

Глава 75.2

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Одной из частых форм нарушения дыхания во сне является СОАС [1]; по данным Российского общества сомнологов, он является одним из самых распространенных расстройств, связанных со сном [1]. При этом СОАС часто сопутствует сердечно-сосудистым заболеваниям, являясь одним из признанных факторов риска развития таких заболеваний, как АГ, нарушения ритма сердца, инсульт [2]. Наличие СОАС ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска, более тяжелым течением сердечно-сосудистых заболеваний, увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. В свою очередь, общеизвестно, что сердечно-сосудистые заболевания широко распространены как в Российской Федерации, так и в других странах, а их наличие ассоциировано с высокой смертностью и большими экономическими затратами [3].

СОАС – нарушение дыхания во сне, характеризующееся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или существенного уменьшения дыхательного потока при сохранении дыхательных усилий в результате обструкции верхних дыхательных путей, что обычно вызывает снижение насыщения крови кислородом и фрагментацию сна, сопровождается храпом и избыточной дневной сонливостью [1]. Согласно утвержденным в 2017 г. Российским обществом сомнологов клиническим рекомендациям по диагностике и лечению СОАС у взрослых, обструктивное апноэ – это дыхательная пауза во время сна, характеризующаяся отсутствием или значительным, более чем на 90% от исходного, уменьшением носоротового воздушного потока длительностью 10 секунд и более на фоне сохраняющихся дыхательных усилий [1]. Обструктивное апноэ завершается реакцией активации – микропробуждением головного мозга. Смешанное апноэ, начинающееся как центральное, с исчезновения как носоротового воздушного потока, так и дыхательных усилий, но в дальнейшем характеризующееся возобновлением дыхательных усилий, исходя из существующих на сегодняшний день представлений о физиологии нарушений дыхания во время сна следует приравнивать по клиническому значению к обструктивному [1]. Также в клинических рекомендациях подчеркивается, что часть эпизодов апноэ, которые не сопровождаются визуально различимыми при записи полисомнографии или респираторной полиграфии дыхательными движениями грудной клетки и брюшной стенки и поэтому классифицируемые как центральные, в некоторых случаях также могут носить обструктивный характер [1].

Диагностика. При подозрении на СОАС рекомендуется проведение полисомнографии или использование таких портативных систем как респираторная полиграфия [1, 4]. Диагностика СОАС проводится по следующим критериям [1]:

А. Присутствует хотя бы один симптом из перечисленных:

1. Неосвежающий сон, дневная сонливость, чувство усталости и разбитости в течение дня или бессонница.
2. Пробуждения с ощущением задержки дыхания, нехватки воздуха или удушья.
3. Постоянный храп и/или остановки дыхания во время сна со слов окружающих.

При полисомнографии или респираторной полиграфии выявляются:

- Б. Пять и более любых обструктивных респираторных событий за час сна (при полисомнографии) или за час исследования (при респираторной полиграфии) в сочетании с критериями пункта А, или
- В. Пятнадцать и более любых обструктивных респираторных событий за час сна (при полисомнографии) или за час исследования (при респираторной полиграфии) независимо от наличия критериев пункта А.

Степень тяжести нарушения дыхания принято рассчитывать по ИАГ. ИАГ – это среднее суммарное количество апноэ и гипопноэ за час сна при полисомнографии или за час исследования при респираторной полиграфии [1]. В зависимости от количества эпизодов апноэ и гипопноэ выделяют 3 степени тяжести нарушения дыхания во сне [1]: легкая степень (ИАГ – 5–14), умеренная степень (ИАГ – 15–30), тяжелая степень (ИАГ – 30 и более).

Среди отечественных работ, посвященных изучению вопроса распространенности СОАС, показательное исследование, проведенное Р.В. Бузуновым и соавт. [5], которые обследовали 5224 первичных пациентов, находившихся на санаторном лечении: количество выявленных больных, страдающих СОАС, составило 7,9%, большая часть – с умеренной и тяжелой формой СОАС. С увеличением возраста отмечена тенденция к росту распространенности СОАС: хотя СОАС может возникать в любом возрасте, его частота встречаемости выше у людей старше 60 лет [5, 7]. Так, рост частоты встречаемости СОАС с увеличением возраста был отчетливо прослежен среди мужчин в одном из крупных исследований, в котором приняли участие 1520 человек в возрасте от 30 до 70 лет [8]. Было показано, что в возрастной категории от 30 до 49 лет СОАС был выявлен в 10% случаев у мужчин и в 3% случаев у женщин, тогда как у людей в возрасте от 50 до 70 лет частота СОАС у мужчин и женщин составляла 17% и 9% соответственно [8].

Для больных пожилого и старческого возраста характерна полиморбидность и, как следствие, полипрагмазия [9]. Так, по данным американских исследователей 37,1% мужчин и 36% женщин в возрасте от 75 до 85 лет принимают одновременно не менее 5 рецептурных препаратов. Кроме того, среди пациентов этой возрастной группы, принимавших по крайней мере одно ЛС по рецепту, 47,3% использовали также безрецептурное(-ые) ЛС, а 54,2% применяли БАДы [9, 10]. В этой связи возникает вопрос о влиянии различных ЛС на СОАС, который в данный момент изучен недостаточно. Кроме того, известно, что эффективным методом лечения СОАС является неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия), которая признана первой линией лечения [1, 5, 7]. Используемые для лечения сопутствующих заболеваний препараты, теоретически, могут снижать эффективность лечения СОАС. В свете вышеизложенного в настоящей главе рассматривается влияние различных ЛС на СОАС.

Согласно имеющимся в настоящее время литературным данным, в зависимости от влияния на СОАС, ЛС условно можно разделить на три группы [11, 12]: ЛС, негативно влияющие на СОАС, ЛС, не влияющие на СОАС и ЛС, положительно влияющие на СОАС. Также можно выделить еще одну, дополнительную группу ЛС, влияние которых на СОАС в настоящее время окончательно не установлено и требует дальнейшего изучения.

КЛАССЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НЕГАТИВНО ВЛИЯЮЩИЕ НА СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Классы ЛС, которые негативно влияют на СОАС, перечислены в таблице 75.2.1, к ним относятся бензодиазепины, опиоидные ЛС, миорелаксанты, а также андрогены, однако, данные исследований в отношении некоторых из них, все-таки противоречивы [11–37].

Таблица 75.2.1

Лекарственные средства, негативно влияющие на синдром обструктивного апноэ сна [11–37]

Группа ЛС/ЛС	Механизм(-ы)	Последствия	Уровень доказательности
Бензодиазепины			
Нитразепам	Центральное апноэ, угнетение ЦНС; миорелаксирующий эффект, что может приводить к снижению мышечного тонуса и повышению резистентности верхних дыхательных путей	Нет изменений в индексе апноэ или минимальном SaO ₂	А
Темазепам		Нет изменений в RDI	В
		Нет изменений в ИАГ или показателя минимального SaO ₂	А
Триазолам		Незначительное увеличение ИАГ/уменьшение показателя минимального SaO ₂	А
Флуразепам		Увеличение ИАГ, но незначительное; уменьшение минимального SaO ₂	А
Миорелаксанты			
Баклофен	Смешанное апноэ; центральный механизм действия: снижение тонуса скелетной мускулатуры	Нет изменений в RDI	В
		Тяжелое центральное апноэ сна с ИАГ 81,6/ч после введения баклофена, исчезновение центрального апноэ после отмены препарата и повторное возникновение после возобновления приема баклофена	С

Продолжение табл. 75.2.1

Группа ЛС/ЛС	Механизм(-ы)	Последствия	Уровень доказательности
Опиоидные ЛС			
Метадон	Смешанное апноэ; способствуют релаксации языка и мышц верхних дыхательных путей, что может вызывать обструкцию и усугублять СОАС	Применение метадона в высоких дозах ассоциировано с более тяжелым апноэ сна	В
Морфин		6 случаев кардиореспираторных осложнений (3 смертельных случая, 1 случай остановки сердечной деятельности и 2 эпизода тяжелого угнетения дыхания)	В
		Более высокий порог прироста углекислого газа и увеличение времени сна с $\text{SaO}_2 < 90\%$	В
Ремифентанил		Увеличение количества эпизодов центрального апноэ; уменьшение показателя минимальной SaO_2	А
Фентанил		3 случая внезапных остановок дыхания во сне	С
Андрогены			
Тестостерон	Обструктивное апноэ, увеличение степени спадания тканей верхних дыхательных путей	Увеличение ИАГ на $>50\%$ и увеличение продолжительности гипоксемии	А
		Увеличение ИАГ	В
		Увеличение времени сна с $\text{SaO}_2 < 90\%$ к 6–7 нед. приема	А
Флутамид		Нет изменений в RDI или в способности к ответу организана гипоксию и гиперкапнию (ответ хеморецепторов дыхания)	В

Окончание табл. 75.2.1

Группа ЛС/ЛС	Механизм(-ы)	Последствия	Уровень доказательности
Глюкокортикостероиды			
Преднизолон	Не известен	Увеличение ИАГ	В
<p><i>Примечания:</i> ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, ИМТ – индекс массы тела, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), ЦНС – центральная нервная система, SaO₂ – насыщение артериальной крови кислородом, RDI – Respiratory disturbance index (индекс дыхательных расстройств).</p> <p>Уровень доказательности [38]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные одного или нескольких нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о клиническом(-их) случае(-ях) или серии клинических случаев.</p>			

Одной из самых значимых работ, посвященных данному вопросу, является Кокрейновский обзор (2017 г.) [29], где рассматривается влияние различных седативных и снотворных ЛС на дыхание во время сна. В обзор были включены 5 исследований (70 пациентов), получавших **бензодиазепины**, при этом имелась группа плацебо. Среди бензодиазепинов исследовались эффекты на СОАС следующих ЛС: *флуразепам, броти-золам, темазепам, нитразепам и триазолам*. Данные препараты не оказывали статистически значимого влияния на СОАС, при этом получены данные о значительном снижении сатурации кислорода при приеме флуразепама и триазолама [29]. В другом исследовании с участием 12 пациентов с СОАС тяжелой степени, в котором изучалось влияние на дыхание во время сна триазолама в дозе 0,25 мг по сравнению с плацебо, было отмечено незначительное увеличение ИАГ [16]. В исследовании, в котором участвовали 12 пациентов с умеренной степенью тяжести СОАС, прием флуразепама в дозировке 30 мг также приводил к увеличению ИАГ [12]. Негативное влияние препаратов бензодиазепинового ряда на симптомы СОАС связывают с их миорелаксирующим эффектом, что может приводить к снижению мышечного тонуса и повышению резистентности верхних дыхательных путей [29, 30].

Известно, что **опиаты и опиоидные ЛС** также негативно влияют на дыхание. Опиоидные ЛС в определенной степени ассоциированы с развитием смешанного апноэ во сне [11]. При этом имеется тенденция к увеличению эпизодов центрального апноэ и уменьшению эпизодов обструктивного апноэ во сне при долговременном лечении данными ЛС [31]. Опиоиды способствуют релаксации языка и мышц верхних дыхательных путей, что может вызывать обструкцию и усугублять СОАС [11]. Также опиоиды способствуют снижению частоты дыхания и уменьшению ответа хеморецепторов дыхания на гипоксию, что приводит к нарушению восстановления нормального парциального давления газов артериальной крови при возникновении апноэ во сне [32–34]. По данным литературы 75–85% пациентов, которые получают лечение опиоидными ЛС, страдают апноэ сна по крайней мере умеренной степени тяжести и в зависимости от дозы препарата имеют тенденцию к ухудшению дыхания во сне в 36–41% случаев [11]. В Кокрейновском обзоре [29] проводился анализ исследования с применением *ремифентанила*, который не влиял на ИАГ, но увеличивал количество эпизодов центрального апноэ. Также в данном исследо-

вании отмечалось статистически значимое снижение минимальной сатурации кислорода в крови [24,29]. Имеются данные, что пациенты, страдающие ХОБЛ и получающие в качестве лечения хронического болевого синдрома *морфин* или *фентанил*, имеют повышенный риск угнетения дыхания во сне [11,35]. В систематическом обзоре, который включал 5 исследований с участием 121 пациента, применявших морфин, были зафиксированы 6 кардиореспираторных осложнений, среди которых 3 случая смерти, 2 эпизода тяжелого угнетения дыхания и 1 случай остановки сердечной деятельности [11, 21].

Патогенетический механизм формирования нарушений дыхания во сне при приеме *миорелаксантов* связан с их центральным механизмом действия, т.е. посредством снижения тонуса скелетной мускулатуры. Имеются данные о склонности к возникновению смешанного апноэ при использовании *баклофена* [11, 17]. Описан случай развития тяжелого апноэ сна центрального генеза с ИАГ 81,6/ч после введения баклофена с редукцией нарушений дыхания во сне после отмены препарата, а также его повторное возникновение после возобновления приема [11, 18].

Среди препаратов, которые могут ухудшать СОАС, также выделяют *тестостерон*. В исследовании, в котором участвовали 17 мужчин, принимавших тестостерон и не имевших до этого момента нарушений дыхания во сне в анамнезе, было зафиксировано увеличение ИАГ на более чем 50% и увеличение продолжительности гипоксемии [25].

Одним из важных факторов риска СОАС является ожирение [1, 7], соответственно препараты, увеличивающие массу тела (например, антипсихотики, некоторые антидепрессанты), могут косвенно посредством данного механизма усугублять СОАС, и лечащим врачом подобный риск должен учитываться, особенно у пациентов с уже имеющимися в анамнезе расстройствами дыхания во сне. Проблема ЛИ увеличения массы тела подробно рассматривается в главе 44 (том V) настоящей монографии, а ЛС, применение которых ассоциировано с увеличением массы тела, суммированы, соответственно, в таблице 44.1 [39].

КЛАССЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, КОТОРЫЕ НЕ ОКАЗЫВАЮТ ВЛИЯНИЯ НА СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Классы ЛС и их отдельные представители, влияние которых на СОАС было изучено в соответствующих исследованиях и, согласно результатам этих исследований, установлено, что они не оказывают влияния на дыхание во сне, включают [11, 12, 37, 40]:

- антигипертензивные ЛС (*атенолол, валсартан, клонидин, лозартан, метопролол, мибефрадил*);
- агонисты никотиновых рецепторов (*никотин*);
- аналептики (*алмитрин*);
- анестетики (*десфлуран, пропофол, пропофол + изофлуран*);
- агонисты мелатониновых рецепторов (*рамелтеон* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ));
- противорвотные средства (*ондансетрон*).

КЛАССЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ВОЗМОЖНЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВЛИЯНИЕМ НА СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Особый интерес представляют ЛС, которые не только не ухудшают симптомы СОАС, но и потенциально могут улучшать состояние пациентов с нарушением дыхания во сне, они суммированы в таблице 75.2.2 [11, 12, 41–79].

Таблица 75.2.2

Классы лекарственных средств с возможным положительным эффектом на синдром обструктивного апноэ сна [11, 12, 41–79]

Группа ЛС/ЛС	Механизм(-ы)	Последствия	Уровень доказательности
Противовоспалительные ЛС			
Будезонид	Противовоспалительный эффект	Снижение ИАГ	A
Мометазон		Положительное влияние на все исследуемые параметры (ИАГ, Эпвортская шкала сонливости (Epworth Sleepiness Scale), SaO ₂ , индекс десатурации кислорода)	A
Монтелукаст		Снижение ИАГ	A
Флутиказон		Снижение ИАГ	A
Диуретики			
Ацетазоламид	Уменьшение избытка жидкости, собирающейся в нижних конечностях перераспределяющейся рoстрально к шее во время нахождения в положении лежа в течение ночи, что может увеличивать резистентность верхних дыхательных путей	Снижение ИАГ в фазу медленного сна	B
		Снижение ИАГ и тенденция к снижению индекса десатурации кислорода	B
		У 8 из 9 пациентов отмечалось снижение ИАГ и общая продолжительность апноэ	C
		Уменьшение гипервентиляции, следующей за пробуждением	B
		Снижение ИАГ на 50%	B
Спиронолактон		Снижение ИАГ	B
Фуросемид + спиронолактон		Снижение ИАГ	B
Агонисты β2-адренорецепторов и другие бронходилататоры			
Аминофиллин	Бронходилатация	Нет изменений в ИАГ	A
Теофиллин		Снижение ИАГ или отсутствие изменения ИАГ	A/B
		Снижение ИАГ, уменьшение количества эпизодов центральных апноэ и продолжительности сни-	A

Продолжение табл. 75.2.2

Группа ЛС/ЛС	Механизм(-ы)	Последствия	Уровень доказательности
		жения насыщения артериальной крови оксигемоглобином	
Салметерол		Отсутствуют изменения ИАГ	A
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы			
Донепезил	Не известен	Снижение ИАГ и увеличение SaO ₂	A
		Отсутствует влияние на ИАГ	A
Физостигмин		Снижение ИАГ и увеличение SaO ₂	A
Противопаркинсонические средства			
Бенсеразид + леводопа	Не известен; предполагается вклад нормализации мышечного тонуса	Снижение ИАГ	C
Дофаминергические средства		Снижение ИАГ	B
Каберголин		Снижение ИАГ	C
Эстрогены и прогестероны; их аналоги и антагонисты			
Гидроксипрогестерон	Не известен	Снижение риска возникновения и частоты апноэ сна	A
		Без изменений показателей дыхания во время сна	A
		Максимальная продолжительность апноэ была меньше во вторую ночь	A
		Снижение количества обструктивных апноэ сна у 4 пациентов, при этом прекращении терапии приводило у этих пациентов к увеличению эпизодов обструктивных апноэ	C

Окончание табл. 75.2.2

Группа ЛС/ЛС	Механизм(-ы)	Последствия	Уровень доказательности
Эстрадиол	Не известен	Снижение ИАГ при монотерапии эстрадиолом	В
Другие ЛС			
Противоотечные препараты для интраназального применения	Снижение отека тканей верхних дыхательных путей	Нет изменений в ИАГ/снижение ИАГ	В/А
Местные лубриканты для мягких тканей	Уменьшение натяжения поверхности верхних дыхательных путей	Снижение ИАГ	А
<p><i>Примечания:</i> ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), SaO₂ – насыщение артериальной крови кислородом.</p> <p>Уровень доказательности [38]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные одного или нескольких нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о клиническом(-их) случае(-ях) или серии клинических случаев.</p>			

Учитывая, что СОАС, является серьезным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и ухудшает качества ночного сна, можно ожидать, что выбор препарата с подобным эффектом помимо основного своего действия будет положительно отражаться на общем состоянии больного и дополнительно приводить к улучшению симптомов заболевания, по поводу которого он назначался [12]. Подобную пользу можно получить при использовании, например, противовоспалительных препаратов. Так, имеются литературные данные, что **антилейкотриеновые препараты** и **назальные ГКС** обладают положительным эффектом на ИАГ по сравнению с преднизолом и антагонистами ФНО- α [11]. При этом назальные ГКС могут оказывать *большой эффект* при назначении при рините, храпе и СОАС [11]. Учитывая важную роль лейкотриенов в развитие заболеваний дыхательной системы у детей, было показано улучшение ИАГ при применении **монтелукаста** [41], **будезонида** [44], **флутиказона** [42, 43], **мометазона** [47] у детей [41–44, 47]. Прием флутиказона приводил к улучшению ИАГ и у взрослых пациентов [43].

Имеются данные, что такие **диуретики** как **фуросемид** [49], **спиронолактон** [50], **ацетазоламид** [51, 52] также способствуют улучшению дыхания во сне. При этом на фоне приема спиронолактона, который применяли у пациентов с умеренной и тяжелой степенью СОАС, отмечено уменьшение показателей ИАГ почти на 50% [50]. Патофизиологический механизм подобного действия диуретиков связывают с уменьшением отека глотки, который нарастает в силу физиологических причин в положении лежа за счет перераспределения жидкости из нижних конечностей в область шеи при переходе из вертикаль-

ного положения в горизонтальное и приводит к сужению просвета верхних дыхательных путей [77].

Среди **бронходилататоров** в большинстве исследований лучший эффект на дыхание во сне оказывал *теофиллин*, при этом *сальметерол* и *аминофиллин* не оказывали статистически значимого влияния на ИАГ [11, 55–62].

В научной литературе имеются данные об улучшении показателей ночного дыхания при применении препаратов из группы **ингибиторов ацетилхолинэстеразы**. Так, на фоне терапии *донепезилом* у 23 пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера с легкой или умеренной степенью тяжести деменции и СОАС, обнаружено снижение ИАГ и повышение показателей сатурации кислорода в крови [64]. *Физостигмин* также снижал ИАГ и повышал показатели сатурации кислорода в крови [63].

Также известно, что расстройства дыхания во сне распространены среди пациентов с болезнью Паркинсона, что может быть связано с увеличением резистентности верхних дыхательных путей из-за ригидности, формирующейся при данном заболевании, поэтому **противопаркинсонические препараты**, нормализуя мышечный тонус, соответственно могут снижать ИАГ [67]. Описан клинический случай снижения ИАГ при лечении *бензеразидом* + *леводопой* и *каберголином* [68].

Имеются данные, что **женские половые гормоны** уменьшают распространенность нарушения дыхания во сне у женщин по сравнению с мужчинами, но после менопаузального периода частота расстройств дыхания во сне растет [79]. Заместительная терапия *идроксипрогестероном* приводила к некоторому улучшению показателей ИАГ у женщин с СОАС в постменопаузальном периоде [74, 77].

Как упоминалось выше, ожирение является одним из ключевых факторов, ведущих к СОАС. Соответственно, **ЛС, снижающие массу тела**, могут также улучшать состояние больного с СОАС [11, 12]. К классам препаратов, которые могут позитивно влиять на СОАС опосредованно, через снижение веса, относят **противоэпилептические средства** (например, зонисамид, топирамат) и **тиреоидные гормоны** (например, тироксин) [11, 12].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯНИЕ КОТОРЫХ НА СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА ТРЕБУЕТ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ

Также в литературе представлены группы ЛС, влияние которых на СОАС неоднозначно и требует дальнейших исследований. К таким классам препаратов следует отнести **снотворные средства** (*золпидем*, *эзопиклон*), **ингибиторы АПФ** (*цилазаприл*, *эналаприл*), **антагонисты опиоидных рецепторов** (*наллоксон*, *налтрексон*), **антидепрессанты** (*миртазаин*, *пароксетин*, *протриптилин*, *тразадон*, *флуоксетин*), **ИПП** (*лансопразол*, *омепразол*, *эзомеразол*), **ингибиторы ФНО- α** (*адалимумаб*, *инфликсимаб*, *этанерцепт*), **антагонисты глутаматных рецепторов** (*сабелузол* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ)), **препараты для лечения акромегалии** (аналоги соматостатина, *бромокриптин*, *октреотид*), **препараты для лечения нарколепсии** (*натрия оксибутират*) [11, 12].

Примером противоречивых данных по влиянию на СОАС могут служить различные **снотворные средства** из так называемой **Z-группы**. Так, было показано, что применение *эзопиклона* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) приводит к уменьшению ИАГ и увеличивает порог пробуждения [80], а *золпидем* не влиял на ИАГ и снижал показатель минимального SaO_2 [13]. Результаты исследований о влиянии *наллоксона* на СОАС противоречивы [81–83]: приводятся данные об отсутствии какого-либо влияния на ИАГ, продолжительность апноэ и гипопноэ, насыщение кислородом

дом крови [81], о его положительном влиянии на СОАС в виде снижения индекса десатурации [82], и, наконец, об отрицательном влиянии на общее время сна, непрерывность сна и I стадию фазы медленного сна [83]. У часто использующегося в клинической практике **ингибитора АПФ эналаприла** в единичном исследовании выявлено отрицательное влияние в виде увеличения ИАГ [84], в то время как применение **цилазаприла** давало обратный эффект в виде снижения ИАГ и индекса десатурации кислорода (*англ.*: oxygen desaturation index, ODI) во время фазы медленного сна [85].

Противоречивые результаты также получены в исследованиях с **антидепрессантами**. Примером может служить неоднозначное действие на дыхание во сне **пароксетина**, при приеме которого отмечался положительный эффект в виде снижения ИАГ во время фазы медленного сна и отсутствие такового в фазу сна с быстрыми движениями глаз [86, 87]. Среди препаратов из группы **ингибиторы ФНО- α этанерцепт** оказывал положительное влияние на ИАГ [88], а **инфликсимаб**, наоборот, ухудшал данный показатель (ИАГ) [89].

По данным метаанализа [90], включившего 6 исследований (в общей сложности, 91 пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью), в которых исследовалось влияние ИПП (**омепразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол**) на СОАС, не было выявлено какого-либо значимого влияния данного класса ЛС на показатели апноэ и гипопноэ. Поэтому авторами данной работы рекомендуется использование этих препаратов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сопутствующим СОАС [90]. При этом имеются данные других исследований, в которых обнаружено отрицательное влияние на ИАГ омепразола [91, 92], эзомепразола [93] и **лансопразола** [94].

КРАТКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Исходя из имеющихся в настоящее время данных научной литературы можно сформулировать следующие практические рекомендации для врачей [12]:

1. При наличии у пациента СОАС для лечения сопутствующих заболеваний следует, по возможности, отдавать предпочтение ЛС, оказывающие положительное или, по крайней мере, нейтральное влияние на СОАС.
2. При наличии у пациента СОАС для лечения сопутствующих заболеваний следует, по возможности, отказаться от назначения ЛС, негативно влияющих на СОАС или с сомнительным влиянием на СОАС (противоречивые данные научной литературы).
3. В случае необходимости назначения пациенту для лечения имеющихся у него заболеваний ЛС, оказывающих негативное влияние на СОАС или с сомнительным влиянием на СОАС (противоречивые данные научной литературы) проинформировать пациента о наличии / возможном наличии у данного ЛС такой НР и о возможном появлении / возобновлении / ухудшении симптомов СОАС. Пациент должен быть также проинструктирован о том, что в случае появления / возобновления / ухудшения симптомов СОАС, он должен немедленно связаться со своим лечащим врачом для решения вопроса о возможном изменении схемы фармакотерапии.
4. В случае появления / возобновления / усугубления у пациента клинических симптомов СОАС следует иметь ввиду ЛИ характер данных изменений. Для выявления потенциального препарата-индуктора следует тщательно собрать фармакологический анамнез пациента по специальной схеме (детально описана в главе 3, том I настоящей монографии [95]) [38, 95, 96] и попытаться определить причинно-следственную связь между приемом потенциального препарата-индуктора и появлением / возобновлением / усугублением у пациента клинических симптомов СОАС, с этой целью можно воспользоваться шкалой Наранжо (подробно представлена в главе 3, том I настоящей монографии) [95, 97].

5. В случае подозрения / верификации ЛИ генеза возникновения / возобновления / усугубления клинических симптомов СОАС, потенциальный препарат-индуктор должен быть, по возможности, отменен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС). Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна взрослых. 2018. <http://rossleep.ru/metodicheskie-rekomendatsii/diagnostika-i-lechenie-sindroma-obstruktivnogo-apnoe-sna-u-vzroslyih-proekt/> (дата обращения: 17.12.2022).
2. Lévy P. Obstructive sleep apnoea syndrome / P. Lévy, M. Kohler, W.T. McNicholas [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2015;1(1):1–21.
3. Шальнова С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012;(5):6–11.
4. Qaseem A. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem, P. Dallas, D.K. Owens [et al.] // Ann Intern Med. – 2014;161(3):210–20.
5. Бузунов Р.В. Итоги внедрения программы скрининговой диагностики синдрома обструктивного апноэ сна с применением компьютерных пульсоксиметров в медицинских учреждениях Управления делами Президента Российской Федерации / Р.В. Бузунов, И.В. Лерейда, З.Р. Альбеева [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015;(1):11–4.
6. Balachandran J.S. In the clinic: obstructive sleep apnea / J.S. Balachandran, S.R. Patel [et al.] // Ann Intern Med. – 2014;161(9):ITC1–ITC15.
7. Semelka M. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults / M. Semelka, J. Wilson, R. Floyd [et al.] // Am Fam Physician. – 2016;94(5):355–60.
8. Peppard P.E. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults / P.E. Peppard, T. Young, J.H. Barnett [et al.] // Am J Epidemiol. – 2013;177(9):1006–14.
9. Maher R.L. Clinical consequences of polypharmacy in elderly / R.L. Maher, J. Hanlon, E.R. Hajjar [et al.] // Expert Opin Drug Saf. – 2014;13(1):57–65.
10. Qato D.M. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States / D.M. Qato, G.C. Alexander, R.M. Conti [et al.] // JAMA. – 2008;300(24):2867–78.
11. Jullian-Desayes I. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea / I. Jullian-Desayes, B. Revol, E. Chareyre [et al.] // Br J Clin Pharmacol. – 2017;83(4):688–708.
12. Остроумова О.Д. Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна / О.Д. Остроумова, Р.И. Исаев, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020;120(9–2):46–54.
13. Cirignotta F. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome / F. Cirignotta, S. Mondini, M. Zucconi [et al.] // Pharmacol Biochem Behav. – 1988; 29(4):807–9.
14. Höjjer U. Nitrazepam in patients with sleep apnoea: a double-blind placebo-controlled study / U. Höjjer, J. Hedner, H. Ejnell [et al.] // Eur Respir J. – 1994;7(11):2011–5.
15. Camacho M.E. The effect of temazepam on respiration in elderly insomniacs with mild sleep apnea / M.E. Camacho, C.M. Morin // Sleep. – 1995;18(8):644–5.
16. Wang D. Phenotyping interindividual variability in obstructive sleep apnoea response to temazepam using ventilator chemoreflexes during wakefulness / D. Wang, N.S. Marshall, J. Duffin [et al.] // J Sleep Res. – 2011;20(4): 526–32.
17. Berry R.B. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea / R.B. Berry, K. Kouchi, J. Bower [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 1995;151(2):450–4.
18. Finnimore A.J. The effects of the GABA agonist, baclofen, on sleep and breathing / A.J. Finnimore, M. Roebuck, D. Sajkov [et al.] // Eur Respir J. – 1995;8(2):230–4.
19. Perogamvros L. Baclofen-associated onset of central sleep apnea in alcohol use disorder: a case report / L. Perogamvros, J.L. Pépin, G. Thorens [et al.] // Respir Int Rev Thorac Dis. – 2015;90(6):507–11.

20. *Ayas N.T.* Predictors of loud snoring in persons with spinal cord injury / N.T. Ayas, L.J. Epstein, S.L. Lieberman // *J Spinal Cord Med.* – 2001;24(1):30–4.
21. *Ostermeier A.M.* Three sudden postoperative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea / A.M. Ostermeier, M.F. Roizen, M. Hautkappe [et al.] // *Anesth Analg.* – 1997;85(2):452–60.
22. *Orlov D.* Cardiorespiratory complications of neuraxial opioids in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review / D. Orlov, S. Ankichetty, F. Chung [et al.] // *J Clin Anesth.* – 2013;25(7):591–9.
23. *Wang D.* The effects of a single mild dose of morphine on chemoreflexes and breathing in obstructive sleep apnea / D. Wang, A.A. Somogyi, B.J. Yee [at al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2013;185(3):526–32.
24. *Webster L.R.* Sleep-disordered breathing and chronic opioid therapy / L.R. Webster, Y. Choi, H. Desai [et al.] // *Pain Med.* – 2008;9(4):425–32.
25. *Bernards C.M.* Respiratory and sleep effects of remifentanyl in volunteers with moderate obstructive sleep apnea / C.M. Bernards, S.L. Knowlton, D.F. Schmidt [at al.] // *Anesthesiology.* – 2009;110(1):41–9.
26. *Liu P.Y.* The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men / P.Y. Liu, B. Yee, S.M. Wishart [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003;88(8):3605–13.
27. *Schneider B.K.* Influence of testosterone on breathing during sleep / B.K. Schneider, C.K. Pickett, C.W. Zwillich [et al.] // *J Appl Physiol Bethesda Md.* (1985). – 1986;61(2):618–23.
28. *Killick R.* The effects of testosterone on ventilatory responses in men with obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled trial / R. Killick, D. Wang, C.M. Hoyos [et al.] // *J Sleep Res.* – 2013; 22(3):331–6.
29. *Stewart D.A.* Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea / D.A. Stewart, R.R. Grunstein, M. Berthon-Jones [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1992;146(6):1389–93.
30. *Mason M.* Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea / M. Mason, C.J. Cates, I. Smith [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015;(7):Art. No CD011090.
31. *Leiter J.C.* The effect of diazepam on genioglossal muscle activity in normal human subjects / J.C. Leiter, S.L. Knuth, R.C. Krol [et al.] // *American Review of Respiratory Disease.* – 1985;132(2):216–9.
32. *Farney R.J.* Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy / R.J. Farney, J.M. Walker, T.V. Cloward [et al.] // *Chest.* – 2003;123(2): 632–9.
33. *Lalley P.M.* Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration / P.M. Lalley // *Respiratory Physiology and Neurobiology.* – 2008;164(1–2):160–7.
34. *Robinson R.W.* Effects of oral narcotics on sleep-disordered breathing in healthy adults / R.W. Robinson, C.W. Zwillich, E.O. Bixler [et al.] // *Chest.* – 1987;91(2):197–203.
35. *Weil J.V.* Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man / J.V. Weil, R.E. McCullough, J.S. Kline [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 1975;292(21):1103–6.
36. *Vozoris N.T.* Incident opioid drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD / N.T. Vozoris, X. Wang, H.D. Fischer [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016;48(3):683–93.
37. *Jain K.K.* *Drug-induced Neurological Disorders* / K.K. Jain // Fourth Edition. Springer Nature Switzerland AG; 2021. – 604 p.
38. *Tisdale J.E.* *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management* / J.E. Tisdale, D.A. Miller. 3rd Ed. – Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. – 1399 p.
39. *Сычев Д.А.* Лекарственно-индуцированные заболевания. Том V: Монография / Под общ. ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой. – М.: Прометей, 2022. – 584 с.
40. *Kushner R.F.* Assessment and lifestyle management of patients with obesity: clinical recommendations from systematic reviews / R.F. Kushner, D.H. Ryan [et al.] // *JAMA.* – 2014;312(9):943–52.
41. *Goldbart A.D.* Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebocontrolled study / A.D. Goldbart, S. Greenberg-Dotan S, A. Tal [et al.] // *Pediatrics.* – 2012;130(3):e575–e580.
42. *Kiely J.L.* Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis / J.L. Kiely, P. Nolan, W.T. McNicholas [et al.] // *Thorax.* – 2004;59(1):50–5.
43. *Brouillette R.T.* Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea / R.T. Brouillette, J.J. Manoukian, F.M. Ducharme [et al.] // *J Pediatr.* – 2001;138(6):838–44.
44. *Kheirandish-Gozal L.* Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome / L. Kheirandish-Gozal, D. Gozal [et al.] // *Pediatrics.* – 2008;122(1):e149–e155.

45. *Mansfield L.E.* Sleep disordered breathing and daytime quality of life in children with allergic rhinitis during treatment with intranasal budesonide / L.E. Mansfield, G. Diaz, C.R. Posey [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2004;92(2):240–4.
46. *Acar M.* The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis / M. Acar, C. Cingi, O. Sakallioğlu // *Am J Rhinol Allergy.* – 2013;27(4):e113–e116.
47. *Chan C.C.* Intranasal corticosteroids for mild childhood obstructive sleep apnea – a randomized, placebo-controlled study / C.C. Chan, C.T. Au, H.S. Lam [et al.] // [et al.] // *Lam Sleep Med.* – 2015;16(3):358–63.
48. *Berger G.* Preliminary prospective explanatory observation on the impact of 3-month steroid therapy on the objective measures of sleep-disordered breathing / G. Berger, E. Hardak, B. Shaham [et al.] // *Sleep Breath Schlaf Atm.* – 2012;16(2):549–53.
49. *Bucca C.B.* Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure / C.B. Bucca, L. Brussino, A. Battisti [et al.] // *Chest.* – 2007;132(2):440–6.
50. *Gaddam K.* Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report / K. Gaddam, E. Pimenta, S.J. Thomas [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2010;24(8):532–7.
51. *Edwards B.A.* Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea / B.A. Edwards, S.A. Sands, D.J. Eckert [et al.] // *J Physiol.* – 2012;590(5):1199–211.
52. *Whyte K.F.* Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome / K.F. Whyte, G.A. Gould, M.A. Airlie // *Sleep.* – 1988;11(5):463–72.
53. *Tojima H.* Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome / H. Tojima, F. Kunitomo, H. Kimura [et al.] // *Thorax.* – 1988;43(2):113–9.
54. *Edwards B.A.* Acetazolamide attenuates the ventilatory response to arousal in patients with obstructive sleep apnea / B.A. Edwards, J.G. Connolly, L.M. Campana [et al.] // *Sleep.* – 2013;36(2):281–5.
55. *Mulloy E.* Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation / E. Mulloy, W.T. McNicholas [et al.] // *Chest.* – 1992;101(3):753–7.
56. *Javaheri S.* Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure / S. Javaheri, T.J. Parker, L.N. Wexler [et al.] // *Engl J Med.* – 1996;335(8):562–7.
57. *Saletu B.* Efficiency of continuous positive airway pressure versus theophylline therapy in sleep apnea: comparative sleep laboratory studies on objective and subjective sleep and awakening quality / B. Saletu, S. Oberndorfer, P. Anderer [et al.] // *Neuropsychobiology.* – 1999;39(3):151–9.
58. *Hein H.* The therapeutic effect of theophylline in mild obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: results of repeated measurements with portable recording devices at home / H. Hein, G. Behnke, R.A. Jörres [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2000;5(9):391–9.
59. *Hu K.* The effect of theophylline on sleep-disordered breathing in patients with stable chronic congestive heart failure / K. Hu, Q. Li, J. Yang, [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2003;116(11):1711–6.
60. *Orth M.M.* Short-term effects of oral theophylline in addition to CPAP in mild to moderate OSAS / M.M. Orth, S. Grootonk, H.-W. Duchna [et al.] // *Respir Med.* – 2005;99(4):471–6.
61. *Espinoza H.* The effects of aminophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with obstructive sleep apnea syndrome / H. Espinoza, R. Antic, A.T. Thornton [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1987;136(1):80–4.
62. *Rasche K.* Effect of salmeterol in obstructive sleep apnea syndrome / K. Rasche, H.W. Duchna, M. Orth [et al.] // *Pneumol Stuttg Ger.* – 1998;52(1):11–3.
63. *Hedner J.* Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine / J. Hedner, H. Kraicz, Y. Peker [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003;168(10):1246–51.
64. *Moraes W.* Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study / W. Moraes, D. Poyares, L. Sukys-Claudino [et al.] // *Chest.* – 2008;133(3):677–83.
65. *Sukys-Claudino L.* Beneficial effect of donepezil on obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial / L. Sukys-Claudino, W. Moraes, C. Guilleminault [et al.] // *Sleep Med.* – 2012;13(3):290–6.
66. *Li Y.* The effect of donepezil on arousal threshold and apnea hypopnea index: a randomized, double-blind cross-over study / Y. Li, R.L. Owens, S. Sands [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2016;13(11):2012–8.
67. *Kaynak D.* Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment / D. Kaynak, G. Kiziltan, H. Kaynak [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2005;12(3):199–207.

68. *Yoshida T.* Improvement of sleep hypopnea by antiparkinsonian drugs in a patient with Parkinson's disease: a polysomnographic study / T. Yoshida, I. Kono, K. Yoshikawa [et al.] // Intern Med Tokyo Jpn. – 2003;42(11):1135–8.
69. *Braver H.M.* Effect of nasal spray, positional therapy, and the combination thereof in the asymptomatic snorer / H.M. Braver, A.J. Block [et al.] // Block Sleep. – 1994;17(6):516–21.
70. *Clarenbach C.F.* Does nasal decongestion improve obstructive sleep apnea? / C.F. Clarenbach, M. Kohler, O. Senn [et al.] // J SleepRes. – 2008;17(4):444–9.
71. *Jokic R.* Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant: a randomized double-blind, placebo-controlled trial / R. Jokic, A. Klimaszewski, J. Mink [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 1998;157(5):1522–5.
72. *Morrell M.J.* Effect of surfactant on pharyngeal mechanics in sleeping humans: implications for sleep apnoea / M.J. Morrell, Y. Arabi, B.R. Zahn [et al.] // Eur Respir J. – 2002;20(2): 451–7.
73. *Manber R.* The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study / R. Manber, T.F. Kuo, N. Cataldo [et al.] // Sleep. – 2003;26(2):163–8.
74. *Polo-Kantola P.* Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy / P. Polo-Kantola, E. Rauhala, H. Helenius [et al.] // Obstet Gynecol. – 2003;102(1):68–75.
75. *Cook W.R.* Indices of severity of obstructive sleep apnea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy / W.R. Cook, J.J. Benich, S.A. Wooten [et al.] // Chest. – 1989;96(2):262–6.
76. *Block A.J.* Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep / A.J. Block, J.W. Wynne, P.G. Boysen [et al.] // Am J Med. – 1981;70(3):506–10.
77. *Strohl K.P.* Progesterone administration and progressive sleep apneas / K.P. Strohl, M.J. Hensley, N.A. Saunders [et al.] // JAMA. – 1981;245(12):1230–2.
78. *White L.H.* Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift / L.H. White, T.D. Bradley, A.G. Logan [et al.] // J Hum Hypertens. – 2015;29(6):342–50.
79. *Jordan A.S.* Adult obstructive sleep apnoea / A.S. Jordan, D.G. McSharry, A. Malhotra [et al.] // Lancet. – 2014;383(9918):736–47.
80. *Eckert D.J.* Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold / D.J. Eckert, R.L. Owens, G.B. Kehlmann [et al.] // Clin Sci. – 2011;120(12):505–14.
81. *Guilleminault C.* Naloxone, theophylline, bromocriptine, and obstructive sleep apnea. Negative results / C. Guilleminault, B. Hayes // Bull Eur Physiopathol Respir. – 1983;19(6):632–4.
82. *Atkinson R.L.* Naloxone improves sleep apnea in obese humans / R.L. Atkinson, P.M. Suratt, S.C. Wilhoit [et al.] // Int J Obes (Lond). – 1985;9(4):233–9.
83. *Greenberg H.E.* Endogenous opiates modulate the postapnea ventilatory response in the obstructive sleep apnea syndrome / H.E. Greenberg, D.M. Rapoport, S.A. Rothenberg [et al.] // Am Rev Respir Dis. – 1991;143(6):1282–7.
84. *Cicolin A.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea / A. Cicolin, L. Mangiardi, R. Mutani [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2006;81(1):53–5.
85. *Grote L.* Reduced alpha- and beta(2)adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea / L. Grote, H. Kraiczki, J. Hedner [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2000; 162(4):1480–7.
86. *Kraiczki H.* Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea / H. Kraiczki, J. Hedner, P. Dahlöf [et al.] // Sleep. – 1999;22(1):61–7.
87. *Berry R.B.* Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea / R.B. Berry, E.M. Yamaura, K. Gill [et al.] // Sleep. – 1999;22(8):1087–92.
88. *Vgontzas A.N.* Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist / A.N. Vgontzas, E. Zoumakis, H.M. Lin [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2004;89(9):4409–13.
89. *Zamarron C.* Worsening of obstructive sleep apnoeas in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor / C. Zamarron, F. Maceiras, J. Gonzalez [et al.] // Respir Med. – 2004;98(2):123–5.
90. *Rassameehiran S.* Meta-analysis of the effect of proton pump inhibitors on obstructive sleep apnea symptoms and indices in patients with gastroesophageal reflux disease / S. Rassameehiran, S. Klomjit, N. Hosiriluck [et al.] // Proc (Bayl Univ Med Cent). – 2016;29(1):3–6.
91. *Senior B.A.* Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea / B.A. Senior, M. Khan, C. Schwimmer [et al.] // Laryngoscope. – 2001;111(12):2144–6.

92. *Wasilewska J.* Respiratory response to proton pump inhibitor treatment in children with obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal refluxdisease / J. Wasilewska, J. Semeniuk, B. Cudowska [et al.] // *Sleep Med.* – 2012;13(7):824–30.
93. *Friedman M.* Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome / M. Friedman, B. Gurpinar, H.-C. Lin [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2007;116(11):805–11.
94. *Ermis F.* Effect of proton pump inhibitor (PPI) treatment in obstructive sleep apnea syndrome: an esophageal impedance-pHmetry study / F. Ermis, F. Akyuz, S. Arici [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2011;58(110–111):1566–73.
95. *Сычев Д.А.* Лекарственно-индуцированные заболевания. Том I: Монография / Под ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой, А.П. Переверзева. – М.: Прометей, 2022. – 540 с.
96. *Сычев Д.А.* Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор / Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев [и др.] // *Фарматека.* – 2020;27(6):113–26.
97. *Naranjo C.A.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C.A. Naranjo, U. Busto, E.M. Sellers [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 1981;30(2):239–45.