

ÁDÁM ÁGNES DR.

SE, Családorvosi Tanszék, ZESZ Hipertónia Centrum, Budapest

# OSAS – A TERÁPIAREZISZTENS HIPERTÓNIA GYAKORI OKA

**AZ OSAS (OBSTRUKTÍV ALVÁSI APNOE SZINDRÓMA) GYAKORI KÓRKÉP, A LAKOSSÁG TÖBB MINT 10%-ÁT ÉRINTI. KOMOLY KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOR ÉS TÁRSBETEGSÉG. SZÜRÉSÉVEL, MEGTALÁLÁSÁVAL, ÉS MEGFELELŐ KEZELÉSÉVEL MEGELŐZHETŐK A KÉSŐBBI SZÖVŐDMÉNYEK, A STROKE, A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK, ÉS AZ ELALVÁSOS BALESETEK.**

**JELENTŐSEN ALULDIAGNOSZTIZÁLT, PEDIG SOKSZOR A TERÁPIAREZISZTENS HIPERTÓNIA HÁTTÉRÉBEN FELFEDEZVE, ÉS OKI TERÁPIÁT ALKALMAZVA A VÉRNYOMÁS KÖNNYEBBEN BEÁLLÍTHATÓ, NORMALIZÁLHATÓ.**

**AZ ABPM-VIZSGÁLAT NON-DIPPER HIPERTÓNIAISAI KÖZÖTT JÓVAL GYAKORIBB AZ OSAS ELŐFORDULÁSA. NÁLUK AZ ALVÁSLABOR POLISZOMNOGRAFIÁS VIZSGÁLATA IGAZOLHATJA A LÉGZÉSZAVAR FENNÁLLÁSÁT.**

**AZ ALVÁS ALATTI APNOÉK HYPOXIÁS SZAKASZAI SÚLYOS STRESSZÁLLAPOTOT GENERÁLVA HIPERTÓNIÁT OKOZNAK. AZ ANTIHIPERTENZÍV GYÓGYSZERES BEÁLLÍTÁS, CSAK TÜNETI KEZELÉS MARAD, AMÍG AZ OKOT NEM GYÓGYÍTJUK CPAP-PAL.**

**Kulcsszavak: OSAS (Obstruktív alvási apnoe szindróma), ABPM-vizsgálat, non-dipper hipertónia, kardiovaszkuláris rizikófaktor, elalvásos balesetek**

**OSAS AS A FREQUENT REASON FOR RESISTANT HYPERTENSION. OSAS (OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME) IS A FREQUENT DISORDER THAT AFFECTS MORE THAN 10% OF THE POPULATION. IT'S A SERIOUS CARDIO-VASCULAR RISK FACTOR AND COMORBIDITY. BY ITS MEDICAL SCREENING, DIAGNOSIS AND PROPER TREATMENT, FURTHER COMPLICATIONS, STROKE, CARDIO-VASCULAR DISEASES AND FALLING ASLEEP WHILE DRIVING ACCIDENTS CAN BE PREVENTED.**

**IT IS SIGNIFICANTLY UNDERDIAGNOSED, ALTHOUGH WITH ITS DISCOVERY BEHIND RESISTANT HYPERTENSION AND THE USE OF ETIOLOGICAL TREATMENT, BLOOD PRESSURE CAN OFTEN BE ADJUSTED AND NORMALISED MORE EASILY.**

**THERE IS A MUCH MORE FREQUENT OCCURRENCE OF OSAS AMONG NON-DIPPER HYPERTENSIVE PATIENTS OF THE ABPM TEST. IN THEIR CASE, THE POLYSOMNOGRAPHIC RECORD OF THE SLEEP LAB COULD PROVE THE EXISTENCE OF BREATHING DISORDER.**

**THE HYPOXIA STAGES OF SLEEP APNEA CAUSE HYPERTENSION BY GENERATING A STATE OF SEVERE STRESS. ANTI-HYPERTENSIVE MEDICATION WILL ONLY REMAIN SYMPTOMATIC TREATMENT UNLESS WE TREAT THE CAUSE BY CPAP.**

**Keywords: OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), ABPM monitoring, non-dipper hypertension, cardio-vascular risk factor, falling asleep while driving accidents**

## EPIDEMIOLOGIA ÉS DIAGNOSZTIKA

Az OSAS (Obstruktív alvási apnoe szindróma) gyakori kórkép, a lakosság több mint 10%-át érinti, közülük elsősorban a férfiakat (1). Az OSAS fő klinikai tünetei: az alvás alatt gyakran ismétlődő apnoe-horkolás-horkantás trias, a nappali aluszékonyság, gyakori éjszakai felébredések nycturiával,

izzadákonysággal, reggeli gyengeség, fejfájás.

OSAS gyakran található elhízott egyéneknél, egyéb társuló rizikófaktorok hiányában is. A fő rizikófaktorok közé sorolják még az életkort, a dohányzást, az alkoholfogyasztást és mindennekelőtt a horkolást előidéző felső légúti rendellenességeket.

A diagnózis felállításában segít az ambuláns is végezhető respiratóri-

kus poligráfia, de aranystandard az alváslaboratóriumi polyszomnográfiai vizsgálat. Az OSAS diagnózisa és klasszifikációja az obstruktív apnoe és hypopnoe óránkénti száma, azaz az apnoe-hypopnoe index (AHI) alapján történik. Az OSAS kritériuma klinikai tünetek esetén AHI 5-15 enyhe, AHI: 15-30 esetén középsúlyos, 30 felett pedig súlyos OSAS-ról beszélünk.

## AZ OSAS-HOZ TÁRSULÓ HIPERTÓNIA PREVALENCIÁJA ÉS JELLEGZETESSÉGEI

A hipertónia prevalenciája OSAS esetén megközelíti a 60%-ot, és az AHI-val arányosan növekszik (2). A hipertóniás betegek körében az OSAS prevalenciája mintegy 30%, ennél jelentősen nagyobb a terápiarezisztens hipertóniások körében (3).

A hajlamosító tényezők között a hasi obesitas és a hyperinsulinaemia emelhető ki. Az OSAS-ban szenvedő betegeknek azonban magasabb az éhomi vércukor, inzulin és hemoglobin A<sub>1c</sub>-szintjük, mint az alvási apnoében nem szenvedő, azonos testsúlyú egyénekben (4).

Az éjszakai apnoék következtében kialakuló hypoxia, a baroreflex érzékenységének csökkenése, a szimpatikus idegrendszer aktivitásának fokozódása, éjszakai stresszállapotot generál. Ez váltja ki az emelkedett éjszakai, majd nappalra áthúzódva az emelkedett nappali vérnyomást. Az OSAS-hoz társuló hipertónia jellegzetesen izolált diasztolés formában kezdődik és gyakori a non-dipper kórforma, amikor a 24 órás ABPM-vizsgálat során elmarad az éjszakai vérnyomáscsökkenés (5). Az OSAS-hoz társuló hipertónia esetén a rendelői vérnyomásmérés alábecsülheti a tényleges vérnyomást, mivel gyakori a maszkírozott, illetve az izoláltan nocturnális hipertónia (4). További jellegzetesség az éjszakai vérnyomásvariabilitás fokozódása, amit az ABPM éjszakai vérnyomásátlagának emelkedett szórása (SD > 12/8 Hgmm) mutat. Az ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) alkalmas eszköz ezen jellegzetességek kimutatására.

Az OSAS előszűrésére az ABPM alkalmas eszköz (23).

A randomizált, kontrollált tanulmányok metaanalízise azt mutatta, hogy az alvási apnoe folyamatos pozitív nyomású légsín (CPAP) kezelése kissé, de szignifikánsan csökkenti mind a rendelői vérnyomást (3,3/2,9 Hgmm-rel), mind a 24 órás ambuláns vérnyomást (3,6/3,5 Hgmm-rel) és különösen az éjszakai ambuláns szisztolés vérnyomást (4,9 Hgmm-rel) (6). Az éjszakai vérnyomás csökkentésének jelentőségét fokozza, hogy az éjszakai szisztolés vérnyomás erősebben előre-

jelzője a kardiovaszkuláris történéseknek, mint a nappali vérnyomás (7). OSAS-hoz társult hipertónia esetén a balkamra-hipertónia szignifikánsan gyakoribb a vérnyomástól függetlenül is, és előfordulása növekszik az OSAS súlyosságával (8).

### AZ OSAS ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT

Egyértelműen bizonyított, hogy az OSAS kardiovaszkuláris eseményeket idézhet elő, és súlyosbíthat, valamint fokozza a kardiovaszkuláris- és az összhalálozás kockázatát (13–16). Az OSAS okozta éjszakai stressz, koronáriabetegségben elősegíti az éjszakai iszkémia kialakulását (9). Ezért a szívinfarktus, a szívelégtelenség, az aritmiák, és a vezetési zavarok előfordulása gyakoribb. Az anamnézisben szereplő horkolás biztosan fokozza a stroke kockázatát (10). Az OSAS prevalenciája magas a stroke-os betegek esetében, és együtt kedvezőtlenebb kimenetellel járhat (11). Az OSAS egyértelműen fokozza az éjszakai hirtelen szívhalál kockázatát (12). Egy nagy betegszámú, 10 éves követéses megfigyeléses vizsgálat szerint a középsúlyos OSAS-ban szenvedő férfiakban (apnoe-hypopnoe index >20/óra) a kardiovaszkuláris mortalitás kockázata extrém mértékű volt (8 év alatt >40%). Az adekvát CPAP-kezelés a kockázatot igen jelentősen mérsékelte (13). A CPAP-kezelés bizonyítottan fokozza a baroreflex érzékenységet és csökkenti a szimpatikus aktivitást (17–21).

A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián az OSAS az újabb („emerging”) kockázati tényezők között jelentős hangsúlyt kapott; az új kardio-metabolikus rizikófaktorok közé sorolták be (emelkedett húgysavszint, inzulinrezisztencia, Lp(a), ApoB, ApoA1, CRP, PAI-1), ezektől azzal különböztetve meg, hogy az OSAS nemcsak kockázati jelző, hanem bizonyos szintjén túl (apnoe-hypopnoe index >30/óra) önmagában is nagy rizikót jelző állapot (22). Magyar epidemiológiai adat eddig kevés született. Lényegesen aluldiagnosztizált kórkép. *Ádám és munkatársai* praxisukban 10 év OSAS szűrés adatait közölték. ABPM-vizsgálattal talált non-dipper hipertóniások között jóval magasabb az OSAS előfordulása. Ennek alapján az akkor 2878 fős

praxisban 134 főt (69 nő, 65 férfi) szűrték ki. Előfordulási gyakoriság: 4,66% (23).

A szűrést kiterjesztették a Zuglóban, 2014 februárjában létesített Hipertónia Centrumra is.

Az eddig feldolgozott adataik szerint a rendelésen összesen 734 páciens járt (524 nő, 210 férfi). 421 ABPM-vizsgálat során, 209 dipper, és 212 non-dipper hipertóniást találtak.

157 beteget a Honvéd Kórház alvászabvány labor poliszomnografiás vizsgálatára küldték.

Eddig 54 betegnél igazolódott az OSAS, súlyos OSAS miatt 36 beteg már CPAP-kezelést kap.

Ezek a figyelemreméltó adatok is alátámasztják, hogy kiemelten fontos és szükséges, az OSAS szűrésére felhívni az orvosok figyelmét. A hatályos jogszabály 2015 áprilisa óta, a jogosítvány orvosi vizsgálatánál, kötelezi a háziorvosokat az OSAS szűrésére. Ez azért indokolt, hiszen az elalvásos esetek magas száma az OSAS számlájára írható.

Az ABPM-vizsgálattal regisztrált non-dipper görbe mindenképpen vesse fel OSAS gyanúját! A kezelésre adott nem megfelelő válasz rezisztens jellege, ugyancsak OSAS-ra utalhat.

Sok későbbi kardiovaszkuláris esemény elkerülhető, megelőzhető lenne, az időben kiszűrt és megfelelő terápiát kapó betegek gondozásával.

### AZ OSAS-HOZ TÁRSULÓ HIPERTÓNIA KEZELÉSE

Az életmódbeli változtatások közül a túlsúly csökkentésének mind a hipertónia, mind az OSAS súlyosságának csökkentése szempontjából alapvető szerepe van. A túlzott mértékű, főként a lefekvés előtti, alkoholfogyasztás növelheti mind a vérnyomást, mind az apnoés epizódok frekvenciáját és időtartamát, a légúti izomtónus, és ébredési válasz csökkentésével. Erre fel kell hívni a páciensek figyelmét.

Az egyes antihipertenzív szerek hosszú távú hatékonyságát az OSAS súlyosságának befolyásolására, nagy összehasonlító vizsgálatokban, eddig még nem vizsgálták.

A szimpatikus tónus csökkentésére alkalmas szerek közül, akárcsak a metabolikus szindróma hipertóniájának kezelésében, itt is a RAS-gátlók (ACE-

gátlók vagy ARB-k) és a harmadik generációs, vazodilatátor béta-blokkolók (carvedilol, nebivolol), valamint az imidazolinreceptor-agonisták (rilmenidin, moxonidin) ajánlottak. A tiazid diuretikumok nemcsak kevésbé hatékonyak OSAS esetén, de ronthatják a metabolikus szindróma hátterében álló inzulinrezisztenciát, és az OSAS esetén egyébként is fokozott aritmiakockázatot, ezért csak a RAS- és a szimpatikus blokkolókkal kombinált adásuk ajánlott. Az eddigi adatok szerint a kalciumantagonisták vérnyomáscsökkentő hatékonysága gyenge volt OSAS-ban (5-6).

Közelmúltban publikált vizsgálatok adatai szerint a mineralokortikoid-receptor-antagonista spironolakton kezelés igen hatékonyan csökkentette a vérnyomást, és emellett az apnoehypopnoe indexet is (7). Az OSAS-hoz társuló rezisztens hipertónia kezelésében, az este adott 25-50 mg spironolakton előnyben részesítendő!

Számos kisebb, randomizált, kontrollált tanulmány metaanalízise azt mutatta, hogy az alvási apnoe folyamatos nyomású légsín kezelése (CPAP) szignifikánsan, de csak néhány Hgmm-rel csökkentette mind az éjszakai, mind a nappali vérnyomást (8). Súlyos OSAS-ban, jó compliance esetén, a CPAP-kezelés vérnyomáscsökkentő hatása kifejezettebb volt, különösen a kifeje-

zett nappali aluszékonysággal járó kórformákban (9).

Az OSAS-hoz társult hipertónia esetén, a balkamra-hipertrofia és a diasztolés balkamra-diszfunkció és következményes szívelégtelenség, szignifikánsan gyakoribb a magas vérnyomástól függetlenül is, és előfordulásuk növekszik az OSAS súlyosságával.

A CPAP-kezelés hatására a balkamra-hipertrofia regressziója is kimutatható volt (10).

Legújabban, egy kis esetszámú vizsgálat szerint OSAS-hoz társuló rezisztens hipertóniában a renalis szimpatikus katéterabláció szignifikánsan csökkentette nemcsak a vérnyomást, hanem az OSAS súlyosságát is (11). Ezeket az eredményeket alátámasztotta a nagy kontrollált SYMPLICITY HTN-III-tanulmány OSAS alvizsgálata is (28).

### SZEKUNDER HIPERTÓNIA- NAK TEKINTHETŐ-E AZ OSAS?

Azzal kapcsolatban megoszlanak a vélemények, hogy az OSAS-t a szekunder hipertónia kórokai közé besorolhatjuk-e. Az amerikai JNC VII. hipertónia kezelési ajánlása szerint az OSAS a leggyakoribb szekunder hipertóniának tekinthető (22). Az Európai Hipertónia és Respirációs Társaság OSAS és a társuló hipertónia pozíciós jelentése (23)

szerint azonban, amíg meggyőző adatok nem igazolják, hogy az OSAS hosszú távú terápiás korrekciójával az OSAS-hoz társuló hipertónia reverzibilis, addig korai a szekunder hipertóniák közé történő besorolása (24).

Az OSAS felismerésére, valamint az OSAS-hoz társuló hipertónia diagnózisára és adekvát kezelésére nagyobb figyelmet kell fordítani! Az így kialakult hipertónia gyakran non-dipper jellegű és terápiarezisztens. A kivizsgálásában és kezelésében, a hipertónia, és az alvásközpontok sokat tudnak segíteni. Az OSAS felismerésével, és megfelelő kezelésével a betegek kardiovaszkuláris kockázata, és az elalvásos balesetek száma is csökkenthető!

### KÖVETKEZTETÉSEK

- ➔ Az ABPM a családorvosi praxisokban és Hipertónia Centrumokban nélkülözhetetlen az igényes magas vérnyomás orvoslásában és az OSAS szűréséhez.
- ➔ Non-dipper hipertónia esetén OSAS-ra feltétlenül gondolni kell.
- ➔ A terápiarezisztens hipertónia hátterében OSAS is állhat (talán leggyakrabban?!)
- ➔ A diagnosztizált és kezelt OSAS megelőzheti a közlekedési baleseteket, és későbbi kardiovaszkuláris betegségeket!

### IRODALOM

1. Young T, Peppard P, Gottlieb D. The epidemiology of obstructive sleep apnoea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–1239.
2. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829–1936.
3. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21: 241–247.
4. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670–676.
5. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male non-dippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1227–1233.
6. Schein ASO, Kerkhoff AC, Coronel CC, et al. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens* 2014; 32: 1762–1773.
7. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57: 3–10.
8. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1990; 8: 941–946.
9. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085–1087.
10. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 1992; 42: 75–81.
11. Dyken ME, Skomer VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401–407.
12. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206–1214.
13. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–53.
14. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079–1085.

15. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalan-Serra P, Soler-Cataluna JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Moron I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 909–916.
16. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071–1078
17. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008; 32: 1488–1496.
18. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100: 2332–2335.
19. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204–210.
20. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W, Lee D, Corrao W, Malhotra A. Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 767–772.
21. Toraldo DM, De Nuccio F, Nicolardi G. Effects of nCPAP therapy on cardiorespiratory outcomes in obstructive sleep apnea syndrome: compliance and technological advancements. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 41–47.
22. Alföldi S. Az obstruktív alvási apnoe és a kardiovaszkuláris kockázat. *Metabolizmus* 2008; Suppl A: 92–93.
23. ABPM a non-dipper hypertonia és OSAS szűrésében – Szűrési modell az alapellátásban. *Családorvosi Fórum* 2012; 12(1–2): 12–14. *VoxMedica/Melania* 2012-03-21 01:07:07 | Ádám, A. |