

## ARTÉRIOVÁ HYPERTENZIA A SYNDRÓM OBŠTRUKČNÉHO SPÁNKOVÉHO APNOE

Paraničová I., Joppa P., Trojová I., Pobeha P., Tkáčová R.

*Klinika pneumológie a ftizeológie UPJŠ LF a UNLP Košice*

**Úvod** Syndróm obštrukčného spánkového apnoe (OSAS) je ochorenie charakterizované opakovaným kolapsom horných dýchacích ciest sprevádzaným zmenami krvných plynov, prebúdzacími reakciami a zvýšeným dychovým úsilím. OSAS prispieva ku kardiovaskulárnej morbidite a mortalite početnými mechanizmami, jedným z nich je aj nárast krvného tlaku a rozvoj artériovej hypertenzie.

**Diskusia** Mechanizmy podmieňujúce nárast krvného tlaku u pacientov s OSAS sú početné a navzájom prepojené. Uplatňuje sa najmä trvalá aktivácia sympatikového nervového systému, ktorá spoločne s oxidačným stresom, subklinickým zápalom a ďalšími faktormi vedie k endotelovej dysfunkcii a zároveň nárastu krvného tlaku. Bolo vyvinutých viacero postupov, ktoré prerušujú tieto mechanizmy na rôznych úrovniach, či už blokádou sympatikového nervového systému farmakologicky, prevenciou a liečbou OSAS režimovými opatreniami alebo liečbou OSAS najrozšírenejším spôsobom – ventiláciou kontinuálnym pozitívnym pretlakom (CPAP).

**Záver** Najviac preskúmanou je liečba CPAP, ktorá preukázala svoju efektivitu na mierny pokles krvného tlaku, avšak zatiaľ nebol jednoznačne dokázaný sľubný predpoklad jej efektivity na zníženie celkového kardiovaskulárneho rizika.

**Príučové slová:** obštrukčné spánkové apnoe, hypertenzia, CPAP

### Úvod

#### Epidemiologické súvislosti medzi syndrómom obštrukčného spánkového apnoe a artériovou hypertenziou

Artériová hypertenzia je definovaná ako hodnoty systolického krvného tlaku  $> 140$  mmHg a/alebo hodnoty diastolického tlaku  $> 90$  mmHg [19]. Celková prevalencia hypertenzie vo všeobecnej populácii sa odhaduje na 30 - 45 %, pričom prudko stúpa s vekom.

Prevalencia syndrómu obštrukčného spánkového apnoe (OSAS) sa udáva 2 % u žien a 4 % u mužov [57]. Asociácia OSAS a vysokého krvného tlaku bola pozorovaná v populačných štúdiách, [43], kde pacienti s OSAS mali 2,89-krát vyššie riziko rozvoja artériovej hypertenzie v priebehu štyroch rokov ako zdraví pacienti [43], podobne aj v štúdiách pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe [3] a v štúdiách u pacientov s hypertenziou [55]. Táto asociácia bola prítomná nezávisle od skresľujúcich faktorov, ako sú konzumácia alkoholu a fajčenie a antropometrické parametre, vrátane obezity [3, 43]. Prevalencia hypertenzie u pacientov s OSAS sa pohybuje v rozmedzí od 35 - 80 %, a naopak, približne 40 % hypertonikov trpí OSAS [8]. Medzinárodné smernice pre manažment artériovej hypertenzie uvádzajú OSAS ako etiologický činiteľ sekundárnej hypertenzie [19].

OSAS je zároveň najvýznamnejší etiologický faktor farmakorezistentnej hypertenzie [53]. Logan et al. [34] dokumentovali prítomnosť OSAS u 83 % pacientov s rezistentnou hypertenziou. Rezistentná hypertenzia sa pritom vyskytuje asi v 20 - 30 % prípadov. Grote et al. [15] uvádzajú, že spánkové apnoe možno považovať za nezávislý prediktor nekontrolovanej hypertenzie u pacientov vo veku do 50 rokov.

Medzi OSAS a hypertenziou existuje dávková závislosť, so závažnosťou OSAS narastajú hodnoty krvného tlaku a zvyšuje sa riziko rozvoja artériovej hypertenzie.

Pri počte epizód viac ako 30 za hodinu je prevalencia hypertenzie viac ako 60 % [8].

#### Klinický obraz hypertenzie u pacientov s OSAS

Hodnoty krvného tlaku vykazujú cirkadiánu rytmicitu, v nočných hodinách nastáva fyziologický pokles krvného tlaku. V prítomnosti OSAS opakované respiračné epizódy podmieňujú náhly vzostup krvného tlaku. Opakované vzostupy krvného tlaku počas spánku sa postupne fixujú a nenastáva typický nočný pokles krvného tlaku „dipping“. Pacienti môžu mať počas dňa hodnoty krvného tlaku v norme. Tento jav vedie k významnému poddiagnostikovaniu artériovej hypertenzie. V štúdiu Bagueta et al. [3] sa u 67 % pacientov s novodiagnostikovaným OSAS stanovila zároveň aj diagnóza dovtedy nepoznanej hypertenzie.

Fenotypový profil hypertenzie tzv. „non-dipper“, taký častý pri OSAS [14], bol pritom spojený s vyššou mortalitou v štúdiu so 4 000 pacientami [6]. Súčasne býva prítomná zvýšená variabilita krvného tlaku počas spánku [45] a znížená senzitivita baroreflexu [3].

Pomerne skorým fenotypovým prejavom artériovej hypertenzie je zvýšenie diastolického krvného tlaku. Izolovaná systolická hypertenzia býva u pacientov so spánkovými poruchami dýchania menej častá [14]. Vysoká prevalencia systolickej hypertenzie je prítomná viac u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe a chronickým srdcovým zlyhávaním. Väčšina pacientov má však napokon zvýšené hodnoty systolického aj diastolického tlaku [14].

#### Patofyziológia hypertenzie u pacientov s OSAS

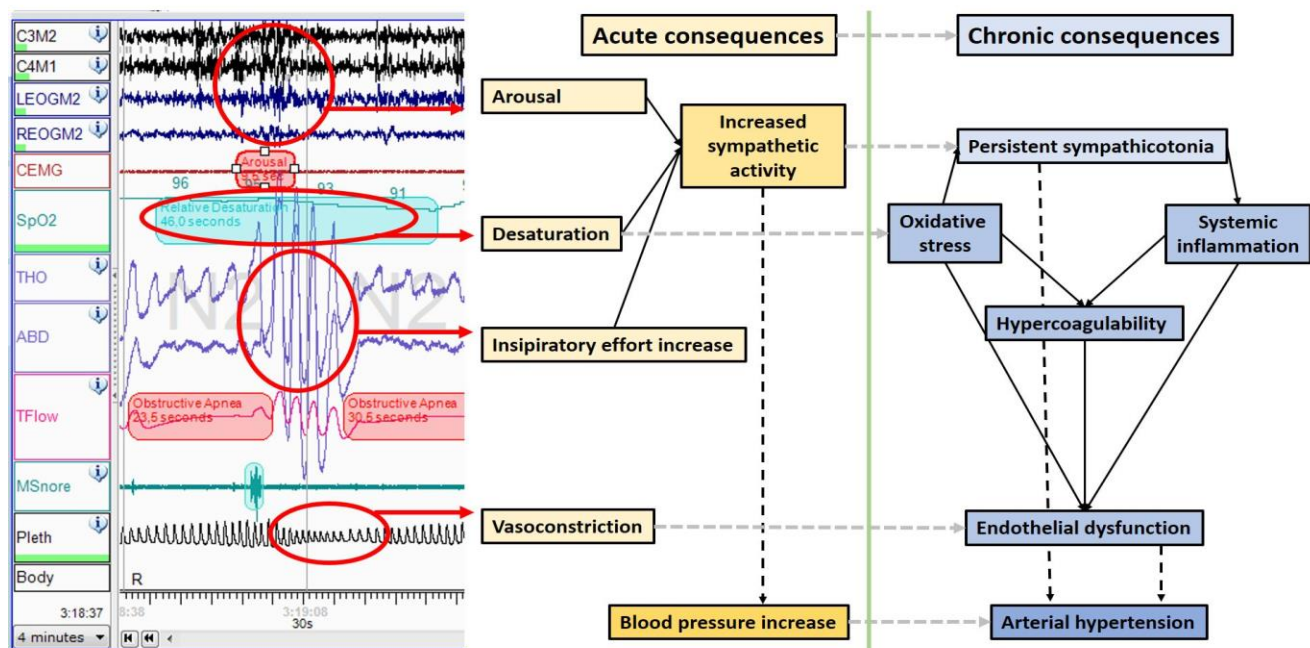
Mechanizmom vzniku apnoických a hypopnoických epizód je opakovaný kolaps horných dýchacích ciest na úrovni hltana počas spánku. Akútne následky respiračnej epizódy zahŕňajú vzostup negatívneho vnútrohrudní-

kového tlaku, hypoxiu, hyperkapniu a prebúdzajúcu reakciu, môže byť nasledovaná explozívnym zachránaním.

Epizóda krátkotrvajúcej asfyxie je sprevádzaná poklesom parciálneho tlaku kyslíka a vzostupom oxidu uhličitého. Chemoreflexom sprostredkovaný vzostup sympatickej aktivity s následnou vazokonstrikciou prispieva k zvýšeniu krvného tlaku, ktorý môže dosiahnuť hodnoty 240/130 mmHg [50]. Nárast krvného tlaku je priamoúmerný stupňu desaturácie.

Narastajúce inspiračné úsilie pri prekážke v dýchacích cestách vedie k zníženiu vnútrohrudníkového tlaku potenciálne dosahujúcim hodnoty až -80 mmHg [48]. Intratorakálny podtlak ovplyvňuje hemodynamiku ľavej komory znížením preloadu, zvýšením afterloadu a zvýšením transmuralného tlaku na stenách dutín srdca aj veľkých ciev. Iniciálny pokles krvného tlaku v čase trvania apnoickej epizódy spôsobený znížením vývrhového objemu ľavej komory a aktiváciou baroreflexu je ku koncu pauzy vystriedaný nárastom v dôsledku dezinhibície baroreceptorov karotického sinusu a aktivácie karotického chemoreflexu.

**Figure 1 Pathophysiologic mechanisms linking obstructive sleep apnoea syndrome and arterial hypertension, example derived from an excerpt of polysomnographic recording**



*Arousal, desaturation and inspiratory effort increase repeatedly activate sympathetic nervous system, developing persistent sympathicotonia. Along factors like oxidative stress, systemic inflammation and hypercoagulability it promotes endothelial dysfunction and arterial hypertension.*

Ďalším faktorom uplatňujúcim sa pri rozvoji artériovej hypertenzie je narušená vaskulárna relaxácia závislá na endoteli. OSAS sa považuje za nezávislý rizikový faktor vzniku endotelovej dysfunkcie [13, 52]. Vzniká dysbalancia uvoľňovania vazoaktívnych látok s potlačením produkcie a zvýšením degradácie oxidu dusnatého [21] a nárastom produkcie vazokonstričných pôsobkov ako endotelín-1.

Predpokladá sa, že funkcia endotelu je v prípade OSAS ovplyvnená najmä oxidačným stresom. U pacien-

Prebúdzajúca reakcia je asociovaná s nárastom sympatickej aktivity, srdcovej frekvencie a krvného tlaku, ako ukázali experimentálne štúdie na animálnych modeloch aj u pacientov s OSAS [50].

Opakované epizódy asfyxie vedú k fixácii určitých regulačných mechanizmov a alterovanej odpovedi na akútne podnety (Obr. 1). U pacientov s OSAS sa opakovane potvrdzuje chronická sympatiktónia a zosilnené odpovede na akútnu hypoxiu [22]. Pozorované boli elevované koncentrácie katecholamínov v plazme aj moči, zvýšená bazálna úroveň výbojov sympatického nervstva, zvýšená srdcová frekvencia a variabilitu krvného tlaku, naopak znížená variabilita srdcovej frekvencie v pásme vysokých frekvencií zodpovedajúcich vágovým vplyvom ale zvýšenú v smere nízkych odrážajúcich spoločné pôsobenie sympatických aj parasympatických vplyvov. Dokumentovaná je aj znížená senzitivita baroreflexu. Mechanizmy podieľajúce sa na rozvoji adrenergetickej hyperaktivity nie sú plne známe, predpokladá sa však facilitácia chemosenzorických odpovedí karotického telieska, pri ktorej sa môžu uplatňovať produkty oxidačného stresu a chronického zápalu [23].

tov s OSAS boli nájdené zvýšené koncentrácie mnohých markerov oxidačného stresu napr. produkty lipidovej peroxidácie, deriváty 8-izoprostánov, superoxid produkovaný neutrofilmi. Súčasne boli pozorované aj prejavy subklinického systémového zápalu napr. zvýšené plazmatické koncentrácie cytokínov a adhezívnych molekúl, sérového amyloidu A a C-reaktívneho proteínu. Zápal môže byť dôležitým spojovacím článkom medzi zvýšenou sympatickou aktivitou a vaskulárnou dysfunkciou pri OSA. Chronicky zvýšená sympatická aktivita vyvoláva zápalovú odpoveď vo viacerých orgánoch a cievnych systé-

moch [58]. Obštrukčné spánkové apnoe bolo vo viacerých štúdiách tiež asociované so zvýšenou aktiváciou trombocytov, zvýšenou koncentráciou fibrinogénu a inými potenciálnymi protrombogénnymi faktormi [26].

Existujú tiež nepočetné štúdie skúmajúce vzťah aktívacie renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) a hypertenzie u pacientov s OSAS. Pratt-Ubunama et al. [46] pozoroval pozitívnu koreláciu medzi koncentráciou plazmatického aldosterónu a závažnosťou OSAS len u pacientov s rezistentnou hypertenziou.

Genetické pozadie prispieva k esenciálnej hypertenzii mierou asi 30 - 40 % [38]. Vplyv genetického pozadia na interakciu OSAS a artériovej hypertenzii skúmali zatiaľ nepočetné štúdie. Venovali sa prevažnej expresii molekúl zahrnutých do patofyziologického spojenia medzi OSAS a hypertenziou, napríklad expresii ACE (angiotenzín konvertujúci enzým),  $\beta$ 2-adrenoreceptorov, TNF- $\alpha$  a haptoglobínu [29].

### Diagnostika artériovej hypertenzie u pacientov s OSAS

Monitoring krvného tlaku môže prebiehať za použitia viacerých techník umožňujúcich posúdenie variability krvného tlaku vrátane cirkadiálnych zmien.

Vhodnou metódou je 24- alebo 48-hodinové ambulantné monitorovanie krvného tlaku (24ABPM, tlakový Holter) a prípadne aj pravidelné meranie tlaku v domácich

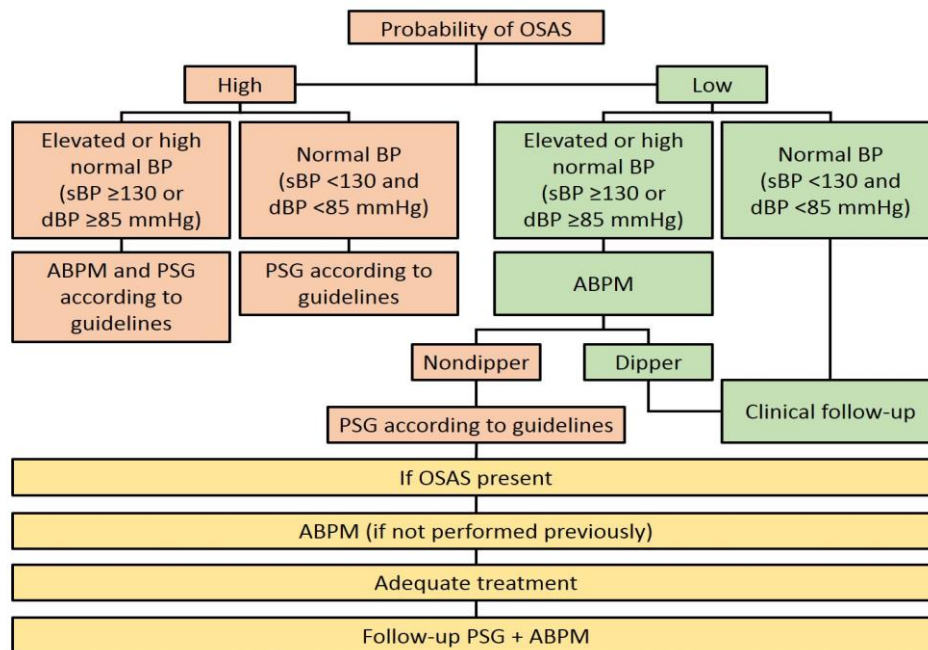
podmienkach [40]. U pacientov s OSAS sa však vyskytuje diskrepancia medzi pomermi ranného a večerného tlaku meraného domácim tlakomerom a pri ambulantnom monitorovaní za 24 hodín. Tento rozdiel vzniká v dôsledku už spomínanej oslabenej redukcie hodnôt krvného tlaku v nočných hodinách u normotenzných aj hypertenzných pacientov s OSAS a zároveň je preukázateľne asociovaný so závažnosťou OSAS u mužov [30].

Ďalším spôsobom kontinuálneho monitorovania krvného tlaku sú fotopletyzografické zariadenia pripojené na prst alebo metóda merania pulzného tranzitného času (PTT) [44]. Umožňujú detailné zhodnotenie variability zmien krvného tlaku u pacientov s OSAS.

Problematickým momentom u pacientov s OSAS je posúdenie príspevku spánkového apnoe k rezistentnej hypertenzii, teda pri nedosiahnutí cieľových hodnôt krvného tlaku pri režimových opatreniach a farmakoterapii pozostávajúcej z aspoň troch antihypertenzív vrátane diuretík [19]. Preto u pacientov s rezistentnou hypertenziou je vhodné identifikovať resp. vylúčiť iné príčiny sekundárnej hypertenzie. Diagnózu OSAS by sme mali zvážiť hlavne u pacientov s klinickými alebo biochemickými dôkazmi nadbytku katecholamínov po vylúčení prítomnosti katecholamínového tumoru [40].

Diagnostický manažment pacientov s hypertenziou asociovanou s OSAS je znázornený na obrázku (Obr. 2).

**Figure 2 Diagnostic algorithm of OSAS in hypertonic patients**



(according to Parati et al., [40], ABPM: ambulatory blood pressure monitoring)

### Vplyv liečby OSAS na krvný tlak

#### Redukcia hmotnosti

Prvým krokom v liečbe normotenzných aj hypertenzných pacientov s OSAS je úprava životného štýlu, predovšetkým redukcia hmotnosti. Nepočetné malé štúdie potvrdili, že pokles hmotnosti, či už diétnymi opatreniami, farmakologicky alebo chirurgicky, vedie k poklesu závažnosti OSA. Napríklad v observačnej štúdii Pepparda

a spol. [42] predikoval pokles hmotnosti o 10 % redukcii apnoicko-hypopnoického indexu - AHI o 26 %.

Napriek dokumentovanému vplyvu zníženia hmotnosti na OSAS sa len nepočetné observačné štúdie malého rozsahu vyjadrili aj k účinkom na krvný tlak. Vo všeobecnosti boli aj významný pokles hmotnosti a príslušné zlepšenie OSAS spojené len s malou a nesignifikantnou redukcii krvného tlaku.

### **Abstinencia etanolu**

Konzumácia alkoholu zvyšuje frekvenciu a trvanie apnoických páuz priamym myorelaxačným účinkom na svaly horných dýchacích ciest a súčasne tlmivým účinkom na prebúdzacie reakcie. Príjem alkoholu zvyšuje krvný tlak u normotonikov aj hypertonikov. Preto sa predpokladá, že zníženie konzumácie alkoholu by malo súčasný benefit na OSAS aj krvný tlak [19].

### **Fyzická aktivita**

Priaznivý vplyv pravidelného aeróbného cvičenia na krvný tlak je dobre dokumentovaný [19], avšak vplyv na OSAS demonštruje len pomerne málo objektívnych dát. Napríklad Giebelhaus et al. [12] zistili, že šesťmesačné pravidelné cvičenie pri súbežnom používaní CPAP redukuje AHI. A naopak nízka fyzická aktivita predstavuje rizikový faktor artériovej hyperenzie u pacientov s OSAS [37].

### **Antihypertenzívna medikácia**

Výber antihypertenzív u pacientov s OSAS má svoje špecifiká vzhľadom na potenciálny vplyv chronickej intermitentnej hypoxie na ich účinnosť. Ich účinok na hodnoty krvného tlaku v noci býva pomerne slabý.

Dosiaľ bolo publikovaných pomerne málo štúdií porovnávajúcich účinkov jednotlivých tried antihypertenzív. V niektorých z nich sa ako najvýhodnejšia skupina ukazovali ACE inhibítory [60], v iných betablokátory [28], iné zase demonštrovali podobný vplyv betablokátorov a blokátorov angiotenzínového receptora. Pri ďalšom porovnaní vazodilatačne a sympatikolyticky pôsobiacich liečiv (nifedipín vs. karvedilol) boli hypotenzívne efekty podobné, ale účinok karvedilolu bol viac viazaný na hypoxické stimuly [24]. Súhrnne možno povedať, že lieky ovplyvňujúce sympatikový nervový systém a RAAS môžu zohrávať najlepšíu úlohu v kontrole krvného tlaku.

Ako užitočný liek bol skúmaný aj spironolaktón, predovšetkým u pacientov s rezistentnou hypertenziou, pri ktorej sú vysoké koncentrácie aldosterónu, a u pacientov s veľmi ťažkým OSAS, pričom súčasne pri jeho užívaní bola pozorovaná aj redukcia závažnosti OSAS [11].

Napriek tomu doteraz neexistujú všeobecne platné odporúčania týkajúce sa výberu najvhodnejšieho antihypertenzíva pri súčasnom OSAS. Bolo však pozorované, že večerné podávanie antihypertenzív má priaznivý vplyv na nočné hodnoty krvného tlaku [25].

Ako už bolo spomínané, okrem účinku na krvný tlak môžu mať antihypertenzíva efekt aj na závažnosť spánkového apnoe. Týmto vzťahom sa však zaoberalo len málo štúdií a ich štatistická sila je pomerne malá. Pokles závažnosti OSAS môže vyplývať z poklesu krvného tlaku aj z priameho účinku lieku.

### **Neinvasívna ventilácia kontinuálnym pozitívnym tlakom (CPAP)**

Očakávateľným výsledkom liečby OSAS je zlepšenie kontroly artériovej hypertenzie. V tomto zmysle najväčšia nádej je vkladaná do najrozšírenejšieho spôsobu liečby OSAS, a to do liečby neinvasívnou ventiláciou kontinuál-

ným pozitívnym tlakom, teda CPAP (continuous positive airway pressure).

Pri aplikácii CPAP už po krátkom čase 1 - 2 noci bolo pozorované potlačenie sympatikovej aktivity [18], rovnako aj pri dlhodobjšom používaní, a zvýšila sa senzitivita baroreflexu [27]. Súčasne nastáva aj zlepšenie poddajnosti cievnej steny [32] a na endoteli závislej vazodilatácie [9].

Vcelku však štúdie sledujúce vplyv CPAP na krvný tlak priniesli sporné výsledky, ako dokumentujú dosiaľ publikované metaanalýzy (Tab. 1). Väčšina z nich záveruje, že pokles krvného tlaku po liečbe CPAP je prítomný, a to hlavne priemerné hodnoty systolického a diastolického tlaku počas 24 hodín, ale zlepšenie dosahuje hodnoty len jednotiek milimetrov ortuťového stĺpca [17, 49]. Výraznejšie zlepšenie dokumentujú štúdie, kde boli zaradení pacienti s rezistentnou hypertenziou [20, 31, 33, 54]. Naopak štúdie, kde boli zaradení aj normotonici uvádzali minimálne [10, 16] alebo žiadne zlepšenie hodnôt krvného tlaku [1]. Napriek tomu existujú aj menšie štúdie dokumentujúce priaznivý vplyv CPAP na krvný tlak aj u normotonikov [56].

V jednotlivých štúdiách pacientov s rezistentnou hypertenziou bol pozorovaný efekt CPAP na zlepšenie kontroly krvného tlaku [35], a zmena profilu z „non-dipper“ na „dipper“ [35].

Prediktormi zníženia krvného tlaku pri liečbe CPAP sú východzie hodnoty systolického krvného tlaku [17], vek [17], BMI [47], denná spavosť [47], absencia antihypertenzívnej liečby [7] a compliance pacienta [17].

Vplyv CPAP na krvného tlaku je však len jeden aspekt hypotézy, že liečba OSAS má potenciál znížiť celkové kardiovaskulárne riziko. Štúdia Barbého et al. [4] sledovala vplyv CPAP na primárnu prevenciu kardiovaskulárnych ochorení a incidenciu hypertenzie na vzorke 725 pacientov s OSAS bez dennej ospalosti a dokumentovala pokles incidencie kardiovaskulárnych príhod a novodiagnostikovanej hypertenzie len v podskupine pacientov s dostatočnou adherenciou k liečbe. Pozitívny efekt CPAP na kardiovaskulárne riziko u pacientov bez dennej ospalosti bol potvrdený len pri dostatočnej compliance aj v štúdiu pacientov po recentnej revaskularizácii pri ischemickej chorobe srdca [41]. V zatiaľ najväčšej štúdiu sledujúcej účinok liečby CPAP na sekundárnu prevenciu kardiovaskulárnych príhod v kohorte 2717 pacientov nebol rozdiel v incidencii kardiovaskulárnych príhod medzi liečenými a neliečenými pacientami s OSAS stredne ťažkého až ťažkého stupňa [36].

### **Iné metódy liečby OSAS**

Predovšetkým u pacientov s miernym až stredne ťažkým stupňom OSAS sú použiteľnou liečebnou metódou orálne protetické pomôcky. Štúdií, ktoré sa venovali ich vplyvu na krvný tlak, je málo, ale poukázali na priaznivý vplyv po krátkom použití [39] aj po dlhšom používaní v priebehu týždňov až rokov [2]. Napriek tomu, že CPAP má výrazne lepšiu účinnosť na redukcii apnoických epizód, vplyv oboch metód na krvný tlak je porovnateľný, čo sa pripisuje lepšej compliance pri používaní orálnych protetických pomôcok.

**Table 1 Summary of meta-analyses of studies focusing on the effect of CPAP on blood pressure**

| Reference  | Number of studies | N    | Duration of CPAP therapy | Main result of meta-analysis – effect of CPAP treatment on blood pressure                          |
|--|-------------------|------|--------------------------|--|
| Meta-analyses of studies including both normotensive and hypertensive patients |                   |      |                          |  |
| Negative meta-analyses   |                   |      |                          |  |
| Alajmi et al., 2007 [1]  | 10                | 587  | 1-6 months               | CPAP did not improve blood pressure<br>2 studies included patients with heart failure              |
| Positive meta-analyses   |                   |      |                          |  |
| Haentjens et al., 2007 [16]  | 12                | 572  |                          | decrease of mean 24 blood pressure by 1.69 mmHg  |
| Bazzano et al., 2007 [5]   | 16                | 818  | 2-24 weeks               | decrease of office sBP by 2,26 mmHg, dBP by 1.92 mmHg, mBP by 2.53 mmHg                            |
| Zhang et al., 2016 [59]  | 7                 | 1541 | 1 month - 4,75 year      | decrease of dBP by 0,92 mmHg<br>non-sleepy OSAS patients only                                      |
| Meta-analyses of studies including only hypertensive patients                  |                   |      |                          |  |
| Schein et al., 2014 [49]   | 16                | 1166 |                          | decrease of 24h daytime mBP by 3.56 mmHg, of night-time sBP by 4,92 mmHg and 24h mBP by 2,56 mmHg  |
| Hu et al., 2015 [47]   | 7                 | 794  | 1-6 months               | decrease of 24h sBP by 2.32 mmHg and dBP by 1.98 mmHg  |
| Sun et al., 2016 [51]  | 12                | 1720 |                          | decrease 24h of sBP by 2.03 mmHg and dBP by 1.79 mmHg  |
| Fava et al., 2014 [10]   | 31                | 1820 | 2-52 weeks               | decrease of 24h sBP by 2.6 mmHg and dBP by 2.0 mmHg  |
| Meta-analyses of studies including only patients with resistant hypertension   |                   |      |                          |  |
| Iftikhar et al., 2014 [20]   | 6                 | 329  | 2-6 months               | decrease of 24h sBP by 7.21 mmHg and dBP by 4.99 mmHg  |
| Varounis et al., 2014 [54]   | 5                 | 359  | 2-6 months               | decrease of 24h sBP by 3.9 mmHg and dBP by 3.4 mmHg<br>nonrandomized longitudinal studies included |
| Liu et al., 2016 [33]  | 5                 |      |                          | decrease of 24h sBP by 4.78 mmHg and dBP by 2.95 mmHg  |
| Lei et al., 2017 [31]  | 6                 | 479  | 8 weeks - 6 months       | decrease of 24h sBP by 5.40 mmHg and dBP by 3.86 mmHg  |

(24h: 24-hour measurement, sBP: systolic blood pressure, dBP: diastolic blood pressure, mBP: mean arterial blood pressure, N: total number of included subjects)

### Záver

Obštrukčné spánkové apnoe významne prispieva k nárastu hodnôt krvného tlaku a zvyšuje kardiovaskulárne riziko. Je preto vhodné na túto diagnózu myslieť u predisponovaných hypertonikov a zároveň monitorovať krvný tlak u pacientov s OSAS. Terapeutickým cieľom je dosiahnuť kontrolu oboch ochorení a minimalizovať kardiovaskulárne riziko.

### Literatúra

- Alajmi, M. 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*. 185, 2007, 67-72.
- Andrén, A., et al.: Effects on blood pressure after treatment of obstructive sleep apnoea with a mandibular advancement appliance - a three-year follow-up. *J Oral Rehabil*. 36, 2009, 719-25.
- Baguet, J.P. et al.: Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 23, 2005, 521-27.
- Barbé, F. et al.: 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*. 307, 2012, 2161-68.
- Bazzano, L.A. et al.: Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 50, 2007, 417-23.
- Ben-Dov, I.Z. et al.: Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 49, 2007, 1235-41.
- Börgel, J. et al.: Obstructive sleep apnea and blood pressure. Interaction between the blood pressure-lowering effects of positive airway pressure therapy and antihypertensive drugs. *Am J Hypertens*. 17, 2004, 1081-87.
- Calhoun, D.A.: Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertension Rep* 12, 2010, 189-95.
- Cross, M.D. et al.: Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax*. 63, 2008, 578-83.

10. Fava, C. et al.: Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 145, 2014, 762-71.
11. Gaddam, K. et al.: Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J. Hum. Hypertens*. 8, 2010, 532-37.
12. Giebelhaus, V. et al.: Physical exercise as an adjunct therapy in sleep apnea-an open trial. *Sleep Breath* 4, 2000, 173-76.
13. Grešová, S. et al.: Vplyv obštrukčný spánkový apnoe/hypopnoe syndróm na rozvoj aterosklerózy? *Ateroskleróza*. 11, 2007, s. 30-34.
14. Grote, L. et al.: Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients with sleep-related breathing disorders. *J Hypertens* 19, 2001, 683-90.
15. Grote, L. et al.: Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 18, 2000, 679-85.
16. Haentjens, P. 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*. 167, 2007, 757-64.
17. Hu, X. et al.: The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens [Greenwich]*. 17, 2015, 215-22.
18. Cheng, J.H. et al.: Autonomic activity difference during continuous positive airway pressure titration in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome with or without hypertension. *Chang Gung Med J*. 34, 2011, 410-17.
19. Chobanian, A.V. et al.: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289, 2003, 2560-572.
20. Iftikhar, I.H. et al.: Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 32, 2014, 2341-350.
21. Ip, M.S. et al.: Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 2000, 2166-171.
22. Iturriaga, R., et al.: Contribution of Autonomic Nervous System to the Hypertension Induced by Obstructive Sleep Apnea, *Sleep and its Disorders Affect Society [2014]*, Dr. Chris Idzikowski [Ed.].
23. Iturriaga, R. et al.: Enhanced carotid body chemosensory activity and the cardiovascular alterations induced by intermittent hypoxia. *Front Physiol*. 2, 2014, 468.
24. Kario, K. et al.: Effects of night time single-dose administration of vasodilating vs. sympatholytic antihypertensive agents on sleep blood pressure in hypertensive patients with sleep apnea syndrome. *J. Clin.Hypertens*. 16, 2014, 459-66.
25. Kasiakogias, A. et al.: Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens*. 33, 2015, 393-400.
26. von Känel, R. et al.: Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest*. 131, 2007, 733-39.
27. Kohler, M. et al.: CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J*. 32, 2008, 1488-96.
28. Kraiczi, H. et al.: Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 161, 2000, 1423-428.
29. Lavie, L. et al.: Haptoglobin polymorphism is a risk factor for cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 26, 2003, 592-95.
30. Lavie-Nevo, K. et al.: Evening-morning differences in blood pressure in sleep apnea syndrome: effect of gender. *Am J Hypertens*. 19, 2006; 1064-69.
31. Lei, Q. et al.: Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Bras Pneumol*. 43, 2017, 373-79.
32. Lin, X. et al.: Effect of continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 273, 2016, 4081-88.
33. Liu, L. et al.: Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens [Greenwich]*. 18, 2016, 153-58.
34. Logan, A.G. et al.: High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 19, 2001, 2271-277.
35. Martínez-García, M.A. et al.: Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 29, 2007, 951-57.
36. McEvoy, R.D. et al.: CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 375, 2016, 919-31.
37. Mendelson, M. et al.: Low physical activity is a determinant for elevated blood pressure in high cardiovascular risk obstructive sleep apnea. *Respir Care*. 59, 2014, 1218-27.

38. Munroe, P.B. et al.: Increased support for linkage of a novel locus on chromosome 5q13 for essential hypertension in the British Genetics of Hypertension Study. *Hypertension* 48, 2006, 105-11.
39. Otsuka, R. et al.: The effect of oral appliance therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 10, 2006, 29-36.
40. Parati, G. et al.: Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 41, 2013, 523-38.
41. Peker, Y. et al.: Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 194, 2016, 613-20.
42. Peppard, P.E. et al.: Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 284, 2000, 3015-21.
43. Peppard, P.E. et al.: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med.* 342, 2000, 1378-384.
44. Pitson, D.J. et al.: Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J.* 12, 1998, 685-92.
45. Planes, C. et al.: Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J.* 20, 2002, 151-57.
46. Pratt-Ubunama, M.N. et al.: Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 131, 2007, 452-59.
47. Robinson, G.V. et al.: Predictors of blood pressure fall with continuous positive airway pressure [CPAP] treatment of obstructive sleep apnoea [OSA]. *Thorax.* 63, 2008, 855-59.
48. Rossi, V.A. et al.: Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J.* 41, 2013, 1439-451.
49. Schein, A.S. et al.: Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens.* 32, 2014, 1762-773.
50. Somers, V.K. et al.: Influence of ventilation and hypoxemia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol.* 67, 1989, 2095-100.
51. Sun, Y. et al.: CPAP therapy reduces blood pressure for patients with obstructive sleep apnoea: an update meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Cardiol.* 71, 2016, 275-80.
52. Szaboová, E. et al.: Tradičné rizikové faktory aterosklerózy u pacientov so syndrómom obštrukčného spánkového apnoe-hypopnoe. *Vnitř. Lék.* 54, 2008, 352-360
53. Tkáčová, R.: OSA a artériová hypertenzia. In: Tkáčová, R.: Spánkové apnoe a ochorenia kardiovaskulárneho systému. Praha, Galén 2006, s. 83-93.
54. Varounis, C. et al.: Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 175, 2014, 195-98.
55. Worsnop, C.J. et al.: The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med.* 157, 1998, 111-15.
56. Yorgun, H. et al.: Predictors of blood pressure reduction with nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and prehypertension. *Angiology.* 65, 2014, 98-103.
57. Young, T. et al.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med.* 328, 1993, 1203-205.
58. Yu, H.J. et al.: Sympathetic vesicovascular reflex induced by acute urinary retention evokes proinflammatory and proapoptotic injury in rat liver. *Am J Physiol Renal Physiol.* 288, 2005, 1005-14.
59. Zhang, D. et al.: Continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy patients with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 8, 2016, 2738-747.
60. Zou, D. et al.: A double-blind, crossover study of Doxazosin and Enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal blood pressure in sleep apnea patients. *SleepMed.* 11, 2010, 325-28.

## ARTERIAL HYPERTENSION AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SYNDROME

Paraničová I., Joppa P., Trojová I., Pobeha P., Tkáčová R.

**Introduction** Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is respiratory disease characterized by repetitive collapse of upper airways accompanied by changes of blood gases, arousals and inspiratory effort. OSAS contributes to cardiovascular mortality and morbidity in number of pathways; increase of blood pressure and development of arterial hypertension being one of them.

**Discussion** Underlying mechanisms of blood pressure rise are numerous and interlinked. They comprise sustained activation of sympathetic nervous system, that combined with oxidative stress, systemic inflammation and other factors leads to endothelial dysfunction and elevated blood pressure.

*Several approaches to breach these mechanisms on different levels were considered, such as pharmacologic blockade of sympathetic nervous system, prevention and treatment of OSAS by behavioural intervention, or by the most widespread OSAS therapy option i.e. continuous positive airway pressure (CPAP).*

**Conclusion** *CPAP is the most studied method and has proven its efficacy on slight decrease of blood pressure, however promising hypothesis of its effect on lowering overall cardiovascular risk has not yet been confirmed.*

**Key words:** obstructive sleep apnoea, hypertension, CPAP

---

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe Zmluvy č. APVV-16-0158. Táto práca bola podporovaná realizáciou projektov VEGA 1/0208/16 a VEGA 1/0220/17, MŠVV Slovenskej republiky.

MUDr. Ivana Paraničová  
Klinika pneumológie a fúzeológie UPJŠ LF a UN LP  
Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice  
Rastislavova 43, 041 90 Košice  
E-mail: ivana.paranicova@upjs.sk