

Patogeneza i terapia nadciśnienia tętniczego opornego na terapię hipotensyjną w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego. Rola aldosteronu

Pathogenesis and therapy resistant hypertension in patients with obstructive sleep apnea. The role of aldosterone

Summary

Resistant hypertension is defined as blood pressure remaining above goal (< 140/90 mm Hg) despite the concurrent use 3 antihypertensive agents of different classes including diuretics in optimal doses. Recent studies have shown that hypertension resistant do therapy is not a rare diseases but occurs in approximately 12–15% of all patients with hypertension. The most common because 60–80% causing resistant hypertension is obstructive sleep apnea (OSA). The pathogenesis of hypertension in patients with OSA is complicated. A very important reason is increased sympathetic activity caused by repetitive apnea. Other factors are oxidative stress and chronic inflammation that accompanies OSA. Chronic inflammation has been shown in many works can lead to the development of hypertension. In the course of OSA have shown increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system and endothelial dysfunction. Reduced glomerular filtration lead to progressive renal failure, which in turn causes an increase in blood pressure. Recently drew attention to the relatively high prevalence (20–30%) of elevated levels of aldosterone in blood in patients with OSA. Several authors have shown that the increase in aldosterone levels in serum correlates with the severity of OSA. Aldosterone excess in combi-

nation with high sodium diet leading to water retention, swelling of the mucous membranes of the throat and obstructive airways.

In lifestyle changes patients with hypertension and OSA should pay attention to weight reduction and dietary salt restriction. The use of CPAP mostly only slightly lowers blood pressure during day. ACE inhibitors and sartans, calcium antagonists and diuretics (thiazides, indapamide or furosemide) are used in pharmacological treatment. Some authors have successfully used beta and alpha blockers. However, the most effective is to add aldosterone blockers. These drugs reduce blood pressure more than other groups of antihypertensive agents and are also effective in lowering the blood pressure in patients with normal serum aldosterone levels. Gaddam et al. also demonstrated that spironolactone significantly reduce the severity of OSA.

key words: resistant hypertension, obstructive sleep apnea, aldosterone, aldosterone blockers

Arterial Hypertension 2014, vol. 18, no 4, pages: 173–181

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Głuszek
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: 615-489-090, e-mail: jerzygluszek@o2.pl

 Copyright © 2014 Via Medica, ISSN 1428-5851

Nadciśnienie tętnicze oporne na terapię rozpoznaje się wówczas, gdy nie uzyskuje się normalizacji ciśnienia tętniczego, stosując trzy leki hipotensyjne w odpowiednich dawkach, w tym jeden lek diuretyczny. Według alternatywnej definicji nadciśnienie oporne na terapię jest skutecznie leczone dopiero czterema lekami hipotensyjnymi [1].

Dokładna częstość występowania nadciśnienia tętniczego opornego na terapię hipotensyjną nie jest znana. Różne źródła podają częstość występowania tego nadciśnienia na 10–35% wszystkich leczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym [1]. Według Egana i wsp. [2] częstość występowania nadciśnienia opornego wzrosła w Stanach Zjednoczonych z 15,9% w latach 1998–2004 do 28% wszystkich leczonych w latach 2005–2008. Przyjmując ostrożne oszacowanie chorych z nadciśnieniem opornym na 10–12% wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym, można wyliczyć, że w Polsce ilość takich chorych wynosi około miliona osób. U wielu pacjentów wstępnie zakwalifikowanych jako opornych na terapię hipotensyjną dalsza dokładna diagnostyka dość często pozwala stwierdzić nadciśnienie białego fartucha, niedostateczną współpracę chorego z lekarzem, brak terapii nefarmakologicznej czy błędne zalecenia lekarskie. Dokładne badania farmakologiczne bardzo często wykazują, że chorzy nie przyjmują wszystkich zaleconych leków. Spośród 339 chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym Strauch i wsp., oceniając stężenia leków w surowicy krwi wykazali, że 23% chorych stosowało jedynie część zaleconych leków, a dalsze 24% nie przyjmowało w ogóle zalecanych leków hipotensyjnych [3]. Wykluczyć należy stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, steroidów, pseudoepinefyny, nadużywania alkoholu. Wielu autorów wprowadza pojęcie prawdziwie opornego na terapię nadciśnienia tętniczego [4], w którym wykluczono wspomniane wyżej czynniki utrudniające prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego. Według Egana i Li takie „prawdziwie” odporne nadciśnienie tętnicze dotyczy 30–50% chorych pierwotnie zakwalifikowanych do grupy nadciśnienia opornego [4].

Jeszcze kilkanaście lat temu uważano, że nadciśnienie tętnicze odporne na terapię występuje najczęściej w przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego pierwotnego, u chorych ze zwężeniem tętnicy nerkowej, w zespole Conna i znacznie rzadziej w innych guzach nadnercza. Częściej wykazywano także nadciśnienie odporne u chorych z otyłością, cukrzycą i niewydolnością nerek. Obecnie wiadomo, że nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie najczęściej występuje u chorych z obturacyjnym bezdechem sennym (OSA, *obstructive sleep apnea*), bo aż w 60–70%. Według Konecny i wsp. [5] OSA jest w 64% przyczyną nadciśnienia opornego, w 34% przyczyną jest pierwotne nadciśnienie tętnicze, w 5% zespół Conna, w 2,5% przypadków zwężenie tętnicy nerkowej, a pozostały drobny odsetek wywołany jest innymi przyczynami. W dwóch badaniach obserwowano jeszcze wyższy odsetek występowania OSA (z AHA >

10/godz.) wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na terapię. Według tych badań odsetek ten wynosi od 83–85% [6, 7].

Nadciśnienie tętnicze może współistnieć z OSA (otyłość sprzyja rozwojowi nadciśnienia i OSA), lecz wykazano, że OSA niezależnie od otyłości bardzo usposabia do wystąpienia nadciśnienia. W badaniach doświadczalnych wykazano, że eksperymentalny OSA u zwierząt prowadzi do przemijającego nadciśnienia w nocy i utrwalonego nadciśnienia w ciągu dnia [8]. Wyniki licznych badań u chorych z OSA także potwierdziły przyczynowy związek tego schorzenia z nadciśnieniem tętniczym. Już w latach 90. ubiegłego wieku wykazano, że nadciśnienie tętnicze występuje u 50% chorych z OSA i że u 30% chorych z nadciśnieniem można wykazać bezdech senny [9, 10]. Peppard przez 4 lata obserwował 709 chorych z OSA i wykazał u nich istotny statystycznie dwukrotny wzrost ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, niezależny od czynników zakłócających [11]. Cechą charakterystyczną u chorych z OSA jest wzrost ciśnienia tętniczego w nocy (*non-dippers*) [12]. U osób zdrowych, a także u większości chorych z nadciśnieniem pierwotnym ciśnienie tętnicze w nocy jest o 10–20% niższe niż w ciągu dnia (*dippers*). Zwiększone ciśnienie tętnicze w nocy (u osób *non-dippers*) przekłada się na istotny wzrost powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu ciśnienia tętniczego z zastosowaniem aparatu ABPM mierzącego ciśnienie tętnicze ciągu kilku minut po każdym bezdechu wykazano przejściowy wzrost ciśnienia także u tych chorych, u których badanie standardowym aparatem ABPM nadciśnienia w nocy nie wykazało [5]. Obecność nadciśnienia tętniczego często tylko w nocy powoduje, że nie jest ono rozpoznawane przez lekarza w gabinecie lekarskim (nadciśnienie maskowane). Nadciśnienie tętnicze u chorych z OSA charakteryzuje się także dużą zmiennością i obniżoną czułością baroreceptorów. Wielu autorów stwierdza znacznie podwyższone rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*). Szczególnie jednak ważnym problemem jest oporność nadciśnienia tętniczego u chorych z OSA na terapię hipotensyjną [5]. U tych chorych bardzo często stosowanie trzech, a często i czterech leków hipotensyjnych nie normalizuje ciśnienia tętniczego.

W OSA dochodzi do powtarzającego się przerwania drożności dróg oddechowych (*apnea*) na poziomie gardła w czasie snu. Chrapanie i powtarzające się bezdechy w czasie snu oraz uporczywa senność w ciągu dnia nasuwają podejrzenie tego schorzenia. W celu potwierdzenia tego rozpoznania konieczne jest przeprowadzenie pełnej polisomnografii obejmującej wykonanie EKG, EEG, zapisu ruchu gałek

ocznych, przepływu powietrza przez nos, saturacji tlenu, rejestracji dźwięków chrapania oraz rejestracji ruchów klatki piersiowej i powłok brzusznych. Bezdech (*apnea*) jest definiowany jako całkowite zamknięcie przepływu powietrza trwające co najmniej 10 sekund. *Hypopnea* może być rozpoznana przy wystąpieniu płytkich lub bardzo wolnych oddechów. Przyjęto rozpoznawać OSA wówczas, kiedy tak zwany wskaźnik AHI (*Apneal/Hypopnea Index*, liczba bezdechów lub głębokich słyceń oddychania) jest większy niż 5 w ciągu godziny snu. W zależności od wartości AHI OSA dzieli się na łagodny (AHI = 5–15), umiarkowany (AHI = 16–30) i ciężki (AHI > 30).

Częstość występowania OSA różni się w poszczególnych populacjach, a także w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznawania tego schorzenia. Na ogół przyjmowano, że OSA dotyczy 3–7% dorosłych mężczyzn i 2–5% dorosłych kobiet. W wielu populacjach OSA występuje znacznie częściej, zwłaszcza u osób otyłych w średnim wieku, u osób z nadciśnieniem tętniczym lub u osób starszych. Już w latach 90. ubiegłego wieku Strohl i Redline obserwowali nadwagę lub otyłość u ponad 60% chorych z OSA [13].

Według Kario [14] objawy OSA pojawiają się u 20% dorosłych osób i dotyczą 35% wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym. W 2008 roku *American Heart Association* (AHA) i *American College of Cardiology* (ACC) wydały oświadczenie stwierdzające, że u 85% lub nawet więcej osób z klinicznymi wykładnikami OSA schorzenie to nie zostało zdiagnozowane [15]. Z uwagi na fakt, że OSA w bardzo istotny sposób zwiększa ryzyko zachorowania na niedokrwinną chorobę serca, nadciśnienie tętnicze czy udar mózgu, znajomość objawów i diagnozy oraz leczenia tego schorzenia jest ważna zarówno dla lekarzy pierwszego kontaktu, jak i kardiologów i hipertensjologów.

Patogeneza nadciśnienia tętniczego u chorych z OSA jest złożona. Jak już wspomniano, rozwojowi nadciśnienia tętniczego, podobnie jak w nadciśnieniu pierwotnym sprzyja nadwaga lub otyłość. Chorzy z OSA zwykle charakteryzują się znaczną nadwagą, a obwód ich szyi przekracza najczęściej 41–42 cm. W przebiegu zespołu metabolicznego wielu autorów stwierdzało podwyższone stężenie aldosteronu w surowicy krwi, co oczywiście sprzyja rozwojowi nadciśnienia [16–20]. Dużą wagę przywiązuje się do procesów zapalnych toczących się w tkance tłuszczowej chorych z zespołem metabolicznym. Przewlekły stan zapalny sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Wśród licznych prac dokumentujących wpływ stanu zapalnego na rozwój nadciśnienia tętniczego na uwagę zasługuje praca Sesso i wsp. [20]. Wykazali oni istotny wzrost nadciśnienia tętniczego w ciągu

7 lat u tych osób, u których wyjściowo stwierdzano wysokie stężenie CRP. Zwiększone stężenie białka CRP potęguje także działanie receptora AT₁ w ścianie naczyń krwionośnych oraz obniża ekspresję eNOS w śródbłonku, a to prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego [21, 22]. Stan zapalny zwiększa także sztywność naczyń krwionośnych, uważaną za wczesny marker zmian miażdżycowych [23, 24]. Aktywowane makrofagi produkują prozapalne adipokiny. Wzrasta stężenie prozapalnych interleukin, takich jak interleukina 6, interleukina 17, interleukina IL-1β, a także czynnika martwicy nowotworów oraz leptyny. Ponadto okresy bezdechu i obniżonej hipoksemii wywołują czynnik HIF-1 (*hypoxia-inducible factor-1*) oraz modyfikują aktywność jądrowego czynnika κB (NF-κB) [21, 25, 26]. Omówione czynniki nasilają stan zapalny oraz zwiększają syntezę wolnych rodników. Powstające adhezyjne molekuly uszkodzają czynność śródbłonka, co z kolei może powodować nadciśnienie tętnicze. Uważa się jednak, że najważniejszym czynnikiem wiodącym do nadciśnienia są powtarzające się okresy bezdechu, wywołujące nadmierną aktywację układu sympatycznego. U chorych z OSA wykazano wzrost stężenia endoteliny oraz wzrost insulinooporności [27]. Podkreśla się także znaczenie uszkodzenia nerek ze zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym, co również może być czynnikiem patogenetycznym nadciśnienia tętniczego [28].

Ostatnio zwrócono uwagę na rolę podwyższonego stężenia aldosteronu w surowicy krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na terapię, a w szczególności z OSA. Calhoun i wsp. obserwowali zwiększone stężenie aldosteronu w surowicy krwi u prawie co czwartego chorego z OSA, natomiast zwiększone stężenie aldosteronu w surowicy krwi u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym cytowani autorzy wykazali u niecałych 10% chorych [29]. Analizę chorych z nadciśnieniem tętniczym w Południowej Kalifornii przeprowadzili Sim i wsp. [30]. Zarejestrowali oni 3428 chorych z nadciśnieniem tętniczym, 575 z nich (17%) wykazywało cechy hiperaldosteronizmu. Obturacyjny bezdech senny był obecny u 105 chorych (18%) spośród chorych z hiperaldosteronizmem, natomiast tylko u 251 chorych (9%) bez hiperaldosteronizmu ($p < 0,001$). Ta zależność pozostawała statystycznie istotna po uwzględnieniu czynników zakłócających. W kolejnej pracy Gonzaga i wsp u 109 kolejnych chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na terapię znaleźli cechy hiperaldosteronizmu u 28% (aktywność reninowa osocza < 1 ng/ml/godz. i wydalanie aldosteronu z moczem > 12 μg/24 godz.), natomiast badanie polisomnograficzne wykazało obecność OSA u 77% chorych [31]. U chorych z hiperaldosteroni-

zmem OSA występował u 84% badanych. Zarówno stężenie aldosteronu w surowicy krwi, jak i wydalanie aldosteronu z moczem u chorych z wysokim stężeniem tego hormonu istotnie korelowało z AHI ($r = 0,568$, $p = 0,0009$ i $r = 0,533$, $p = 0,002$) [31]. Natomiast u chorych z prawidłowym stężeniem aldosteronu analogiczna korelacja była słaba i wyniosła 0,224 (NS). Zależność między stężeniem aldosteronu w surowicy krwi i zaawansowaniem OSA wykazali także Barcelo i wsp. [32]. Zaobserwowali oni, że korelacja taka jest niezależna od ewentualnego współistnienia zespołu metabolicznego. Terapia antagonistami aldosteronu z kolei wywołuje zmniejszenie liczby bezdechów i poprawę ogólnego stanu chorych z OSA [33]. Ciekawe są również obserwacje wskazujące na spadek stężenia aldosteronu w surowicy krwi po zastosowaniu protezy powietrznej. Zależności takie wykazali cytowani Barcelo i wsp., a także Nicholl i wsp. [34] Wpływ protezy powietrznej na stężenie aldosteronu w surowicy krwi chorych z OSA badali również Lloberes i wsp. [35]. U 50 losowo dobranych chorych zastosowano terapię przy użyciu protezy powietrznej, u 52 dalszych chorych zastosowano konwencjonalną terapię bez metody stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continous positive airway pressure*). U 74% badanych stwierdzono odporne na terapię naciśnienie tętnicze, u 25% naciśnienie białego fartucha. U chorych z „prawdziwym” naciśnieniem opornym na terapię zastosowanie protezy powietrznej spowodowało istotny spadek ciśnienia w ABPM i nieistotny spadek stężenia aldosteronu w surowicy krwi (z $25 \pm 8,7$ do 22 ± 9 ng/dl, $p < 0,182$). Natomiast u chorych z naciśnieniem białego fartucha zastosowanie protezy powietrznej spowodowało istotny spadek stężenia aldosteronu z 26 ± 11 do $18,9 \pm 10$ ng/dl i jednocześnie spadek DBP w godzinach nocnych. Interesujące są obserwacje autorów cytowanej pracy, którzy dodatkowo wykazali słabą, lecz istotną statystycznie korelację między czasem hipoksemii ($\text{SaO}_2 < 90\%$) a stężeniem aldosteronu w surowicy krwi i między zmianami stężenia aldosteronu a wysokością DBP w tradycyjnym pomiarze [35]. Nie wszyscy jednak autorzy wykazali zwiększone stężenie aldosteronu w surowicy krwi u chorych z OSA. Muxfeldt i wsp. poddali analizie klinicznej 422 chorych z naciśnieniem tętniczym opornym na terapię i wykazali, że 82% tych chorych wykazywało cechy OSA, w tym 55% umiarkowanego lub ciężkiego. Mimo że ci ostatni chorzy charakteryzowali się większym obwodem brzucha i szyi, a także częstszym przerostem lewej komory serca, stężenie aldosteronu w surowicy krwi oraz aktywność reninowa nie różniły się u nich od tych wartości u chorych z naciśnieniem i łagodnym bezdechem sennym [36].

Wzrost stężenia aldosteronu w surowicy krwi powoduje zatrzymanie sodu i wody w ustroju. Wykazano, że u chorych z OSA w godzinach nocnych następuje większe przesunięcie wody do górnej połowy klatki piersiowej niż u osób zdrowych [37]. Friedman i wsp. obserwowali przesunięcie płynów z pozycji stojącej do leżącej wynoszące 346 ml u chorych z naciśnieniem opornym na terapię hipotensyjną, natomiast u chorych z dobrze kontrolowanym naciśnieniem tętniczym przesunięcie to wynosiło tylko 175 ml ($p < 0,01$). Ten nadmiar wody może powodować obrzęk śluzówek gardła i podniebienia, co bardzo usposabia do występowania bezdechów [37]. Może to tłumaczyć wpływ nadmiaru aldosteronu na rozwój objawów OSA. Kita i wsp. wykazali u chorych z OSA w ciągu nocy zwiększone o 250% stężenie BNP (*B-type natriuretic peptide*) w stosunku do osób zdrowych [38]. Świadczy to o zwiększonej ilości płynów w układzie oddechowym i pośrednio potwierdza rolę nadmiaru aldosteronu u chorych z tym schorzeniem.

Podawanie antagonistów aldosteronu u chorych z OSA okazało się bardzo skuteczne nie tylko u osób ze zwiększonym stężeniem aldosteronu w surowicy krwi, lecz prawie u wszystkich pacjentów z OSA, a więc także u tych chorych, u których nie można było podejrzewać nadczynności nadnerczy. Clark i wsp. wysunęli trzy hipotetyczne możliwości, które tłumaczyć mogą tak duży wpływ tych leków na wartości ciśnienia tętniczego u chorych z prawidłowym stężeniem aldosteronu w surowicy krwi [39]. Według tych autorów albo stężenie aldosteronu we krwi nie odzwierciedla jego stężenia w sercu, nerkach i naczyniach krwionośnych, albo aldosteron podnosi ciśnienie tętnicze niezależnie od receptorów mineralokortykoidowych, względnie receptory mineralokortykoidowe stymulowane są przez inne hormony niż aldosteron [39]. Cytowani autorzy zauważyli również inny mechanizm spadku ciśnienia tętniczego w następstwie stosowania antagonistów aldosteronu u chorych z naciśnieniem opornym na terapię z podwyższonym lub prawidłowym stężeniem aldosteronu. U tych ostatnich aldosteron rozszerza naczynia krwionośne i tą drogą obniża ciśnienie tętnicze, natomiast u chorych z podwyższonym stężeniem aldosteronu antagoniści tego hormonu działają przede wszystkim moczopędnie [39]. Cytowani autorzy wprowadzili do piśmiennictwa określenie „naciśnienie związane z receptorami mineralokortykoidowymi” (*MR associated hypertension*). Pojęcie to odnosi się do takiego naciśnienia tętniczego, które dobrze reaguje na terapię antagonistami aldosteronu. Liczne związki między stężeniem aldosteronu w surowicy krwi a OSA nasuwają przypuszczenie, że

są one powiązane przyczynowo. Dudenbostel i Calhoun [40] w swojej pracy analizują dwie hipotezy, a mianowicie: czy nadmiar aldosteronu powoduje pojawienie się OSA, czy też prawdziwa jest przeciwna hipoteza, że OSA prowadzi do wzrostu stężenia aldosteronu w surowicy krwi. Obecnie więcej danych przemawia za pierwszą hipotezą.

Terapia opornego nadciśnienia jest trudna, zwłaszcza gdy dotyczy to chorych z OSA, a tacy stanowią znacząco większość tych pacjentów. Zawsze pamiętać trzeba o leczeniu niefarmakologicznym. Chorzy z OSA zwykle charakteryzują się nadwagą lub otyłością. Redukcja utraty masy ciała nie tylko obniży wartość ciśnienia tętniczego, lecz również złagodzi objawy bezdechu. W piśmiennictwie coraz częściej ukazują się prace wykazujące korzystny efekt operacji bariatrycznych na natężenie objawów OSA i nadciśnienia tętniczego. Zabiegi te zmniejszają objętość żołądka lub powodują zmieniony pasaż pokarmowy z częściowym ominięciem żołądka lub jelit. Najczęściej operacyjnie zmniejsza się światło żołądka w pobliżu wpustu lub zmniejsza objętość żołądka, wykonując plastykę krzywizny dużej tego narządu. Zabiegi te, tak zwane restrykcyjne, uniemożliwiają spożycie dużej ilości pokarmu w czasie jednego posiłku. Inne zabiegi operacyjne zmieniające pasaż pokarmowy z ominięciem żołądka lub części jelit prowadzą do zespołu złego wchłaniania i tą drogą redukują nadwagę. Zmniejszenie tkanki tłuszczowej w wyniku operacji bariatrycznej prowadzi do zahamowania syntezy wielu prozapalnych cytokin. Po takim zabiegu operacyjnym notowano zmniejszone stężenie czynnika martwicy nowotworów, interleukiny 6 i interleukiny 8 i zwiększone stężenie peptydu glukagono-podobnego (*glukagon-like peptide*). Greenburg i wsp. [41] swoją metaanalizą objęli 20 prac reprezentujących 342 chorych z OSA poddanych zabiegowi bariatrycznemu. Po 3 miesiącach po operacji masa ciała badanych zmniejszyła się średnio o 17,9 kg, a AHI zmniejszył się z 54,7 do 15,8 bezdechów na godzinę. Raveslot i wsp. [42] oceniali liczbę bezdechów u chorych z OSA przed zabiegiem bariatrycznym oraz 6 i 12 miesięcy po nim. Cytowani autorzy spostrzegali istotne zmniejszenie AHI z wartości 49,1 do 22,7/godz. po 6 miesiącach i do 17,4 po 12 miesiącach obserwacji. U 58% badanych AHI obniżył się poniżej 10/godz. i u 25,5% poniżej 5/godz. Operacja bariatryczna, jak to wykazują liczne prace, obniża także ciśnienie tętnicze. Adams i wsp. [43] w swojej metaanalizie obserwowali remisję nadciśnienia tętniczego u 93% chorych. W ostatniej metaanalizie Cunneen z 2008 roku obejmującej 129 doniesień i 4594 chorych nadciśnienie tętnicze ustąpiło u 62% badanych [44]. Jeszcze skuteczniejsze okazało się to postępowanie

w przypadku bezdechu śródsewnego, którego objawy ustąpiły lub znacznie zmniejszyły się u ponad 85% chorych. W kolejnych latach po operacji redukcja nadciśnienia stopniowo maleje, mimo utrzymywania się znacznie niższej masy ciała. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia dotyczące zachowania się wartości ciśnienia w 10 lat po zabiegu bariatrycznym. Scozzari i wsp. notowali ustąpienie nadciśnienia tętniczego po takim okresie czasu po operacji u 43% chorych [45].

Do postępowania niefarmakologicznego należy redukcja spożycia soli kuchennej. Spożycie soli kuchennej w Polsce należy do wysokich i wynosi średnio od 12–14 gramów na dobę. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego nie powinno być ono wyższe niż 5 gramów na dobę. Dokładne przestrzeganie diety niskosodowej u chorych z nadciśnieniem opornym (kontrolowane wydalaniem sodu w moczu dobowym) obniża wartości ciśnienia tętniczego w ABPM o 23/9 mm Hg [46]. Pimenta i wsp. wykazali, że dieta wysokosodowa oceniana ilością wydalanego sodu z moczem istotnie korelowała z ciężkością OSA u chorych z hiperaldosteronizmem [47]. Zwiększona aktywność fizyczna również pomaga zredukować nadwagę i poprzez obniżenie aktywności układu sympatycznego i zwiększoną syntezę tlenu azotu obniża wartości ciśnienia tętniczego. Kilku autorów wykazało także, że umiarkowana aktywność fizyczna łagodzi objawy OSA [48, 49]. Metodą referencyjną leczenia OSA jest zastosowanie protezy powietrznej. Mimo że terapia taka poprawia funkcję baroreceptorów, zmniejsza ogólny stan zapalny, poprawia funkcję śródbłonna, zmniejsza aktywację RAAS [50, 51], łagodzi wiele objawów OSA, to ma stosunkowo niewielki wpływ na zmniejszenie nadciśnienia tętniczego. W kilku badaniach wykazano, że skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) obniża się tylko o 1,67–3,9/1,4 mm Hg. Tylko pojedynczy autorzy obserwowali większe spadki ciśnienia tętniczego po CPAP w nocy wynoszące nawet 14 mm Hg. Zagadnienie to było już przedmiotem trzech metaanaliz, a mianowicie metaanalizy Bazzano i wsp., Haentjens i wsp. oraz Alajmi i wsp. (wszystkie z 2007 r.) [52–54]. Wszystkie wykazały nieznaczny spadek zarówno SBP, jak i DBP w wyniku zastosowania protezy powietrznej. Według ostatniej metaanalizy Schein i wsp. z 2014 roku SBP mierzone tradycyjnie spadało o 4,67 mm Hg, a w badaniu ABPM w nocy o 4,92 mm Hg [55]. W ciągu dnia w badaniu ABPM ani SBP ani DBP nie zmieniało się istotnie [55]. Redukcja nadciśnienia tętniczego w wyniku zastosowania protezy powietrznej zależy od płci chorego, jego BMI, spożycia alkoholu, wysokości wyjściowego ciśnienia tętniczego. Zastosowanie protezy powietrznej, jak już wspo-

mniano, zdaniem niektórych (choć nie wszystkich) autorów obniża także stężenie aldosteronu w surowicy krwi [32, 56]. Mimo niewielkich spadków dobowego ciśnienia tętniczego u chorych leczonych protezą powietrzną obserwuje się w ABPM obniżenie ciśnienia tętniczego tylko w godzinach nocnych. Szczególną poprawę można zaobserwować wówczas, kiedy pomiary ciśnienia tętniczego wykonywane są bezpośrednio po każdym bezdechu. Wykazano wówczas nie tylko obniżenie wartości ciśnienia, lecz także znaczne zmniejszenie jego wahań ciśnienia [5]. Fakty te mogą tłumaczyć zmniejszenie sztywności naczyń u chorych leczonych protezą powietrzną, co wykazało kilku autorów [57].

W leczeniu farmakologicznym, z uwagi na fakt, że u osób otyłych, a zwłaszcza u chorych z OSA, stwierdza się wzmożoną aktywację układu RAA leczeniem z wyboru są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub sartany. Analiza *post hoc* wielośrodkowego badania *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) obejmującego 6105 chorych, wśród których było 40% osób z nadwagą lub otyłością dokonana przez Czernichowa i wsp. wykazała, że perindopril dwukrotnie zmniejszył bezwzględne ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wśród chorych o najwyższym BMI [58]. Zdaniem innych autorów w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z OSA bardziej bezpieczne niż inhibitory ACE są sartany. Cicolin i wsp. opisali bowiem wzrost oporów powietrznych i większą częstość bezdechów u chorych leczonych enalaprilem [59]. Kolejnymi lekami stosowanymi u chorych z nadwagą lub otyłością obok inhibitorów ACE są antagoniści wapnia. Łączne podawanie leków hamujących układ RAA oraz antagonistów wapnia skuteczniej obniża ciśnienie tętnicze i bardziej zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. W leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego na terapię hipotensyjną konieczne jest zastosowanie diuretyków. Zwykle stosuje się hydrochlorotiazyd, indapamid, a część autorów poleca chlortalidon [60, 61]. U chorych z przesączaniem kłębuszkowym poniżej 30 ml/min wskazane jest podanie furosemidu lub torasemidu. Z definicji nadciśnienia opornego stosowanie tych trzech leków chociaż konieczne, to jednak jest niewystarczające i nadal nie uzyskuje się normalizacji ciśnienia tętniczego. Do wyżej opisanej terapii można dodać beta-adrenolityki. Leki z tej grupy są szczególnie skuteczne u chorych z OSA. Zmniejszają one bowiem wzmożone napięcie układu sympatycznego wywołane nawracającymi bezdechami. Ponieważ u wielu chorych z OSA nakłada się przewlekła obturacyjna choroba płuc, wskazane jest stosowanie tych beta-adrenolityków, które nie zwiększą oporów

w drogach oddechowych. Takim beta-adrenolitykiem jest nebiwolol wykazujący najsilniejsze działanie kardioselektywne. Ponadto trzeba pamiętać, że beta-adrenolityki razem z lekami diuretycznymi u chorych z otyłością łatwo prowadzić mogą do powstania cukrzycy. Nebiwolol w przeciwieństwie do innych beta-adrenolityków nie zwiększa insulinooporności. Skuteczność poszczególnych leków w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z OSA badali Peltari i wsp. [62]. Wykazali oni stosunkowo słabe działanie podstawowych grup leków hipotensyjnych i tak isradipina (antagonista wapnia) obniżała ciśnienie tętnicze o 7 mm Hg, spirapril (inhibitor ACE) o 6 mm Hg. Zaskakująco słabe działanie wykazuje hydrochlorotiazyd, gdyż obniża on ciśnienie tętnicze tylko o 3 mm Hg. Jest to być może związane z tym, że w przeciwieństwie do inhibitorów ACE i sartanów wykazuje on działanie nasilające stan zapalny. Lekiem chętnie stosowanym w terapii nadciśnienia tętniczego u chorych z OSA są alfa-adrenolityki. Zmniejszają one wazokonstrykcję wywołaną bezdechem. Jak już wspomniano, u 20% chorych z OSA stwierdza się podwyższone stężenie aldosteronu. Badania w kierunku hiperaldosteronizmu należy wykonywać po odstawieniu leków wpływających na aktywność układu RAA oraz po uzupełnieniu potasu w surowicy krwi, bowiem niskie stężenie potasu może ograniczyć sekrecję aldosteronu, co może prowadzić do uzyskania fałszywie ujemnego wyniku testu. W celu potwierdzenia tego rozpoznania należy wykonać test z dożylnym obciążeniem solą fizjologiczną w ilości 2 litry w ciągu 4 godzin. Tomografia komputerowa pozwoli wykazać gruczolak nadnerczy. Chirurgiczne usunięcie gruczolaka nadnerczy normalizuje ciśnienie tętnicze u 50–60% chorych [63]. W wątpliwych przypadkach pomocne jest badanie stężenia aldosteronu w żyłach nadnerczowych. U chorych z obustronnym przerostem nadnerczy podaje się spironolakton lub eplerenon. Należy jeszcze raz podkreślić, że leki te obniżają podwyższone ciśnienie tętnicze niezależnie od stężenia aldosteronu w surowicy krwi [64]. Antagoniści aldosteronu powodują spadek wartości ciśnienia tętniczego o co najmniej 20 mm Hg SBP i co najmniej 10 mm Hg DBP [39, 64, 65]. W badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT) spironolakton dodany jako czwarty lek obniżał SBP o 21,9 i DBP o 9,5 mm Hg u 1411 tak leczonych chorych [64].

W ABPM wykazano, że spironolakton redukuje znacznie bardziej nadciśnienie tętnicze niż sartany lub inhibitory ACE w maksymalnych dawkach [65].

Na uwagę zasługuje praca Gaddam i wsp., którzy obserwowali nie tylko spadek ciśnienia tętniczego w wyniku podawania przez 8 tygodni spironolaktonu, lecz także złagodzenie objawów bezdechu sen-

nego [33]. Wskaźnik AHI u tych chorych istotnie statystycznie zmniejszył się z wartości 39,0 do 22,0 ($p < 0,05$). Obserwacja ta dotychczas nie została potwierdzona, lecz sugeruje, że to nadmiar aldosteronu jest przyczyną pojawienia się OSA, a nie odwrotnie.

Duże znaczenie kliniczne ma praca Shlomai i wsp. [66], wskazuje ona bowiem lekarzowi cechy, które pozwolą przewidywać skuteczność zastosowania antagonistów aldosteronu u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na terapię. Autorzy ci zaobserwowali, że dodanie antagonistów aldosteronu do terapii nadciśnienia u chorych ze stężeniem potasu w surowicy krwi poniżej 4,5 mEq/l bardziej obniży ciśnienie tętnicze niż u chorych z wyższym stężeniem tego elektrolitu. Stężenie potasu niższe o 1 mEq/l 5-krotnie zwiększa skuteczność terapii. Ponadto autorzy ci zaobserwowali, że spironolakton jest bardziej skuteczny w terapii opornego nadciśnienia u chorych z wysokim wyjściowym ciśnieniem tętniczym [66].

Firmy farmaceutyczne intensywnie pracują nad nowymi lekami hamującymi syntezę aldosteronu i one być może okażą się jeszcze bardziej skuteczne w leczeniu OSA, a jednocześnie będą miały mniej działań niepożądanych [67].

W bieżącym roku rozpoczęło się randomizowane badanie, którego celem jest porównanie skuteczności dwóch leków hipotensyjnych, a mianowicie spironolaktonu w dawce 12,5–50 mg/dobę i klonidyny w dawce 0,1–0,3 mg dwa razy na dobę u chorych z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu OSA. Badanie to pod nazwą *Resistant Hypertension Optimal Treatment (ReHOT)* rozpoczęto w 26 ośrodkach w Brazylii (*ReHOT Investigators*) [68].

W bardzo opornym nadciśnieniu tętniczym niereagującym na opisane wyżej leczenie farmakologiczne można wykonać denerwację tętnic nerkowych. U 10 chorych z opornym na terapię nadciśnieniem tętniczym w przebiegu OSA denerwację tętnic nerkowych wykonali Witkowski i wsp. [69]. W wyniku tego postępowania ciśnienie tętnicze obniżyło się po 6 miesiącach o 34/13 mm Hg, a średnia liczba bezdechów zmniejszyła się z 16 do 4,5 w ciągu godziny [69]. Kolejne prace innych autorów również były obiecujące [70]. Linz i wsp. wykazali, że denerwacja tętnic nerkowych powoduje zmniejszenie aktywności reninowej osocza i zmniejszenie stężenia aldosteronu w surowicy [71].

Nadciśnienie tętnicze oporne na terapię bardzo często występujące w przebiegu OSA stanowi istotny i do nie końca rozwiązany problem kliniczny. Wyniki aktualnych badań wskazują, że ważną składową patogenetyczną tego schorzenia jest hiperaldosteronizm, a antagoniści aldosteronu są skuteczniejszą opcją terapeutyczną niż zastosowanie protezy powietrznej.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze oporne na terapię rozpoznaje się u tych chorych, u których podawanie trzech leków hipotensyjnych, w tym diuretyku, w optymalnych dawkach nie powoduje normalizacji ciśnienia tętniczego. Ostatnie badania wykazały, że nadciśnienie tętnicze oporne na terapię nie jest schorzeniem sporadycznym, lecz występuje u około 12–15% wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym. Najczęstszą, bo w 60–80%, przyczyną oporności na terapię nadciśnienia tętniczego jest obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnea*). Patogeneza nadciśnienia tętniczego u chorych z OSA jest złożona. Bardzo ważną przyczyną jest wzmożone napięcie układu sympatycznego wywołane powtarzającymi się bezdechami. Kolejnymi czynnikami są stres oksydacyjny i przewlekły stan zapalny, jaki towarzyszy OSA. Przewlekły stan zapalny, jak wykazano w wielu pracach, może prowadzić do rozwoju nadciśnienia. W przebiegu OSA wykazano wzmożoną aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) oraz upośledzenie czynności śródbłonna. Zmniejszone przesaczenie kłębuszkowe prowadzi do postępującej niewydolności nerek, a to z kolei powoduje wzrost ciśnienia tętniczego. Ostatnio zwrócono uwagę na stosunkowo częste (w 20–30%) występowanie podwyższonego stężenia aldosteronu u chorych z OSA. Kilku autorów wykazało, że wzrost stężenia aldosteronu w surowicy krwi koreluje z nasileniem objawów OSA. Nadmiar aldosteronu w połączeniu z dietą wysokosodową prowadzi do zatrzymania wody w ustroju, obrzęku śluzówek gardła i upośledzenia drożności dróg oddechowych.

W terapii nadciśnienia tętniczego w przebiegu OSA należy zwrócić uwagę na częstą u tych chorych redukcję nadwagi oraz stosowanie diety z ograniczeniem soli kuchennej. Stosowanie protezy powietrznej najczęściej nieznacznie tylko obniża dobowe ciśnienie tętnicze. W terapii farmakologicznej stosuje się inhibitory konwertazy angiotensyny lub sartany, leki z grupy antagonistów wapnia oraz diuretyki (tiazidy, indapamid lub furosemid). Niektórzy autorzy z powodzeniem stosowali jako kolejne leki beta- lub alfa-adrenolityki. Najbardziej jednak skuteczne jest dodanie antagonistów aldosteronu. Leki te bardziej obniżają ciśnienie tętnicze niż inne grupy leków hipotensyjnych i są skuteczne w obniżaniu ciśnienia również u chorych z prawidłowym stężeniem aldosteronu w surowicy krwi. Gaddam i wsp. wykazali ponadto, że istotnie zmniejszają liczbę bezdechów sennych.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze oporne na terapię, obturacyjny bezdech senny, aldosteron, antagoniści aldosteronu

Nadciśnienie Tętnicze 2014, tom 18, nr 4, strony: 173–181

Piśmiennictwo

1. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. i wsp. 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. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
2. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., Brzezinski W.A., Ferdinand K.C. Uncontrolled and apparent resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011; 124: 1046–1058.
3. Strauch B., Petrak O., Zelinka T. i wsp. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J. Hypertens.* 2013; 31: 2455–2461.
4. Egan B.M., Li J. Role of aldosterone blockade in resistant hypertension. *Semin. Nephrol.* 2014; 34: 273–284.
5. Konecny T., Kara T., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 2014; 63: 203–209.
6. Logan A.G., Plikowski S.M., Mente A. i wsp. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2271–2277.
7. Prat-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L. i wsp. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453–459.
8. Brooks D., Horner R.L., Kozar L.F., Render-Teixeira C.L., Philipson E.A. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 106–109.
9. Silverberg D.S., Oksenberg A., Iana A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998; 7: 353–357.
10. Flechter E.C., DeBehnke R.D., Lovoi M.S., Gorin A.B. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 190–195.
11. Peppard P.E. Is obstructive sleep apnea a risk factor for hypertension? — differences between the Wisconsin Sleep Cohort and the Sleep Heart Health Study. *J. Clin. Sleep Med.* 2009; 15: 404–405.
12. Poraluppi F., Provini F., Cornelli P., Plazzi G., Bertozi N., Manfredini R. Undiagnosed sleep-disordered breathing among nondippers with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1227–1233.
13. Strohl K.P., Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 279–289.
14. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens. Res* 2009; 32: 428–432.
15. Somers V.K., White D.P., Amin R., Abraham W.Y., Costa V., Culebras A. Sleep apnea and cardiovascular diseases. *Circulation* 2008; 118: 1080–1111.
16. Kidambi S., Kotchen J.M., Grim C.E. i wsp. Association of adrenal steroid with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. *Hypertension* 2007; 49: 704–711.
17. Hannemann A., Meisinger C., Bidingmaier M. i wsp. Association of plasma aldosterone with the metabolic syndrome in two German population. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164: 751–758.
18. Bachud M., Nussberger J., Bovet P. i wsp. Plasma aldosterone is independently associated with metabolic syndrome. *Hypertension* 2006; 48: 239–245.
19. Fallo F., Veglio C., Bertello C. i wsp. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 453–459.
20. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Ridker P.M. C-reactive protein and risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945–2951.
21. Eltzschig H.K., Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 656–665.
22. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I., Shaul P., Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 17: 1439–1441.
23. Trosheid M., Selljeflot I., Weiss T.W., Klemsdal T.O. Arterial stiffness is independently associated with interleukin 18 and components of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209: 337–339.
24. Kullo I.J., Seward J.B., Bailey K.R., Bielak L.F., Grossard B.R., Sheedy P.F. C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from community. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1123–1129.
25. Greenberg H., Ye X., Wilson D. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 343: 591–596.
26. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T. Predictors of elevated nuclear factor kappa B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 824–830.
27. Lam D.C., Lam K.S., Ip M.S. Obstructive sleep apnea, insulin resistance and adipocytokines. *Clin. Endocrinol.* 2015; 82: 165–177.
28. Gbemisola A., Adeseun. The impact of obstructive sleep apnea on chronic kidney disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010; 12: 378–383.
29. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125: 112–117.
30. Sim J.J., Yan E.H., Liu I.L. i wsp. Positive relationship of sleep apnea to hyperaldosteronism in an ethnically diverse population. *J. Hypertens.* 2011; 29: 1553–1559.
31. Gonzaga C.C., Gaddam K.K., Ahmed M.I. i wsp. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 15: 363–368.
32. Barcelo A., Pierola J., Esquinas C. i wsp. Relationship between aldosterone and metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: effect of continuous positive airway pressure treatment. *PLoS One* 2014; 9: e84362.
33. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S.J. i wsp. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24: 532–537.
34. Nicholl D.D., Hanly P.J., Poulin M.J. i wsp. Evaluation of CPAP therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 572–580.
35. Loberes P., Sampol G., Espinel E. i wsp. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2014; 32: 1650–1657.
36. Muxfeldt E.S., Margallo V.S., Guimaraes G.M., Salles G.F. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27: 1069–1078.
37. Friedman O., Bradley T.D., Parkes A.G. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 56: 1077–1082.

38. Kita H., Ohi M., Chin K. i wsp. Nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J. Sleep Res.* 1998; 7: 199–207.
39. Clark D., Ahmed M.I., Calhoun D.A. Resistant hypertension and aldosterone: an update. *Canadian J. Cardiol.* 2012; 28: 318–325.
40. Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J. Hum. Hypertens.* 2012; 26: 281–287.
41. Greenburg D.L., Letteri C.J., Eliasson A.H. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2009; 122: 535–542.
42. Ravesloot M.J., Hlidgevoord A.A., van Wagenveld B.A., de Vries N. Assessment of the effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnea at two postoperative intervals. *Obes. Surg.* 2014; 24: 22–31.
43. Adams S.T., Salhab M., Hussain Z.I., Miller G.V., Leveson S.H. Obesity — related hypertension and its remission following gastric bypass surgery — a review of the mechanisms and predictive factors. *Blood Press.* 2013; 22: 131–137.
44. Cunneen S.A. Review of meta-analytic comparison of bariatric surgery with focus on laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2008; 4: S47–55.
45. Scozzari G., Toppino M., Famiglietti F., Bonnet G., Morino M. 10-years follow-up of laparoscopic vertical banded gastroplasty: good results in selected patients. *Ann. Surg.* 2010; 252: 831–839.
46. Pimneta E., Gaddam K.K., Oparil S. i wsp. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 475–481.
47. Pimenta E., Stowasser M., Gordon R.D., Harding S.N., Batlouni M. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Chest* 2013; 143: 978–983.
48. Kline C.E., Crowley E.P., Ewing G.B. i wsp. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011; 34: 1631–1640.
49. Sengul Y.S., Ozalevli S., Oztura J., Itil O., Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath* 2011; 15: 49–56.
50. Parati G., Ochoa E., Bilo G. i wsp. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertension Reseach* 2014; 37: 601–613.
51. Sharma S.K., Agrawal S., Damodran D. i wsp. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2277–2286.
52. Bazzano L.A., Khan Z., Reynolds K., He J. Effect of nocturnal nasal positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417–423.
53. Haentjens P., Van Meerhaeghe A., Moscariello A. i wsp. 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: 747–764.
54. Alajmi M., Mulgrew A.T., Fox J. i wsp. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Lung* 2007; 185: 67–72.
55. Schein A.S., Kerkhoff A.C., Coronel C.C., Plentz R.D., Sbruzzi G. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J. Hypertens.* 2014; 32: 1762–1773.
56. Lloberes P., Sampol G., Espinel E. i wsp. A randomized controlled of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2014; 32: 1650–1657.
57. Vlachantoni I.-T., Dikaiakou E., Antonopoulos C.N., Stefanadis Ch., Daskalopoulou S.S., Petridou E.Th. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2013; 17: 19–28.
58. Czernichow S., Nimoiya T., Huxley R. i wsp. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals. *Hypertension* 2010; 55: 1193–1198.
59. Cicolin A., Mangiardi L., Mutani R., Bucca C. Angiotensin converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 53–55.
60. Calhoun D.A. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annu. Rev. Med.* 2013; 64: 233–247.
61. Viera A.J. Resistant hypertension. *J. Am. Board Fam. Med.* 2012; 25: 487–495.
62. Peltari L.H., Hietanen E.K., Solo T.T., Kataja M.J., Kantola I.M. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 272–279.
63. Jiang S.B., Zhang H.Y., Jin X.B. i wsp. A retrospective study of laparoscopic unilaterally for primary hyperaldosteronism caused by unilateral adrenal hyperplasia. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46: 1283–1288.
64. Chapman N., Dobson N., Dobson J. i wsp. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839–845.
65. Alvarez-Alvarez B., Abad-Cardiel M., Fernandez-Cruz A., Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Hypertens.* 2010; 28: 2329–2335.
66. Shlomai G., Sella T., Sharabi Y., Leibowitz A., Grossman E. Serum potassium levels predict blood pressure response to aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Hypertens. Res.* 2014; 37: 1037–1041.
67. Hargovan M., Ferro A. Aldosterone synthase inhibitors in hypertension: current stats and future possibilities. *JRSM Cardiovasc. Dis.* 2014, 3: 2048004014522440.
68. ReHOT Investigators, Krieger E.M., Drager L.F., Hiorgi D.M. i wsp. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. *Clin. Cardiol.* 2014; 37: 1–6.
69. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. i wsp. 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.
70. Shantha G.P., Panchoy S.B. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2015; 19: 29–34.
71. Linz D., Hohl M., Nickel A. i wsp. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2013; 62: 767–774.