

Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja ir vaistams atsparia arterine hipertenzija apklausa

TELEPHONE SURVEY OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND DRUG RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

EGLĖ PAULAUSKAITĖ, GUODA PILKAUSKAITĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Santrauka. Tyrimo tikslas. Telefoninės apklausos metu įvertinti sergančiųjų obstrukcine miego apnėja (OMA) ir vaistams atsparia arterine hipertenzija (AH) gydymą. **Metodai.** Išanalizuoti visų 2015 m. Pulmonologijos klinikos Miego laboratorijoje tirtų pacientų dokumentuoti duomenys. Atrinkti pacientai, kuriems diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki OMA (apnėjų ir hipopnėjų indeksas >15/val.), iš anamnezės žinoma, jog serga vaistams atsparia AH ir buvo rekomenduotas gydymas nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (angl. continuous positive airway pressure, CPAP). Atlikta atrinktų pacientų telefoninė apklausa apie OMA ir vaistams atsparios AH gydymą. **Rezultatai.** Įtraukimo į tyrimą kriterijus atitiko ir sutiko dalyvauti apklausoje 28 asmenys. Visi pacientai (n=28) dėl diagnozuotos vidutinio sunkumo ir sunkios OMA gydymui miego metu naudota CPAP ventiliacija. Tyrimo metu pastebėta, kad devyniems pacientams (32,1 proc.) vaistams atsparios AH gydymas išliko toks pats, kaip prieš nustatant OMA ir pradedant gydymą CPAP ventiliacija, 19 pacientų (67,9 proc.) AH gydymas per tą laikotarpį buvo pakoreguotas arba sumažinus vartojamų vaistų dozę (n=8), arba nutraukus vieno iš anksčiau vartotų antihipertenzinių vaistų skyrimą (n=11). Vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičius sumažėjo tiems pacientams, kurių AHI buvo didesnis, lyginant su pacientų, kurių vaistams atsparios AH gydymas nepakito arba buvo sumažintos vaistų dozės. **Išvados.** Sergančiųjų OMA ir vaistams atsparia AH telefoninė apklausa parodė, kad, taikant gydymą CPAP ventiliacija ir kartu skiriant antihipertenzinius vaistus, pasiekta geresnė AH kontrolė. Vaistams atsparios AH gydymui vartotų vaistų skaičiaus sumažinimas, taikant gydymą CPAP ventiliaciją buvo pastebėtas tiems OMA sergantiems pacientams, kurių AHI buvo didesnis. Didesnės imties prospektyvieji tyrimai padėtų išsiaiškinti gydymo CPAP ventiliacija naudą sergantiesiems vaistams atsparia AH.

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, vaistams atspari arterinė hipertenzija, nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija.

Summary. Objective. The aim of the telephone survey was to assess the progress of treatment in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and drug-resistant hypertension (RH). **Methods.** The medical records of all patients who had a polysomnography at Pulmonology department's Sleep Laboratory in 2015 were reviewed. Study subjects were patients with RH and moderate or severe OSA (apnea-hypopnea index (AHI) >15 per hour). **Results.** 28 patients met the criteria and agreed to participate in the telephone survey. All patients with OSA and RH were using CPAP therapy. The antihypertensive drug regimen was unaltered in 9 patients (32.1%) but modified in 19 patients (67.9%) by either dose reduction (n=8) or by discontinuing 1 antihypertensive drug. The survey has showed that patients whose treatment was modified by discontinuing 1 drug had higher AHI compared with patients whose treatment was unchanged or reduced the drug dose. **Conclusions.** It was noticed that CPAP therapy with antihypertensive treatment were associated with better blood pressure control in hypertensive patients with OSA. Larger prospective trials are needed to confirm the benefit of CPAP therapy in patients with RH.

Key words: obstructive sleep apnea, drug resistant hypertension, continuous positive airway pressure (CPAP).

IVADAS

Daugiau nei 70 proc. sergančiųjų vaistams atsparia arterine hipertenzija (AH), serga ir obstrukcine miego apnėja (OMA) [1]. Literatūros duomenys, kaip gydymas nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) daro įtaką arterinio kraujo spaudimo (AKS) kontrolei yra prieštaringi.

OMA yra lėtinė liga, pasireiškianti pasikartojančiais kvėpavimo sustojimo epizodais miegant esant epizodinei hipoksijos ir miego fragmentacijai. Jos paplitimas siekia nuo 4 iki 6 proc. vidutinio amžiaus žmonių populiacijoje ir didėja priklausomai nuo amžiaus [2]. Per pastarąjį dešimtmetį atlikta nemažai tyrimų, kurie parodė, kad OMA yra dažna AH priežastis ir susijusi su padidėjusia širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika. Maždaug 50–56 proc. asmenų, kuriems nustatyta OMA, sergo ir AH, o 30–40 proc. sergančiųjų AH rasta ir OMA [3].

AH yra vienas dažniausių širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių. Net 12–27 proc. pacientų AH yra atspari medikamentiniam gydymui. Vaistams atsparia AH laikoma AH, kai skiriant mažiausiai tris antihipertenzinius vaistus optimaliomis dozėmis, iš kurių vienas yra diuretikas, nepavyksta pasiekti tikslingo arterinio kraujo spaudimo (AKS) [4, 5]. Remiantis JAV arterinės hipertenzijos asociacijos gairėmis (angl. *American Heart Association Guidelines*) OMA yra viena dažniausių vaistams atsparios AH priežasčių [4]. Patogenezės mechanizmai, siejantys OMA ir AH dar nepakankamai ištirti. Manoma, kad pasikartojantys kvėpavimo sustojimai įvyksta karu su epizodine hipoksija, tai sukelia hipoksemiją, audinių ir ląstelių hipoksiją ir sąlygoja mikroprabudimus, miego fragmentaciją. Epizodinė hipoksija sukelia simpatinės nervų sistemos aktyvaciją prabudimų metu. Dėl sumažėjusio deguonies kiekio kraujyje stimuliuojami periferinių arterijų chemoreceptorai, baroreceptorai, didinamas simpatinės nervų sistemos aktyvumas, taip didėja arterinis kraujo spaudimas [12]. Kitas svarbus rizikos veiksnys, kuris skatina tiek vaistams atsparios AH išsivystymą, tiek OMA, yra nutukimas.

OMA gydymas, taikant CPAP ventiliaciją, laikomas patogenetiniu. Pastaraisiais metais daugėja klinikinių tyrimų, kurie nagrinėja gydymo CPAP ventiliacija reikšmę AH kontrolei. Gydymas CPAP ventiliacija slopina simpatinės nervų sistemos aktyvumą, mažina laisvųjų deguonies radikalų gamybą ir kraujagyslių endotelio disfunkciją, sukeltą OMA [10]. Gydymas CPAP ventiliacija turėtų pagerinti ir AKS kontrolę pacientams, kurie serga kartu OMA ir AH. Deja, klinikinių tyrimų duomenys vis dar išlieka prieštaringi. Šio tyrimo tikslas – telefoninės apklausos metu įvertinti sergančiųjų OMA ir vaistams atsparia AH gydymą.

METODIKA

Išanalizuoti visų 2015 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos tirtų pacientų, kuriems buvo atlikta polisomnografija, duomenys. Atrinkti pacientai, kuriems buvo diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki OMA (apnėjų ir hipopnėjų indeksas >15/val.), iš anamnezės žinoma, jog serga vaistams atsparia AH ir buvo rekomenduotas gydymas CPAP ventiliacija. Tiriamųjų amžius, lytis, antropometriniai duomenys: kūno masės indeksas (KMI), juosmens ir kaklo apimtys, mieguistumo įvertinimas pagal Epworth skalės rezultatus, polisomnografijos tyrimo metu nustatytas apnėjų ir hipoapnėjų indeksas (AHI), medikamentinis atsparios vaistams AH gydymas, prieš pradėdant taikyti gydymą CPAP ventiliacija, buvo surinkti iš medicininės dokumentacijos. Atlikta atrinktų pacientų telefoninė apklausa apie OMA ir vaistams atsparios AH gydymą.

Duomenų analizė atlikta naudojant statistinės programos paketą „SPSS 17.0“. Dydziai, pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį, pateikiami kaip mediana (25 ir 75 procentilės). Neparametrinių kintamųjų skirtumui tarp dviejų grupių palyginti taikytas Vilkoksono (*Wilcoxon*) testas. Daugiau nei dviejų nepriklausomų imčių požymių skirtumui palyginti taikytas Kruscall-Wallis testas. Reikšmingumo lygmuo, tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas 0,05.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukimo kriterijus atitiko 34 pacientai. Apklausoje dalyvauti sutiko 28 pacientai: 22 vyrai (79 proc.) bei 6 moterys (21 proc.). Iš jų 26 pacientams nustatyta sunki OMA, 2 – vidutinio sunkumo OMA. Tiriamųjų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

Visi pacientai (n=28) dėl diagnozuotos vidutinio sunkumo ir sunkios OMA gydymui miego metu naudojo CPAP ventiliaciją mažiausiai 5 val. per naktį (vidutiniškai – 6–8 val.). Vartotų antihipertenzinių vaistų

1 lentelė. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja ir vaistams atsparia arterine hipertenzija charakteristikos

Požymis	Duomenys
Amžius, metai	60 (54–69)
KMI, kg/m ²	41,32 (35,69–47,13)
Liemens apimtis, cm	130 (117–136)
Kaklo apimtis, cm	45 (43–50)
Epworth mieguistumo skalė, balai	9 (5–15,50)
AHI, kvėpavimo įvykiai/val.	70,85 (39,65–85,85)
Antihipertenziniai vaistai, n	4 (3–5)

KMI – kūno masės indeksas; AHI – apnėjų hipopnėjų indeksas; duomenys pateikiami kaip mediana (25 ir 75 procentilės).

2 lentelė. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja ir vaistams atsparia arterine hipertenzija antropometrinių duomenų ir obstrukcinės miego apnėjos sunkumo rodiklių palyginimas

Požymis	Antihipertenzinių vaistų vartojimas nepakito (1 grupė)	Sumažėjo vartojamų antihipertenzinių vaistų dozė (2 grupė)	Sumažėjo vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičius (3 grupė)	p
Amžius, metai	64 (52–70)	50 (57–71)	60 (55–68)	0,87
KMI, kg/m ²	37,4 (31,95–46,43)	43,16 (38,34–49,13)	41,96 (36,23–47,34)	0,33
Kaklo apimtis, cm	45 (43–46)*	49 (46–53)*	45 (41–50)	0,15
Liemens apimtis, cm	130 (117–137)	133 (118–148)	131 (121–135)	0,55
AHI, įvykių/val.	39,6 (26–71,15)§	78,15 (37,92–84,85)	85,90 (59,40–94,60)§	0,13
Epworth mieguistumo skalė, balai	6 (5–15,5)	12 (4,5–19,75)	10 (6–14)	0,52

Duomenys pateikiami kaip mediana (25 ir 75 procentilės); Kruskal Wallis testas; * – p<0,05 palyginus 1 ir 2 grupę, § – p<0,05 palyginus 1 ir 3 grupę, reikšmingų skirtumų tarp 2 ir 3 grupių nerasta.

skaičius reikšmingai sumažėjo taikant gydymą CPAP ventilacija (Wilcoxon testas, p=0,001). Tyrimo metu pastebėta, kad devyniems pacientams (32,1 proc.) vaistams atsparios AH gydymas išliko toks pats kaip ir prieš nustatant OMA ir pradėdant gydymą CPAP ventilacija, 19 pacientų (67,9 proc.) AH gydymas per tą laikotarpį buvo pakoreguotas arba sumažinus vartojamų vaistų dozę (n=8), arba nutraukus vieno iš anksčiau vartotų antihipertenzinių vaistų skyrimą (n=11). Siekiant išsiaiškinti, kuo skiriasi pacientai, kuriems buvo pakoreguotas AH gydymas, atliktas tiriamųjų amžiaus, antropometrinių duomenų ir OMA sunkumo rodiklių palyginimas, suskirsčius pacientus į tris grupes pagal antihipertenzinių vaistų vartojimo pokytį (2 lentelė).

DISKUSIJA

Ši telefoninė apklausa parodė, kad sergančiųjų vidutinio sunkumo ir sunkia OMA gydymas CPAP ventilacija gali pagerinti vaistams atsparios AH kontrolę. Tyrimo metu išnagrinėti visų 2015 m. Pulmonologijos klinikos Miego laboratorijoje tirtų pacientų medicininės dokumentacijos duomenys. Bandyta apklausti visus pacientus, atitinkančius vidutinio sunkumo ir sunkios OMA ir vaistams atsparios AH kriterijus, bet šeši pacientai atsisakė dalyvauti apklausoje, taigi atsakomumas siekė 82,4 proc. Buvo vertinamas vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičius, jų dozės ir AKS kontrolė prieš pradėdant gydymą CPAP ventilacija ir praėjus maždaug vieneriems metams. Rezultatai parodė, kad 67,9 proc. pacientų (n=19 iš 28) buvo koreguotas antihipertenzinis gydymas sumažinant vaistų dozę arba nutraukiant vieno iš antihipertenzinio vaistų skyrimą, rodo, jog OMA ilgalaikis gydymas CPAP ventilacija turi teigiamą poveikį ir vaistams atsparios AH gydymui bei geresnei jos kontrolei.

Kliniškai įrodyta, kad OMA – vienas iš rizikos veiksnių, sąlygojančių AH atsiradimą ir blogesnius jos

gydymo rezultatus [5, 7, 8]. Atlikta keletas klinikinių tyrimų, kurie vertino gydymo CPAP ventilacija poveikį AKS sergantiesiems OMA. Pastebėta, kad gydymas CPAP ventilacija padeda sumažinti AKS ir dienos, ir nakties metu pacientams, kuriems diagnozuota OMA [10]. Tarptautinės arterinės hipertenzijos gairės rodo, jog net minimalus arterinio kraujo spaudimo sumažėjimas (2–3 mm Hg st. sistolinio AKS) gali turėti didelę klinikinę reikšmę širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikai ir mirštamumo nuo jų sumažėjimui [9]. Vidutinio AKS sumažėjimas nuo 5 iki 10 proc. AH sergantiems pacientams gali sumažinti infarkto riziką net iki 40 proc. [9]. Iki šiol tik keli klinikiniai tyrimai vertino CPAP ventilacijos reikšmę gydant OMA ir vaistams atsparia AH sergančius pacientus. Pastebėtas kliniškai reikšmingas AKS sumažėjimas, ypač nakties metu ir būtent tiems pacientams, kurie gerai toleravo gydymą CPAP. Pastebėta, jog gydomasis poveikis yra tada, kai gydymas CPAP ventilacija naudojamas ne mažiau kaip 4 val. per naktį [9]. Šiuos rezultatus pagrindė ir iki šiol bene didžiausios imties klinikinis tyrimas HIPARCO [10]. Tai daugiacentris tyrimas, kurio metu į tyrimą įtraukti 194 pacientai, kurie sirgo vaistams atsparia AH ir OMA. Pastebėta, kad, taikant gydymą CPAP ventilacija ir medikamentinį AH gydymą, sumažėjo vidutinis ir diastolinis AKS, lyginant su kontroline grupe, kai buvo skirtas tik medikamentinis AH gydymas.

Šio tyrimo duomenimis, vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičius sumažėjo tiems pacientams, kurių AHI buvo didesnis, lyginant su pacientų, kurių vaistams atsparios AH gydymas nepakito arba buvo sumažintos vaistų dozės. KMI ir liemens apimties skirtumų tiriamųjų, kuriems koreguotas ir nekoreguotas gydymas antihipertenziniais vaistais, nebuvo, nors kaklo apimtis buvo didesnė pacientų, kuriems sumažėjo vartojamų antihipertenzinių vaistų dozė, taikant gydymą CPAP ventilacija. Neturime paaiškinimo, kodėl šie skirtumai išryškėjo, nors literatūroje yra duomenų apie skysčių

pasiskirstymo organizme svarbą OMA sunkumui, ypač miego metu gulint horizontalioje padėtyje. Nutukimo įtaka OMA ir vaistams atsparios AH išsivystyme jau nagrinėtas ne viename tyrime ir įrodytas patogenetinių mechanizmų persidengimas [11]. Taigi planuojant tolesnius tyrimus, būtina vertinti ir antropometrinių rodiklių dinamiką.

Šiame tyrime tiriamieji teigė, kad gydymą CPAP ventiliacija toleravo gerai ir naudojo daugiau nei 4 val. miego metu. Šio tyrimo trūkumai buvo maža tiriamųjų imtis ir tai, jog ilgalaikis gydymo CPAP ventiliacija poveikis AKS nebuvo vertinamas atliekant 24 val. AKS stebėseną, kaip tą rekomenduoja Amerikos širdies asociacijos gairės [10]. Nebuvo objektyvuota gydymo CPAP ventiliacija trukmė, nes ji vertinta tik klausiant tiriamųjų, kiek vidutiniškai valandų per naktį naudoja CPAP ventiliaciją. Be to, šioje apklausoje nebuvo jokių kriterijų, kurie padėtų įvertinti CPAP ventiliacijos kokybę. Ši apklausa yra pilotinis tyrimas prieš numatomą prospektyvų tyrimą, kurio metu bus tiriama gydymo CPAP įtaka sergant sisteminėmis ir plaučių kraujagyslių ligomis. Planuojamo tyrimo metu būtina vertinti CPAP ventiliacijos trukmę ir kokybę pagal CPAP ventilatorių atminties laikmėnose fiksuojamus duomenis, rodančius ventiliacijos naudojimo trukmę, išliekančius kvėpavimo įvykius bei oro srovės nuotėkius.

IŠVADOS

Sergančiųjų OMA ir vaistams atsparia AH telefoninė apklausa parodė, kad taikant gydymą CPAP ventiliacija ir kartu skiriant antihipertenzinius vaistus, pasiekta geresnė AH kontrolė, tai rodo mažesnių vaistų dozių arba vartojamų antihipertenzinių vaistų skaičiaus poreikis. Vaistams atsparios AH gydymui vartotų vaistų skaičiaus sumažinimas, taikant gydymą CPAP ventiliaciją pastebėtas tiems sergantiesiems OMA, kurių AHI buvo didesnis. Didesnės imties prospektyvieji tyrimai padėtų išsiaiškinti gydymo CPAP ventiliacija naudą sergantiesiems vaistams atsparia AH.

LITERATŪRA

1. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19(12):2271–7.
2. Durjın J, Esnaola S, Rubio R, Izutueta A. Obstructive sleep apnea–hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(3 Pt 1):685–9.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42(6):1206–52.
4. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011; 57(6):1076–80.
5. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57(5):898–902.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25(9):1751–62.
7. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; 51(6):1403–19.
8. Martınez-Garcıa MA, Capote F, Campos-Rodrıguez F, Lloberes P, Dıaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(22):2407–15.
9. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8(5):587–96.
10. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawkk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(2):103–7.
11. Marcus JA, Pothineni A, Marcus CZ, Bisognano JD. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(1):411.
12. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010; 28(10):2161–8.