

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92>



Новые аргументы для пациентов с апноэ и эпилепсией

Л.Ю. Глухова, А.В. Маркин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8

Контакты: Лариса Юрьевна Глухова center@epileptologist.ru

Поводом к написанию статьи стала недавняя публикация в журнале Lancet (октябрь 2025 г.) результатов мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования применения сультиама, хорошо известного антиэпилептического препарата, у пациентов с обструктивным апноэ сна без эпилепсии. В данной статье проведен анализ роли апноэ при эпилепсии, рассмотрены вопросы диагностики и терапии. Основные выводы: апноэ является частым недооцениваемым спутником эпилепсии, ухудшающим течение основного заболевания, и механизмом, запускающим внезапную неожиданную смерть при эпилепсии. У пациентов с эпилепсией следует определять риск развития иктального апноэ, проводить скрининг на обструктивное апноэ сна с целью своевременного выявления и терапии. Ряд антиэпилептических препаратов способны вызывать или усиливать апноэ (бензодиазепины, вальпроаты). Благодаря полученным доказательствам высокого уровня сультиама необходимо рассматривать как антиэпилептический препарат первой линии терапии у пациентов с эпилепсией и апноэ.

Ключевые слова: апноэ, иктальное апноэ, обструктивное апноэ сна, эпилепсия, внезапная неожиданная смерть при эпилепсии, диагностика, терапия, сультиама

Для цитирования: Глухова Л.Ю., Маркин А.В. Новые аргументы для пациентов с апноэ и эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):84–92.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92>

New arguments for patients with apnea and epilepsy

L. Yu. Glukhova, A. V. Markin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia

Contacts: Larisa Yuryevna Glukhova center@epileptologist.ru

The impetus for writing this article was the recent publication in The Lancet (October 2025) of the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sultiame, a well-known antiepileptic drug, in patients with obstructive sleep apnea without epilepsy. This article analyzes the role of apnea in epilepsy, issues of diagnostics and therapy are considered. Key findings: apnea is a common, underestimated comorbidity of epilepsy, worsening the course of the underlying disease, and is a trigger for sudden unexpected death in epilepsy. Patients with epilepsy should be assessed for the risk of developing ictal apnea and screened for obstructive sleep apnea to ensure timely detection and treatment. A number of antiepileptic drugs (benzodiazepines, valproates) can cause or exacerbate apnea. Based on the high-quality evidence obtained, sultiame should be considered as a first-line antiepileptic drug in patients with epilepsy and apnea.

Keywords: apnea, ictal apnea, obstructive sleep apnea, epilepsy, sudden unexpected death in epilepsy, diagnosis, therapy, sultiame

For citation: Glukhova L.Yu., Markin A.V. New arguments for patients with apnea and epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):84–92. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92>

Введение

Апноэ — частый спутник эпилепсии. Апноэ нередко может быть проявлением эпилептических приступов (иктальное апноэ) [35], что может потребовать проведения дифференциальной диагностики с эпизодами апноэ, например во сне [3]. Синдром апноэ во сне может повышать риск развития эпилепсии [14], или апноэ может стать терминальным механизмом, сопровождающим пациента при внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) [41]. Недавний метаанализ говорит о том, что каждый 3-й пациент с эпилепсией (33,4 %) имеет синдром обструктивного апноэ сна [32], а терапия обструктивного апноэ сна снижает частоту эпилептических приступов [39].

Однако, несмотря на столь значительную взаимосвязь, количество публикаций по данной теме (поиск в PubMed по ключевым словам “apnea + epilepsy”) не так велико и незначительно превышает 100 работ за 2025 г., хотя и демонстрирует рост >30 %. Данная статья призвана расширить знания эпилептологов в отношении вопросов диагностики и терапии апноэ у пациентов с эпилепсией.

Апноэ во время эпилептических приступов (иктальное апноэ)

Иктальное апноэ, по данным полисомнографии (ПСГ), имеет место в 25–40 % эпилептических приступов; продолжительность его составляет >10 с (диапазон: 10–63 с, возможно — до 150 с; в среднем 24 с), и возникает оно как в бодрствовании, так и во сне. Не было выявлено связи латерализации эпилептического очага с иктальным апноэ [9, 35]. При анализе начала иктального апноэ относительно инициации иктальной картины на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) было выявлено, что у 43,8 % пациентов с фокальной эпилепсией апноэ было первым иктальным проявлением до возникновения электроэнцефалографического паттерна эпилептического приступа [35]. В этих случаях среднее время между началом апноэ и последующим началом иктальной ЭЭГ составляло $9,0 \pm 7,9$ с (диапазон: 1–27 с), и нередко апноэ сохранялось после окончания иктального разряда. У пациентов с эпилептической энцефалопатией возникновение иктального апноэ всегда совпадало с генерализованным иктальным разрядом [35]. Частота гипоксии достигала 43,9 % среди приступов, связанных с иктальным апноэ [13, 35]. При иктальном апноэ наиболее часто (81,2 % случаев) отмечалась тахикардия, тогда как брадикардия наблюдалась только в 18,8 % случаев [35].

В развитии иктального апноэ может играть роль как центральный, так и обструктивный механизм [35]. В генез иктального центрального апноэ вовлечены регионы лимбической/паралимбической сети (миндалевидное

тело, гиппокамп, передняя парагиппокампальная извилина и переднесрединная веретенообразная извилина) [28, 35, 36]. Было продемонстрировано, что прямой электрической стимуляции амигдалы и ее специфических ядер (центральных и базальных) достаточно для индукции транзиторного феномена апноэ [28]. Ядра миндалевидного тела тесно взаимосвязаны с дыхательными центрами, расположенными в стволе головного мозга, а именно в продолговатом мозге и мосту. Вовлечение лимбической сети также может указывать на то, что височные эпилептические приступы значительно связаны с иктальным апноэ [35]. Иктальный ларингоспазм во время эпилептического приступа с остановкой дыхания может развиваться вследствие тонического сокращения верхних дыхательных путей, приводя к обструктивному апноэ. Иктальный ларингоспазм — редкое проявление эпилептического приступа, но предположительно может представлять собой еще один потенциальный механизм SUDEP [29]. Было высказано предположение о том, что иктальный ларингоспазм может быть вызван распространением эпилептического разряда на корковые области, контролирующие моторику гортани (перисильвиарная моторная кора и передняя часть островка) [45].

Пост- или перииктальные респираторные нарушения — нерегулярное дыхание или транзиторное апноэ — могут наблюдаться в течение длительного времени после окончания иктального разряда. Исследование MORTEMUS (mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units) выявило тяжелые кардиореспираторные нарушения, которые возникают в течение 3 мин после окончания иктального разряда и, возможно, приводят к SUDEP [41].

Все известные зарегистрированные случаи смерти при SUDEP имели единую закономерность и всегда начинались с остановки дыхания, которая приводила к остановке сердца (исследование MORTEMUS) [41].

Типы эпилептических приступов, при которых наиболее часто возникает иктальное апноэ:

- фокальные приступы, преимущественно с нарушением сознания, особенно при височной эпилепсии. Иктальное апноэ может быть основным или единственным проявлением в 15 % случаев височной эпилепсии [9, 35];
- фокальные гиперкинетические приступы. Может развиваться иктальное удушье во сне (при связанной со сном гипермоторной эпилепсии). Иктальное удушье — редкое иктальное событие, которое возникает вследствие острого ларингоспазма как изолированный иктальный симптом во сне [9];
- фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы [9, 35];

- генерализованные тонические приступы [35];
- генерализованные тонико-клонические приступы [35].

Апноэ/гиппноэ во сне

Критерии апноэ во сне (должны быть выполнены все критерии) [5, 11]:

1. Снижение амплитуды ороназального потока воздуха на ≥ 90 % от исходной.
2. Длительность эпизода нарушения дыхания ≥ 10 с.
3. Не менее 90 % длительности события соблюдаются критерии апноэ.

По механизму развития апноэ разделяют на центральное, обструктивное, смешанное. Это разделение основано на наличии или отсутствии дыхательного усилия. Обструктивное апноэ характеризуется отсутствием дыхательного потока, регистрируемого на выходе из полости носа и рта, сопровождается сохранностью или даже увеличением интенсивности дыхательных движений грудной и брюшной стенок. Центральное апноэ характеризуется отсутствием как ороназального дыхательного потока воздуха, так и дыхательных движений грудной и брюшной стенок. Смешанное апноэ ассоциировано с отсутствием дыхательных усилий в начале события и восстановлением респираторных усилий в конце события [10, 11].

Критерии гиппноэ во сне (должны быть выполнены все критерии) [5, 11]:

1. Снижение амплитуды ороназального потока воздуха на ≥ 30 % от исходной.
2. Длительность эпизода нарушения дыхания ≥ 10 с.
3. Нарушение дыхания сопровождается снижением сатурации на ≥ 3 % от исходной и/или ассоциировано с реакцией активации.

Синдром обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) (синоним: обструктивное апноэ сна) (G47.32) – нарушение дыхания во сне, характеризующееся повторяющимися эпизодами полной (апноэ) или частичной (гиппноэ) обструкции верхних дыхательных путей, возникающими во сне, что обычно вызывает снижение насыщения крови кислородом, и эти эпизоды завершаются пробуждениями или реакцией активации (микроробуждениями) [1, 25, 26].

В настоящее время выявлено как минимум 4 основных механизма, способствующих развитию СОАС [15]:

- нарушение анатомии верхних дыхательных путей;
- сниженная реактивность мышц верхних дыхательных путей;
- нестабильность дыхательного контроля (высокий коэффициент усиления дыхательной петли);
- низкий порог пробуждения (очень легкое пробуждение).

Наиболее важные факторы риска развития СОАС: избыточная масса тела, мужской пол, возраст >50 лет, окружность шеи >43 см у мужчин и >38 см у женщин, черепно-лицевые аномалии, наличие ЛОР-патологии, нервно-мышечные расстройства, курение, употребление алкоголя [4, 5, 7]. Среди причин развития СОАС у взрослых наиболее частой является ожирение, у детей – аденотонзиллярная гипертрофия [7]. Последние исследования показывают, что СОАС – гетерогенное заболевание [42]. Относительный вклад 4 механизмов у конкретного человека формирует его эндотип. Эндотипы предоставляют терапевтические мишени, которые могут способствовать разработке новых методов лечения, прогнозировать ответ на терапию, не связанную с СРАР-терапией (Continuous Positive Airway Pressure), и объяснять клинические фенотипы.

Согласно Международной классификации расстройств сна 3-го издания, СОАС разделяется в зависимости от возраста: СОАС у взрослых (СОАС взрослых) и СОАС у детей (СОАС педиатрический) [7, 25, 26].

Распространенность СОАС у взрослых составляет 1–3 % (3–7 % у мужчин и 2–5 % у женщин) [25]. Пик развития СОАС у взрослых – после 30 лет, у женщин – с наступлением менопаузы.

Диагностические критерии обструктивного апноэ сна у взрослых [25, 26]:

I. Имеется один или несколько из следующих признаков:

1. Жалобы на сонливость, усталость, бессонницу или другие симптомы, приводящие к ухудшению качества жизни, связанного со сном.
2. Имеются пробуждения с ощущением нехватки воздуха, затруднения вдоха или удушья.
3. Окружающие отмечают привычный храп и/или остановки дыхания во сне*.

II. Для СОАС у взрослых требуется ≥ 5 эпизодов апноэ/гиппноэ в час во сне (индекс апноэ–гиппноэ (ИАГ) ≥ 5), или, при отсутствии вышеуказанных клинических признаков, частота составляет ≥ 15 эпизодов в час по данным ПСГ (ИАГ ≥ 15) – альтернативно удовлетворяет критериям СОАС [25].

*Пункт 4 с указанием на следующие расстройства при СОАС у взрослых: «У пациента диагностирована гипертония, расстройство настроения, когнитивная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, инсульт, застойная сердечная недостаточность, мерцательная аритмия или сахарный диабет 2-го типа» – удален согласно [26].

У взрослых тяжесть СОАС определяется с помощью оценки ИАГ во сне: ИАГ = 5–14 – легкая степень;

ИАГ = 15–29 – средняя степень; ИАГ = 30 и более – тяжелая степень [1].

Распространенность СОАС у детей составляет 2 %. Пик развития СОАС у детей приходится на возраст 2–8 лет [25].

Диагностические критерии обструктивного апноэ сна у детей [25, 26]:

А. Наличие одного или нескольких из следующих признаков:

1. Храп.
2. Затрудненное, парадоксальное дыхание во время сна ребенка.
3. Сонливость, гиперактивность, поведенческие проблемы или трудности с обучением и другие когнитивные нарушения.

Б. Полисомнография демонстрирует один из следующих признаков:

1. Одно или несколько обструктивных апноэ, смешанных апноэ или гипопноэ на 1 ч сна (ИАГ ≥ 1).
2. Паттерн обструктивной гиповентиляции, определяемой как гиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст.), в течение не менее 25 % общего времени сна в сочетании с одним или несколькими из следующих признаков:
 - храп;
 - уплощение на кривой носового дыхательного потока;
 - парадоксальные дыхательные движения грудной и брюшной стенок.

В. Эти симптомы не объясняются другим текущим расстройством сна, иными заболеваниями, приемом препаратов или употреблением психоактивных веществ.

Все критерии (А–В) должны быть соблюдены.

Коморбидность эпилепсии и синдрома апноэ сна

Распространенность СОАС у пациентов с эпилепсией составляет 26–44 %, у около 4 % пациентов диагностирован синдром центрального апноэ сна, а 8 % имеют смешанное апноэ во сне [20, 33, 48]. СОАС может играть роль в развитии SUDEP, чаще всего возникающей ночью, преимущественно во сне. Тяжелая степень СОАС связана с повышенным риском SUDEP [16]. СОАС средней и тяжелой степени был выявлен у 53,8 % взрослых с энцефалопатиями развития и эпилептическими (преимущественно синдром Леннокса–Гастро) [43].

На развитие и течение СОАС у больных эпилепсией оказывают влияние различные факторы [27, 33]:

- увеличение массы тела у пациентов с эпилепсией, в том числе на фоне приема некоторых антиэпи-

лептических препаратов (АЭП) (прегабалин, вальпроат, карбамазепин, фелбамат, вигабатрин);

- бензодиазепины могут снизить реактивность дыхательного центра;
- АЭП, воздействующие на рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК-В) ствола мозга, опосредованно взаимодействуют с μ -опиоидными рецепторами: вальпроевая кислота, габапентин;
- барбитураты и бензодиазепины снижают тонус мышц верхних дыхательных путей;
- стимуляция блуждающего нерва может ухудшать течение уже существующего СОАС, модулирует нейротрансмиссию к мышцам дыхательных путей.

Влияние СОАС на течение эпилепсии. СОАС усиливает фрагментацию сна, вызывает кратковременные тяжелые эпизоды гипоксии и гиперкапнии, что приводит к частым пробуждениям и хронической депривации сна, к стойкой дезадаптивной хеморефлекторной активации симпатической нервной системы. Это может оказывать нежелательные эффекты на различные аспекты эпилепсии, такие как контроль эпилептических приступов, нарушения настроения, когнитивная дисфункция (нарушаются механизмы нейропластичности), сердечно-сосудистая, метаболическая дисфункция, качество жизни, а также имеет вероятную связь с SUDEP [15, 30, 31]. СОАС может приводить к учащению эпилептических приступов [30, 31]. Показано, что у 78 % пациентов начало симптомов СОАС совпало с изменением контроля над эпилептическими приступами: либо увеличение частоты приступов, либо начало новых типов приступов, либо развитие эпилептического статуса. Среди пациентов с эпилепсией и сопутствующим СОАС 23 % имели чрезмерную дневную сонливость (аномальный балл ≥ 10 по шкале сонливости Эпворта), при этом только 9 % пациентов с эпилепсией без СОАС сообщили о дневной сонливости [34].

Диагностика синдрома апноэ сна

Для первичного скрининга апноэ сна часто используются опросники, например STOP-BANG – оценка риска СОАС, шкала сонливости Эпворта, модифицированный опросник Страдлинга, Берлинский опросник и другие шкалы [44]. Классификация Маллампати (Mallampati test, 1985) может быть полезной для стратификации рисков и определения дальнейшей стратегии лечения СОАС [5]. Консультация оториноларинголога может помочь выявить ЛОР-патологию [4].

К инструментальным методам объективного контроля и диагностики СОАС относятся [1, 5, 8]:

- респираторная полиграфия с оценкой дыхательных усилий (кардиореспираторное и респираторное мониторирование);

- респираторная полиграфия без оценки дыхательных усилий и компьютерная пульсоксиметрия;
- стационарная ПСГ (≥ 7 каналов) (обычно включает 6 электроэнцефалографических отведений).

Проведение стандартной ПСГ ограничивает возможность ее применения в диагностике эпилепсии. ПСГ нередко назначается с целью дифференциальной диагностики различных пароксизмальных эпизодов во сне или диагностики коморбидных нарушений сна при эпилепсии (например, СОАС), но для диагностики эпилепсии необходимо не менее 16 каналов ЭЭГ [21]. При наличии показаний современная ПСГ требует записи ЭЭГ с полноценным количеством электродов (минимум 21 электрод), необходимым для диагностики эпилепсии [19]. Таким образом, у пациентов с эпилепсией и коморбидными расстройствами сна (в том числе дыхательными нарушениями), а также при проведении дифференциального диагноза неэпилептических двигательных и вегетативных событий с эпилептическими приступами во сне рекомендуется применение полного комплекта электродов соответственно международной системе «10–20» [21]. С целью улучшения диагностики эпилепсии и расстройств сна у пациентов с эпилепсией было предложено объединение техники стандартной ПСГ и видеоэлектроэнцефалографического мониторинга – видеоэлектроэнцефалографическая ПСГ. Применяется полный комплект электроэнцефалографических электродов соответственно международной системе «10–20»; анализ ЭЭГ проводится при скорости ЭЭГ – 30 мм/с, а ПСГ – 10 мм/с [2, 3, 17, 21].

Влияние лечения синдрома обструктивного апноэ сна на течение эпилепсии

Имеются данные о том, что редукция СОАС может способствовать снижению частоты и тяжести эпилептических приступов у пациентов с эпилепсией и даже без увеличения дозы АЭП приводит к уменьшению когнитивных нарушений [18, 47].

Уменьшение выраженности СОАС снижает гипоксемию, связанную с апноэ во сне, уменьшает пробуждения из сна с дальнейшим улучшением стабильности сна, снижением вероятности развития эпилептических приступов и уменьшением последствий СОАС, таких как когнитивные нарушения, а также сердечно-сосудистая и метаболическая дисфункции.

Значительный эффект на уменьшение количества приступов обнаружен у взрослых пациентов с резистентной эпилепсией, ассоциированной с СОАС, при применении постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях – CPAP-терапии (Continuous Positive Airway Pressure) [33].

Согласно данным метаанализа [32], пациенты с эпилепсией, получавшие CPAP-терапию, имели сни-

жение частоты приступов и дневной сонливости более чем в 5 раз по сравнению с пациентами, не получавшими данный вид лечения.

Направления в терапии синдрома обструктивного апноэ сна [4, 5, 49]. К основному методу терапии апноэ относится CPAP-терапия. Метод остается стандартом лечения СОАС и в основном фокусируется на механическом расширении верхних дыхательных путей. Но CPAP-терапия имеет ряд ограничений, связанных с низкой приверженностью пациентов к ее применению, – 30–50 % пациентов с апноэ не соблюдают приемлемую приверженность к CPAP-терапии в долгосрочной перспективе [38, 40]. У пациентов с эпилепсией и апноэ приверженность к CPAP-терапии оказалась в 6 раз хуже, чем в группе сравнения, – 78 % (!) пациентов с эпилепсией не сохраняли приверженность к применению этого метода [30]. Лечение ожирения также является важным методом, который может значительно уменьшить проявления апноэ, – тирзепатид, агонист глюкагоноподобного пептида, был одобрен для лечения СОАС в 2024 г. [38]. Лечение заболеваний ЛОР-органов позволяет быстро устранить апноэ, если его причиной была ЛОР-патология (что особенно актуально у детей). Ротовые аппликаторы с постепенным изменением величины выдвигания нижней челюсти считаются менее эффективными методами, но также рекомендованы; при этом важно учитывать возможность ночных приступов [38]. К хирургическим методам терапии относят увулопалатофарингопластику и, в последнее время, стимуляцию подъязычного нерва. Однако крупных исследований, посвященных эффективности данных методов, не проводилось.

Эффективность сультиама в лечении синдрома обструктивного апноэ сна

Еще один терапевтический подход был выявлен путем усиления у пациентов дыхания, которое представляет собой важный компонент как при центральном, так и при обструктивном апноэ во сне [49]. Фермент карбоангидраза 2-го типа (широко представленный в эритроцитах крови и олигодендроцитах центральной нервной системы) был определен как модифицируемая мишень для лечения эпилепсии и высотной гипоксии [37]. Сультиам – наиболее селективный и самый мощный ингибитор карбоангидразы 2-го типа среди АЭП [46]. Он обладает перпендикулярным расположением циклических колец в химической формуле, благодаря чему лучше встраивается в активный сайт карбоангидразы 2-го типа, задействуя большее количество связей Ван-дер-Ваальса [46].

Сультиам – хорошо известный АЭП [6], также уже был рассмотрен как препарат для терапии апноэ [4, 22]. Ингибируя карбоангидразу, он снижает усиление дыхательной петли и улучшает тонус мышц верхних

дыхательных путей — два механизма, которые уменьшают частоту апноэ во сне [40].

Исследование J. Nedreg и соавт. (2022) впервые продемонстрировало, что сультиам вызывает значительное снижение частоты обструктивных апноэ во сне (более чем на 20 событий в час в зависимости от дозы), улучшает ночную оксигенацию у пациентов с СОАС со средним или тяжелым течением после 4 нед приема в дозе 200 и 400 мг/сут [22]. В последующих исследованиях была также продемонстрирована высокая эффективность сультиама в терапии СОАС [23, 24, 40]. Новое исследование в отношении сультиама было недавно опубликовано W. Randerath и соавт. (2025) в журнале Lancet [40].

Многоцентровое рандомизированное параллельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование подбора доз (фазы II) было проведено в 28 клиниках 5 стран (Бельгии, Чешской Республике, Франции, Германии и Испании) [40]. В исследовании участвовали 298 взрослых пациентов (18–75 лет) с СОАС средней и тяжелой степени тяжести (ИАГ от ≥ 15 до ≤ 50 событий в час), которые были рандомизированы в группы плацебо ($n = 75$), сультиама 100 мг ($n = 74$), сультиама 200 мг ($n = 74$), сультиама 300 мг ($n = 75$) в течение 15 нед.

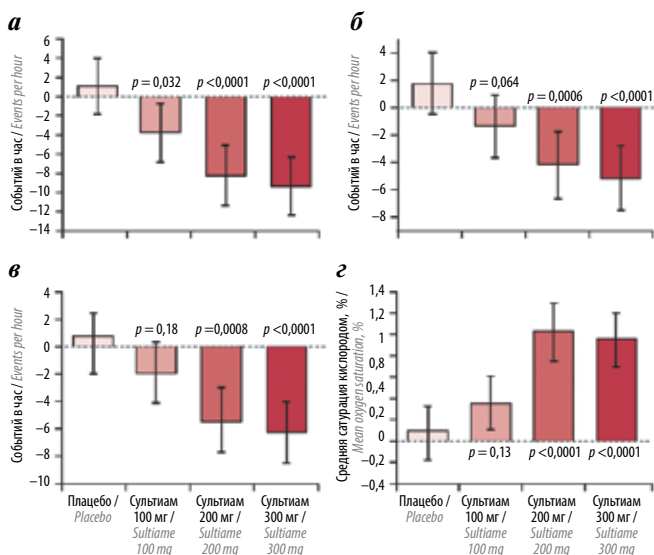


Рис. 1. Абсолютное изменение ИАГ3а (индекс апноэ—гипопноэ с гипопноэ ≥ 3 % десатурации кислорода или пробуждением) (а), ИАГ4 (индекс апноэ—гипопноэ с гипопноэ ≥ 4 % десатурации кислорода) (б), индекса десатурации кислорода (≥ 3 % десатурации) (в) и средней сатурации кислорода (з) между исходным уровнем и 15-й неделей

Fig. 1. Absolute change in AHI3a (apnea—hypopnea index with hypopnea ≥ 3 % oxygen desaturation or awakening) (a), AHI4 (apnea—hypopnea index with hypopnea ≥ 4 % oxygen desaturation) (б), oxygen desaturation index (≥ 3 % desaturation) (в), and mean oxygen saturation (z) between baseline and week 15

По результатам исследования, сультиам снижал тяжесть апноэ сна, ИАГ и индекса десатурации кислорода примерно на 30–50 % (в дозе 200–300 мг/сут).

Анализ изменений среднего значения относительного ИАГ по первичной конечной точке исследования ИАГ3а (индекс апноэ—гипопноэ с гипопноэ ≥ 3 % десатурации кислорода или пробуждением) показал следующие результаты через 15 нед терапии: для сультиама 100 мг: 16,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) $-31,3...-1,4$; $p = 0,032$); для сультиама 200 мг: 30,2 % (95 % ДИ $-45,4...-15,1$; $p < 0,0001$); для сультиама 300 мг: 34,6 % (95 % ДИ $-49,1...-20,0$; $p < 0,0001$) (рис. 1).

Для нарушений сна, связанных с обструктивным апноэ сна, заранее заданный анализ участников с чрезмерной дневной сонливостью (общий балл по шкале сонливости Эпворта ≥ 11 на исходном уровне у 120 (40 %) из 298 участников) показал статистически значимое улучшение общего балла по шкале сонливости Эпворта в группе сультиама 200 мг ($p = 0,031$) (рис. 2).

Фрагментация сна, измеряемая по общему индексу пробуждения, статистически значимо улучшилась в группах 200 и 300 мг со снижением на 5,7 события в час (95 % ДИ $8,7-2,7$; $p = 0,0002$) и 6,7 события в час (95 % ДИ $9,6-3,8$; $p < 0,0001$) соответственно по сравнению с плацебо.

Сультиам не вызывал побочных сердечно-сосудистых эффектов, не влиял на частоту сердечных сокращений; систолическое артериальное давление без учета плацебо увеличилось на 1,0 мм рт. ст. (95 % ДИ $-1,8...3,9$) в группе 100 мг и снизилось на 3,2 мм рт. ст. (95 % ДИ $0,3-6,1$) и 2,0 мм рт. ст. (95 % ДИ $-0,8...4,9$)

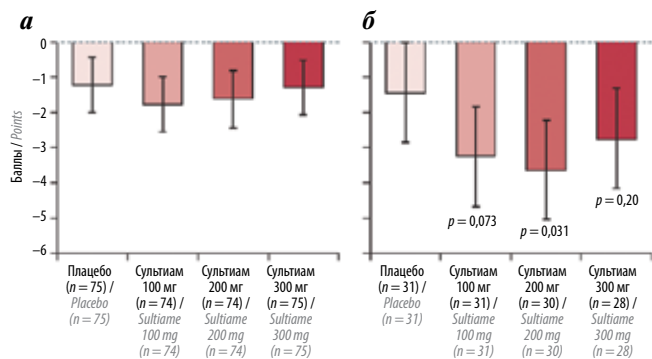


Рис. 2. Абсолютное изменение общего балла между исходным уровнем и 15-й неделей для всех пациентов (а) и пациентов с чрезмерной дневной сонливостью на исходном уровне (общий балл по шкале сонливости Эпворта ≥ 11) (б). Данные представлены скорректированными средними значениями и 95 % доверительными интервалами

Fig. 2. Absolute change in total score between baseline and week 15 for all patients (a) and patients with excessive daytime sleepiness at baseline (Epworth Sleepiness Scale total score ≥ 11) (б). Data are presented as adjusted means and 95 % confidence intervals

в группах 200 и 300 мг соответственно. Среднее снижение диастолического артериального давления без учета плацебо не превышало 2,5 мм рт. ст. и не было ни клинически, ни статистически значимым. Клинически значимого электролитного дисбаланса и других системных различий между группами с течением времени не наблюдалось.

Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов в группах плацебо, сультиама 100, 200 и 300 мг были парестезия (у 7 (9 %) из 75, 16 (22 %) из 74, 32 (43 %) из 74, 43 (57 %) из 75 пациентов соответственно), головная боль (у 6 (8 %), 5 (7 %), 12 (16 %), 11 (15 %) пациентов соответственно).

Сультиама вызывает стойкое дозозависимое уменьшение симптомов обструктивного апноэ сна, ночной гипоксии, улучшает качество сна и уменьшает дневную сонливость, вызванную СОАС. Побочные эффекты были преимущественно легкими или умеренными и дозозависимыми, с наиболее благоприятным соотношением пользы и риска в группе сультиама в дозе 200 мг на ночь. Эти результаты открывают перспективы для нового фармацевтического подхода к лечению пациентов с обструктивным апноэ сна.

Таким образом, в настоящее время существует несколько двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, подтверждающих эффективность сультиама у пациентов с СОАС [22–24] и соответствующих аргументам высокого уровня доказательности.

Международный конгресс Европейского респираторного общества 2022 г. подчеркнул, что доступные

в настоящее время варианты терапии расстройств дыхания во сне включают СРАР-терапию и ее комбинацию с фармакологическими средствами, в частности с сультиамом [12].

Заключение

Иктальное апноэ является частым проявлением эпилептического приступа. При фокальной эпилепсии иктальное апноэ может представлять собой ценный иктальный локализационный признак.

Апноэ во сне может провоцировать эпилептические приступы или усугублять течение эпилепсии.

Следует избегать приема АЭП, которые могут стать причиной развития или усугубления течения СОАС, у пациентов с диагностированным СОАС.

Раннее распознавание СОАС, его терапия могут способствовать повышению внимания, качества жизни и дневной активности, улучшению контроля над эпилептическими приступами, в ряде случаев без усиления противоэпилептической терапии.

Улучшение качества сна у больных эпилепсией может быть обусловленным прямым влиянием АЭП или опосредованным — через редукцию эпилептических приступов или эпилептиформных разрядов во сне, прерывающих сон.

Сультиама — перспективный препарат в лечении СОАС.

Сультиама — препарат выбора в лечении эпилепсии (согласно показаниям), коморбидной с СОАС, у взрослых и детей от 3 лет и старше.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия 2018;(35):34–45. Buzunov R.V., Palman A.D., Melnikov A.Yu. et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Somnologists. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2018;(35):34–45. (In Russ.).
- Глухова Л.Ю. Электроэнцефалография и нормальный сон. В кн.: Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 167–211. Glukhova L.Yu. Electroencephalography and normal sleep. In: Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Edited by K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russkiy pechatnyy dom, 2023. Pp. 167–211. (In Russ.).
- Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Видео-ЭЭГ-полисомнография: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2010;(3):21–9. Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Video-EEG-polysomnography: a literature review. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2010;(3):21–9. (In Russ.).
- Королева Н.Ю., Маркин А.В. Апноэ, эпилепсия и SUDEP — тесная взаимосвязь. Национальный журнал неврологии 2025;1(27):18–25. Koroleva N.Yu., Markin A.V. Apnea, epilepsy and SUDEP — a close relationship. Natsionalnyy zhurnal neurologii = National Journal of Neurology 2025;1(27):18–25. (In Russ.).
- Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Елфимова Е.М. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов/Российского общества сомнологов по диагностике и лечению обструктивного апноэ сна у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Евразийский кардиологический журнал 2024;3:627. Litvin A.Yu., Chazova I.E., Elfimova E.M. et al. Clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiologists/Russian Society of Somnologists for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in patients with cardiovascular diseases. Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Cardiology 2024;3:627. (In Russ.).
- Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Маркин А.В. Эффективность и переносимость сультиама в лечении эпилепсии: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):25–40. DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Markin A.V. Efficacy and tolerability of sultiyame in the treatment of epilepsy: a literature review. zhurnal

- detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):25–40. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40
7. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 256 с.
Poluektov M.G. Diagnostics and Treatment of Sleep Disorders. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 256 p. (In Russ.).
 8. Alex R.M., Behbehani K., Watenpaugh D.E. Assessment of obstructive sleep apnea phenotypes from routine sleep studies: a new approach to precision medicine. In: Computational Biomechanics for Medicine. Springer, 2023. Pp. 173–192.
 9. Beniczky S., Tatum W.O., Blumenfeld H. et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord* 2022;24(3):447–95.
 10. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E. et al. The AASM Manual for the Snoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications. Version 2.2. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
 11. Berry R.B., Quan S.F., Abreu A.R. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, Terminology and Technical Specification. Version 2.6. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2020.
 12. Bradicich M., Siciliano M., Schiavi E. et al. ERS International Congress 2022: highlights from the Sleep Disordered Breathing Assembly. *ERJ Open Res* 2023;9(2):00582–2022.
 13. Bruno E., Maira G., Biondi A., Richardson M.P. Ictal hypoxemia: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2018;63:7–13.
 14. Carosella C.M., Gottesman R.F., Kucharska-Newton A. et al. Sleep apnea, hypoxia, and late-onset epilepsy: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Sleep* 2024;47(6):zsad233.
 15. Chen R., Liao H., Chen X. et al. Carbonic anhydrase inhibitors: a new dawn for the treatment of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206(8):1049, 1050.
 16. Cheng J.Y. Risk of sudden unexpected death in people with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Res* 2021;176:106729. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106729
 17. Chocroverty S., Montagna P. Sleep and epilepsy. In: *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. 3rd edn. Elsevier Inc, 2009. Pp. 499–529.
 18. Chokorek A., Abou-Khalil B., Malow B. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology* 2007;69:1823.
 19. Chong D.J., Bazil C.W. Overview of electroencephalography and epilepsy. In: *Review of Sleep Medicine*. 3rd edn. 2012. Pp. 219–256.
 20. Economou N.T., Dikeos D., Andrews N., Foldvary-Schaefer N. Use of the Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;31:123–6.
 21. Foldvary N., Malow B. Video-EEG polysomnography. In: *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*. Elsevier Science B.V., 2002. Pp. 293–311.
 22. Hedner J., Stenlöf K., Zou D. et al. A randomized controlled clinical trial exploring safety and tolerability of sulthiame in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(12):1461–9.
 23. Hoff E., Musovic S., Komai A.M. et al. The effect of sulthiame on potential biomarkers in moderate to severe obstructive sleep apnoea. *ERJ Open Res* 2024;10(6):00342–2024. DOI: 10.1183/23120541.00342-2024
 24. Hoff E., Strassberger C., Zou D. et al. Modification of endotypic traits in OSA by the carbonic anhydrase inhibitor sulthiame. *Chest* 2024;165(3):704–15.
 25. International classification of sleep disorders. 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
 26. International Classification of Sleep Disorders. 3rd edn. Text Revision. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2023.
 27. Javaheri S., Randerath W.J., Safwan Badr M., Javaheri S. Medication-induced central sleep apnea: a unifying concept. *Sleep* 2024;47(8):zsae038. DOI: 10.1093/sleep/zsae038
 28. Lacuey N., Hampson J.P., Harper R.M. et al. Limbic and paralimbic structures driving ictal central apnea. *Neurology* 2019;92:e655–69.
 29. Lacuey N., Vilella L., Hampson J.P. et al. Ictal laryngospasm monitored by video-EEG and polygraphy: a potential SUDEP mechanism. *Epileptic Disord* 2018;20(2):146–50.
 30. Latreille V., Bubrick E.J., Pavlova M. Positive airway pressure therapy is challenging for patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med* 2018;14(7):1153–9. DOI: 10.5664/jcsm.7214
 31. Latreille V., St Louis E.K., Pavlova M. Comorbid sleep disorders and epilepsy: a narrative review and case examples. *Epilepsy Res* 2018;145:185–97.
 32. Lin Z., Si Q., Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2017;21(2):263–70. DOI: 10.1007/s11325-016-1391-3
 33. Malow B.A., Levy K., Maturen K., Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000;55(7):1002–7.
 34. Manni R., Terzaghi M., Arbasino C. et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adults epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 2003;44:836. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.55702.x
 35. Micalizzi E., Vaudano A.E., Ballerini A. et al. Ictal apnea: a prospective monocentric study in patients with epilepsy. *Eur J Neurol* 2022;29(12):3701–10.
 36. Nobis W.P., González Otárola K.A., Templer J.W. et al. The effect of seizure spread to the amygdala on respiration and onset of ictal central apnea. *J Neurosurg* 2020;132(5):1313–23. DOI: 10.3171/2019.1.JNS183157
 37. Nocentini A., Donald W.A., Supuran C.T. Human carbonic anhydrases. *Carbonic Anhydrases* 2019;151–85.
 38. Pavlova M., Radmand R., Lee J. et al. The impact of sleep apnea on epilepsy treatment outcomes. *Expert Rev Neurother* 2025;25(10):1143–6. DOI: 10.1080/14737175.2025.2546866
 39. Pornsriniyom D., Kim H.W., Bena J. et al. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav* 2014;37:270–5.
 40. Randerath W., Grote L., Stenlöf K. et al. Sultiame once per day in obstructive sleep apnoea (FLOW): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2 trial. *Lancet* 2025;406(10514):1983–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01196-1
 41. Ryvlin P., Nashef L., Lhatoo S.D. et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12(10):966–77. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X
 42. Schmickl C.N., Owens R.L., Edwards B.A. et al. OSA endotypes: what are they and what are their potential clinical implications? *Curr Sleep Medicine Rep* 2018;4:231–42.
 43. Sivathamboo S., Myers K.A., Pattichis A. et al. Sleep and respiratory abnormalities in adults with developmental and epileptic encephalopathies using polysomnography and video-EEG monitoring. *Epilepsia Open* 2023;8(3):1157–68. DOI: 10.1002/epi4.12772
 44. Sripradit M., Alan F.G., Wongsritrang K. et al. Identifying obstructive sleep apnea in patients with epilepsy: a cross-sectional multicenter study. *Seizure* 2022;100:87–94. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.06.017
 45. Subramani K., Paul A. Laryngospasm during subarachnoid block. *Br J Anaesth* 2005;94(5):668–70. DOI: 10.1093/bja/aei099
 46. Temperini C., Innocenti A., Mastrolorenzo A. et al. Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of the antiepileptic drug sulthiame with twelve mammalian isoforms: kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17(17):4866–72.
 47. Vaughn B., D’Cruz O., Beach R., Messenheimer J. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnea. *Seizure* 1996;5:73–8. DOI: 10.1016/s1059-1311(96)80066-5

48. Vendrame M., Jackson S., Syed S. et al. Central sleep apnea and complex sleep apnea in patients with epilepsy. *Sleep Breath* 2014;18(1):119–24.
DOI: 10.1007/s11325-013-0858-8

49. Xu B., Gaynor-Sodeifi K., Kundel V. Obstructive sleep apnea: an evolving therapeutic landscape with an emerging role for incretin-based therapies. *Adv Ther* 2025;42(9):4255–69.
DOI: 10.1007/s12325-025-03312-6

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Ю. Глухова / L.Yu. Glukhova: <https://orcid.org/0000-0003-4707-8991>

А.В. Маркин / A.V. Markin: <https://orcid.org/0000-0001-9510-4918>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.