

Wiesław Bryl
Karolina HoffmannKatedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

Nadciśnienie tętnicze u chorych z obturacyjnym bezdechem śródseennym

Arterial hypertension in patients with obstructive sleep apnea

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono związki między nadciśnieniem tętniczym a obturacyjnym bezdechem śródseennym. Zaprezentowano epidemiologię i wspólne mechanizmy odpowiedzialne za powyższe jednostki chorobowe. Ukazano także możliwości terapeutyczne leczenia nadciśnienia tętniczego u tych chorych. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, tom 3, nr 1, 24–27)

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, obturacyjny bezdech śródseenny, leczenie

ABSTRACT

This paper presents an overview of the relations between hypertension and obstructive sleep apnea. Epidemiology and common mechanisms responsible for the development of both conditions are discussed. Moreover therapeutic options for the management of this group of patients are described. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2012, vol. 3, no. 1, 24–27)

key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea, treatment

WPROWADZENIE

Obturacyjny bezdech śródseenny (OSA, *obstructive sleep apnea*) jest jednostką chorobową coraz częściej rozpoznawaną w populacji osób dorosłych. Występuje u obu płci, ale ryzyko wystąpienia choroby jest 2–3-krotnie większe u mężczyzn. U kobiet ryzyko zwiększa się z wiekiem i jest kilkakrotnie większe w okresie po menopauzie. Osoby z OSA charakteryzują się także nadmierną

masą ciała; nawet niewielkie, nieprzekraczające 10%, zwiększenie masy ciała, sprawia, że ryzyko rozwoju OSA wzrasta kilkakrotnie. Nie dotyczy to wyłącznie otyłości centralnej. Badacze zajmujący się tym problemem upatrują także związek między grubością szyi a wystąpieniem i skalą nasilenia OSA. Stwierdzono, że obwód szyi większy niż 40 cm u kobiet oraz przekraczający 43 cm u mężczyzn znacznie zwiększa ryzyko jego

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Wiesław Bryl
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Medyczny
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: 61 85 49 377, faks: 61 84 78 529
e-mail: wieslawbryl@wp.pl

Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 2081–2450

wystąpienia. Ma to swoje uzasadnienie w patofizjologii procesu oddychania — nadmiar tkanki tłuszczowej zlokalizowany na małej przestrzeni anatomicznej, jaką stanowi ściana i okolice gardła, w znacznym stopniu utrudnia bezzakłócenowy pasaż powietrza przez górne drogi oddechowe. W sytuacjach krytycznych dochodzi do jego całkowitego przerwania w czasie snu i wystąpienia charakterystycznych objawów. U osób z OSA zdecydowanie częściej niż w populacji ogólnej występuje wiele zaburzeń metabolicznych i reologicznych. Są to między innymi: zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), hiperleptynemia, zwiększona insulinooporność, nietolerancja glukozy, zwiększenie stężeń niektórych cytokin (interleukin-6 i -1 beta, czynnika martwicy nowotworu alfa [TNF-alpha, *tumor necrosis factor alpha*]) itp. [1, 2]. Obturacyjny bezdech śródseenny jest także częstą przyczyną powikłań ze strony innych układów. Należą do nich nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu i niewydolność serca, a także udary mózgu — zarówno pełnoobjawowe, jak mające postać przejściowego niedokrwienia [3]. Mechanizmy odpowiedzialne za występujące istotnie częściej powyższe powikłania nie są do końca poznane. Wspólnymi elementami wiążącymi mogą być wcześniejszy rozwój procesu miażdżycowego, zaburzona czynność śród-błonka naczyniowego i zakłócenie delikatnej równowagi między działaniem układów przywspółczulnego i współczulnego na rzecz tego ostatniego.

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE A OBTURACYJNY BEZDECH ŚRÓDSEENNY

Szczególne zainteresowanie budzi obecność nadciśnienia tętniczego u osób z OSA. Zjawisko to jest uwarunkowane kilkoma względami. Po pierwsze, ze względu na statystyczną koincydencję obu jednostek chorobowych, u ponad połowy chorych z OSA stwierdza się

nadciśnienie tętnicze. Po drugie — i ważniejsze — nadciśnienie tętnicze u takich osób w większości przypadków ma charakter opornego na postępowanie terapeutyczne. Postulowane związki patofizjologiczne między nadciśnieniem tętniczym a OSA obejmują między innymi: zwiększoną aktywację układu współczulnego, zwiększoną aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), endoteliopatię (zmniejszenie stężenia tlenu azotu [NO, *nitric oxide*], osłabienie odpowiedzi wazodylatacyjnej), proliferację mięśni gładkich naczyń. Czynniki dodatkowymi są nawracająca hipoksemia w okresie niedrożności górnych dróg oddechowych i zbyt mała, w przypadku indywidualnego chorego, ilość regenerującego snu.

LECZENIE OBTURACYJNEGO BEZDECHU ŚRÓDSEENNEGO

Leczenie nefarmakologiczne

Należy podkreślić, że leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z OSA to głównie leczenie podstawowej jednostki chorobowej. Spośród metod nefarmakologicznych chorym należy zalecać przede wszystkim redukcję masy ciała. Zmniejszenie masy ciała skutkuje pewną poprawą kliniczną. Niestety, u wielu chorych takie postępowanie jest niewystarczające. Nie udowodniono postulowanego związku między zmniejszeniem masy ciała a wskaźnikiem bezdechów–spłyceń (AHI, *apnoea hypopnoea index*). Stosowane niekiedy metody z zakresu chirurgii bariatrycznej, choć skutecznie redukują masę ciała, nie poprawiają w znaczący sposób stanu chorego [4]. Leczeniem z wyboru jest utrzymywanie stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*). Jest to leczenie wyłącznie objawowe i w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego zostało uznane za leczenie uzupełniające podstawową terapię OSA. Inne metody, w tym zabiegi chirurgiczne wykonywane w celu zwiększe-

»» U osób z OSA zdecydowanie częściej niż w populacji ogólnej występuje wiele zaburzeń metabolicznych i reologicznych ««

»» Leczeniem z wyboru jest utrzymywanie stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych ««

» W żadnych z dotychczas opublikowanych wytycznych nie zarekomendowano konkretnej grupy leków hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego do stosowania u osób z OSA ◀◀

nie pasażu powietrza w obrębie górnych dróg oddechowych (m.in. uwulopalatofaryngoplastyka) czy korekta skrzywionej przegrody nosa, nie poprawiają w istotny sposób, w obserwacji długoterminowej, stanu klinicznego chorego.

Farmakologiczne leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z obturacyjnym bezdechem śródseennym

Należy stwierdzić, że w żadnych z dotychczas opublikowanych wytycznych, w tym także w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku, nie zarekomendowano konkretnej grupy leków hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego do stosowania u osób z OSA. Sytuacja powyższa jest podyktowana bardzo małą liczbą badań i liczebnością uczestniczących w nich grup pacjentów. Tym samym wyciąganie daleko idących wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowej terapii nadciśnienia tętniczego w powyższych grupach chorych jest obecnie nieuprawnione. W badaniu Weichlera i wsp. z 1991 [5], przeprowadzonym z udziałem 24 pacjentów z OSA i nadciśnieniem tętniczym, w wieku 33–69 lat, u których stosowano metoprolol w dawce 100 mg lub citalapril w dawce 2,5 mg, stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zmniejszenia liczby bezdechów w czasie snu, czasu trwania snu, a także obniżenia ciśnienia tętniczego między osobami stosującymi jeden z tych dwóch leków. W innym z badań, w którym uczestniczyło 40 pacjentów, w wieku 25–70 lat, leczonych przez 6 tygodni dwoma z pięciu leków hipotensyjnych: atenolem w dawce 50 mg, amlodipiną w dawce 5 mg, enalaprilem w dawce 20 mg, losartanem w dawce 50 mg, hydrochlorotiazidem w dawce 25 mg, najbardziej skuteczny w obniżaniu rozkurczowego ciśnienia tętniczego okazał się atenolol. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących wpływu poszczególnych kombinacji leków na skurczowe ciśnienie

tętnicze (pomiary gabinetowe) i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (pomiary 24-godzinne [ABPM, *ambulatory blood pressure measurement*]), jednakże atenolol skuteczniej niż amlodipina, enalapril i losartan (ale nie hydrochlorotiazyd) obniżał średnie ciśnienie nocne — zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe (pomiary ABPM). Nie zaobserwowano różnic w zakresie wpływu poszczególnych leków na ciężkość bezdechu śródseennego [6]. W 2010 roku ukazała się praca Zou i wsp. [7], w której oceniano skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u 16 mężczyzn w wieku 55 ± 7 lat, ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) przekraczającym 30 kg/m^2 , ze współwystępującym OSA, leczonych albo doksazosyną (w dawce dobowej 4 mg lub 8 mg), albo enalaprilem (w dawce dobowej 10 mg lub 20 mg). Podobnie jak w wyżej cytowanych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących skuteczności hipotensyjnej i ciężkości OSA, natomiast doksazosyna wywierała słabszy wpływ na nocne wartości ciśnienia tętniczego [7]. W innym badaniu, w którym porównywano nebiwolol i walsartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego z towarzyszącym OSA, w którym 16 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i OSA przez 6 tygodni było leczonych nebiwolem (5 mg), a 15 — walsartanem (80 mg), stwierdzono brak różnicy w zakresie wielkości redukcji ciśnienia tętniczego w obu grupach, ale w grupie pacjentów leczonych nebiwolem zaobserwowano istotnie statystycznie większą redukcję spoczynkowej czynności serca. Nie stwierdzono także różnicy w zakresie wpływu na AHI ($p = 0,48$) [8].

PODSUMOWANIE

Podsumowując niniejsze rozważania, należy stwierdzić, że nie istnieje jedna klasa leków o wyraźnie większej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa. **Nie ma wystarczających dowodów dotyczących skuteczności poszczególnych grup leków w terapii nad-**

ciśnienia tętniczego u osób z OSA. Wpływ leków hipotensyjnych na skuteczność terapii i liczbę bezdechów w czasie snu jest niejednoznaczny. W pojedynczych badaniach, przeprowadzanych z udziałem małych grup pacjentów, wykazuje się pozytywne skutki terapii pewnymi lekami w perspektywie krótkoterminowej. Farmakologiczne leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z OSA zależy dodatkowo od obecności innych jednostek chorobowych; często oznacza to konieczność stosowania terapii skojarzonej.

PIŚMIENNICTWO

1. Czerniawska J., Bielen P., Pływaczewski R. Zaburzenia metaboliczne u chorych na obturacyjny bezdech senny. *Pneumonol. Alergolog. Pol.* 2008; 76: 340–347.
2. Vgontzas A., Bixler E., Chrousos G. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9: 211–224.
3. Pływaczewski R., Czystowska M., Skoczylas A. Ocena związku pomiędzy wiekiem oraz występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na obturacyjny bezdech senny. *Pneumonol. Alergolog. Pol.* 2009; 77: 235–241.
4. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E. i wsp. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724–1737.
5. Weichler U., Herres-Mayer B., Mayer J. i wsp. Influence of antihypertensive drug therapy on sleep apnea activity. *Cardiology* 1991; 78: 124–130.
6. Kraiczi H., Hedner J., Peker Y., Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazid and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1423–1428.
7. Zou D., Grote L., Eder D.N., Radlinski J., Hedner J. A double-blind, crossover of doxazosin and enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal blood pressure in sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2010; 11: 325–328.
8. Heitmann J., Greulich T., Reinke C. i wsp. Comparison of effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnea activity in patients with essential hypertension and OSA. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 1925–1932.

►► Farmakologiczne leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z OSA zależy dodatkowo od obecności innych jednostek chorobowych; często oznacza to konieczność stosowania terapii skojarzonej ◀◀