



БАРНА
Ольга Николаевна
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая
кафедрой общей практики
(семейной медицины)
Национального
медицинского университета
имени А. А. Богомольца

Симпатическая гиперактивация и синдром ночного апноэ

Резюме

Синдром ночного апноэ (синдром обструктивного апноэ сна) является причиной многих сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной кардиальной смерти, а также увеличивает риск неблагоприятных исходов, в частности острых сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда и внезапной кардиальной смерти). Этот синдром также ассоциируется с повышенным риском возникновения сердечной недостаточности. В клинических исследованиях доказано наличие прочной связи синдрома ночного апноэ с уровнем распространенности и заболеваемости артериальной гипертензией, в том числе резистентной.

Симпатическая гиперактивация и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются общими патогенетическими механизмами развития синдрома обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензии. Поэтому наиболее оптимальной стратегией антигипертензивной терапии при сочетании этих клинических состояний является назначение бета-блокаторов. Предпочтение следует отдавать высокоселективным β_1 -адреноблокаторам (бисопрололу) с высоким профилем безопасности, продемонстрированным в клинических исследованиях.

Ключевые слова: симпатическая гиперактивация, синдром ночного апноэ, внезапная кардиальная смерть, артериальная гипертензия, бета-блокаторы, высокоселективные β_1 -адреноблокаторы, бисопролол

Синдром ночного апноэ (синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)) – состояние, характеризующееся **наличием храпа**, периодическим спаданием верхних дыхательных путей на уровне глотки, **ночными остановками дыхания** с прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода в крови, фрагментацией сна и **избыточной дневной сонливостью** [1].

Согласно Рекомендациям Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine; AASM, 2013), в зависимости от выраженности обструкции верхних дыхательных путей выделяют апноэ и гипопноэ. **Апноэ** – это снижение пика дыхательного потока на 90 % и более длительностью 10 с и больше (рис. 1). **Гипопноэ** – это снижение потока воздуха ≥ 30 % от исходного длительностью не менее 10 с, ассоциированное со снижением сатурации кислородом артериальной крови (SpO_2) на 4 % и более, или снижение потока воздуха ≥ 50 % от исходного, ассоциированное со снижением SpO_2 на 3 % и более и/или с электроэнцефалографической (ЭЭГ) активацией (рис. 2). Но при этом

сохраняется экскурсия диафрагмы, что очень важно для компенсации эпизодов апноэ [2].

В эпидемиологическом отношении частота и степень тяжести СОАС, как и большинства заболеваний, увеличиваются с возрастом. В группу риска входят мужчины и пациенты с ожирением. Доказано, что при нелеченном СОАС увеличивается риск автомобильных катастроф, ухудшаются качество жизни и настроение [2].

По данным крупных когортных исследований, распространенность разной степени нарушений дыхания во время сна **в общей популяции достигает 10–30 %**, в специальных популяциях этот показатель значительно выше, что связано с неоднородностью последних. Среди населения в возрасте 30–70 лет СОАС встречается у 34 % мужчин и 17,4 % женщин. В Швейцарском исследовании **HypnoLaus** среднетяжелое апноэ во время сна (≥ 15 эпизодов в час) было диагностировано в 49,7 % случаев у мужчин и в 23,4 % случаев у женщин. Таким образом, **СОАС встречается у мужчин приблизительно в два раза чаще, чем у женщин** [3].

Почему синдром обструктивного апноэ сна относится к кардиологическим проблемам?

СОАС является причиной многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и внезапной кардиальной смерти (ВКС) как во сне, так и в дневное время, вследствие ишемии и жизнеугрожающих аритмий, а также инсультов или глубоких обструктивных эпизодов апноэ с неэффективным пробуждением, которые приводят к фатальной мозговой и системной гипоксемии [4].

Также СОАС увеличивает риск неблагоприятных исходов ССЗ, в частности острых сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и ВКС) [5].

СОАС ассоциируется с повышенным риском возникновения сердечной недостаточности (СН): у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением этого синдрома риск СН был в 2,38 раза выше, чем у пациентов с его отсутствием, независимо от наличия факторов риска [6].

Анализ обобщенных данных исследований показал, что СОАС связан с повышенным индексом массы миокарда (табл. 1) и диастолической дисфункцией левого желудочка (табл. 2). Однако возможности исследований ограничены небольшим объемом выборки и вариабельностью групп контроля.

Таблица 1. Обобщенные данные исследований, проанализированные для выявления связи между синдромом обструктивного апноэ сна и индексом массы миокарда левого желудочка

Исследование	Популяция	Статистический метод	Основные результаты
Niroumand и соавт., AJRCCM, 2008	422 пациента без сердечно-сосудистых заболеваний, АГ и СД	Сравнение группы пациентов с отсутствием СОАС (ИАГ <5) и группы пациентов с СОАС (ИАГ ≥5)	У мужчин величина ИАГ коррелировала с величиной ИММЛЖ, однако при внесении поправок на возраст, пол и ИМТ эта связь становилась недостоверной
Chami и соавт., Circulation, 2008	2058 пациентов	Оценка линейной связи между величиной ИАГ и параметрами эхокардиографии	Более высокие значения ИАГ независимо коррелировали с ИММЛЖ
Aslan и соавт., Cardiol. J., 2013	80 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, АГ и СД	Сравнение группы пациентов с ИАГ <15 и группы пациентов с ИАГ ≥15	Анализ без внесения поправок показал, что толщина межжелудочковой перегородки была большей у пациентов с СОАС. Поправки на потенциальные искажающие факторы не вносили
Dobrowolski, Hypert Res., 2015	155 пациентов с резистентной АГ	Определение предикторов концентрической гипертрофии ЛЖ	Тяжесть СОАС (по значению ИАГ) независимо коррелировала с концентрической гипертрофией ЛЖ
Prejbisz, Hypert Res., 2014	121 пациент с АГ, не получавший лечения	Многопараметрический линейный регрессионный анализ	ИММЛЖ положительно коррелировал с величиной ИАГ независимо от показателей АД и других искажающих факторов
Ото и соавт., Am. J. Cardiol., 2007	41 пациент среднего возраста с ожирением и отсутствием других заболеваний	Сравнение группы пациентов со среднетяжелым или тяжелым СОАС (ИАГ ≥15) и группы пациентов без СОАС (ИАГ <5)	Анализ без внесения поправок не выявил значимой зависимости ИММЛЖ от степени тяжести СОАС. Анализ разницы между группами пациентов с поправками на потенциальные искажающие факторы не проводился
Drager и соавт., Chest., 2007	60 пациентов	4 группы: здоровые субъекты (группа контроля), пациенты с СОАС, пациенты с АГ без СОАС и пациенты с СОАС и АГ	Уровень распространенности ГЛЖ у пациентов с СОАС и пациентов с АГ схож, но выше, чем у здоровых субъектов из группы контроля. У пациентов с сочетанием СОАС и АГ уровень распространенности ГЛЖ выше, чем у пациентов с одним из этих состояний или у здоровых субъектов
Usui и соавт., Sleep., 2011	74 здоровых мужчины без ожирения	Сравнение группы пациентов с легким или среднетяжелым СОАС (ИАГ >5 и <30) и группы пациентов с тяжелым СОАС (ИАГ ≥30)	Статистически значимая зависимость ИММЛЖ от степени тяжести СОАС отсутствовала

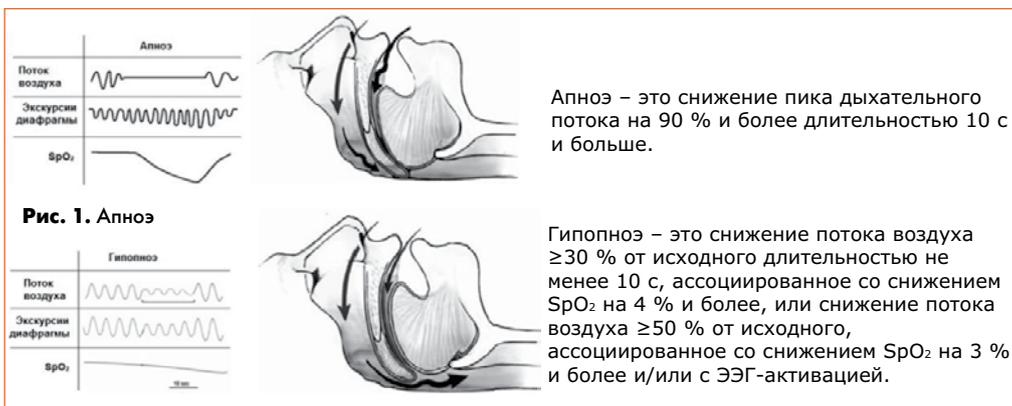


Рис. 1. Апноэ

Апноэ – это снижение пика дыхательного потока на 90 % и более длительностью 10 с и больше.

Гипопноэ – это снижение потока воздуха ≥30 % от исходного длительностью не менее 10 с, ассоциированное со снижением SpO₂ на 4 % и более, или снижение потока воздуха ≥50 % от исходного, ассоциированное со снижением SpO₂ на 3 % и более и/или с ЭЭГ-активацией.

Рис. 2. Гипопноэ

В клинических исследованиях доказано наличие прочной связи этого синдрома с уровнем распространенности и заболеваемости артериальной гипертензией (АГ). До 50 % пациентов с СОАС имели АГ в качестве сопутствующего заболевания, а количество больных гипертензией, у которых имел место этот синдром, варьировало от 37 % до 56 % [7].

СОАС особенно часто встречается в группе пациентов с резистентной АГ и рассматривается как фактор риска последней, что связано с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при этом синдроме. В кросс-секционном исследовании с участием 437 пациентов у 82 % с резистентной АГ также был диагностирован СОАС различной степени выраженности, из них у 56 % пациентов он имел среднетяжелое или тяжелое течение [8].

Таблица 2. Обобщенные данные об исследованиях для выявления связи между диастолической функцией и синдромом обструктивного апноэ сна

Исследование	Популяция	Статистический метод	Основные результаты
Oliveira и соавт., JASE, 2008	105 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний	Сравнение 56 пациентов с СОАС (ИАГ ≥ 5) и 50 пациентов из группы контроля (ИАГ < 5)	Объем ЛП и величина активной фракции выброса ЛП у пациентов с СОАС были выше, чем у пациентов из группы контроля соответствующего возраста. Отличия не зависели от показателей АД в ночное время. У пациентов с СОАС величина E' была ниже, а величина A' выше, чем у пациентов из группы контроля
Niroumand и соавт., AJRCCM, 2008	356 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, АГ и СД	Сравнение группы пациентов без СОАС (ИАГ < 5) и группы пациентов с СОАС (ИАГ ≥ 5)	Первичные данные обнаружили разницу в отношении E/A, которая утрачивала достоверность при детальном анализе
Aslan и соавт., Cardiol. J., 2013	80 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, АГ и СД	Сравнение группы пациентов с ИАГ < 15 и группы пациентов с ИАГ > 15	У пациентов со среднетяжелым и тяжелым СОАС отношение E/A было ниже, диаметр ЛП – больше, а величина E' – ниже, чем у пациентов с легким СОАС или отсутствием данной патологии. Показатели разницы не корректировались в соответствии с потенциальными искажающими факторами
Prejbisz, Hypert Res., 2014	121 пациент с АГ, не получавший лечения	Многопараметрический линейный регрессионный анализ	Величина E отрицательно коррелировала с величиной ИАГ, независимо от показателей АД и других искажающих факторов
Отто и соавт., Am J Cardiol., 2007	41 пациент среднего возраста с ожирением без других заболеваний	Сравнение группы пациентов со среднетяжелым или тяжелым СОАС (ИАГ ≥ 15) и группы пациентов без СОАС (ИАГ < 5)	У пациентов с СОАС выявлялось увеличение объема ЛП, величины A и отношения E'/A'. Однако отличия по показателям волн E и A, а также по величине E' отсутствовали. Коррекция на потенциальные искажающие факторы не проводилась
Usui и соавт., Sleep., 2011	74 здоровых мужчины без ожирения	Сравнение группы пациентов с легким или среднетяжелым СОАС (ИАГ > 5 и < 30) и группы пациентов с тяжелым СОАС (ИАГ ≥ 30)	У пациентов с тяжелым СОАС наблюдалось снижение волны E, отношения E/A и величины E' (независимо от потенциальных искажающих факторов)

Примечание. СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИАГ – индекс апноэ-гиппноэ; ЛП – левое предсердие; АД – артериальное давление; волна E – скорость раннего трансмитрального кровотока; волна A – скорость позднего трансмитрального кровотока; отношение E/A – отношение скоростей раннего и позднего трансмитрального кровотока; величина E' – скорость раннего диастолического смещения митрального кольца; A' – скорость позднего диастолического смещения митрального кольца; отношение E'/A' – отношение скоростей раннего и позднего диастолического смещения митрального кольца.

Патогенез артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний при синдроме обструктивного апноэ сна

Циклическая ночная гипоксемия и гиперкапния, возникающие во время приступов гипопноэ / апноэ при СОАС, могут провоцировать **повышение активности симпатической нервной системы (СНС)** – увеличение уровней норадреналина в плазме крови и катехоламинов в моче, а также усиление симпатического влияния на мышечные клетки. Циклическая прерывистая гипоксия может приводить к симпатовозбуждению **по двум механизмам**: во-первых, **посредством активации хеморефлекса** (гипоксическая акклиматизация) и, во-вторых, **через прямые воздействия** на сайты центральной симпатической регуляции.

Активация СНС приводит к повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), что усиливает прессорную нагрузку на сердце. **Повышение активности РААС** увеличивает объемную нагрузку на миокард. В результате дыхательных усилий, направленных на преодоление окклюзии дыхательных путей, возникают **циклические сдвиги внутригрудного давления**, которые в значительной степени могут изменять характер наполнения желудочков и также повышать прессорную нагрузку на сердце.

Гипоксемия может стимулировать образование свободных кислородных радикалов с **активацией патогенетических механизмов воспаления** (повышение уровня С-реактивного белка и высвобождение цитокинов), а также вызывать **дисфункцию эндотелия**. Все перечисленные выше факторы приводят к **ремоделированию сердца** и обуславливают вторичные изменения его

автономной активности [9] (рис. 3). Таким образом, **симпатическая гиперактивация (симпатический овердрайв) и активация РААС – это те патогенетические звенья, которые связывают СОАС и АГ.**

В патогенезе других ССЗ при СОАС важную роль играют и такие факторы риска как ожирение, сахарный диабет (СД) и



Рис. 3. Механизмы ремоделирования сердца, которые запускаются ночными приступами апноэ при синдроме обструктивного апноэ сна



Рис. 4. Механизм развития сердечно-сосудистых заболеваний при синдроме обструктивного апноэ сна

метаболический синдром [10] (рис. 4).

Ключевые стратегии медикаментозного лечения неосложненной гипертензии

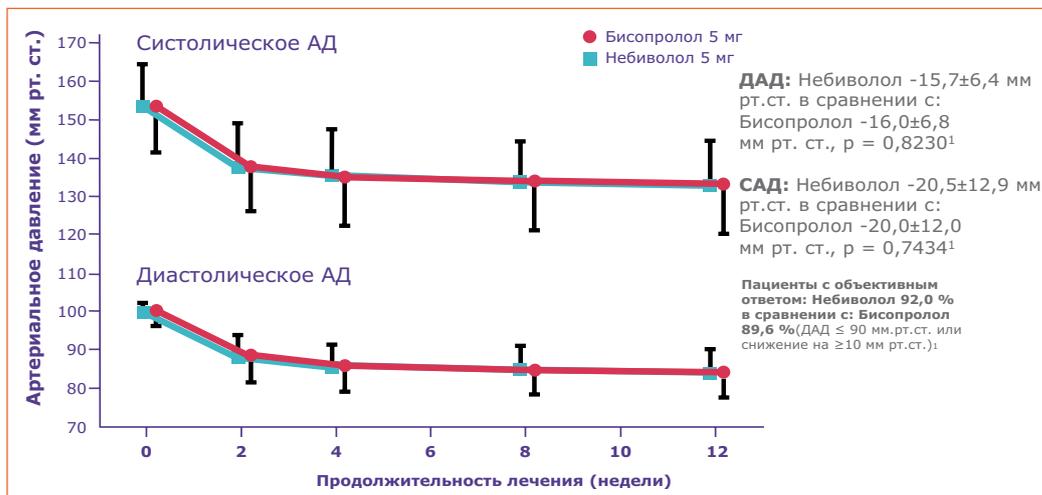
Наиболее оптимальной стратегией антигипертензивной терапии при сочетании АГ с СОАС является назначение бета-блокаторов (ББ). Так, в общих Рекомендациях Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology; ESC*) и Европейского общества артериальной гипертензии (*European Society of Hypertension; ESH*) по лечению АГ 2018 года ББ показаны при сочетании АГ со стенокардией, с перенесенным ИМ, хронической СН, необ-

ходимостью контроля сердечного ритма и при резистентной АГ [11]. Все перечисленные клинические ситуации сопровождаются симпатическим овердрайвом и могут иметь место при СОАС.

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании **PATHWAY-2** с участием 335 больных резистентной АГ, к стандартной терапии (3 антигипертензивных препарата) поочередно добавляли спиронолактон (25–50 мг), бисопролол (5–10 мг), доксазозин длительного высвобождения (4–8 мг) и плацебо на протяжении 12 недель. Хотя добавление спиронолактона оказалось наиболее эффективным, дополнительный анализ эффективности гипотензивной терапии в зависимости от уровня плазменного ренина показал, что спиронолактон снижал АД только у пациентов с низким уровнем ренина, при высоком уровне этого показателя (что имеет место при СОАС) эффективнее были бисопролол и доксазозин [12].

На рисунке 5 представлены результаты 16-недельного многоцентрового рандомизированного одностороннего слепого исследования **NEBIS** с параллельными группами пациентов с легкой или умеренной гипертонической болезнью (ГБ) в возрасте от 30 до 65 лет. Для участия в исследовании отбирали пациентов, у которых в конце 4-недельного вводного периода приема плацебо диастолическое АД (ДАД) в положении сидя составляло от 95 до 110 мм рт. ст., а систолическое АД (САД) – ≤180 мм рт. ст. В общей сложности 273 пациента (129 мужчин, 144 женщины, средний возраст 49±8 лет) были рандомизированы в соотношении 1:1 по группам небиволола в дозе 5 мг/сут (n=138), или бисопролола в дозе 5 мг/сут (n=135), в течение 12-недельного периода лечения.

Эффективность снижения ДАД и САД в группах небиволола и бисопролола оказалась одинаковой, что подтвердило важность блокады β_1 -адренорецепторов при лечении АГ, связанной с симпатической гиперактивностью. В обеих группах терапия была эффективной у большинства пациентов (≥90%). При применении обоих препаратов также наблюдалось сходное сниже-

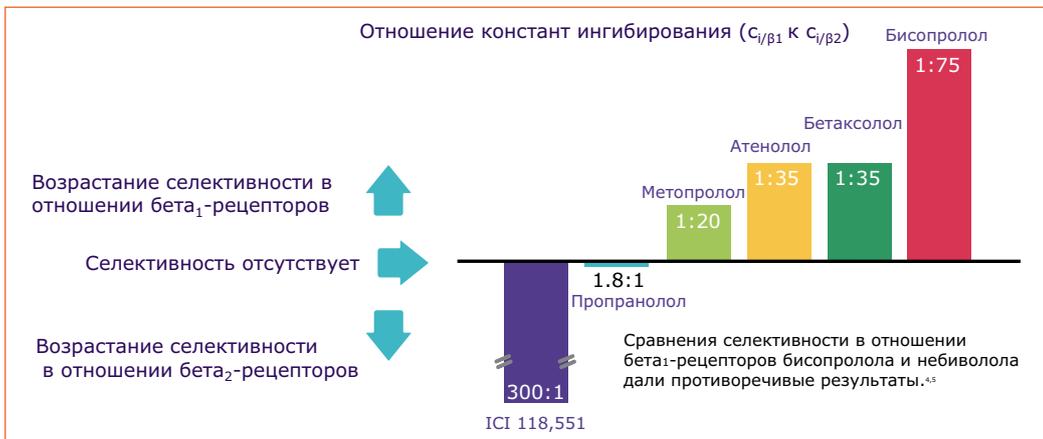


1. Czuriga I, Rieckansky I, Bodnar J et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: The Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17:257-63.

Рис. 5. Эффективность бисопролола по сравнению с небивололом при лечении артериальной гипертензии (Исследование NEBIS)¹

ние ЧСС: небиволол с 74,4±9,6 уд./мин до 68,7±8,5 уд./мин, и бисопролол с 74,4±8,7 уд./мин до 68,1±7,5 уд./мин. В ходе этого исследования переносимость обоих препаратов была хорошей [13].

В исследованиях, сравнивающих аффинность и селективность ББ (эти ранние исследования не включали небиволол), бисопролол обладал наиболее высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов из всех исследованных препаратов (рис. 6). Одним из показателей селективности в отношении β_1 -адренорецепторов является соотношение между константами ингибирования (ингибирование связывания радиолганда: с) для β_1 - и β_2 -адренорецепторов. Константы ингибирования ББ бисопролола, атенолола, бетаксолола и пропранолола, а также исследуемого соединения ICI 118 551 (которое не применялось в терапевтических целях у человека, но широко используется в исследованиях по изучению действия β_2 -адренергического рецептора) определялись в исследованиях связывания с лигандом на околушных слюнных железах крыс (содержащих главным образом β_1 -адренорецепторы) и ретикулоцитах крыс (содержащих в основном β_2 -адренорецепторы) в присутствии человеческой плазмы. При использовании неспецифических радиоактивно меченых лигандов β_1 -адренорецепторы и β_2 -адренорецепторы околушных слюнных желез крыс и ретикулоцитов крыс были полностью заняты. Эту суспензию клеток затем смешивали с плазмой добровольцев, которые ранее принимали различные ББ. После этого неспецифический радиоактивно меченый лиганд вытесняли из рецептора путем добавления этой сыворотки, обогащенной ББ. Указанные тесты позволяли определить порядок константы ингибирования для каждого ББ и типа рецептора; чем ниже значение c_i , тем выше была аффинность ББ к соответствующему типу рецептора. Отношение c_{i/β_1} к c_{i/β_2} составило 1:75 для бисопролола, 1:35 для атенолола и бетаксолола, 1:20 для метопролола и 1,8:1 для пропранолола [14]. Сопоставления между β_1 -селективностью бисопролола и небиволола дали противо-



1. Cruickshank JM. *The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine*. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA;2011, Fig. 1-5
2. Wellstein A, Palm D, Belz G. Affinity and selectivity of the β -adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 Suppl 2: 11): 36–40.
3. Wellstein A, Palm D, Belz GG et al. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J*. 1987; 8 Suppl 2: M 3–8.
4. Maack C, Tyroller S, Schnabel P et al. Characterization of beta1-selectivity, adrenoceptor-Gs-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001;132:1817–26.
5. Brixius K, Bundkirchen A, Bölk B et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001;133:1330–8.

Рис. 6. Селективность в отношении β_1 -адренорецепторов у разных β -адреноблокаторов: бисопролол – высокоселективный блокатор β_1 -адренорецепторов^{1–5}

речивые результаты. **Maack et al. (2001)** сообщили о более высокой β_1 -селективности бисопролола в сравнении с небивололом [15], в то время как **Brixius et al. (2001)** обнаружили противоположный результат [16]. Однако по сравнению с умеренной β_1 -селективностью метопролола, атенолола, бетаксоллола, и бисопролол, и небиволол являются высокоселективными β_1 -адреноблокаторами [14].

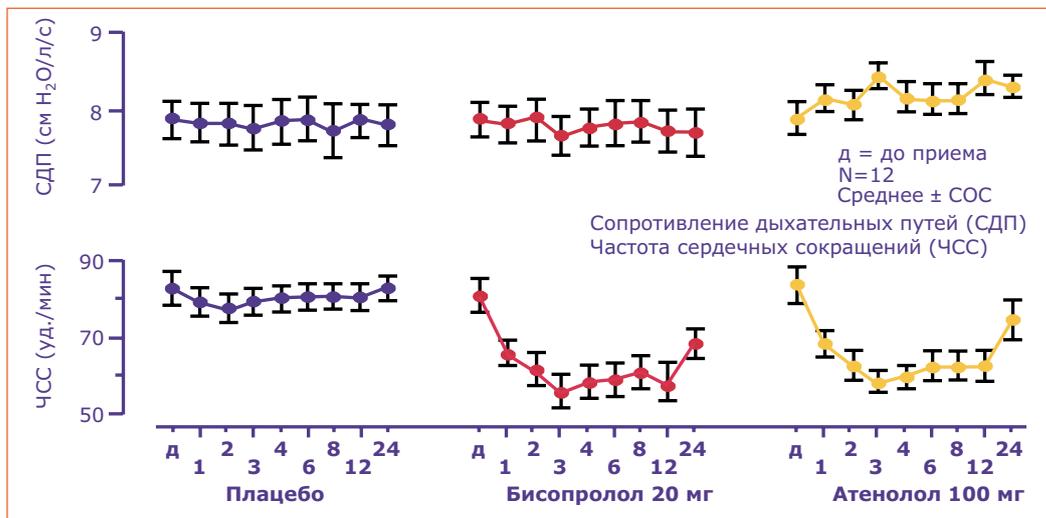
Как известно, неселективные ББ могут вызывать бронхоспазм у чувствительных пациентов в результате блокады бронхиальных β_2 -адренорецепторов. **β_1 -селективные ББ имеют меньший риск бронхоспазма у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), по сравнению с неселективными ББ,**

что было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, приведенном на рисунке 7. В нем приняли участие 12 пациентов с ХОБЛ, не связанной с бронхиальной астмой (БА), и сопутствующей стабильной стенокардией, которые получали в случайном порядке однократно внутрь плацебо, атенолол (100 мг) и бисопролол (20 мг). Влияние этих препаратов на ЧСС и сопротивление дыхательных путей (СДП) оценивалось в разное время до 24 часов после приема препарата. Оба ББ значительно снизили уровень ЧСС по сравнению с плацебо ($p < 0,01$), при этом статистически

значимых различий между двумя исследуемыми препаратами выявлено не было. Через 24 часа статистически значимое снижение ЧСС, по сравнению с плацебо, все еще наблюдалось только в группе бисопролола ($p < 0,01$), что свидетельствовало об устойчивой β_1 -адреноблокаде. **Увеличение СДП отмечалось после приема атенолола, тогда как после приема бисопролола среднее значение оставалось неизменным по сравнению с плацебо.** Это говорит о том, что риск сужения бронхов снижается с увеличением β_1 -селективности. **Бисопролол является высокоселективным β_1 -адреноблокатором без клинически значимой аффинности к бронхиальным**

β_2 -адренорецепторам в терапевтической дозе (5–20 мг один раз в сутки). В этом исследовании было показано, что препарат минимально влияет на функцию легких, даже у пациентов с ХОБЛ. Таким образом, **бисопролол показан для лечения АГ, связанной с симпатической гиперактивностью, у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями легких** [17]. Этот ББ противопоказан только пациентам с тяжелой формой БА.

На рисунке 8 приведены данные рандомизированного перекрестного исследования в четырех группах у 12 пациентов с БА и ГБ, в котором сравнивалось действие однократного приема бисопролола 10 мг, бисопролола 20 мг, атенолола



1. Cruickshank JM. *The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine*. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA;2011, Fig. 1-8.
2. Dorow P, Bethge H, Tönnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;31:143–7.

Рис. 7. Бисопролол: селективное действие на β_1 -адренорецепторы оказывает минимальное воздействие на функцию легких у пациентов со стабильной стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких^{1,2}

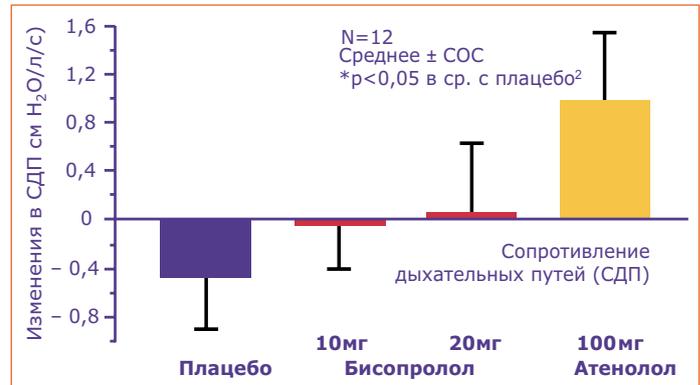
100 мг и плацебо на функцию легких (средняя разница в СДП между исходным уровнем и уровнем через 2 часа после приема дозы). Бисопролол в обеих дозах не оказывал значимого влияния на СДП, тогда как атенолол вызывал значительное ($p < 0,05$) его увеличение по сравнению с плацебо. **При приеме бисопролола в обеих дозах у пациентов отмечалось выраженное ингибирующее действие на β_1 -адренорецепторы** (о чем свидетельствовало снижение ЧСС) **и отсутствие влияния на СДП, что свидетельствовало о сохранении β_1 -селективности даже в дозе 20 мг.** И, наоборот, применение атенолола ассоциировалось с увеличением СДП в равноэффективных терапевтических дозах (100 мг атенолола соответствует 10 мг бисопролола), что указывало на связывание его с β_2 -адренорецепторами и меньшую селективность в отношении β_1 -адренорецепторов [18]. Таким образом, **высокоселективный β_1 -адреноблокатор бисопролол можно назначать больным АГ и БА легкой и средней тяжести** (за исключением пациентов с тяжелой формой БА).

В сравнительном исследовании безопасности оригинального препарата бисопролола (Конкор) и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ было показано, что через 12 недель лечения в группе дженерического бисопролола зарегистрировано статистически значимое снижение показателя функции внешнего дыхания – объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), в то время как оригинальный препарат (Конкор) практически не влиял на этот показатель [19] (рис. 9).

С целью оценки влияния бисопролола на уровни глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1C) и липидов в плазме крови у пациентов с инсулиннезависимым СД (СД 2-го типа) *Janka HU et al. (1986)* было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с участием 20 больных СД с сопутствующей ГБ. После периода отмывки (прием плацебо) продолжительностью 2 недели в течение 2 недель пациенты принимали бисопролол в дозе 10 мг в сутки, а затем плацебо, либо наоборот. Через 2 недели лечения бисопролол не оказывал существенного влияния на параметры глюкозы крови или уровень HbA1C по сравнению с плацебо, и случаев гипогликемии на протяжении всего исследования отмечено не было.

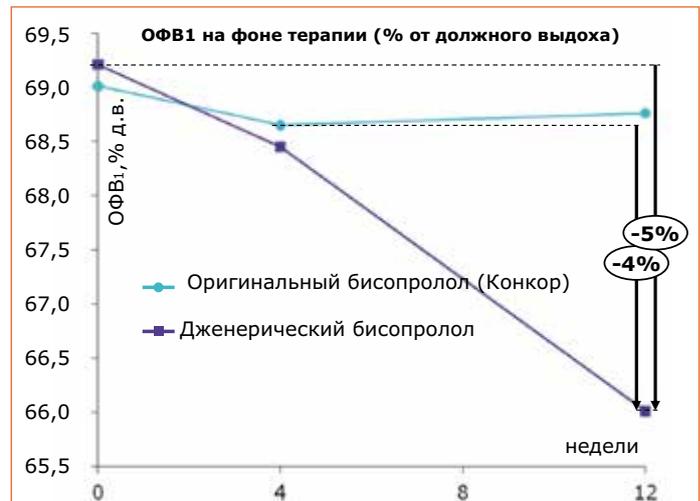
Не отмечалось и статистически значимых изменений в уровнях холестерина или триглицеридов в сыворотке крови как в течение 2 недель, так и в течение 13 месяцев последующего наблюдения. САД и ДАД, а также ЧСС статистически значимо ($p < 0,01$) уменьшились через 2 недели приема бисопролола, по сравнению с плацебо. Результаты исследования показали, что **в эффективной терапевтической дозе бисопролол не оказывает влияния на метаболизм углеводов или липидов у пациентов с СД 2-го типа**, поэтому его можно назначать пациентам с ССЗ, которые страдают также дислипидемией или СД [20].

При ССЗ и/или приеме сердечно-сосудистых препаратов описана **сексуальная дисфункция** (импотенция и снижение либидо). В шести проспективных рандомизированных слепых исследованиях сообщалось о спонтанных нежелательных



1. Cruickshank JM. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA; 2011, Fig. 6-9
2. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8(Suppl 11):S74-S77.

Рис. 8. Бисопролол: селективное действие на β_1 -адренорецепторы приводит к минимальному воздействию на сопротивление дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией^{1,2}



Через 12 недель лечения в группе дженерического бисопролола зарегистрировано статистически значимое снижение показателей ФВД

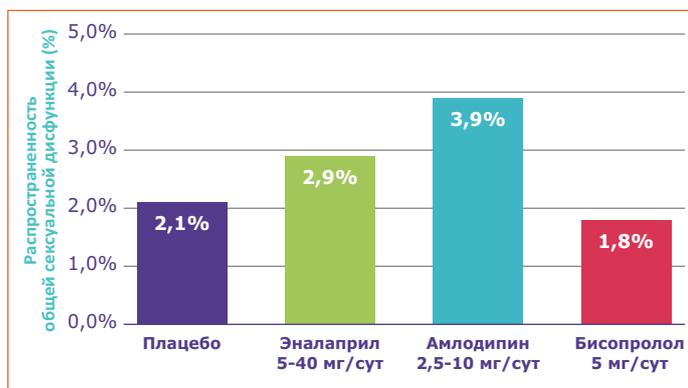
ОФВ ₁ , % от должной величины	Оригинальный бисопролол (Конкор®)	p	Дженерический бисопролол	p
Исходно	69,01±4,61	-	69,21±5,11	-
Через 4 недели	68,65±4,78	0,678	68,45±3,98	0,711
Через 12 недель	68,76±2,09	0,592*	66,01±4,23	0,038*

* - по сравнению с исходной

Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. № 6. С. 497–501.

Рис. 9. Сравнение безопасности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

реакциях, связанных с сексуальной дисфункцией (например, импотенцией или снижением либидо) после приема лекарственных средств. С целью изучения влияния различных антигипертензивных препаратов на сексуальную дисфункцию по оценке самих пациентов был проведен объединенный анализ этих сообщений у мужчин, получавших плацебо (n=190), эналаприл в дозе 5–40 мг/сут (n=102), амлодипин в дозе 2,5–10 мг/сут (n=103) или бисопролол в дозе 5 мг/сут (n=389) в этих рандомизированных контролируемых исследованиях [21] (рис. 10). Частота импотенции, снижения либидо и общей сексуальной дисфункции была низкой во всех группах лечения, при этом не было выявлено статистически значимых различий между группами. Бисопролол связан только с 7 сообщениями о сексуальной дисфункции у 389 мужчин (1,8%), что было аналогично показателю у мужчин, получавших плацебо (2,1%) в этих исследованиях. Это и другие исследования подтверждают, что **бисопролол оказывает минимальное действие на сексуальную функцию у мужчин**, что очень важно в отношении их приверженности к лечению АГ, связанной с симпатической гиперактивацией [22].



1. Prisant LM, Weir MR, Frishman WH et al. Self reported sexual dysfunction in men and women treated with bisoprolol, hydrochlorothiazide, enalapril, amlodipine, placebo or bisoprolol/hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens.* 1999;1:22-26.

2. Broekman CPM, Haensel SM, van de Ven LLM et al. Bisoprolol and hypertension: Effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther.* 1992;18(4):325-31.

3. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *Eur Heart J Suppl.* 2009;11(Suppl A):A21-A25.

Рис. 10. Бисопролол оказывает минимальное влияние на сексуальную функцию у мужчин¹⁻³

Резюмируя значение симпатического овердрайва у пациентов с СОАС и обсуждая применение ББ у этой категории пациентов с АГ следует отметить, что наличие данного патофизиологического механизма в развитии обеих патологий и повышенный риск ВКС при СОАС предрасполагают к назначению данного класса препаратов указанной категории пациентов. Ключевая роль симпатической гиперактивации в патогенезе СОАС и АГ указывает на то, что применение ББ при этих состояниях, как минимум, патофизиологически обосновано. Предпочтение следует отдавать высокоселективным β_1 -адреноблокаторам (бисопрололу) с высоким профилем безопасности, продемонстрированным в клинических исследованиях.

Дополнительная информация. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованной литературы

- American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders, 2nd edition: Diagnostic and coding manual. – Westchester: Illinois, 2005.
- Rosenberg R. S. The American Academy of Sleep Medicine inter-scoring reliability program: sleep stage scoring / R. S. Rosenberg, S. Van Hout // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2013. – No. 9 (1). – P. 81–87.
- Heinzer R. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study / R. Heinzer // *Lancet Respir Med.* – 2015. – No. 3 (4). – P. 310–318.
- Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания / Е. С. Тарасик, А. Г. Булгак, Н. В. Затолака, Е. В. Ковш // *Медицинские новости.* – 2016. – № 6 (261).
- Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study / D. J. Gottlieb, G. Yenokyan, A. B. Newman [et al.] // *Circulation.* – 2010. – No. 122 (4). – P. 352–360.
- Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease Cross-sectional Results of the Sleep Heart Health Study / E. Shahar [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 19–25.
- Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension / L. F. Drager, P. R. Genta, R. P. Pedrosa, F. B. Nerbass [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, No. 8. – P. 1135–1139.
- Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension / E. S. Muxfeldt, V. S. Margallo, G. M. Guimarães, G. F. Salles // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27, No. 8. – P. 1069–1078.
- Sforza E. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach / E. Sforza, F. Roche // *Hypoxia (Auckl).* – 2016. – No. 4. – P. 99–108.
- Zamarrón C. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome / C. Zamarrón, L. Valdés Cuadrado, R. Alvarez-Sala // *Pulm. Med.* – 2013. – P. 521087.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal.* – 2018. – No. 00. – P. 1–98.
- Bryan Williams. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / Bryan Williams // *Lancet.* – 2015. – No. 386 (10008). – P. 2059–2068.
- Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: The Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) / I. Czoriga, I. Riecsansky, J. Bodnar [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2003. – No. 17. – P. 257–263.
- Cruickshank J. M. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine / J. M. Cruickshank. – Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA, 2011. – Fig. 1–5.
- Characterization of beta1-selectivity, adrenoceptor-Gs-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium / C. Maack, S. Tyroller, P. Schnabel [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – No. 132. – P. 1817–1826.
- Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium / K. Brixius, A. Bundkirchen, B. Böck [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – No. 133. – P. 1330–1338.
- Dorow P., Bethge H., Tönnemann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris / P. Dorow, H. Bethge, U. Tönnemann // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1986. – No. 31. – P. 143–147.
- Chatterjee S. S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics / S. S. Chatterjee // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1986. – No. 8 (Suppl 11). – P. S74–S77.
- Григорьева Н. Ю. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева, Е. Г. Шарабрин, А. Н. Кузнецов // *РФК.* – 2010. – № 4.
- Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics / H. U. Janka, A. G. Ziegler, G. Disselhoff [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1986. – No. 8 (Suppl 11). – P. S96–S99.
- Self reported sexual dysfunction in men and women treated with bisoprolol, hydrochlorothiazide, enalapril, amlodipine, placebo or bisoprolol/hydrochlorothiazide / L. M. Prisant, M. R. Weir, W. H. Frishman [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 1999. – No. 1. – P. 22–26.
- Bisoprolol and hypertension: Effects on sexual functioning in men / C. P. M. Broekman, S. M. Haensel, L. L. M. van de Ven [et al.] // *J. Sex. Marital Ther.* – 1992. – No. 18 (4). – P. 325–331.

Резюме

Симпатична гіперактивація і синдром нічного апное

О. М. Барна

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Синдром нічного апное (синдром обструктивного апное сну) є причиною багатьох серцево-судинних захворювань і раптової кардіальної смерті, а також збільшує ризик несприятливих наслідків, зокрема гострих серцево-судинних подій (інсульту, інфаркту міокарда і раптової кардіальної смерті). Цей синдром також асоціюється з підвищеним ризиком виникнення серцевої недостатності. У клінічних дослідженнях доведено наявність міцного зв'язку синдрому нічного апное з рівнем поширеності та захворюваності на артеріальну гіпертензію, в тому числі резистентну.

Симпатична гіперактивація і активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи є спільними патогенетичними механізмами розвитку синдрому обструктивного апное сну і артеріальної гіпертензії. Тому найоптимальнішою стратегією антигіпертензивної терапії при поєднанні цих клінічних станів є призначення бета-блокаторів. Перевагу слід віддавати високоселективним β_1 -адреноблокаторам (бісопрололу) з високим профілем безпеки, продемонстрованим у клінічних дослідженнях.

Ключові слова: симпатична гіперактивація, синдром нічного апное, раптова кардіальна смерть, артеріальна гіпертензія, бета-блокатори, селективні β_1 -адреноблокатори, бісопролол

Summary

Sympathetic hyperactivation and sleep apnea syndrome

O. M. Barna

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Nocturnal sleep apnea syndrome (obstructive sleep apnea syndrome) is the cause of many cardiovascular diseases and sudden cardiac death, and also increases the risk of adverse outcomes, in particular acute cardiovascular events (stroke, myocardial infarction and sudden cardiac death). This syndrome is also associated with an increased risk of heart failure. In clinical studies, there is a strong connection between night apnea syndrome and the prevalence and incidence of arterial hypertension, including resistance.

Sympathetic hyperactivation and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system are common pathogenetic mechanisms for the development of obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension. Therefore, the best strategy for antihypertensive therapy in the combination of these clinical conditions is the appointment of beta-blockers. Preference should be given to highly selective β_1 -adrenergic blockers (bisoprolol) with a high safety profile demonstrated in clinical trials.

Key words: sympathetic hyperactivation, night apnea syndrome, sudden cardiac death, arterial hypertension, beta-blockers, highly selective β_1 -blockers, bisoprolol

UA-NP-CONC-PUB-022020-007