

Obstrukcinė miego apnėja ir arterinė hipertenzija

Guoda Pilkauskaitė¹, Raimonda Verseckaitė²

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMU MA Kardiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, arterinė hipertenzija.

Santrauka. Straipsnyje aptariamas obstrukcinės miego apnėjos ir arterinės hipertenzijos ryšys, šiandieninės diagnostikos ir gydymo ypatybės.

Jau apie trisdešimt metų mokslo literatūroje nagrinėjamas ryšys tarp obstrukcinės miego apnėjos (OMA) ir arterinės hipertenzijos (AH). OMA ir AH sieja daugelis tų pačių rizikos veiksnių. OMA taip pat kaip ir AH glaudžiai susijusi su nutukimu, sumažėjusiu fiziniu aktyvumu, vyresniu amžiumi, rūkymu ir alkoholio vartojimu [1]. Atskirti šių dviejų ligų išsivystymą skatinančius veiksnius yra nepaprastai sunku, todėl daugelį metų nebuvo pakankamai įrodymų, koks yra OMA ir AH tarpusavio ryšys.

Svarbi AH, kaip metabolinio sindromo komponento, ir OMA sąsaja [2]. Bet to, OMA nustatoma daugiau nei 30 proc. sergančių vaistams atsparia AH [3, 4]. Reikėtų nepamiršti, kad OMA yra dažniausia antrinės AH priežastis (lentelė) [2].

PATOGENEZINIAI MECHANIZMAI

Patogeneziniai mechanizmai, sąlygojantys AH vystymąsi sergant OMA, nėra iki galo aiškūs. Sergantiems OMA

miego metu dėl dalinio ar visiško nosiaryklės subliūškimo atsiranda kvėpavimo pauzės. Besikartojantys kvėpavimo sustojimai yra lydimi epizodinės hipoksijos, o tai sukelia alveolių hypoventiliaciją, hipoksemiją ir audinių bei ląstelių hipoksiją. Organizmas, bandydamas apsaugoti nuo „uždusimo“, žadina ligojį – taip kvėpavimo pauzės nutraukiamos žadinimo (mikroprabudimo) arba atsibudimo. Miegas tampa fragmentuotas, nekokybiškas. Atsibudus normalizuojasi kvėpavimas, o kartu ir kraujo įsotinimas deguonimi.

Skiriami du pagrindiniai patogeneziniai mechanizmai, siejantys OMA ir AH išsivystymą: epizodinė hipoksija ir jos išprovokuota simpatinės nervų sistemos aktyvacija prabudimų metu. Sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje stimuliuoja periferinių arterijų chemoreceptorius, baroreceptorius, kurių didžiausias tankis yra miego arterijose, didina simpatinės nervų sistemos aktyvumą, tokiu būdu didėja arterinis kraujo spaudimas [5]. Būtent epizodinė hipoksija ir yra unikalus ir OMA iš kitų ligų išskiriantis patogenezinis fenomenas. Šie hipoksijos/reoksigenacijos ciklai aktyvina oksidacinio streso ir uždegimo formavimąsi, tuo būdu aktyvindami simpatinę nervų sistemą [6]. Padidėjęs simpatinės nervų sistemos tonusas kelia kraujo spaudimą. 2011 m. buvo atliktas unikalus tyrimas, kurio metu buvo vertintas epizodinės hipoksijos poveikis sveikų asmenų arteriniam kraujo spaudimui [7]. Sveiki savanoriai 2 savaites gyveno lėtinės epizodinės hipoksijos sąlygomis. Po dviejų savaičių pastabėtas reikšmingas arterinio kraujo spaudimo padidėjimas: vertinant ambulatoriškai dienos metu nustatytas sistolinio arterinio kraujo spaudimo padidėjimas 8 mm Hg, o diastolinio 5 mm Hg. Įrodyta, kad gydymas CPAP mažina baroreceptorių jaudrumą ir arterinį kraujo spaudimą [7]. Kyla klausimas: galbūt simpatinės nervų sistemos aktyvacija žadinimų

Lentelė. Dažniausios antrinės arterinės hipertenzijos priežastys (pagal S. F. Rimoldi ir kt. [2])

Priežastis	Paplitimas tarp sergančių AH (proc.)	Paplitimas tarp sergančių vaistams atsparia AH (proc.)
Obstrukcinė miego apnėja	5–15	30
Inkstų parenchimos ligos	1,6–8	2–10
Inkstų arterijos stenozė	1–8	2,5–20
Pirminis aldosteronizmas	1,4–10	6–23
Skydliaukės ligos	1–2	1–3
Kušingo sindromas	0,5	<1
Fechomocitoma	0,2–05	<1
Aortos koraktacija	<1	<1

metu, o ne hipoksija didina arterinį kraujo spaudimą? Tačiau maždaug penktadaliui pacientų, kuriems nustatytas viršutinių kvėpavimo takų rezistentiškumo sindromas, pasireiškiantis žadinimais miego metu, nesant deguonies kiekio kraujyje svyravimų, yra žemas kraujo spaudimas, jiems nustatoma ortostatinė hipotenzija [8]. P. Levy su bendr. 2008 m. publikuotame apžvalginiame straipsnyje teigia, kad būtent epizodinė lemia arterinio kraujo spaudimo didėjimą [9].

KLINIKA

Arterinės hipertenzijos paplitimas populiacijoje yra didžiulis ir šiandien pacientai nesistebi, kada gydytojai nustato pirminę AH. Tačiau po pirminės AH diagnozės dažnai slepiasi tiesiog nepatikslinta arterinės hipertenzijos priežastis.

Klinikiniai požymiai, kuriems esant reikėtų įtarti antrinę AH [2]:

1. Ankstyva AH pradžia (t. y. 30 metų) pacientams, neturintiems kitų rizikos veiksnių (t. y. šeimos anamnezė, nutukimas ir kt.);
2. Vaistams atspari AH (>140/90 mm Hg vartojant tris kraujo spaudimą mažinančius vaistus, tarp jų ir diuretikus);
3. Sunki AH (>180/110 mm Hg) ar hipertenzinės krizės;
4. Staigus kraujo spaudimo padidėjimas anksčiau buvusiams stabiliems pacientams;
5. Matuojant arterinį kraujo spaudimą 24 val., jis nesumažėja naktį arba pastebimas atvirkštinis arterinio kraujo spaudimo sumažėjimas dieną;
6. Organų taikinių pažeidimas (t. y. kairiojo skilvelio hipertrofija, hipertenzinė retinopatija ir kt.).

Dar kartą atkreipiame dėmesį į lentelę, kurioje pateiktos visos šiuo metu žinomos antrinės AH priežastys bei paplitimas tarp sergančių AH bei vaistams atsparia AH (lentelė). Vaistams atspari AH apibrėžiama kaip nesėkmingas bandymas pasiekti tikslinį arterinį kraujo spaudimą vartojant didžiausias dozes trijų antihipertenzinių vaistų, tarp jų turi būti diuretikas [10]. Specializuotose AH klinikose vaistams atsparios AH paplitimas siekia nuo 5 iki 8 proc. pacientų [3]. Jiems nustatyta didesnė insulto, inkstų nepakankamumo, kitų širdies ir kraujagyslių ligų rizika nei tiems, kurių arterinis kraujo spaudimas yra kontroliuojamas medikamentais [3].

Įvertinus paplitimą, akivaizdu, kad gydytojai turėtų įtarti OMA kiekvienam, kuriam nustatyta AH, o pasiūlyti nusiskundimus, ligos eigą ir objektyvaus tyrimo metu rastus pokyčius, nuspręsti, ar reikalingas detalesnis ištyrimas. 2013 metais Europos respiratologų sąjunga (angl. European Respiratory Society) kartu su Europos hipertenzijos sąjunga (angl. European Society of Hypertension) paskelbė pacientų, sergančių OMA ir AH, priežiūros rekomendacijas [3]. Jose yra pasiūlytas diagnostikos algoritmas, kurio esmė – įvertinti OMA tikimybę ir, jai esant, nustatyti obstrukcinę miego ap-

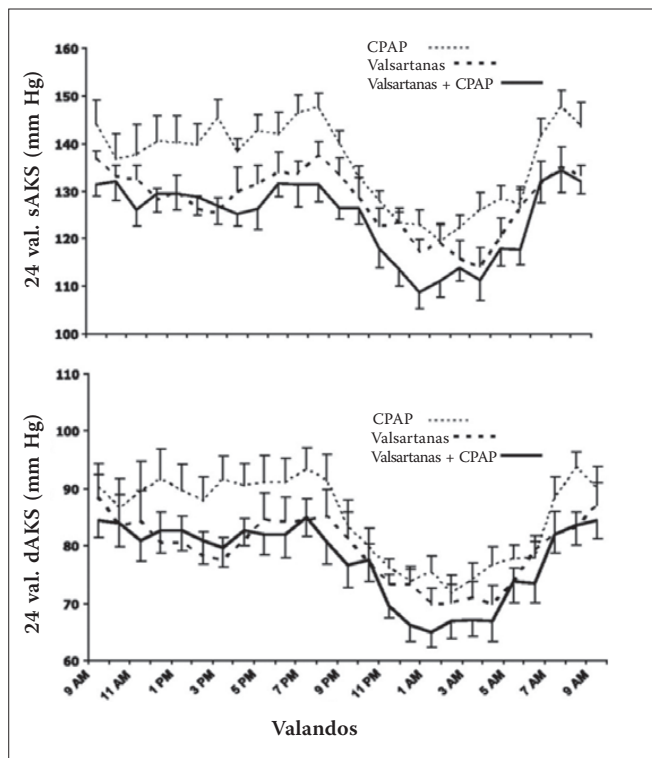
nėją. Atkreipiamas dėmesys į visos paros AKS stebėsenos svarbą. Miego metu dėl fiziologinių procesų reguliacijos persitvarkymo paprastai pastebimas AKS sumažėjimas, o būtent, sergant OMA, sumažėjimo nebūna.

GYDYMAS

Gyvenimo būdo keitimo ir medikamentinis AH gydymas yra gerai žinomas, naujienos pateikiamos kas vienerius dvejus metus atnaujinamose rekomendacijose, todėl šiame straipsnyje jų neaptarinėsime. Kokį antihipertenzinį vaistą reikėtų pasirinkti pacientams, sergantiems AH ir OMA, nėra žinoma, nes nėra įrodymų, kad kuri nors antihipertenzinių vaistų klasė geriau už kitą mažintų AKS, sergant OMA.

Efektyviausias patogenezinis vidutinio sunkumo ir sunkios OMA gydymo būdas – nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) ventiliacija pro nosies ar viso veido kaukes [11]. Teigiamas slėgis palaiko atvirus kvėpavimo takus miego metu, išnyksta kvėpavimo pauzės, panaikinami deguonies kiekio svyravimai. Įrodyta, kad šis gydymo metodas pagerina gyvenimo kokybę, šalina mieguistumą dienos metu, mažina širdies ir kraujagyslių ligų riziką [12–14]. CPAP ventiliacija yra daugeliu atvejų efektyvi, tačiau pacientai dažnai nesinaudoja ja dėl įvairių psichologinių ir socialinių priežasčių.

Pirmasis klinikinis atsitiktinių imčių tyrimas, palyginęs gydymo CPAP ventiliacija ir antihipertenzinių vaistų efektyvumą, pacientams, sergantiems AH ir OMA, publikuotas 2010 metais [15]. 28 pacientai (amžiaus vidurkis – 57 metai, kūno masės indekso vidurkis – 28,2 kg/m²), kuriems nustatytas apnėjų ir hipopnėjų indeksas >15/val. ir arterinis kraujo spaudimas >140/90 mm Hg, niekaip negydyti (t. y. CPAP ventiliacija ir vaistais), buvo gydomi CPAP ventiliacija ir valsartanu (160 mg) 8 savaites. Tarp abiejų gydymo epizodų buvo 4 savaičių trukmės pertrauka be gydymo. Gydymo efektyvumas buvo vertintas 24 valandų vidutinio arterinio kraujo spaudimo matavimu ambulatoriškai prieš gydymą ir po kiekvieno gydymo epizodo. Pacientai, kuriems išliko nekontroliuojama AH skiriant gydymą CPAP ventiliacija arba valsartanu, tęsė gydymą abiem metodais vienu metu. Rezultatai parodė, kad nors gydymas CPAP ventiliacija reikšmingai mažino arterinį kraujo spaudimą, tačiau valsartanas ketvirtadaliu daugiau sumažino 24 valandų arterinio kraujo spaudimo vidurkį. Nakties metu, kada kvėpavimo įvykius koreguoja CPAP ventiliacija, didesnis arterinio kraujo spaudimo sumažėjimas visgi buvo pastebimas gydant valsartanu. Išnagrinėjus kombinuoto gydymo rezultatus paaiškėjo, kad toks gydymas yra efektyvesnis už abu gydymo metodus atskirai (pav.). Šis tyrimas parodė, kad AH sergantiems pacientams, kuriems yra nepakankamas medikamentinio gydymo efektas, gydymas CPAP ventiliacija turi pridėtinį arterinį kraujo spaudimą mažinantį poveikį [15]. Apibendrinami tyrimo rezultatus autoriai pabrėžia didesnės



Pav. Atviras tyrimas: duomenys 24 valandų ambulatorinio arterinio kraujo spaudimo matavimo pacientams, gydomiems valsartanu, nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija arba abiem būdais kartu [15]

CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) ventiliacija.

apimties klinikinių tyrimų būtinybę. Be to, išvadose priemonė, kad sergantiems OMA gydymo CPAP ventiliacija nauda yra didesnė nei tik kraujo spaudimo korekcija, tai yra mieguistumo mažinimas, pažinimo funkcijų gerinimas, gliukozės metabolizmo korekcija ir kita [15].

Kaip kiti OMA gydymo metodai, tokie kaip chirurginis gydymas ar burnos korekcijos prietaisai, veikia AH, mažai žinoma, tačiau planuojami klinikiniai tyrimai įvertinti šį poveikį. Labai preliminarūs rezultatų turima apie *a. renalis* denervaciją. Tai procedūra, kurios metu į *a. renalis* įstatomas specialus elektrodas bei atliekama simpantiųjų skaidulų denervacija. Procedūra mažina sergančių vaistams atsparia AH ir OMA arterinį kraujo spaudimą, OMA sunkumą ir gerina glikemijos kontrolę [16]. Tačiau tyrimai yra mažos apimties, todėl iki šiol nepakankama įrodymų rekomendacinio pobūdžio apibendrinimui.

Daug daugiau įrodymų sukaupta gydant CPAP ventiliacija sergančius vaistams atsparia AH ir OMA. Neseniai publikuota 5 klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų apžvalga aiškiai rodo, kad CPAP ventiliacija ne tik koreguoja arterinį kraujo spaudimą, bet ir leidžia sumažinti vartojamų vaistų skaičių [18].

Taigi, šiandien jau yra įrodyta, kad OMA ir AH yra susijusios ligos, gydymas CPAP ventiliacija apsaugo nuo AH vystymosi bei mažina arterinį kraujo spaudimą, tačiau tai pastebima ne visiems pacientams. Žinant šiuos faktus, akivaizdu, kad būtinas detalus pacientų ištyri-

mas, o gydant sergančius OMA ir AH, – individualus požiūris į ligonį: sudarant gydymo planą dažnai reikia derinti gyvenimo būdo keitimą, CPAP ventiliaciją ir AH medikamentinį gydymą.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ARTERIAL HYPERTENSION

GUODA PILKAUSKAITE, DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: obstructive sleep apnea, arterial hypertension.

Summary. The relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and arterial hypertension (AH) is very complex and share the same risk factors. The prevalence of OSA in patients with AH is 5-15 percent, but it rises up to 30 percent among patients with drug resistant AH. Pathogenesis of AH in OSA is explained by the pathways of intermittent hypoxia and sleep fragmentation. Current approach towards diagnostic and treatment of co-existence of OSA and AH is presented in this article.

LITERATŪRA

- Stradling JR, Pepperell JC, Davies RJ. Sleep apnoea and hypertension: proof at last? *Thorax*. 2001; 56. Suppl 2:ii45-9.
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014; 35(19):1245-54.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Lévy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancina G, McNicholas WT; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2013; 41(3):523-38.
- Riha RL, Diefenbach K, Jennum P, McNicholas WT; Management Committee, COST B26 Action on Sleep Apnoea Syndrome. Genetic aspects of hypertension and metabolic disease in the obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008; 12(1):49-63.
- Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998; 97(10):943-945.
- Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009; 33(6):1467-84.
- Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Lévy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011; 37(1):119-28.
- Guilleminault C, Faul JL, Stoohs R. Sleep-disordered breathing and hypotension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(7):1242-1247.
- Levy P, Pépin JL, Arnaud C, Tamisier R, Borel JC, Dematteis M, Godin-Ribuot D, Ribuot C. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J*. 2008; 32(4):1082-95.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruizlope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27(11):2121-58.
- Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Positive airway pressure therapy of OSA. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005; 26, 68-79.
- Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127:2076-2084.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(1):19-25.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(2):269-277.
- Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(7):954-60.
- Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559-565.
- Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015.