

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ ȘI SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN

Resistant arterial hypertension and sleep apnea syndrome

Șef Lucr. Dr. Camelia Diaconu^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Giorgiana Dediu^{1,3}, Asist. Univ. Dr. Mădălina Ilie^{1,2},
Asist. Univ. Dr. Mihaela Adela Iancu¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, București

³Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”, București

REZUMAT

Hipertensiunea arterială (HTA) este un factor important de risc pentru morbi-mortalitatea cardiovasculară, cu incidență și prevalență în creștere. Diagnosticul de hipertensiune arterială rezistentă poate fi stabilit atunci când valorile tensiunii arteriale sunt $\geq 140/90$ mmHg, în ciuda modificării stilului de viață și administrării a trei medicamente antihipertensive din clase diferite, dintre care unul este un diuretic. Una dintre comorbiditățile frecvente ale bolnavilor cu HTA rezistentă este apneea obstructivă de somn. Obezitatea, definită ca un indice de masă corporală ≥ 30 kg/m², este un factor comun de risc care leagă sindromul de apnee de somn obstructivă (SASO) de HTA rezistentă. Diagnosticul de SASO la pacienții cu hipertensiune rezistentă se realizează prin polisomnografie. Pentru confirmarea diagnosticului de HTA rezistentă este necesară monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, care permite excluderea cazurilor de falsă HTA rezistentă, a HTA de halat alb sau a HTA mascate. Tratamentul SASO cu CPAP (continuous positive airway pressure) oferă ameliorarea valorilor tensiunii arteriale și un control mai bun al HTA rezistente, ceea ce permite reducerea riscului cardiovascular.

Cuvinte cheie: hipertensiune rezistentă, apnee obstructivă de somn

ABSTRACT

Arterial hypertension is an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, with increasing incidence and prevalence. Diagnosis of resistant hypertension may be established when the values of blood pressure are $\geq 140/90$ mmHg, despite lifestyle changes and treatment with three antihypertensive drugs from different therapeutic classes, one being a diuretic. One common comorbidity in patients with resistant hypertension is obstructive sleep apnea. Obesity, defined as a body mass index ≥ 30 kg/m², is a common risk factor linking the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) with resistant hypertension. The diagnosis of OSAS in patients with resistant hypertension is made by polysomnography. For the confirmation of diagnosis of resistant hypertension it is necessary the ambulatory blood pressure monitoring, which allows the exclusion of false cases of resistant hypertension, white coat or masked hypertension. Treatment of OSAS with CPAP (continuous positive airway pressure) offers improvement of blood pressure values and better control of resistant hypertension, reducing the cardiovascular risk.

Keywords: resistant hypertension, obstructive sleep apnea

Hipertensiunea arterială (HTA) este o afecțiune complexă și un important factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la nivel global, cu incidență și prevalență în creștere. În Europa, prevalența HTA în populația generală este de 30-45%. (1) Deși tratamentul antihipertensiv

reduce complicațiile cardiovasculare și renale ale bolii, valorile țintă ale tensiunii arteriale se pare că nu sunt obținute la un procent important de pacienți. Unul dintre factorii majori ai acestui eșec terapeutic este HTA rezistentă. Alte posibile cauze ale controlului tensiunii slab sunt nerespectarea dietei hipo-

Autor corespondent:

Dr. Camelia Diaconu, FESC, FEFIM, FACP, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Calea Floreasca nr. 8, sector 1, 014461, București

E-mail: drcameliaDiaconu@gmail.com

sodate, consumul de alcool, neaderența la tratamentul medicamentos, dozele inadecvate ale medicamentelor antihipertensive, hipertensiunea arterială indusă medicamentos, ca și cauzele secundare de hipertensiune arterială: sindromul de apnee în somn de tip obstructiv, stenoza arterei renale, bolile renale, coarctarea de aortă, feocromocitomul, hiperaldosteronismul primar, boala Cushing, hiperparatiroidismul.

Diagnosticul de hipertensiune arterială rezistentă poate fi stabilit atunci când valorile tensiunii arteriale sunt $\geq 140/90$ mmHg, în ciuda modificării stilului de viață și administrării a trei medicamente antihipertensive din clase diferite, dintre care unul este un diuretic. (1,2) În funcție de populația studiată și de metoda de screening, prevalența HTA rezistente a fost de 5-30% în populația generală de pacienți hipertensivi. (1) HTA rezistentă se asociază cu un risc înalt de evenimente cardiovasculare și renale.

DATE EPIDEMIOLOGICE

Una dintre comorbiditățile frecvente ale bolnavilor cu HTA rezistentă este apneea obstructivă de somn. Aceasta este determinată de colapsul repetitiv al faringelui, care declanșează apneea în timpul somnului. Episoadele repetate de apnee expun sistemul cardiovascular unei succesiuni în cascadă de hipoxie intermitentă, presiune negativă intratoracică crescută, activarea sistemului nervos simpatic, creșterea tensiunii arteriale și treziri frecvente, toate acestea având consecințe negative asupra sistemului cardiovascular. Apneea obstructivă de somn se definește prin prezența a ≥ 5 episoade de apnee sau hipopnee/oră de somn (index apnee-hipopnee – AHI), iar când este acompaniată de hipersomnolență sau de cel puțin 2 episoade de sufocare în timpul somnului, treziri frecvente, somn neodihnit, oboseală în timpul zilei sau scăderea capacității de concentrare și a memoriei, poartă numele de sindrom de apnee obstructivă de somn (SASO). (3) SASO afectează 2-4% dintre adulți, prevalența sa crescând paralel cu vârsta și indicele de masă corporală, și se asociază cu mortalitate cardiovasculară crescută. (4-6) SASO este un factor independent de risc pentru HTA, severitatea HTA crescând paralel cu severitatea SASO. (7-9) În *Sleep Heart Health Study*, un studiu de cohortă populațional prospectiv, bolnavii cu un index apnei-hipopnei > 15 au avut o probabilitate de 3 ori mai mare de a avea HTA în comparație cu lotul de control. (10)

Deși lipsesc studii populaționale care să ateste asocierea dintre HTA rezistentă și SASO, o serie de

studii clinice au arătat o asociere semnificativă între SASO și HTA rezistentă. Obezitatea și vârsta înaintată sunt doi factori comuni de risc pentru HTA rezistentă și SASO. Într-un studiu, prevalența SASO a fost de 65% la femeile și 95% la bărbații cu HTA rezistentă. (11) Un alt studiu a demonstrat asocierea SASO cu HTA rezistentă, arătând că SASO (diagnosticat prin polisomnografie) a fost prezent la 85% dintre pacienții cu HTA rezistentă. (12) Un studiu observațional pe 125 de pacienți hipertensivi consecutivi (dintre care 43% bărbați) a arătat că SASO este cea mai frecventă comorbiditate asociată cu HTA rezistentă (64%), urmată de aldosteronismul primar (5,6%), stenoza de arteră renală (2,4%), bolile parenchimotoase renale (1,6%), utilizarea de contraceptive orale (1,6%) și afecțiunile tiroidiene (0,8%). (13)

MECANISME FIZIOPATOLOGICE

Datele oferite de studiile experimentale și clinice au arătat că fiziopatologia HTA rezistente la pacienții cu SASO este multifactorială. O serie de mecanisme intervin în apariția HTA: activarea sistemului nervos simpatic, a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, disfuncția endotelială, inflamația vasculară și sistemică, stresul oxidativ, anomalii metabolice, alterarea structurii și funcției cardiace etc.

Bolnavii cu SASO au un tonus simpatic crescut atât în timpul perioadei de veghe, cât și în timpul somnului, manifestat prin alură ventriculară crescută, variabilitatea scăzută a alurii ventriculare, variabilitatea crescută a tensiunii arteriale. (8,14) Pacienții cu SASO și tonus simpatic crescut prezintă alterarea variației circadiene a tensiunii arteriale (absența scăderii tensiunii arteriale în timpul nopții sau chiar creșterea ei – profil de nondipper). În mai multe studii, terapia îndelungată cu CPAP (continuous positive airway pressure) a condus la reducerea tonusului simpatic și a valorilor nocturne și diurne ale tensiunii arteriale, susținând rolul fiziopatologic al activării sistemului nervos simpatic în creșterea tensiunii arteriale la pacienții cu SASO. (14,15)

Hiperaldosteronismul poate juca un rol în asocierea SASO cu HTA rezistentă. Studiile au arătat că bolnavii obezi prezintă niveluri mai mari ale aldosteronului în comparație cu cei cu greutate corporală normală. Un studiu efectuat pe pacienți cu HTA rezistentă a arătat că pacienții cu risc înalt de SASO (evaluat prin chestionarul Berlin) au avut o probabilitate de două ori mai mare de a avea hiperaldosteronism (36% versus 19%) în comparație

cu subiecții cu risc scăzut de SASO. (16) Un alt studiu a observat un nivel crescut al aldosteronului seric și o frecvență mai mare a SASO la pacienții cu HTA rezistentă, sugerând că există o legătură între hiperaldosteronism și severitatea SASO. (12)

Disfuncția endotelială la pacienții cu SASO, determinată de episoadele de hipoxie care induc eliberarea de endotelină, un vasoconstrictor puternic, este un alt mecanism fiziopatologic. Modificările ciclice ale nivelului endotelinei, din cauza hipoxiei intermitente nocturne la indivizii cu SASO, pot contribui la instalarea HTA rezistente. (17,18)

Obezitatea, definită ca un indice de masă corporală ≥ 30 kg/m², este un alt factor comun de risc care leagă SASO de HTA rezistentă. (2,4,19) Ca mecanisme potențiale de apariție a HTA rezistente la indivizii obezi au fost propuse alterarea excreției sodiului, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tonusul simpatic crescut al obezilor. (2)

Inflamația vasculară și stresul oxidativ reprezintă alți factori fiziopatologici care intervin în apariția HTA rezistente. Episoadele intermitente, recurente, de hipoxie la pacienții cu SASO reduc variabilitatea oxidului nitric, producând inflamația endotelului vascular și creșterea stresului oxidativ. O altă ipoteză, susținută de studii experimentale, este că hipoxia-hipercapnia intermitentă asociată cu SASO contribuie la patogeneza HTA prin creșterea producției de endotelină-1. (20) În comparație cu subiecții sănătoși, pacienții cu SASO au niveluri crescute ale citokinelor proinflamatorii circulante (TNF-alfa) ca și ale markerilor inflamatori (proteina C reactivă). (21)

Factorii metabolici, cum sunt alterarea metabolismului glucidic, rezistența la insulină și la leptină pot contribui și ei la patogeneza HTA rezistente la pacienții cu SASO. Acestea conduc la apariția diabetului zaharat tip 2. Studiile intervenționale au demonstrat eficiența tratamentului cu CPAP în ameliorarea acestor anomalii metabolice la bolnavii cu SASO. (22)

Confirmarea diagnosticului de hipertensiune rezistentă este foarte importantă, întrucât nu de puține ori pacienții au o falsă rezistență la tratamentul antihipertensiv. Definiția HTA rezistente se bazează pe determinarea în clinică sau cabinet a valorilor tensiunii arteriale, cu valoare limitată de o serie de factori, cum sunt hipertensiunea de halat alb, inacuratețea tehnicii de măsurare, nerespectarea condițiilor standard de măsurare etc. De aceea, pentru confirmarea diagnosticului de HTA rezistentă este necesară monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, care permite excluderea cazurilor de falsă

HTA rezistentă, a HTA de halat alb sau a HTA mascate (valori normale ale TA în clinică, însă crescute la monitorizarea ambulatorie).

Diagnosticul de SASO la pacienții cu hipertensiune rezistentă se realizează prin polisomnografie, care permite înregistrarea simultană a unor variabile respiratorii și cardiovasculare în timpul somnului. Severitatea SASO este cuantificată prin indexul apnei-hipopnei. Întrucât screening-ul SASO prin polisomnografie este dificil de realizat la toți pacienții hipertensivi, acesta este indicat numai la cei care au o mare probabilitate de SASO în urma aplicării unor chestionare specifice, cum sunt chestionarul Epworth sau Berlin. Polisomnografia se indică, de asemenea, la pacienții hipertensivi cu profil non-dipper, care au o mare probabilitate de a avea hipertensiune rezistentă cu SASO. (23) Confirmarea diagnosticului de SASO permite inițierea terapiei specifice, cu reducerea valorilor tensionale și a riscului cardiovascular al acestor pacienți.

CPAP nazal este considerată la ora actuală terapia optimă pentru SASO, deși complianța continuă să reprezinte o problemă, mai ales la pacienții fără simptome clinice legate de SASO. CPAP s-a dovedit eficient într-o serie de studii în reducerea markerilor de inflamație sistemică, a disfuncției endoteliale, stiffness-ului arterial și a anomaliilor metabolice. (24-28) Tratamentul CPAP la bolnavii cu SASO moderat-sever conduce la scăderea semnificativă a valorilor TA atât nocturne, cât și diurne. (29) Pentru a fi eficient, tratamentul CPAP trebuie utilizat pe o perioadă mai lungă, de luni de zile, și pentru mai mult de 5-6 ore pe noapte. (30) Într-un studiu retrospectiv pe pacienți cu HTA rezistentă și SASO, utilizarea CPAP a permis reducerea dozelor medicamentelor antihipertensive la 71% dintre pacienți. (31)

În concluzie, SASO este un factor de risc frecvent, modificabil, la pacienții cu HTA rezistentă, prin intermediul hiperaldosteronismului, al unui tonus simpatic crescut, al disfuncției endoteliale. Tratamentul SASO cu CPAP oferă ameliorarea valorilor tensiunii arteriale și un control mai bun al HTA rezistente, ceea ce permite reducerea riscului cardiovascular. La pacienții cu HTA rezistentă, cu suspiciune clinică de SASO ridicată pe baza unor chestionare specifice, se recomandă efectuarea polisomnografiei pentru confirmarea diagnosticului. De asemenea, la pacienții cu HTA rezistentă și suspiciune de SASO se recomandă monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pentru confirmarea diagnosticului de HTA cu adevărat rezistentă și pentru a stabili indicația ulterioară de polisomnografie.

BIBLIOGRAFIE

1. **Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al.** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013, 34:2159-2219
2. **Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al.** Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008, 117; 25:510-526
3. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667-89
4. **Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. et al.** Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009, 5; 3:263-276
5. **Somers V.K., White D.P., Amin R. et al.** Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung. *Journal of the American College of Cardiology* 2008, 52; 8:686-717
6. **Redline S., Yenokyan G., Gottlieb D.J. et al.** Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010, 182; 2:269-277
7. **Marin M., Agusti A., Villar I. et al.** Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *Journal of the American Medical Association* 2012, 307; 20:2169-2176
8. **Shamsuzzaman A.S.M., Gersh B.J., Somers V.K.** Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Journal of the American Medical Association* 2003, 290; 14:1906-1914
9. **Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J.** Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New England Journal of Medicine* 2000, 342; 19:1378-1384
10. **Wolk R., Shamsuzzaman A.S.M., Somers V.K.** Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003, 42; 6:1067-1074
11. **Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al.** High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *Journal of Hypertension* 2001, 19; 12:2271-2277
12. **Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L., et al.** Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007, 131; 2:453-459
13. **Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. et al.** Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011, 58; 5:811-817
14. **Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., et al.** Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation* 1995, 96; 4:1897-1904
15. **Ali N.J., Davies R.J., Fleetham J.A., et al.** The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea. *Chest* 1992, 101:1526-1532
16. **Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., et al.** Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004, 125; 1:112-11
17. **Carlson J.T., Rangemark C., Hedner J.A.** Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *Journal of Hypertension* 1996, 14; 5:577-584
18. **Kato M., Roberts-Thomson P., Phillips B.G. et al.** Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000, 102; 21:2607-2610
19. **Persell S.D.** Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011, 57; 6:1076-1080
20. **Kanagy N.L., Walker B.R., Nelin L.D.** Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 2001; 37(2 Part 2): 511-515
21. **Shamsuzzaman A.S., Winnicki M., Lanfranchi P., et al.** Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-2464
22. **Rasche K., Keller T., Tautz B., et al.** Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *Eur J Med Res* 2010; 15(Suppl 2): 152-156
23. **Parati G., Lombardi C., Hedner J., et al,** on behalf of the EU COST Action. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 523-538
24. **Jelic S., Lederer D.J., Adams T., et al.** Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010; 121:1014-1021
25. **Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T.** Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112:2660-2667
26. **Yokoe T., Minoguchi K., Matsuo H., et al.** Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107:1129-1134
27. **Ip M.S., Tse H.F., Lam B., et al.** Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-353
28. **Kohler M., Pepperell J.C., Casadei B., et al.** CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008; 32:1488-1496
29. **Becker H.F., Jerrentrup A., Ploch T., et al.** Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73
30. **Barbe F., Duran-Cantolla J., Capote F., et al.** Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:718-726
31. **Dermaika T.A., Kinasewitz G.T., Tawk M.M.** Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009, 5; 2:103-107