

REFERAT GENERAL

Sindromul de apnee în somn - factor de rezistență la tratament a hipertensiunii arteriale

Ștefan Frenț¹, Voicu Tudorache¹, Carmen Ardelean², Diana Dimitriu², Daniel Lighezan³, Dan Gaiță⁴, Ștefan Mihăicuță¹

1. Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Victor Babeș" Timișoara; Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara - Disciplina de Pneumoftiziologie; 2. Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Victor Babeș" Timișoara; 3. Clinica de Cardiologie ASCAR; Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara - Disciplina de Semiologie II; 4. Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara; Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara

REZUMAT

Sindromul de apnee în somn (SAS) are o prevalență destul de ridicată în populația activă (5%). Mortalitatea este semnificativ mai mare la cei cu un indice de apnee-hipopnee mai mare de 20. La cei cu SASO, comparativ cu cei care nu au acest sindrom, există o frecvență crescută de accidente rutiere (31% vs 6%). Impactul SASO asupra mortalității este dat și de asocierea sa cu un număr semnificativ de afecțiuni cardiovasculare. Asocierea SASO - hipertensiune arterială a fost mult dezbătută. Prevalența hipertensiunii în rândul pacienților cu SASO variază între 50% și 58%, iar prevalența SASO la pacienții hipertensivi este de 30%. O asociere particulară o reprezintă sindromul de apnee în somn - hipertensiunea rezistentă, adică tensiunea arterială care rămâne deasupra valorilor țintă, în ciuda folosirii concomitente a trei agenți antihipertensivi din clase terapeutice diferite, dintre care unul să fie diuretic (ideal) și toți agenții farmacologici să fie prescriși în doze optime. Cauzele secundare de hipertensiune sunt frecvente la pacienții cu hipertensiune rezistentă. Printre cauzele frecvente, pe primul loc se află sindromul de apnee în somn. Câteva dintre mecanismele prin care apneea în somn contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale sunt hipoxia intermitentă și/sau rezistența crescută a căilor aeriene superioare asociată cu apneea în somn, care induce o creștere susținută a activității sistemului nervos simpatic. Tratamentul apneei în somn cu ajutorul unui aparat cu presiune pozitivă continuă la nivelul căilor aeriene (CPAP) îmbunătățește controlul tensiunii arteriale, deși beneficiul CPAP evaluat prin trialuri clinice a fost variabil.

Cuvinte-cheie: sindrom de apnee în somn, mortalitate, asociere, hipertensiune rezistentă, CPAP

ABSTRACT

Sleep apnea syndrome - cause of resistance to treatment of arterial hypertension

The prevalence of sleep apnea syndrome is relatively high in population (5%). The mortality is significantly higher in those with apnea-hypopnea index >20. There is an increased rate of car accidents in the subjects with OSA compared to those who don't have this syndrome (31% vs. 6%). The impact of OSA on mortality is also given by its association with a significant number of cardiovascular diseases. The association between OSA and hypertension has been much debated. The prevalence of hypertension among patients with OSA varies between 50-58%, while the prevalence of OSA in hypertensive patients is 30%. A particular association is OSA and resistant hypertension, i.e. blood pressure that remains above goal in spite of the concurrent use of three antihypertensive agents of different classes, one to be a diuretic and all pharmacological agents being prescribed at recommended doses. Secondary causes of hypertension are common in patients with resistant hypertension. Among these causes, one of the most frequent is sleep apnea syndrome. Some of the mechanisms by which sleep apnea contributes to the development of hypertension are intermittent hypoxia and/or increased upper airway resistance associated with sleep apnea that induces a sustained increase in sympathetic nervous system activity. Treatment of sleep apnea with continuous positive airway pressure devices (CPAP) improves blood pressure control, although the benefit of CPAP evaluated in clinical trials is variable.

Keywords: sleep apnea syndrome, mortality, association, resistant hypertension, CPAP

Introducere

Sindromul de apnee în somn (SAS) este un sindrom clinic manifestat prin episoade recurente de obstrucție a căilor respiratorii superioare (CRS), care conduc la o reducere (hipopnee) sau la o oprire (apnee) a fluxului aerian la nivelul nasului și gurii. Acestea se însoțesc deseori de sforăit zgomotos și hipoxemie, terminându-se cu "microtreziri", cu fragmentarea accentuată a somnului și reducerea duratei de somn cu unde lente sau a fazei REM (Rapid Eye Movement).

Acești pacienți sunt, de regulă, înconștienți de aceste microtreziri, însă consecința alterării calității somnului este somnolența diurnă excesivă. În ciuda unor tulburări semnificative în timpul somnului, cei mai mulți pacienți nu au

anormalități respiratorii detectabile în timpul stării de veghe.

În ultimele decade, o dată cu inițierea medicilor în depistarea acestui sindrom și cu înmulțirea laboratoarelor de polisomnografie (PSG), a crescut numărul cazurilor depistate cu SAS. Prevalența în populația activă este de 5%¹. Pentru o limită a indicelui de apnee-hipopnee (IAH) de 5/h prevalența variază între 11% și 24%, ea scăzând la 7,5% la valori de 10/h². Studiile cele mai complete^{3,4} care folosesc chestionarul, PSG, metode standardizate de examinare și criterii foarte bine definite de diagnostic indică o prevalență a IAH ≥ 5 de 9% la femei și de 24% la bărbați, cu o frecvență mai mare a prevalenței la cei care sforăie (8 din 11 persoane care sforăie au

SAS), față de cei care nu sforăie. Există de asemenea o predominanță la sexul masculin (90% din cazurile de SAS depistate până la 60 de ani) și la obezi. Peste 70% din SAS au somnolență diurnă excesivă (SDE), iar frecvența SAS la hipertensivi este de 20 - 30%^{5,6}.

Mortalitatea este semnificativ mai mare la cei cu IAH mai mare de 20⁷. La cei cu SASO, comparativ cu cei care nu au acest sindrom, există o frecvență crescută de accidente rutiere (31% vs 6%). Excesul de mortalitate cauzat de SASO a fost estimat la 2,7⁸. Mortalitatea este mai mare la cei sub 50 de ani, existând un declin al mortalității peste această vârstă⁹. Mortalitatea este influențată pozitiv de tratament¹⁰.

Sindromul de apnee în somn - factor de risc cardiovascular

Impactul SASO asupra mortalității este dat și de asocierea sa cu un număr semnificativ de afecțiuni cardiovasculare: hipertensiune pulmonară, cord pulmonar, hipertensiune arterială sistemică, cardiomiopatie, tulburări de ritm, boală aterosclerotică, insuficiență cardiacă congestivă. Într-un studiu publicat în revista "Lancet" în 2005, Marin M.J. și colaboratorii¹¹ au demonstrat creșterea riscului cardiovascular de patru ori la pacienții cu SASO comparativ cu subiecții sănătoși, acest risc fiind anulat de tratamentul cu CPAP nocturn. Designul studiului a constat în urmărirea, timp de 10 ani, a unui lot de 1.651 de pacienți, incluzând persoane ce prezentau sforăit simplu (n=377), pacienți cu SASO moderat (IAH=5-30) (n=403), SASO sever netratat (IAH>30) (n=235), SASO sever tratat cu nCPAP (n=372) și subiecți sănătoși (n=264), obiectivul studiului fiind evaluarea comparativă a apariției evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale.

Stadializarea hipertensiunii arteriale

Hipertensiunea arterială este împărțită în trei stadii:

- stadiul I (ușoară): tensiunea sistolică între 140 și 159 mmHg și/sau tensiunea diastolică între 90 și 99 mmHg;
- stadiul II (moderată): tensiunea sistolică între 160 și 179 mmHg și/sau tensiunea diastolică între 100 și 109 mmHg;
- stadiul III (severă): tensiunea sistolică mai mare de 180 mmHg și/sau tensiunea diastolică mai mare de 110 mmHg.

SASO și HTA

Asocierea SASO - hipertensiune arterială a fost îndelung studiată și dezbătută. Prevalența hipertensiunii în rândul pacienților cu SASO este de 50% după Hedner¹² și de 58% după Millman¹³. Pe de altă parte, prevalența SASO este de 30% la pacienții hipertensivi (Fischer, 1985), mergând până la 56% la pacienții cu hipertensiune refractară la tratament (Isaakson, 1991).

S-a ridicat întrebarea dacă hipertensiunea este o consecință a SASO sau este doar un epifenomen. Hedner aduce în discuție, în 1993, posibilitatea ca SASO să fie un factor de risc independent pentru hipertensiune. Alte studii publicate în perioada 2000-2003 ale unor autori precum Stradling, Peppard, Grote, Pepperell sau Becker au arătat o relație causală între SASO și HTA, iar în 2003 Liga Germană de Hipertensiune concluzionează că hipertensiunea arterială din SASO este o formă secundară de hipertensiune. Câteva dintre explicațiile fiziopatologice ale rolului SASO în apariția hipertensiunii ar fi creșterea nivelului de stimulare simpatică cu down-regularizarea secundară a receptorilor, din cauza hipoxiei intermi-

tente și a fragmentării somnului, epuizarea receptorilor pentru peptidul natriuretic atrial (hipertensiune de încărcare volemică) și dezechilibrul sistemului renină - angiotensină - aldosteron.

Hipertensiunea rezistentă

O asociere particulară o reprezintă sindromul de apnee în somn - hipertensiunea rezistentă. Aceasta din urmă este definită, într-o declarație științifică a Comitetului de Educație Profesională a American Heart Association¹⁴, ca tensiunea arterială care rămâne deasupra valorilor-țintă, în ciuda folosirii concomitente a trei agenți antihipertensivi din clase terapeutice diferite, dintre care unul să fie diuretic (ideal) și toți agenții farmacologici să fie prescriși în doze optime. Astfel definită, hipertensiunea rezistentă include pacienți a căror tensiune arterială este controlată prin utilizarea a mai mult de trei agenți antihipertensivi, aceasta însemnând că pacienții a căror tensiune arterială este controlată doar prin utilizarea a patru sau mai mulți agenți antihipertensivi ar trebui considerați rezistenți la tratament.

Prevalența

Prevalența hipertensiunii rezistente este necunoscută. Studii cross-sectionale referitoare la hipertensiune sugerează că nu este rară. Într-o analiză recentă a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), dintre participanții tratați pentru hipertensiune, doar 53% erau controlați la valori mai mici de 140/90 mmHg¹⁵. Într-o analiză cross-sectionala a participanților la studiul Framingham, doar 48% dintre cei tratați erau controlați la valori sub 140/90 mmHg și mai puțin de 40% dintre participanții vârstnici (peste 75 ani) aveau valori tensionale țintă¹⁶. În rândul populațiilor cu risc crescut și, în particular, în urma aplicării țintei mai joase a valorilor tensionale, conform recomandărilor celui de-al șaptelea raport al Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7), pentru pacienții cu diabet zaharat sau boală cronică de rinichi, proporția pacienților necontrolați este chiar mai mare. Dintre participanții la analiza NHANES, cei cu boală cronică de rinichi erau controlați la valori sub 130/80 mmHg doar în proporție de 37%¹⁷, iar cei cu diabet zaharat erau controlați la valori sub 130/85 mmHg în proporție de doar 25%¹⁵.

Hipertensiunea necontrolată nu este sinonimă cu hipertensiunea rezistentă. Prima include pacienții cărora le lipsește controlul tensiunii arteriale din cauza complianței scăzute și/sau a regimurilor de tratament inadecvate, la fel ca și pe cei cu rezistență adevărată la tratament.

Prognostic

Prognosticul pacienților cu hipertensiune rezistentă, în comparație cu pacienții cu hipertensiune mai ușor de controlat, nu a fost evaluat în mod specific. Se presupune că prognosticul este alterat deoarece acești pacienți se prezintă în mod tipic cu antecedente vechi de hipertensiune slab controlată și prezintă frecvent factori de risc cardiovasculari asociați, cum ar fi diabetul, sindromul de apnee în somn forma obstructivă, hipertrofie ventriculară stângă și/sau boală cronică de rinichi. Gradul de reducere a riscului cardiovascular prin tratamentul hipertensiunii rezistente este necunoscut. Beneficiile unui tratament eficient sunt, oricum, probabil substanțiale, așa cum

au sugerat studiile referitoare la hipertensiune în general și anumite studii mai vechi care au demonstrat o reducere cu 96% a evenimentelor cardiovasculare pe o perioadă de 18 luni prin folosirea regimurilor antihipertensive triple în comparație cu placebo la pacienți cu hipertensiune severă (tensiune diastolică între 115 și 129 mmHg) ¹⁸. Cât din acest beneficiu se datorează tratamentului eficient al hipertensiunii rezistente nu se cunoaște încă.

Caracteristicile pacienților

Tensiunea arterială rămâne necontrolată cel mai adesea din cauza unor valori persistente crescute ale tensiunii arteriale sistolice. Dintre participanții la studiul Framingham tratați pentru hipertensiune, 90% atinseseră ținta tensiunii arteriale diastolice de <90 mmHg, în timp ce doar 49% erau la valori ale tensiunii arteriale sistolice sub 140 mmHg ¹⁶. Această diferență între controlul tensiunii arteriale sistolice versus diastolice a crescut cu vârsta, așa încât rata de control a tensiunii sistolice a depășit 60% pentru participanții mai tineri (sub 60 de ani), dar a fost mai mică de 40% la pacienții mai vârstnici (peste 75 de ani). Prospectiv, studiul ALLHAT a demonstrat aceeași dificultate în controlul tensiunii arteriale sistolice, prin aceea că doar 67% dintre participanți au avut tensiunea sistolică scăzută sub 140 mmHg, în timp ce 92% dintre participanți au atins ținta tensiunii arteriale diastolice de <90 mmHg ¹⁹.

Într-o analiză a datelor studiului Framingham, cel mai puternic predictor al lipsei de control a tensiunii arteriale a fost vârsta înaintată, probabilitatea ca participanții cu vârsta peste 75 ani să aibă tensiunea arterială controlată fiind mai puțin de un sfert, în comparație cu participanții sub 60 de ani ¹⁶. Următorii predictori ai lipsei de control al tensiunii arteriale au fost prezența hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) și a obezității (indicele de masă corporală [IMC]>30 kg/m²).

În termeni de control al tensiunii arteriale diastolice, cel mai puternic predictor negativ a fost obezitatea, tensiunea arterială fiind controlată cam cu 33% mai puțin frecvent în comparație cu participanții normoponderali (IMC <25 kg/m²). Într-o analiză prospectivă a participanților la studiul Framingham, în plus față de vârsta înaintată, o tensiune sistolică de bază mai ridicată a fost asociată cu un risc crescut de a nu atinge niciodată ținta valorilor tensionale ²⁰.

În studiul ALLHAT, vârsta înaintată, valori de bază ale tensiunii sistolice mai crescute, HVS și obezitatea au prezis rezistența la tratament, definită ca necesitatea a două sau mai multe antihipertensive ¹⁹. În general, cel mai puternic predictor al rezistenței la tratament a fost prezența bolii cronice de rinichi, definită printr-o creatinină serică de peste 1,5 mg/dL. Alți predictori ai necesității medicației antihipertensive multiple au fost prezența diabetului zaharat și rezidența în sud-estul Statelor Unite. Afro-americanii participanți la studiu au prezentat mai multă rezistență la tratament, la fel și femeile, astfel încât femeile de culoare au avut cea mai joasă rată de control al tensiunii arteriale (59%), iar bărbații de altă rasă decât cea neagră, cea mai înaltă (70%).

Deși prevalența exactă nu este cunoscută, studiile de mai sus indică faptul că hipertensiunea rezistentă este o problemă clinică frecventă. În plus, cu o populație în curs de îmbătrânire și din ce în ce mai dificil de gestionat, în asociere cu incidența în creștere a diabetului și a bolii cronice de rinichi, se poate anticipa că prevalența hipertensiunii rezistente va crește.

Factorii care țin de stilul de viață

Obezitatea se asociază cu hipertensiune mai severă, cu nevoia unui număr crescut de medicamente antihipertensive și cu o probabilitate crescută de a nu obține niciodată controlul tensional ^{19,21}. În consecință, obezitatea este o caracteristică obișnuită a pacienților cu hipertensiune rezistentă ²². Mecanismele hipertensiunii induse de obezitate sunt complexe și deocamdată incomplet elucidate, dar includ alterarea excreției de sodiu, o activitate crescută a sistemului nervos simpatic și activarea sistemului renină - angiotensină - aldosteron ²³.

Aportul excesiv de sodiu din dietă contribuie la dezvoltarea hipertensiunii rezistente atât prin creșterea directă a tensiunii arteriale, cât și prin diminuarea efectului de scădere a tensiunii arteriale a majorității claselor de agenți antihipertensivi ²⁴⁻²⁶. Aceste efecte tind să fie mai pronunțate la pacienții tipici sensibili la sare, incluzând vârstnicii, afro-americanii și, în special, pacienții cu boală cronică de rinichi ²⁷.

Ingestia masivă de alcool se asociază atât cu un risc crescut de hipertensiune, cât și cu rezistența la tratamentul hipotensor. Într-o analiză cross-sectonală a unei populații de chinezi adulți care consumau peste 30 de băuturi pe săptămână, riscul de a avea diferite forme de hipertensiune a crescut de la 12% la 14% ²⁸.

Într-o clinică finlandeză de hipertensiune, marii alcoolici, cu niveluri crescute ale transaminazelor serice, au fost mult mai puțin susceptibili să li se obțină controlul valorilor tensionale pe o perioadă de urmărire de doi ani, în comparație cu pacienții cu un nivel normal al transaminazelor serice ²⁹. În mod prospectiv, reducerea consumului de alcool de către un număr mic de pacienți a dus la scăderea tensiunii arteriale măsurate ambulator pe 24h, cu 7,2 mmHg a celei sistolice, respectiv cu 6,6 mmHg a celei diastolice, în timp ce prevalența hipertensiunii a scăzut de la 42% la 12% ³⁰.

Factori farmacologici

Anumite clase de agenți farmacologici pot crește tensiunea arterială și pot contribui la apariția rezistenței la tratament (tabelul I). Efectele acestor agenți sunt însă foarte individualizate, la cei mai mulți pacienți având un efect minor sau nici un efect, în timp ce alții pot experimenta creșteri semnificative ale tensiunii arteriale.

Tabelul I. Medicamente care pot interfera cu controlul tensiunii arteriale

Analgezice non-narcotice
Antiinflamatoare nonsteroidiene, inclusiv aspirina
Inhibitori selectivi ai COX-2
Agenti simpaticomimetici (decongestionante, pastile de dietă, cocaină)
Stimulante (metilfenidat, dexmetilfenidat, dextroamfetamina, amfetamina, metamfetamina, modafinil)
Alcool
Contraceptive orale
Ciclosporina
Eritropoietina
Licorice
Compuși pe bază de plante (efedra sau ma huang)

Cauze secundare de hipertensiune arterială

Cauzele secundare de hipertensiune sunt frecvente la pacienții cu hipertensiune rezistentă, deși prevalența globală nu se cunoaște (tabelul II). Probabilitatea definirii unei cauze secundare de hipertensiune este mai mare la pacienții vârstnici, din cauza prevalenței mai mari la aceștia a unor boli precum apneea în somn, boala renală parenchimatooasă, stenoza arterei renale și, posibil, hiperaldosteronismul primar³¹⁻³³. Cauze mai puțin frecvente de hipertensiune secundară includ feocromocitomul, sindromul Cushing, hiperparatiroidismul, coarctatia de aortă și tumorile intracraniene.

Tabelul II. Cauze secundare de hipertensiune rezistentă

Frecvente
Sindromul de apnee în somn forma obstructivă
Boala renală parenchimatooasă
Hiperaldosteronismul primar
Stenoza arterei renale
Rare
Feocromocitomul
Boala Cushing
Hiperparatiroidismul
Coarctatia de aortă
Tumorile intracraniene

SASO și HTA rezistentă

Apneea în somn netratată este puternic asociată cu hipertensiune, iar la persoanele normotensive este un predictor al apariției hipertensiunii^{34,35}. Apneea în somn este în mod particular prezentă la pacienții cu hipertensiune rezistentă. Într-o evaluare a 41 de pacienți consecutivi (24 de bărbați și 17 femei) cu hipertensiune rezistentă la tratament, 83% au fost diagnosticați cu apnee în somn anterior nesuspectată (bazat pe un indice de apnee-hipopnee ≥ 10 evenimente/oră)³⁶.

A existat o diferență semnificativă pe sexe, apneea în somn fiind mai frecventă și mai severă la sexul masculin față de cel feminin. Studii cross-sectionale au arătat că, pe cât sindromul de apnee în somn este mai sever, pe atât este mai puțin probabil să se obțină controlul tensiunii arteriale, în ciuda folosirii unui număr crescut de medicamente^{37,38}.

Mecanismele prin care apneea în somn contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale nu au fost pe deplin elucidate. Un efect bine descris este acela că hipoxia intermitentă și/sau rezistența crescută a căilor aeriene superioare asociată cu apneea în somn induce o creștere susținută a activității sistemului nervos simpatic (SNS)^{39,40}. Creșterea activității nervoase simpatică se presupune că duce la o creștere a tensiunii arteriale prin creșterea debitului cardiac și a rezistenței periferice, precum și prin creșterea retenției lichidiene. În plus, apneea în somn a fost asociată cu o creștere a speciilor reactive de oxigen, cu reducerea concomitentă a biodisponibilității oxidului nitric^{41,42}.

Evaluarea hipertensiunii rezistente

Evaluarea pacienților cu hipertensiune rezistentă ar trebui direcționată înspre confirmarea adevăratei rezistențe la tratament, identificarea cauzelor care contribuie la rezistența la tratament, incluzând cauzele secundare de hipertensiune și documentarea afectării organelor-țintă (tabelul III). Pentru excluderea pseudorezistenței este necesară evaluarea cu acuratețe a complianței la tratament și folosirea unei tehnici

fiabile de măsurare a tensiunii arteriale. În cele mai multe cazuri, rezistența la tratament este multifactorială ca etiologie, obezitatea, dieta hipersodată, apneea în somn obstructivă și boala cronică de rinichi fiind în mod particular cei mai frecvenți factori. Prezența afectării organelor-țintă precum retinopatia, boala cronică de rinichi și hipertrofia de ventricul stâng susțin diagnosticul de hipertensiune slab controlată, iar în cazul bolii cronice de rinichi va influența tratamentul prin selectarea unor clase de agenți hipotensori cu ajutorul cărora să se reușească menținerea unor valori ale tensiunii arteriale sub 130/80 mmHg⁴³.

Istoricul medical trebuie să documenteze durata, severitatea și progresia hipertensiunii, complianța la tratament, răspunsul la medicația anterioară, incluzând efecte adverse, medicația utilizată în prezent, inclusiv medicamente pe bază de plante sau eliberate fără rețetă și simptome ale unor posibile cauze de hipertensiune secundară. Somnolența diurnă, sforăitul zgomotos și apneile raportate sunt sugestive pentru sindromul de apnee în somn. Un istoric de boală aterosclerotică periferică sau coronariană crește probabilitatea stenozei de arteră renală. Hipertensiunea labilă, în asociere cu palpitații și/sau diaforeză sugerează posibilitatea unui feocromocitom.

Recomandări terapeutice

Hipertensiunea rezistentă este aproape întotdeauna multifactorială. Tratamentul este bazat pe identificarea și înlăturarea factorilor ce țin de stilul de viață care contribuie la rezistența la tratament, pe diagnosticul corect și tratamentul adecvat al cauzelor secundare de hipertensiune și pe folosirea unor regimuri terapeutice plurimedicaționale eficiente. Schimbarea stilului de viață, incluzând scăderea ponderală, exercițiul fizic regulat, dieta hipolipidică, hiposodată, bogată în fibre și scăderea consumului de alcool, trebuie încurajată când este cazul. Substanțele care ar putea interfera cu tratamentul hipotensor ar trebui întrerupte sau redusă doza în funcție de toleranța clinică. Dacă este prezent, sindromul de apnee în somn forma obstructivă ar trebui tratat.

Tratamentul cauzelor de hipertensiune secundară

Atunci când se suspectează sau este confirmat hiperaldosteronismul primar, feocromocitomul sau boala Cushing, este necesar un tratament specific pentru fiecare afecțiune în parte. Managementul eficient al acestor boli poate să necesite colaborarea cu un specialist endocrinolog.

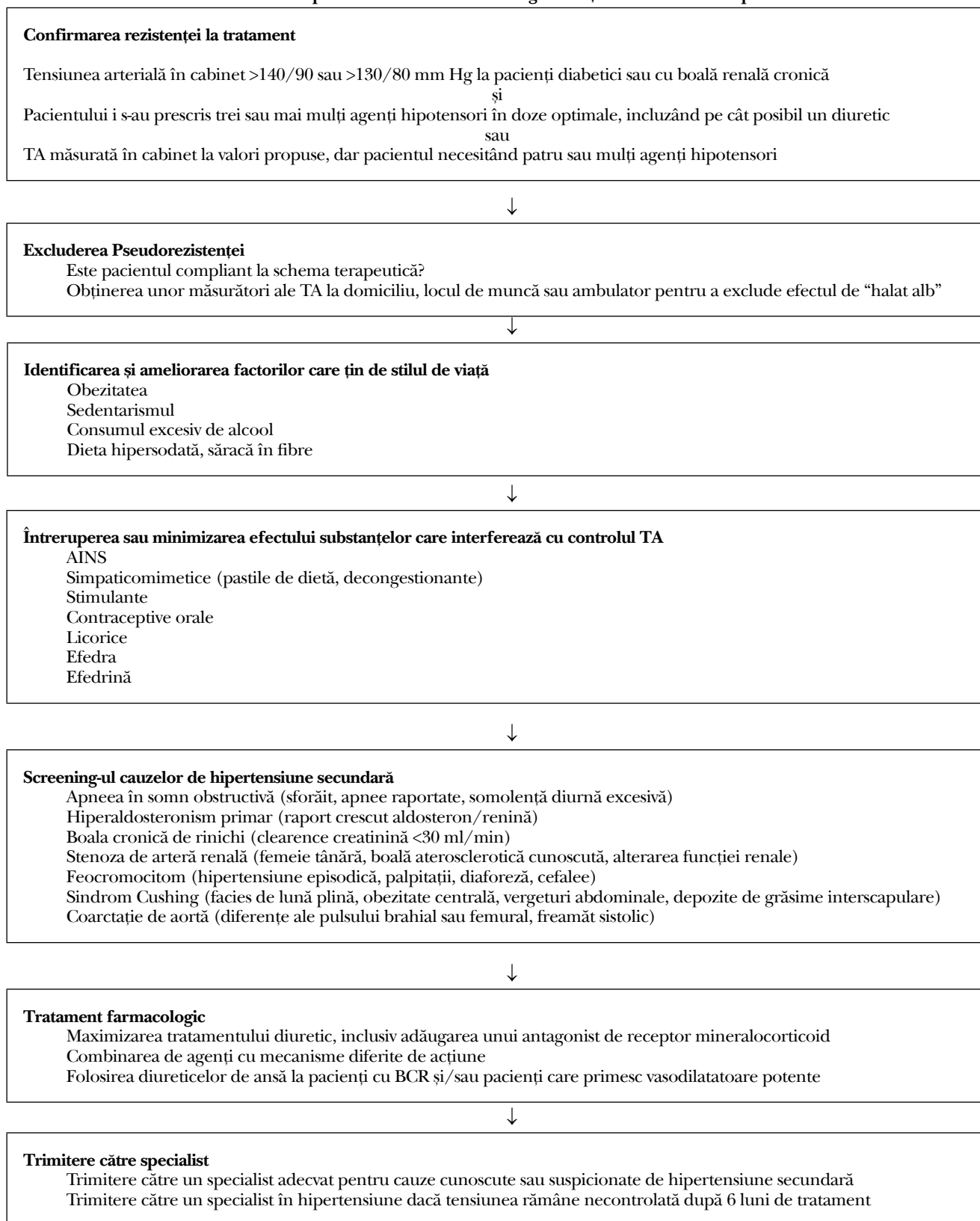
Tratamentul sindromului de apnee în somn

Tratamentul apneei în somn cu ajutorul unui aparat cu presiune pozitivă continuă la nivelul căilor aeriene (CPAP) probabil îmbunătățește controlul tensiunii arteriale, deși beneficiul CPAP evaluat prin trialuri clinice a fost variabil. Într-o evaluare corect controlată care a inclus atât subiecți normotensivi, cât și subiecți cu hipertensiune ușoară, folosirea timp de 9 săptămâni a CPAP (5,5 ore pe noapte) a scăzut tensiunea arterială sistolică și diastolică medie măsurată în ambulator pe 24 de ore cu 10,3, respectiv 9,5 mmHg⁴⁴.

Concluzii

Sindromul de apnee în somn reprezintă un factor important de risc cardiovascular, atât prin prevalența ridicată în rândul populației, cât și prin mecanismele patogenice complexe care duc la asocierea sa cu o serie de afecțiuni precum

Tabelul III. Hipertensiunea rezistentă: diagnostic și recomandări terapeutice



hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar, hipertensiunea arterială sistemică, cardiomiopatia, tulburările de ritm, boala aterosclerotică sau insuficiența cardiacă congestivă.

Asocierea puternică dintre SASO și HTA impune, pe de o parte, monitorizarea TA la toți pacienții diagnosticați cu apnee în somn, iar pe de altă parte screening-ul pacienților hipertensivi pentru depistarea unei eventuale asocieri cu apneea în somn, aceasta din urmă putând

reprezenta deopotrivă un factor de rezistență la tratamentul antihipertensiv, cât și o cauză de hipertensiune secundară.

Deși nu a fost evaluat suficient prin trialuri clinice, există totuși dovezi certe ale beneficiului adus în obținerea controlului tensiunii arteriale prin tratamentul sindromului de apnee în somn cu ajutorul presiunii pozitive continue la nivelul căilor aeriene.

Bibliografie

- Godfrey C. W. M., Obstructive sleep apnea. Diagnosis and treatment, *Medical Clinics of North America* 1996; 80, 4, 803 – 820.
- Konietzko N, Teschler H, Freitag L., Schlafapnoe, Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998, 13 – 18.
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A., Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:685–689.
- Young T, Palta M, Dempsey J et al., The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults - *N. Engl. J. Med.* 1993, 328, 1230 – 35.
- Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S., Incidence of sleep disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003; 289:2230–2237.
- Derenne J.Ph., Gaultier C., Racineux J.L., Weitzenblum E., Syndrome d'apnée du sommeil et pathologie respiratoire au cours du sommeil. *Rev. Mal. Resp.* 1990; 7, 5:426–427.
- Flemons WW., Obstructive Sleep Apnea, *New England Journal of Medicine* 2002; 347:498-504.
- Murray JF, Nadel JA, Textbook of respiratory medicine, Second Edition; W. B. Saunders Company, Philadelphia 1998, 2301–2318.
- Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005;25:514–520.
- Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624–633.
- Marin MJ, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046-1053.
- Hedner J, et al. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *ERJ* 2006; 27:564-570.
- Millman RP, et al. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest* 1991; 99:861-866.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. 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. *Hypertension* 2008; 51:1403-1419.
- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290:199-206.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36:594-599.
- Peralta CA, Hicks LA, Chertow GM, Ayanian JZ, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG, Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension* 2005; 45:1119-1124.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115-129 mmHg. *JAMA* 1967; 202:1038-1034.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4:393-404.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. *Hypertension* 2002; 40:640-646.
- Bramlage P, Pittrow D, Wittchen H-U, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, Hoefler M, Unger T, Shamma AM. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004; 17:904-910.
- Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18:805-812.
- Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41 (part2):625-633.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004; (3):CD004937.
- Luft FC, Weinberger MH. Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs: satellite symposium on calcium antagonists. *Hypertension* 1988; 11 (suppl 1):I-229-I-232.
- Weinberger MH, Cohen SJ, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Dietary sodium restriction as adjunctive treatment of hypertension. *JAMA* 1988; 259:2561-2565.
- Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA. Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2005; 18:1300-1305.
- Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang G, Chen J, Duan X, He J. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens* 2005;23:737-743.
- Henningsen NC, Ohlsson O, Mattiasson I, Trell E, Kristensson H, Hood B. Hypertension, levels of serum gamma glutamyl transpeptidase and change of blood pressure control in middle-aged males. *Acta Med Scand* 1980; 207:245-251.
- Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999; 33:653-657.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Sikatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
- Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12:609-615.
- Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Pizzolo F, Guarini P, Pavan C, Corgnati A, Falcone S, Corrocher R, Micchi A, Cressoni C, Blengio G. Aldosterone to renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4221-4226.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shaha E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283:1829-1836.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Sikatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand R, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2271-2277.
- Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:679-685.
- Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep* 2001; 24:721-725.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897-1904.
- Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M, Mancia G. Obstructive sleep apnea – dependent and independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension* 2005; 46:321-325.
- Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci* 2003; 21:57-63.
- Duchna HW, Orth M, Schultze-Werninghaus G, Guilleminault C, Stoohs RA. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure on vasodilatory endothelial function in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2005; 9:97-103.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
- Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:68-73.