

CZU: [616.24-008.444+616.12-008.331.1]-085.47

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.22>

## EFICIENȚA TERAPIEI CU PRESIUNE POZITIVĂ CONTINUA A CĂILOR AERIENE (CPAP) LA PACIENȚII CU APNEE ÎN SOMN ȘI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ

Olesea CORSUN, cercetător științific

Ana COTELEA, cercetător științific

Maria COCIU, cercetător științific,

Anna MOISEEVA, dr. șt. med., cercetător științific

Alexandru CARAUȘ, dr. hab. șt. med., profesor cercetător,

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica "Hipertensiuni arteriale"

*e-mail: olesea.corsun@mail.ru*

### Rezumat.

Datele prezentate fac parte componentă a reviuului de literatură/rezultatele obținute în cadrul proiectului „Program de Stat 2020-2023” cu cifrul **20.80009.8007.04**.

Terapia CPAP contribuie la reducerea valorilor tensionale, gradul de reducere a nivelului tensiunii arteriale fiind similar cu cel realizat de unele medicamente antihipertensive. Există o corelație pozitivă și liniară între orele de utilizare a CPAP-ului și reducerea nivelului valorilor tensionale. Terapia CPAP scade atât activitatea simpatică, cât și nivelul concentrației de aldosteron la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament, iar aceasta ar putea constitui unele dintre mecanisme de acțiune fiziopatologică implicate în acest tratament. Prin urmare, pacienții cu HTA rezistentă ar trebui să primească o combinație de terapie antihipertensivă și tratament CPAP, ale căror efecte sunt mai semnificative decât doar a medicației antihipertensive. Tratamentul și aderarea la terapia CPAP împreună cu utilizarea altor medicamente antihipertensive reduc și previn în mare măsură tensiunea arterială crescută, boală cardiovasculară și accidentul vascular cerebral.

**Cuvinte cheie:** hipertensiunea arterială rezistentă, apneea în somn, terapia cu presiune pozitivă continuă a căilor aeriene.

### Summary. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in patients with sleep apnea and resistant hypertension.

CPAP treatment reduction blood pressure levels, degree of reduction in blood pressure levels is similar to those achieved by some antihypertensive drugs, especially in patients with resistant hypertension. There is a positive and linear correlation between the hours of use of CPAP and the reduction in blood pressure levels. CPAP decreases both the sympathetic activity and the level of aldosterone concentration on resistant hypertension patients, and these could constitute some of the pathophysiological action mechanisms involved in this treatment. The treatment and adherence to CPAP therapy along with other antihypertensive medications greatly reduce and prevent high blood pressure, CVD, and stroke.

**Key words:** resistant hypertension, sleep apnea, continuous positive airway pressure therapy.

### Резюме. Эффективность терапии постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях (СИПАП) у пациентов с апноэ во сне и резистентной артериальной гипертензией.

Терапия СИПАП приводит к снижению уровня артериального давления. При этом степень снижения уровня АД аналогична таковой, достигаемой некоторыми антигипертензивными препаратами, особенно у пациентов с резистентной гипертензией. Существует положительная и линейная корреляция между часами использования СИПАП и снижением уровня АД. СИПАП снижает как симпатическую активность, так и уровень концентрации альдостерона у пациентов с резистентной гипертензией и это может составлять некоторые патофизиологические механизмы действия, участвующие в этом лечении. Тем не менее, лечение и соблюдение режима СИПАП-терапии вместе с другими антигипертензивными препаратами значительно снижают и предотвращают высокое АД, сердечно-сосудистые заболевания и инсульт.

**Ключевые слова:** резистентная гипертензия, апноэ во сне, терапия постоянным положительным давлением воздуха в дыхательных путях.

Apneea obstructivă în somn (AOS) este definită ca episoade de obstrucție a căilor aeriene superioare în timpul somnului, cu o frecvență minimă de cinci evenimente pe oră și o durată de cel puțin 10 secunde. Ea poate duce la scăderea sau chiar la oprirea completă a respirației, cauzând temporar un nivel scăzut de oxigen și un nivel ridicat de dioxid de carbon în organism. Există mai multe tipuri de apnee în somn, dar cea mai frecventă este AOS. Acest tip de apnee apare atunci când mușchii gâtului se relaxează intermitent și blochează căile respiratorii în timpul somnului, patognomonic fiind sforăitul.

Etiologia AOS este multifactorială, constând dintr-o interacțiune complexă de factori: anatomici, neuromusculari și o predispoziție genetică. Factorii de risc sunt: sexul masculin, vârsta medie, menopauza la femei, obezitatea și o varietate de caracteristici cranio-faciale și orofaringiene, cum ar fi circumferința mare a gâtului, obstrucția nazală, amigdale mărite/adenoiizi, macroglosia. S-a demonstrat că episoadele recurente de apnee, hipoxie intermitentă și fragmentarea somnului afectează funcția diferitor organe și sisteme, în principal al creierului și sistemului cardiovascular. Acest lucru duce la o varietate de sechele clinice acceptate ca sindrom AOS. Somnolența diurnă, datorată fragmentării somnului nocturn, este un simptom cheie al AOS, fiind prezent la peste 80% dintre pacienți. Pe măsură ce tulburarea progresează, somnolența devine din ce în ce mai periculoasă, provocând scăderea performanței la locul de muncă. Mai mulți pacienți pot dezvolta disfuncții cognitive și neurocomportamentale, incapacitatea de concentrare, tulburări de memorie și modificări ale dispoziției, cum ar fi iritabilitatea și depresia. Apneea obstructivă în somn este răspândită în populația generală, dar s-a estimat că 24% din toți bărbații din categoria de vârstă 30-60 de ani și 9% dintre toate femeile din aceeași categorie de vârstă au AOS. Mai multe studii au arătat că AOS este un factor de risc pentru bolile cardiovasculare (BCV), inclusiv hipertensiunea arterială (HTA), insuficiența cardiacă, fibrilația atrială și boala coronariană. S-a demonstrat că tensiunea arterială sistolică în 24 de ore a fost mult mai mare ( $P < 0,05$ ) la pacienții cu AOS severă, comparativ cu grupurile de control (1).

### **Fiziopatologia AOS și hipertensiunii arteriale**

Fiziopatologia HTA în AOS este complexă și depinde de diverși factori, cum ar fi: episoade hipoxemice și eliberare de markeri inflamatori, stresul oxidativ și disfuncția endotelială, creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron, steroizii sexuali și disfuncția baroreceptorilor.

Factorii care leagă fiziopatologia HTA și AOS sunt hipoxemia, schimbarea fluidelor nocturne, creș-

terea tonusului simpatic cu scăderea tonusului parasimpatic, calitatea afectată a somnului și sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

### **Episoade de hipoxemie și eliberarea de markeri inflamatori.**

La pacienții cu AOS, hipoxia și desaturarea O<sub>2</sub> determină creșterea presiunii intratoracice, trezind efectiv pacientul pentru a obține oxigen pe timp de noapte. Această secvență de episoade hipoxemice și apneice sau de hipoxie intermitentă ciclică duce la disfuncția endotelială, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a sistemului nervos simpatic. Episoadele de hipoxie stimulează chemoreceptorii periferici și, ca urmare, are loc eliberarea de markeri inflamatori: factorul 1 inductibil de hipoxie, factorul nuclear kappa, endotelina-1 vasoconstrictivă, interleukinele 1, 2 și 6, factorul de necroză tumorală alfa și interferon gamma. Acești markeri afectează atât în mod direct, cât și indirect căptușeala endotelială a vaselor de sangvine, precum și provoacă o agregare crescută a trombocitelor, ceea ce duce la stres oxidativ suplimentar și leziuni endoteliale vasculare. Rigiditatea arterială și tonusul crescut sunt consecințe ale activării acestor markeri inflamatori. Proteina C-reactivă, IL-6 și IL-8 eliberate în timpul episoadelor hipoxemice/apneice au fost asociate cu creșterea grosimii indecelui intimă-medie carotidian, care este un precursor pentru HTA.

### **Oxidului nitric endotelial**

La pacienții cu AOS, există o scădere a producției de oxid nitric din cauza hipoxiei. Cu toate acestea, tratamentul continuu cu oxigen (1–2 L/min) pe timp de noapte stimulează producerea de metaboliți ai oxidului de azot (nitrați/nitriți) care provoacă vasodilatație endotelială (26). O altă cauză de micșorare a oxidului nitric la persoanele cu AOS este creșterea nivelului de dimetilarginină asimetrică, ce inhibă sinteza endotelială de oxid nitric. Această disfuncție endotelială la pacienții cu AOS din cauza hipoxiei poate duce la HTA și BCV (4).

### **Sistemul renină-angiotensină-aldosteron**

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este un sistem hormonal care reglează tensiunea arterială, echilibrul fluidelor și electrolitilor din organism. Renina produsă la nivel renal (aparatură juxtaglomerular) determină conversia angiotensinogenului în angiotensină I, care este ulterior transformată în angiotensină II de către enzima de conversie. Angiotensina II este o peptidă vasoconstrictivă puternică care provoacă vasoconstricție și creșterea TA. Episoadele recurente de obstrucție a căilor aeriene superioare duce la hipoxie care, la rândul său, crește activarea reninei. O

meta-analiză din 2016 a 13 studii a arătat că pacienții cu AOS au niveluri mai ridicate de angiotensină II și aldosteron, în special în cazurile cu HTA co-existentă(8). Nivelurile în exces de aldosteron provoacă edem al țesuturilor nazofaringiene și al căilor aeriene superioare care, la rândul său, amplifică obstrucția căilor respiratorii și progresia AOS.

### **Steroizi sexuali**

Potrivit Wisconsin Sleep Cohort Study bărbații au șanse de 2-4 ori mai mari de a avea AOS în comparație cu femeii, iar progesteronul și estrogenul pot juca un rol protector important (25). Steroizii sexuali sunt neurosteroidi care traversează cu ușurință bariera hematoencefalică, unde reglează funcția respiratorie prin legarea de diverși receptori, inclusiv GABA, NDMA, receptorii serotoninergici și receptorii neurokininei-1 (6). La femeile fertile, nivelurile crescute de progesteron în timpul fazei luteale sunt corelate cu hiperventilația și hipocapnia, crescând astfel răspunsul de excitare la hipoventilația tranzitorie și hipercapnia asociate cu episoadele apneice. Efectele mediate de progesteron asupra fiziologiei respiratorii apar independent de sex. Un studiu a constatat că șobolanii masculi cărora li sa administrat progestativ sintetic au avut respirații mai frecvente pe minut în comparație cu șobolanii masculi netratați (6). Estrogenul crește sensibilitatea centrilor ventilatori, reducând pragul hipercapnic la care apare hiperventilația reflexivă. În alt studiu, femeile aflate în postmenopauză cu niveluri reduse de estrogen au avut de trei ori mai multe șanse de a avea AOS în comparație cu femeile aflate în premenopauză cu niveluri mai mari de estrogen, iar femeile aflate în postmenopauză care iau terapie de substituție hormonală (TSH) au avut de patru ori mai puține șanse de a face AOS în comparație cu cei care nu primesc TSH (7). S-a raportat că steroizii sexuali feminini progesteronul și estrogenul cresc impulsul ventilator, reducând astfel riscul de AOS la femeii în comparație cu bărbații.

### **Diagnosticul în AOS**

Diagnosticul și severitatea AOS se bazează pe indice apnee-hipopnee (IAH), care raportează numărul de evenimente apneice și/sau hipopneice în timpul unei ore de somn. Evenimentele apneice obstrucționează > 90% din fluxul de aer intratoracic, în timp ce evenimentele hipopneice obstrucționează > 30–90% din fluxul de aer intratoracic. Ambele tipuri de evenimente durează cel puțin 10 sec. și duc la desaturarea oxigenului de 3% sau mai mare. AOS ușoară determină un IAH de 5–14 evenimente/h; AOS moderată provoacă 15–29 evenimente/h; iar AOS severă cauzează > 30 de evenimente/h. Polisomnografia (PSG) este standardul de aur pentru diagnosticarea

AOS. Studiile PSG analizează schimbările de poziție, mișcările corpului în timpul somnului, activitatea electroencefalogrammei (EEG), frecvența respiratorie, calitatea respirației, saturația cu oxigen, TA, mișcarea peretelui toracic și ritmul cardiac.

### **Tratamente**

#### ***Modificări ale stilului de viață***

Pacienții diagnosticați cu obezitate, AOS, HTA, hipertensiunea arterială rezistentă la tratament, nivel crescut de aldosteron, trebuie tratați cu: modificări ale stilului de viață, dietă săracă în sare, CPAP și medicamente antihipertensive. Dacă există tumori producătoare de aldosteron- tratament chirurgical. Astfel de modificări au efecte benefice pentru reducerea nivelului de LDL, precum și diminuarea inflamației prin reducerea anumitor markeri inflamatori- PCR, IL-6 și TNF- $\alpha$ .

#### ***Antihipertensive***

Conform celor opt rapoarte ale Comitetului Național Mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale, vârsta este principalul factor de risc al hipertensiunii arteriale. Persoanele peste 60 de ani au un risc mai mare de a dezvolta hipertensiunea arterială. La această grupă de vârstă, creșterea sistolică a TA este mai riscantă decât o creștere diastolică a TA, deoarece crește riscul de BCV. În timpul gestionării farmacologice a pacienților cu AOS și HTA, diureticele ar trebui să fie tratamentul de primă linie printre medicamentele antihipertensive, în special diureticele antialdosteronice. Aceste medicamente scad severitatea AOS și reduc TA prin scăderea obstrucției tractului respirator superior și a edemului parafaringian. Combinația a 2 sau mai multe medicamente este adesea necesară pentru a obține un control optim al TA de <140/90 mmHg sau <130/80 mmHg la pacienții cu diabet sau boală renală cronică (9).

#### ***Managementul hiperaldosteronismului și hiper-catecolaminemiei în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament și AOS***

La pacienții cu AOS, stimularea simpatică determină eliberarea de catecolamine, precum și o activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care determină o tensiune arterială ridicată. Tratamentul CPAP scade nivelul de aldosteron plasmatic, precum și valorile tensionale, însă un răspuns mai bun poate fi obținut cu medicamente care blochează activitatea simpatică și a reninei. Tratamentul cu spironolactonă a arătat îmbunătățiri atât în HTA, cât și în AOS la niveluri ridicate ale concentrației plasmatice de aldosteron și niveluri urinare de aldosteron. Totodată spironolactona scade semnificativ TA, indiferent de nivelul de aldosteron, atunci când este inclusă cu diuretice, inhibitori ai ECA sau ARA (2). Când nivelurile cres-

cute de aldosteron sunt cauzate de glanda suprarenală, pacienții pot fi tratați fie medicamentos cu spironolactonă, fie în cazul sindromului Conn prin intervenție chirurgicală. Glandele suprarenale sunt, de asemenea, implicate în activarea simpatică, ducând la creșterea producției de catecolamine. Un studiu din 2018 al lui Gilardini et al. (3) arată că două treimi dintre pacienții hipertensivi cu AOS au niveluri crescute de normetanefrine urinare (uNMT). Un studiu populațional a fost efectuat pe 116 bărbați hipertensivi (40–79 ani) cu indice apnee-hipopnee (IAH)  $\geq 10/h$ , iar analiza urinei acestora a fost obținută în timpul unui studiu de somn noaptea. Rezultatele au arătat creșterea nivelului de normetanefrină urinară ( $182 \pm 57$  față de  $141 \pm 45$  micromol  $\times$  mol $^{-1}$ ) creatinina,  $p < 0,001$ ) și creșterea nivelului de metanefrină ( $70 \pm 28$  față de  $61 \pm 28$  micromol mol $^{-1}$ ) creatinina,  $p < 0,05$ ), în comparație cu grupul controlat fără AOS (12). Cu toate acestea, atunci când pacienților li s-a administrat terapie CPAP continuă, s-a observat o scădere a nivelului IAH. Terapia cu ventilație continuă are un efect semnificativ în reducerea activării sistemului nervos simpatic, astfel o scădere a eliberării de catecolamine. O reducere a TAS de 2–3 mmHg este asociată cu o reducere a mortalității cu 4–8% (5).

### **Presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii în AOS**

După mai bine de trei decenii de la prima utilizare, presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) este încă recunoscută ca “standardul de aur”. CPAP furnizează aer continuu, presurizat pozitiv în alveolele distale ale arborelui respirator, care menține permeabilitatea alveolară. Este foarte eficient în controlul simptomelor, îmbunătățirea calității vieții și reducerea sechelelor clinice ale apneei în somn. Utilizarea combinată a CPAP și a terapiei antihipertensive convenționale a dus la o reducere mai semnificativă a tensiunii arteriale. Utilizarea continuă a terapiei CPAP reduce tensiunea arterială sistolică și diastolică în timpul somnului, precum și în perioadele de veghe. Eficacitatea unei astfel de terapii depinde de aderența la terapie și este mai eficientă la pacienții cu AOS severă. La pacienții cu AOS, monitorizarea ambulatorie a TA se îmbunătățește timp de 24 de ore după inițierea tratamentului CPAP. În mod similar, nivelul PCR, care este un marker inflamator important în AOS și BCV, scade foarte mult după tratamentul cu CPAP. Un studiu a arătat că suspendarea pe o săptămână a terapiei CPAP a agravat AOS și a determinat creșterea activității simpatică. Terapia CPAP îmbunătățește, de asemenea, funcția endotelială prin creșterea producției de NO și reducerea stresului asupra endoteliului prin scăderea proceselor oxidative și inflamatorii. Ca re-

zultat, CPAP continuă poate reduce TA la persoanele cu AOS în timpul nopții, cu efecte continue în timpul zilei (12). În alt studiu paralel randomizat, 118 bărbați au fost înrolați pentru a elucida efectele terapeutice ale CPAP asupra TA timp de o lună, iar rezultatele au arătat că CPAP terapeutică a scăzut TA în 24 de ore cu 2,5 mmHg, iar efectul benefic a fost observat atât pentru TA diastolică, cât și pentru cea sistolică atât în timpul stărilor de veghe, cât și în timpul somnului la persoanele cu AOS severă (13).

Un alt studiu a demonstrat că a existat o scădere a TA diastolică în 24 de ore prin utilizarea continuă a CPAP  $\geq 3,5$  ore/noapte timp de 4 săptămâni. Aderența la terapia CPAP mai mult de 5,6 ore în fiecare noapte timp de un an scade TA sistolică cu 1,89 mmHg și TA diastolică cu 2,19 mmHg. Cu parere de rău aderența este încă suboptimă, deși s-au făcut numeroase evoluții în dezvoltarea CPAP, care includ pompe mai silențioase, măști mai moi, aderența la terapia CPAP rămâne principala problemă deoarece este scăzută (30%–60%). La pacienții cu simptome minime, CPAP are un efect neutru asupra TA, dar la cei cu HTA rezistentă, CPAP scade TA sistolică cu 5–7 mmHg (14).

La general au fost efectuate peste 20 de studii cu privire la diferite aspecte ale efectului tratamentului CPAP la pacienții cu HTA sau hipertensiune arterială rezistentă la tratament (15, 16). Nouă studii randomizate controlate, două dintre ele asupra efectului concentrației de aldosteron și unul despre efectul asupra concentrației leptinei, patru studii observaționale, cinci meta-analize și recenzii sistematice și în final, cinci studii pe subiecte suplimentare, cum ar fi metodologia, medicina personalizată, aderența la tratamentul CPAP și efectul combinat al CPAP și denervarea renală. Primul studiu clinic randomizat (SCR) a efectului CPAP asupra nivelurilor TA a fost efectuat în 2010 pe 64 de pacienți cu HTA confirmată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA). Pacienții tratați cu CPAP ( $n = 20$ ) au arătat o scădere a TA diastolică în 24 de ore ( $4,9 \pm 6,4$  vs.  $0,1 \pm 7,3$  mmHg,  $p = 0,027$ ) comparativ cu grupul de control fără CPAP. Mai mult, numărul de pacienți cu un model de dipping a crescut semnificativ în grupul CPAP (51,7% vs. 24,1%,  $P = 0,008$ ). Pacienții care au utilizat CPAP  $> 5,8$  ore au prezentat o reducere mai mare a TA în 24 de ore ((6,98 mmHg a tensiunii arteriale diastolice (TAD) și 9,71 mmHg a tensiunii arteriale sistolice (TAS))(11). Cel mai mare studiu clinic randomizat a efectului CPAP asupra nivelurilor TA la pacienții cu HTA a fost studiul HIPARCO întreprins de Spaniol Sleep Network, în care 194 de pacienți au fost randomizați pentru CPAP ( $n = 98$ ) sau fără CPAP ( $n = 96$ ) cu durata de 3 luni. Grupul CPAP a obținut o scădere mai mare a TA medie în 24 de ore (3,1 mm

Hg [95% CI, 0,6 până la 5,6];  $P = 0,02$ ) și 24 ore TAD (3,2 mm Hg [95% CI, 1,0 până la 5,4];  $P = 0,005$ ), dar nu și TAS în 24 de ore (3,1 mm Hg [IC 95%, 0,6 până la 6,7];  $P = 0,10$ ), comparativ cu grupul de control. Mai mult decât atât, procentul de pacienți cu dipper nocturn după 12 săptămâni de urmărire a fost mai mare în grupul CPAP (35,9% vs. 21,6%; raportul de cote ajustat [OR], 2,4 [IC 95%, 1,2 la 5,1]  $P = 0,02$ ). În cele din urmă, așa cum s-a observat în studiile anterioare, a existat o corelație pozitivă semnificativă între orele de utilizare a CPAP și scăderea medie a TA în 24 de ore ( $r = 0,29$ ,  $P = 0,006$ ), TAS ( $r = 0,25$ ;  $P = 0,02$ ) și TAD ( $r = 0,30$ ,  $P = 0,005$ ) (10).

Ultima meta-analiză publicată a fost realizată de Lei și colab (18) care a inclus șase studii clinice randomizate. Estimările cumulate ale modificărilor TAS și frecvenței cardiace (au fost evaluate prin MAT-24h) au fost 5,40 mmHg (IC 95%: 9,17 până la 1,64;  $p = 0,001$ ; și 3,86 mmHg IC 95%: 6,41 până la 1,30;  $p = 0$ ). După această meta-analiză, un SCR suplimentar a fost publicat de către un grup francez (studiu RHOOSAS) în 2018, (17) unde au fost incluși 62 de pacienți cu HTA rezistentă la tratament, care administrau o medie de 3,7 medicamente antihipertensive. Șaizeci la sută dintre pacienți au prezentat AOS. Trei luni de CPAP a scăzut semnificativ TAS pe timp de noapte cu 6,4 mmHg și frecvența cardiacă cu 6,0 b/min, comparativ cu CPAP simulat. Mai mult, concentrațiile de leptină au fost semnificativ mai scăzute ale pacienților fără AOS (9 (6; 15) față de 17 (6; 29) ng/mL), dar acestea au crescut după șase luni de CPAP. Câteva date suplimentare interesante despre efectul CPAP la pacienții cu hipertensiune arterială sau hipertensiune arterială rezistentă la tratament pot fi găsite în alte studii: Campos-Rodríguez (22), care au raportat că pacienții cu HTA au avut o bună aderență la CPAP după un an de urmărire (74,5%). O analiză post-hoc a studiului HIPARCO a concluzionat că efectul CPAP asupra hipertensiunii arteriale rezistente la tratament este chiar mai mare decât cel observat la pacienții doar hipertensivi. În acest studiu, un total de 98 de pacienți au fost randomizați la CPAP (19 cu HTART și 79 cu HTA) și 96 au fost randomizați pentru îngrijirea obișnuită (21 cu HTART și 75 cu HTA). Valorile tensionale au scăzut mai semnificativ la acei pacienți cu HTA rezistentă la tratament decât la cei cu HTA, atât TAS în 24 de ore (9 vs. 1,6 mmHg,  $p = 0,021$ ) cât și TAD în 24 h (7,3 vs. 2,3 mmHg) în special noaptea (11,3 vs. 3,8,  $p = 0,121$  și 8,8 vs. 2,2,  $p = 0,054$ )(23). S-a demonstrat că unul dintre factorii asociați cu progresia în timp de la un fenotip hipertensiv la un fenotip hipertensiv rezistent la tratament la pacienții cu AOS a fost neaderarea la tratamentul CPAP (24).

Dincolo de efectul cunoscut asupra reducerii activității simpatice a CPAP, s-a demonstrat că acest tratament afectează și concentrația de aldosteron. A fost demonstrat că numai tratamentul optim CPAP a redus excreția de aldosteron la pacienții cu HTA necontrolată, în timp ce efectul a fost la limita într-o analiză intenționată de tratare. Deși aceste rezultate nu sunt definitive, ele sugerează că tratamentul CPAP ar putea îmbunătăți rezultatele cardiovasculare prin reducerea excesului de aldosteron la pacienții cu HTA și AOS (20). Tratamentul CPAP îmbunătățește concentrația de dimetilarginină asimetrică în plasmă. Aceste constatări au fost observate atât după 1 și 4 săptămâni de tratament CPAP. Dilatația mediată de flux s-a îmbunătățit semnificativ (de la 3,3+/-0,3% la 5,8+/-0,4% ( $p < 0,01$ ) și 6,6+/-0,3% ( $p < 0,01$ ) cu terapia CPAP în 1 săptămână și 4 săptămâni, astfel, tratamentul CPAP îmbunătățește considerabil disfuncția endotelială (19).

În cele din urmă, un alt studiu a analizat efectul suplimentar al CPAP asupra denervației renale. Linz și colab (21) au publicat date prelevate de la 1868 de pacienți – 205 au avut AOS, iar autorii au concluzionat că denervarea renală a dus la reduceri semnificative ale TA după 6 luni la pacienții hipertensivi cu și fără AOS, indiferent de CPAP.

### Concluzii

AOS a devenit o problemă globală și în continuă creștere, fiind răspândită în deosebi la pacienții cu HTA rezistentă la tratament. O înțelegere mai bună a interacțiunii dintre mecanismele fiziopatologice a AOS și hipertensiunii arteriale este esențială pentru gestionarea eficientă a hipertensiunii arteriale asociate cu AOS. Pacienții care se prezintă cu HTA rezistentă ar trebui să fie examinați și pentru AOS ca factor de risc modificabil. O reducere modestă de doar câțiva mmHg a valorilor tensionale poate reduce semnificativ riscul cardiovascular.

### Bibliografie

1. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens.* 2009;23(7):431–443. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
2. Marcus Jonathan A, Pothineni Aravind, Marcus Carolina Z, et al. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(1):411. [PubMed] [Google Scholar]
3. Gilardini L, Lombardi C, Redaelli G, et al. Effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea and high urinary metanephrines. *J Hypertens.* 2018;36(1):199–204. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

4. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607–2610. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
5. Pinto P, Barbara C, Montserrat JM, et al. Effects of CPAP on nitrate and norepinephrine levels in severe and mild-moderate sleep apnea. *BMC Pulm Med*. 2013;13:13. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
6. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164:213–21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
7. Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1186–92. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
8. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. Jin Z-N, Wei Y-X. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27403143>. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:333–343. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
9. Shrouf Tara, David W Rudy, Michael T Piascik. Hypertension update, JNC8 and beyond. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;33:41–46. [PubMed] [Google Scholar]
10. Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F., Lloberes P., Díaz de Atauri M.J., Somoza M., Masa J.F., González M., Sacristán L., Barbé F., et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: The HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2407–2415. doi: 10.1001/jama.2013.281250. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
11. Lozano L., Tovar J.L., Sampol G., Romero O., Jurado M.J., Segarra A., Espinel E., Río J., Untoria M.D., Lloberes P. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: A randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010;28:2161–2168. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833b9c63. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
12. Ishida K, Kato M, Kato Y, et al. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated c-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2009;136(1):125–129. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
13. 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;167(8):757–764. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
14. 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;359(9302):204–210. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
15. Lloberes P, Sampol G., Espinel E., Segarra A., Ramon M.A., Romero O., Ferrer R., Martínez-García M.A., Tovar J.L. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2014;32:1650–1657. doi: 10.1097/HJH.000000000000238. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
16. de Souza F., Muxfeldt E.S., Margallo V., Cortez A.F., Cavalcanti A.H., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2017;35:837–844. doi: 10.1097/JH.0000000000001254. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
17. Joyeux-Faure M., Baguet J.P., Barone-Rochette G., Faure P., Sosner P., Mounier-Vehier C., Lévy P., Tamisier R., Pépin J.L. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Night-Time Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The RHOOSAS Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*. 2018;9:318. doi: 10.3389/fneur.2018.00318. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
18. Lei Q., Lv Y., Li K., Ma L., Du G., Xiang Y., Li X. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Bras. Pneumol*. 2017;43:373–379. doi: 10.1590/s1806-37562016000000190. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
19. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J*. 2005;69(2):221–226. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
20. de Souza F., Muxfeldt E.S., Margallo V., Cortez A.F., Cavalcanti A.H., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2017;35:837–844. doi: 10.1097/JH.0000000000001254. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
21. Linz D., Mancia G., Mahfoud F., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M., Kindermann I., Schmieder R.E., Ewen S., Williams B., 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;35:148–153. doi: 10.1097/HJH.0000000000001142. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
22. Campos-Rodríguez F., Navarro-Soriano C., Reyes-Núñez N., Torres G., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Diaz-Cambres T., Somoza M., Masa J.F., Gonzalez M., et al. Good long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *J Sleep Res*. 2019;28:e12805. doi: 10.1111/jsr.12805. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]

23. Navarro-Soriano C., Martínez-García M.A., Torres G., Barbé F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Diaz Cambriles T., Somoza M., Masa J.F., González M., et al. Effect of continuous positive airway pressure in patients with true refractory hypertension and sleep apnea: A post-hoc intention-to-treat analysis of the HIPARCO randomized clinical trial. *J. Hypertens.* 2019;37:1269–1275. doi: 10.1097/JH.0000000000002053. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
24. Navarro-Soriano C., Martínez-García M.A., Torres G., Barbé F., Caballero-Eraso C., Lloberes P., Cambriles T.D., Somoza M., Masa J.F., González M., et al. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: A Pragmatic Longitudinal Study. *Hypertens. Res.* 2019;42:1708–1715. doi: 10.1038/s41440-019-0285-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006–14. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>.
26. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, et al. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2003;4(5):403–407. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]