

Ацетазоламид – препарат для медикаментозной коррекции синдрома апноэ-гипопноэ сна у детей и взрослых

О.В. Быкова¹, Л.М. Кузенкова¹, О.И. Маслова¹, А.Н. Бойко²

¹ ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

² кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ, Москва, Россия

Резюме

Синдром апноэ-гипопноэ сна является жизнеугрожающим расстройством сна как у детей, так и у взрослых. Распространенность синдрома апноэ-гипопноэ сна как во взрослой, так и в педиатрической популяции, может оцениваться только приблизительно, так как далеко не все пациенты, страдающие этой патологией, могут привести адекватные жалобы, способствующие диагностированию заболевания. Например, только синдром обструктивного апноэ сна, по данным английских эпидемиологов, встречается среди взрослого населения с частотой, сопоставимой с распространенностью бронхиальной астмы. Поскольку метаболический ацидоз, вызываемый ингибитором карбоангидразы ацетазоламидом, стимулирует вентиляцию лёгких, было выдвинуто предположение, что применение этого препарата будет эффективным при нарушениях дыхания во время сна. Особенно широко распространено применение ацетазоламида для медикаментозной коррекции синдрома апноэ-гипопноэ сна центрального генеза как у взрослых, так и у детей. При использовании ацетазоламида для длительной терапии дыхательных нарушений у взрослых пациентов, основной проблемой является возможное развитие толерантности к ингибитору карбоангидразы при непрерывном продолжительном применении препарата. В педиатрической практике, напротив, синдром апноэ-гипопноэ сна, как правило, является транзиторной проблемой раннего детского возраста, и не требует длительной лекарственной терапии, что обуславливает особенно высокие перспективы эффективного и безопасного применения ацетазоламида для коррекции дыхательных расстройств сна именно в этой категории пациентов.

Ключевые слова: апноэ, гипопноэ, нарушения сна, ацетазоламид.

Acetazolamide in the treatment of sleep apnea in adults and children

O.V. Bikova, L.M. Kusenkova, O.I. Maslova, A.N. Boyko

Resume

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is life-threatening condition in adults and children. Prevalence of OSA in adult and pediatric population is not well-established as not all patients have clear clinical picture. In Britain prevalence of OSA syndrome is comparable to asthma disease. Acetazolamide can cause metabolic acidosis, which can stimulate pulmonary ventilation and proposed to be effective in treatment of sleep breathing disturbances. Acetazolamide is widely used to therapeutic treatment of central OSA in adults and children. In adults administration of this drug can have problems of tolerance if administrated chronically. Alternatively, in children, OSA is usually transitory condition is early childhood what allow to treat it with acetazolamide effectively.

Key words: sleep apnea, acetazolamide.

Согласно международной классификации расстройств сна (М. Самюэльс, 1997), в основные нарушения сна включен «синдром сонных апноэ», при котором во время сна у человека наблюдаются довольно продолжительные периоды, когда он перестает дышать, так называемые апноэ.

Впервые клинические проявления синдрома апноэ во сне у пациентов с избыточной массой тела и дневной сонливостью, были описаны в 1919 году Osier, а в 1956 году, Burwell и соавторами названы Пиквикским синдромом [6]. В 1962 году J. Seve-riinghaus и R. Mitchell описали синдром проклятия Ундины — редко встреча-

ющуюся форму центрального сонного апноэ — тяжелое поражение проводящих путей мозга, характеризующееся утратой автоматического и сохранностью произвольного контроля вентиляции, что вызывает апноэ при засыпании.

В 1967 году R. Jung и W. Kuhlo [16, 17] выделили из Пиквикского синдрома самостоятельный симптомокомплекс, основным проявлением которого являлись регулярные эпизоды асфиксии — ночные апноэ. Патогенетически сонное апноэ связывали с избыточным весом, с патологией сердечной-сосудистой и дыхательной систем, с нарушениями сна [9, 13, 11, 12]. В 1968 году

А. Rechtschaffen и А. Kales впервые провели ночную полисомнографию, и было установлено, что состояния апноэ сопровождаются выраженной гипоксией, гиперкапнией и изменениями электрической активности мозга, которые приводят к частым пробуждениям [22].

В 1988 году для характеристики подгруппы больных с признаками апноэ, у которых наблюдались эпизоды частичного ограничения воздушного потока, был предложен термин «синдром гипопноэ во время сна» [10]. Поскольку физиологические эффекты этих состояний сходны, для их характеристики был предложен термин «синдром апноэ-гипопноэ сна».

Согласно современному определению, апноэ — это полная остановка регистрируемого носорогового потока дыхания длительностью не менее 10 секунд, которая обусловлена спадением дыхательных путей на уровне глотки при сохраняющихся дыхательных усилиях (обструктивный тип) или отсутствием дыхательных усилий (центральный тип). Таким образом, выделяют три типа апноэ: центральное, обструктивное и смешанное сонное апноэ.

Центральное апноэ можно определить, как недостаточность воздушного потока вследствие временного отсутствия импульса из центральной нервной системы для активации дыхательного усилия, оно встречается у лиц с нарушениями центральных механизмов регуляции дыхания, ассоциируется с глубоким, нередко анатомическим повреждением ЦНС и ее проводящих путей.

Синдром обструктивного апноэ — это потенциально угрожающее жизни пациента состояние, характеризующееся развитием остановок дыхания длительностью более 10 секунд с частотой развития более 15 эпизодов в час. При обструктивном (или периферическом) апноэ наблюдается перекрытие потока воздуха на уровне верхних дыхательных путей, вследствие чего выдыхаемый воздух, несмотря на экскурсию грудной клетки и живота, не достигает легких.

Понятие смешанного апноэ включает в себя признаки обоих вышеуказанных типов. Наиболее распространено, по данным большинства лабораторий, исследующих сон, обструктивное сонное апноэ, хотя в повседневной практике преобладает смешанное. В классификации сонного апноэ, помимо деления на центральную, обструктивную и смешанную формы, относящиеся, скорее, к патогенезу синдрома, существует деление на клинические (нозологические) формы.

- Ночной храп с эпизодами сонного апноэ.
- Пиквикский синдром.
- Внезапное апноэ грудных детей (синдром внезапной смерти младенца, смерть в колыбели).
- Центральная альвеолярная гиповентиляция и дизритмия.
- Синдром проклятия Ундины.

В свою очередь, гипопноэ — это респираторный эпизод, характеризующийся частичным снижением носорогового воздушного потока, уменьшением его амплитуды более чем на 50% в сочетании с падением насыщения крови кислородом на 3-4%, длительностью не менее 10 секунд. Гипопноэ также может быть обструктивного и центрального типов.

До настоящего времени нет четко определенных критериев диагностики синдрома сонного апноэ. Исходно

его определение основывалось исключительно на учете количества респираторных событий (апноэ и гипопноэ) за 1 час времени сна (индекс апноэ-гипопноэ).

Принято выделять три степени тяжести течения синдрома апноэ-гипопноэ сна:

- нетяжелое течение (от 5 до 20 приступов);
- течение средней тяжести (от 20 до 40 приступов);
- тяжелое течение (более 40 приступов).

Кроме того, на степень тяжести синдрома апноэ-гипопноэ сна влияют выраженность и продолжительность снижения насыщения крови кислородом, а также продолжительность самих приступов и степень нарушений структуры сна.

Дополнительными критериями оценки тяжести синдрома апноэ-гипопноэ сна могут служить показатели снижения насыщения крови кислородом (десатурация) на фоне эпизодов апноэ/гипопноэ, степень деструктурирования ночного сна, сердечно-сосудистые осложнения, связанные с нарушениями дыхания (ишемия миокарда, нарушения ритма и проводимости, артериальная гипертензия) [2].

Распространенность синдрома апноэ-гипопноэ сна как во взрослой, так и в педиатрической популяции, может оцениваться только приблизительно, так как далеко не все пациенты, страдающие этой патологией, могут привести адекватные жалобы, способствующие диагностированию заболевания. Например, только синдром обструктивного апноэ сна, по данным английских эпидемиологов, встречается среди взрослого населения с частотой 2 – 4% у женщин и 4 – 6% у мужчин, что сопоставимо с распространенностью бронхиальной астмы, которая в средневозрастной группе достигает 4,5% [23, 18, 4, 28].

Тема медикаментозной коррекции синдрома апноэ-гипопноэ сна активно обсуждается в литературе с момента описания Пиквикского синдрома [21]. Поскольку метаболический ацидоз, вызываемый ингибитором карбоангидразы ацетазоламидом, стимулирует вентиляцию легких, было выдвинуто предположение, что применение этого препарата будет эффективным при нарушениях дыхания во время сна [14]. На сегодняшний день опубликованы немалочисленные данные о перспективах длительного лечения ацетазоламидом, как стимулятором дыхательной функции у взрослых пациентов без патологии легких, страдающих от синдрома апноэ во сне.

Особенно широко применяют ацетазоламид для медикаментозной коррекции синдрома апноэ-гипопноэ сна центрального генеза [27, 20, 5]. В исследовании, включавшем 14 больных с центральным апноэ во время сна, было показано, что даже однократный прием небольших доз ацетазоламида (по 250 мг за 1 ч до отхода ко сну) приводит к снижению индекса центрального апноэ с $25,5/\text{час} \pm 6,8$ до $13,8/\text{час} \pm 5,2$; продолжение терапии в течение 1 месяца в той же дозе сопровождалось дальнейшим снижением индекса центрального апноэ до $6,6/\text{час} \pm 2,9$ [7]. Отмечена эффективность применения ацетазоламида для уменьшения частоты желудочковой экстрасистолы, возникающей на фоне эпизодов центрального апноэ [8]. Для определения терапевтической эффективности ацетазоламида для коррекции центрального апноэ сна у взрослых, ассоциированного с сердечной

недостаточностью, было проведено двойное слепое проспективное исследование, в которое были включены двенадцать взрослых пациентов мужского пола со стабильной систолической стенокардией, с исходной полисомнограммой, показавшей более 15 эпизодов апноэ и гипопноэ в час. Пациенты были рандомизированы в соответствии двойным слепым перекрестным протоколом, предусматривающим проспективное наблюдение больных в течение 6-ти ночей терапии (ацетазоламид или плацебо за 1 час до отхода ко сну) и последующих двух недель после ее отмены. Наблюдение включало в себя проведение полисомнографии, функциональной оценки состояния легких, исследование газового состава артериальной крови, оценку фракции изгнания левого желудочка и анализ «дневника сна». Анализ полученных данных продемонстрировал достоверное снижение частоты эпизодов апноэ сна, улучшение качества ночного сна и снижение дневной утомляемости и сонливости на фоне лечения ацетазоламидом по сравнению с плацебо [1].

Считается, что терапией выбора тяжелого и умеренного обструктивного апноэ сна у взрослых является применение маски, создающей пролонгированное положительное давление в верхних дыхательных путях, однако, во-первых, не все пациенты хорошо переносят этот метод коррекции дыхания, и, во-вторых, его эффективность при мягких формах обструкции не доказана. При данной патологии у взрослых ацетазоламид также доказал свою эффективность [25]. В небольшом исследовании, включавшем 9 больных с обструктивным апноэ во сне, была показана возможность увеличения гиперкапнической, но не гипоксической стимуляции [26]. На основании результатов этой работы было высказано предположение о том, что применение ацетазоламида оказывает положительное действие при тяжелых случаях обструктивного апноэ за счет улучшения центрального контроля и стабилизирующего влияния на контроль вентиляции. В то же время некоторые работы свидетельствуют о возможном усилении обструктивного компонента апноэ на фоне применения ацетазоламида при смешанном типе синдрома апноэ-гипопноэ сна, при уменьшении его центрального компонента [24].

Под термином «детское апноэ во сне» подразумевают апноэ центрального или обструктивного характера, наблюдаемое у детей во сне. В клинической практике у «детского апноэ во сне» выделяют четыре варианта:

- апноэ у недоношенных детей
 - очевидный жизнеугрожающий эпизод или внезапное апноэ грудных детей
 - апноэ раннего детского возраста
 - синдром обструктивного апноэ во сне.
- Также у детей патологическими считаются:
- часто возникающие физиологические апноэ;
 - сочетание апноэ (физиологических и патологических) с периодическим дыханием (3 и более эпизодов остановки дыхания длительностью 3 и более секунд, чередующиеся с периодами нормального дыхания, длительностью 20 и менее секунд);
 - сочетание апноэ с поверхностным дыханием (гиповентиляция, сочетающаяся с брадикардией); апноэ с учащенным дыханием (гипервентиляцией);

• апноэ с длительным периодическим дыханием (более 12-15% времени сна у недоношенных и более 2-3% у доношенных).

Недоношенных детей, особенно родившихся до 37 недели гестации, характеризует выраженная незрелость дыхательной системы. У 50 – 70% новорожденных, появившихся на свет на 31 неделе гестации, отмечаются эпизоды апноэ во сне. Возникновение апноэ у новорожденных также как и развитие жизнеугрожающих эпизодов также обусловлено пониженной чувствительностью к углекислому газу, однако, эпизоды апноэ у детей раннего возраста могут провоцироваться резким запрокидыванием головы, рвотой, болевыми раздражителями. Возникновению апноэ у новорожденных с несовершенными механизмами регуляции центральной нервной системы может способствовать также перегревание при нарушении нормального теплового режима. Причем, у младенцев развивается, как правило, смешанный синдром сонного апноэ. В его возникновении участвуют как центральный, так и обструктивный механизмы.

Внезапное апноэ грудных детей занимает значительное место в структуре смертности детей в возрасте до года. Хотя новорожденные физиологически имеют небольшие паузы в дыхании, настоящее апноэ представляет серьезную угрозу для жизни.

Если перерывы в дыхании продолжаются 10-20 секунд и более, развивается асфиксия - удушье. Ребенок бледнеет, кожа становится синюшной, наблюдается брадикардия - перебои в сердечном ритме. Дети с апноэ требуют особенно бдительного наблюдения. Родители должны освоить приемы искусственной стимуляции дыхания новорожденных с помощью квалифицированного медперсонала. Во время апноэ необходимо очистить дыхательные пути от слизи путем ее отсасывания и проводить искусственную вентиляцию легких.

Периодическое центральное апноэ сна у младенцев является одним из физиологических дыхательных паттернов, характерных для этого возраста. Тем не менее, высокая частота эпизодов апноэ во сне, приводящих к небольшим нарушениям оксигенации, может приводить к легочной гипертензии, гипертрофии правых отделов сердца и являться одной из причин внезапной младенческой смерти.

Учитывая позитивные результаты, полученные при применении низких доз ацетазоламида для коррекции нарушений дыхания во сне у взрослых, эта терапевтическая методика была применена и полностью себя оправдала у детей. Были обследованы 12 младенцев в возрасте от 40 до 44 недель с синдромом центрального апноэ сна, во всех случаях индекс центрального апноэ сна превышал 40/час от всей продолжительности сна (апноэ > или = 3 сек). Общая продолжительность эпизодов падения сатурации кислорода ниже 90% составляла более 3 мин/час от всей продолжительности сна. Все пациенты получали ацетазоламид в дозе 7 мг/кг/сутки per os в 3 приема, в течение 11 недель. Регистрация полисомнографии начиналась за 10 часов до приема первой дозы и заканчивалась спустя 10 часов после приема третьей дозы препарата. Повторные полисомнографии проводились через 6 недель от начала терапии и через 1 неделю после прекращения лечения. Сравнительный анализ респираторных паттернов сна до и после лечения

показал достоверное снижение среднего показателя индекса центрального апноэ с 74/час (от 42 до 152/час) до 13/час (от 6 до 49/час) и среднего показателя общей продолжительности эпизодов падения сатурации более чем на 90% с 3.6 мин/час (от 3.1 до 9.2 мин/час) до 0.07 мин/час (от 0 до 0.5 мин/час). Базальная сатурация увеличилась с 95 (92-97%) до начала терапии до 98% (96-99%) через неделю после отмены лечения. Побочных реакций на фоне приема ацетазоламида зарегистрировано не было [19].

Считается, что ацетазоламид лучше переносится именно в раннем детском возрасте, однако, назначение ацетазоламида у новорожденных первых дней жизни не оправдано, в связи с неактивностью карбоангидразы в течение первой недели после рождения [3]. При использовании ацетазоламида для длительной терапии дыхательных нарушений у взрослых пациентов, основной проблемой является возможное развитие толерантности к ингибитору карбоангидразы при непрерывном продолжительном применении препарата. В педиатрической практике, напротив, синдром апноэ-гипопноэ сна, как правило, является транзиторной проблемой раннего детского возраста, и не требует длительной лекарственной терапии, что обуславливает особенно высокие перспективы эффективного и безопасного применения ацетазоламида для коррекции дыхательных расстройств сна именно в этой категории пациентов.

Литература

1. Бабак С.Л. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна. РМЖ, Том 6 № 4, 1998
2. Вейн А.М. Медицина сна. // Тер. арх. – 1991. – Т.4. – С.143–56.
3. Пурин В.Р., Жукова Т.П. Врожденная гидроцефалия - М., Медицина, 1974 - 214 С.
4. Berry DT, Webb WB, Block AJ, Switzer DA. Sleep-disordered breathing and its comcomitants in a subclinical population. *Sleep* 1986;9:478–83.
5. Burgess K.R. Central sleep apnoea and heart failure (part II). *Respirology* 1998;3(1):1–11.
6. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation and pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811–8.
7. DeBacker W.A., Verbraecken J., Willemen M., et al. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(1):87–91.
8. Findley L.J., Blackburn M.R., Goldberger A.L., Mandell A.J. Apneas and oscillation of cardiac ectopy in Cheyne –Stokes breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(5):937–939.
9. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 1965;2:167–86.
10. Gould G., Whyte K.F., Rhind G.B. The sleep hypopnea syndrome//*Am. Rev. Respir. Dis.* 1988. – Vol. 137. – P. 895-898.
11. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993;104:781–7.
12. Guilleminault C, Stoohs R, Duncan S. Snoring: daytime sleepiness in regular heavy snorers. *Chest* 1991;99:40–8.
13. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976;27:465–84.
14. Hudgel D.W., Thanakitcharu S. Pharmacologic Treatment of Sleep –disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):691–699.
15. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 15;173(2):234-7. Epub 2005 Oct 20.
16. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Progr Brain Res* 1967;18:141–59.
17. Kuhlo W. Sleep attacks with apnoe. The Abnormalities of Sleep. *Men Proc 15th Eur Meet Electroencephalogr Bologna* 1967;205–7.
18. Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population. *Sleep* 1983;6:312–8.
19. Philippi H, Bieber I, Reitter B. Acetazolamide treatment for infantile central sleep apnea. *J Child Neurol*. 2001 Aug;16(8):600-3.
20. Quaranta A.J., D'Alonzo G.E., Krachman S.L., Cheyne –Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1997;111:467–473.
21. Rapoport DM. Treatment of sleep apnea syndrome. *Mt Sinai J Med* 1994;61:123–30.
22. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California at Los Angeles. 1968.
23. Scharf SM, Garshick E, Brown R. Screening for subclinical sleep-disordered breathing. *Sleep* 1990;13:344–53.
24. Sharp J.T., Druz W.S., D'Sousa V., et al. Effect of metabolic acidosis upon sleep apnea. *Chest* 1985;87(5):619–624.
25. Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003002.
26. Tojima H., Kunitomo F., Kimura H., et al. Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1988;43(2):113–119.
27. Wisskirchen T., Teschler H. Central sleep apnea syndrome and Cheyne –Stokes respiration. *Ther Umsch* 2000;57(7):458–462.
28. Yong T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–5.