

# Opstruktivna apneja u spavanju i arterijska hipertenzija

Gordana Pavliša<sup>1,2</sup>, Hrvoje Purić<sup>1</sup>, Feđa Džubur<sup>1,2</sup>, Miroslav Samaržija<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

**SAŽETAK** Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) čest je poremećaj disanja u spavanju, karakteriziran opetovanim djelomičnim ili potpunim opstrukcijama gornjega dišnoga puta tijekom spavanja, što rezultira smanjenjem protoka zraka (hipopneja) ili potpunim prestankom protoka zraka (apneja) unatoč aktivaciji dišnih mišića. Ti prekidi disanja dovode do intermitentnih poremećaja dišnih plinova (hipoksemije i hiperkapnije) i posljedične simpatičke aktivacije. OSA je važan čimbenik rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, a prepoznata je i kao neovisni čimbenik rizika za razvoj arterijske hipertenzije u općoj populaciji. Također, OSA je najčešći uzrok rezistentne hipertenzije. Na nju osobito treba posumnjati u bolesnika koji nemaju fiziološki pad arterijskoga tlaka noću i/ili imaju jutarnji skok tlaka. Liječenje primjenom kontinuirana pozitivnoga tlaka na dišne puteve (CPAP) terapija je izbora za većinu bolesnika s OSA-om jer drži gornji dišni put otvorenim tijekom cijeloga ciklusa disanja. Najznačajnija redukcija arterijskoga tlaka uz primjenu terapije CPAP-om zamijećena je u bolesnika s teškom OSA-om, s rezistentnom hipertenzijom te u bolesnika koji se redovito koriste tim oblikom liječenja.

**KLJUČNE RIJEČI** arterijska hipertenzija; kontinuirani pozitivni tlak na dišne puteve; opstruktivna apneja u spavanju; rezistentna hipertenzija

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) čest je klinički poremećaj karakteriziran opetovanim djelomičnim ili potpunim opstrukcijama gornjega dišnoga puta tijekom spavanja, što rezultira smanjenjem protoka zraka (hipopneja) ili potpunim prestankom protoka zraka (apneja).

## PATOFIZIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA OPSTRUKTIVNE APNEJE U SPAVANJU

Kolaps dišnih puteva nastaje u području farinksa te može nastupiti tijekom REM i ne-REM faze spavanja. Kako je centar za disanje uredne funkcije, stimulacija disanja je očuvana, a dišni rad čak pojačan, jer se aktivacijom inspiratornih mišića nastoji prevladati opstrukcija dišnoga puta. Ako epizoda apneje/hipopneje dovoljno dugo traje, dolazi do razvoja hipoksemije, a naknadno i hiperkapnije, što dovodi do aktivacije simpatičkoga sustava i snažne aktivacije centra za disanje. Epizoda najčešće završava buđenjem, čega bolesnik ne mora biti svjestan, a buđenjem dolazi do ponovnog uspostavljanja prohodnosti gornjega dišnoga puta i ventilacije. Dakle, bolesnici s OSA-om često spavaju isprekidano i neokrepljujuće te stoga trpe brojne noćne i dnevne simptome.<sup>1</sup> Noćni simptomi su hrkanje, iznenadna buđenja s osjećajem gušenja, nemiran san, noćne more, nesanica, razdoblja tihog spavanja remećena glasnim hrkanjem (2 *Ameri-*

**TABLICA 1.** Epworthova ljestvica pospanosti

Situacija	Vjerojatnost da zadrijemam
sjedenje i čitanje	
gledanje televizije	
mirno sjedenje na javnome mjestu (npr. kazalište ili skup)	
putnik u automobilu za vrijeme vožnje u trajanju od 1 sat bez prekida	
mirno ležanje tijekom poslijepodneva	
sjedenje i razgovor s drugom osobom	
sjedenje mirno nakon ručka bez prethodne konzumacije alkohola	
vozeći automobil, za vrijeme stajanja nekoliko minuta u prometu	
<b>Ukupno bodova</b>	

*can Academy*). Dnevne se tegobe očituju kao pojačana dnevna pospanost, jutarnje glavobolje, kronični osjećaj umora, smanjena sposobnost koncentracije, kognitivni poremećaji, a mogu se pojaviti i promjene u ponašanju. Od velike koristi u postavljanju sumnje na taj poremećaj jesu apneje koje posvjedočuje partner u postelji.<sup>2</sup>

TABLICA 2. Berlinski upitnik

1. Visina (m) _____ Tjelesna masa (kg) _____ Dob _____ Muško/Žensko	
<p><b>Kategorija 1</b></p> <p><b>2. Hrčete li?</b></p> <p><input type="checkbox"/> a) da</p> <p><input type="checkbox"/> b) ne</p> <p><input type="checkbox"/> c) ne znam</p> <p><i>Ako hrčete:</i></p> <p><b>3. Vaše hrkanje je:</b></p> <p><input type="checkbox"/> a) nešto glasnije od disanja</p> <p><input type="checkbox"/> b) glasno poput govora</p> <p><input type="checkbox"/> c) <b>glasnije od govora</b></p> <p><input type="checkbox"/> d) <b>vrlo glasno – može se čuti i u susjednim sobama</b></p> <p><b>4. Kako često hrčete?</b></p> <p><input type="checkbox"/> a) <b>gotovo svaki dan</b></p> <p><input type="checkbox"/> b) <b>3–4 puta tjedno</b></p> <p><input type="checkbox"/> c) 1–2 puta tjedno</p> <p><input type="checkbox"/> d) 1–2 puta mjesečno</p> <p><input type="checkbox"/> e) nikad ili gotovo nikad</p> <p><b>5. Uznemirava li vaše hrkanje druge osobe?</b></p> <p><input type="checkbox"/> a) da</p> <p><input type="checkbox"/> b) ne</p> <p><input type="checkbox"/> c) ne znam</p> <p><b>6. Je li netko primjetio da prestajete disati dok spavate?</b></p> <p><input type="checkbox"/> a) <b>gotovo svaki dan</b></p> <p><input type="checkbox"/> b) <b>3–4 puta tjedno</b></p> <p><input type="checkbox"/> c) 1–2 puta tjedno</p> <p><input type="checkbox"/> d) 1–2 puta mjesečno</p> <p><input type="checkbox"/> e) nikad ili gotovo nikad</p>	<p><b>Kategorija 2</b></p> <p><b>7. Koliko se često osjećate umornim nakon spavanja?</b></p> <p><input type="checkbox"/> a) <b>gotovo svaki dan</b></p> <p><input type="checkbox"/> b) <b>3–4 puta tjedno</b></p> <p><input type="checkbox"/> c) 1–2 puta tjedno</p> <p><input type="checkbox"/> d) 1–2 puta mjesečno</p> <p><input type="checkbox"/> e) nikad ili gotovo nikad</p> <p><b>8. Osjećate li se umornim ili pospanim tijekom dana?</b></p> <p><input type="checkbox"/> a) <b>gotovo svaki dan</b></p> <p><input type="checkbox"/> b) <b>3–4 puta tjedno</b></p> <p><input type="checkbox"/> c) 1–2 puta tjedno</p> <p><input type="checkbox"/> d) 1–2 puta mjesečno</p> <p><input type="checkbox"/> e) nikad ili gotovo nikad</p> <p><b>9. Jeste li kad zadržemali ili zaspali dok ste upravljali motornim vozilom?</b></p> <p><input type="checkbox"/> a) da</p> <p><input type="checkbox"/> b) ne</p> <p><i>Ako da:</i></p> <p><b>10. Koliko često vam se to dogodilo?</b></p> <p><input type="checkbox"/> a) <b>gotovo svaki dan</b></p> <p><input type="checkbox"/> b) <b>3–4 puta tjedno</b></p> <p><input type="checkbox"/> c) 1–2 puta tjedno</p> <p><input type="checkbox"/> d) 1–2 puta mjesečno</p> <p><input type="checkbox"/> e) nikad ili gotovo nikad</p> <p><b>Kategorija 3</b></p> <p><b>11. Imate li visoki arterijski tlak?</b></p> <p><input type="checkbox"/> da</p> <p><input type="checkbox"/> ne</p> <p><input type="checkbox"/> ne znam</p>
BMI =	

## DIJAGNOSTIKA

Postavljanje dijagnoze OSA-e u bolesnika s poremećajima disanja tijekom spavanja započinje detaljnim i kritičkim uvidom u noćne i dnevne simptome i znakove te metodama probira poput upitnika, rjeđe cjelonoćne oksimetrije s kontinuiranim elektrokardiografskim nadzorom ili bez toga.

Među najviše korištenim upitnicima je Epworthova ljestvica pospanosti (tablica 1). Pri ispunjavanju bolesnik procjenjuje manju ili veću (0–3) vjerojatnost da će zaspasti u osam uobičajenih situacija, a ukupan zbroj bodova veći od 10 upućuje na prekomjernu dnevnu pospanost.<sup>3</sup> Berlinski upitnik sadržava tri kategorije pitanja: prva se odnosi na hrkanje i prestanke disanja tijekom spavanja, druga na simptome prekomjerne dnevne pospanosti, a treća na komorbiditet (hipertenzija i/ili pretilost) (tablica 2). Kategorije 1 i 2 smatraju se pozitivnima ukoliko dobijemo dva potvrdna odgovora ili više njih, a kategorija 3 pozitivna je u slučaju jednoga potvrdnog odgovora ili obaju potvrdnih odgovora (hipertenzija i/ili pretilost).

U završnoj procjeni, dvije ili sve tri pozitivne kategorije upućuju na visok rizik za prisutnost OSA-e.<sup>4</sup> U dosadašnjim ispitivanjima, najveću osjetljivost i spe-

cifičnost za probir na OSA-u pokazao je STOP-Bang upitnik.<sup>5</sup> On se sastoji od osam pitanja koja se odnose na kliničke karakteristike OSA-e i na koje bolesnik odgovara pozitivnim ili negativnim odgovorom. Tri pozitivna ili više pozitivnih odgovora upućuju na povišen rizik za OSA-u (tablica 3).

Zlatni standard u postavljanju dijagnoze jest cjelonoćno videonadzirano polisomnografsko snimanje. Detaljan uvid u kliničke značajke bolesnika, uz navedene metode probira, pomaže u racionalnom odabiru bolesnika za polisomnografsko snimanje koje podržavaju skupi i vremenski zahtjevnu hospitalnu obradu. Zbog racionalizacije dijagnostike potrebno je diferencijalnodijagnostički isključiti druge poremećaje tijekom spavanja, koji mogu oponašati OSA-u: obično hrkanje (daleko učestalije od hrkanja u sklopu OSA-e), prilježće plućne bolesti (KOPB, plućna fibroza, noćna astma), noćni laringospazam, poremećaji gutanja, nazalna kongestija (izraženija u vodoravnom položaju), napadaji panike, noćne konvulzije, nesаница, GERB.

Polisomnografsku obradu u osobe koja hrče, smisljeno je indicirati ako postoji istodobna prekomjerna dnevna pospanost ili se radi o bolesniku s dvjema kliničkim značajkama i više kliničkih značajki OSA-e

TABLICA 3. STOP-bang upitnik

Visina _____ cm Tjelesna masa _____ kg Dob _____ Muško/žensko BMI _____	
Širina ovratnika: S, M, L, XL ili _____cm Opseg vrata _____cm	
1. Hrkanje ( <i>Snoring</i> ): Hrčete li glasno (glasnije od govora ili da se čuje kroz zatvorena vrata?)	da/ne
2. Umor ( <i>Tired</i> ): Osjećate li se često umornim ili pospanim tijekom dana?	da/ne
3. Opažanje ( <i>Observed</i> ): Je li netko opazio da prestajete disati tijekom spavanja?	da/ne
4. Arterijski tlak ( <i>Pressure</i> ): Imate li povišeni arterijski tlak ili se liječite zbog povišena arterijskoga tlaka?	da/ne
5. Indeks tjelesne mase ( <i>BMI</i> ): Veći od 35 kg/m <sup>2</sup> ?	da/ne
6. Dob ( <i>Age</i> ): Više od 50 godina?	da/ne
7. Opseg vrata ( <i>Neck circumference</i> )* Veći od 40 cm?	da/ne
8. Spol ( <i>Gender</i> ): Muško?	da/ne
Visoki rizik za OSA-u: 3 ili više pozitivnih odgovora	

\* Opseg vrata mjeri osoblje

(navedenih u kliničkoj slici) ili se radi o profesionalnom vozaču (osoba i tereta), odnosno radniku sa zanimanjem s osobitim rizikom.

Polisomnografijom se istodobno evaluira nekoliko parametara: električna moždana aktivnost (elektroencefalogram, EEG), pokreti očiju (elektrookulogram, EOG), mišićna aktivnost submentalnih mišića i udova (elektromiogram, EMG), torakoabdominalni dišni rad (pletizmografski), elektrokardiogram (EKG), protok zraka, pulsna oksimetrija, hrkanje, položaj tijela pri spavanju, pomaci nogu. Polisomnografijom se određuje ukupan broj epizoda apneje i hipopneje prema satu spavanja, što se naziva apneja-hipopneja indeksom (AHI), a epizoda apneje/hipopneje mora trajati barem 10 sekunda. Prema vrijednosti AHI-ja razlikuje se blagi (AHI 5–14), umjereni (AHI 15–29) i teški (AHI >30) stupanj OSA-e, uz prisutnost simptoma i znakova poremećena spavanja (posvjedočene apneje, isprekidana hrkanja, iznenadna buđenja s osjećajem gušenja, prekomjerna dnevna pospanost). U asimptomatskoga bolesnika, kriterij za postavljanje dijagnoze OSA-e jest AHI >15.<sup>6,7</sup>

#### EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA

OSA je čest klinički poremećaj koji još uvijek ostaje neprepoznat u velikoga broja bolesnika. Procjenjuje se da 85% bolesnika s OSA-om nije dijagnosticirano.<sup>8</sup> Istraživanja na velikome broju ispitanika pokazala su da

je prevalencija toga poremećaja 9% u muškaraca i 4% u žena.<sup>9,10</sup> Procjenjuje se da u Americi više od 15 milijuna odraslih pati od toga poremećaja, 15% muškaraca i 5% žena.<sup>11,12</sup> Muškarci imaju dva do tri puta veći rizik od žena. Rizik raste s dobi i doseže plato u šestom desetljeću života. Najznačajniji rizik za pojavu OSA-e jest pretilost koja povećava rizik četiri puta. Pokazano je da pojavnost OSA-e raste za 6% sa svakim porastom tjelesne mase za 10%.<sup>13</sup> Uz to, rizik se povećava u bolesnika koji imaju neku vrstu kraniofacijalnoga poremećaja ili poremećaj građe mekih tkiva gornjega dišnoga puta. Tu ubrajamo hipertrofiju tonzila, adenoida, abnormalnu veličinu maksile ili mandibule, široku kraniofacijalnu bazu.<sup>14</sup>

#### OSA I KOMORBIDITETI

OSA je poremećaj koji je važno na vrijeme prepoznati i liječiti, jer sa sobom nosi rizik za razvoj brojnih komplikacija i neželjenih događaja. Uz OSA-u su češći neurokognitivni poremećaji, šećerna bolest i metabolički sindrom neovisan o pretilosti te kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Povezanost kardiovaskularnoga morbiditeta i OSA-e je neovisna te perzistira i nakon korekcije zajedničkih čimbenika rizika, poput adipoznosti.<sup>15,16</sup> Također je brojnim opservacijskim istraživanjima potvrđena povezanost između neliječene OSA-e i razvoja arterijske hipertenzije. Kao i za ostale kardiovaskularne morbiditete, veza između arterijske hipertenzije i OSA-e postoji i nakon korekcije potencijalnih zajedničkih sučimbenika, kao što su pretilost i dob. To je u skladu s istraživanjima koja podržavaju mišljenje da OSA dominantno pridonosi vaskularnoj disfunkciji u pretilih.<sup>17,18</sup>

#### PATOFIZIOLOGIJA RAZVOJA KARDIOVASKULARNIH KOMORBIDITETA

Patofiziološka veza između OSA-e i povećana kardiovaskularnoga rizika nije još u potpunosti razjašnjena. Smatra se da su važni mehanizmi povećana simpatička aktivnost, povećana razina vazokonstriktora, poput norepinefrina i endotelina, disfunkcija endotela, povećana aktivacija renin-angiotenzinskoga sustava te metabolički čimbenici. Poremećaji disanja u spavanju povezani su s akutnom perifernom vazokonstrikcijom i posljedično porastom arterijskoga tlaka. U zdravih ljudi tijekom spavanja u odnosu na budnost, dolazi do fiziološkoga pada sistoličkoga i dijastoličkoga tlaka za 10–15% – *dipper*.<sup>19</sup> U bolesnika s OSA-om ne dolazi do toga (*non-dipper*), što može izravno pridonijeti povećanom kardiovaskularnomu riziku.<sup>20</sup> Istraživanja na životinjama i ljudima sugeriraju da aktivacija simpatičkoga živčanog sustava, uzrokovana hipoksemijom i buđenjima iz sna čine potencijalni mehanizam povezanosti poremećaja disanja u spavanju i arterijske hipertenzije.<sup>21,22</sup> Životinjski su modeli opstruktivnih poremećaja disanja u spavanju pokazali da dolazi do nagla porasta arterijskoga tlaka tijekom epizode opstrukcije dišnoga puta i buđenja.<sup>23,24</sup> Intermitentna opstrukcija dišnoga puta tijekom spava-

nja rezultirala je porastom i dnevnih i noćnih vrijednosti arterijskoga tlaka.<sup>25</sup> Hipoksemija stimuliranjem perifernih arterijskih kemoreceptora pojačava prijenos signala simpatičkim eferentnim neuronima.<sup>26</sup> Pokazano je da bolesnici s OSA-om imaju pojačan odgovor kemoreceptora na hipoksičnu stimulaciju, što rezultira akutnom perifernom vazokonstrikcijom i posljedično akutnim porastom arterijskoga tlaka.<sup>27</sup> Pretjerana aktivacija simpatičkoga sustava primarno je izražena noću, ali prisutna je i tijekom dana.<sup>28</sup>

Osim aktivacije simpatičkoga sustava, u patofiziologiji razvoja arterijske hipertenzije u te skupine bolesnika, vjerojatno sudjeluje i aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava. Naime, u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom pokazana je linearna korelacija plazmatske razine aldosterona i težine OSA-e.<sup>29</sup> Uz to, vjerojatno važnu ulogu ima i oksidacijski stres. Naime, nakon svakog razdoblja akutne deoksigenacije slijedi epizoda reoksigenacije, procesa koji promovira oksidacijski stres stvaranjem slobodnih kisikovih radikala, što može voditi aktivaciji upale i disfunkciji mitohondrija.<sup>30,31</sup>

#### RIZIK ZA RAZVOJ ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U BOLESNIKA S OSA-om

Nekoliko je prospektivnih istraživanja izravno istraživalo poremećaje disanja u spavanju, kao neovisni rizik za razvoj arterijske hipertenzije. Istraživanja su provedena na različitim skupinama bolesnika i s različitim vremenom praćenja, ali je općenito pokazano da rizik za razvoj arterijske hipertenzije korelira s težinom OSA-e. Istraživanje *The Sleep Heart Health Study* nije potvrdilo povezanost OSA-e i rizika za pojavu arterijske hipertenzije. U tom je istraživanju čak 65% bolesnika imalo blagi stupanj OSA-e.<sup>32</sup> Istraživanje Punjabija, i sur., također je pokazalo da bolesnici s blagim stupnjem bolesti imaju nizak rizik za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u razdoblju praćenja od 10 godina.<sup>33</sup> Lavie, i sur., pokazali su postojanje linearne korelacije pojavnosti hipertenzije i težine OSA-e, mjerene AHI-jem.<sup>34</sup> Istraživanje *Wisconsin Sleep Cohort Study* u četverogodišnjemu praćenju pokazalo je da rizik za pojavu hipertenzije korelira s težinom OSA-e pri postavljanju dijagnoze.<sup>16</sup> Marin JM, i sur., prospektivno su pratili 1889 bolesnika koji u trenutku postavljanja dijagnoze nisu imali arterijsku hipertenziju. Najveći rizik za razvoj arterijske hipertenzije imali su bolesnici koji su imali indikaciju za terapiju CPAP-om, ali su istu odbili.<sup>15</sup>

Posebnu skupinu bolesnika s arterijskom hipertenzijom čine oni s rezistentnim oblikom arterijske hipertenzije. Rezistentnu hipertenziju definiramo kao onu pri kojoj, unatoč primjeni barem triju antihipertenziva, od kojih je jedan tiazidni diuretik u optimalnim dozama, ne uspijemo adekvatno kontrolirati arterijski tlak.<sup>35</sup> U bolesnika s rezistentnom hipertenzijom, OSA je vrlo česta. U istraživanju koje je ispitalo uzroke rezistentne hipertenzije, najčešći uzrok hipertenzije bila je upravo OSA koja je bila identificirana u 64% bolesnika.<sup>36</sup> U istraživanju Logana, i sur., u koje su uključeni bolesnici s

rezistentnom hipertenzijom, njih 85% je imalo AHI veći od 10.<sup>37</sup> S druge strane, među bolesnicima s teškim stupnjem OSA-e, njih 85% ima rezistentnu hipertenziju.<sup>38</sup> Praktične smjernice za postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije Hrvatskoga društva za arterijsku hipertenziju, Hrvatskoga liječničkog zbora i Radne skupine za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga kardiološkog društva, također prepoznaju OSA-u kao čest razlog sekundarne arterijske hipertenzije te naglašavaju da je taj entitet povezan s povećanim ukupnim kardiovaskularnim rizikom, rizikom za iznenadnu srčanu smrt, ali i rizikom za izazivanje prometnih nesreća. Također naglašavaju da svijest o toj bolesti još uvijek nije zaživjela u velikoga broja kliničara. Prema tim smjernicama savjetuje se u svih bolesnika u kojih postoji klinička sumnja na OSA-u ispuniti Epworthov upitnik dnevne pospanosti te u bolesnika koji imaju povećanu dnevnu pospanost učiniti polisomnografsko testiranje. Također, polisomnografsko se testiranje savjetuje učiniti u svih bolesnika u kojih je kontinuiranim mjerenjem arterijskoga tlaka utvrđeno da noću nemaju fiziološkoga pada arterijskoga tlaka. Savjetuje se da se probirni test na OSA-u učini u svih profesionalnih vozača s arterijskom hipertenzijom i pretilošću te se preporučuje da se test učini i u svih vozača koji imaju arterijsku hipertenziju.<sup>35</sup>

#### UTJECAJ TERAPIJE KONTINUIRANIM POZITIVNIM TLAKOM NA DIŠNE PUTEVE NA KONTROLU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Liječenje OSA-e kompleksno je i multifaktorsko. Ono uključuje promjenu životnih navika, redukciju tjelesne mase, a liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom na dišne puteve (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) najčešće je najbolja terapijska opcija. Kontinuirani pozitivni tlak primijenjen na gornje dišne puteve sprječava njihov kolaps i time omogućuje nesmetano disanje tijekom spavanja. Podatci o učinku primjene CPAP-a na vrijednosti arterijskoga tlaka u bolesnika s OSA-om nisu konzistentni. Većina podataka dobivena je iz opservacijskih, često nekontroliranih istraživanja i visoko selektirane populacije bolesnika. Pokazano je da primjena CPAP-a smanjuje simpatičku aktivnost tijekom spavanja i noćne vrijednosti arterijskoga tlaka.<sup>39</sup> Velika randomizirana klinička istraživanja pokazala su da je primjena CPAP-a u normotenzivnih bolesnika s OSA-om statistički značajna, ali skromno reducira arterijski tlak. Nakon četiri tjedna primjene CPAP-a arterijski je tlak bio prosječno manji za 2,5 mmHg.<sup>40</sup> Metaanalizom 12 placebom kontroliranih istraživanja, nađena je statistički značajna prosječna redukcija srednjeg arterijskoga tlaka od 1,69 mmHg vezana uz liječenje CPAP-om u OSA-i.<sup>41</sup> U metaanalizi koja je uključila 30 randomiziranih istraživanja i više od 1900 bolesnika, liječenje CPAP-om dovelo je do prosječne redukcije sistoličkoga arterijskoga tlaka za 2,6 mmHg. Osobita klinička važnost toga istraživanja jest to što je pokazalo da je, uz relativno skromnu redukciju arterijskoga tlaka, primjena CPAP-a bila povezana sa znatnom

redukcijom pojave velikih kardiovaskularnih događaja, infarkta i popuštanja srca.<sup>42</sup>

Becker, i sur., proveli su kontrolirano istraživanje primjene CPAP-a tijekom 60 dana. U skupini bolesnika s teškom OSA-om i srednjim AHI-jem od 60/sat zabilježili su pad srednje vrijednosti arterijskoga tlaka od  $9,9 \pm 11,4$  mmHg.<sup>43</sup> U liječenju bolesnika s rezistentnom hipertenzijom i OSA-om, uz konvencionalnu antihipertenzivnu terapiju, veliku važnost ima adherencija bolesnika s primjenom CPAP-a. Pokazano je da u bolesnika koji noću primjenjuju CPAP barem 5–6 sati, dolazi do prosječnoga pada arterijskoga tlaka za 7–10 mmHg. U tih bolesnika dolazi i do noćnoga pada tlaka, dok u onih koji su CPAP primjenjivali kraće, taj fiziološki pad nije zamijećen.<sup>44</sup> Dakle, na temelju rezultata navedenih istraživanja može se reći da je učinkovitost

liječenja CPAP-om u kontroli vrijednosti arterijskoga tlaka to veća što je teži stupanj OSA-e.

## ZAKLJUČAK

Arterijska je hipertenzija čest komorbiditet u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju (OSA). Povezanost OSA-e i arterijske hipertenzije osobito je naglašena u bolesnika s rezistentnom arterijskom hipertenzijom. OSA-u kao etiološki čimbenik arterijske hipertenzije potrebno je imati na umu u bolesnika koji nemaju fiziološki pad arterijskoga tlaka tijekom spavanja ili imaju jutarnji skok arterijskoga tlaka. Primjena kontinuirana pozitivnoga tlaka na dišne puteve u bolesnika s OSA-om može pridonijeti kontroli arterijskoga tlaka. Učinak je veći što je stupanj težine OSA-e veći.

## Obstructive sleep apnea and hypertension

Gordana Pavliša<sup>1,2</sup>, Hrvoje Purić<sup>1</sup>, Feđa Džubur<sup>1,2</sup>, Miroslav Samaržija<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Center for Pulmonary Diseases „Jordanovac“, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** *Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep-related breathing disorder characterized by a recurrent partial or complete collapse of the pharyngeal airway during sleep, resulting in substantially reduced (hypopnea) or complete cessation (apnea) of airflow despite ongoing breathing efforts. These interruptions of breathing lead to intermittent blood gas disturbances (hypoxemia and hypercapnia) and consequent sympathetic activation. OSA is an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, and is recognized as an independent risk factor for the development of hypertension in the general population. Moreover, OSA represents the most prevalent cause of resistant hypertension. OSA should be particularly suspected in patients without physiological decrease in blood pressure during sleep and/or in those with morning increase in blood pressure. Nocturnal continuous positive airway pressure (CPAP) is the treatment of choice for most OSA patients as it keeps the upper airways open. The most significant reduction in blood pressure with the use of CPAP therapy was observed in patients with severe OSA, with resistant hypertension and in those with better adherence to the therapy.*

**KEY WORDS** *continuous positive airway pressure (CPAP); hypertension; obstructive sleep apnea; resistant hypertension*

## LITERATURA

- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010 Jan;90(1):47–112.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 2<sup>nd</sup> ed. Diagnostic and Coding Manual, American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL; 2005.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540–5.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999 Oct 5;131(7):485–91.
- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812–21.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr., et al. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1<sup>st</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al.; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597–619.
- Kapur V, Strohl KP, Redline S, et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath*. 2002 Jun;6(2):49–54.
- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230–5.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1;165(9):1217–39.
- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ*. 2009 Aug;108(5):246–9.
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 1;177(9):1006–14.
- Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2009 Apr;33(4):907–14.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):2013–6.
- Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012 May 23;307(20):2169–76.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378–84.
- Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 1;169(3):348–53.
- Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation*. 2010 Mar 2;121(8):1014–21.
- Staessen J, Bulpitt CJ, O'Brien E, et al. The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens*. 1992 Jun;5(6 Pt 1):386–92.
- Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000 Sep;55(9):736–40.
- Fletcher EC, Bao G. The rat as a model of chronic recurrent episodic hypoxia and effect upon systemic blood pressure. *Sleep*. 1996 Dec;19(10 Suppl):S210–2.
- Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993 Jun;103(6):1763–8.
- Pinto JM, Garpestad E, Weiss JW, et al. Hemodynamic changes associated with obstructive sleep apnea followed by arousal in a porcine model. *J Appl Physiol*. 1993 Oct;75(4):1439–43.
- O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, et al. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* (1985). 1996 Mar;80(3):773–81.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997 Jan;99(1):106–9.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995 Oct;96(4):1897–904.

27. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Izuetta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(3 Pt 1):685-9.
28. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998 Mar 17; 97(10):943-5.
29. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007 Feb;131(2):453-9.
30. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162(2 Pt 1):566-70.
31. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2660-7.
32. Quan SF, Howard BV, Iber C, et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep.* 1997 Dec;20(12):1077-85.
33. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009 Aug;6(8):e1000132.
34. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000 Feb 19;320(7233):479-82.
35. Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, et al. Praktične smjernice za postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije Hrvatskoga društva za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga liječničkog zbora i Radne skupine za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga kardiološkog društva. *Cardiologia Croatica* 2017;12:413-451; *Medix* 2017, listopad/studenj; 23(127/128), suppl. I:7-66.
36. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):811-7.
37. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001 Dec; 19(12):2271-7.
38. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest.* 2007 Dec;132(6):1858-62.
39. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea. *Chest.* 1992 Jun;101(6):1526-32.
40. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2002 Jan 19;359(9302):204-10.
41. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007 Apr 23;167(8):757-64.
42. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003 Nov 8; 362(9395):1527-35.
43. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003 Jan 7;107(1):68-73.
44. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens.* 2010 Oct;28(10):2161-8.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE**

Doc. dr. sc. Gordana Pavliša, dr. med.  
 Odjel intenzivne skrbi pulmologije, Zavod za respiracijsku insuficijenciju i bolesti plućne cirkulacije, Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb  
 Jordanovac 104, 10000 Zagreb  
 E-mail: gordana\_pavlisha@net.hr  
 Telefon: +385 1 2385 203

Međunarodni B2B skup koji okuplja predstavnike medicinske, zdravstveno-turističke i turističke poslovne zajednice koji čine široku **burzu zdravstvene i turističke ponude u Adriatic regiji.**

ZAGREB **10.-12. LISTOPADA 2018.**

## 2. INVESTICIJSKI FORUM

# ZDRAVLJA I TURIZMA

## ADRIATIC REGIJE



### Rezervirajte svoje mjesto već sada!

Priključite se Forumu kao IZLAGAČ, SPONZOR, PARTNER, GOVORNIK. Prezentirajte svoju uslugu, polikliniku, bolnicu, hotel, zdrave proizvode i poslovna rješenja

[www.adriatichealth.com](http://www.adriatichealth.com)



**2018.**

**KORAK DALJE**

NOVI PROJEKTI

NOVE DESTINACIJE

INVESTIRAJTE U PROJEKTE ZDRAVLJA I TURIZMA ADRIATIC REGIJE



10. - 12.10.2018.  
**HOTEL WESTIN, ZAGREB**  
 INFORMACIJE:  
[conference@medicinska-mreza.com](mailto:conference@medicinska-mreza.com)  
 +385 01 580 4575