



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ-ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ: ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΤΣΑΝΤΙΚΙΔΗ ΖΗΝΟΒΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν μέσα από το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.

Contents

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
1 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	6
1.1 Ανθεκτική υπέρταση	7
1.2 Δευτεροπαθής υπέρταση.....	8
2 ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ.....	13
2.2 Το κερκαδικό μοντέλο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με OSA.....	16
3 Μηχανισμοί που συνδέουν το OSA και την αρτηριακή πίεση.....	19
3.1 Νυκτερινή διανομή υγρού	21
3.2 Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης	23
4 OSA ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	34
4.1 ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ	35
4.2 ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	39
5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ OSA	48
5.1 ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΛΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	49
5.2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ.....	51
6 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ	55
7 ΔΙΜΕΡΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ OSA ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ	60
8 ΧΡΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕ OSA	64
8.1 Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ.....	66
8.2 ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ	67
8.3 ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ	67
9 ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ OSA ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	70
10 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	76
11 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΠ: αρτηριακή πίεση

ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση

ΣΑΑΥ: σύνδρομο αποφρακτική άπνοιας ύπνου

ΑΗΙ: δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση

ΑΒΡΜ: ambulatory blood pressure monitoring

ΒΡ: blood pressure

ΜΣΝΑ: muscle sympathetic nerve activity

ΡΑΑΣ: σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης

ΗΤΝ: hypertension

ΑϞΕ: μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης

ΑγγII: αγγειοτενσίνη II

ΑΤ1: ΑΤ1 υποδοχείς

ΛΡΣ : λιποπολυσακχαρίτες

ΔΜΣ (ΒΜΙ): δείκτης μάζας σώματος

ΡΗ: resistant hypertension

ΣΝΣ: sympathetic nervous system

ΡΑ: πρωτοπαθής αλδεστερονισμός

ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση

ΗϞΤΖ: υδροχλωροθειαζίδη

ΡΔΝ: συμπαθητική απονεύρωση νεφρικών αρτηριών

ΗΝΣ: Hypoglossal nerve stimulation

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) αποτελεί χρόνια διαταραχή, που σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό της υπέρτασης. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί υπέρτασης στο OSA συνδέονται τουλάχιστον εν μέρει με τη διαλείπουσα υποξία που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια νυχτερινής υποπνοίας και άπνοιας. Η υποξαιμία διεγείρει τη συμπαθητική δραστηριότητα, τη συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ωστόσο, φαίνεται ότι η διαλείπουσα υποξαιμία δεν είναι ο μόνος παράγοντας για την ανάπτυξη υπέρτασης στο OSA. Η συμπληρωματική θεραπεία οξυγόνου που βελτίωσε τον κορεσμό της οξυαιμοσφαιρίνης που επιτεύχθηκαν με τη θεραπεία με CPAP δεν μείωσε την αρτηριακή πίεση. Σε αυτό το σενάριο, θα μπορούσε να προταθεί ότι η υποξαιμία λειτουργεί ως έναυσμα για την αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας, η οποία θα μπορούσε να οριστεί ως ένας από τους πιο κύριους παράγοντες για την ανάπτυξη υπέρτασης στο OSA. Σε αυτή την ανασκόπηση αξιολογούνται επίσης στοιχεία που παρέχονται από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σχετικά με την αποτελεσματικότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης μέσω της συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP) σε ασθενείς με OSA και ανθεκτική υπέρταση. Διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με CPAP είναι πιο αποτελεσματική στη θεραπεία ανθεκτικής υπέρτασης από ότι στη μη ανθεκτική υπέρταση, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει μια συγκεκριμένη φαρμακευτική κατηγορία που να ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση σε έδαφος αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Απαιτούνται περαιτέρω μακροχρόνιες δοκιμές σε ασθενείς με υπερτασική OSA για να εκτιμηθεί εάν η θεραπεία με CPAP σε ασθενείς με OSA αποκαθιστά σταθερά τη φυσιολογική νυκτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης και ρυθμίζει τον καρδιακό ρυθμό ανάπαυσης και τον κίρκαδικό.

1 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η σχέση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), της καρδιαγγειακής νόσου, των νεφρικών επεισοδίων και της θνητότητας αποτελεί ένα συνεχές φάσμα, γεγονός που καθιστά σχετικά αυθαίρετη τη διάκριση μεταξύ φυσιολογικής πίεσης και υπέρτασης. Στην πράξη, χρησιμοποιούνται κάποια όρια ΑΠ για πρακτικούς λόγους, προκειμένου να απλοποιηθούν η διάγνωση και οι αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία. Η υπέρταση ορίζεται ως το επίπεδο της ΑΠ στο οποίο τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν σαφώς των κινδύνων από τη θεραπεία, όπως τεκμηριώνεται σε κλινικές μελέτες.(1)

Η ταξινόμηση της ΑΠ και ο ορισμός της υπέρτασης με βάση τη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο σε καθιστή θέση δεν έχουν μεταβληθεί από τις προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες. Η υπέρταση ορίζεται ως τιμές συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) ιατρείου ≥ 140 mmHg και/ή διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg (ΠΙΝΑΚΑΣ 1)(1)

Κατηγορία ^α	Συστολική (mmHg)		Διαστολική (mmHg)
Ιδανική	<120	και	<80
Φυσιολογική	120–129	και/ή	80–84
Υψηλή φυσιολογική	130–139	και/ή	85–89
Υπέρταση σταδίου 1	140–159	και/ή	90–99
Υπέρταση σταδίου 2	160–179	και/ή	100–109
Υπέρταση σταδίου 3	≥ 180	και/ή	≥ 110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση ^β	≥ 140	και	90

1.1 Ανθεκτική υπέρταση

Ορισμός της ανθεκτικής υπέρτασης

Η υπέρταση χαρακτηρίζεται ως ανθεκτική στη θεραπεία όταν η συνιστώμενη θεραπευτική στρατηγική δεν επιτυγχάνει μείωση της ΑΠ ιατρείου σε τιμές κάτω από 140/90 mmHg και ο ανεπαρκής έλεγχος της ΑΠ επιβεβαιώνεται μέσω ABPM ή HBPM, σε ασθενείς των οποίων η συμμόρφωση με τη θεραπεία έχει επιβεβαιωθεί. Η συνιστώμενη θεραπευτική στρατηγική θα πρέπει να περιλαμβάνει κατάλληλες αλλαγές στον τρόπο ζωής και θεραπεία με τις βέλτιστες ή τις καλύτερα ανεκτές δόσεις τριών ή περισσότερων φαρμάκων, που θα πρέπει να περιλαμβάνουν ένα διουρητικό και κατά κανόνα έναν αναστολέα του ΜΕΑ ή ΑΥΑII και έναν ΑΔΑ. Επίσης, θα πρέπει να έχουν αποκλειστεί η ψευδοανθεκτική υπέρταση και τα δευτερογενή αίτια υπέρτασης. Τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, τα αίτια και οι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανθεκτική υπέρταση παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. (ΠΙΝΑΚΑΣ 2)(1)

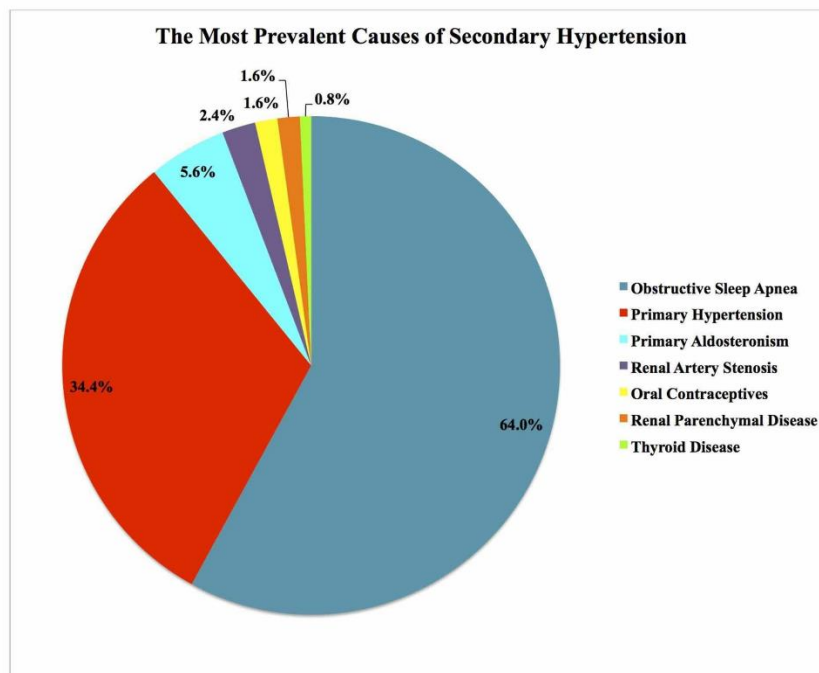
Πίνακας 2 Χαρακτηριστικά και δευτεροπαθή αίτια της ανθεκτικής υπέρτασης και παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτήν		
Χαρακτηριστικά των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση	Αίτια της δευτεροπαθούς ανθεκτικής υπέρτασης	Φάρμακα και ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη ΑΠ
Δημογραφικά χαρακτηριστικά <ul style="list-style-type: none"> • Μεγαλύτερη ηλικία (ιδίως >75 ετών) • Παχυσαρκία • Συχνότερη στα άτομα μαύρης φυλής • Υπερβολική πρόσληψη νατρίου με τη διατροφή • Υψηλή αρχική ΑΠ και μη ελεγχόμενη υπέρταση για χρόνια 	Συχνότερα αίτια <ul style="list-style-type: none"> • Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός • Αρτηριοσκληρυντική νεφραγγειακή νόσος • Υπνική άπνοια • Χρόνια νεφρική νόσος 	Συνταγογραφούμενα φάρμακα <ul style="list-style-type: none"> • Από στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά • Συμπαθομιμητικοί παράγοντες (π.χ. αποσυμφορητικά σε πρωτότυπα φάρμακα για το κρυολόγημα) • Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα • Κυκλοσπορίνη • Ερυθροποιητίνη • Στεροειδή (π.χ. πρεδνιζολόνη, υδροκορτιζόνη) • Ορισμένες αντικαρκινικές θεραπείες
Συνοπάρχουσα νόσος	Μη συχνά αίτια <ul style="list-style-type: none"> • Φαιοχρωμοκύτωμα 	Μη συνταγογραφούμενα φάρμακα

1.2 Δευτεροπαθής υπέρταση

Δευτεροπαθής υπέρταση είναι η υπέρταση που οφείλεται σε αναγνωρίσιμη αιτία, η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί με παρέμβαση ειδική για την αιτία. Η επαγρύπνηση του ιατρού και η πρώιμη ανίχνευση των δευτερογενών αιτιών της υπέρτασης έχουν μεγάλη σημασία, γιατί οι παρεμβάσεις μπορούν να οδηγήσουν σε ίαση, ιδίως στους νεότερους ασθενείς. Τα συχνά αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης και οι εξετάσεις προδιαγνωστικού ελέγχου παρουσιάζονται στους Πίνακες.

Πίνακας 3 Χαρακτηριστικά των ασθενών που εγείρουν υποψία για δευτεροπαθή υπέρταση
Χαρακτηριστικό
Νεότεροι ασθενείς (<40 ετών) με υπέρταση σταδίου 2 ή με έναρξη υπέρτασης οποιουδήποτε σταδίου στην παιδική ηλικία
Οξεία επιδείνωση της υπέρτασης σε ασθενείς που προηγουμένως είχαν τεκμηριωμένη χρόνια σταθερή φυσιολογική ΑΠ
Ανθεκτική υπέρταση
Σοβαρή (σταδίου 3) υπέρταση ή υπερεπείγουσα υπέρταση
Παρουσία εκτεταμένης ΗΜΟΔ
Κλινικά ή βιοχημικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν ενδοκρινικά αίτια υπέρτασης ή ΧΝΝ
Κλινικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν αποφρακτική υπνική άπνοια
Συμπτώματα που υποδηλώνουν φαιοχρωμοκύτωμα ή οικογενειακό ιστορικό φαιοχρωμοκυτώματος

ΧΝΝ = χρόνια νεφρική νόσος, ΗΜΟΔ = επαγόμενη από την υπέρταση βλάβη οργάνου-στόχου.



Γράφημα 1 Patel A R, Patel A R, Singh S, et al. (June 07, 2019) The Association of Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. Cureus 11(6): e4858. doi:10.7759/cureus.4858

ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Αιτία	Επιπολασμός στους υπερτασικούς ασθενείς	Υποδηλωτικά σημεία και συμπτώματα	Διαγνωστικές εξετάσεις
Αποφρακτική υπνική άπνοια	5–10%	Ρεγασμός, παχυσαρκία (μπορεί να είναι παρούσα σε μη παχύσαρκα άτομα), πρωινή κεφαλαλγία, υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας	Βαθμολογία Erworth + περιπατητική πολυγραφία
Νεφρική παρεγχυματική νόσος	2–10%	Κυρίως ασυμπτωματική. Διαβήτης, αιματουρία, πρωτεϊνουρία, νυκτουρία, αναιμία, νεφρική μάζα σε πολυκυστική ΧΝΝ ενηλίκων	Κρεατινίνη πλάσματος και ηλεκτρολύτες, eGFR, dipstick για αιματουρία και πρωτεϊνουρία, λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης στα ούρα, υπέρηχος νεφρών

Αιτία	Επιπολασμός στους υπερτασικούς ασθενείς	Υποδηλωτικά σημεία και συμπτώματα	Προδιαγνωστικές εξετάσεις
Νεφραγγειακή νόσος			
Αρτηριοσκληρωτική νεφραγγειακή νόσος	1–10%	Μεγαλύτερη ηλικία, εξαπλωμένη αρτηριοσκλήρυνση (ιδίως περιφερική αρτηριακή νόσος), διαβήτης, κάπνισμα, υποτροπιάζον αιφνίδιο (flash) πνευμονικό οίδημα, κοιλιακό φύσημα	Τρίplex νεφρικών αρτηριών, αγγειογραφία, αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία νεφρικών αρτηριών
Ινομύδης δυσπλασία		Νεότερη ηλικία, πιο συχνό στις γυναίκες, κοιλιακό φύσημα	
Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός	5–15%	Κυρίως ασυμπτωματικός, μυϊκή αδυναμία (σπάνια)	Αλδοστερόνη και ρενίνη πλάσματος και λόγος αλδοστερόνης/ρενίνης, υποκαλιαιμία (στη μειοψηφία των ασθενών) – λάβετε υπόψη ότι η υποκαλιαιμία μπορεί να μειώσει τα επίπεδα αλδοστερόνης
Φαιοχρωμοκύτωμα	< 1%	Εμφάνιση επεισοδίων με: παροξυσμική υπέρταση, σφύζουσα κεφαλαλγία, εφίδρωση, αίσθημα	Μέτρηση όλων των κλασμάτων των μετανεφρίνων σε ούρα 24ώρου ή στο πλάσμα

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Σύνδρομο του Cushing	< 1%	Πανσεληνοειδές προσωπείο, κεντρική παχυσαρκία, ατροφία δέρματος, ραγάδες και μωλωπισμός, διαβήτης, χρόνια χρήση στεροειδών	Ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου
Θυρεοειδική νόσος (υπερθυρεοειδισμός ή υποθυρεοειδισμός)	1-2%	Σημεία και συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού	Εξετάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας
Υπερπαραθυρεοειδισμός	< 1%	Υπερασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία	Παραθορμόνη, Ca ²⁺
Συχνά αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης (συνέχεια)			
Αιτία	Επιπολασμός στους υπερτασικούς ασθενείς	Υποδηλωτικά σημεία και συμπτώματα	Προδιαγνωστικές εξετάσεις
Στένωση ισθμού αορτής			
Στένωση ισθμού αορτής	< 1%	Συνήθως ανιχνεύεται σε παιδιά ή εφήβους. Διαφορετική ΑΠ (≥20/10 mmHg) μεταξύ άνω και κάτω άκρων και/ή μεταξύ δεξιού και αριστερού βραχίονα και καθυστέρηση κερκιδικού-μηριαίου σφυγμού, χαμηλός κνημο-βραχιόνιος δείκτης, φύσημα εξώθησης ανάμεσα στις ωμοπλάτες, «εγκοπή» στο κάτω χείλος των πλευρών στην ακτινογραφία θώρακος	Υπερηχοκαρδιογράφημα

KΒΔ = κνημο-βραχιόνιος δείκτης, ΑΠ = αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ = χρόνια νεφρική νόσος, CT = αξονική τομογραφία, eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΠΑΝ = περιφερική αρτηριακή νόσος.

Η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός παρουσιάζουν κίρκαδικούς ρυθμούς, κυρίως νευρογενούς προέλευσης. Κατά τη διάρκεια του non-REM ύπνου, η κεντρική συμπαθητική νεύρωση μειώνεται και ο καρδιακός vagal τόνος αυξάνεται, με αποτέλεσμα, τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού κατά περίπου 25% από το μέσο όρο. Στους περισσότερους ασθενείς με υπέρταση αλλά χωρίς διαταραχές της αναπνοής που σχετίζονται με τον ύπνο, η αρτηριακή πίεση μειώνεται σε νορμοταστικά επίπεδα κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Αυτός ο κίρκαδικός αιμοδυναμικός ρυθμός, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του φορτίου του μυοκαρδίου και της ζήτησης οξυγόνου, και είναι κριτικής σημασίας ο ρόλος του στην καρδιαγγειακή υγεία.

2 ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ

Προκύπτει από πλήρη ή μερική απόφραξη του φάρυγγα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αποφρακτική άπνοια ή υποπνοια θα συμβεί εάν τα νεύρα του μυϊκού διαστολέα αποτύχουν για τη διατήρηση της κανονικής βατότητας των άνω αεραγωγών και της ροής του αέρα καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου. Η απόφραξη συμβαίνει λόγω της αύξησης της ευενδοτότητας του τοιχώματος (χαλάρωση) των ανώτερων αεροφόρων οδών καθώς κατά τη διάρκεια του ύπνου παρατηρείται μυϊκή υποτονία. Μερικοί παρουσιάζουν γενετική προδιάθεση για OSA, αλλά υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί που μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη των ανώτερων αεροφόρων οδών:

- Ανατομικά αίτια: υπερτροφία αμυγδαλών, αυξημένη εναπόθεση λιπώδους ιστού στον φάρυγγα, υποβλεννογόνο οίδημα.
- Νευρικοί: αυξημένη δράση μηχανοϋποδοχέων και χημειοϋποδοχέων που μεταβάλλουν τη δράση των μυών.
- Βιοχημικοί: η επιφανειακή τάση των αεραγωγών κατέχει σπουδαίο ρόλο. Έχει βρεθεί ότι η εξωγενής χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα σε ασθενείς με OSA μπορεί να μειώσει τα συμπτώματά τους

Κάποιοι έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη OSA λόγω κρανιοπροσωπικής δυσπλασίας, μικρός αυλός των ανώτερων αεραγωγών ή χαμηλός όγκος πνευμόνων, δυσλειτουργία των μυών των ανώτερων αεραγωγών, αναπνευστική αστάθεια, σπλαχνική παχυσαρκία στην περιοχή του λαιμού, προχωρημένη ηλικία, ρινική συμφόρηση ή περιφερικό οίδημα.(2)

Κάθε επεισόδιο απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού πυροδοτεί μια σειρά αιμοδυναμικών, χημικών γεγονότων καθώς και από το αυτονομο νευρικό σύστημα. Η οξεία παθοφυσιολογική τριάδα της ΑΥΑ αποτελείται από την διαλείπουσα υποξία, την

αυξημένη αρνητική ενδοθωρακική πίεση και την αφύπνιση. Συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια των απνοϊκών ή των υποπνοϊκών επεισοδίων αναπτύσσεται υποξία, με αποτέλεσμα τη διέγερση των χημειούποδοχέων, ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την αγγειοσύσπαση. Οι εισπνευστικές προσπάθειες έναντι του κλειστού αεραγωγού οδηγούν σε υψηλές αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, που συνοδεύονται από αυξημένη διατοιχωματική τάση τόσο του κοιλιακού όσο και του κοιλιακού μυοκαρδίου αλλά και των ενδοθωρακικών αγγείων, αύξηση των αναγκών σε οξυγόνο του μυοκαρδίου, ελάττωση του προφόρτιου και αύξηση του μεταφόρτιου. Μακροχρόνια επέρχεται υπερτροφία κοιλιών και κοιλιακό remodelling. Η μερική πίεση του οξυγόνου μειώνεται, διαταράσσεται η αναλογία προσφοράς/ζήτησης οξυγόνου. Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα αυξάνεται. Η υποξία και η υπερκαπνία μέσω των χημειούποδοχέων ενεργοποιούν το συμπαθητικό σκέλος, το οποίο εκκρίνει νοραδρεναλίνη. Η αδρενεργική ενεργοποίηση αυξάνει την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό και προκαλεί έκρηξη οξειδωτικού στρες. Οι (μικρο)αφυπνίσεις επαναφέρουν τον αερισμό αλλά οδηγούν τελικά σε ανεπαρκή ύπνο. (3)(4)(5)

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου αποτελεί την συχνότερη διαταραχή με ποσοστό 85% των περιπτώσεων. (Ho, Brass, & Davis, 2011). Όταν η υπνική άπνοια συνοδεύεται από συμπτώματα τότε χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο σύμφωνα με έρευνες. Το ΣΑΑΥ χαρακτηρίζεται από ολική ή μερική απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών, προκαλώντας άπνοια ή υπόπνοια αντίστοιχα. Ως άπνοια χαρακτηρίζεται η διακοπή της ροής του αέρα από το στόμα ή τη μύτη για 10 δευτερόλεπτα ή περισσότερο, ενώ ως υπόπνοια ορίζεται η ελάττωση της ροής του αέρα κατά 30%-50% για 10sec η οποία συνδέεται με ελάττωση του κορεσμού του οξυγόνου κατά 2%-4%. (Αυλωνίτου, Βασιλείου, Εταιρεία, & Φυσιο-, 2010).

Το Σ.Α.Α.Υ καθορίζεται από την παρουσία τουλάχιστον 5 ή περισσότερων επεισοδίων άπνοιας ή υπόπνοιας για κάθε ώρα ύπνου σε συνδυασμό με τα σχετικά συμπτώματα του συνδρόμου. (Mannarino, Filippo, & Pirro, 2012). Ο συνολικός αριθμός των απνοϊκών ή υποπνοϊκών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου υπολογίζεται από τον δείκτη Άπνοιας - Υπόπνοιας (AHI : Apnea – Hypopnea Index) και αναλόγως καθορίζεται η μορφή βαρύτητας του συνδρόμου (Ελαφριά μορφή με: $5 \leq \text{AHI} < 15$, Μέτρια μορφή με: $15 \leq \text{AHI} < 30$, Σοβαρή μορφή με: $\text{AHI} \geq 30$) (Αυλωνίτου et al., 2010). 2 Το κύριο σύμπτωμα του ΣΑΑΥ είναι το ροχαλητό το οποίο γίνεται αντιληπτό κυρίως από την/τον σύζυγο κατά την διάρκεια του ύπνου. Τα ακόλουθα συμπτώματα ενός πάσχοντα είναι: ανήσυχος και παραγμένος ύπνος, υπνηλία και αίσθημα κόπωσης κατά την διάρκεια της ημέρας, νυκτερινές εφιδρώσεις και διακοπή αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου και αυπνία (Obstructive, Apnea, & Adults, 2003). Υπάρχει σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ του AHI και του του κινδύνου πρόωρου θανάτου, καρδιαγγειακού θανάτου και άλλων συμβάντων όπως εγκεφαλικό επεισόδιο. Άνδρες με $\text{OSA} > 30\%$ είναι 58% πιο πιθανό να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια. Άλλοι δείκτες για την βαρύτητα OSA αποτελούν: η συχνότητα και το βάθος αποκορεσμού οξυγόνου, ή η συχνότητα διέγερσης από τον ύπνο ή συνοδευτική περιοδική κίνηση των ποδιών. (Κασιακόγιας et al., 2013).

Μόνο μια μειονότητα ατόμων με καρδιαγγειακά νοσήματα και OSA θα παραπνοεθεί για υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η απουσία υπνηλίας μπορεί να είναι συνέπεια χρόνιας ενεργοποίησης των κεντρικών αδρενεργικών μηχανισμών. (Κασιακόγιας et al., 2013).

Οι παράγοντες κινδύνου του ΣΑΑΥ ποικίλουν. Ο κυριότερος παράγοντας είναι η παχυσαρκία η οποία οδηγεί στην εναπόθεση λίπους στην περιοχή των ανώτερων

αεροφόρων οδών με αποτέλεσμα την απόφραξη του αεραγωγού. Ακολουθούν άλλοι παράγοντες όπως : η κληρονομικότητα, η ηλικία, το φύλο όπου έρευνες αναφέρουν την αυξημένη συχνότητα στο αντρικό φύλο, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα, η συννοσηρότητα και τέλος η φυλή. (Liu et al., 2014) Κατά την διάρκεια των απνοϊκών επεισοδίων παρατηρούνται μεταβολές της Αρτηριακής Πίεσης. Έρευνες αποδεικνύουν την θετική συσχέτιση του Συνδρόμου Υπνικής άπνοιας και της Αρτηριακής Υπέρτασης, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί η αιτιολογική τους σχέση. Δεν είναι επιβεβαιωμένο το ενδεχόμενο το ΣΑΑΥ να είναι αίτιο της Α.Υ., οι δύο καταστάσεις απλώς να συνυπάρχουν ή το ΣΑΑΥ να δυσχεραίνει την ρύθμιση της Α.Υ. (Κασιακόγιας et al., 2013).

2.2 Το κερκαδικό μοντέλο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με OSA

Μελέτες που περιελάμβαναν 24ωρη περιπατητική παρακολούθηση της BP (24-ABPM) έδειξαν ότι τα υπερτασικά άτομα με μείωση της BP λιγότερα από 10% κατά τη διάρκεια της νύχτας (nondippers) και εκείνοι που παρουσιάζουν αύξηση της BP τη νύχτα (risers) (40) εμφανίζουν μεγαλύτερη βλάβη οργάνων και χειρότερα καρδιαγγειακά συμβάντα σε σχέση με υπερτασικά άτομα που παρουσιάζουν μείωση πάνω από 10% κατά τη διάρκεια της νύχτας (dippers) (24,25).

Οι αρχικές μελέτες ελέγχου περιπτώσεων που χρησιμοποιούν 24-ABPM έδειξαν ότι οι ασθενείς με OSA είχαν υψηλό επιπολασμό ενός δυσμενούς κερκαδικού μοτίβου, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς OSA (26). Μία μελέτη διαπίστωσε ότι το 84% των ασθενών με ήπιο έως σοβαρό OSA είχαν non dipper κερκαδικό μοτίβο (27).

Ομοίως, οι Ancoli-Israel et al. (28) μελέτησαν 140 υπερτασικούς ασθενείς και διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με OSA είχαν υψηλότερη αναλογία dipping, που ορίζεται

ως η αναλογία μεταξύ της μέσης BP κατά τη διάρκεια της νύχτας και της μέσης BP κατά τη διάρκεια της ημέρας, σε σύγκριση με άτομα χωρίς OSA. Τα δεδομένα από ένα δείγμα 328-υποκειμένων του WSCS, με μέσο όρο 7,2 ετών παρακολούθησης, έδειξαν ότι υπήρχε σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ αυξημένων πιθανοτήτων ανάπτυξης συστολικής non-dipping BP και της σοβαρότητα του OSA κατά την έναρξη (29). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι υπάρχει αιτιώδης σύνδεσμος μεταξύ OSA και διαταραγμένου κίρκαδικού προτύπου.(6)(7)

Η παρουσία υψηλής νυκτερινής BP, που ορίζεται ως BP νυκτός που είναι μεγαλύτερη ή ίση με 120 mm Hg (συστολική) και / ή 70 mm Hg (διαστολική), είναι η πιο σημαντική προγνωστική μεταβλητή της BP για καρδιαγγειακά αποτελέσματα (30,31,32) και έχει δείξει ισχυρούς συσχετισμούς με υποκλινικές εγκεφαλικές (33,34) και καρδιακές βλάβες (35). Έτσι, η παρουσία ή η απουσία νυκτερινής υπέρτασης στην ανάλυση ABPM μπορεί να είναι σημαντικότερη από το κίρκαδικό πρότυπο. (36) Σε μια αρχική μελέτη 2877 ατόμων, οι Cuspidi et al. βρήκαν μια θετική σχέση μεταξύ του non-dipper μοτίβο και της υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, μια δεύτερη μελέτη (37) εξέτασε την ύπαρξη καρδιακής βλάβης σε ασθενείς με νυκτερινή υπέρταση, σε σύγκριση με τους dippers και τους non dippers, και δεν εντοπίστηκαν διαφορές. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι, παρά το κίρκαδικό πρότυπο, ο κρισιμότερος παράγοντας για τον προσδιορισμό της βλάβης των οργάνων στόχων είναι η παρουσία ή η απουσία νυκτερινής υπέρτασης. Μέχρι σήμερα, λείπουν δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της υψηλής νυκτερινής BP σε ασθενείς με OSA. Οι μελέτες παρακολούθησης της BP έδωσαν μια βαθύτερη ανάλυση της νυκτερινής BP σε ασθενείς με OSA. Αυτές οι μικρές μελέτες διαπίστωσαν ότι κατά τη διάρκεια συμβάντων άπνοιας σε ασθενείς με σοβαρή OSA, αναπτυσσόταν μια δραματική αύξηση της νυκτερινής BP. Θα μπορούσαν να αναμένονται σημαντικές βλάβες

οργάνων που σχετίζονται με αυτήν την αύξηση της συστολικής BP, αλλά το μέγεθος αυτής της επίδρασης σε υπερτασικούς ασθενείς ακόμα δεν έχει διευκρινιστεί. Επιπλέον, η θεραπεία με CPAP, και η προστατευτική της δράση έναντι αυτών των αυξήσεων της BP, μπορεί να είναι ευεργετική σε αυτό το πλαίσιο.(38,39)

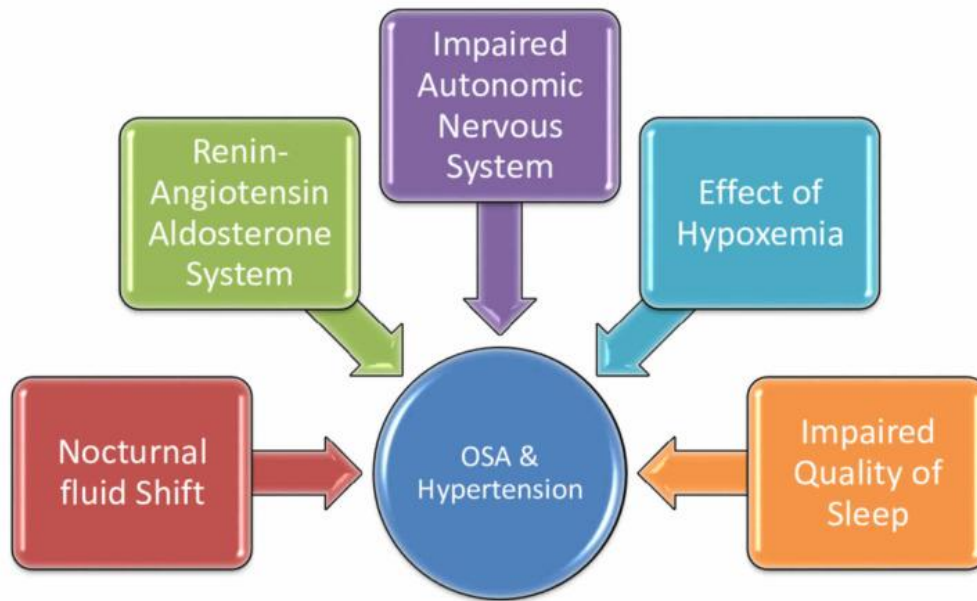
3 Μηχανισμοί που συνδέουν το OSA και την αρτηριακή πίεση

Η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί μια κλινική οντότητα που ταλαντεύεται μεταξύ της συμπαθητικής δραστηριότητας των αγγειοσυσταλτικών μυών (MSNA), της αρτηριακής πίεσης καθώς και των σφύξεων. Η αρτηριακή πίεση στο τέλος κάθε άπνοιας αναφέρεται ότι μπορεί να υπερβαίνει την αρτηριακή πίεση που έχει το άτομο όσο είναι ξύπνιο στη διάρκεια της ημέρας. (8,9)

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και OSA έχει αναγνωριστεί μια θετική συσχέτιση ανάμεσα σε AHI και αρτηριακής πίεσης μετά από προσαρμογές όσον αφορά το BMI, την ηλικία, το φύλο, τον κορεσμό οξυγόνου, και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος των νεφρών που παρατηρείται έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση της ρενίνης, αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση νατρίου και νερού και αυξημένη νεφρική αγγειακή αντίσταση. Επομένως σε συνδυασμό με την αυξημένη δραστηριότητα του MSNA παρατηρείται αύξηση της αρτηριακής πίεσης που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια εμμένουσα αρτηριακή υπέρταση. Επιπλέον, η αλδοστερόνη φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα που συνδέει την αποφρακτική υπνική άπνοια με την διαιτητική πρόσληψη νατρίου, την αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα των νεφρών και την κατακράτηση ύδατος. Αναφέρεται ότι η κατακράτηση νατρίου και ύδατος θα κατανεμηθεί κατά τη διάρκεια της νύχτας από τα πόδια προς το λαιμό με αποτέλεσμα το περιφερυγγικό οίδημα να επιδεινώνει την αποφρακτική υπνική άπνοια, ενώ θεραπεία που περιλαμβάνει ειδικούς ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μαζί με άλλη αντιυπερτασική αγωγή φαίνεται να βελτιώνει την κατάσταση αυτή με εξαίρεση φυσικά την αντιυπερτασική αγωγή που ενοχοποιείται για περιφερικό οίδημα.

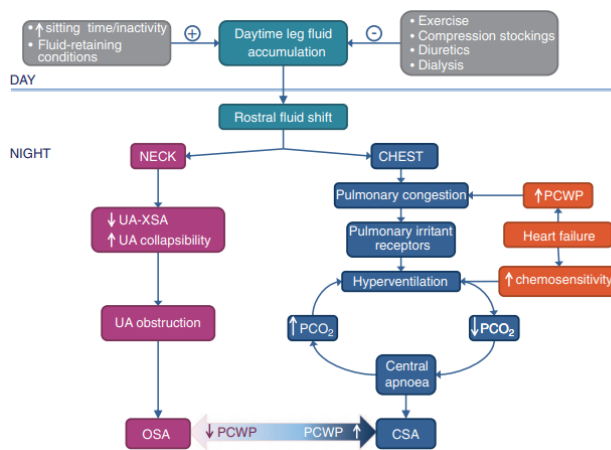
Στην αποφρακτική υπνική άπνοια λόγω της διαλείπουσας υποξίας παρατηρείται : α) η ανάπτυξη οξειδωτικού stress με αποτέλεσμα τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου β) η πυροδότηση φλεγμονωδών διεργασιών που ελέγχονται από τον πυρηνικό παράγοντα kappa-B (NF-κB) και ενεργοποιούνται μέσω του παράγοντα hypoxia-inducible factor, γ) η απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών. Οι χρόνιες αυτές μεταβολές σε συνδυασμό με την πιθανή ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, τη διαταραχή στη διαχείριση του ύδατος αλλά και αγγειακή αναδιαμόρφωση και επίταση της αρτηριακής σκληρίας συνθέτουν το **παθοφυσιολογικό μωσαϊκό της εμφάνισης υπέρτασης στο έδαφος της ΑΥΑ.**

Συμπερασματικά, η παθοφυσιολογία της υπέρτασης στο OSA είναι περίπλοκη και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως **αύξηση του συμπαθητικού τόνου, περιφερειακή αγγειοσυστολή, αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και διαταραχή των αντανεκλαστικών των τασεοϋποδοχέων.** Οι παράγοντες που συνδέουν την παθοφυσιολογία του HTN και του OSA είναι η υποξαιμία, η ανακατανομή των διάμεσων υγρών κατά τη διάρκεια της νύχτας, η αύξηση του συμπαθητικού τόνου με μείωση του παρασυμπαθητικού τόνου, η μειωμένη ποιότητα του ύπνου και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. (Εικόνα 2)



Εικόνα 1 Factors relating hypertension and obstructive sleep apnea (OSA)

3.1 Νυκτερινή διανομή υγρού



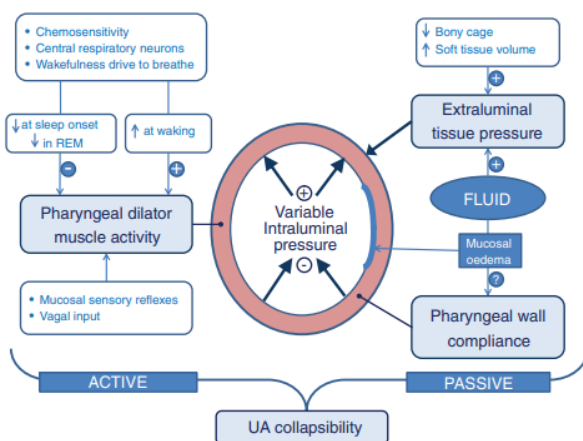
Εικόνα 2

Τη νύχτα, το υγρό από τα κάτω άκρα αναδιανέμεται στον λαιμό, το οποίο προκαλεί περαιτέρω απόφραξη και αύξηση της BP και επεισόδια υποπνοίας ή υποξίας σε ασθενείς με HTN και OSA. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης

ενισχύουν την κατακράτηση υγρών, αυξάνοντας έτσι την απόφραξη των άνω αεραγωγών. Ο επιπολασμός του OSA αυξάνεται σε ασθενείς με καταστάσεις κατακράτησης υγρών, ειδικά στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι η

κατακράτηση υγρών μπορεί να συμβάλει στην παθογένεση του OSA. Σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση, κατά τη διάρκεια της ημέρας το υγρό συσσωρεύεται στους ενδοαγγειακούς και διάμεσους χώρους των ποδιών λόγω της βαρύτητας, και όταν ο ασθενής ξαπλώνει τη νύχτα αναδιανέμεται ριζικά, λόγω της βαρύτητας. Μέρος από αυτά τα υγρά μπορεί να συσσωρευτεί στο λαιμό, αυξάνοντας την πίεση των ιστών και προκαλώντας τη στενότητα του άνω αεραγωγού περαιτέρω, αυξάνοντας έτσι την κατάρρευση του και προδιαθέτει για OSA περισσότερο. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με αυξημένη μετατόπιση του ραχιαίου υγρού, το υγρό μπορεί επιπλέον να συσσωρευτεί στους πνεύμονες, προκαλώντας υπεραερισμό και υποκαπνία, μέσω της άπνοιας, οδηγώντας σε CSA(10). Πολλαπλοί παράγοντες εμπλέκονται στην κατάρρευση των ανώτερων αεραγωγών που περιλαμβάνει ανατομικούς,παθοφυσιολογικούς και νευρωνικούς μηχανισμούς.(11) Ο άνω αεραγωγός αποτελείται τόσο από οστικές δομές όσο και από μαλακά μόρια.Λόγω αναντιστοιχίας των παραπάνω δομών σε ασθενείς με OSA η διατομή του άνω αεραγωγού μειώνεται ενώ παράλληλα αυξάνεται το ποσοστό κατάρρευσης του κατά τη διάρκεια του ύπνου,γεγονός που δικαιολογείται από το ότι ο άνω αεραγωγός δρα ως αντίσταση σύμφωνα με τον Starling.Συγκεκριμένα, σε παθητικές καταστάσεις όπως ο ύπνος, ο αεραγωγός καταρρέει όταν η ενδοαυλική πίεση μειωθεί περισσότερο

από την εξωαυλική πίεση.Η ενδοαυλική πίεση στην οποία θα καταρρεύσει ο άνω αεραγωγός ονομάζεται P_{crit} . Σε ασθενείς με OSA,το P_{crit} είναι συχνά θετικό έτσι η κατάρρευση μπορεί να συμβεί πάνω από την ατμοσφαιρική



Εικόνα 3

πίεση κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ σε φυσιολογικά άτομα το Pcrit είναι αρνητικό.

3.2 Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Η ρενίνη-αγγειοτασίνη-αλδοστερόνη είναι ένα ορμονικό σύστημα που ρυθμίζει την ισορροπία της αρτηριακής πίεσης, των υγρών και των ηλεκτρολυτών στο σώμα. Η ρενίνη που παράγεται από τα νεφρά, μαζί με τα ένζυμα, προκαλεί τη μετατροπή του αγγειοτασινογόνου σε αγγειοτενσίνη I, η οποία μετατρέπεται περαιτέρω σε αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτασίνη II είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό πεπτίδιο που προκαλεί αγγειοσυστολή και αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης του άνω αεραγωγού οδηγούν σε υποξία, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη ενεργοποίηση της ρενίνης. Μια μετα-ανάλυση του 2016 σε 13 μελέτες αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με OSA έχουν υψηλότερα επίπεδα αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης, ειδικά σε περιπτώσεις με συνυπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση. (12)

Τα υπερβολικά επίπεδα αλδοστερόνης προκαλούν οίδημα των ρινοφαρυγγικών ιστών και των άνω αεραγωγών, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε απόφραξη των αεραγωγών και σε περαιτέρω εξέλιξη του OSA. Η θεραπεία με CPAP βρέθηκε να σχετίζεται με τη μείωση της δραστηριότητας του συστήματος νεφρικής ρενίνης-αγγειοτασίνης.(13)

3.3 Μειωμένη ποιότητα ύπνου

Το OSA είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες μειωμένης ποιότητας ύπνου. Ο μειωμένος ύπνος ή η έλλειψη ύπνου είναι επίσης δυνητικός συντελεστής της ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης. Διεξήχθη μια διαχρονική μελέτη και συνήχθη το συμπέρασμα ότι οι χρόνιες αϋπνίες με μικρή διάρκεια ύπνου διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης, αλλά αυτό το αποτέλεσμα εξηγείται σε μεγάλο βαθμό ελέγχοντας την παχυσαρκία, ενώ πολλές άλλες μελέτες έχουν δείξει θετικούς συσχετισμούς μεταξύ στέρησης ύπνου και διάφορων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών παράγοντων κινδύνου: αρτηριακή δυσκαμψία, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, συμπαθητική δραστηριότητα, νυχτερινό μοτίβο αρτηριακής πίεσης non dipping και ευαισθησία στην ινσουλίνη.

3.4 Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος

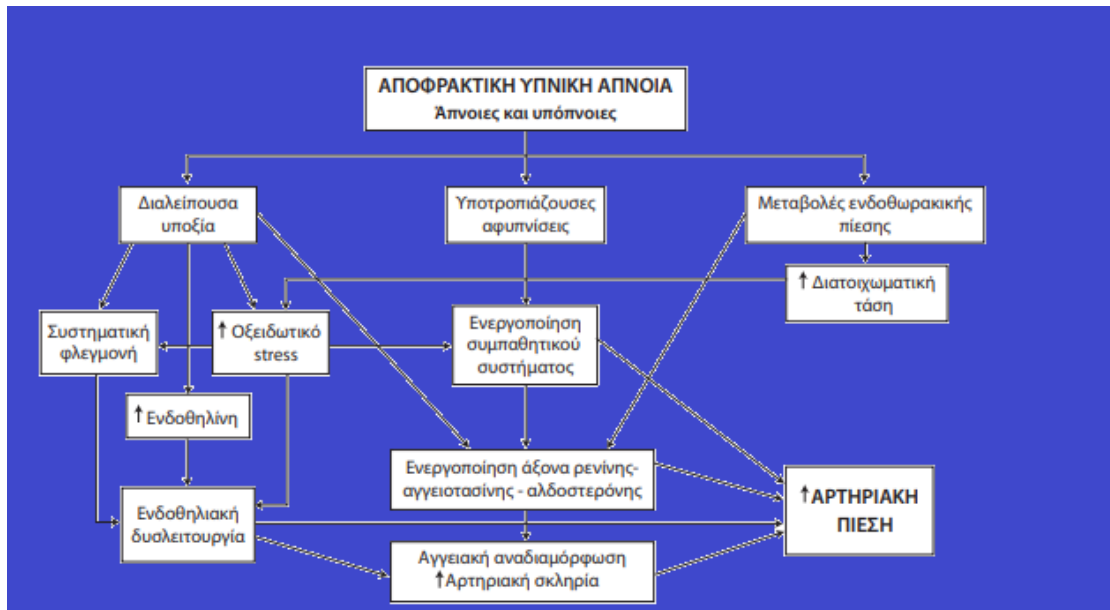
Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενεργοποιείται και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα απενεργοποιείται από αλλαγές που παρατηρούνται στα επίπεδα CO₂ και O₂. Η αύξηση του CO₂ και η μείωση του O₂ προκαλούνται από τα γεγονότα της άπνοιας. Τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμίνης μαζί με τις αλλαγές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα συνεχίζονται κατά τη διάρκεια της ημέρας και μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης. Κατά τη διάρκεια του μεταπνοϊκού υπεραερισμού, η αύξηση της BP μπορεί να φτάσει τα 240/30 mmHg. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία σχετίζεται με τα συμβάντα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, μπορεί να καταπολεμηθεί με την συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αγγείων.(14)(15)

3.5 Επίδραση της κυτοκίνης μέσω της υποξαιμίας στην OSA

Έχει παρατηρηθεί ότι το OSA συσχετίζεται με αυξημένο φορτίο συστηματικής φλεγμονής και υψηλότερες συγκεντρώσεις υψηλής ευαίσθητης C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP), ιντερλευκίνης (IL) -1, IL-8, IL-6, παράγοντα νέκρωσης όγκων-άλφα (TNF-α), Rantes και sICAM. Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται ως αποτέλεσμα του OSA δρα σαν τραυματισμός ισχαιμικής επαναγγείωσης, οδηγώντας στην απελευθέρωση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου. Η αντίστοιχη επίδραση της παχυσαρκίας, της άπνοιας του ύπνου και των οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων στο προφίλ των φλεγμονωδών κυτοκινών δεν έχει αξιολογηθεί εκτενώς. Αυτή η συνολική αύξηση του οξειδωτικού στρες οδηγεί σε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Έχει προταθεί από μελέτες σε μοντέλο ποντικών ότι η ατορβαστατίνη, η οποία είναι γνωστό ότι μειώνει τη φλεγμονή, απέτρεψε διάφορες ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές διαδικασίες που σχετίζονται με την διαλείπουσα υποξία.(16)(17)

3.6 Επίδραση της ηλικίας στην παθοφυσιολογία του OSA

Έχουν αναφερθεί αρκετές μελέτες ότι οι επιδράσεις του OSA στις καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η κολπική μαρμαρυγή και η HTN είναι πιο εμφανείς σε νεότερους από ότι σε ηλικιωμένα άτομα. Αυτή η υπόθεση ότι το OSA επηρεάζει τους νεότερους έναντι των ηλικιωμένων ασθενών αξιολογήθηκε διαφορετικά σε μια μελέτη αλλαγών στον δείκτη νεφρικής αγγειακής αντίστασης αλλά δεν βρέθηκαν ισχυρές διαφορές μεταξύ των ηλικιακών κατηγοριών.



Εικόνα 4 Οι κεντρικοί άξονες των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέουν την αποφρακτική υπνική άπνοια και την υπέρταση

Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με OSA έχουν υψηλό επιπολασμό της παχυσαρκίας.(18) Ως εκ τούτου, η παχυσαρκία μπορεί να είναι η σχέση που εξηγεί την υψηλή συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης σε ασθενείς με OSA. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μιας μεγάλης, προοπτικής, διαχρονικής μελέτης, του Wisconsin Sleep Cohort Μελέτη (WSCS), υποδεικνύει ότι η μέτρια έως σοβαρή OSA (δείκτης άπνοιας-υποπνοίας [AHI]> 15 h-1) είναι ανεξάρτητη αιτία υπέρτασης. Μοντέλα που μελετήθηκαν με αυτόν τον βαθμό σοβαρότητας του OSA έδειξε αύξηση 3,2 φορές στις πιθανότητες εμφάνισης υπέρτασης, σε σύγκριση με άτομα χωρίς OSA.

Τα αποτελέσματα του WSCS επηρέασαν τις αμερικανικές οδηγίες για τη διαχείριση της υπέρτασης (JNC VII) και το OSA αναγνωρίστηκε ως το πρώτο αίτιο εμφάνισης δευτεπαθούς αιτία υπέρτασης. Ομοίως, οι Marin et al. διεξήγαγε μια μελέτη παρατήρησης που περιελάμβανε 1889 άτομα χωρίς υπέρταση τα οποία εισήχθησαν σε κλινική ύπνου και παρακολούθηθηκαν για μέσο όρο 10,1 έτη. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης σε άτομα με OSA χωρίς

θεραπεία, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η ηλικία, η υπνηλία και η σεξουαλική δραστηριότητα θα μπορούσαν να επηρεάσουν και να διαμορφώσουν αυτήν την ανεξάρτητη σχέση. Οι Bixler et al. εξέτασαν 741 άνδρες και 1000 γυναίκες ηλικίας 20 έως 100 ετών και διαπίστωσε ότι η δύναμη της συσχέτισης μεταξύ OSA και υπέρτασης μπορεί να εξασθενήσει με την ηλικία. Haas et al επιβεβαίωσε αυτά τα αποτελέσματα και καθιέρωσε ένα όριο ηλικίας 60 ετών. Πάνω από αυτήν την ηλικία, η ισχύς αυτού του συνδυασμού μειώνεται.

Αντίθετα, τα αποτελέσματα μιας 5ετούς παρακολούθησης συμμετεχόντων στη μελέτη Sleep Heart Health (SHHS) , μετά την προσαρμογή του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), δεν επιβεβαίωσαν την ανεξάρτητη σχέση μεταξύ OSA και υπέρτασης που βρέθηκε στην ομάδα του Ουισκόνσιν. Μία από τις πιο αποδεκτές εξηγήσεις για αυτές τις διαφορές είναι η απόκλιση μεταξύ των χαρακτηριστικών των δύο ομάδων, ιδίως όσον αφορά την ηλικία. Τα άτομα από το SHHS ήταν σημαντικά μεγαλύτερα ηλικιακά από αυτά από το WSCS (60 έναντι 47 ετών). Δεδομένα που αναφέρθηκαν από τους Karur et al. έδειξε ότι η αύξηση της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, η οποία μετρήθηκε με το Epworth Sleepiness Scale (ESS), συσχετίστηκε θετικά με μια ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ του OSA και του κινδύνου υπέρτασης. Επιπλέον, η επίδραση της θεραπείας συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP) στην επίπτωση της υπέρτασης έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που δεν κοιμούνται. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) που περιελάμβανε 725 άτομα με διάμεση παρακολούθηση 4 ετών, το ισπανικό δίκτυο ύπνου και αναπνοής διαπίστωσε ότι η CPAP δεν μείωσε τα περιστατικά υπέρτασης ή καρδιαγγειακών επεισοδίων σε άτομα με διαταραχή του ύπνου(non sleepy subjects). Αυτά τα δεδομένα το προτείνουν και πάλι ότι η παρουσία ή απουσία υπνηλίας μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης. Τέλος, σε μια μελέτη περίπτωσης βάσει πληθυσμού, ο Hedner et al.

διαπίστωσε ότι η σχέση μπορεί να είναι πιο εμφανής στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Μια άλλη μελέτη ανέφερε υψηλότερα επίπεδα ρενίνης στους άνδρες από τις γυναίκες και υψηλότερα επίπεδα στους Καυκάσιους από ότι στους μαύρους.(12)

Σε μια μετανάλυση που περιέλαβε 13 μελέτες, από τις οποίες 10 ανέφεραν αποτελέσματα για τη ρενίνη (n = 470 περιπτώσεις και μάρτυρες), 7 για την αγγειοτενσίνη II (AngII, n = 384) και 9 για την αλδοστερόνη (n = 439). Τα επίπεδα AngII ήταν σημαντικά υψηλότερα στο OSA από ό, τι στους μάρτυρες [μέσες διαφορές = 3,39 ng / L, 95% CI: 2,00-4,79, P <0,00001], ενώ τα επίπεδα αλδοστερόνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στο OSA με υπέρταση από το OSA αλλά όχι με υπέρταση (μέση διαφορές = 1,32 ng / dL, 95% CI: 0,58-2,07, P = 0,0005). Η μετα-ανάλυση όλων των μελετών δεν πρότεινε σημαντικές διαφορές στην αλδοστερόνη μεταξύ OSA και μαρτύρων, αλλά προέκυψε σημαντική συγκέντρωση μέσης διαφοράς 1,35 ng / mL (95% CI: 0,88-1,82, P <0,00001) μετά την εξαίρεση μιας μελέτης μικρού δείγματος. Δεν εντοπίστηκε σημαντικός κίνδυνος προκατάληψης δημοσίευσης μεταξύ όλων των περιλαμβανόμενων μελετών.

Ο τρόπος με τον οποίο το OSA συμβάλλει στην υπέρταση είναι ασαφής, με διάφορους νευρορμονικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν όπως προαναφέρθηκε και τη διαλείπουσα υποξία, την υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), την αλληλεπίδραση αλδοστερόνης-νατρίου καθώς και την κατακράτηση νατρίου, το οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Η ενεργοποίηση RAAS είναι ένα καθιερωμένο μονοπάτι που συμβάλλει στην υπέρταση. Στο RAAS, η ρενίνη μετατρέπει την αγγειοτενσίνη σε αγγειοτενσίνη I (AngI), η οποία μετατρέπεται σε AngII από το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ACE).

Το AngII συνδέεται με τον υποδοχέα AngII τύπου 1 (AT1), προκαλώντας αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Τα αυξημένα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης στα εγγύς σωληνάρια οδηγούν άμεσα σε υπέρταση και η αναστολή των ACE, AngII ή AT1 μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, ένας εξαρτώμενος από την αλδοστερόνη μεταγραφικός παράγοντας, ως αποτέλεσμα του οξειδωτικού στρες ή της συμπαθητικής επανενεργοποίησης έχει συνδεθεί με ανθεκτική υπέρταση. Έτσι, ο αποκλεισμός του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση.

Από όσα γνωρίζουμε μέχρι τώρα, αυτή είναι η πρώτη μετα-ανάλυση που αξιολογεί στοιχεία για συσχέτιση μεταξύ των OSA και RAAS. Τα αποτελέσματά υποδηλώνουν ότι το OSA σχετίζεται με την ενεργοποίηση RAAS, η οποία μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση της καθιερωμένης σχέσης μεταξύ OSA και υπέρτασης, ιδιαίτερα της ανθεκτικής υπέρτασης. Οι ασθενείς με OSA έχουν υψηλότερα επίπεδα AngII στον ορό από τους μάρτυρες χωρίς OSA και οι υπέρτασικοί ασθενείς με OSA έχουν υψηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης από τους μάρτυρες. Αντιθέτως, τα επίπεδα ρενίνης είναι παρόμοια μεταξύ των ασθενών με OSA και των μαρτύρων.

Δεδομένου ότι οι περισσότερες μελέτες στην αναθεώρησή αυτή δεν στρωματοποίησαν τους ασθενείς με τη σοβαρότητα του OSA, δεν μπορούσε να εξεταστεί εάν οι εμφανείς επιδράσεις του OSA στην ενεργοποίηση του RAAS ποικίλλουν ανάλογα με τη σοβαρότητα. Μία μελέτη ανέφερε ότι το AHI συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα ρενίνης αλλά θετικά με τα επίπεδα αλδοστερόνης. [46] Το AHI > 30 συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης, τόσο πριν όσο και μετά το αλατούχο φορτίο, από το AHI 5–15.

Από την άλλη πλευρά, δύο μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 422 και 114 ασθενείς με υπέρταση δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της ρενίνης ή της αλδοστερόνης στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με μέτρια / σοβαρή OSA ή όχι / ήπια OSA με βάση την πολυσωμογραφία ή μεταξύ ασθενών με υψηλό ή χαμηλό κίνδυνο. Το OSA βασίστηκε στο ερωτηματολόγιο του Βερολίνου. [12], [47] Καμία από αυτές τις μελέτες δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα μετα-ανάλυση, επειδή οι ομάδες ελέγχου περιείχαν άτομα με ήπιο OSA. Απαιτείται μελλοντική εργασία για να εξεταστεί εάν η έκταση της ενεργοποίησης RAAS εξαρτάται από τη σοβαρότητα του OSA. Αυτή η ερώτηση είναι σημαντική για την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μονοπατιών που συνδέουν την ενεργοποίηση OSA και RAAS.

Έχουν προταθεί αρκετά μονοπάτια, ένα από τα οποία περιλαμβάνει την υποξία. Η επαναλαμβανόμενη κατάρρευση του άνω αεραγωγού στο OSA προκαλεί διαλείπουσα υποξία, η οποία αυξάνει τα επίπεδα πλάσματος τόσο της ρενίνης όσο και της αλδοστερόνης σε ζωικά μοντέλα. [51], [52] Αντίθετα, η συνεχής θετική θεραπεία πίεσης των αεραγωγών για τη θεραπεία του OSA ρυθμίζει τα συστατικά RAAS και μειώνει την αρτηριακή πίεση. Η διαλείπουσα υποξία αυξάνει επίσης την έκφραση AT1 και τη διέγερση AngII του υποδοχέα στο καρωτιδικό σώμα σε αρουραίους. [51], [52] Αντίθετα, η συνεχής θετική θεραπεία πίεσης των αεραγωγών για τη θεραπεία του OSA ρυθμίζει προς τα κάτω τα συστατικά RAAS και μειώνει την αρτηριακή πίεση. [53] - [56] Αυτά τα ευρήματα, μαζί με τη μετα-ανάλυσή αυτή που δείχνουν υψηλότερα επίπεδα AngII σε ασθενείς με OSA από ό, τι στους μάρτυρες και υψηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης ειδικά σε ασθενείς με υπέρταση, υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση RAAS παίζει ρόλο στην OSA και στην υπέρταση που σχετίζεται με OSA.

Ενώ η βιβλιογραφία σχετικά με το OSA και το RAAS περιορίζεται από μικρά δείγματα και την έλλειψη αναλύσεων υποομάδων για την αξιολόγηση των επιπτώσεων

διαφόρων πιθανών συγχυτών, τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι το OSA σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα AngII και αλδοστερόνης, ειδικά σε υπερτασικούς ασθενείς. Αυτό υποστηρίζει την ιδέα ότι το OSA μπορεί να συμβάλει στην υπέρταση, τουλάχιστον εν μέρει, διεγείροντας το RAAS.

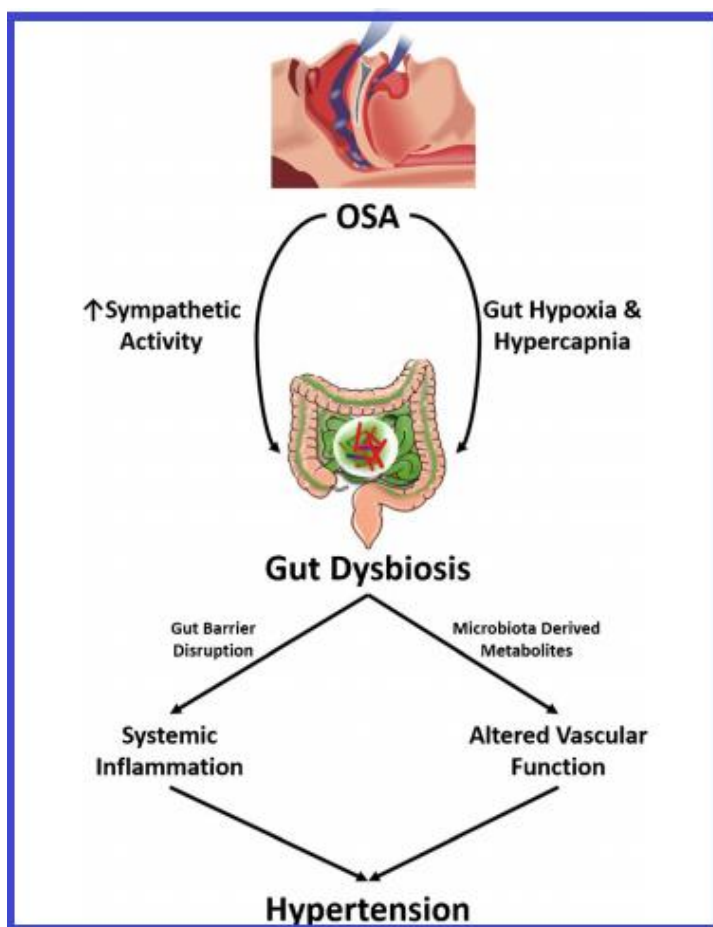
3.7 Ο ρόλος του εντερικού μικροβιόματος στην αρτηριακή υπέρταση που προάγεται από την OSA.

Σε μια κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη βόρεια Κίνα συγκρίθηκαν τα μικρόβια των 41 υγιών μαρτύρων (SBP \leq 125 mmHg ή DBP \leq 80 mmHg), 56 προ-υπερτασικά (SBP 125–139 mmHg ή DBP 80-89 mmHg) και 99 υπερτασικά ασθενείς (SBP \geq 140 mmHg ή DBP \geq 90 mmHg). (19) Ο μικροβιακός πλούτος και η ποικιλομορφία ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στους προ- και υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Η ανάλυση σε γενικό επίπεδο αποκάλυψε έναν αριθμό εντυπωσιακών διαφορών, συμπεριλαμβανομένης της μεγαλύτερης αφθονίας των *Prevotella* και *Klebsiella* σε προ- και υπερτασικούς ασθενείς. Αυτά τα γένη είναι και τα δύο βακτήρια που παράγουν LPS που έχουν προηγουμένως αποδειχθεί ότι ευδοκιμούν σε προφλεγμονώδεις καταστάσεις. (20)

Επιπλέον, μια σειρά γενεών μικροβίων που παράγουν SCFA αποδείχθηκε ότι είχαν χαμηλότερη αφθονία σε προ- και υπερτασικούς ασθενείς, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων *Blautia*, *Roseburia* και *Coprococcus*.

Σε μια σύγκριση του μεταγονιδιόματος των μικροβίων, μεταξύ των μαρτύρων και των ασθενών, έδειξε ότι το υπερτασικό μικροβιομα χρησιμοποιήθηκε σε γονίδια απαραίτητα για τη σύνθεση και μεταφορά αμινοξέων, καθώς και στη χρήση λιπαρών

οξέων. Το υπερτασικό μικροβίωμα αποδείχθηκε ότι είναι εμπλουτισμένο σε γονίδια απαραίτητα για τη βιοσύνθεση και την εξαγωγή του LPS, υποδηλώνοντας τον πιθανό ρόλο για το υπερτασικό μικροβίωμα στη φλεγμονή χαμηλού βαθμού. Το μεταβολικό προφίλ του πλάσματος φάνηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των στοιχείων ελέγχου και των ασθενών. Απροσδόκητα, η βακτηριακή ποικιλομορφία και η σύνθεση, καθώς και οι προβλεπόμενες μεταβολικές λειτουργίες μικροβίων, αλλά και οι μεταβολίτες του πλάσματος δεν μπορούσαν να διακριθούν μεταξύ των προ- και υπερτασικούς ασθενών. Όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να οδηγήσουν στο συμπέρασμα ότι η δυσβίωση προάγει την υπέρταση παρά αποτελεί συνέπεια της.



Εικόνα 5 Πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν OSA, τη δυσβίωση του εντέρου και της υπέρτασης (20)

Πλέον όλο και περισσότερες ενδείξεις προκύπτουν από μικρές βέβαια μελέτες που αποδεικνύουν ότι το μικροβίωμα του εντέρου παίζει ρόλο στην αρτηριακή πίεση. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι για την υπέρταση που προκαλείται από OSA, η δυσβίωση του εντέρου αποτελεί αιτιώδη ρόλο στην υπέρταση που προκαλείται από OSA. Χαρακτηριστικά τα μέχρι τώρα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η OSA προκαλώντας διαλείπουσες περιόδους υποξίας και υπερκαπνίας, αλλά και μέσω των μεταβολικών προϊόντων του μικροβιώματος και της διαταραχής της δομής του εντέρου διαταράσσουν τον εντεροαιματικό φραγμό και δημιουργούν μια προφλεγμονώδη κατάσταση Η συστηματική φλεγμονή λοιπόν και μεταβλητό αγγειακό περιβάλλον του εντέρου, μπορεί να συμβάλει στην υπέρταση που προκαλείται από OSA . (Εικόνα 2)

Οι μελέτες όμως που εξετάζουν το μικροβίωμα των υπερτασικών ασθενών με OSA βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη. Επιπρόσθετα, χρειάζεται ακόμα πολλή δουλειά ώστε να κατανοηθεί ακριβώς το τρόπο που η OSA συμβάλλει στη δυσβίωση του εντέρου αλλά και τους υποκείμενους μηχανισμούς με τους οποίους συνδέεται η δυσβίωση του εντέρου με την ανάπτυξη της υπέρτασης σε ασθενείς με OSA. Αν τα παραπάνω μπορούσαν κάποια στιγμή να κατανοηθούν το μικροβίωμα τότε θα μπορούσε να αποτελεί έναν ελκυστικό θεραπευτικό στόχο που με τη χρήση προβιοτικών, θα αποτελούσε μια νέα προσέγγιση στη θεραπεία της υπέρτασης που προκαλείται από OSA.

4 OSA ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Σύμφωνα με τα επιστημονικά δεδομένα της AHA για το RH(21), με βάση τα δημογραφικά δεδομένα και τα αποτελέσματα των μελετών Framingham και ALLHAT, οι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες της έλλειψης ελέγχου της BP ήταν η γήρανση, η υψηλότερη βασική BP, η παχυσαρκία, η υπερβολική πρόσληψη αλατιού διατροφής και η χρόνια Νεφρική Νόσος. Η γήρανση και η διεπαφή της με ενεργοποίηση SNS είναι καλά τεκμηριωμένα. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η συμπαθητική νευρική δραστηριότητα ολόκληρου του σώματος αυξάνεται με τη γήρανση (22)(23)(24) και οι δείκτες συμπαθητικής δραστηριότητας, ειδικά η δραστηριότητα των συμπαθητικών νευρικών μυών (MSNA), συνδέονται περισσότερο με την BP με μεγαλύτερη ηλικία .(25)

Πέρα από τη γήρανση, η παχυσαρκία, η περίσσεια αλδοστερόνης και η αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) καλύπτουν μια μεγάλη περιοχή του μωσαϊκού των χαρακτηριστικών των ανθεκτικών υπερτασικών.(26) Σε ομάδες ασθενών με RH, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν πάνω από 32 kg / m² και ο επιπολασμός του υπεραλδοστερονισμού ήταν περίπου 20%, ενώ τα ανθεκτικά υπερτασικά είχαν πολύ υψηλό επιπολασμό γνωστού και ύποπτου OSA (26–28). Επιπλέον, μεταξύ των ατόμων με RH, ο υπεραλδοστερονισμός ήταν πιο πιθανό να υπάρχει σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο OSA από ό, τι σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο για OSA. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το OSA, η περίσσεια αλδοστερόνης και η παχυσαρκία δεν είναι μόνο κοινές συννοσηρότητες σε ανθεκτικά υπερτασικά αλλά ότι αλληλεπιδρούν επίσης σε αυτό το περιβάλλον. Αν και οι μηχανισμοί που συνδέουν αυτές τις συνθήκες στην RH δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι, η ενεργοποίηση του SNS μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει. Μέτρια έως σοβαρή OSA μπορεί να

ανιχνευθεί στα 2/3 των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση στα φάρμακα. Μελέτες αναφέρουν ότι 70% ασθενών με ανθεκτική υπέρταση παρουσιάζουν AHI 30 επεισόδια ανά ώρα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η ανθεκτική υπέρταση στην φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με OSA αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο που εξαρτάται από τον αυξημένο συμπαθητικό τόνο και τον ενδαγγειακό όγκο. Επιπλέον αναγνωρίζεται μια θετική συσχέτιση στην αλδοστερόνη πλάσματος και AHI σε άτομα με ανθεκτική υπέρταση, συγκριτικά με νορμοτασικά άτομα ή άτομα με ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση φαρμακευτικά. (5) Άλλοι παράγοντες που ενοχοποιούνται στην ανθεκτική υπέρταση είναι ο αυξημένος συμπαθητικός τόνος, η διαλείπουσα υποξία, η αύξηση της ενδοθελίνης και της υποξίας που προκαλεί αγγειοσύσπαση καθώς και η παχυσαρκία. (29)(29)

4.1 ΥΠΕΡΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ

Η αλδοστερόνη (Aldosterone) είναι ένα αλατοκορτικοειδές που εκκρίνεται από τον φλοιό των επινεφριδίων και συγκεκριμένα από τη σπειροειδή ζώνη. Η έκκρισή της ελέγχεται κυρίως από το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η μείωση του εξωκυτταρικού όγκου έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται η νεφρική αιμάτωση και επομένως διεγείρεται η παραγωγή και η έκκριση της ρενίνης από τους νεφρούς. Η ρενίνη με την σειρά της δρα στο αγγειοτασινόγόνο που παράγεται στο ήπαρ, για να σχηματιστεί η αγγειοτενσίνη I η οποία, μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτενσίνη II που αποτελεί ένα ισχυρό υπερτασικό παράγοντα που ασκεί άμεση επίδραση στο λείο μυ των αρτηριδίων, διεγείρει την σπειροειδή ζώνη του επινεφριδιακού φλοιού για την

αύξηση της παραγωγής αλδοστερόνης. Συμπερασματικά, η αλδοστερόνη βοηθά στη ρύθμιση της κυκλοφορίας των όγκων του αίματος και της συγκέντρωσης καλίου μέσω ενός βρόχου ανατροφοδότησης εντός του επινεφριδιακού φλοιού. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν υψηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης σε σχέση με τα αντίστοιχα άτομα που δεν έχουν νόσο. Έχει προταθεί ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων αλδοστερόνης που προδιαθέτουν τα παχύσαρκα άτομα σε ανθεκτική υπέρταση.(27)(30)

Σε μια μελέτη παρατήρησης ατόμων με ανθεκτική υπέρταση, τα άτομα αξιολογήθηκαν για πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό χρησιμοποιώντας δραστικότητα ρενίνης πλάσματος $<1,0 \text{ ng / mL / hr}$ και 24 ώρη απέκκριση αλδοστερόνης στα ούρα $> 12 \text{ micro g}$ κατά τη διάρκεια της υψηλής έκκρισης νατρίου στα ούρα ($> 200 \text{ mEq / 24 ώρες}$) και τον κίνδυνο άπνοιας ύπνου χρησιμοποιώντας το Ερωτηματολόγιο του Βερολίνου. Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για OSA είχαν σχεδόν δύο φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό (36% έναντι 19%,) με χαμηλή δραστικότητα ρενίνης πλάσματος ($1,2 \pm 1,8 \text{ ng / mL / hr}$ έναντι $1,9 \pm 4,1 \text{ ng / mL / hr}$) και σημαντικά μεγαλύτερη έκκριση αλδοστερόνης ούρων 24 ώρου σε σύγκριση με άτομα με χαμηλό κίνδυνο OSA, γεγονός που υποδηλώνει συσχέτιση μεταξύ πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού και OSA.(31) Σε μια άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας, παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση αλδοστερόνης στο πλάσμα και OSA σε ασθενείς με ανθεκτικό HTN αλλά όχι σε άτομα ελέγχου, υποδηλώνοντας ότι η περίσσεια αλδοστερόνης μπορεί να συμβάλει στη σοβαρότητα του OSA [28]. Αυτή η ομάδα ερευνητών έδειξε στη συνέχεια ότι ο επιπολασμός OSA ήταν σημαντικά υψηλότερος σε άτομα με υπεραλδοστερονισμό σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα αλδοστερόνης (84% έναντι 77%).(27)

Δεδομένα από αυτές τις μελέτες δείχνουν ότι ο υπεραλδοστερονισμός μπορεί να είναι βασικός παράγοντας για τη σύνδεση του ανθεκτικής υπέρτασης με την OSA.

Από άλλες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η περίσσεια αλδοστερόνης επιδεινώνει την κλινική εικόνα της OSA και επομένως ο κίνδυνος εμφάνισης OSA είναι αυξημένος σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση λόγω του υποκείμενου υπεραλδοστερονισμού που είναι συχνός σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, τα τρέχοντα αποτελέσματα δεν αποκλείουν την αντίθετη πιθανότητα ότι το OSA ανευ αγωγής διεγείρει την απελευθέρωση αλδοστερόνης. Με βάση τα παραπάνω αλλά και τα συμπεράσματα από άλλες μελέτες (Logan et al³) υποστηρίζεται ισχυρά ο έλεγχος όλων των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση για OSA. Τα τρέχοντα αποτελέσματα δείχνουν περαιτέρω ότι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και OSA έχουν αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης και αυξημένη πιθανότητα να πάσχουν από PA. Εάν η θεραπεία του OSA θα μειώσει τα επίπεδα αλδοστερόνης ή κατά πόσο η χρήση ανταγωνιστών έναντι του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών θα μειώσει τη σοβαρότητα του OSA σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση πρέπει να διερευνηθεί.⁽³²⁾

Δεδομένου ότι τόσο η ενεργοποίηση OSA όσο και η RAAS συμβαίνουν συχνά σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει εάν το OSA επηρεάζει το RAAS και συνεπώς συμβάλλει στην υπέρταση. Ορισμένες μελέτες έχουν συσχετίσει το OSA με περίσσεια αλδοστερόνης. Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο OSA είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό και ο κίνδυνος OSA είναι υψηλότερος σε ασθενείς με υπεραλδοστερονισμό και χαμηλότερη δραστηριότητα ρενίνης από ό, τι σε εκείνους χωρίς υπεραλδοστερονισμό. Η περίσσεια αλδοστερόνης οδηγεί σε οίδημα ρινοφαρυγγικών ιστών, συμπεριλαμβανομένων των ιστών στον άνω αεραγωγό. Αυτό οδηγεί, με τη σειρά του, σε απόφραξη των αεραγωγών και επιδεινώνει την άπνοια ύπνου. Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα των

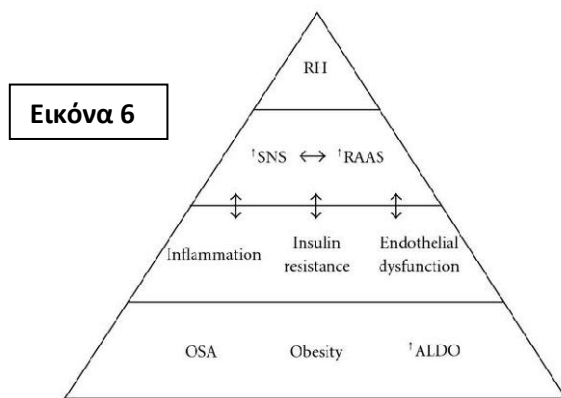
αλατοκορτικοειδών, σπειρονολακτόνη, που χρησιμοποιείται συχνά ως πρόσθετη αντιυπερτασική θεραπεία, μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα του OSA κατά σχεδόν 50 % σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. (12)

Λείπει μια πιο συστηματική διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της δραστηριότητας OSA και RAAS καθώς οι περισσότερες μελέτες προσδιορίζουν τα επίπεδα στο πλάσμα μόνο ενός ή δύο συστατικών RAAS και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι μερικές φορές αντικρουόμενα, έτσι ώστε να επιτευχθεί περισσότερη κατανόηση των πιθανών επιπτώσεων του OSA στο RAAS.

Τα αποτελέσματά από μια μετανάλυση είναι συνεπή με εκείνα μιας κλινικής μελέτης που περιελάμβανε 71 άτομα, στα οποία τα επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα, αλλά όχι τα επίπεδα ρενίνης, συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα του OSA (ορίζεται ως $AHI \geq 5$) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. [45] Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε υψηλότερο επιπολασμό OSA σε ασθενείς με υπεραλδοστερονισμό (18%) από ό, τι στους μάρτυρες (8,8%) στην πραγματικότητα, ο κίνδυνος OSA ήταν 1,8 φορές υψηλότερος σε ασθενείς με υπεραλδοστερονισμό μετά από προσαρμογή για παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με OSA και υπέρταση, όπως φύλο, ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, εθνικότητα, σακχαρώδης διαβήτης και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτά τα προηγούμενα αποτελέσματα και η παρούσα μελέτη δείχνουν ότι η αλδοστερόνη μπορεί να συμβάλει τόσο στην OSA όσο και στην ανθεκτική υπέρταση. (12)(33)

4.2 ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η ανάπτυξη νέων και εξελιγμένων τεχνικών για την άμεση και έμμεση αξιολόγηση της αδρενεργικής δραστηριότητας έχει αλλάξει την αντίληψή μας για το ρόλο του SNS στη ρύθμιση της BP, από έναν βραχυπρόθεσμο ρυθμιστή σε **έναν ακρογωνιαίο λίθο της παθογένεσης και της παθοφυσιολογίας του HTN**. Σήμερα, η καθιερωμένη θεωρία είναι ότι η υπερδραστηριότητα του SNS συμβάλλει στην έναρξη, συντήρηση και εξέλιξη του HTN. Επιπλέον, η δραστηριότητα SNS αυξάνεται προοδευτικά και παράλληλα με τα στάδια HTN.(26) Αυτό σημαίνει ότι όσο πιο



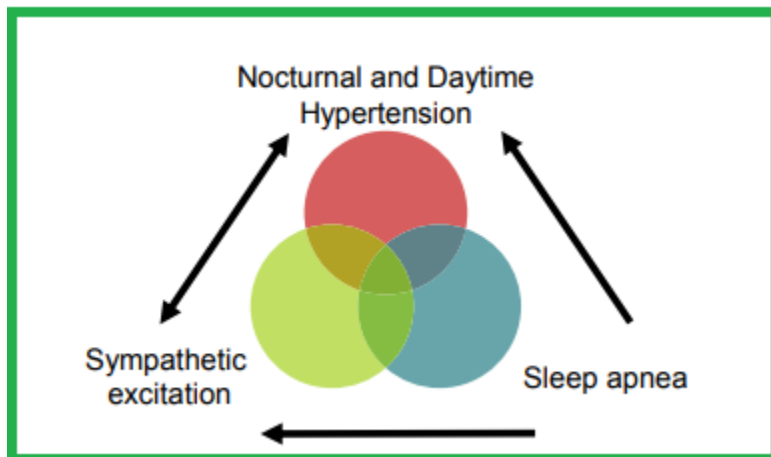
προχωρημένο είναι το στάδιο του HTN, τόσο μεγαλύτερη είναι η αδρενεργική δραστηριότητα. Το εάν αυτή η συσχέτιση θα μπορούσε να επεκταθεί στην RH παραμένει ασαφής δεδομένου ότι η δραστηριότητα SNS σε ανθεκτικά

υπερτασικά έχει αξιολογηθεί σε υποομάδες πληθυσμών μελετών παρέμβασης χωρίς σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.(26) Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την αδρενεργική υπερκινητικότητα με πολλαπλά πρότυπα HTNH, όπου η συμπαθητική δραστηριότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε ασθενείς με άπνοια ύπνου ακόμη και όταν είναι ξύπνιοι. Τόσο το συμπαθητικό νευρικό σύστημα όσο και η αρτηριακή πίεση επηρεάζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου σε επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας που εμφανίζονται καθ'όλη τη διάρκεια του ύπνου.Ανεξάρτητα από το στάδιο ύπνου και την υψηλότερη αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια του ύπνου, υπάρχει αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με άπνοια ύπνου, παρόλο που αυτοί οι ασθενείς έχουν ήδη πολύ υψηλά επίπεδα συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας όταν είναι ξύπνιοι.(34)Τα επεισόδια άπνοιας έχουν ως αποτέλεσμα προοδευτικές

αυξήσεις στη δραστηριότητα των συμπαθητικών νεύρων, οι οποίες σημειώνονται περισσότερο προς το τέλος της άπνοιας. Με τη διακοπή της άπνοιας και την επανάληψη της αναπνοής, υπάρχει ένας απότομος τερματισμός της συμπαθητικής δραστηριότητας και αυξάνεται η αρτηριακή πίεση αίματος. Σε αντίθεση με έναν φυσιολογικό ύπνο, που η αρτηριακή πίεση και η δραστηριότητα των συμπαθητικών νεύρων μειώνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια του ύπνου non-REM αντίστοιχα τόσο η συμπαθητική δραστηριότητα όσο και η αρτηριακή πίεση φτάνουν σε πολύ υψηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με άπνοια ύπνου. Χαρακτηριστικά, σε μια μελέτη παρατηρήθηκαν 10 άτομα με αποφρακτική άπνοια ύπνου κατά τη διάρκεια του ύπνου τους αλλά και όταν βρίσκονταν σε εγρήγορση. Διαπιστώθηκε ότι η συμπαθητική δραστηριότητα κατά την αφύπνιση ήταν αυξημένη σε ασθενείς με OSA συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (59 ± 14 bursts/min or 76 ± 5 bursts/100 heart beats συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου 34 ± 3 bursts/min or 50 ± 4 bursts/100 heart beats; $P < 0.001$). Παρόμοια αύξηση διαπιστώθηκε και κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπνικής άπνοιας διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με OSA με διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση και τη συμπαθητική δραστηριότητα ταυτόχρονα με τις άπνοιες. Καθώς η άπνοια συνεχιζόταν η αρτηριακή πίεση αυξήθηκε σταδιακά, σε συνδυασμό με την αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Με τον τερματισμό της άπνοιας, η συμπαθητική υπερδραστηριότητα σταμάτησε απότομα και η αρτηριακή πίεση αυξήθηκε, φτάνοντας επίπεδα έως και 240/130 mmHg σε ορισμένους ασθενείς. Τερματισμός της άπνοιας συνοδεύτηκε επίσης από παροδικές αυξήσεις του μυϊκού τόνου καθώς και από στοιχεία σύντομης διέγερσης στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Λόγω των ήδη υψηλών επιπέδων συμπαθητικής δραστηριότητας κατά την εγρήγορση, υπολογίστηκε ότι η συμπαθητική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου αυξήθηκε σε $125 \pm 9\%$ των

επιπέδων που μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης ($P = 0,01$). Η ανάλυση μεμονωμένων σταδίων ύπνου έδειξε ότι οι αυξήσεις της συμπαθητικής δραστηριότητας σημειώθηκαν κυρίως κατά το στάδιο II ($133 \pm 9\%$; $P = 0,006$) και κατά τη διάρκεια του ύπνου REM ($141 \pm 13\%$; $P = 0,007$), δηλαδή όταν η σοβαρότητα της άπνοιας και ο αποκορεσμός οξυγόνου ήταν μεγαλύτερες. Ο κορεσμός οξυγόνου ήταν $96 \pm 3\%$ κατά την αφύπνιση και σημείωσε σημαντική πτώση σε όλα τα στάδια ύπνου. Μέγιστη συμπαθητική δραστηριότητα εκδηλώθηκε στο τέλος κάθε άπνοιας. Έφτασε το $198 \pm 55\%$ κατά τη διάρκεια του σταδίου I, $299 \pm 96\%$ στο στάδιο II, $212 \pm 24\%$ στο στάδιο IV και $246 \pm 36\%$ στον ύπνο REM (όλα τα $P < 0,002$).

Τα μέγιστα επίπεδα συμπαθητικής δραστηριότητας σημειώθηκαν προς το τέλος της άπνοιας και αμέσως πριν από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση δεν μειώθηκε κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μέση αρτηριακή πίεση κατά μέσο όρο $92 \pm 4,5$ κατά την εγρήγορση, $95 \pm 4,5$ στο στάδιο I, $96 \pm 4,5$ στο στάδιο II, και $89 \pm 5,2$ στο στάδιο IV. (4,8)



Εικόνα 7

Σχηματική απεικόνιση της επαγωγής της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου οξείας σε νυχτερινή και κατ'επέκταση σε χρόνια αύξηση της

αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και άλλων μη αδρενεργικών μηχανισμών.

4.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Οι ενδοθηλίνες, και συγκεκριμένα τρία πεπτιδία ενδοθηλιακής προσέλευσης, μέσω διάφορων τύπων υποδοχέων ασκούν ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση και μέτρια αγγειοδιασταλτική δράση. Οι ενδοθηλίνες παρά την αγγειοσυστολή που προκαλούν στα νεφρικά αγγεία, η επίδρασή τους στα νεφρά χαρακτηρίζεται από νατριούρηση και διούρηση. Επιπλέον, η έκκριση ενδοθηλίνης διεγείρεται από την αυξημένη πρόσληψη νατρίου, επομένως πιθανολογείται ότι είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση του ισοζυγίου άλατος όταν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης καταστέλλεται. Ο ρόλος της ενδοθηλίνης στην υπέρταση έχει διερευνηθεί με τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων της (εκλεκτικών ή μη). Το ενδοθήλιο αποτελεί πηγή αγγειοδραστικών ουσιών και ρυθμιστή του αγγειακού τόνου. Στις αγγειοσυσταλτικές ουσίες που παράγονται από το ενδοθήλιο συγκαταλλέγονται και η οικογένεια των ενδοθηλινών και κυρίως η ενδοθηλίνη 1 (ET-1)

Σε ενδοφλέβια έγχυση ET-1 σε πειραματικά μοντέλα παρατηρήθηκε αρχικά πτώση της αρτηριακής πίεσης που ακολουθείται από παρατεταμένη υπέρταση. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην ενεργοποίηση των υποδοχέων έναντι της ενδοθηλίνης (ET-B) που έχει έως επακόλουθο αύξηση της απέκκρισης NO και προστακυκλίνης από το ενδοθήλιο, κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, αδρενομεδουλίνης (μείωση ΑΠ) και στη συνέχεια διαπιστώνεται αγγειοσυστολή μέσω της ET-1 που δρουν στις λείες μυϊκές ίνες (μέσω των υποδοχέων ET-A) και ενισχύουν τη δράση της αγγειοτενσίνης II ή των κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΠ. Η άνοδος της ΑΠ επιπλέον οφείλεται και στην αυξημένη απάντηση του ενδοθηλίου και σε άλλους αγγειοδραστικούς παράγοντες όπως είναι η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη. Στα πειραματικά μοντέλα με αλατοεξαρτώμενη πίεση εμφάνισαν μέσω της ET-1 αύξηση

της ΜΑΠ καθώς και αγγειακή υπερτροφία.Ο ρόλος όμως των ΕΤ στην ανθρώπινη υπέρταση δεν έχει αποκωδικοποιηθεί πλήρως.

Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι το OSA μειώνει τη συνθετάση του ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου, αμβλύνοντας τη διαμεσολαβούμενη ροή της βραχιόνιας αρτηρίας και αυξάνει τη νιτροτυροσίνη και τον πυρηνικό παράγοντα-kB.50. Έτσι, για μήνες ή χρόνια η φλεγμονή και η οπισθοδρομική αρτηριακή ροή που προκαλείται έντονα από την αποφρακτική άπνοια προκαλεί συμπαθητική ενεργοποίηση και αρτηριακή συστολή γργονός που μπορεί να οδηγεί στη βλάβη του ενδοθηλίου.(8)

Το OSA σχετίζεται όπως προαναφέρθηκε με διαλείπουσες μειώσεις στον κορεσμό οξυγόνου όλη τη νύχτα. Η ενδοθηλίνη, ως ισχυρός αγγειοσυσταλτικός παράγοντας, απελευθερώνεται σε απόκριση στην υποξία.(35) Σε ζωικά μοντέλα με πρόκληση διαλείπουσας υποξίας, υπήρχε η τάση για τα ζώα που εκτέθηκαν στη διαλείπουσα υποξαιμία να αναπτύσουν συστηματική HTN.(36,37) Ο προτεινόμενος μηχανισμός συσχέτισης μεταξύ ανθεκτικής HTN και OSA είναι ότι η διαλείπουσα υποξία από το OSA οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής ενδοθηλίνης προκαλώντας αγγειοσυστολή. Με επακόλουθη επαναιμάτωση, η παραγωγή ενδοθηλίνης επανέρχεται στο φυσιολογικό και το ερέθισμα για αγγειοσυστολή μειώνεται. Οι κυκλικές αυτές αλλαγές στα επίπεδα ενδοθηλίνης από διαλείπουσα υποξία καθ'όλη τη διάρκεια της νύχτας σε ασθενείς με OSA οδηγούν σε ανάπτυξη ανθεκτικής HTN.(38,39) Η αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο, μετριέται με τη ροή του αίματος στο αντιβράχιο μετά από ενδοαρτηριακή έγχυση ακετυλοχολίνης, ένα αγγειοδιασταλτικό που εξαρτάται από το ενδοθήλιο, μειώνεται σε υγιείς ασθενείς με σοβαρό OSA σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μάρτυρες με ανάλογη ηλικία και δείκτη μάζας σώματος [47, 48]. Σε μια τυχαίοποιημένη δοκιμή ασθενών με OSA σε θεραπεία με CPAP, η απόσυρση της CPAP οδηγεί σε βλάβη της ενδοθηλιακής λειτουργίας που αξιολογείται

με διαστολή μέσω της ροής και αυξήσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική BP και στον καρδιακό ρυθμό.(27)

4.4 ΥΠΟΞΙΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Τα μέχρι τώρα δεδομένα που παρουσιάζονται, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η νυχτερινή αύξηση του οξειδωτικού στρες μπορεί να οδηγήσει σε μια κατάσταση λειτουργικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με OSA. Ο όρος ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε αυτό το πλαίσιο χρησιμοποιείται για να αναφέρεται σε βλάβη της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής που προκαλείται από απώλεια της βιοδραστικότητας NO στο τοίχωμα του αγγείου. Αρκετές μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι ο παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για την αθηροσκλήρωση όπως η υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ο σακχαρώδης διαβήτης προδιαθέτουν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Επιπλέον, η εξασθενημένη αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο πιστεύεται ότι έχει προγνωστικές επιπτώσεις όσον αφορά στις αθηροσκληρωτικές διεργασίες. Η πιο συχνή δοκιμή για τον έλεγχο της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως προαναφέρθηκε, είναι η ανταπόκριση της βραχιόνιας αρτηρίας στη διαμεσολαβούμενη αγγειοδιαστολή. Η ικανότητα της βραχιόνιας αρτηρίας να διαστέλλεται ως απόκριση στην αντιδραστική υπεραϊμία χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης ακεραιότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Έτσι, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται υποκλινικός δείκτης του μυοκαρδιακής ή αγγειακής δυσλειτουργίας πριν από την εμφάνιση κλινικής σημειολογίας εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου.(40)Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς

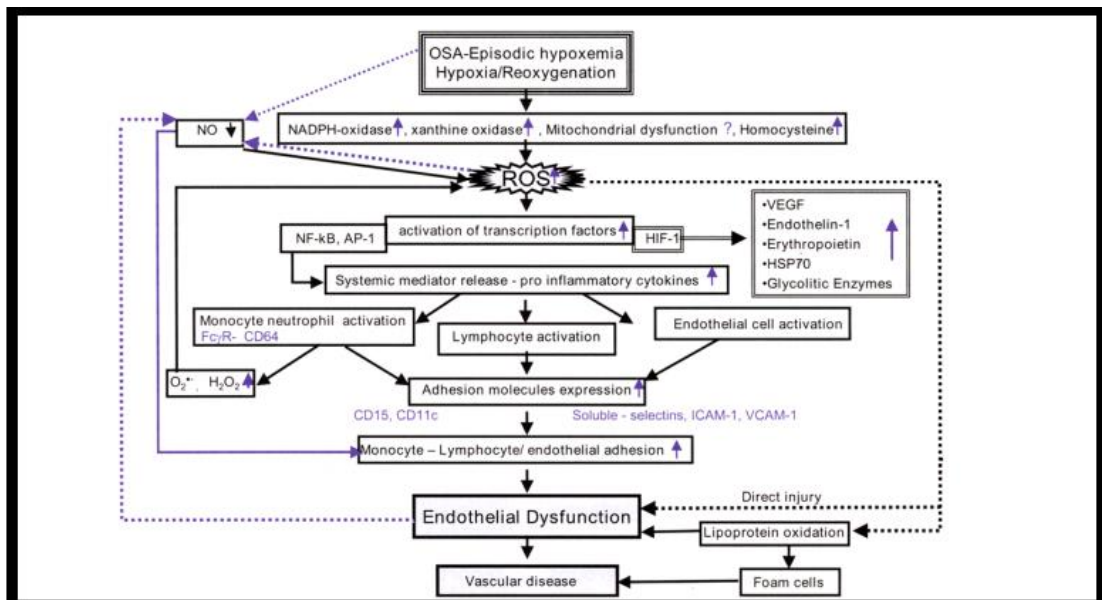
με άπνοια ύπνου, οι οποίοι δεν πάσχουν αποδεδειγμένα από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα εμφανίζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι Carlson et al. (41) ανέφεραν ότι η ενδοθηλιακή λειτουργία στα αγγεία στο αντιβράχιο ήταν μειωμένη σε ασθενείς με OSA σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ο Kato et al.(42) ανέφεραν ότι οι ασθενείς με άπνοια ύπνου είχαν μια μειωμένη απόκριση της αγγειοδιαστολής στο αντιβράχιο μετά την έγχυση της ακετυλοχολίνης (αγγειοδιασταλτικό που διεγείρει την απελευθέρωση του ενδοθηλιακού NO), σε σύγκριση με αντίστοιχα παχύσαρκα άτομα χωρίς όμως αναπνευστικές διαταραχές στον ύπνο.

Μπορεί επομένως να συναχθεί το συμπέρασμα ότι το αυξημένο οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με άπνοια ύπνου χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπο-κλινικής αθηροσκλήρωσης, η οποία μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς με άπνοια ύπνου σε καρδιαγγειακά νοσήματα συμπεριλαμβανόμενης και της αρτηριακής υπέρτασης.

Οι μηχανισμοί που προκύπτουν λόγω της υποξαιμίας βασίζονται στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια μια άπνοιας λαμβάνουν χώρα συμβάντα που παραπέμπουν σε μια εναλοσσόμενη ισχαιμία-επαναγγείωση με αποτέλεσμα της αυξημένης απελευθέρωσης ριζών οξυγόνου μέσω ενζυμικών μονοπατιών.(Εικόνα 3)(38) . Ενεργοποίηση της κυκλοφορίας της οξειδάσης των ξαθίνων και των οξειδάσων NADPH που είναι συνδεδεμένες με τις κυτταρικές μεμβράνες στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και στα λευκοκύτταρα μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του οξειδωτικού stress.

Αυξημένη επιπλέον απελευθέρωση ελεύθερων ριζών από δυσλειτουργία στα μιτοχόνδρια και αυξημένες συγκεντρώσεις άλλων μικρών μορίων όπως η ομοκυστεΐνη και η γλυκόζη, τα οποία υποβάλλονται σε αυτόματη οξείδωση, μπορεί να συμβάλει περαιτέρω αύξηση της παραγωγής ROS.

Συμπερασματικά, το οξειδωτικό stress αποτελεί κοινό παρανομαστή σε όλες τις διεργασίες του οργανισμού κατά τη διάρκεια ενός απνοϊκού επεισοδίου, που τελικά οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, είτε μέσω άμεσου τραυματισμού λόγω υπερβολικής παραγωγή ROS, ή λόγω μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας NO, αυξημένη προσκόλληση των λευκοκυττάρων, αυξημένων συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης ή μέσω αύξηση της οξειδωσης LDL και σχηματισμού αφρωδών κυττάρων. Όλα τα παραπάνω μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης αλλά και άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων στο OSA.(43)



Εικόνα 8 Μια σχηματική απεικόνιση της προτεινόμενης ακολουθίας συμβάντων στο OSA ξεκινώντας από ένα επεισόδιο υποξίας και καταλήγοντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

4.5 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία, που ορίζεται ως ΔΜΣ ≥ 30 , είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου τόσο για τη μη ελεγχόμενη HTN όσο και για το OSA [4, 5, 10, 50]. Σε μια ανάλυση των συμμετεχόντων στη Μελέτη Καρδιάς Framingham που εξέτασαν μεταξύ 1990 και 1995, οι παράγοντες που σχετίζονται με τον κακό έλεγχο της BP περιλαμβάνουν την ηλικία, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία είναι επίσης ένα κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με ανθεκτικό HTN [4, 52]. Οι πιθανοί μηχανισμοί της HTN που προκαλείται από την παχυσαρκία περιλαμβάνουν μειωμένη απέκκριση νατρίου, αυξημένη δραστηριότητα συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [4].

5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ OSA

Τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες

(δηλαδή, απώλεια βάρους και σταθεροποίηση, σωματική δραστηριότητα, υγιεινή διατροφή, διακοπή του καπνίσματος και έλεγχος της κατανάλωσης του αλκοόλ) πρέπει να επισημανθεί ως το πρώτο βήμα διαχείρισης της αρτηριακής πίεσης ενώ παράλληλα μπορεί να αποδειχθούν επωφελείς για το OSA(28,44) . Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι ο κατάλληλος έλεγχος βάρους, σε μελέτες βαριατρικής χειρουργικής έχει προσφέρει εντυπωσιακά αποτελέσματα για OSA σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία.(45) Επιπλέον, οι ασθενείς με OSA πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση αλκοόλ για τουλάχιστον 3-4 ώρες πριν τον ύπνο και επίσης να αποφεύγετε η χρήση κατασταλτικών του αναπνευστικού συστήματος όπως οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά. Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο σύμφωνα με τις υπάρχουσες συστάσεις, καθώς η πρόσληψη νατρίου ως 0,5 g ημερησίως έχει συνδεθεί με διαταραγμένο ύπνο και αυξημένη απελευθέρωση νορεπινεφρίνης.(46) Ωστόσο, αν και η υιοθέτηση ενός υγιούς τρόπου ζωής παραμένει προαπαιτούμενο, η θεραπεία υπερτασικών ασθενών με OSA βασίζεται στην αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή και ενδεχομένως στη χρήση συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP).(47)

Η σωστή επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής στους ασθενείς με OSA αποτελεί δύσκολη υπόθεση, δεδομένων των περίπλοκων εμπλεκόμενων παθοφυσιολογικών μονοπατιών που εμπλέκονται, το συχνά επηρεασμένο μεταβολικό προφίλ, την ύπαρξη συνοσηροτήτων αλλά και την πιθανή επίδραση των φαρμάκων στον ύπνο και τη βαρύτητα της OSA. Από μια μελέτη των Pelttari et al.(48) προκύπτει

μικρό αποτέλεσμα της συνήθους αντιυπερτασικής θεραπείας σε νυκτερινή υψηλή αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με διαταραγμένη αναπνοή ύπνου. Σε αυτή τη μελέτη, η 24ωρη διαστολική πίεση μειώθηκε κατά 7 mmHg με ισραδιπίνη, 6 mmHg με τον αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) spirapril, 3 mmHg με υδροχλωροθειαζίδα (HCTZ, η επίδραση δεν ήταν σημαντική) και 12 mmHg με ατενολόλη. Μια παρόμοια σύγκριση της ατενολόλης, της αμλοδιπίνης, της εναλαπρίλης, και της υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) και λοζαρτάνης [46] διαπίστωσαν ότι η υδροχλωροθειαζίδα ήταν αποτελεσματική αλλά η ατενολόλη έδωσε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση της πίεσης σε σύγκριση με τους άλλους παράγοντες και συγκεκριμένα τα αποτελέσματα της ατενολόλης έδειξαν τη μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας.

5.1 ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΛΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι για να μπλοκάρουν την υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος στην OSA. Η απορρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος που αναπτύσσεται στην OSA θέτει ελκυστική τη χρήση συμπαθολυτικών φαρμάκων με σκοπό τον περιορισμό των επιδράσεων της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος. Εντούτοις, έχει αναφερθεί μείωση της αγγειοσύσπασης μετά από διέγερση των α- και β- υποδοχέων σε ασθενείς με OSA, υποδηλώνοντας λειτουργική καταστολή (downregulation) των αγγειακών αδρενεργικών υποδοχέων.(49) Η ατενολόλη έχει τα καλύτερα αποτελέσματα μεταξύ των παραγόντων που αντιμετωπίζουν την υπέρταση στην OSA (28,50,51). Μη ειδικοί αδρενεργικοί αποκλειστές όπως η προπρανολόλη έχουν ενοχοποιηθεί για επιδείνωση του OSA και φαίνεται σκόπιμο να αποφεύγονται καθώς ενδέχεται να επιδεινωσουν

την αντίσταση στους άνω αεραγωγούς. Η πιο εκλεκτική αδρενεργική b-1 αποκλειστής, η μετοπρολόλη έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αμφιλεγόμενα αποτελέσματα,άλλοτε συμβάλλει στην επιδείνωση της άπνοιας και άλλοτε μειώνει τον αριθμό των άπνοιών κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Οι αποκλειστές α-1 ενδέχεται να εξασθενούν την αγγειοσύσπαση που προκαλείται από την νορεπινεφρίνη που απελεύθερώνεται με την συμπαθητική εκφόρτιση μετά από κάθε άπνοια. Συνδυασμός αδρενεργικών αποκλειστών με ατενολόλη και δοξαζοσίνη ήταν αποτελεσματικός στα παχύσαρκα υπέρτασικά άτομα που ταιριάζουν στο προφίλ των ασθενών με OSA [49,50]. Η δοξαζοσίνη μείωσε την αρτηριακή συστολή μετά από άπνοια [51], αλλά δεν μπόρεσε να μειώσει τη νυχτερινή πίεση περισσότερο από την εναλαπρίλη. Αυτή η φαινομενική αντίφαση μπορεί να είναι εξηγείται από την ορθοστατική υποτασική επίδραση που μπορεί να έχουν οι α-1 αδρενεργικοί αποκλειστές (postural hypotensive effect.) Δεδομένου λοιπόν ότι οι α-1 αδρενεργικοί αναστολείς μειώνουν την πίεση του αίματος στην όρθια στάση του σώματος περισσότερο από ότι στην κατάκλιση, τείνουν να μην συμβάλουν στην μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας. Έτσι, η δοξαζοσίνη έχει ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα για τη μείωση της επαγόμενης από άπνοια αγγειοσυστολής, αλλά μόνο μια ασθενής επίδραση στη μείωση της πίεσης του αίματος τη νύχτα.

Η κλονιδίνη και οι σχετικοί α-2 αδρενεργικοί αγωνιστές μειώνουν τη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα, ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση του αίματος τόσο την ημέρα όσο και την νύχτα,αλλά ακόμη δεν έχουν μελετηθεί στην υπέρταση που επάγεται από την OSA.(52) Τα επεισόδια άπνοιας είναι πιο συνηθισμένα κατά τη διάρκεια των ονείρων, όταν ο ύπνος REM προκαλεί μείωση της δραστηριότητας των νεύρων στους μυς του φάρυγγα. Σε πειραματόζωα, η κλονιδίνη καταστέλλει τον ύπνο

REM όταν χορηγείται σε μέτρια επίπεδα δόσεων . Αντιυπερτασικές δόσεις κλονιδίνης καταστέλλουν τον REM ύπνο στον άνθρωπο και μπορεί να μειώσουν τις άπνοιες. Οι α-2 αδρενεργικοί αγωνιστές επομένως μπορεί να βελτιώσουν τον ύπνο αυξάνοντας τη διάρκεια τους αλλά μειώνουν και τις άπνοιες.(53)

5.2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Η απελευθέρωση ρενίνης διεγείρεται από τους β1 αδρενεργικούς υποδοχείς και η ρενίνη καταλύει το σχηματισμό αγγειοτενσίνης II. Τα επίπεδα ρενίνης και αγγειοτασίνης II είναι φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα στο OSA. Οι αναστολείς του μετατροπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μπλοκάρουν το σχηματισμό αγγειοτενσίνης II και μειώνουν αποτελεσματικά την BP, αλλά όχι δραματικά σε δύο μελέτες υπέρτασης OSA (37, 38). Ο ανταγωνιστής υποδοχέα αγγειοτενσίνης II βαλσαρτάνη είχε παρόμοιο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα (25). Η αγγειοτασίνη II προκαλεί αγγειοσυστολή και διεγείρει την απελευθέρωση αλδοστερόνης. Τα επίπεδα αλδοστερόνης είναι γενικά φυσιολογικά στο OSA εκτός από ασθενείς με υπέρταση ανθεκτική στη θεραπεία ή σε σοβαρή OSA (30, 39). Ο ανταγωνιστής της αλδοστερόνης σπειρονολακτόνη ήταν εξαιρετικά αποτελεσματικός στη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης (40) και μια πρόσφατη προκαταρκτική έκθεση δείχνει ότι μπορεί επίσης να μειώσει τη σοβαρότητα του OSA (41). Ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης διεγείρεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και η αγγειοτενσίνη II και η αλδοστερόνη μπορεί να αυξηθεί σε σοβαρό OSA. Οι αποκρίσεις θεραπείας υποστηρίζουν το ρόλο της αγγειοτασίνης II και της αλδοστερόνης στην υπέρταση του σοβαρού OSA.

Ο συνδυασμός επιπλέον της αυξημένης απελευθέρωσης του ANP κατά την άπνοια και παράλληλα η συμπαθητική διέγερση ενεργοποιούν την απελευθέρωση ρενίνης. Η σιλαζαπρίλη ήταν αποτελεσματική για τη θεραπεία της υπέρτασης σε OSA. Ωστόσο, η μετοπρολόλη και η σελιπρολόλη μείωσε επίσης το SBP [53,54]. Η βιβλιογραφία σχετικά με τις επιδράσεις του αποκλεισμού του συστήματος της ρενίνης – αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στην OSA δεν έχει αποσαφηνίσει την κατάσταση [13,50,54–56]. Ο αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου σιλαζαπρίλη τα πήγε καλά σε μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από τους κατασκευαστές της σιλαζαπρίλης [53] και ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα από έναν αποκλειστή διαύλων ασβεστίου [13]. Διαπιστώθηκε επομένως από μελέτες ότι η υποτασική επίδραση των αποκλειστών διαύλου ασβεστίου ήταν αδύναμη στην OSA [57]. Υπάρχουν περιπτώσεις αναφορών αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης που επιδεινώνουν την OSA λόγω της συμφόρησης που μπορεί να προκαλέσουν στον άνω αεραγωγό, οπότε θα πρέπει πιθανώς να σταματήσουν εάν προκαλούν βήχα.

5.3 ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Τα επίπεδα αλδοστερόνης όπως έχει προαναφερθεί είναι συχνά αυξημένα σε ασθενείς με υπέρταση ανθεκτική στη θεραπεία [33,36] αλλά και η OSA είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με υπέρταση που είναι ανθεκτική στη θεραπεία [35]. Η σπιρονολακτόνη ήταν αρκετά επιτυχημένη στη μείωση της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των ασθενών που δεν κατάφεραν να ομαλοποιήσουν την αρτηριακή τους πίεση με τρεις αντιυπερτασικούς παράγοντες. Δεν είναι γνωστό βέβαια εάν το OSA παίζει ρόλο

στον υπεραλδοστερονισμό και της ανθεκτικής στη θεραπεία υπέρτασης, ή εάν η σπιρονολακτόνη θα ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικό για την θεραπεία της υπέρτασης στους περισσότερους ασθενείς με OSA. Μια δοκιμή της σπιρονολακτόνης επομένως αξίζει σε ασθενείς με OSA και ανθεκτική υπέρταση.

Οι άπνοιικοί παρουσιάζουν αυξημένη νυχτερινή διούρηση. Από μια μέλετη των Kita et al. [44] βρέθηκε ότι κατά τη διάρκεια των άπνοιών διαπιστώθηκαν αυξημένα νυκτερινά επίπεδα BNP. Οι Pelttari et al. [45] διαπίστωσε ότι η διουρητική θεραπεία δεν μειώνει σημαντικά την αρτηριακή πίεση των ασθενών με OSA και συγκεκριμένα τα θειαζιδικά διουρητικά δεν τα πήγαν καλά όταν χρησιμοποιήθηκαν μεμονωμένα για τη θεραπεία της υπέρτασης του OSA, σε αυτό το σημείο όμως να ειπωθεί ότι δεν υπάρχουν μελέτες για το πώς αποδίδουν ως μέρος του συνδυασμού με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία. Ασθενείς με OSA συχνά παρουσιάζουν μεταβολικό σύνδρομο και καρδιακές αρρυθμίες, τα οποία σχετίζονται με τη συμπαθητική διέγερση και την υποξία τους. Τα διουρητικά μπορούν να επιδεινώσουν το μεταβολικό σύνδρομο και τις αρρυθμίες. Επομένως, για να αποφευχθούν αυτές οι παρενέργειες θα ήταν δόκιμο να χρησιμοποιηθούν με άλλα συμπαθητοκολυτικά φάρμακα ή με άλλα φάρμακα που μπλοκάρουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συνοπτικά, ο αποκλειστές των β -1 αδρενεργικών υποδοχέων είχαν τη μεγαλύτερη επιτυχία στη θεραπεία της υπέρτασης OSA σε συγκριτικές μελέτες. Μεμονωμένες μελέτες για φάρμακα που μπλοκάρουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, έδειξαν ότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων μπορεί να φανεί αποτελεσματική. Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά ήταν η λιγότερο επιτυχημένη σε μία μελέτη. Η σπιρονολακτόνη ήταν εκπληκτικά αποτελεσματική στη θεραπεία ανθεκτικής υπέρτασης και οι περισσότεροι πλέον ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση έχουν OSA. Επιπλέον, οι περισσότεροι ασθενείς με OSA έχουν μεταβολικό σύνδρομο. Φάρμακα όπως οι αναστολείς ACE και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II μειώνουν την αρτηριακή πίεση στο OSA και φαίνεται να έχουν πλεονεκτήματα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη που έχουν και OSA. Οι β -1 αδρενεργικοί ανταγωνιστές επομένως φάνηκε ότι έχουν αποτελεσματική αντιυπερτασική δράση και είναι χρήσιμοι σε ασθενείς με OSA χωρίς όμως να συνυπάρχει το μεταβολικό σύνδρομο. Τα διουρητικά ήταν λιγότερο αποτελεσματικά ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με OSA παραμένουν υπερτασικοί ακόμα και όταν λαμβάνουν τρεις αντιυπερτασικούς θεραπευτικούς παράγοντες, οπότε η προσθήκη σπιρονολακτόνης ήταν αποτελεσματική. (54)

6 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.

Ο στόχος της θεραπείας ασθενών με OSA είναι να αποφευχθεί η στένωση ή η κατάρρευση των αεραγωγών προκειμένου να διατηρηθεί η βέλτιστη αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου, να μειωθούν οι συννοσηρότητες και να ανακουφιστούν τα σχετικά συμπτώματα.(55) Η θετική πίεση των αεραγωγών (PAP) αναγνωρίζεται ως η κύρια θεραπεία για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή OSA. Το PAP περιλαμβάνει την παροχή αέρα υπό πίεση στον φάρυγγα μέσω μίας καλώς τοποθετημένης μάσκας. Αυτή η πίεση λειτουργεί ως πνευματικός νάρθηκας, κρατώντας τον αεραγωγό ανοιχτό και αποτρέποντας την κατάρρευση του. Αν και αποτελεί μια εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπεία, οι ασθενείς συχνά αισθάνονται άβολα όταν χρησιμοποιούν τη συσκευή και η τήρηση της θεραπείας παραμένει προβληματική.Υπάρχουν πλέον κλινικές ενδείξεις ότι η OSA είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αλλά και τη μη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μεγάλη μεταβλητότητα σε σχέση με την επίδραση της θεραπείας με CPAP στην αρτηριακή πίεση, πιθανώς λόγω του πολυπαραγοντικού χαρακτήρα της αρτηριακής υπέρτασης. Αυτό οδήγησε σε αυξανόμενο ενδιαφέρον για την ανάλυση των υποομάδων ασθενών που θα μπορούσαν ενδεχομένως να επωφεληθούν από τη θεραπεία με CPAP. (56) Η θεραπεία CPAP προτείνεται ως θεραπεία επιλογής σε μέτρια έως σοβαρή νόσο (AHI> 15), η οποία βελτιώνει αποτελεσματικά την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας εάν υπάρχει, ενώ προαιρετικά συνιστάται για ήπιο OSA, τουλάχιστον όταν το τελευταίο συνοδεύεται από συμπτώματα ή καρδιαγγειακές συννοσηρότητες.(28)

Η αποτελεσματική διαχείριση του OSA απαιτεί μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση του φαινοτύπου κάθε μεμονωμένου ασθενούς καθώς και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Η θεραπεία θετικής πίεσης των αεραγωγών (PAP) είναι μια θεραπεία πρώτης γραμμής για όλους τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με αποφρακτική άπνοια ύπνου και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τόσο το AHI όσο και βελτιώνει την αναφερόμενη υπνηλία και την ποιότητα ζωής.

Ο θεραπευτικός μηχανισμός του PAP είναι ότι παίζει στην ουσία το ρόλο του νάρθηκα για τον άνω αεραγωγό, μειώνοντας έτσι την απόφραξη της ροής του αέρα και τα επεισόδια άπνοιας. Οι 2 κύριοι τύποι PAP είναι η συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) και η θετική πίεση αεραγωγών δύο επιπέδων (bi-pap). Το CPAP είναι η προτιμώμενη πρωτοβάθμια μέθοδος στους περισσότερους ασθενείς με OSA, ενώ η θετική πίεση αεραγωγών δύο επιπέδων γενικά προορίζεται για ασθενείς με OSA συνοδευόμενη από σύνδρομο υποαερισμού, αν και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με OSA που δεν ανέχονται το CPAP.

Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές έχουν επισημάνει ότι ακόμη και ελάχιστες μειώσεις στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (της τάξης των 2-3 mm Hg SBP) θα μπορούσαν να έχουν κλινικά σημαντική επίδραση μειώνοντας σημαντικά την επακόλουθη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (μεταξύ 6% -8% για εγκεφαλικό επεισόδιο και 4 % -5% για στεφανιαία νόσο). (57)(58) Οι διαθέσιμες μελέτες έχουν βρει κλινικά σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ειδικά κατά τη διάρκεια της νύχτας και ιδιαίτερα σε ασθενείς με καλή προσήλωση στη θεραπεία με CPAP. Ωστόσο, όλες αυτές οι μελέτες είχαν σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς (π.χ. έλλειψη τυχαιοποίησης και μικρές ομάδες) που οδήγησαν τους συγγραφείς τους να τονίσουν την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες με αυστηρά σχέδια μελέτης. Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα στοιχεία, τα αποτελέσματά επιβεβαιώνουν ότι υπάρχει μια κλινικά και

στατιστικά σημαντική μείωση τόσο των μέσων όσο και των διαστολικών επιπέδων αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24 ωρου, ειδικά κατά τη διάρκεια της νύχτας.(59)

Σε μερικές μελέτες έχει αναφερθεί ότι η επίδραση της θεραπείας με CPAP στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης εξαρτάται από τον αριθμό ωρών χρήσης CPAP.(60) Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ωρών χρήσης CPAP (ειδικά σε ασθενείς με τουλάχιστον 4 ώρες χρήσης ανά διανυκτέρευση) και τη μείωση των επιπέδων αρτηριακής πίεσης.(61)

Στην τελευταία μετανάλυση που αντιπροσωπεύει την πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση στον τομέα αυτό, συμπεριλαμβανομένων 68 RCTs σε μια πιο ενημερωμένη έκδοση της αντίστοιχης προηγούμενης εργασίας που δημοσιεύθηκε το 2014. (62) Αυτή η μετα-ανάλυση έχει δείξει μια συνολική μέτρια αλλά σημαντική επίδραση της θεραπείας με OSA μέσω CPAP ή MAD στην BP σε έναν μη επιλεγμένο πληθυσμό OSA, αλλά έχει εντοπίσει τη νεότερη ηλικία, την ανεξέλεγκτη αρτηριακή πίεση και τους σοβαρούς αποκορεσμούς οξυγόνου που σχετίζονται με το OSA ως θετικούς προγνωστικούς παράγοντες μιας ευνοϊκής απόκρισης στην αρτηριακή πίεση στη θεραπεία OSA. δείχνοντας μια μέση μείωση της BP κατά 2 mmHg σε OSA που υποβλήθηκε σε θεραπεία με CPAP (ή MAD) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου .

Παρόλα αυτά, παρά το συνολικό μέγεθος της μείωσης της BP από τη θεραπεία με OSA, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μια μείωση 2 mmHg σε DBP και SBP σχετίζεται με σημαντική βελτίωση των καρδιαγγειακών συμβάντων και της θνησιμότητας σε ασθενείς με υπέρταση.(63) Αντίθετα όπως υποδεικνύεται από κλινικές δοκιμές στις οποίες η CPAP συγκρίθηκε με φάρμακα με γνωστό

αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, το μέγεθος επίδρασης του CPAP είναι χαμηλότερο σε σύγκριση με τα αντιυπερτασικά φάρμακα.

Η υψηλή μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ των RCTs στις επιδράσεις της θεραπείας της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με OSA δημιουργεί το ερώτημα εάν ένας συγκεκριμένος φαινότυπος ασθενών μπορεί να ανταποκρίνεται καλύτερα στη θεραπεία με CPAP σε σύγκριση με άλλους. Οι στρωματοποιημένες αναλύσεις έχουν εντοπίσει χαρακτηριστικά που προβλέπουν ποιος ασθενής θα μπορούσε να ωφεληθεί περισσότερο από τη θεραπεία CPAP όσον αφορά τη μείωση της BP. Συγκεκριμένα, εντοπίσαμε μη ελεγχόμενη BP βασικής γραμμής. Ομοίως, επίσης μελέτες που περιελάμβαναν συγκεκριμένα ασθενείς με υπέρταση ή ανθεκτική υπέρταση είχαν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν μεγαλύτερη μείωση της BP μετά από θεραπεία σε ασθενείς με OSA. Αυτό το εύρημα είναι κλινικά σχετικό, καθώς δείχνει ότι η θεραπεία με OSA με CPAP αναμένεται να μειώσει την BP, ειδικά σε ασθενείς με ανεξέλεγκτη υπέρταση. (28,58)

Ένας άλλος καθοριστικός παράγοντας της απόκρισης της BP στη θεραπεία με OSA ήταν η ηλικία: οι ηλικιωμένοι ασθενείς έτειναν να εμφανίζουν λιγότερη μείωση της BP σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας <60 ετών και αυτό εξηγείται ίσως λόγω της παρουσίας βλάβης στα όργανα-στόχους που προκαλείται από υπέρταση, όπως συμβαίνει συνήθως σε έναν ηλικιωμένο ασθενή. Αυτό το εύρημα είναι κάπως συνεπές με τα αποτελέσματα της SAVE (international Sleep Apnea and cardioVascular Endpoints) τυχαioποιημένη δοκιμή όπου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με OSA (μέσος όρος ηλικίας 61,3 ετών), το CPAP δεν απέτρεψε σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα. (64) Μια δευτερεύουσα ανάλυση που εξετάζει ασθενείς με εφαρμογή της CPAP παραπάνω από 4 ώρες / νύχτα έδειξε, τουλάχιστον σε αυτούς τους ασθενείς, μειωμένο ποσοστό αγγειακών εγκεφαλικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών.

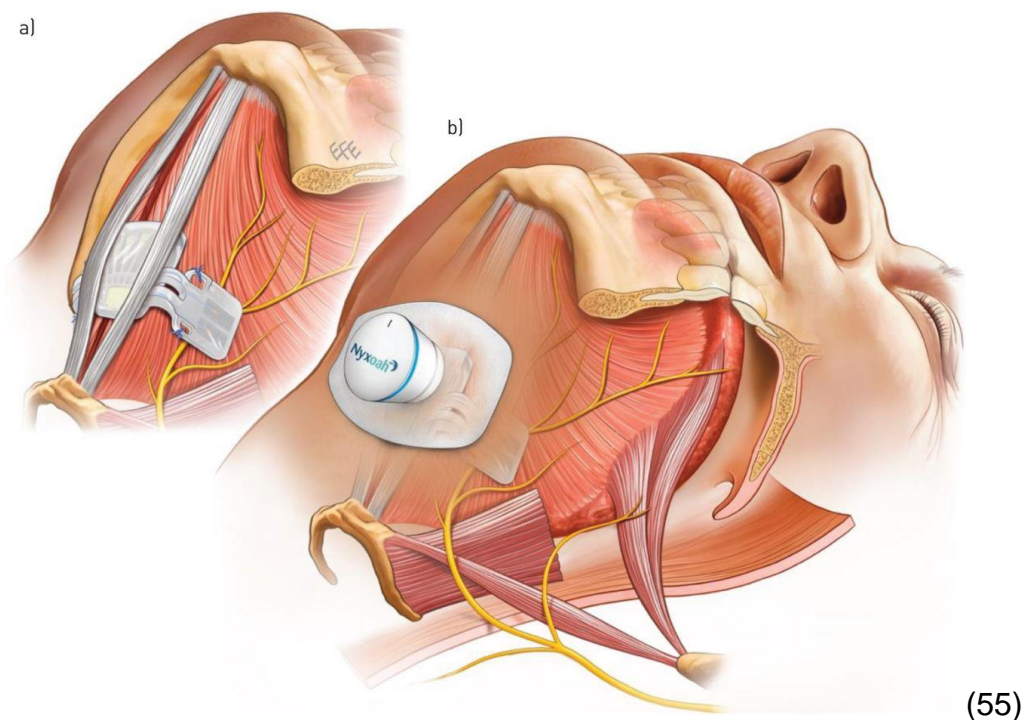
Θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι οι τρέχουσες οδηγίες και συστάσεις υποστηρίζουν τη θεραπεία του OSA με στόχο τη μείωση της BP, αλλά δεν ορίζουν σαφή κατώτατα όρια BP ούτε εντοπίζουν φαινότυπους υπερτασικών ασθενών στους οποίους αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε να είναι πιο χρήσιμη. (65)

7 ΔΙΜΕΡΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ OSA ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Τα τελευταία χρόνια λόγω της μη ανοχής των ασθενών στην C-PAP υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για την ανάπτυξη εναλλακτικών θεραπειών για το OSA. Αυτά περιλαμβάνουν την υπογλωσσική διέγερση νεύρων (HNS), η οποία ρυθμίζει την έκπτυξη του ανώτερου αεραγωγού μέσω της νευρικής διέγερσης του γενειογλωσσικού μυός. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω εμφύτευσης μιας συσκευής. Αυτή η συσκευή είναι μια εμφυτεύσιμη, παλμογεννήτρια (pacemaker-like pulse generator) που μοιάζει με βηματοδότη και τοποθετείται μεταξύ των εξωτερικών και εσωτερικών μεσοπλεύρων μυών για την ανίχνευση της αναπνευστικής προσπάθειας και ένα καλώδιο διέγερσης συνδεδεμένο με ένα ηλεκτρόδιο τυλιγμένο γύρω από ένα (μονόπλευρο) υπογλώσσιο νεύρο. Μια μελέτη αποτελεσμάτων 60 μηνών, η δοκιμή STAR, ανέφερε σημαντική μείωση της σοβαρότητας και των συμπτωμάτων του OSA. Η ImThera Medical έχει αναπτύξει το σύστημα aura6000™, μια άλλη συσκευή HNS. Αυτό το σύστημα δεν περιλαμβάνει αισθητήριο συσκευή και διεγείρει το υπογλωσσικό νεύρο με έξι ηλεκτρόδια σε πιο προσιτή θέση, συν-ενεργοποίηση των μυών της γλώσσας (χρησιμοποιώντας διαφορετικούς φορείς διέγερσης) για να ενισχύσει το οπίσθιο τμήμα της γλώσσας και των μυών του φαρυγγικού τοιχώματος ώστε να ανοίξει ο αεραγωγός. Έχουν αναφερθεί βελτιώσεις στη σοβαρότητα και τα συμπτώματα του OSA σε 6 μήνες μετά την εμφύτευση. (66)

Σε μια τελευταία μελέτη (πολυκεντρικής, προοπτικής, ανοιχτής, μη τυχαιοποιημένης, μελέτης OSA ενός βραχίονα) δοκιμάστηκε μια νέα συσκευή HNS, του συστήματος Genio™. Διαφέρει ευνοϊκά από τις προηγούμενες συσκευές HNS καθώς δεν απαιτεί καλώδια (συνδεδεμένα καλώδια μεταξύ των ηλεκτροδίων αισθητήρα / μανσέτας και της γεννήτριας παλμών) και απαιτείται μόνο μία τομή χωρίς καμία

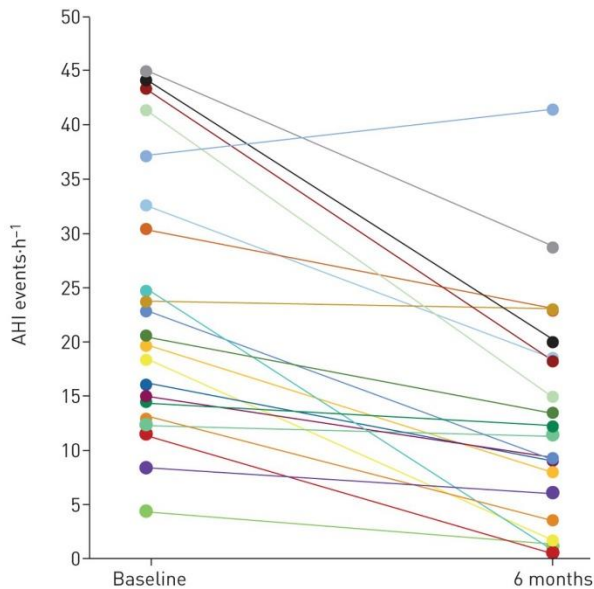
σήραγγα. Επιπλέον, η διέγερση παρέχεται διμερώς και ελέγχεται από μια εξωτερικά μονάδα που ενεργοποιεί έναν μικρό εμφυτευμένο υποκινητικό διεγέρτη χωρίς μπαταρία με προκαθορισμένο, ρυθμιζόμενο ρυθμό και κύκλο λειτουργίας.(67) (68).Αυτή η μελέτη, η μελέτη BLAST OSA(Bilateral Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnoea) (Διμερής υπογλώσσια διέγερση νεύρου για τη θεραπεία της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου) πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του συστήματος Genio™ για μια περίοδο 6 μηνών σε ενήλικες συμμετέχοντες με μέτριο έως σοβαρό OSA.



Εικόνα 9

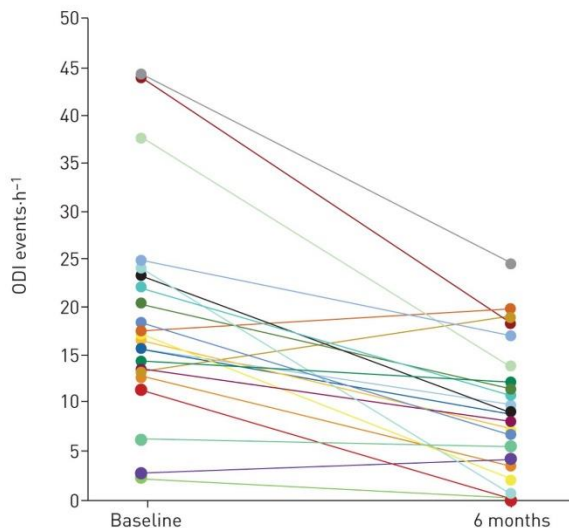
Εμφυτεύτηκαν οι συσκευές χειρουργικά με το σύστημα Genio™ (Nyxoah SA, Mont-Saint-Guibert, Βέλγιο) υπό γενική αναισθησία. Η διαδικασία απαιτούσε μια μικρή τομή πάνω από το υοειδές οστό και μέσω του μυώδους πλατύματος, του μουειδούς και των γενειουδους μύς στον γενειογλωσσικό μυ. Η συσκευή ενεργοποιήθηκε 4-6

εβδομάδες μετά την εμφύτευση, τιτλοποιήθηκε (βελτιστοποιήθηκε) σε επισκέψεις παρακολούθησης στους 2, 3 και 4 μήνες και μετρήθηκαν τα αποτελέσματα που πραγματοποιήθηκαν σε μια επίσκεψη παρακολούθησης 6 μηνών με σταθερές θεραπευτικές ρυθμίσεις.



Η μέση τιμή AHI μειώθηκε από το βασικό στο 6μηνο PSG από $23,7 \pm 12,2$ σε $12,9 \pm 10,1$ συμβάντα · h - 1 ($p < 0,0001$) και η μέση ατομική μείωση ήταν 47,3% (mean 48,6%). Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 50,0%.

Γράφημα 2



Το μέσο ODI μειώθηκε από το βασικό στο 6μηνο PSG από $19,1 \pm 11,2$ σε $9,8 \pm 6,9$ συμβάντα · h - 1 ($p < 0,0001$) και η μέση ατομική μείωση ήταν 43,3%.

Γράφημα 3

Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι το ESS μειώθηκε από $11,0 \pm 5,3$ σε $8,0 \pm 5,4$, μέση μεταβολή 3,3 (95% CI 0,8–5,7, διάμεσος 1,0; $p = 0,0113$). Ο δείκτης άπνοιας, ο δείκτης υποπνοίας, ο δείκτης διέγερσης και ο χρόνος κατά τη διάρκεια της νύχτας που πέρασε σε κορεσμό οξυγόνου $< 90\%$ μειώθηκε σημαντικά (όλα τα $p < 0,05$).

Αυξήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ποιότητα του ύπνου, το ποσοστό της νύχτας που πέρασε σε (NREM) στάδιο 1 και το στάδιο NREM 3 ο ύπνος μειώθηκε και το ποσοστό της νύχτας που πέρασε στο στάδιο NREM 2 και η γρήγορη κίνηση των ματιών (REM) αυξήθηκαν (όλα $p < 0,05$). Οι σύντροφοι που αναφέρουν δυνατά, πολύ έντονο ροχαλητό ή έφυγαν από την κρεβατοκάμαρα λόγω ροχαλητού συντρόφου μειώθηκαν από 96% στη βασική γραμμή σε 35% στους 6 μήνες μετά την εμφύτευση. Τέλος, σε 6 μήνες μετά την εμφύτευση, το 91% των συμμετεχόντων ανέφεραν ότι χρησιμοποιούν το σύστημα Genio™ > 5 ημέρες την εβδομάδα και το 77% ανέφεραν νυχτερινή χρήση > 5 ώρες ανά διανυκτέρευση.

8 ΧΡΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕ OSA

Η χρονοφαρμακολογία και η χρονοθεραπευτική βασίζεται στην κirkάδιο ρυθμό και στις μεταβολές του. Ο κirkάδιος ρυθμός αποτελεί το ανθρώπινο ενδογενές βιολογικό ρολόι και επηρεάζει τις βασικές λειτουργίες του καρδιαγγειακού συστήματος. Σύμφωνα με μελέτες η δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων εξαρτάται από τον κirkάδιο ρυθμό και είναι κατα βάση δoσοεξαρτώμενη.

Τόσο η ομοιόσταση όσο και η ισορροπία των βιολογικών μηχανισμών στον άνθρωπο αποτελούν δυναμικές καταστάσεις που παρουσιάζουν μεταβολές κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Η χρονοφαρμακολογία εξετάζει την κινητική και δυναμική των φαρμακευτικών ουσιών, που επηρεάζουν άμεσα τους βιολογικούς ρυθμούς, όπως επίσης και τα θεραπευτικά σχήματα (δόσεις και συχνότητα χορήγησης) που είναι δυνατόν να επιδρούν στα διάφορα στάδια του ενδογενούς βιολογικού ρολογιού. Η χρονική περίοδος χορήγησης ενός φαρμάκου έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική του δράση σε σχέση με τον κirkάδιο ρυθμό. Ο κirkάδιος ρυθμός μεταβάλλει το PH του γαστρικού υγρού με συνέπεια τη μεταβολή της απορρόφησης των φαρμάκων. Παράλληλα, ο κirkάδιος ρυθμός μεταβάλλει και την ηπατική ροή αλλά και την ενζυμική δραστηριότητα.

Η χρονοθεραπευτική στην αρτηριακή υπέρταση αποσκοπεί στην θεραπευτική στόχευση μέσω της χορήγησης στην σωστή ποσότητα, της δραστικής ουσίας μέσω της κατάλληλης οδού, τον κατάλληλο χρόνο. Τα φάρμακα, δρουν ανάλογα με το χρόνο χορήγησης τους στο ανθρώπινο οργανισμό. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα σύμφωνα με μελέτες έχουν διαφορετικό χρόνο ημιζωής και βιολογική δράση. Από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι έχουν διαφορετική δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε σχέση με την ημέρα και τη νύχτα. Η χρήση της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης

αποτελεί το καταλληλότερο μέσο για τη διερεύνηση των διακυμάνσεων της αρτηριακής πίεσης στο 24ωρο.

Στόχος της χρονοθεραπευτικής είναι:

- τη βέλτιστη μείωση της ημερήσιας και νυκτερινής ΑΠ
- τη φυσιολογικοποίηση της κirkάδιας συμπεριφοράς της ΑΠ και
- τον περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα κατά βάση δίδονται κατά παράδοση το πρωί, λόγω πιθανής καλύτερης συμμόρφωσης του ασθενή.Επιπλέον, αυτή η τακτική έχει εφαρμοσθεί στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες. Κάποια δεδομένα που έχουν προκύψει από μελέτες υποστηρίζουν το όφελος της βραδυνης έναντι της νυκτερινής χορήγησης των αντιυπερτασικών φαρμάκων για τη βέλτιστη ρύθμιση της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης και στη βελτίωση της νυκτερινής πτώσης της ΑΠ σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη. Δεδομένου ότι η OSA συχνά απορρυθμίζει πρωτογενώς τη συμπεριφορά της αρτηριακής πίεσης της ΑΠ και την κirkάδια διακύμανσή της, η εφαρμογή των αρχών της χρονοθεραπείας ενδεχομένως να μπορούν να συνεισφέρουν στη βελτίωση της 24ωρης διακύμανσης της ΑΠ πέραν των επιπέδων αυτής στους υπερτασικούς ασθενείς με OSA.(69)(70)(26)

8.1 Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Οι ανταγωνιστές β αδρενεργικών υποδοχέων αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων που διαχωρίζεται σε 4 ομάδες:

- μη εκλεκτικοί
- β1 εκλεκτικοί
- ουσίες με ενδογενή συμπαθηκομιμητική δράση
- ανταγωνιστές των β αδρενεργικών υποδοχέων με επιπλέον φαρμακοδυναμικές δράσεις

Εως σήμερα δεν έχουν γίνει μελέτες που να αναφέρουν της διαρκούς καταγραφής αρτηριακής πίεσης για τους αγωνιστές των β αδρενεργικών υποδοχέων. Είναι δύσκολο επομένως να εξαχθούν αποτελέσματα για τη δράση του κirkάδιου ρυθμού στη δόση του φαρμάκου για την θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Από μελέτες έχει φανεί ότι οι β αδρενεργικοί ανταγωνιστές μειώνουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας ενώ δεν φάνηκε να επηρεάζεται η νυχτερινή αρτηριακή πίεση. Η θεραπευτική δράση των λιπόφιλικών φαρμάκων όπως η προπρανολόλη πιθανότατα συσχετίζεται με τον κirkάδιο ρυθμό. Αναφορικά με τους λιποφιλικούς β- αδρενεργικούς αγωνιστές θεωρείται πως η υψηλή συγκέντρωση των δραστικών ουσιών (Cmax) και ο μικρότερος χρόνος που χρειάζεται για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου σχετίζονται άμεσα χρονοκινητικά με την υψηλή ροή αίματος στα ηπατικά αγγεία και τη γαστρική κένωση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επομένως, οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ έχουν λιγότερο σημαντική δράση τις νυχτερινές και πρώτες πρωινές ώρες. (71)

8.2 ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Δεν υπάρχουν ακόμα πολλές μελέτες που έχουν συμπεριλάβει στη χρονοθεραπεία τα διουρητικά για την θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης. Οι Uzu και Kimura απέδειξαν μια ιδιαίτερη χρονοδυναμική και χρονοκινητική δράση των διουρητικών σε αλατοευαίσθητους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Οι ασθενείς που χωρίς τη χορήγηση διουρητικών είχαν σταθερή αρτηριακή πίεση το 24ωρο, μετά τη χορήγησή τους διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης τις νυχτερινές ώρες. (72)

8.3 ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Η μείωση του καρδιακού ρυθμού με τη χρήση των CCBs αποτελεί την κύρια φαρμακολογική δράση αυτής της ομάδας αντιυπερτασικών φαρμάκων, ενώ σε μικρότερο βαθμό εμφανίζουν αγγειοδιασταλτική δράση. Η ημερήσια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικά άτομα όπου χορηγήθηκε βεραπαμίλη δεν παρουσίασε μεταβλητότητα. Παράλληλα διαπιστώθηκε χαμηλή δραστικότητα αυτής της κατηγορίας των αντιυπερτασικών φαρμάκων, των μη διυδροπυριδινών κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Τα παράγωγα των διυδροπυριδινών μειώνουν την αρτηριακή πίεση αλλά παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση τόσο την ημέρα όσο και τη νύχτα. Συμπερασματικά, αποδεικνύεται ότι η χημική σύσταση των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου μεταβάλλει τη χρονοθεραπευτική ικανότητα των φαρμάκων στην αρτηριακή υπέρταση αλλά απαιτούνται πιο πολλές μελέτες στη χρονοφαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική αυτών των φαρμάκων.

8.4 α-MEA

Μελέτες σύγκρισης της αρτηριακής πίεσης στην ημερήσια και νυχτερινή δόση των α-MEA έδειξαν πως στη νυχτερινή δόση με βεναζεπρίλη,εναλαπρίλη και περινδοπρίλη υπήρχε πτώση της αρτηριακής πίεσης σε χαμηλότερα επίπεδα από το φυσιολογικό.Κατά βάση προτείνεται πολύ προσεκτική χορήγηση α-MEA σε υπερτασικούς ασθενείς καθώς η απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να προκαλέσει ισχαιμικές επιπλοκές.(73)(74)

8.5 AT-1 υποδοχείς

Εως τώρα υπάρχουν δεδομένα μόνο για τη νυχτερινή δόση βαλσαρτάνης. Ο Hermida et al υποστηρίζουν ότι η βαλσαρτάνη φάνηκε να μειώνει τα επίπεδά της αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από την ώρα χορήγησής της.

Η ABPM αποτελεί την μέθοδο εκλογής για να αξιολογηθεί η θεραπευτική δράση ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου,καθώς δίνει τη δυνατότητα καταγραφής των διακυμάνσεων της ΑΠ μέσα στο 24ωρο.Ως μειονέκτημα αυτής της μεθόδου θεωρείται η αυστηρή καταγραφή σε περίοδο 24 ωρών,γιατί είναι γνωστό ότι ή δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει διακυμάνσεις και αυξημένο τόνο σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους μέσα στο 24ώρο, επομένως θα ήταν χρήσιμη η πέρα του 24ώρου καταγραφή ώστε να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα για τη δράση του υπό μελέτη αντιυπερτασικού φαρμάκου.

Τα υπερτασικά άτομα που εμφανίζουν σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης τις νυχτερινές ώρες θα πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή τις πρωινές ώρες.Σε αντίθεση , τα υπερτασικά άτομα χωρίς πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη

διάρκεια της νύχτας θα πρέπει να λαμβάνουν μια επιπλέον δόση του φαρμάκου το απόγευμα. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ένα δυνητικά ευνοϊκό αποτέλεσμα στις απογευματινές δόσεις αντιυπερτασικών φαρμάκων με σκοπό τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε 24 ωρη βάση,επισημαίνοντας τον σκοπό της χρονοθεραπευτικής του φαρμάκου σε σχέση με την κirkάδια διακύμανση της αρτηρικής πίεσης στο 24ωρο.

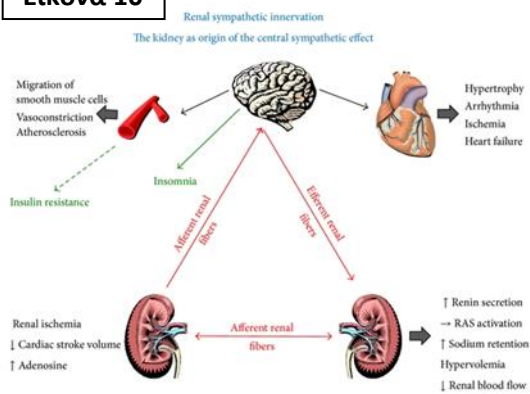
Σε μια μελέτη με 250 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση,οι ασθενείς έχουν αναλάβει να λάβουν ένα από τα τρία αντιυπερτασικά φάρμακά τους κατά τον ύπνο και έδειξε μια επιπλέον μείωση της BP σε σύγκριση με τη λήψη όλων των φαρμάκων το πρωί, ενώ οι dippers αυξήθηκαν από 16 σε 57% αυτής της ομάδας.(75) Σε μια άλλη μελέτη που συμμετείχαν 200 υπερτασικοί non dippers ασθενείς, 3 μήνες μονοθεραπείας με AT1-αποκλειστές το βράδυ οδήγησε σε σημαντική μεγαλύτερη μέση μείωση της νυκτερινής BP, ενώ 59% ασθενών σε αυτήν την ομάδα θεραπείας κατάφεραν να ελέγξουν τη νυχτερινή τους BP σε σύγκριση με το 33% των ασθενών που ελάμβαναν το φάρμακο το πρωί.(28)(76)

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων εξαρτάται από τον κirkάδιο ρυθμό και είναι κυρίως δοσοεξαρτώμενη. Θα ήταν μελλοντικά πολύ χρήσιμο να πραγματοποιηθούν μελέτες που θα αφορούν σε μοριακό επίπεδο την κατανόηση της χρονοφαρμακολογίας των αντιυπερτασικών φαρμάκων για την καλύτερη προσέγγιση θεραπευτικά ανά άτομα.(70,75)

9 ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ OSA ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η συμπαθητική απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών είναι μια διαδικασία αποδυνάμωσης ή καταστροφής της νεφρικής συμπαθητικής δραστηριότητας. Οι προσαγωγές και απαγωγές συμπαθητικές ίνες εισέρχονται στα νεφρά στο επίπεδο των νεφρικών αρτηριών και αυτό παρέχει τη δυνατότητα σε επεμβατική πρόσβαση σε διαδικασίες που βασίζονται στον καθετηριασμό. (77)

Εικόνα 10



Οι συμπαθητικοί αγγειοδραστικοί μεσολαβητές ρυθμίζουν άμεσα την αγγειοσυστολή των των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων. Επιπλέον, υπάρχει έμμεση ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (RAS), που ρυθμίζει

την ισορροπία υγρών και την αρτηριακή πίεση. Η συμπαθητική ενεργοποίηση, επομένως, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης και οι ασθενείς με υπέρταση εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα κατεχολαμίνης στις νεφρικές φλέβες σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς υπέρταση. Η νεφρική συμπαθητική ενεργοποίηση είναι επίσης η αιτία δευτερογενών προβλημάτων υγείας, συμπεριλαμβανομένης της υπερτροφίας των καρδιακών μυοκυττάρων με αποτέλεσμα καρδιακή ανεπάρκεια και ισχαιμία του μυοκαρδίου, αντίσταση στην ινσουλίνη και αϋπνία. (78)

Η εύκολη πρόσβαση στις συμπαθητικές ίνες μας δίνει την ευκαιρία να χρησιμοποιήσουμε τις γνώσεις μας από διαδικασίες αφαίρεσης υψηλής συχνότητας για εγκάρσια θερμική βλάβη αυτών των ινών.

Μέχρι στιγμής, τα δεδομένα για αυτήν τη νέα διαδικασία είναι αραιά. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των λίγων διαθέσιμων μελετών είναι εντυπωσιακά. Στη μελέτη Simplicity-HTN1, η αρτηριακή πίεση στο ιατρείο 45 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, χρησιμοποιώντας διάμεση τιμή 4,4 φαρμακευτικής και μέση αρτηριακή πίεση 177/101 mmHg, μειώθηκε σημαντικά με την πάροδο του χρόνου και σε βαθμό που δεν θα ήταν εφικτό με φαρμακευτική αγωγή (79). Κατά τον ορισμό των μη ανταποκρινόμενων ως ασθενών με μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο κάτω από 10 mmHg, υπήρχαν 6 μη ανταποκρινόμενοι στη Simplicity-1 (13%). Κατά τη χρήση 24-ωρης αρτηριακής πίεσης αντί της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, τα αποτελέσματα ήταν ελαφρώς λιγότερο εντυπωσιακά, αλλά εξακολουθούν να είναι αξιοσημείωτα με μέση μείωση 11 mmHg, η οποία, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στα καρδιαγγειακά συμβάντα, είναι ένα πραγματικό όφελος για τον ασθενή .

Όταν εκτελείται από έμπειρο ερευνητή, το RDT προκαλεί πολύ λίγες επιπλοκές. Οι Sievert et al. ανέφεραν 4 επιπλοκές σε 153 διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης διατομής της νεφρικής αρτηρίας και ψευδοανευρύσμων μετά από φλεβοκέντηση (Sievert, European Society of Cardiology 2010).

Η ένδειξη για το RDT καθορίστηκε σύμφωνα με τη γνώμη εμπειρογνομόνων το 2011. Οι ασθενείς που έχουν ένδειξη για RDT θα πρέπει να έχουν συστολική αρτηριακή πίεση > 160 mmHg (150 mmHg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη) και ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα. Το GFR δεν πρέπει να είναι κάτω από 45 mL / min.

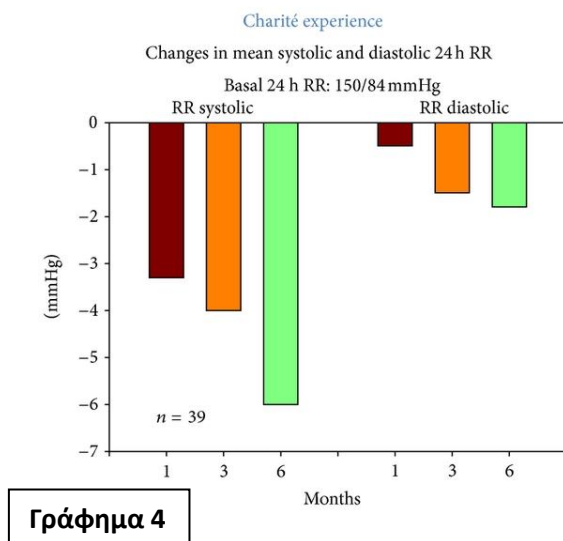
Η συναίνεση των εμπειρογνομόνων καθόρισε επίσης ότι η διαδικασία θα πρέπει να πραγματοποιείται μέσω μιας διεπιστημονικής συνεργασίας υπερτασιολόγων, νεφρολόγων και πιθανώς νευρολόγων που σχηματίζουν το Κέντρο

Υπέρτασης. Είναι υψίστης σημασίας η συγκέντρωση ασθενών σε κέντρα όπου μπορούν να πραγματοποιούνται πολλές διαδικασίες ετησίως.

Οι προϋποθέσεις περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό της δευτερογενούς υπέρτασης και της υπέρτασης λευκής μπλούζας, την εξασφάλιση αξιόπιστης μακροχρόνιας τήρησης λήψης φαρμάκων και τη βελτιστοποίηση συντηρητικών θεραπευτικών στρατηγικών. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς χρειάζονται διαγνωστικά αγγειακής απεικόνισης όπως νεφρική αγγειογραφία, CT ή MRI πριν από το RDT για να μελετήσουν τις ανατομικές καταστάσεις και να αποκλείσουν τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η διαδικασία μπορεί να είναι πολύ επώδυνη. οι ασθενείς χρειάζονται αποτελεσματική αναλγησία και καταστολή. Επιπλέον, η έκθεση σε ακτινοβολία και, ακόμη πιο σημαντικό, η έκθεση σε μέσα αντίθεσης, η οποία εγχέεται απευθείας στη νεφρική αρτηρία, πρέπει να διατηρείται στο ελάχιστο (<30 mL μέσου αντίθεσης / αρτηρίας).

Τα επεμβατικά πρότυπα περιλαμβάνουν την έναρξη της διαδικασίας στο απομακρυσμένο τμήμα της νεφρικής αρτηρίας . Το ablation δεν πρέπει να πραγματοποιείται σε σημαντικές στενώσεις, σε ασβεστοποίηση και σε ινομυϊκή δυσπλασία. Τα κέντρα που εκτελούν RDT πρέπει να γνωρίζουν και να αντιμετωπίζουν κατάλληλα τις επιπλοκές όπως οι σπασμοί της νεφρικής αρτηρίας, οι οποίοι μπορούν να παραμείνουν για ώρες και ημέρες σε ορισμένους ασθενείς.



Είναι σημαντικό ότι η Simplicity-1 έδειξε επίσης ότι το RDT δεν έχει καμία επίδραση στη νεφρική λειτουργία του ασθενούς. Η Simplicity HTN-2 ήταν μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 106 ασθενείς

με συστολική αρτηριακή πίεση > 160 mmHg παρά τη λήψη ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής ήταν επίσης πολλά υποσχόμενα με μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης έως και 30 mmHg. Μετά από παρακολούθηση 6 μηνών, πάνω από το 80% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα RDT είχαν τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω από 160 mmHg, με το 40% των ασθενών κάτω από 140 mmHg. Περιορισμοί και των δύο μελετών Simplicity είναι ο μικρός αριθμός ασθενών και η χρήση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο. Στο Charité Berlin, ήδη περισσότεροι από 100 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με RDT. Σε αντίθεση με την Simplicity, η 24ωρη αρτηριακή πίεση χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του αποτελέσματος. Όπως αναμενόταν, το μετρούμενο αποτέλεσμα είναι, μείωση της αρτηριακής πίεσης περίπου 6 mmHg, μικρότερη από ό, τι στις μελέτες Simplicity.

Σε μια κλινική μελέτη από το 2018 τα δεδομένα που προέκυψαν αποδεικνύουν ότι σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και ωμέτρια έως σοβαρή OSA, η θεραπεία με RDN είχε σημαντικές μειώσεις στη συστολική και διαστολική BP, τόσο σε μετρήσεις ιατρείου όσο και σε ABPM, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον διαπιστώθηκαν βελτιώσεις στη σοβαρότητα του OSA.

Από τις αναλύσεις της δοκιμής Symplicity HTN-3 αξιολογήθηκε η μείωση της BP σε ασθενείς με αυτοαναφερόμενο OSA. Στους 6 μήνες, η αλλαγή στη συστολική BP στους ασθενείς με OSA ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα RDN σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αν και η διαφορά στις αλλαγές στη συστολική κατά τη διάρκεια της ημέρας BP δεν ήταν σημαντική, παρατηρήθηκε βελτίωση σε αρκετούς ασθενείς της νυκτερινής BP, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της νύχτας, υποδηλώνοντας ότι το RDN μπορεί να επηρεάσει τη νυκτερινή συμπαθητική δραστηριότητα σε ασθενείς με OSA.

Ορισμένες μικρές μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση του AHI σε ασθενείς με σύνδρομο OSA μετά από RDN. Αυτό μπορεί να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ HTN, συνδρόμου OSA και υπερβολικού συμπαθητικού τόνου. Το RDN έχει την πιθανή επίδραση της μείωσης της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας σε ασθενείς με σύνδρομο OSA. Οι πρώτες μελέτες που αποδεικνύουν αυτή τη σχέση πραγματοποιήθηκαν σε ζωικά μοντέλα. Το RDN μείωσε τις αυξήσεις της BP και τη συχνότητα εμφάνισης δευτερογενών αρρυθμιών, κατά τη διάρκεια των μεταναπνοϊκών περιόδων στα μοντέλα συνδρόμου OSA. Αυτό μείωσε την ευαισθησία αυτών των ζωικών μοντέλων να αναπτύξουν κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, αυτά τα αποτελέσματα φαινόταν να είναι ανεξάρτητα από τις μειώσεις που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της BP, οι οποίες έδωσαν μεγαλύτερη σημασία στον ρόλο της κεντρικής συμπαθητικής έκκρισης.

Οι Witkowski et al. αξιολόγησαν συγκεκριμένα τον ρόλο του RDN στον έλεγχο AHI, BP και του γλυκαιμικού δείκτη. Αν και ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν μικρός (n = 10), έδειξε σχετικά αποτελέσματα, το AHI μετρήθηκε στους 10 ασθενείς με πολυσωματογραφία, πριν και 6 μήνες μετά την υποβολή του RDN. Οι συγγραφείς ανέφεραν μείωση της σοβαρότητας του συνδρόμου OSA στους ασθενείς

μετά από RDN, αν και χωρίς στατιστική σημασία λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος. Οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης ότι η θεραπεία με RDN μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της BP και βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών.

Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και οι θεραπείες CPAP και RDN μείωσαν τη σοβαρότητα του OSA στους ασθενείς. Ανέφεραν ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με CPAP ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτήν τη θεραπεία, καθώς 6 μήνες μετά τις θεραπείες το AHI ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν CPAP από ότι σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε RDN. **Επομένως η συνδυαστική θεραπεία με cPAP και RDN θα μπορούσε να επωφελήσει τον ασθενή τόσο με βελτίωση του AHI όσο και με την πτώση της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης.**(77,80,81)

10 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι πιο διαδεδομένη σε ασθενείς με υπέρταση από ό, τι στον γενικό πληθυσμό και πολλοί με αποφρακτική άπνοια ύπνου έχουν επίσης υπέρταση. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου αυξάνει τον κίνδυνο νοσημάτων που σχετίζονται με την υπέρταση, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια και πρόωρο θάνατο. Παρά τις επιτακτικές επιδημιολογικές και μηχανιστικές σχέσεις μεταξύ της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και της υπέρτασης, η επίδραση σε κλινικές δοκιμές της θεραπείας της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου στην αρτηριακή πίεση ήταν μέτρια και μεταβλητή. Οι μηχανισμοί που διέπουν τις αγγειακές διαταραχές είναι αρκετοί και περιλαμβάνουν διαλείπουσα υποξία με απελευθέρωση κυτοκινών, αγγειογενών αναστολέων, ελεύθερων ριζών και μορίων προσκόλλησης. Κατά την άπνοια, η αρτηριακή πίεση αυξάνεται σταδιακά και αυξάνεται απότομα μετά τον τερματισμό της άπνοιας. Τα δύο τρίτα των ασθενών με OSA αποδεικνύεται ότι έχουν τελικά ημερήσια υπέρταση. Το OSA μπορεί να προδιαθέσει σε ανθεκτική HTN μέσω υπεραλδοστερονισμού, παχυσαρκίας, αυξημένης συμπαθητικής κίνησης, υπερέκκριση ενδοθληλίνης ή υποξικής αγγειοσυστολής.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία του OSA με CPAP μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του ελέγχου της BP σε ασθενείς με ανθεκτικό HTN. Ενώ η μείωση είναι συνήθως μέτρια, μια μείωση μόνο λίγων mmHg στην BP μπορεί να μειώσει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ασθενείς που ζητούν ιατρική βοήθεια για τη διαχείριση ανθεκτικής HTN πρέπει να εξετάζονται για OSA καθώς αποτελεί τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου. Η παραπομπή σε κέντρο ύπνου μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση του ελέγχου της BP από την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του OSA όταν υπάρχει. Η συμμόρφωση με τη CPAP σε άτομα που έχουν OSA αποτελεί σημαντικό

παράγοντα για τη θεραπεία υπερτασικών ασθενών με OSA καθώς σε διαφορετική περίπτωση οι ασθενείς υποθεραπεύονται καθώς τα περισσότερα συμβάντα απνοιών και παράλληλα αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια του ύπνου REM. Δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα η «χρυσή» αντιυπερτασική αγωγή που θα βελτιώσει την πτώση της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης. Καλά αποτελέσματα όσον αφορά την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της νύχτας είχε ο συνδυασμός διουρητικών φαρμάκων όπως η σπειρονολακτόνη με άλλη αντιυπερτασική αγωγή. Μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος είναι η χρονοθεραπεία, που οι έως τώρα μελέτες έχουν αποδείξει ότι υπάρχει βελτίωση στη νυχτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης καθώς και σημαντική αύξηση στο ποσοστό των dippers. Η συνδυαστική θεραπεία με αλλαγή του τρόπου ζωής, cPAP, αντιυπερτασικής αγωγής και RDN θα μπορούσε να επωφεληθεί τον ασθενή τόσο με βελτίωση του AHI όσο και με την πτώση της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης.

11 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
2. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Sep;6(5):273–85.
3. R. TJ, David C, J. KE, Teresa DM, Armen M, Bijan S, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jan 8;8(1):e010440.
4. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995 Oct;96(4):1897–904.
5. Cai A, Wang L, Zhou Y. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertens Res*. 2016;39(6):391–5.
6. Wilcox I, Grunstein RR, Collins FL, Doyle JM, Kelly DT, Sullivan CE. Circadian Rhythm of Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Blood Press*. 1992 Jan 1;1(4):219–22.
7. Yang M-Y, Lin P-W, Lin H-C, Lin P-M, Chen I-Y, Friedman M, et al. Alternations of Circadian Clock Genes Expression and Oscillation in

- Obstructive Sleep Apnea. Vol. 8, Journal of Clinical Medicine . 2019.
8. Floras JS. Hypertension and Sleep Apnea. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):889–97.
 9. Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: a Critical Review. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(10):482.
 10. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol.* 2013 Mar;591(5):1179–93.
 11. Redolfi S, Bettinzoli M, Venturoli N, Ravanelli M, Pedroni L, Taranto-Montemurro L, et al. Attenuation of Obstructive Sleep Apnea and Overnight Rostral Fluid Shift by Physical Activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Apr 1;191(7):856–8.
 12. Jin Z-N, Wei Y-X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016 May;13(4):333–43.
 13. Di Murro A, Petramala L, Cotesta D, Zinamosca L, Crescenzi E, Marinelli C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2010 May 20;11(3):165–72.
 14. Bisogni V, Pengo MF, Maiolino G, Rossi GP. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis.* 2016 Feb;8(2):243–54.
 15. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Obstructive sleep apnea syndrome and autonomic dysfunction. *Auton Neurosci.* 2019;221:102563.
 16. Mills PJ, Dimsdale JE. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and

- sleep disruption. *Brain Behav Immun*. 2004;18(4):298–303.
17. Testelmans D, Tamisier R, Barone-rochette G, Baguet J-P, Roux-Lombard P, Pépin J-L, et al. Profile of circulating cytokines: Impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine*. 2013;62(2):210–6.
 18. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen H-U, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled*. *Am J Hypertens*. 2004 Oct 1;17(10):904–10.
 19. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017 Feb;5(1):14.
 20. Durgan DJ. Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension: Role of the Gut Microbiota. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):35.
 21. A. CD, Daniel J, Stephen T, C. GD, P. MT, D. TR, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Hypertension*. 2008 Jun 1;51(6):1403–19.
 22. C. HE, J. JM, Gunnar WB, P. JC, B. CT, H. EJ, et al. Age-Related Differences in the Sympathetic-Hemodynamic Balance in Men. *Hypertension*. 2009 Jul 1;54(1):127–33.
 23. J. JM, Nisha C, Gunnar WB. Sympathetic Nervous System and Blood Pressure in Humans. *Hypertension*. 2010 Jul 1;56(1):10–6.
 24. Parker JP, F. SL, A. KG, Jens J, R. SJ, A. QR, et al. Altered Autonomic Support of Arterial Blood Pressure With Age in Healthy Men. *Circulation*. 2001 Nov 13;104(20):2424–9.
 25. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al.

- High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19(12).
26. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System. Gradman A, editor. *Int J Hypertens.* 2011;2011:642416.
 27. Khan A, Patel NK, O'Hearn DJ, Khan S. Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. Waeber B, editor. *Int J Hypertens.* 2013;2013:193010.
 28. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Manolis A, Stefanadis C. Managing hypertension in obstructive sleep apnea: the interplay of continuous positive airway pressure, medication and chronotherapy. *J Hypertens.* 2010 May;28(5):875–82.
 29. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep.* 2013 May 10;5:43–52.
 30. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012;26(5):281–7.
 31. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone Excretion Among Subjects With Resistant Hypertension and Symptoms of Sleep Apnea. *Chest.* 2004 Jan 1;125(1):112–7.
 32. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma Aldosterone Is Related to Severity of Obstructive Sleep Apnea in Subjects With Resistant Hypertension. *Chest.* 2007;131(2):453–9.

33. Das AM, Khayat R. Hypertension in obstructive sleep apnea: risk and therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009 Jun 1;7(6):619–26.
34. Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Role of the Sympathetic Nervous System in Hypertension and Hypertension-Related Cardiovascular Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014;21(2):89–105.
35. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller D V. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest.* 1991 Sep 1;88(3):1054–7.
36. Elise B, Marie J-F, Christophe R, H. LS, Patrick L, Diane G-R. Major Role for Hypoxia Inducible Factor-1 and the Endothelin System in Promoting Myocardial Infarction and Hypertension in an Animal Model of Obstructive Sleep Apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14;53(15):1309–17.
37. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest.* 1997 Jan 1;99(1):106–9.
38. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):35–51.
39. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens.* 1999;17(1).
40. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995 Mar;91(5):1314–9.

41. Carlson JT, Rångemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens*. 1996 May;14(5):577–84.
42. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000 Nov;102(21):2607–10.
43. Endothelial Dysfunction in Adults with Obstructive Sleep Apnea. In: *Advances in Cardiology*. 2012. p. 139–70.
44. Franco V, Oparil S, Carretero OA. Hypertensive therapy: Part II. *Circulation*. 2004 Jun;109(25):3081–8.
45. Fritscher LG, Canani S, Mottin CC, Fritscher CC, Berleze D, Chapman K, et al. Bariatric Surgery in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Morbidly Obese Patients. *Respiration*. 2007;74(6):647–52.
46. Vitiello M V, Prinz PN, Halter JB. Sodium-restricted diet increases nighttime plasma norepinephrine and impairs sleep patterns in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Mar;56(3):553–6.
47. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J*. 2011 Dec 1;32(24):3081–7.
48. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003 Feb 1;21(2):241 LP – 247.
49. Ziegler MG, Milic M, Sun P. Antihypertensive therapy for patients with

- obstructive sleep apnea. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 Jan;20(1):50–5.
50. Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. *Am J Physiol*. 1984 Dec;247(6 Pt 2):R1093-6.
 51. VIROLAINEN J, VENTILÄ M, TURTO H, KUPARI M. Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. *Eur Heart J*. 1995 Sep 1;16(9):1293–9.
 52. Miyazaki S, Uchida S, Mukai J, Nishihara K. Clonidine effects on all-night human sleep: opposite action of low- and medium-dose clonidine on human NREM-REM sleep proportion. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Apr;58(2):138–44.
 53. Ziegler MG, Milic M, Elayan H. Cardiovascular Regulation in Obstructive Sleep Apnea. *Drug Discov Today Dis Models*. 2011;8(4):155–60.
 54. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. Schlaich MP, editor. *Int J Hypertens*. 2017;2017:1848375.
 55. Eastwood PR, Barnes M, MacKay SG, Wheatley JR, Hillman DR, Nguyễn X-L, et al. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2020 Jan 1;55(1):1901320.
 56. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The HIPARCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2407–15.
 57. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JLJ, 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*. 2003 May;289(19):2560–72.
58. Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tousoulis D, Alchanatis M, et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2007;25(1).
 59. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykityn IJ, Kay A, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar;165(6):773–80.
 60. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2012 Oct;8(5):587–96.
 61. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb;5(2):173–8.
 62. Pengo MF, Soranna D, Giontella A, Perger E, Mattaliano P, Schwarz EI, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020 Jan 1;1901945.
 63. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–67.

64. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016 Aug 28;375(10):919–31.
65. P. PS, A. AI, M. CS, John KR, R. PS, G. HC. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2021 Mar 1;15(02):335–43.
66. Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2014 Jan 8;370(2):139–49.
67. Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ, Gillespie MB, Maurer JT, de Vries N, et al. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Otolaryngol Neck Surg*. 2018 Mar 27;159(1):194–202.
68. Zaidi FN, Meadows P, Jacobowitz O, Davidson TM. Tongue Anatomy and Physiology, the Scientific Basis for a Novel Targeted Neurostimulation System Designed for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2013 Jul 1;16(4):376–86.
69. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, Syrseloudis D, Stergiou G, Stefanadis C. Increased nighttime blood pressure or nondipping profile for prediction of cardiovascular outcomes. *J Hum Hypertens*. 2011;25(5):281–93.
70. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Andrikou I, Aragiannis D, Dimitriadis K, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens*. 2015;33(2).

71. Quyyumi AA, Wright C, Mockus L, Fox KM. Effect of partial agonist activity in beta blockers in severe angina pectoris: a double blind comparison of pindolol and atenolol. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Oct;289(6450):951–3.
72. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1999 Oct;100(15):1635–8.
73. Palatini P, Mos L, Motolese M, Mormino P, Del Torre M, Varotto L, et al. Effect of evening versus morning benazepril on 24-hour blood pressure: a comparative study with continuous intraarterial monitoring. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1993;31(6):295–300.
74. Witte K, Weisser K, Neubeck M, Mutschler E, Lehmann K, Hopf R, et al. Cardiovascular effects, pharmacokinetics, and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1993 Aug;54(2):177–86.
75. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Mar;3(1):119–31.
76. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, Scigliano R, Trucillo P, Baldanza D, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2007 Dec;50(6):908–17.
77. Jaén-Águila F, Vargas-Hitos JA, Mediavilla-García JD. Implications of Renal Denervation Therapy in Patients with Sleep Apnea. *Int J Hypertens*. 2015/09/30. 2015;2015:408574.

78. Stangl K, Stangl V, Schwerg M, Searle J, Möckel M. Renal Denervation Therapy: Indications and Success Factors. Hamm C, Bellou A, Giannitsis E, editors. Conf Pap Med. 2013;2013:804764.
79. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet. 2009;373(9671):1275–81.
80. Ewa W-C, Aleksander P, Jacek K, Elzbieta F, Magdalena J, Ilona M, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. Hypertension. 2018 Aug 1;72(2):381–90.
81. Linz D, Mancia G, Mahfoud F, Narkiewicz K, Ruilope L, Schlaich M, et al. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: results from the Global SYMPPLICITY Registry. J Hypertens. 2017;35(1).