

Αποφρακτική υπνική άπνοια και υπέρταση: μία αναθεωρημένη προσέγγιση της συσχέτισης και της θεραπείας*

Α. Κασιακόγιας
Κ. Τσιούφης
Δ. Αραγιάννης
Ι. Μπαφάκης
Μ. Γιακουμής
Χ. Στεφανάδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ), η συχνότερη διαταραχή αερισμού κατά τον ύπνο, έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση υπέρτασης και με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν αναδείξει μία δόσοεξαρτώμενη, αλλά όχι τεκμηριωμένα ανεξάρτητη, σχέση της βαρύτητας της ΑΥΑ με την επίπτωση υπέρτασης αλλά και μία προστατευτική δράση της συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP). Εντούτοις, μία αιτιολογική σχέση δεν έχει επιβεβαιωθεί. Το πιθανό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα που συνδέει την ΑΥΑ με την υπέρταση περιλαμβάνει οξείες μεταβολές όπως η διαλείπουσα υποξία, οι διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης και η αφύπνιση, και χρόνιες επιπτώσεις όπως η εμμένουσα ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οξειδωτικό στρες, η συστηματική φλεγμονή, και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Στα συνήθη χαρακτηριστικά της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με ΑΥΑ περιλαμβάνεται η αυξημένη μεταβλητότητα και η ανεπαρκής πτώση κατά τον ύπνο. Κατά τη διερεύνηση της ανθεκτικής υπέρτασης είναι απαραίτητη η εκτίμηση για ΑΥΑ. Η εφαρμογή CPAP οδηγεί σε περιορισμένη μόνο μείωση της αρτηριακής πίεσης ακόμη και στους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ δεν φαίνεται να υπερτερεί μία συγκεκριμένη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων για τη ρύθμιση της υπέρτασης στο έδαφος της ΑΥΑ. Η εφαρμογή της χρονοθεραπείας ίσως έχει θέση στη διαχείριση αυτών των ασθενών δεδομένης της συχνά επηρεασμένης κirkάδιας διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ) συνίσταται σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλήρους (άπνοια) ή μερικής (υπόπνοια) διακοπής της αναπνοής λόγω σύμπτωσης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου με διατήρηση της αναπνευστικής προσπάθειας, τα οποία συνοδεύονται από παροδικούς αποκροσμούς της οξυαιμοσφαιρίνης και ηλεκτροεγκεφαλικά καταγεγραμμένες αφυπνίσεις που προδιαθέτουν σε κατακερματισμό του ύπνου¹. Όταν η ΑΥΑ συνοδεύεται από διακριτά ημερησία συμπτώματα ορίζεται ως σύνδρομο. Άνω των 20 ετών έρευνας έχουν

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο,
Αθήνα

* Το πρωτόκολλο αυτό χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

αναδειξεί μία στενή σχέση της ΑΥΑ με το καρδιαγγειακό σύστημα, και ειδικά με την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ενώ ορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν την προγνωστική αξία της νόσου για καρδιαγγειακές επιπλοκές². Μάλιστα, ένας σημαντικός όγκος δεδομένων από πειραματικές, επιδημιολογικές και παρεμβατικές μελέτες έθεσαν την ΑΥΑ στις πρώτες θέσεις των αιτιών υπέρτασης στις Ευρωπαϊκές και στις Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες^{3,4}. Παρ' όλα αυτά, η αιτιολογική σχέση της ΑΥΑ με την υπέρταση δεν έχει επιβεβαιωθεί, ενώ τα αποτελέσματα των μελετών της επίδρασης της θεραπείας της ΑΥΑ με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (Continuous Positive Airway Pressure-CPAP) στην ΑΠ, ανέδειξαν περιορισμένα ωφέλη⁵. Το παρόν άρθρο έχει σκοπό να ανασκοπήσει τα τρέχοντα επιδημιολογικά και παθοφυσιολογικά δεδομένα της σχέσης ΑΥΑ και υπέρτασης, τους κλινικούς χαρακτήρες της ΑΠ σε αυτούς τους ασθενείς και τη θεραπευτική τους προσέγγιση.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Μεγάλη σειρά κλινικών μελετών (συγχρονικές και προοπτικές στο γενικό πληθυσμό, συγχρονικές σε ασθενείς με ΑΥΑ, μελέτες ασθενών-μαρτύρων) έχει διερευνήσει τη συσχέτιση της ΑΥΑ με την αρτηριακή υπέρταση. Βασικό θέμα αποτέλεσε η εξακρίβωση μίας σχέσης ανεξάρτητης από συνυπάρχοντες συγχυτικούς παράγοντες με προεξάρχουσα την παχυσαρκία. Παρ' ότι τα περισσότερα δεδομένα έως τώρα υποστηρίζουν αυτή τη σχέση, δεν έχει καταστεί σαφές εάν η ΑΥΑ αποτελεί έναν ανεξάρτητο αλλά και αιτιολογικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση υπέρτασης.

Στους υπέρτασικούς ασθενείς υπολογίζεται πως το 20-50% πάσχει από ΑΥΑ, ενώ περίπου το 50% των απνοιικών ασθενών εμφανίζουν υπέρταση. Παλαιότερη συγχρονική ανάλυση είχε αναδείξει πως κάθε προστιθέμενο απνοιικό επεισόδιο ανά ώρα ύπνου αυξάνει την πιθανότητα υπέρτασης κατά 1%, ενώ κάθε μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά 10% αυξάνει τον κίνδυνο κατά 13%⁶.

Η μελέτη της Wisconsin Sleep Cohort, σε 709 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πολυπνογραφία, αποτελεί την περισσότερη μνημονευμένη προοπτική μελέτη στην επιδημιολογική αυτή διερεύνηση⁷. Μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης, σημειώθηκε μία δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της βαρύτητας

της ΑΥΑ, μετρούμενης με το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας, και του κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης. Σε σχέση με την ομάδα αναφοράς των μηδέν επεισοδίων ανά ώρα, ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης ήταν διπλάσιος για την ομάδα με ΑΥΑ ήπιας βαρύτητας και σχεδόν τριπλάσιος για την ομάδα τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη Sleep heart Health Study σε μία μεγάλη κοινότητα μεσήλικων ατόμων που εκτιμήθηκαν με πολυπνογραφία σπιτιού χωρίς επίβλεψη. Στα συγχρονικά δεδομένα 6132 ασθενών, σημειώθηκε 37% μεγαλύτερος κίνδυνος για υπέρταση στη βαρεία ΑΥΑ μετά από ρύθμιση για δημογραφικές και ανθρωπομετρικές μεταβλητές συμπεριλαμβανομένων δεικτών παχυσαρκίας⁸. Εντούτοις, σε πιο πρόσφατα προοπτικά δεδομένα από 2470 ασθενείς, παρατηρήθηκε μεν δόσοεξαρτώμενη σχέση του κινδύνου υπέρτασης με το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά από ρύθμιση για το δείκτη μάζας σώματος⁹.

Σε προοπτική μελέτη 1889 νορμωτασικών ατόμων που επισκέφθηκαν εργαστήριο ύπνου στην Ισπανία και παρακολούθηθηκαν για 12 έτη, αξιολογήθηκε η επίπτωση υπέρτασης σε σχέση με τη θεραπεία της ΑΥΑ μετά από ρύθμιση για τις μεταβολές του δείκτη μάζας σώματος¹⁰. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου χωρίς ΑΥΑ, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης ήταν 1.33 για τους ασθενείς με ΑΥΑ χωρίς ένδειξη για θεραπεία με CPAP, 1.96 για τους ασθενείς που αρνήθηκαν τη CPAP και 1.78 για τους ασθενείς με χαμηλή συμμόρφωση στη CPAP. Αντίθετα, η ομάδα επαρκούς θεραπείας με CPAP εμφάνιζε χαμηλότερο κίνδυνο κατά 29%. Σε άλλη πολυκεντρική ισπανική προοπτική μελέτη, μελετήθηκαν 725 διαδοχικοί ασθενείς με τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας ΑΥΑ και χωρίς ημερήσια υπνηλία οι οποίοι τέθηκαν σε δύο ομάδες βάσει της εφαρμογής ή όχι CPAP¹¹. Μετά από 4 έτη παρακολούθησης, δε σημειώθηκε διαφορά στην επίπτωση της υπέρτασης αλλά και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι συγγραφείς συστήνουν προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων λόγω της πιθανής μειωμένης στατιστικής ισχύος.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ

Η επαναλαμβανόμενη οξεία παθοφυσιολογική τριάδα της ΑΥΑ αποτελείται από την διαλείπουσα υποξία, την αυξημένη αρτηριακή ενδοθωρακική πίεση και την αφύπνιση. Ειδικότερα, κατά τη

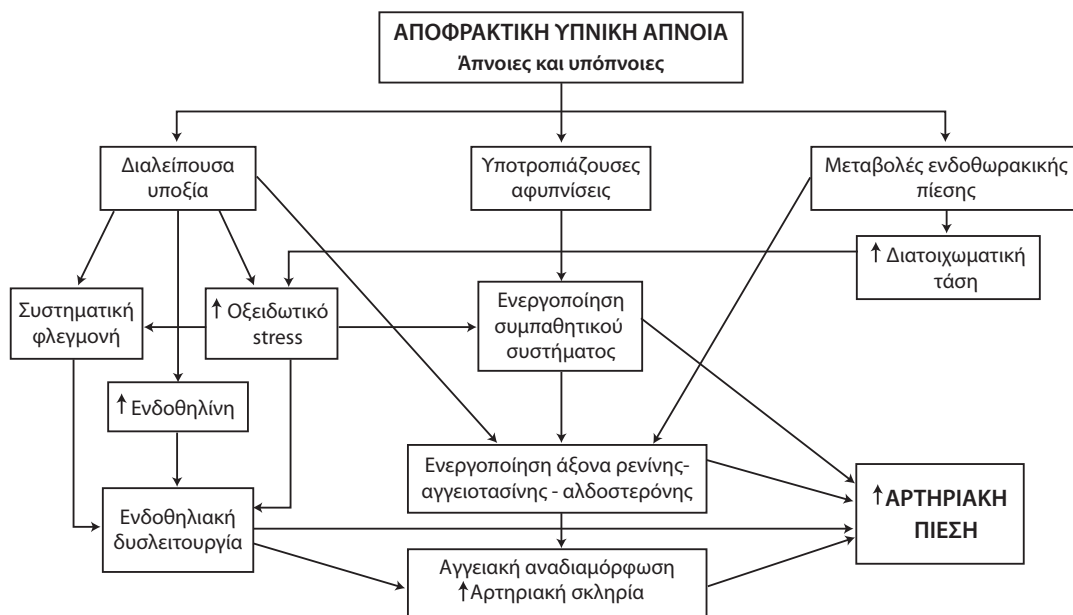
διάρκεια των απνοϊκών-υποπνοϊκών επεισοδίων αναπτύσσεται υποξία, με ακόλουθη διέγερση των χημειούποδοχέων, ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και αγγειοσύσπαση¹². Παράλληλα, οι εισπνευστικές προσπάθειες έναντι του κλειστού αεραγωγού οδηγούν σε υψηλές αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, που συνοδεύονται από αυξημένη διατοιχωματική τάση του μυοκαρδίου και των ενδοθωρακικών αγγείων, ελάττωση του προφόρτιου και αύξηση του μεταφόρτιου¹³. Οι (μικρο-)αφυπνίσεις επαναφέρουν τον αερισμό αλλά οδηγούν τελικά σε ανεπαρκή ύπνο υπό τη μορφή του κατακερματισμού του¹⁴.

Τα παροδικά επεισόδια υποξίας-επανοξυγόνωσης ομοιάζουν με τις βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Η διαλείπουσα υποξία αυξάνει τελικά την αισθητηριακή απάντηση στην υποξαιμία και προκαλεί μακροπρόθεσμη διευκόλυνση (long-term facilitation) η οποία σε συνδυασμό με ανάπτυξη χρόνιας τονικής διέγερσης των χημειούποδοχέων συντηρεί την ενεργοποίηση του συμπαθητικού κατά τη διάρκεια της ημέρας¹⁵. Παράλληλα, πιθανολογείται πως η ενεργοποίηση των τασεούποδοχέων προσαρμόζεται σε ουδό υψηλότερης ΑΠ. Η διαλείπουσα υποξία είναι ακόμη ο κύριος υπεύθυνος: α) της ανάπτυξης οξειδωτικού stress με επακόλουθο τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα νι-

τρικού οξειδίου και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{16,17}, β) της πυροδότησης φλεγμονωδών διεργασιών που ελέγχονται από τον πυρηνικό παράγοντα kappa-B (NF-κB) και ενεργοποιούνται μέσω του παράγοντα hypoxia-inducible factor-1¹⁸, γ) της απελευθέρωσης αγγειοδραστικών ουσιών¹⁹. Οι χρόνιες αυτές μεταβολές σε συνδυασμό με ενδεχόμενη ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης²⁰, διαταραχή στη διαχείριση του ύδατος αλλά και αγγειακή αναδιαμόρφωση και επίταση της αρτηριακής σκληρία²¹ συνθέτουν το παθοφυσιολογικό μωσαϊκό της εμφάνισης υπέρτασης στο έδαφος της ΑΥΑ (Εικ. 1).

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΕΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΕΠΙ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ

Σε έναν υπέρτασικό ασθενή με ΑΥΑ δεν είναι δυνατό να διευκρινισθεί εάν η ΑΥΑ αποτελεί αίτιο της υπέρτασης, ή οι δύο αυτές καταστάσεις απλώς συνυπάρχουν ή εάν η ΑΥΑ τελικά συνεισφέρει ή δυσχεραίνει τη ρύθμιση της υπέρτασης. Εντούτοις, ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της διακύμανσης και της συμπεριφοράς της ΑΠ δύνανται να αναγνωρισθούν στον απνοϊκό ασθενή.



Εικόνα 1. Οι κεντρικοί άξονες των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέουν την αποφρακτική υπνική άπνοια και την υπέρταση.

Μεταβλητότητα και κιοκάδια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης

Η ΑΠ ελαττώνεται με την έναρξη της άπνοιας, παραμένει σχετικά σταθερή μέχρι τη μεσότητά της και αυξάνει απότομα προς το πέρας αυτής. Αυτές οι νυκτερινές αιχμές της ΑΠ (midnight surges) έχουν πιθανολογηθεί ότι μπορεί να ερμηνεύσουν την αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων τη νύκτα σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι μεταβολές της ΑΠ κατά τα απνοϊκά επεισόδια οδηγούν σε χαρακτηριστική αύξηση της μεταβλητότητάς της στους ασθενείς με ΑΥΑ. Η σταθερή απόκλιση της κατανομής της νυκτερινής ΑΠ είναι υψηλότερη σε άτομα με ΑΥΑ έναντι ατόμων με απλό ροχαλητό²². Ακόμη, οι αυξήσεις της ΑΠ λόγω των απνοιών και η μεταβλητότητα της νυκτερινής ΑΠ είναι υψηλότερη στους υπερτασικούς σε σχέση με τους νορμοτασικούς απνοϊκούς²³. Φασματική ανάλυση της μεταβλητότητας της συστολικής ΑΠ ανέδειξε πως για τα ίδια επίπεδα της ΑΠ, η μεταβλητότητα της είναι υψηλότερη στους ασθενείς με τουλάχιστον μέτρια νόσο έναντι των υγιών²⁴.

Η κιοκάδια διακύμανση της ΑΠ είναι χαρακτηριστικά επηρεασμένη στους ασθενείς με ΑΥΑ. Η αυξημένη νυκτερινή ΑΠ και η ανεπαρκής πτώση της ΑΠ τη νύκτα σε σχέση με την ημέρα (non-dipping) είναι μάλιστα συχνά το πρώτο εύρημα που υποψιάζει τον ιατρό για τη διερεύνηση για ΑΥΑ. Η ΑΠ ενδεχομένως δεν επιστρέφει στα αναμενόμενα επίπεδα μεταξύ των απνοϊκών επεισοδίων, ενώ τα νέα επεισόδια υπερτασικών αιχμών επικάθονται στην ήδη μη φυσιολογικοποιημένη ΑΠ (φαινόμενο επικάθησης-superimposition effect). Στις διάφορες σειρές ασθενών, το non-dipping εμφανίζεται στο 48-84% των ασθενών, ενώ η συχνότητα του αυξάνει με τη βαρύτητα της άπνοιας^{25,26}. Εντούτοις δε συμβαδίζει πάντα με ημερήσια υπέρταση αφού αναφέρεται στο 50% των νορμοτασικών και στο 43% των υπερτασικών. Προοπτικά δεδομένα της μελέτης Wisconsin Sleep Cohort έδειξαν πως υπάρχει δοσοεξαρτώμενη σχέση της επίπτωσης του συστολικού non-dipping με τη βαρύτητα της ΑΥΑ²⁷.

Συστολική και διαστολική υπέρταση

Στους ασθενείς με ΑΥΑ παρατηρείται συνήθως συστολική/διαστολική ή μεμονωμένη διαστολική υπέρταση. Η διαστολική υπέρταση συχνά ανευρίσκεται στα αρχικά στάδια της νόσου, ενδεχομένως λόγω των αυξημένων περιφερικών αντιστά-

σεων που προκαλεί η υπερδιέγερση του συμπαθητικού²⁸. Σε ανάλυση δεδομένων της Sleep Heart Health Study φάνηκε πως η ΑΥΑ σχετίζεται με τη συστολική/διαστολική υπέρταση σε άτομα κάτω των 60 ετών ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση στις μεγαλύτερες ηλικίες ή με τη μεμονωμένη συστολική υπέρταση²⁹.

Συγκλυμμένη υπέρταση

Σε μία μελέτη 130 ασθενών με ΑΥΑ και χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, φάνηκε πως το 32% ήταν νορμοτασικοί, το 30% είχαν συγκλυμμένη υπέρταση, το 3% είχαν υπέρταση λευκής μπλούζας και το 35% παρουσίαζαν εμμένουσα υπέρταση. Μάλιστα μέτρηση ΑΠ ιατροείου >125/83 mmHg εμφάνιζε υψηλή προγνωστική αξία για την ύπαρξη συγκλυμμένης υπέρτασης³⁰.

Ανθεκτική υπέρταση

Η ΑΥΑ είναι συχνή στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ενώ η ελλειπής θεραπεία της δύναται να περιορίσει την αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής αγωγής³¹. Η αναγνώριση της ΑΥΑ σε αυτούς τους ασθενείς είναι απαραίτητη δεδομένου ότι η ανθεκτική υπέρταση σχετίζεται με χειρότερες βλάβες οργάνων-στόχων και δυσμενέστερη καρδιαγγειακή πρόγνωση. Σε μία από τις πρώτες αναφορές, σε ένα μικρό πληθυσμό 41 ατόμων με αληθινή ανθεκτική υπέρταση, ο επιπολασμός της ΑΥΑ ήταν 83%. Σε σύγκριση 42 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση έναντι 22 ατόμων με ρυθμιζόμενη ΑΠ προσαρμοσμένους για ηλικία, φύλο και δείκτη μάζας σώματος, ο επιπολασμός της ΑΥΑ ήταν κατά 26% συχνότερος στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ενώ οι ρυθμιζόμενοι ασθενείς εμφάνιζαν μεγαλύτερη ολική διάρκεια ύπνου και διάρκεια REM ύπνου και καλύτερα ποιοτικά χαρακτηριστικά του ύπνου³².

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών που περιλαμβάνει απλές μελέτες παρατήρησης, μελέτες ασθενών-μαρτύρων και τυχαιοποιημένες μελέτες, είτε τυφλές ελεγχόμενες με υποθεραπευτική CPAP (ή placebo χάπι) ή ανοικτές ελεγχόμενες με συντηρητική θεραπεία έχουν διερευνήσει την επίδραση της CPAP στα επίπεδα της ΑΠ. Οι μελέτες χαρακτηρίζονται από σημαντική ετερογένεια όσον αφορά τη

διάρκειά τους, το μέγεθος του δείγματος, τη μέθοδο μέτρησης της ΑΠ, τη βαρύτητα της ΑΥΑ, το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών και τη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Συνολικά, η επίδραση της CPAP στην ΑΠ μπορεί να αξιολογηθεί στην οξεία και στη μακροπρόθεσμη φάση.

Παλαιότερες κατά κύριο λόγο μελέτες έχουν διερευνήσει τις οξείες επιδράσεις της CPAP στην ΑΠ. Εφαρμογή της CPAP για λίγες μόνο νύκτες φαίνεται να μειώνει τη μεταβλητότητα της ΑΠ. Όσον αφορά τα απόλυτα επίπεδα της ΑΠ, η άμεση επίδραση της CPAP δε φαίνεται να είναι ξεκάθαρη. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται μειώσεις στη συστολική ή και στη συστολική/διαστολική ΑΠ ή και καμία μεταβολή. Συνεχής καταγραφή της ΑΠ σε 8 απνοϊκούς ασθενείς κατά την εγρήγορση, κατά τον ύπνο και υπό οξυγονοθεραπεία και κατά τον ύπνο και υπό CPAP έδειξε πως η θεραπεία με CPAP δε μείωσε τα επίπεδα της μέσης ΑΠ αλλά οδήγησε σε άμβλυνση των μεγάλων διακυμάνσεων της³³. Καταγραφή της ΑΠ για ένα βράδυ σε 25 απνοϊκούς ασθενείς έδειξε πως η εφαρμογή της CPAP οδήγησε σε σημαντική μείωση της νυκτερινής συστολικής ΑΠ κατά τον REM και non-REM ύπνο, όπως επίσης και σε σημαντική ελάττωση της μεταβλητότητάς της³⁴. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς με τουλάχιστον μέτρια ΑΥΑ δεν έδειξε μεταβολή στην ημερήσια και νυκτερινή ΑΠ μετά από εφαρμογή CPAP για ένα βράδυ ενώ αντίθετα μειώθηκαν οι σταθερές αποκλίσεις αυτών.

Αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν βελτίωση της νυκτερινής ΑΠ και της κατάστασης dipping στους ασθενείς με ΑΥΑ μετά από την εφαρμογή CPAP, όφελος όμως που δε σημειώνεται σε όλους τους ασθενείς. Ενδεικτικά, τριήμερη εφαρμογή CPAP σε 38 απνοϊκούς άνδρες οδήγησε σε μείωση του ποσοστού των non-dippers από 58% σε 18%³⁵. Ενδιαφέρον είναι και το εύρημα μίας ελεγχόμενης με *per os placebo* μελέτης διάρκειας 3 εβδομάδων σε 13 ασθενείς, όπου με την εφαρμογή CPAP δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της ΑΠ στο συνολικό πληθυσμό αλλά οι non-dippers εμφάνισαν βελτίωση της ημερήσιας ΑΠ³⁶.

Μακροπρόθεσμη επίδραση

Πάνω από 30 ανοικτές μελέτες και 20 τυχαίοι ποιημένες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της CPAP στα επίπεδα της ΑΠ σε ασθενείς με ΑΥΑ. Τα αποτελέσματα εμφανίζουν σημαντική ε-

τερογένεια και ευρέα όρια αξιοπιστίας με μειώσεις έως -36 mmHg και αυξήσεις έως 13 mmHg. Την περίοδο 2006-2008 δημοσιεύθηκε σειρά μετα-αναλύσεων με σκοπό να συγκεντρώσουν τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών. Η μεγαλύτερη συμπεριέλαβε 818 ασθενείς από 16 ελεγχόμενες μελέτες, διάρκειας 2 έως 24 εβδομάδων όπου η ΑΠ εκτιμήθηκε στο ιατρείο ή με 24ωρη καταγραφή³⁷. Σημειώθηκε μείωση της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ κατά -2.46 και -1.83 mmHg. Μία δεύτερη μετα-ανάλυση σε 572 ασθενείς από 12 μελέτες με 24ωρη καταγραφή της ΑΠ ανέφερε μία μικρή αλλά σημαντική μείωση κατά 1.69 mmHg στη μέση ΑΠ, με παρόμοιες μειώσεις στη συστολική και διαστολική ΑΠ³⁸. Ανάλυση 10 μελετών και 587 ασθενών συνολικά ανέδειξε μία μη σημαντική μείωση της συστολικής ΑΠ (-1.38 mmHg) και της διαστολικής ΑΠ (-1.52 mmHg) μετά από εφαρμογή CPAP για 1-6 εβδομάδες³⁹. Οι μετα-αναλύσεις αυτές ανέδειξαν ως προγνωστικούς δείκτες για την καλύτερη ανταπόκριση της ΑΠ, τη βαρύτητα της ΑΥΑ, τη μεγαλύτερη διάρκεια της νυκτερινής εφαρμογής CPAP, το δείκτη μάζας σώματος και τα αρχικά επίπεδα της ΑΠ. Μικρή μείωση της ΑΠ και βελτίωση της ημερήσιας υπνηλίας και της ποιότητας ζωής σημειώθηκε και σε μετα-ανάλυση 36 μελετών και συνολικά 1718 ασθενών από την ομάδα συνεργασίας Cochrane⁴⁰. Τέλος σε μικρότερη εργασία από κινέζικη ομάδα, ανάλυση 471 ασθενών από 7 μελέτες με διάρκεια της θεραπείας τουλάχιστον 4 εβδομάδες ανέδειξε μία μείωση κατά -1.78 mmHg στην 24ωρη διαστολική ΑΠ⁴¹.

Το κύριο κλινικό όφελος εστιάζεται βέβαια στους υπερτασικούς ασθενείς, και έτσι το ερευνητικό ενδιαφέρον μετακινήθηκε σταδιακά από τους νορμοτασικούς ή τους μεικτούς πληθυσμούς σε καθαρά υπερτασικές ομάδες (Πίν. 1). Στη μελέτη των Robinson και συν. σε έναν πληθυσμό υπερτασικών υπό και χωρίς αγωγή, με ΑΥΑ χωρίς ημερήσια υπνηλία, η μεταβολή στην 24ωρη ΑΠ μετά από εφαρμογή θεραπευτικής CPAP για ένα μήνα σε σχέση με την υποθεραπευτική CPAP ήταν μόλις 0.7 mmHg⁴². Οι Campos-Rodriguez και συν. μελέτησαν ρυθμιζόμενους υπερτασικούς υπό σταθερή αγωγή και ΑΥΑ με ημερήσια υπνηλία και δε σημείωσαν σημαντική επίδραση της θεραπείας με CPAP για ένα μήνα στην 24ωρη ΑΠ⁴³. Η ίδια ομάδα παρακολούθησε 55 υπερτασικούς για 2 έτη και ανέφερε σημαντική μείωση μόνο στη διαστολική ΑΠ κατά 2.2 mmHg. Σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη 340 νεοδιαγνωσθέντων απνοϊκών ασθενών

Πίνακας 1. Η επίδραση της CPAP στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς.

Μελέτη	N	Χρόνος	% υπό αγωγή	Σταθερή αγωγή	ESSQ	Αποτέλεσμα
Rodriguez 2006	68	4 εβδ.	100	Ναι	15	↓ 24-ωρης ΜΑΠ κατά 0.8 mmHg, NS
Robinson 2006	35	4 εβδ.	77	Ναι	5.4	↓ 24ωρης ΜΑΠ κατά 0.7 mmHg, NS
Cantolla 2010	340	3 μήνες	0	–	10	↓ 24ωρης ΜΑΠ κατά 1.5 mmHg, P=0.01
Barbé 2010	359	12 μήνες	47	Όχι	6.4	↓ ΔΑΠ κατά 2.19 mmHg, P=0.008
Kasiakogias 2013	91	3.1 έτη	59	Όχι	4.6	↓ ΣΑΠ κατά 3 mmHg, ίδιο % ρυθμιζόμενης ΑΠ, NS

ESSQ: Ερωτηματολόγιο ημερήσιας υπνηλίας Epworth, NS: μη στατιστικά σημαντικό

με ήπια υπνηλία και ελαφρά υπέρταση, η θεραπεία με CPAP για 3 μήνες οδήγησε σε μείωση κατά μόνο 2mmHg της 24ωρης ΑΠ⁴⁴. Στη μεγαλύτερη σχετική μελέτη ως τώρα, οι Barbe και συν. παρακολούθησαν για ένα έτος υπερτασικούς ασθενείς, μετά από την τοποθέτησή τους στην ομάδα θεραπευτικής CPAP ή στην ομάδα συντηρητικής θεραπείας. Παρ' ότι στους ασθενείς πραγματοποιήθηκε έναρξη ή τροποποίηση της αγωγής κατά την παρακολούθηση, η θεραπεία με CPAP συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη διαστολική ΑΠ ιατρείου (μέση μεταβολή 2.19 mmHg) μετά από ρύθμιση για βαρύτητα της ΑΥΑ, δείκτη μάζας σώματος και διάρκεια παρακολούθησης⁴⁵. Σε πρόσφατη μελέτη από το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, παρακολούθησαν για τρία χρόνια ασθενών με τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας ΑΥΑ και χωρίς ημερήσια υπνηλία, έδειξε πως η εφαρμογή CPAP δε σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ, υψηλότερα ποσοστά ρύθμισης της ΑΠ ή ανάγκη για λιγότερα αντιπερτασικά φάρμακα⁴⁶.

Δεδομένου του αυξημένου επιπολασμού της ΑΥΑ στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ορισμένες μελέτες εστίασαν στην επίδραση της CPAP στην ΑΠ αυτών των ασθενών. Η εφαρμογή CPAP για ένα μόνο βράδυ σε 11 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και μέτριας βαρύτητας ΑΥΑ συνοδεύθηκε από σημαντική μείωση της συστολικής ΑΠ του σταδίου 2 του ύπνου (-12 mmHg) και της μέσης διαστολικής ΑΠ⁴⁷. Ακολουθώντας, η εφαρμογή για δύο μήνες συνοδεύθηκε από μείωση της 24ωρης συστολικής ΑΠ κατά 11 mmHg, με αντίστοιχες σημαντικές μειώσεις της ημερήσιας και νυκτερινής ΑΠ. Θεραπεία με CPAP για 3 μήνες σε 33 ασθενείς

με δύσκολα ρυθμιζόμενη υπέρταση οδήγησε σε σημαντική μείωση της 24ωρης συστολικής ΑΠ (κατά 5.2 mmHg) και ειδικά της νυκτερινής συστολικής ΑΠ (κατά 7.3 mmHg) ενώ το ποσοστό των dipper αυξήθηκε από 9% σε 36%⁴⁸. Σε πρόσφατη μελέτη, 40 ασθενείς με μέτρια-προς-βαριά ΑΥΑ τυχαιοποιήθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή και CPAP ή σε σκέτη φαρμακευτική αγωγή και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες. Η ομάδα της CPAP μείωσε σημαντικά μόνο την ημερήσια ΑΠ και περιέργως όχι τη νυκτερινή ΑΠ⁴⁹.

Παρά τις πολλαπλές μελέτες της επίδρασης της CPAP στην ΑΠ, φαίνεται πως τελικά δεν επιβεβαιώθηκε η αρχική ίσως εκτίμηση πως η θεραπεία αυτή θα οδηγεί σε σημαντική μείωση της ΑΠ, ή και στην εξάλειψη της υπέρτασης. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως εάν η ΑΥΑ όντως συνεισφέρει στην ανάπτυξη υπέρτασης, η επίδρασή της δεν αίρεται με τη διόρθωσή της, ή εναλλακτικά, οι αυξήσεις της ΑΠ λόγω της ΑΥΑ δεν είναι πλήρως αναστρέψιμες ακόμα και με την αποτελεσματική θεραπεία. Έτσι, η CPAP ίσως είναι περισσότερο αποτελεσματική στην πρόληψη παρά στη θεραπεία της υπέρτασης. Με βάση πάντως τα τρέχοντα δεδομένα, στην κλινική πράξη, ο ιατρός δύναται να αναμένει τα βέλτιστα αποτελέσματα από τη CPAP στους ασθενείς οι οποίοι είναι παχύσαρκοι, έχουν βαρύτερη ΑΥΑ, παρουσιάζουν ημερήσια υπνηλία και πάσχουν από βαριά, μη θεραπευόμενη, ανθεκτική ή νυκτερινή υπέρταση. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ενθαρρύνονται να φορούν τη μάσκα για το μεγαλύτερο διάστημα της νυκτερινής περιόδου (και για τουλάχιστον τρεις-πέντε ώρες). Εντούτοις, εάν ένας υπερτασικός ασθενής με ήπια ΑΥΑ

και χωρίς ημερήσια υπνηλία αλλά και άνευ καρδιαγγειακών συνοσηροτήτων, χρήζει θεραπείας με CPAP είναι μάλλον ασαφές. Εξάλλου, ιδιαιτερότητες, ακόμη και στο πλαίσιο γενετικού υποστρώματος, μπορεί να επηρεάζουν την ανταπόκριση της ΑΠ στη CPAP, ανεξάρτητα από τις άνω παραμέτρους.

ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ: ΜΙΑ ΜΗΧΑΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η ορθή επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής στους ασθενείς με ΑΥΑ αποτελεί δύσκολη υπόθεση, δεδομένων των περίπλοκων εμπλεκόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, το συχνά επηρεασμένο μεταβολικό προφίλ, την ύπαρξη συνοσηροτήτων αλλά και την πιθανή επίδραση των φαρμάκων στον ύπνο και τη βαρύτητα της ΑΥΑ.

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Η απορρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος που αναπτύσσεται στην ΑΥΑ θέτει ελκυστική τη χρήση συμπαθολυτικών φαρμάκων με σκοπό τον περιορισμό των επιδράσεων της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος. Εντούτοις, έχει αναφερθεί μείωση της αγγειοσυσπασης μετά από διέγερση των α- και β- υποδοχέων σε ασθενείς με ΑΥΑ, υποδηλώνοντας λειτουργική καταστολή (downregulation) των αγγειακών αδρενεργικών υποδοχέων⁵⁰.

Ο άξονας ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα της λειτουργίας του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στους ασθενείς με ΑΥΑ. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η υπερινσουλιναιμία και η διούρηση λόγω της έκκρισης νατριοουρητικών πεπτιδίων συνθέτουν ένα πιθανό υπόστρωμα ενεργοποίησής του. Η παχυσαρκία μπορεί να μετέχει προσφέροντας αγγειοτασινογόνο που συντίθεται από τα λιποκύτταρα. Σε 24 ασθενείς με ΑΥΑ μέσης ηλικίας, ανευρέθησαν αυξημένα επίπεδα αγγειοτασίνης II και αλδοστερόνης έναντι της ομάδας ελέγχου τα οποία όμως δε μεταβλήθηκαν με την εφαρμογή CPAP²⁰. Έχει βρεθεί πως η δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ΑΥΑ έναντι υγιούς ομάδας ελέγχου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη υπέρτασης και παρά την παρόμοια κα-

τανομή πολυμορφισμών του ενζύμου⁵¹. Συσχέτιση της αλληλεπίδρασης πολυμορφισμών insertion/deletion του μετατρεπτικού ενζύμου με την ΑΥΑ και της υπέρτασης έχει επίσης αναφερθεί⁵².

Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι επαρκή για να διευκρινίσουν εάν η ΑΥΑ οδηγεί από μόνη της στην αύξηση των επιπέδων αλδοστερόνης. Τα επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος συσχετίζονται με τη βαρύτητα της ΑΥΑ μόνο στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση⁵³. Μελέτη 109 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση έδειξε υψηλό επιπολασμό της ΑΥΑ, βαρύτερη ΑΥΑ στους ασθενείς με υπεραλδοστερονισμό και συσχέτιση της βαρύτητας της ΑΥΑ και των επιπέδων αλδοστερόνης ούρων⁵⁴. Αντίθετα σε άλλες μελέτες δεν έχουν διαπιστωθεί διαφορές στα επίπεδα αλδοστερόνης νορμοτασικών ατόμων με και χωρίς ΑΥΑ⁵⁵.

Διαχείριση και διακίνηση ύδατος

Τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης προκαλούν κατακράτηση νατρίου και ύδατος, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της ΑΠ αλλά και ανθεκτικότητα στην αντιυπερτασική αγωγή. Εξάλλου, η κατακράτηση νατρίου φαίνεται να συνεισφέρει στην ανάπτυξη οιδήματος στο ύψος του ανώτερου αεραγωγού και επιδείνωση της ΑΥΑ⁵³. Η πρόσληψη άλατος έχει συσχετισθεί με τη βαρύτητα της ΑΥΑ σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και υπεραλδοστερονισμό⁵⁶. Αντίθετα, οι αναπτυσσόμενες διατοίχωματικές πιέσεις κατά τις αυξήσεις της αρτηριακής ενδοθωρακικής πίεσης μπορούν να οδηγήσουν σε έκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων λόγω της κοιλιακής και κοιλιακής τάσης και ακόλουθη διούρηση. Έχει δείχθει πως οι ασθενείς με ΑΥΑ έχουν αυξημένα πρωινά επίπεδα εγκεφαλικού νατριοουρητικού πεπτιδίου τα οποία σχετίζονται με τη βαρύτητα της ΑΥΑ⁵⁷.

Κατά τη νυκτερινή περίοδο παρατηρείται αυξημένη φλεβική επιστροφή από τα κάτω άκρα και συγκέντρωση υγρών στον τράχηλο, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της περιμέτρου του τραχήλου και κίνδυνο για σύμπτωση του ανώτερου αεραγωγού⁵⁸. Η χορήγηση διουρητικών (φουροσεμίδη και σπειρονολακτόνη) σε ασθενείς με βαριά ΑΥΑ, υπέρταση και διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος, το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας και στα ανατομικά χαρακτηριστικά της στοματοφαρυγγικής συμβολής⁵⁹.

Κλινικές μελέτες

Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη συγκριτική αποτελεσματικότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων στους ασθενείς με ΑΥΑ είναι περιορισμένα και προέρχονται από ως επί το πλείστον μικρές μελέτες. Συνολικά, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία τα οποία να υποστηρίζουν την υπεροχή συγκεκριμένης κατηγορίας αντιυπερτασικών σε αυτούς τους ασθενείς, και η επιλογή του φαρμάκου θα πρέπει να βασίζεται στις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Σε μία τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη παχύσαρκων ασθενών με ΑΥΑ, η 24ωρη διαστολική ΑΠ μειώθηκε αποτελεσματικότερα με τη χορήγηση ατενολόλης σε σχέση με την ισραδιπίνη, τη σπιραπρίλη και την υδροχλωροθειαζίδη, ενώ καμία κατηγορία δεν επέδρασε επαρκώς στη νυκτερινή ΑΠ⁶⁰. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη σε 40 ασθενείς με μέτρια υπέρταση ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας για 6 εβδομάδες με ατενολόλη, αμιλοδιπίνη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λοσαρτάνη. Η ατενολόλη συνοδεύθηκε από τη μεγαλύτερη μείωση στη διαστολική ΑΠ ιατροείου. Η ατενολόλη επίσης μείωσε σημαντικά περισσότερο τη νυκτερινή συστολική και διαστολική ΑΠ σε σχέση με την αμιλοδιπίνη, την εναλαπρίλη και τη λοσαρτάνη⁶¹. Σε διπλή-τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων όπου 31 ασθενείς με ΑΥΑ τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με νεπιτιβόλη ή βαλσαρτάνη για 6 εβδομάδες, η ελάττωση της ΑΠ ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες⁶².

Η μείωση της ΑΠ με την εφαρμογή φαρμακευτικής αγωγής δε φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τους δείκτες βαρύτητας της ΑΥΑ. Εντούτοις, πρέπει να ληφθούν υπόψη ενδεχόμενες επιδράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων στον ύπνο και στη βαρύτητα της ΑΥΑ. Τα κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά (μεθυλντόπα, ρεζερπίνη, κλονιδίνη) δύνανται να επηρεάσουν την κατανομή των σταδίων του ύπνου. Οι β-αναστολείς σχετίζονται με αύξηση των εφιαλτών. Παλαιότερη μελέτη ανέδειξε πως η θεραπεία με μετοπρολόλη και όχι με ισραδιπίνη οδήγησε σε αύξηση των αποφρακτικών επεισοδίων κατά τον ύπνο⁶³, ενώ μία άλλη μελέτη έχει ενοχοποιήσει την προπρανολόλη για την επιδείνωση της ΑΥΑ⁶⁴. Έχει πιθανολογηθεί επιδείνωση της ΑΥΑ με τη χορήγηση μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης μέσω ενίσχυσης της φλεγμονής του ανώτερου αεραγωγού στους ασθενείς που αναπτύσσουν βήχα ως ανεπιθύμητη ενέργεια⁶⁵. Μία ελεγχόμενη μελέτη σε 12 απνοϊκούς ασθενείς

με ανθεκτική υπέρταση έδειξε πως χορήγηση σπιρονολακτόνης για 8 εβδομάδες μειώνει τη βαρύτητα της ΑΥΑ μέσω της προκαλούμενης διούρησης, και ακολούθως του περιορισμού του φαρυγγικού οιδήματος και των αντιστάσεων στον ανώτερο αεραγωγό⁶⁶. Η κλονιδίνη επίσης μπορεί να βελτιώσει τη νυκτερινή υποξαιμία μέσω καταστολής του ύπνου REM και έτσι καταστολής των απνοιών σε αυτή τη φάση του ύπνου⁶⁷.

Αρχές χρονοθεραπείας στην υπέρταση και αποφρακτική υπνική άπνοια

Ως χρονοθεραπευτική στην υπέρταση ορίζεται η χορήγηση ειδικά σχεδιασμένων φαρμακοτεχνικών μορφών των αντιυπερτασικών φαρμάκων, ή η λήψη τους τη βέλτιστη ώρα, με αποτέλεσμα την τροποποίηση των επιπέδων τους και του αποτελέσματος τους βάσει των συνηθειών έγερσης-ύπνου και της κιρκάδιας διακύμανσης της ΑΠ και των σχετιζόμενων βιολογικών παραμέτρων, με στόχο: α) τη βέλτιστη μείωση της ημερήσιας και νυκτερινής ΑΠ, β) τη φυσιολογικοποίηση της κιρκάδιας συμπεριφοράς της ΑΠ και γ) τον περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών⁶⁸. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα δίδονται κατά παράδοση το πρωί, λόγω ενδεχόμενης καλύτερης συμμόρφωσης του ασθενή και επειδή αυτή η τακτική έχει εφαρμοσθεί στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες. Ορισμένα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν το όφελος της βραδυνης έναντι της νυκτερινής χορήγησης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη ρύθμιση της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης και στη βελτίωση της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση⁶⁹, χρόνια νεφρική νόσο⁷⁰ και σακχαρώδη διαβήτη⁷¹. Δεδομένου ότι η ΑΥΑ συχνά απορρυθμίζει πρωτογενώς τη νυκτερινή συμπεριφορά της ΑΠ και την κιρκάδια διακύμανσή της, η εφαρμογή των αρχών της χρονοθεραπείας ενδεχομένως να μπορεί να συνεισφέρει στη βελτίωση της 24ωρης διακύμανσης της ΑΠ πέραν των επιπέδων αυτής στους υπερτασικούς ασθενείς με ΑΥΑ.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Διερεύνηση για ΑΥΑ πρέπει να πραγματοποιείται πάντα στον υπερτασικό ασθενή, ειδικά επί ανθεκτικής υπέρτασης ή ανεύρεσης ανεπαρκούς πτώσης της ΑΠ τη νύκτα. Αν και δεν έχει εξακριβωθεί η αιτιολογική σχέση της ΑΥΑ με την υπέρταση, τα επιδημιολογικά δεδομένα και το στέρεο παθοφυ-

σιολογικό υπόστρωμα φαίνεται να την υποστηρίζουν. Εντούτοις, η επίδραση της ΑΥΑ στα επίπεδα της ΑΠ δε φαίνεται να είναι τόσο ισχυρή όσο είχε υποπτευθεί αρχικά και η σύσταση για θεραπεία με CPAP είναι πιο βέβαιη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως επί ανθεκτικής υπέρτασης ή ημερήσιας υπνηλίας. Τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και η επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων βάσει των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών αποτελούν τη βάση της αντιμετώπισης των υπερτασικών με ΑΥΑ.

SUMMARY

Kasiakogias A, Tsioufis C, Aragiannis D, Mpafakis I, Giakoumis M, Thomopoulos C, Stefanadis C. Obstructive sleep apnea and hypertension: A redefined approach to the association and treatment. *Arterial Hypertension* 2013; 22: 100-111.

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common representative of sleep-disordered breathing and it has been associated with hypertension and a higher cardiovascular risk. Epidemiological data have revealed a dose-dependent, yet not necessarily independent, relationship of OSA severity with incident hypertension, while a protective effect of continuous positive airway pressure (CPAP) has also been noted. Nevertheless, a direct causal link has not been established. The pathophysiological background of this association includes acute changes, namely intermittent hypoxia, intrathoracic pressure swings and arousals, as well as chronic sequelae such as oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction and release of vasoactive substances. Blood pressure in patients with OSA may exhibit increased variability and insufficient nocturnal dipping. Patients with resistant hypertension need to be evaluated for OSA as well. Application of CPAP leads to only minor decreases in blood pressure, even in hypertensive patients. Current data does not support increased efficacy of a specific antihypertensive drug category for blood pressure control in this setting. Chronotherapy may prove useful for the management of these patients, considering the often impaired circadian blood pressure profile.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force.* Sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
2. *Bradley TD, Floras JS.* Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82-93.
3. *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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: 1751-62.

4. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
5. *Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Manolis A, Stefanadis C.* Managing hypertension in obstructive sleep apnea: the interplay of continuous positive airway pressure, medication and chronotherapy. *J Hypertens* 2010; 28: 875-82.
6. *Lavie P, Herer P, Hoffstein V.* Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: a population study. *Brit Med J* 2000; 320: 479-82.
7. *Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.* Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
8. *Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al.* Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study.* *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
9. *O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al.* Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1159-64.
10. *Marin JM, Agusti A, Villar I, et al.* Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307: 2169-76.
11. *Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al.* Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-8.
12. *Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al.* Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-904.
13. *Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M.* Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol.* 1995; 79: 455-60.
14. *Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson A.* Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs.

- J Appl Physiol 1995; 79: 151-62.
15. *Prabhakar NR, Peng YJ, Jacono FJ, Kumar GK, Dick TE.* Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: importance of carotid body chemoreflexes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 447-9.
 16. *Pialoux V, Hanly PJ, Foster GE, et al.* Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 10029.
 17. *Thomopoulos C, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al.* Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with enhanced sub-clinical inflammation and asymmetric dimethyl-arginine levels in hypertensives. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 65-7.
 18. *Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT.* Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-7.
 19. *Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB.* Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007; 20: 44-52.
 20. *Møller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB.* Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16: 274-80.
 21. *Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, et al.* The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens* 2007; 25: 141-6.
 22. *Leroy M, Van Surell C, Pilliere R, et al.* Short-term variability of blood pressure during sleep in snorers with or without apnea. *Hypertension* 1996; 28: 937-43.
 23. *Planès C, Leroy M, Fayet G, Aegerter P, Foucher A, Raffestin B.* Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J* 2002; 20: 151-7.
 24. *Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK.* Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-7.
 25. *Pankow W, Nabe B, Lies A, et al.* Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112: 1253-8.
 26. *Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE.* Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2001; 14: 887-92.
 27. *Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M.* Longitudinal association of sleepdisordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008; 31: 795-800.
 28. *Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y.* Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens* 2003; 16: 236-239.
 29. *Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al.* Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005; 111: 614-21.
 30. *Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, et al.* Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens* 2010; 23: 249-54.
 31. *Thomopoulos C, Michalopoulou H, Kasiakogias A, Kefala A, Makris T.* Resistant hypertension and obstructive sleep apnea: the sparring partners. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 947246.
 32. *Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumrulers C, Logan AG, Lazarescu A, Qian I, Bradley TD.* Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2009; 27: 1439-45.
 33. *Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR.* The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 1526-32.
 34. *Sforza E, Capecchi V, Lugaresi E.* Haemodynamic effects of short-term nasal continuous positive airway pressure therapy in sleep apnoea syndrome: monitoring by a finger arterial pressure device. *Eur Respir J* 1992; 5: 858-63.
 35. *Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, Kosaka N, Saito O, Horie T.* Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 849-53.
 36. *Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ.* Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "nondippers". *Sleep* 1996; 19: 378-381.
 37. *Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J.* Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-23.
 38. *Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al.* The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757-64.
 39. *Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, et al.* Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in

- patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007; 185: 67-72.
40. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001106.
 41. Mo L, He QY. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 87: 1177-80.
 42. Robinson GV, Smith DM, Langford SA, Davies RJO, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in non sleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1229-35.
 43. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, et al. Effects of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension. *Chest* 2006; 129: 1459-67.
 44. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Spanish Sleep and Breathing Group. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5991.
 45. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718-26.
 46. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens* 2013; 31: 352-60.
 47. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21: 241-7.
 48. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ, Martínez TG, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 951-7.
 49. Pedrosa RP, Drager LF, G de Paula LK, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension: A Randomized Trial. *Chest*. 2013 Apr 18. doi: 10.1378/chest.13-0085.
 50. Grote L, Kraiczi H, Hedner J. Reduced alpha- and beta(2)-adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1480-7.
 51. Barceló A, Elorza MA, Barbé F, Santos C, Mayoralas LR, Agustí AG. Angiotensin converting enzyme in patient with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J* 2001; 17: 728-32.
 52. Boström KB, Hedner J, Melander O, et al. Interaction between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and obstructive sleep apnoea as a mechanism for hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 779-83.
 53. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453-9.
 54. Gonzaga C, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 363-8.
 55. Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone. *Sleep* 2009; 32: 1589-92.
 56. Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, Harding SM, et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Chest* 2013; 143: 978-83.
 57. Ljunggren M, Lindahl B, Theorell-Haglöw J, Lindberg E. Association between obstructive sleep apnea and elevated levels of type B natriuretic peptide in a community-based sample of women. *Sleep* 2012; 35: 1521-7.
 58. Chiu KL, Haight J, Ryan CM, et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1378-83.
 59. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440-6.
 60. Peltari LH, Hietanen EK, Salo TT, Kataja MJ, Kantola IM. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am J Hypertens* 1998; 11: 272-9.
 61. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1423-8.
 62. Heitmann J, Greulich T, Reinke C, et al. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1925-32.
 63. Kantola I, Rauhala E, Erkinjuntti M, Mansury L. Sleep disturbances in hypertension: a double-blind study between isradipine and metoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: S41-S45.

64. *Boudoulas H, Schmidt H, Gelens P, Clark RW, Lewis RP.* Case reports on deterioration of sleep apnea during therapy with propranolol: preliminary studies. *Res Commun Chem Patol Pharmacol* 1983; 39: 3-10.
65. *Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, Bucca C.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 53-55.
66. *Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al.* Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532-7.
67. *Issa FG.* Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 435-439.
68. *Δόκος Χ, Σαββόπουλος Χ, Χατζητόλιος Α.* Αρχές χο-
νοφαρμακολογίας και χρονοθεραπείας της αρτηρια-
κής υπέρτασης. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2010; 1: 7.
69. *Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Calvo C.* Chrono-therapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 69-76.
70. *Wang C, Zhang J, Liu X, et al.* Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 48-54.
71. *Tofé Povedano S, García De La Villa B.* 24-hour and nighttime blood pressures in type 2 diabetic hypertensive patients following morning or evening administration of olmesartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 426-31.