



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр
им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург

² Институт
эволюционной
физиологии
и биохимии
им. И.М. Сеченова,
Санкт-Петербург

Артериальная гипертензия и нарушения сна

Л.С. Коростовцева¹, М.В. Бочкарев¹, Ю.В. Свириев^{1,2}

Адрес для переписки: Людмила Сергеевна Коростовцева, korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

В статье представлены данные о связи нарушений сна и артериальной гипертензии. Основной акцент сделан на результатах клинических (когортных, кросс-секционных, проспективных) исследований, в которых оценивались наиболее часто встречающиеся нозологии: синдром обструктивного апноэ сна, инсомния, циркадианные нарушения, синдром периодических движений конечностей. Рассматриваются вопросы фармакотерапии сочетанных нарушений сна и артериальной гипертензии. Уделяется внимание возможным лекарственным взаимодействиям между антигипертензивными препаратами и средствами, применяющимися для коррекции расстройств сна.

Ключевые слова: сон, нарушения сна, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, инсомния, циркадианные нарушения, десинхроноз, синдром периодических движений конечностей

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим фактором риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин, что обуславливает важность коррекции факторов, способствующих ее возникновению. Ведется постоянный поиск состояний, устранив которые, можно предотвратить повышение артериального давления (АД) или уменьшить степень выраженности АГ [1]. В качестве таких потенциальных факторов интенсивно изучаются нарушения сна. Так, по результатам исследования MESA выявлено восемь кластеров показателей, которые регистрируются при полисомнографии и ассоциируются с подъемом АД: 1) индекс электроэнцефалографических (ЭЭГ) активаций;

- 2) эпизоды апноэ (центрального и обструктивного) и гипопноэ, ассоциированные с десатурацией на 4% или ЭЭГ-активациями;
- 3) те же показатели, но регистрируемые только во время фазы быстрого сна;
- 4) центральные апноэ;
- 5) доля времени сна с сатурацией менее 90%;
- 6) периодические движения нижних конечностей, ассоциированные с пробуждениями;
- 7) эффективность сна;
- 8) доля второй стадии сна от общего периода сна [2].

Подобный подход позволяет выделить пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и распределить их по фенотипам, которые могут встречаться при различных патологических состояниях, что

целесообразно учитывать при планировании профилактических мероприятий.

В настоящем обзоре акцент сделан на имеющихся сегодня данных о связи АГ и наиболее часто встречающихся нозологических форм нарушений сна: синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), инсомнии, синдрома периодических движений конечностей (СПДК), нарушений цикла сна – бодрствования.

Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна

Наиболее изучена ассоциация АГ и нарушений дыхания во время сна (в частности, СОАС) [1], что подтверждают данные о распространенности АГ у пациентов с СОАС. Так, повышение АД отмечается у 30–50% больных АГ, а при резистентной АГ этот показатель достигает 80% и более [3]. Согласно опубликованным в сентябре 2018 г. результатам проспективного корейского исследования, в котором под наблюдением на протяжении 14 лет находились 4954 человека в возрасте 40–69 лет, храп увеличивает риск развития АГ [4]. Однако обнаруженная связь оказалась специфичной только для мужчин в возрасте 40–45 лет, а 1,5-кратный повышенный риск развития АГ сохранялся и при учете других факторов риска (возраста, пола, индекса массы тела, наследственности по АГ, курения, недостаточной физической активности, употребления алко-



голя, нарушений липидного обмена и сахарного диабета). В то же время в исследовании применялась субъективная оценка жалоб на храп по опроснику, поэтому нельзя исключить влияние СОАС [4].

Для пациентов с СОАС наиболее характерны подъем диастолического АД, АД в ночное время (причем не только средних показателей, но и индексов нагрузки и времени), недостаточное снижение АД ночью, то есть формирование профиля non-dipper [5]. Зачастую у пациентов с СОАС суточное мониторирование АД обнаруживает маскированную ночную АГ, хотя нередки случаи и стойкого повышения АД на протяжении 24 часов. С учетом столь типичного для пациентов с СОАС изменения суточного профиля АД европейские и российские эксперты предлагают алгоритм обследования, предусматривающий проведение на первом этапе суточного мониторирования АД, более доступного в рутинной практике, а выполнение углубленного обследования только при выявлении профиля non-dipper [6].

В качестве основных патогенетических факторов повышения АД при СОАС рассматриваются интермиттирующие гипоксия, гипоксемия и гиперкапния. Они способствуют усилению окислительного стресса, воспалительного ответа, развитию эндотелиальной дисфункции, изменению активности свертывающей системы крови в сторону увеличения уровня прокоагулянтных компонентов. Большая роль отводится изменению вегетативной регуляции, которое характеризуется усилением активности симпатической нервной системы, ассоциированным и с активацией ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) [6]. Необходимо отметить повышение хеморефлекторной и снижение барорефлекторной чувствительности, вносящих дополнительный вклад в подъем уровня АД. В последние годы

обсуждается возможная роль перераспределения жидкости в организме при переходе в горизонтальное положение, что в большей степени выражено у лиц с заболеваниями, сопровождающимися задержкой жидкости (сердечная, почечная, печеночная недостаточность, резистентная АГ и др.) [7]. При этом в горизонтальном положении избыток жидкости аккумулируется в области шеи и верхних дыхательных путей, способствуя их обструкции.

Еще в 2000 г. F. Nieto и соавт. доказали прямую связь между степенью тяжести СОАС и вероятностью выявления АГ (чем больше индекс апноэ – гипопноэ и индекс десатурации, тем выше риск АГ) [8]. Данный факт нашел подтверждение в недавно опубликованном метаанализе: риск АГ значительно выше у лиц с более высокими показателями индекса апноэ – гипопноэ и возрастает на 17% при увеличении индекса апноэ – гипопноэ на каждые 10 эпизодов в час сна [9]. Более того, СОАС среднетяжелой степени признан одной из наиболее частых причин рефрактерности АГ к антигипертензивной терапии. При СОАС тяжелой степени риск резистентной АГ повышается в четыре раза независимо от других факторов риска [10]. В то же время ряд авторов не исключают и обратную связь. Об этом свидетельствуют результаты исследований, в которых большим резистентной АГ проводилась процедура денервации симпатических нервов почечных артерий. У пациентов с успешно выполненным вмешательством отмечено не только выраженное снижение АД, но и уменьшение степени тяжести СОАС [11, 12]. Авторы объясняют этот эффект несколькими возможными механизмами. Среди них уменьшение задержки жидкости, характерной для резистентной АГ, в результате ослабления активности симпатической и РААС и снижение непосредственно уровня АД, что приводит к изменению ба-

рорефлекторной и хеморефлекторной регуляции, в том числе играющей роль в контроле дыхания [12]. Косвенно эту гипотезу подтверждают результаты клинических исследований по применению у больных СОАС антигипертензивных препаратов, обладающих симпатолитической активностью, – блокаторов рецепторов к ангиотензину второго типа и агонистов имидазолиновых рецепторов. На фоне приема представителей этих классов препаратов наряду со снижением АД регистрировалось уменьшение выраженности дыхательных нарушений [13, 14].

Несмотря на большой объем накопленных данных, свидетельствующих о взаимосвязи АГ и СОАС, остается целый ряд вопросов. Можно было предположить, что устранение эпизодов обструкции верхних дыхательных путей должно приводить к нормализации АД. Однако результаты исследований, оценивающих антигипертензивный эффект патогенетически обусловленного режима неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СиПАП-терапия), оказались противоречивыми. S.B. Montesi и соавт., проведя метаанализ, объединивший 2303 пациентов из 32 исследований, установили, что антигипертензивный эффект СиПАП-терапии можно охарактеризовать как крайне умеренный. Так, средние показатели систолического АД снизились на 2,58 мм рт. ст. (95%-ный доверительный интервал (ДИ) от -3,57 до -1,59, $p < 0,001$), а диастолического АД – на 2,01 мм рт. ст. (95% ДИ от -2,84 до -1,18, $p < 0,001$). Несколько более выраженный эффект отмечен в отношении среднечасового систолического АД – снижение на 4,09 мм рт. ст. (95% ДИ от -6,24 до -1,94, $p < 0,001$) [15]. Эти данные нашли подтверждение и в метаанализе C. Favo и соавт. (2014) [16].

В проспективном исследовании ($n = 1889$) J. Marin и соавт.



(2012) установили, что СиПАП-терапия снижает риск развития новых случаев АГ (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,53–0,94) у лиц, приверженных к лечению, по сравнению с пациентами контрольной группы без нарушений дыхания во время сна (индекс апноэ – гипопноэ < 5 эпизодов в час сна) [17]. Данный эффект сохранялся независимо от изменений индекса массы тела, но в то же время отсутствовал у бессимптомных пациентов (без дневной сонливости) [17, 18].

Противоречия в результатах исследований, оценивающих антигипертензивный эффект СиПАП-терапии, могут быть объяснены целым рядом факторов, среди которых на первом месте стоит приверженность пациентов к терапии. В большинстве исследований наиболее выраженный эффект наблюдался у тех пациентов, которые использовали приборы не менее четырех-пяти часов за ночь. Эффективность, как правило, была выше у пациентов с более тяжелым СОАС, а также у больных с исходно более высокими показателями АД. Могут оказывать влияние и факторы, связанные непосредственно с режимом работы прибора (автоматическим или неавтоматическим), интенсивностью врачебного контроля, дизайном исследований (контролируемое, плацебоконтролируемое и др.).

При ведении пациентов с АГ и СОАС необходимо руководствоваться общими принципами и рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике АГ [1, 3, 6]. При этом у пациентов с СОАС могут применяться антигипертензивные препараты любых классов. Однако с учетом патогенеза целесообразно назначение препаратов, обладающих симпатолитическим действием (блокаторов РААС, высокоспецифичных агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов), а также препаратов, уменьшающих задержку жидкости в организме (диуретиков, прежде

всего антагонистов альдостерона и минералокортикоидных рецепторов). Больным АГ в сочетании с СОАС следует рекомендовать изменить образ жизни, прежде всего снизить массу тела и увеличить аэробные физические нагрузки, которые не только способствуют снижению АД, но и сопровождаются уменьшением выраженности нарушений дыхания во сне. Обоснованно использование других методов лечения СОАС.

Артериальная гипертензия и инсомния

Несмотря на субъективность диагноза инсомнии, основывающегося только на жалобах пациента, некоторые объективно измеряемые параметры могут косвенно свидетельствовать о нарушении сна. Так, в уже упоминавшемся исследовании MESA из восьми кластеров показателей, ассоциированных с повышением АД, по крайней мере три могут быть отнесены к инсомническому паттерну: индекс ЭЭГ-активаций, эффективность сна и доля второй стадии сна от общего периода сна [2], характеризующие фрагментацию сна и его качество.

Кросс-секционные исследования подтверждают связь между инсомнией и подъемом уровня АД, хотя их данные противоречивы [19, 20]. Так, в исследовании S.E. Montag и соавт. (n = 510) установлена корреляция между АГ и фрагментацией сна, оцениваемой по актиграфии, независимо от других факторов риска (отношение шансов (ОШ) 1,05, 95% ДИ 1,01–1,08). В то же время ассоциация АГ с продолжительностью и качеством сна не обнаружена [20]. Ряд авторов предполагают, что возможная связь инсомнии и АД опосредована другими факторами, такими как возраст, длительность инсомнии, особенность жалоб, длительность сна и др. Кроме того, противоречия могут быть обусловлены гетерогенностью пациентов с инсомнией, отличающихся по многим

соматическим, психологическим и физиологическим характеристикам.

Недавно опубликованный систематический обзор исследований, проведенный D. Jarrin и соавт. (2018), подтверждает высокий риск выявления и развития АГ при инсомнии [21]. По заключению авторов, это касается как инсомнии, установленной в соответствии с диагностическими критериями, так и отдельных инсомнических жалоб, однако большой вклад вносят другие сопутствующие социально-демографические и медицинские факторы (в частности, прием антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, жалобы на другие нарушения сна).

Проспективные исследования также свидетельствуют об ассоциации АГ и инсомнии. В метаанализе, включившем 11 проспективных исследований, оценивавших корреляцию инсомнии с новыми зарегистрированными случаями АГ у лиц без предшествующего подъема АД (n = 42 636), выявлена различная направленность связи в зависимости от жалоб на нарушения сна [22]. Так, сочетание всех жалоб (нарушения засыпания, поддержания сна и ранние пробуждения), по результатам метаанализа, приводило к увеличению риска возникновения АГ (ОШ 1,05, 95% ДИ 1,01–1,08, p = 0,004). В то же время при оценке отдельных жалоб в общей группе связь трудностей засыпания с развитием АГ оказалась незначимой (p = 0,09), и лишь в подгруппе лиц азиатской расы отмечена более выраженная корреляция ($\chi^2 = 11,00$, p < 0,001). Напротив, жалобы на ранние пробуждения и нарушения поддержания сна ассоциировались с повышением риска возникновения АГ в общем пуле исследований (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,07–1,20, p < 0,0001 и ОШ 1,20, 95% ДИ 1,06–1,36, p = 0,004 соответственно), который также был более выражен для лиц азиатской расы. В большинстве случаев



ассоциация по крайней мере частично была опосредована другими нарушениями сна и психологическими факторами. Кроме того, авторы указали на высокий риск АГ у лиц с короткой (но не удлинённой) продолжительностью сна, которая может сочетаться с инсомническими жалобами. Необходимо отметить, что только в трех из 11 проанализированных исследований применялись методы объективной оценки сна.

Среди механизмов, лежащих в основе связи между инсомнией и АГ, обсуждаются повышенная активность симпатической нервной системы (продемонстрировано в работах с депривацией и фрагментацией сна), РААС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также эндотелиальная дисфункция, нарушения циркадианного ритма, изменение чувствительности к инсулину.

С учетом высокой встречаемости инсомнических жалоб у пациентов с АГ, преимущественно старшей возрастной группы, нужно учитывать возможные эффекты и взаимодействие лекарственных препаратов, направленных на коррекцию как АГ, так и нарушений сна [23]. Например, прием бета-блокаторов, обладающих высокой липофильностью и способных проникать через гематоэнцефалический барьер, ассоциировался с риском возникновения инсомнических жалоб, особенно у пожилых людей. В то же время, судя по последним данным, высокоселективным бета-блокаторам этот эффект присущ в значительно меньшей мере [24], а для других антигипертензивных препаратов не описан.

Для большинства современных снотворных препаратов установлено дополнительное гипотензивное действие при инсомнии, которое может рассматриваться как побочный эффект, но у пациентов с АГ оказывается полезным. Такое действие, с одной стороны, обусловлено центральными механизмами,

с другой – опосредовано нормализацией психофизиологических характеристик (в частности, уменьшением тревоги) [25].

Широко обсуждается возможность назначения мелатонина пациентам с инсомнией. Установлено, что мелатонин не только обладает синергическим гипотензивным эффектом в комбинации с антигипертензивными препаратами, но и может самостоятельно нормализовать дневные показатели АД и суточный профиль АД [26]. Эти наблюдения объясняются антиоксидантным действием мелатонина, способствующим уменьшению окислительного стресса, улучшению реологических свойств крови, подавлению активации транскрипционного фактора NF-κB и снижению воспалительной инфильтрации почечной ткани в эксперименте [26, 27]. У пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета добавление мелатонина к сахароснижающей терапии метформином приводило к значимому улучшению эндотелиальной функции, нормализации АД (среднедневных, средненочных показателей систолического и диастолического АД и суточного профиля АД) и показателей обмена липидов [28–30]. Потенциальные механизмы этих эффектов изучались в экспериментальных работах. На крысиных моделях синтетический мелатонин демонстрировал вазодилатирующее (вероятно, NO-зависимое) и отрицательное хронотропное действие за счет связывания с мелатониновыми рецепторами гладкомышечных и эндотелиальных клеток, хотя не исключается и его прямое центральное действие [31, 32]. Требуются дальнейшие исследования для определения оптимальных схем дозирования, приема мелатонина у пациентов с АГ, выявления групп пациентов, у которых применение препарата может дать наибольший эффект в отношении снижения показателей АД. Вероятно, в будущем накоп-

ленные доказательства позволят включить мелатонин в рекомендации по ведению пациентов с сочетанием АГ и инсомнии. В настоящее время среди показаний к применению препаратов мелатонина, доступных в России, в частности препарата Меларитм (АО «ФП «Оболенское»), есть указание на возможность его использования в качестве снотворного средства (рекомендованная доза 3 мг за 30–40 минут перед сном).

Артериальная гипертензия и нарушения цикла сна – бодрствования

Нарушения циркадианного ритма сна – бодрствования объединяют группу гетерогенных заболеваний, возникающих при несоответствии желаемого времени сна циркадианному ритму возможности сна, приводящему к дневной сонливости или симптомам инсомнии (трудностям засыпания, поддержания сна или ранним утренним пробуждениям) [25]. В основе нарушений лежит несоответствие биологических, социальных и поведенческих факторов. К нарушениям циркадианного ритма сна – бодрствования относят:

- синдром задержки фазы сна – бодрствования (чаще встречается у подростков и молодых людей – до 16%);
- синдром опережения фазы сна – бодрствования (более распространен в старшей возрастной группе – до 1% лиц среднего и пожилого возраста);
- нерегулярный ритм сна – бодрствования (чаще возникает у лиц, мало подверженных воздействию факторов, навязывающих циркадианный ритм: света, физической и социальной активности);
- свободный ритм сна – бодрствования (чаще определяется у слепых);
- джет-лаг (наблюдается у лиц, часто меняющих часовые пояса).

Отдельно принято выделять циркадианные нарушения при сменной работе (чаще возника-



ют при утренних и ночных сменах, причем почти у 10% сменных рабочих развиваются нарушения сна в виде симптомов инсомнии и дневной сонливости) [25].

Большинству физиологических процессов в организме присуща циркадианная динамика. Изменение времени отхода ко сну, времени пробуждения и дневной активности влияет на многие параметры, такие как время начала секреции мелатонина и других биологических веществ, температура тела, АД. Например, изменение циркадианных ритмов способствует увеличению дневного АД, уменьшению степени снижения ночного АД, повышению вариабельности АД [25]. Учитывая, что уровень АД во время сна – наиболее важный предиктор смертности и сердечно-сосудистых событий [25], факторы, приводящие к его подъему, требуют своевременно выявления и устранения.

Согласно экспериментальным исследованиям, кратковременная десинхронизация биологических ритмов (инверсия ритма сна – бодрствования в течение трех дней) у здоровых добровольцев повышает среднесуточное систолическое АД на 3 мм рт. ст. и среднесуточное диастолическое АД на 1,5 мм рт. ст. преимущественно за счет подъема АД в период сна – на 5,6 и 1,9 мм рт. ст. для систолического и диастолического АД соответственно. Кроме того, инверсия сна – бодрствования снижает суточную экскрецию эпинефрина в моче на 7%, увеличивает уровень интерлейкина 6, С-реактивного белка, резистина и фактора некроза опухоли альфа на 3–29% [25]. В другой работе изменение суточного ритма на 28-часовой день в течение недели приводило к повышению среднего АД на 3 мм рт. ст. у здоровых добровольцев [33]. В то же время депривация ночного сна (уже в течение восьми ночей) в сочетании с десинхронизацией биологических ритмов у здоровых добровольцев не вызвала су-

щественного подъема АД, хотя сопровождалась значимой реакцией со стороны вегетативной нервной системы, подтверждаемой снижением вариабельности сердечного ритма в ночное время и повышением экскреции норадреналина с мочой [34].

Большая часть исследований по ассоциации нарушений циркадианного ритма сна – бодрствования и АГ проведена среди сменных рабочих, составляющих почти четверть трудоспособного населения. Установлено, что во время четырехдневной ночной смены у рабочих с АГ в первую ночь регистрируется суточный профиль АД non-dipper, который возвращается к норме при переходе на дневные смены [33].

Проспективное наблюдение когорты японских рабочих в течение 14 лет показало, что сменная работа увеличивает риск развития АГ на 23%, а тяжесть АГ прогрессирует независимо от индекса массы тела, курения и употребления алкоголя [33]. Сменная работа ассоциировалась с высоким риском АГ, ишемической болезни сердца и смертности от них [35]. Это стало следствием комплекса нарушений, связанных с десинхронизацией биологических ритмов, хронической депривацией сна, ассоциированной с усилением симпатической активности, а также расстройством пищевого поведения, более высокой частотой вредных привычек, влиянием освещения в ночные часы [36].

Несколько эпидемиологических исследований оценивали ассоциацию хронотипа и АГ. Так, по данным финского исследования FINRISK, у респондентов с вечерним хронотипом относительный риск встречаемости АГ был в 1,3 раза выше (95% ДИ 1,0–1,8, $p < 0,05$), чем у респондентов с утренним хронотипом [37]. Известно, что вечерний хронотип у подростков ассоциирован с более высокой распространенностью модифицируемых факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем

и низкая физическая активность [36], что может вносить дополнительный вклад в повышение риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Открытым остается вопрос, касающийся времени приема антигипертензивных препаратов. Принятые вечером антигипертензивные препараты проявляют более выраженный эффект и в большей степени способствуют нормализации суточного профиля АД [36]. Однако нет опубликованных исследований о связи времени приема препаратов при нарушениях ритма сна – бодрствования с гемодинамическими показателями и сердечно-сосудистыми исходами.

Как уже упоминалось ранее, мелатонин, будучи физиологическим модулятором циркадианных ритмов, оказывает гипотензивное действие в зависимости от времени суток. Это свойство в последние годы привлекает внимание ученых, поскольку открывает перспективы использования синтетических аналогов мелатонина в комплексной терапии пациентов с АГ и нарушениями сна, в частности с изменениями циркадианных ритмов. Физиологические эффекты синтетического (экзогенного) мелатонина зависят не только от назначаемой дозы препарата, но и от времени приема, а также формы лекарственного вещества (медленного или быстрого высвобождения) и длительности терапии, что, возможно, связано с его накопительным действием и включением дополнительных путей синхронизации биологических ритмов [38]. Кроме того, могут иметь значение пол, возраст и другие модифицируемые и немодифицируемые факторы. Косвенно о таком влиянии свидетельствуют результаты японского исследования, в котором в когорте пожилых пациентов выявлена обратная корреляция между ночной экскрецией мелатонина с мочой и снижением систолического АД ночью [39].



Интерес представляют и другие пути немедикаментозной модуляции циркадианных ритмов, в частности с помощью иных физиологических факторов – светотерапии с различными режимами освещения, изменения режима приема пищи, физической активности. Были проведены экспериментальные работы с применением различных модификаций протоколов constant routine. Они предполагают изменение циркадианного ритма за счет поддержания определенного, как правило, неизменно низкого уровня физической активности, контролируемого внешнего освещения, отсутствия сна и равномерного питания малыми порциями в течение всего периода исследования, отличного от 24 часов и обычно длящегося 26 часов. Было показано, что освещение способно повышать уровень АД, и этот эффект в большей степени выражен для систолического АД и чаще отмечается у женщин [38, 40]. В экспериментальных работах продемонстрировано, что добавление экзогенного мелатонина способно частично предотвращать негативные гемодинамические (подъем АД) эффекты постоянного освещения в ночное время [41].

Необходимо отметить, что эндогенная секреция мелатонина в эпифизе опосредована стимуляцией бета- и альфа-адренорецепторов и снижается при их блокаде [42]. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что бета-блокаторы могут подавлять секрецию мелатонина [23]. Предполагается, что полиморфизм генов адренорецепторов ассоциирован с количественными, качественными, временными изменениями синтеза мелатонина. Одним из последствий таких изменений является нарушение циркадианного ритма АД, резистентное к стандартной антигипертензивной терапии, что открывает перспективы для персонализированной тактики ведения таких пациентов и может стать основанием для использо-

вания экзогенного мелатонина или препаратов, регулирующих его выработку, в комплексном лечении резистентной АГ (по крайней мере некоторых ее форм). В то же время это позволяет предположить менее благоприятное влияние бета-адреноблокаторов (в частности, при их приеме в вечернее время перед сном), снижающих синтез мелатонина. Данные о воздействии других антигипертензивных препаратов на циркадианные ритмы в литературе не встречаются.

Артериальная гипертензия и синдром периодических движений конечностей

Все больше внимания уделяется взаимосвязи СПДК и АГ, чему способствует и частое сочетание этих состояний, особенно среди пациентов с индексом СПДК > 30 эпизодов в час [43]. Как и в случае нарушений дыхания во время сна, АД чаще повышается в ночное время, но может сохраняться и днем.

Уже более 20 лет назад J. Espinar-Sierra и соавт. указали на более частое выявление СПДК у пациентов с АГ, как правило, старшего возраста и имеющих более высокую степень АГ (13 и 36,4% у лиц с первой-второй и третьей степенью АГ соответственно, $p < 0,02$) [44]. Было высказано предположение о возможном влиянии СПДК на возникновение и течение АГ, что на текущий момент не нашло однозначного подтверждения в клинических исследованиях. Вместе с тем АГ может быть фактором, действующим на функционирование центральной нервной системы, и способствовать развитию двигательных нарушений. Однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

В то же время анализ показателей, регистрируемых в ходе полисомнографического исследования, демонстрирует, что почти каждое отдельно взятое движение нижних конечностей, составляющее последовательность СПДК, сопровождается ЭЭГ-активацией,

резким подъемом АД (в среднем на 10–20 мм рт. ст.) и увеличением частоты сердечных сокращений (в среднем на 10 уд/мин) [45]. Однако M. Manconi и соавт., опираясь на результаты исследований с фармакологической диссоциацией СПДК и ЭЭГ-активаций, отрицают прямую связь между этими феноменами, ставя, таким образом, под сомнение и влияние СПДК на повышение АД [46].

В упоминавшемся ранее крупномасштабном кросс-секционном исследовании MESA с участием 1740 человек, которым была выполнена полисомнография, из связанных с АГ показателей сна отдельно выделен кластер, включивший СПДК, ассоциированный с микропробуждениями [2]. Несмотря на то что в общей группе связь между индексом СПДК и АГ носила слабый характер и нивелировалась при учете других факторов риска, анализ в подгруппах, выделенных по расово-этнической принадлежности, подтвердил значимую ассоциацию среди афроамериканцев [47]. При этом увеличение индекса СПДК на 10 единиц сопровождалось повышением риска развития АГ на 21% (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,01–1,45, $p = 0,02$). Кроме того, при введении поправки на все значимые факторы (пол, возраст, индекс массы тела, принадлежность к расово-этнической группе, образование, уровень дохода, курение, употребление алкоголя, физическая активность, депрессия, индекс апноэ – гипопноэ, индекс пробуждений) в подгруппе афроамериканцев сохранялась связь между риском АГ и индексом пробуждений, ассоциированных с СПДК. Так, увеличение индекса пробуждений, ассоциированных с СПДК, на 1 единицу приводило к 20%-ному росту риска АГ (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,02–1,42, $p = 0,005$). Аналогичные данные получены и в отношении уровня систолического (но не диастолического) АД. Только в группе афроамериканцев установлена связь приводило к увеличению уровня АД



и индекса пробуждений, ассоциированных с СПДК. При выделении подгруппы тех участников, кто не принимал антигипертензивную терапию, обнаружено, что повышение индекса СПДК приводило к увеличению уровня систолического АД у афроамериканцев почти на 2,5 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), а повышение индекса пробуждений, ассоциированных с СПДК, – почти на 4 мм рт. ст. ($p = 0,0004$). В меньшей степени влияние СПДК было выражено в группе американцев китайского происхождения [47].

Однако при проспективном наблюдении мужской выборки ($n = 2911$) в исследовании *MtOS Sleep Study* не обнаружено связи между возникновением новых случаев АГ и СПДК [42].

Более убедительные данные получены в популяции детей школьного возраста, у которых СПДК (индекс СПДК ≥ 5 в час) ассоциировались с 4–6-кратным повышением риска ночной гипертензии. Даже без развития АГ частота СПДК и пробуждений, ассоциированных с СПДК, превышающая норму в 2,72 раза, сопровождалась значимым подъемом АД не только ночью (на 2,09 мм рт. ст. для диастолического АД), но и в дневные часы (на 8,04 мм рт. ст. для систолического АД и 5,28 мм рт. ст. для диастолического АД) [48].

Среди возможных механизмов, лежащих в основе взаимосвязи СПДК и АГ, обсуждаются изменение автономной регуляции (с усилением симпатической активности и/или снижением тонуса парасимпатической нервной системы) и дисфункция дофаминергической системы, которая может быть опосредована дефицитом железа. Косвенным аргументом в пользу этой гипотезы выступают данные эпидемиологических исследований, в которых употребление железосодержащих продуктов питания сопровождалось более низкими показателями АД [49]. В то же время нельзя исключить вклад других факторов, в частности

сопутствующих дыхательных нарушений, которые могут сопровождаться движениями нижних конечностей, сходными с картиной при СПДК, что не всегда учитывалось в ранних исследованиях [50, 51].

Данные о влиянии антигипертензивных препаратов на СПДК практически отсутствуют. С учетом характерной для лиц с СПДК автономной дисфункции (с преимущественным повышением активности симпатической нервной системы) требуются дальнейшие исследования по применению симпатолитических препаратов в этой группе больных. Единичные работы свидетельствуют об эффективности препаратов центрального действия. В частности, описаны успешные случаи использования клонидина при синдроме беспокойных ног [52]. Однако в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании отмечено улучшение субъективных симптомов, в то время как эффективность этого препарата в отношении СПДК не подтвердилась [53, 54]. В то же время работ по оценке селективных препаратов центрального действия (агонистов I-имидазолиновых рецепторов) в настоящее время в литературе не встречается. Интерес представляет также изучение влияния ингибиторов РААС и бета-блокаторов. Среди последних представляется наиболее обоснованным изучение липофильных препаратов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на центральную нервную систему, тем более что препараты этой группы успешно используются при других двигательных нарушениях. Отдельные экспериментальные работы свидетельствуют о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают изменения в функционировании дофаминергической системы на уровне полосатого тела [55], в частности за счет увеличения экспрессии

дофаминовых D_2 -рецепторов. У пациентов с болезнью Паркинсона, в патогенезе которой ведущую роль играет дегенерация нейронов в системе черной субстанции и полосатого тела, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента приводило к улучшению клинической картины [56]. Однако данных о преимуществе этой группы препаратов у пациентов с АГ и СПДК в настоящее время нет.

Важны и гемодинамические эффекты средств, используемых для лечения двигательных нарушений. Леводопа оказывает гипотензивный эффект как в экспериментальных условиях, так и в клинических исследованиях, что объясняется различными точками приложения активной субстанции:

- 1) вазодилатация в результате стимуляции периферических D_1 -дофаминовых рецепторов;
- 2) подавление симпатической активности за счет стимуляции пресинаптических дофаминовых D_2 -рецепторов [57];
- 3) действие на центральную нервную систему [58];
- 4) действие на РААС и снижение активности ренина плазмы.

Агонисты дофаминовых D_2 -рецепторов (прамипексол и ропинирол), по данным экспериментальных исследований, демонстрируют разнонаправленные эффекты в отношении АД. Так, в малых дозах, стимулируя пресинаптические дофаминовые D_2 -рецепторы, они оказывают гипотензивное действие, в то время как в высоких дозах вызывают противоположный эффект, приводя к повышению АД, что опосредовано стимуляцией постсинаптических альфа-2-рецепторов [59]. Кроме того, агонисты дофаминовых рецепторов могут влиять на водно-солевой обмен и в частности за счет усиления натрийуреза также способствовать снижению АД вплоть до ортостатической гипотензии [57, 59]. Однако у пациентов с сочетанием двигательных на-



рушений и АГ гипотензивный эффект агонистов дофаминовых рецепторов может оказаться полезным. Но необходимо учитывать возможное их взаимное и синергическое действие при одновременном назначении с антигипертензивными препаратами, особенно это важно для комбинации леводопы с диуретиками и антагонистами кальция. Наиболее безопасным можно считать сочетание агонистов дофаминовых рецепторов с блокаторами РААС и бета-адреноблокаторами [60]. Для структурных аналогов гамма-аминомасляной кислоты (габапентина и прегабалина) хотя и неоднозначно [61], но описано гипотензивное действие, благодаря чему они используются для премедикации при хирургических вмешательствах [61, 62].

Заключение

Значению нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых заболеваний уделяют все больше

внимания в медицинском сообществе. Этому способствует накопленный опыт крупномасштабных эпидемиологических, кросс-секционных и проспективных исследований. В то же время уровень доказательности данных сильно варьируется в зависимости от конкретных нозологических форм как сердечно-сосудистых заболеваний, так и нарушений сна. В настоящее время можно считать доказанной связь нарушений дыхания во время сна с развитием АГ, о чем свидетельствует и опубликованный пересмотр рекомендаций экспертов Европейского общества кардиологов 2018 г. [1]. В них СОАС, наряду с ожирением, гиподинамией, гипертрофией левого желудочка и другими состояниями, включен в перечень факторов, модифицирующих уровень сердечно-сосудистого риска. Эксперты Американской кардиологической ассоциации в числе факторов, способствующих развитию резистентной

АГ, приводят не только СОАС, но и низкое качество сна, которое ассоциируется с частыми эпизодами резкого подъема АД, обусловленного усилением симпатической активности [3].

Значимый аспект ведения пациентов с АГ с сочетанием нарушений сна – выбор медикаментозной терапии. Следует учитывать как возможное синергическое действие антигипертензивных препаратов и средств, направленных на коррекцию нарушений сна, так и вероятность развития нежелательных явлений, во-первых, в отношении изменения структуры и качества сна, а во-вторых, в отношении гемодинамических эффектов.

Таким образом, при определении тактики ведения лиц с нарушениями сна и повышением АД представляется важным взаимодействием специалистов в области кардиологии и сомнологии. *

Публикация поддержана компанией АО «Фармпроект» «Оболenskое».

Литература

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.
2. Dean D.A., Wang R., Jacobs D.R. et al. A systematic assessment of the association of polysomnographic indices with blood pressure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Sleep. 2015. Vol. 38. № 4. P. 587–596.
3. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association // Hypertension. 2018. Vol. 72. № 5. P. e53–e90.
4. Lee S.K., Choi K., Chang Y.H. et al. Increased risk for new-onset hypertension in midlife male snorers: the 14-year follow-up study // J. Sleep Res. 2018. ID e12757.
5. Звартай Н.Э., Свиричев Ю.В., Ротарь О.П. и др. Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна // Артериальная гипертензия. 2005. Т. 11. № 4. С. 239–244.
6. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea // J. Hypertension. 2012. Vol. 30. № 4. P. 633–646.
7. White L.H., Bradley T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea // J. Physiol. 2013. Vol. 591. № 5. P. 1179–1193.
8. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study for the Sleep Heart Health Study // JAMA. 2000. Vol. 283. № 14. P. 1829–1836.
9. Xia W., Huang Y., Peng B. et al. Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis // Sleep Med. 2018. Vol. 47. P. 11–18.
10. Walia H.K., Li H., Rueschman M. et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use // J. Clin. Sleep Med. 2014. Vol. 10. № 8. P. 835–843.
11. Jaén-Aguila F., Vargas-Hitos J.A., Mediavilla-García J.D. Implications of renal denervation therapy in patients with sleep apnea // Int. J. Hypertens. 2015. Vol. 2015. ID 408574.
12. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea // Hypertension. 2011. Vol. 58. № 4. P. 559–565.
13. Свиричев Ю.В., Киталаева К.Т., Коростовцева Л.С. и др. Лечение артериальной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне – рилменидин про-



- тив бисопролола // Артериальная гипертензия. 2007. Т. 13. № 4. С. 280–286.
14. Свиряев Ю.В., Звартау Н.Э., Коростовцева Л.С. и др. Преимущества применения антагонистов рецепторов 1-го типа ангиотензина II у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19. № 2. С. 156–163.
 15. Montesi S.B., Edwards B.A., Malhotra A., Bakker J.P. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Clin. Sleep Med. 2012. Vol. 8. № 5. P. 587–596.
 16. Fava C., Dorigoni S., Dalle Vedove F. et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: a systematic review and meta-analysis // Chest. 2014. Vol. 145. № 4. P. 762–771.
 17. Marin J.M., Agusti A., Villar I. et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension // JAMA. 2012. Vol. 307. № 20. P. 2169–2176.
 18. Barbé F., Durán-Cantolla J., Sánchez-de-la-Torre M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial // JAMA. 2012. Vol. 307. № 20. P. 2161–2168.
 19. Vozoris N.T. Insomnia symptom frequency and hypertension risk: a population-based study // J. Clin. Psychiatry. 2014. Vol. 75. № 6. P. 616–623.
 20. Montag S.E., Knutson K.L., Zee P.C. et al. Association of sleep characteristics with cardiovascular and metabolic risk factors in a population sample: the Chicago Area Sleep Study // Sleep Health. 2017. Vol. 3. № 2. P. 107–112.
 21. Jarrin D.C., Alvaro P.K., Bouchard M.A. et al. Insomnia and hypertension: a systematic review // Sleep Med. Rev. 2018. Vol. 41. P. 3–38.
 22. Meng L., Zheng Y., Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies // Hypertens. Res. 2013. Vol. 36. № 11. P. 985–995.
 23. Scheer F.A., Morris C.J., Garcia J.I. et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial // Sleep. 2012. Vol. 35. № 10. P. 1395–1402.
 24. Chang C.H., Yang Y.H., Lin S.J. et al. Risk of insomnia attributable to β -blockers in elderly patients with newly diagnosed hypertension // Drug Metab. Pharmacokinet. 2013. Vol. 28. № 1. P. 53–58.
 25. Дзержинская Н.А., Сыропятов О.Г., Селюк М.Н. и др. Применение Сомнола® как адьювантного средства в лечении инсомнии при артериальной гипертензии // Медицинские новости. 2009. № 5. С. 55–58.
 26. Kario K. Are melatonin and its receptor agonist specific antihypertensive modulators of resistant hypertension caused by disrupted circadian rhythm? // J. Am. Soc. Hypertens. 2011. Vol. 5. № 5. P. 354–358.
 27. Nava M., Quiroz Y., Vaziri N. et al. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2003. Vol. 284. № 3. P. F447–F454.
 28. Недогода С.В., Смирнова В.О., Барыкина И.Н. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна // Артериальная гипертензия. 2017. Т. 23. № 2. P. 150–159.
 29. Możdżan M., Możdżan M., Chałubiński M. et al. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension // Arch. Med. Sci. 2014. Vol. 10. № 4. P. 669–675.
 30. Raygan F., Ostadmohammadi V., Bahmani F. et al. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clin. Nutr. 2017. [Epub. ahead of print].
 31. Беляков В.И., Кучин С.С., Чернышов В.Н., Антипов Е.В. Сравнительное влияние мелатонина и агомелатина на параметры кровообращения // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017. № 6. С. 213–218.
 32. Klimentova J., Cebova M., Barta A. et al. Effect of melatonin on blood pressure and nitric oxide generation in rats with metabolic syndrome // Physiol. Res. 2016. Vol. 65. Suppl. 3. P. 373–380.
 33. Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment // Proc. Natl. Acad. Sci. 2009. Vol. 106. № 11. P. 4453–4458.
 34. Grimaldi D., Carter J.R., Van Cauter E., Leproult R. Adverse impact of sleep restriction and circadian misalignment on autonomic function in healthy young adults // Hypertension. 2016. Vol. 68. № 1. P. 243–250.
 35. Suwazono Y., Dochi M., Sakata K. et al. Shift work is a risk factor for increased blood pressure in Japanese men: a 14-year historical cohort study // Hypertension. 2008. Vol. 52. № 3. P. 581–586.
 36. Merikanto I., Lahti T., Puolijoki H. et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes // Chronobiol. Int. 2011. Vol. 30. № 4. P. 470–477.
 37. Esquirol Y., Perret B., Ruidavets J. et al. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade // Arch. Cardiovasc. Dis. 2011. Vol. 104. № 12. P. 636–638.
 38. Губин Д.Г., Вайнерт Д., Соловьева С.В., Дуров А.М. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления // Медицинский алфавит. 2018. № 3. С. 20–23.
 39. Obayashi K., Saeki K., Tone N., Kurumatani N. Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort // Hypertens. Res. 2014. Vol. 37. № 10. P. 908–913.
 40. Gubin D.G., Weinert D., Rybina S.V. et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms // Chronobiol. Int. 2017. Vol. 34. № 5. P. 632–649.