-of-the-Science Statement on Manifestation and Management of Chronic Insomnia in Adults. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements 2005; 22: 2.
16. Murtagh DRR, Greenwood KM. Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. J Consult Clin Psychol 1995;63:79–89.
17. Morin SM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. Am J Psychiatry 1994;151:1172–80.
18. Полуэктов М.Г.. Инсомния. Диагностика и возможности коррекции. Лечащий врач, №10, 2010.
19. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. Sleep Med Rev. 2005 Feb;9(1):41-50.
20. Garfinkel D1, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Arch Intern Med. 1999 Nov 8;159(20):2456-60. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin: a new clinical approach.
21. Полуэктов М.Г., Я.И.Левин, А.Н.Бойко, А.А.Скоромец, Г.Н.Бельская, А.В.Густов, Б.М.Доронин, И.Е.Повереннова, Н.Н.Спирин, Э.З.Якупов Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью. «Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова» Том 112, №9, 2012г.
22. Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, et al. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. Chest 2001;120:1923-29.
23. Krell SB, Kapur VK. Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2005;9:104-10.

24. Stradling J. R., Crosby J. H. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1,001 middle aged men // *Thorax*. 1991. Vol. 46. P. 85–90.
25. Полуэктов М.Г., Бахревский И.Е., Кошелев И.Ю., Елигулашвили Т.С., Вейн А.М. Расстройства дыхания во сне при мозговом инсульте. *Инсульт* 2002;5:22–6.
26. Walter N. Kernan, MD, Chair; Bruce Ovbiagele, MD, MSc, MAS, Vice Chair. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke.ahajournals.org/content/early/2014/04/30/STROKEAHA.
27. Guilleminault, Demen, WC. Sleep apnoea syndromes. New York: Alan R. Liss Inc., 1978.
28. БОКЕРИЯ Л. А., БОКЕРИЯ О. Л., МЕЛИКУЛОВ А. Х., ГЛУШКО Л. А. ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА И ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ // *Анн. аритм.* . 2010. №2. С.15-25.
29. Sleep-related breathing disorders in adults. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 1999.
30. ПОЛУЭКТОВ МИХАИЛ ГУРЬЕВИЧ НАРУШЕНИЯ СНА В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* . 2012. №4.
31. Бузунов Р.В., И.В. Легейда, Е.В. Царева. ХРАП и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей, 2013.
32. Tsai J.C. Neurological and neurobehavioral sequelae of obstructive sleep apnea. *NeuroRehabilitation* 2010; 26: 1: 85—94.
33. Волов Н.А., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Синдром ночного апноэ и факторы риска сердечно-сосудистой патологии. *Российский кардиологический журнал* 2008;№3.
34. Can M, Azikguz S. Serum cardiovascular risk factors in OSA. *Chest* 2006; 129:233–237
35. Nieto, F. J. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study* /F. J. Nieto, T. B. Young, B. K. Lind // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 1829–1836.
36. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:565–571.
37. Rangemark, C. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients /C. Rangemark, J. A. Hedner, J. T. Carlson, G. Gleerup, and K. Winther, // *Sleep*. – 1995. – Vol. 18. – P. 188–194.
38. Marin J. M., Carrizo S. J., Vicente E., Agusti A. G. N. Longterm cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoeahypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // *The Lancet*. 2005. Vol. 335 (9464). P. 1046–1053.
39. Martínez-García M.A., Campos-Rodríguez F., Soler-Cataluña J.J. et al. Stroke.ahajournals.org/content/early/2014/04/30/STROKEAHA.
40. Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y., Bucht G., Carlberg B., Stenlund H., Franklin K.A. Obstructive Sleep Apnea Is a Risk Factor for Death in Patients With Stroke. A 10-Year Follow-up. Stroke.ahajournals.org/content/early/2014/04/30/STROKEAHA.
41. Hanly P, Powles P. Hypnotics should never be used in patients with sleep apnea. *J Psychosom Res* 1993;37:59-65.
42. Вейн А. М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. *Эйдос Медиа*. 2002.
43. Strobel R.J., Rosen R.C. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996.
44. Tanigawa, T; Tachibana, N; Yamagishi, K; Muraki, I; Umesawa, M; Shimamoto, T; Iso, H. Usual Alcohol Consumption and Arterial Oxygen Desaturation During Sleep. *JAMA*, 2004, 292(8) — pp.923–925.
45. Janson, C; Gislason, T; Bengtsson, H; et al. Long-term Follow-up of Patients With Obstructive Sleep Apnea Treated With Uvulopalatopharyngoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 123 (3) — pp. 257–262.
46. Aurora, RN; Casey, KR; Kristo, D. Practice Parameters for the Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Sleep*, 2010, 33 (10) — pp.1408–1413.
47. Kushida C.A., Littner M.R., Hirshkowitz M., Morgenthaler T.I., Alessi C.A., Bailey D., Boehlecke B., Brown T.M., Coleman J.Jr., Friedman L., Kapen S., Kapur V.K., Kramer M., Lee-Chiong T.,

- Owens J., Pancer J.P., Swick T.J., Wise M.S. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006.
48. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, Durán-Cantolla J, de la Torre G, González Marcos J, de la Peña M, Carmen Jiménez M, Masa F, Casado I, Luz Alonso M, Macarrón J. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2011;37:1128–1136.
 49. Russo-Magno P, O'Brien A, Panciera T, Rounds S. Compliance with CPAP therapy in older men with obstructive sleep apnea. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1205-11.
 50. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5: 173-8.
 51. Bradshaw DA, Ruff GA, Murphy DP. An oral hypnotic medication does not improve continuous positive airway pressure compliance in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;130:1369-76.
 52. Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, Kelly WF, Chang AS, Roop SA. Effects of a short course of eszopiclone on continuous positive airway pressure adherence. *Ann Intern Med* 2009;151:696-702.