OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS) VE HİPERTANSİYON

Dr. Caner Çavdar
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D – Nefroloji B.D

- 85 kadar farklı uyku hastalığı vardır,
- 8 ana başlıkta toplanmışlardır,
- OSAS ise“Uykuda Solunum Bozuklukları” başlığı altında incelenir:
    - OSAS (en sık)
    - Santral uyku apne sendromu
    - Uykuyla ilişkilihipoventilasyon hipoksemik sendromlar
    - Üst solunum yolu direnci sendromu?

-Tanım-

- *Obstrüktif uyku apne (OSA):*Uyku sırasında farinks'in tekrarlayan şekilde kısmı veya tam tıkanmasıdır.

- *Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS):* Günboyunca uyku hali de vardır.

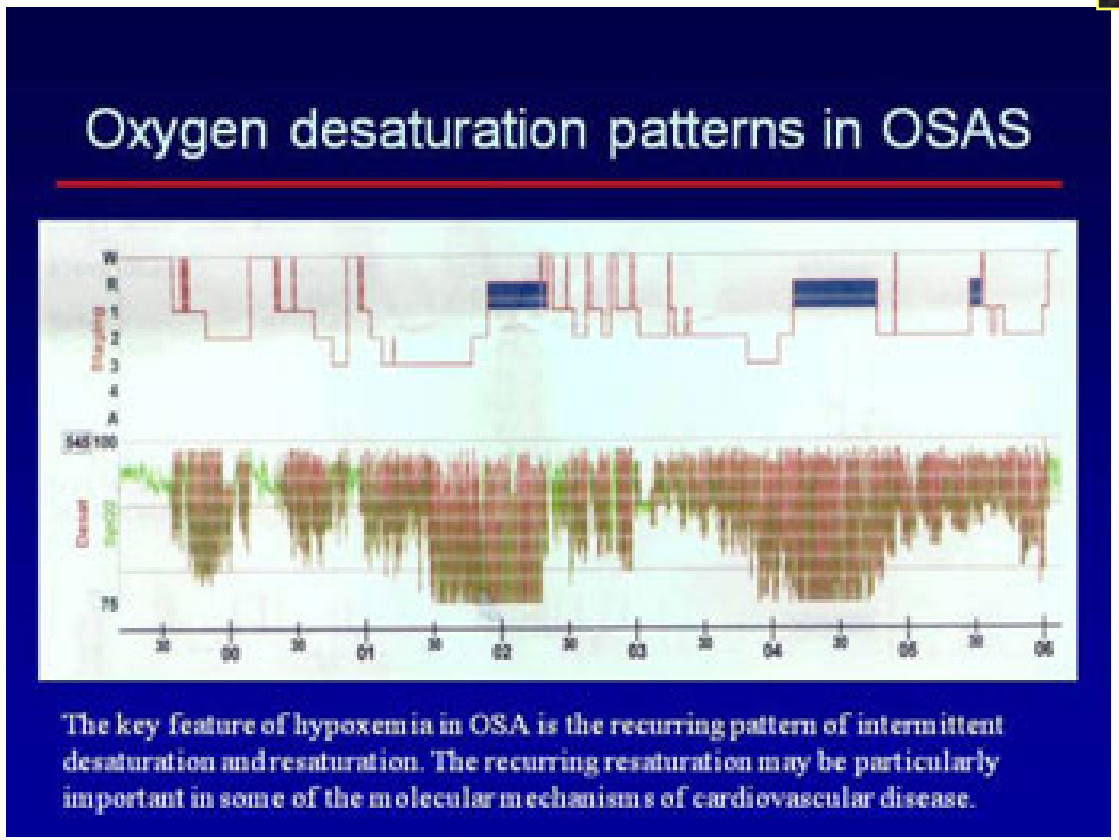
OSAS'IN SONUÇLARI

- **Kardiyovasküler**
  - **Hipertansiyon**
  - Aritmi
  - Sol-sağ kalp yetmezliği-pulmoner hipertansiyon
  - Serebrovasküler hastalık
- **Pulmoner**
  - KOAH-astim-fibrosis
- **Metabolik ve endokrinolojik**
  - İnsülin direnci-obesite-metabolik sendrom-dm
  - Libido azalması
- **Nöro-psikiyatrik**
  - Depresyon
  - Anksiyete-ajitasyon
  - Bilişsel bozukluk
  - Hafızada zayıflama vb
- **Nefrolojik**
  - Noktüri-enürezis-proteinüri
- **Gastrointestinal**
  - GÖR-hepatosteatoz
- **Hematolojik**
  - Sekonder polisitemi
  - Trombosit agregasyonunda artma
  - Fibrinojen ve F.VII'de artma
- **Ani ölüm**
- **Sosyo-ekonomik**
  - Trafik ve iş kazaları
  - Evlilik sorunları
  - Diğer: İşitme kaybı-glokom

- Horlama
- Güniçinde uykulu dolaşmak,
- Yorgunluk,
- Halsizlik,
- Unutkanlık,
- Sabah başağrıları-bulantı,
- Depresyon

POLİSOMNOGRAFİ

- Sensitivite ve spesifite %95



EKG,
EMG,
Nasal hava akımı,
Horlama kayıtları,
Oksijen satürasyonu,
Solunum,
Özofagus içi basınçlar.

Türk Toraks Derneği
2012 Uzlaşı Raporu
OSAS TANISI

- **Polisomnografi (PSG) çok önemlidir.**
- Tanı için A+B+D veya C+D gereklidir.
- **A.En az 1'i:**
- Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, güniçi uykulu, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk
- Hastanın soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması
- Eşin horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi
- **B.PSG:**
- Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) $\geq$5/sa
- Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası veya
- **C.PSG:**
- Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) $\geq$15/sa
- Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası
- **D.**Başka bir açıklayıcı neden (uyku bozukluğu, sistemik veya nörolojik hastalık, ilaç veya madde kullanımı) yok.

AHI: 5-15 hafif; 16-30 orta; >30 ağır OSAS
Horlama fakat AHI<5…OSAS değil

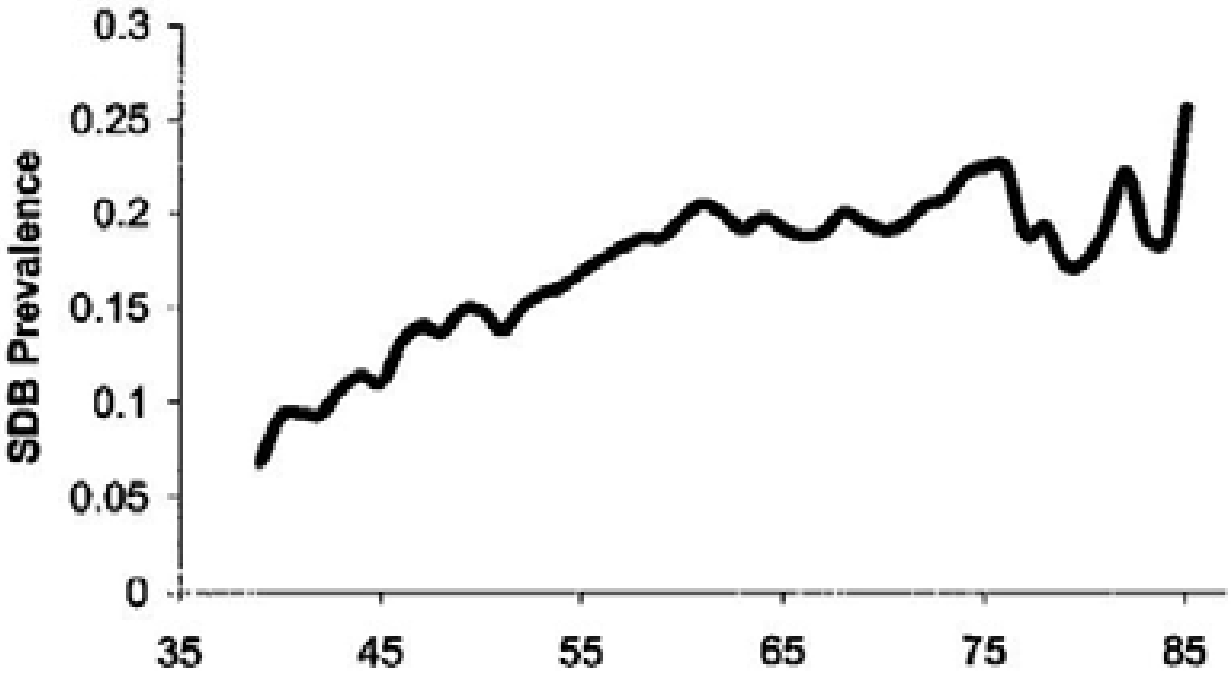
FİZYOPATOLOJİ

- **1.Anatomik faktörler**
- Üst solunum yolunun yapısı: Özellikle farinksin sert ve yumuşak damak arasında kalan kısmında farklılıklar olması
- Nazal obstrüksiyon
- Üst solunum yolu kalibresinin akciğer hacim bağımlılığı: Özellikle obezlerde sırtüstü yatma durumunda akciğer hacmindeki azalmalar faringeal duvarın daha kolay kollabe olmasına neden olur
- Hava yolu uzunluğu
- Yerçekimi/Vücut pozisyonu
- Dinamik üst solunum yolu kollapsı

FİZYOPATOLOJİ *(devamı)*

- **2.Mekanik faktörler**
- Faringeal kollapsibilite
- Yüzey gerilimi
- İnflamasyon
- **3.Nöromuskuler işlevler**
- Motor fonksiyon
- Negatif basınç refleksi
- Nöromekanik işlevler-nöropati-denervasyon
- **4.Solunum kontrol instabilitesi**
- **5.Genetik faktörler**

UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI PREVALANS



Young et al, AJRCCM 2002;165:1217–1239

Prevalans

TABLE 1. STUDIES ON THE PREVALENCE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Country	First Author (Reference)	N	Ethnicity	Diagnostic Method	Prevalence	
					Men	Women
United States	Young (7)	602	White	Polysomnography	4.0%	2.0%
	Bixler (9)	1,741	White	Polysomnography	3.9%	1.2%
Australia	Bearpark (10)	485	White	MESAM IV*	3.1%	–
India	Udwadia (15)	250	Indian	Polysomnography	7.5%	4.5%
China	Ip (12)	258	Chinese	Polysomnography	4.1%	–
	Ip (13)		Chinese	Polysomnography	–	2.1%
Korea	Kim (14)	457	Korean	Polysomnography	4.5%	2.3%

*MESAM IV (Madaus, Marburg, Germany) is a portable sleep monitoring system.

- Uykuda solunum bozuklukları erkeklerde %25 ve kadınlarda %10,
- Uyku-apne ise erkeklerde %3.1-7.5 – kadınlarda %2.1-4.5,
- Erkek/kadın 2-3/1,
- Yaş?
- Obesite….daha yüksek

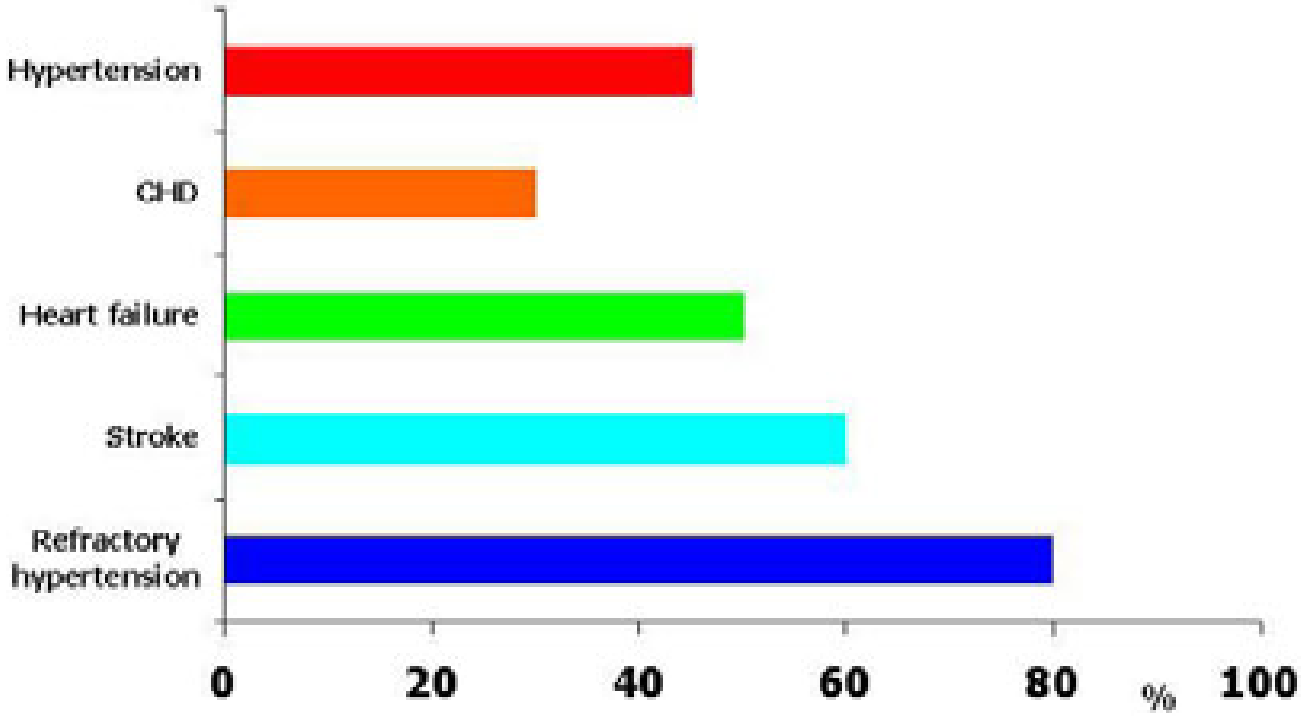
- **OSAS'lı hastaların %85'inde tanı halen konmamış durumda-buzdağının görünen kısmı-**

Proc Am Thorac Soc Vol 5. pp 136–143, 2008

Hipertansiflerde:

- %38-56
- Dirençli hipertansiyon durumunda..%82

Sleep apnoea prevalence in CV diseases



HİPERTANSİYON

VOLUME 342 MAY 11, 2000 NUMBER 19

PROSPECTIVE STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN SLEEP-DISORDERED BREATHING AND HYPERTENSION

PAUL E. PEPPARD, PH.D., TERRY YOUNG, PH.D., MARI PALTA, PH.D., AND JAMES SKATRUD, M.D.

- **Wisconsin cohort:**
- 709 normotansif birey,
- PSG,
- 4 yıl boyunca izlem.

Table 3. Adjusted Odds Ratios for Hypertension at a Follow-up Sleep Study, According to the Apnea–Hypopnea Index at Base Line.*

Base-Line Apnea–Hypopnea Index	Odds Ratio, Adjusted for Base-Line Hypertension Status	Odds Ratio, Adjusted for Base-Line Hypertension Status and Nonmodifiable Risk Factors (Age and Sex)	Odds Ratio, Adjusted for Base-Line Hypertension Status, Nonmodifiable Risk Factors, and Habitus (BMI and Waist and Neck Circumference)	Odds Ratio, Adjusted for Base-Line Hypertension Status, Nonmodifiable Risk Factors, Habitus, and Weekly Alcohol and Cigarette Use
	odds ratio (95% confidence interval)			
0 events/hr†	1.0	1.0	1.0	1.0
0.1–4.9 events/hr	1.66 (1.35–2.03)	1.65 (1.33–2.04)	1.42 (1.14–1.78)	1.42 (1.13–1.78)
5.0–14.9 events/hr	2.74 (1.82–4.12)	2.71 (1.78–4.14)	2.03 (1.29–3.19)	2.03 (1.29–3.17)
≥15.0 events/hr	4.54 (2.46–8.36)	4.47 (2.37–8.43)	2.89 (1.47–5.69)	2.89 (1.46–5.64)
P for trend‡	<0.001	<0.001	0.002	0.002

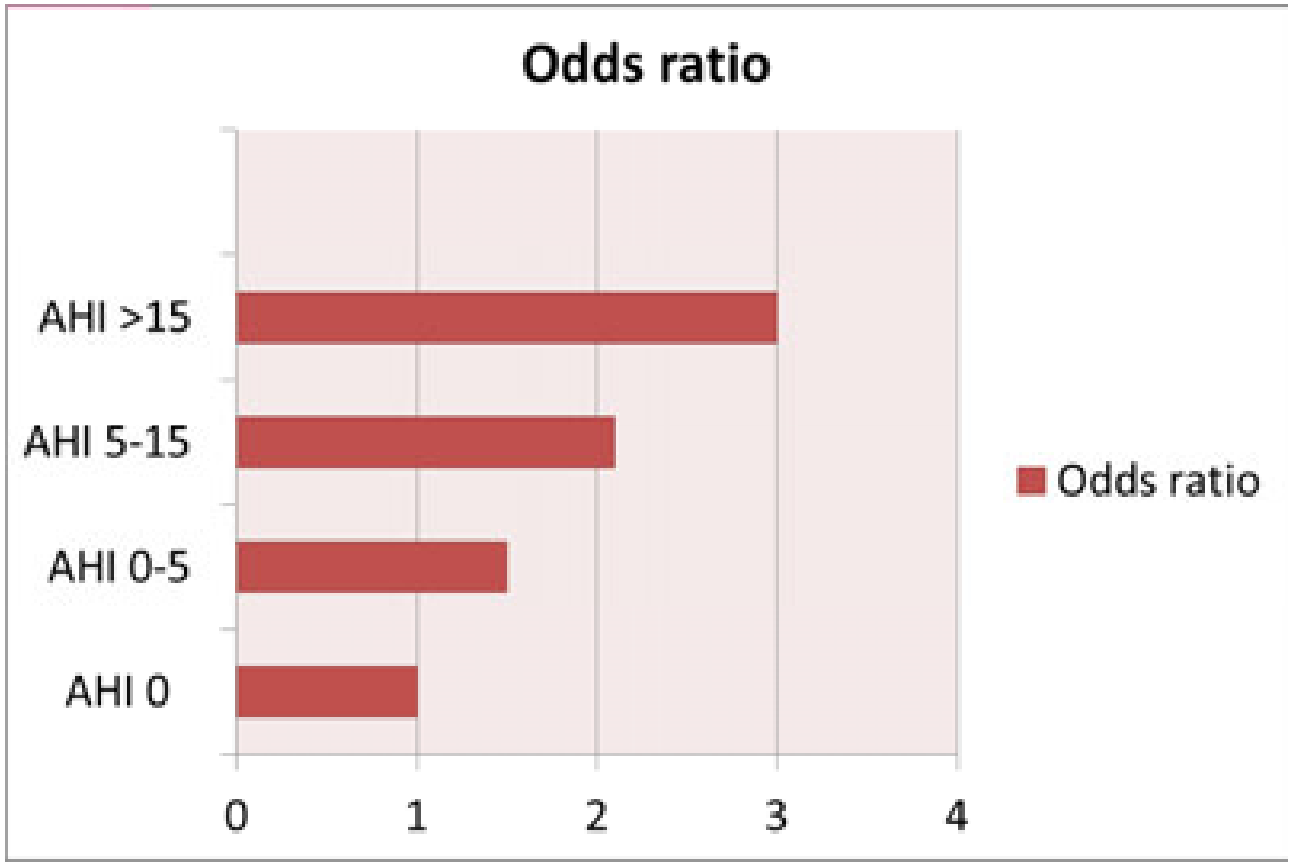
*Hypertension was defined as a blood pressure of at least 140/90 mm Hg or the use of antihypertensive medications. Data on 893 follow-up sleep studies from 709 participants were analyzed. The odds ratios and confidence intervals were adjusted for the fact that 184 participants completed two follow-up sleep studies. BMI denotes body-mass index.

†This category served as the reference group.

‡P values are for the linear trend of the logistic-regression coefficients ($\log_e$ of the odds ratios).

Peppard et al:NEJM 2000

Başlangıçtaki AHI'ya göre 4 yıl içinde hipertansiyon görülme sıklığı



- OSAS’lı hastaların %50-56’sı hipertansiftir,
- Orta-ağır OSAS’lı hastalarda (AHI>15 atak/saat) hipertansiyon oranı hafif gruba göre daha fazladır
- Her 1 AHI/saat hipertansiyon sıklığını %1 artırıyor.

Sleep Heart Health Study

Variables	No. of Subjects	Adjusted for Demographics† OR (95% CI)	OR Adjusted for Demographics†‡: BMI OR (95% CI)	OR Adjusted for Demographics†‡: BMI, Neck, Waist-to-Hip Ratio OR (95% CI)	OR Adjusted for Demographics†‡: BMI, Neck, Waist-to-Hip Ratio, Alcohol Use, Smoking OR (95% CI)
Apnea-hypopnea index per hour					
<1.5	1691	1.00	1.00	1.00	1.00
1.5-4.9	1598	1.25 (1.06-1.44)	1.12 (0.96-1.30)	1.11 (0.95-1.29)	1.07 (0.91-1.26)
5-14.9	1751	1.57 (1.35-1.81)	1.28 (1.09-1.48)	1.24 (1.06-1.45)	1.20 (1.01-1.42)
15-29.9	719	1.73 (1.43-2.10)	1.32 (1.08-1.61)	1.26 (1.03-1.55)	1.25 (1.00-1.56)
≥30	373	2.27 (1.76-2.92)	1.60 (1.23-2.08)	1.47 (1.12-1.92)	1.37 (1.03-1.83)
P (trend)		.0001	.0001	.0008	.005
Arousal index per hour§					
<12	1260	1.00	1.00	1.00	1.00
12-16.9	1335	0.92 (0.78-1.09)	0.91 (0.77-1.07)	0.93 (0.78-1.10)	0.94 (0.78-1.12)
17-22.9	1145	1.06 (0.89-1.25)	1.03 (0.87-1.23)	1.04 (0.87-1.24)	1.04 (0.86-1.26)
23-29.9	745	1.18 (0.97-1.43)	1.14 (0.93-1.38)	1.11 (0.91-1.36)	1.12 (0.90-1.39)
≥30	627	1.30 (1.05-1.60)	1.20 (0.97-1.49)	1.19 (0.96-1.48)	1.15 (0.91-1.45)
P (trend)		.002	.02	.04	.003
Percentage of sleep time <90% of oxygen saturation					
<0.05	2005	1.00	1.00	1.00	1.00
0.05-0.49	1542	1.24 (1.07-1.42)	1.13 (0.98-1.30)	1.12 (0.96-1.29)	1.10 (0.94-1.29)
0.50-3.9	1498	1.56 (1.35-1.91)	1.30 (1.12-1.51)	1.25 (1.08-1.46)	1.24 (1.05-1.46)
4.0-11.9	594	1.55 (1.27-1.89)	1.18 (0.96-1.45)	1.10 (0.89-1.35)	1.13 (0.90-1.42)
≥12	493	2.03 (1.62-2.53)	1.49 (1.18-1.88)	1.39 (1.10-1.75)	1.45 (1.12-1.88)
P (trend)		.0001	.0002	.005	.0003
Snoring					
No	2273	1.00	1.00	1.00	1.00
Yes	2058	1.21 (1.07-1.38)	1.05 (0.92-1.20)	1.02 (0.89-1.16)	1.01 (0.88-1.17)
Unknown	1732	1.27 (1.11-1.46)	1.24 (1.08-1.42)	1.25 (1.08-1.43)	1.26 (1.08-1.46)

*For definition apnea-hypopnea index, see Table 1. Hypertension is defined as resting blood pressure of at least 140/90 mm Hg or use of antihypertensive medication. BMI indicates body mass index.
†Adjusted for age (continuous variable), sex, and ethnicity.
‡Models include demographics and variables listed in column headings.
§For arousal index analysis, the number of subjects were 5112. The remaining observations were excluded because of unreliable sleep staging data.

DİRENÇLİ HT HASTALARININ %85'İNDE OSAS SAPTANMIŞ

Nieto et al:JAMA 2000

OSAS ve Hipertansiyon
-Benzer risk faktörleri-

- **Yaş:**
- OSAS prevalansı yaş ile birlikte artar,
- >65yaş?

- **Obesite:**
- Uyku merkezlerine başvuran hastaların %60'ı obes
- Kiloda %10 artış AHI'de %32 artışa neden olur. OSAS riski 6 kat artar.

Obesite

Kraniofasyal etki:

– Parafaringeal yağ depozisyonu artmış,
– Havayolu daha küçük/dar
– Hava yolunun kollaps olabilme özelliği daha fazla,
– Refleks korunma mekanizmaları daha az,

*Abdominal obesite akciğer volümünü de azaltır,

- **Irk:**
- Prevalanslar benzer,
- Afrikalı Amerikalılarda daha ağır seyreder ve daha gençlerde görülür.

HT Patofizyoloji:
I-Normalde uyku sırasında oluşan değişiklikler:

- **Azalma:**
  - Metabolik hız,
  - Sempatik aktivite,
  - Kan basıncı,
  - Kalp hızı.
- **Artma:**
- Kardiyak vagal tonus

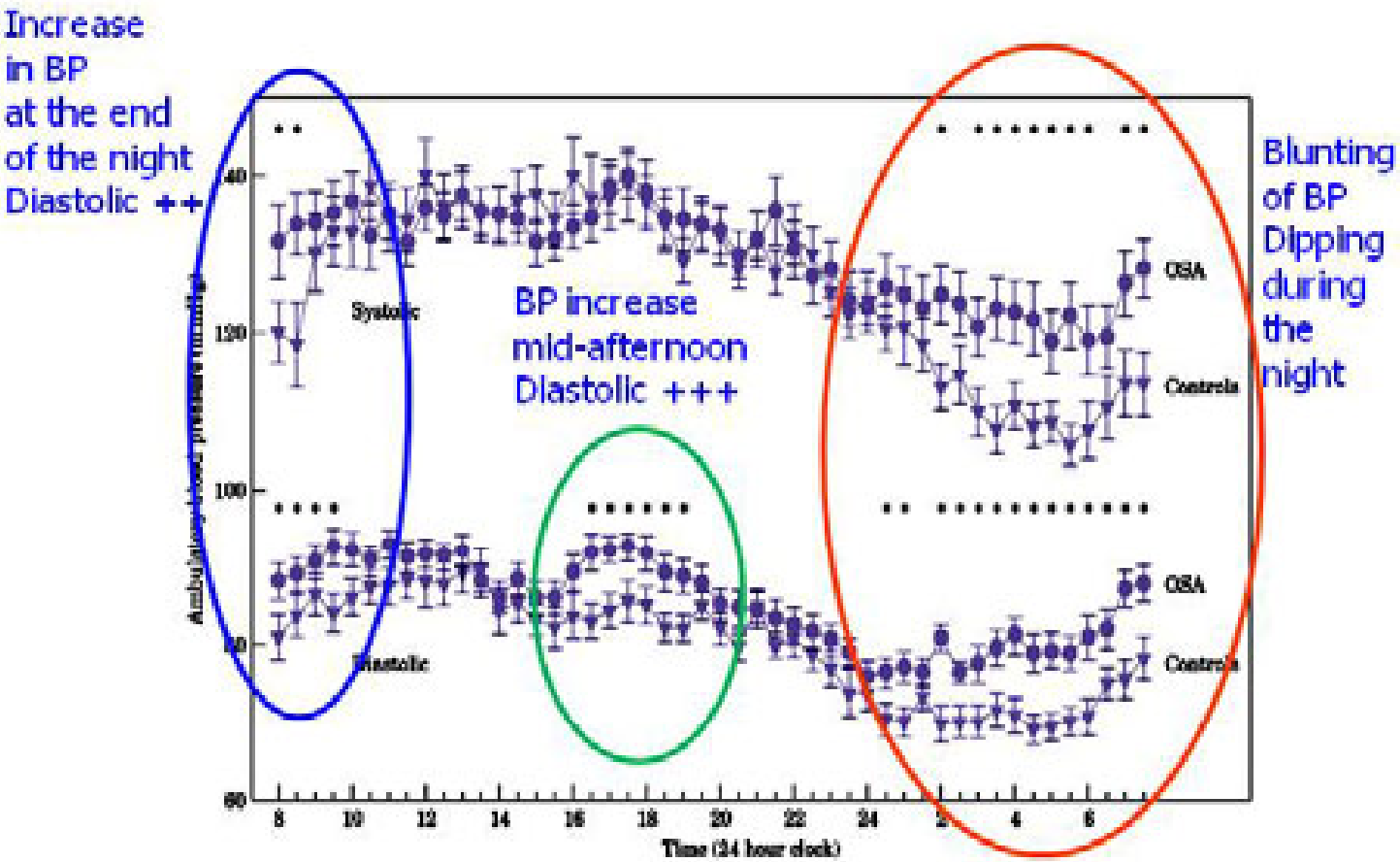
- ***NET ETKİ: Kan basıncında %10-20'lik azalma***

II-OSAS'lı Hastalarda Kan Basıncı Seyri

- Nokturnal Hipertansiyon
- Dirençli Hipertansiyon
- Masked Hipertansiyon
- Pulmoner Hipertansiyon

Upsala Journal of Medical Sciences. 2012; 117: 370–382

Hypertension in OSA



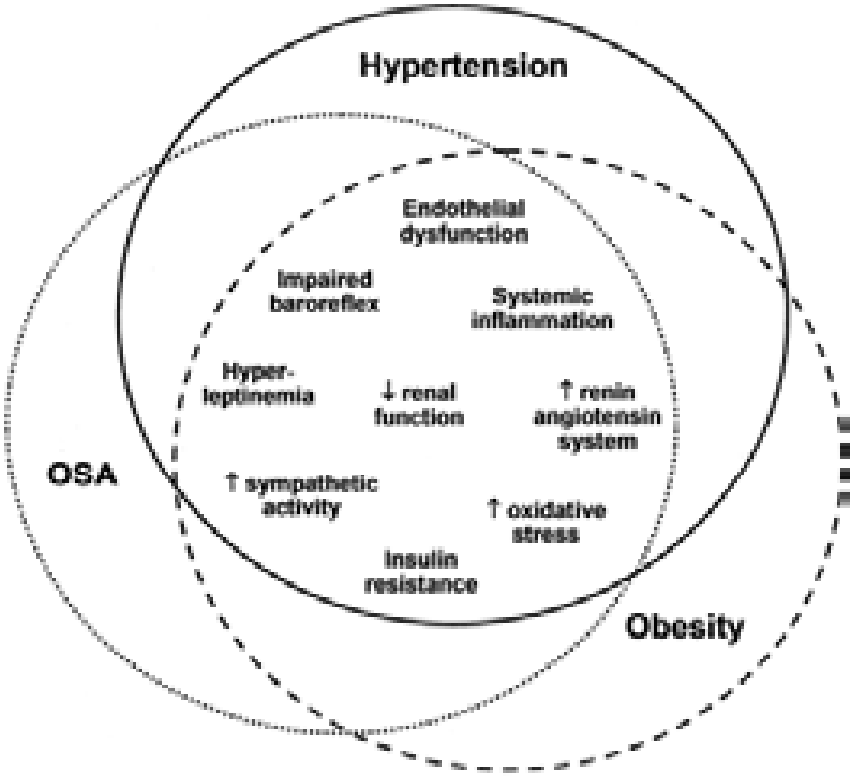
Davies et al *Thorax* 2000; 55: 736–740

II-OSAS'lı Hastalarda Kan Basıncı Seyri

- Diyastolik hipertansiyon ön planda (sempatik hiperaktiviteye bağlı periferik vasküler dirençte artma),
- Kombine sistolik+diyastolik hipertansiyon,
- ABPM: Kan basıncında uyku sırasında anormal düşüşler,
- Hedef organ hasarı daha fazla: Sol ventrikül hipertrofisi, sol atriyal ve aortada genişleme, kalp yetmezliği vb

Patofizyoloji:

- **TEKRARLAYAN HİPOKSİ-REOKSİJENİZASYON ATAKLARI:**
- Nörohormonal aktivasyon,
- Kemorefleksteki değişiklikler,
- Baroreseptör duyarlılığında azalma,
- Endotelyal işlev bozukluğu,
- Su ve tuz metabolizma bozukluğu,
- Diğer faktörler



Curr Opin Cardiol. 2011 November ; 26(6): 541–547.

Endotelyal işlev bozukluğu:

I- Nitrik oksitte azalma

- Endotelyal apopitozda artma
- Hipoksi-uyarımına bağlı hücre onarım kapasitesinde azalma

II-Endotelin düzeyinde artma

Vasküler düz kas hücre çoğalması

Trombotik aktivite artışı

Süregen aralıklı hipoksemi atakları:

1-serbest radikalerin artışına yol açar; ayrıca TNF-alfa, IL-6, IL-8, *CRP artışı* da olur

2-uzun dönem uyarı nöbetleri.. gün-içi uyarı

Nörohormonal aktivasyon:

- Uyku ve uyanıklık durumunda sempatik aktivitede artma-periferal vazokonstriksiyon
- Anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerinde artma

Kemorefleks aktivasyonu:

- Arteriyal O2 ve CO2 içeriğindeki değişkenlikler kemorefleks mekanizmaları boyunca solunumsal ve dolaşımsal etkilerle sonuçlanır.

- Kemorefleks aktivasyonu ile sempatik aktivite, kalp hızı ve kan basıncı artar,

- Özellikle süregen aralıklı hipoksemi ataklarına “karotid cisim” duyarlıdır

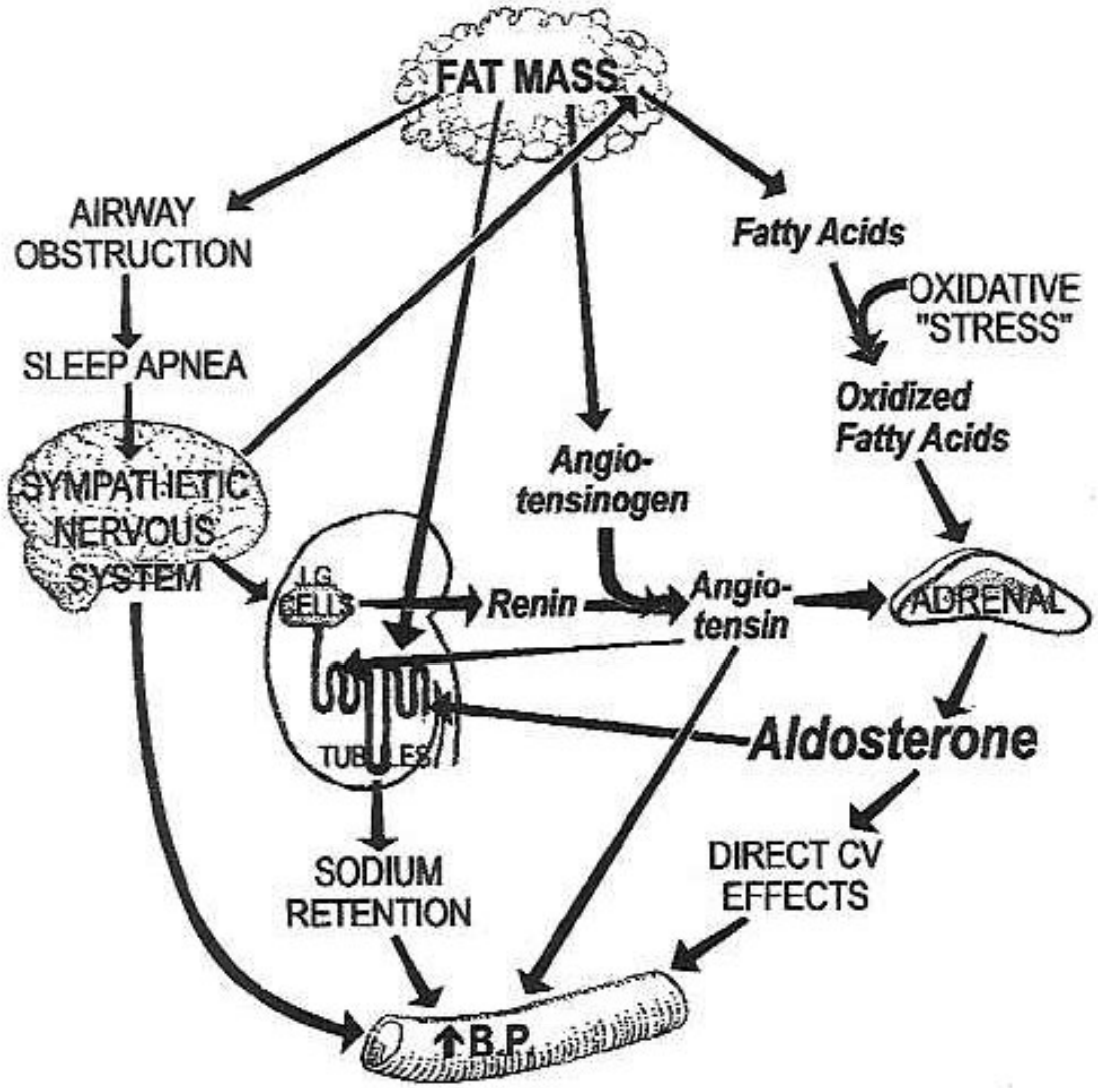
Baroreseptörler:

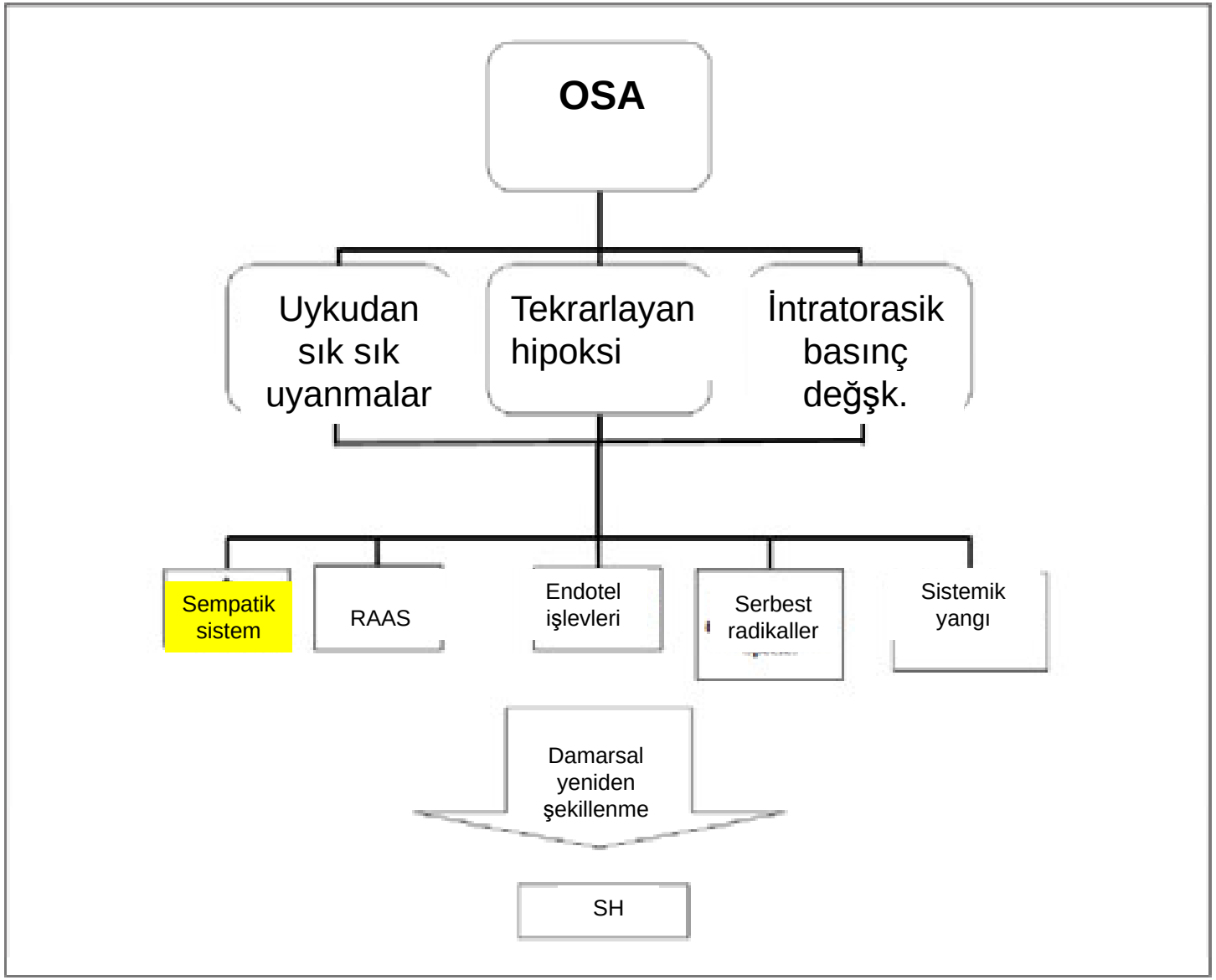
- Apne atakları sırasında baroreseptör duyarlılığında küntleşme

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde aktivasyon:

- Anjiyotensin II ve aldosteron düzeyinde artma,
- Yüksek aldosteron/renin oranı

Am J Hypertens. 2003 Apr;16(4):274-80.
Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea.
Mellen CS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB.


FAT MASS
AIRWAY OBSTRUCTION
SLEEP APNEA
SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM
Fatty Acids
OXIDATIVE "STRESS"
Oxidized Fatty Acids
Angio-tensinogen
J.G. CELLS
Renin
Angio-tensin
ADRENAL
TUBULES
Aldosterone
SODIUM RETENTION
DIRECT CV EFFECTS
↑B.P.

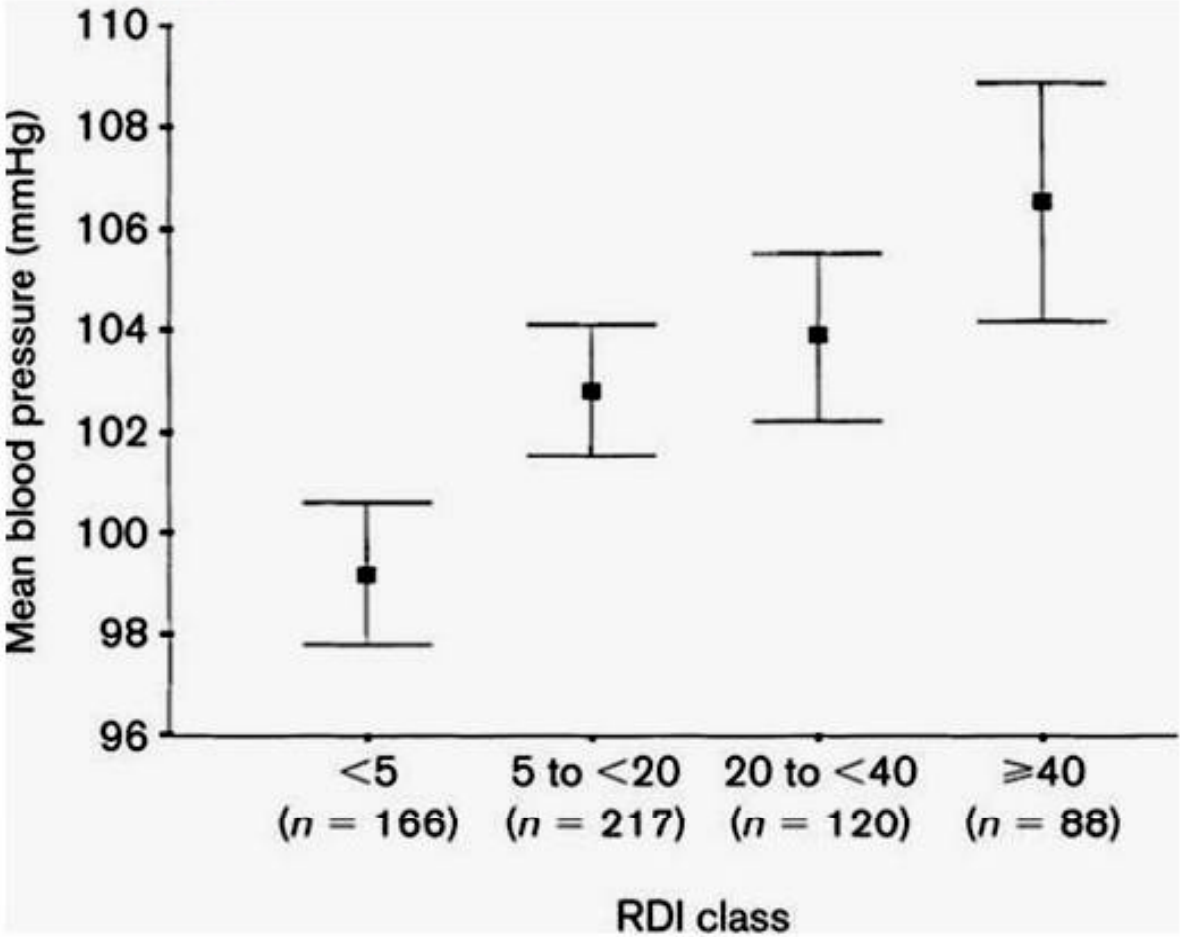


Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : e40-e47

OSAS VE HİPERTANSİYON KLİNİK BULGULAR

- Hipertansif bir hastada OSAS mutlaka sorgulanmalı (semptom ve bulguların hasta tarafından söylenmesi beklenmemeli),
- Metabolik sendrom varlığı önemli bir bulgudur,
- 40-70 yaş arası!!

Hypertension in OSA



Grote et al *Journal of Hypertension*. 2001;19:683-690

Bazı özel durumlar

- Obes olmayanlarda
  - 5426 obes olmayan erişkinin %54'ünde OSA pozitif saptanmış.
  - Çocuklarda da önemli bir problem
- Gebelerde
  - Preeklemsi-büyüme geriliği
  - Am J Hypertens 2001; 14: 1090–5

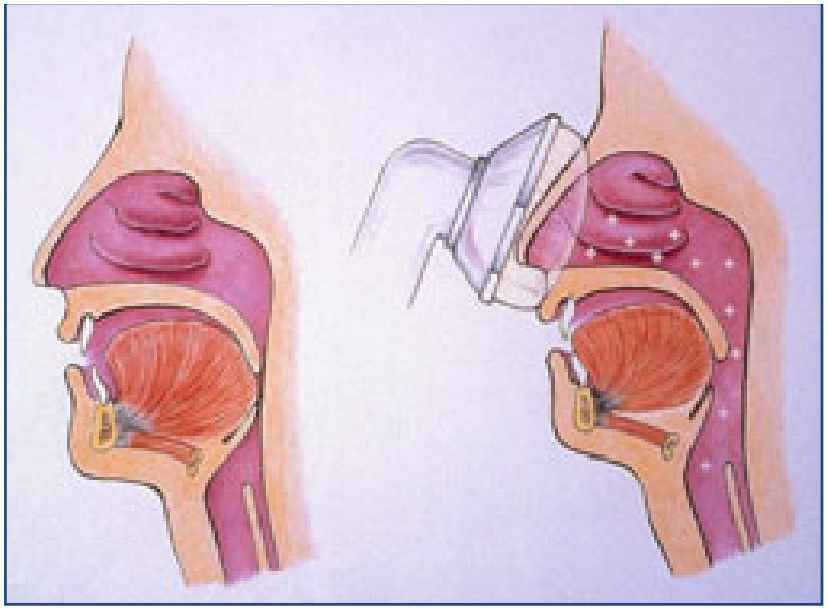
The effect of a very low-calorie diet-induced weig on the severity of obstructive sleep apnoea and autonomic nervous function in obese patient with obstructive sleep apnoea syndrome

Martti Kansanen[1], Esko Vanninen[2], Arja Tuunainen[3], Petri Pesonen[2], Vuokko Tu
Juha Hartikainen[5], Hanna Mussalo[2] and Matti Uusitupa[4]

Departments of [1]Otolaryngology, [2]Clinical Physiology, [3]Clinical Neurophysiology, [4]Clinical Nutrition and [5]Medicine, Kuopio Univ

	Control group	Study group			
		P*	Before	After	P**
Rest					
Heart rate (beats min^{-1})	60 ± 10	< 0·05	67 ± 10	64 ± 12	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	134 ± 20	< 0·05	150 ± 18	130 ± 20	< 0·0
Diastolic blood pressure (mmHg)	85 ± 13	< 0·01	98 ± 10	86 ± 12	< 0·0
Valsalva manoeuvre					
Valsalva ratio	1·68 ± 0·45	NS	1·51 ± 0·35	1·42 ± 0·33	NS
Baroreflex sensitivity (ms mmHg^{-1})	10·8 ± 7·1	< 0·01	4·7 ± 2·8	7·0 ± 4·3	< 0·0
Deep-breathing test					
E/I ratio	1·18 ± 0·9	NS	1·18 ± 0·10	1·19 ± 0·11	NS
Heart rate variability at rest					
Total power (0·00 ± 0·07 Hz, ms^2)	1598 ± 940	NS	1290 ± 1386	1659 ± 2029	NS
Medium frequency (0·07 ± 0·15 Hz, ms^2)	346 ± 386	NS	204 ± 243	296 ± 567	NS
High frequency (0·15 ± 0·40 Hz, ms^2)	447 ± 522	NS	297 ± 437	508 ± 840	NS

TEDAVİ



- **CPAP:**

- Orta ve ciddi OSAS'ta
- Ort.kan basıncı düşüşü 2.5mmHg
- Daha fazla oranlarda düşme de olabilir,
- Bir çalışmada ise CPAP'ın kan basıncı üzerine olumlu etkisi gösterilememiş,
- Gece CPAP uygulama süresi (saat) önemli.
- ***AYRICA HASTA UYUMUNA DA DİKKAT EDİLMELİDİR.***

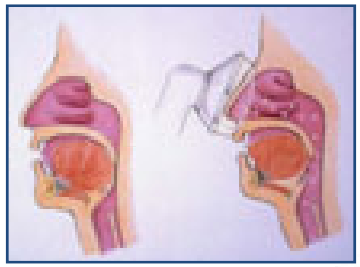


Table 1 - **Randomized interventional studies with CPAP in non-resistant hypertensive patients**

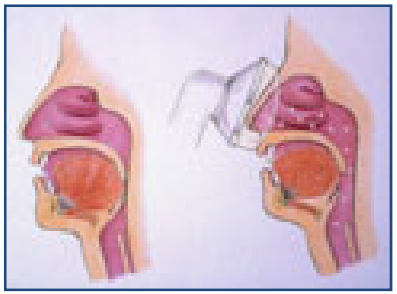
Study	Nº of patients	SH (%)	Initial SBP (mmHg)	Initial DBP (mmHg)	Length of time of CPAP use	SBP reduction (mmHg)	Comments
Barbé et al[54]	359	100	141.0 (15.0)	85.0 (11.0)	1 year	-1.9 (-3.9; 0.1)	Open, usual, manual
Becker et al[55]	32	66	136.1 (15.3)	82.3 (14.1)	9 weeks	-10.9 (-19.8; -2.0)	Double blind, sham, ABPM
Kaneko et al[56]	24	50	127.0 (22.6)	61.0 (13.9)	4 weeks	-18.0 (-36.5; 0.5)	Open, usual, manual
Mills et al[60]	17	52	152.2 (20.7)	83.4 (12.1)	2 weeks	-1.8 (-16.2; 12.6)	Single blind, sham, manual
Robinson et al[57]	32	100	143.0 (17.3)	86.7 (11.1)	4 weeks	-2.3 (-10.6; 6.0)	Double blind, sham, ABPM

Values expressed as mean (SD), percentage or confidence interval. SH - systemic hypertension; SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure. Double blind, single blind or open corresponds to the study design. Sham and usual correspond to the type of control: sham CPAP or usual treatment, respectively. ABPM or manual correspond to the method used for blood pressure measurement: ambulatory blood pressure monitoring or manual measurement, respectively.

RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMALAR VE SON YILLARDAKİ META-ANALİZLERE GÖRE: CPAP ETKİSİ

SİSTOLİK KAN BASINCI: 3.3-2.46 mmHg – DİYASTOLİK: 2.03-1.83 mmHg
ABPM: SİSTOLİK: 1.77 mmHg – DİYASTOLİK:1.79mmHg

Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : e40-e47



DİRENÇLİ HİPERTANSİYON HASTALARINDA CPAP TEDAVİSİNİN ZAYIF ETKİNLİKTE OLDUĞU DÜŞÜNÜLÜRKEN SON YILLARDAKİ ÇALIŞMALARDA GÜÇLÜ ETKİNLİKLER DE GÖSTERİLMİŞTİR.

Table 2 - Interventional studies with CPAP in resistant hypertensive patients

Study	Design	N° of patients	Initial SBP (mmHg)	InitialSBP (mmHg)	Length of time of CPAP use	SBP reduction (mmHg)	Comments
Dernaika et al67	Observational	98	146.0 (8.4)	84.8 (7.2)	1 year	-5.6 (-2.0; -8.7)	Control group - non-refractory SH
Logan et al68	Interventional, open	11	147.2 (3.3)	88.3 (2.2)	8 weeks	-12.3 (-16.1; -8.52)	No control group
Martinez-Garcia et al69	Interventional, open	33	155.1 (15.4)	90.5 (9.8)	8 weeks	-7.3 (-13.1; -3.1)	Control group - patients intolerant of CPAP

Values expressed as mean (SD), percentage or confidence interval.

CPAP UYGULAMA ŞEKLİ-BASINCI-SÜRESİ (MİN.5.6 SAAT)
GÜN-İÇİ SERSEMLİK HİSSİNİN DE KAYBOLMASI
HASTANIN UYUMU

Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : e40-e47

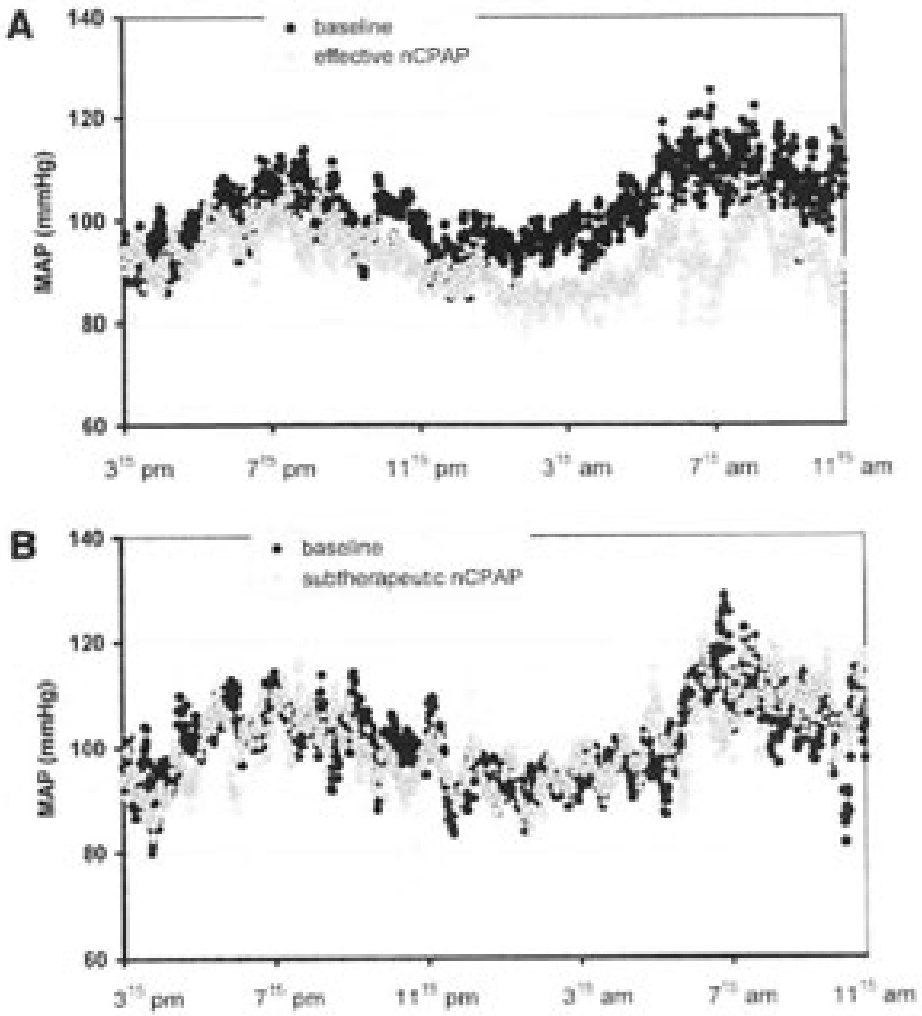
Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea

Heinrich F. Becker, MD; Andreas Jerrentrup, MD; Thomas Ploch, Dipl Psych; Ludger Grote, MD; Thomas Penzel, PhD; Colin E. Sullivan, MD; J. Hermann Peter, MD

Background—There is increasing evidence that obstructive sleep apnea (OSA) is an independent risk factor for arterial hypertension. Because there are no controlled studies showing a substantial effect of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy on hypertension in OSA, the impact of treatment on cardiovascular sequelae has been questioned altogether. Therefore, we studied the effect of nCPAP on arterial hypertension in patients with OSA.

Methods and Results—Sixty consecutive patients with moderate to severe OSA were randomly assigned to either effective or subtherapeutic nCPAP for 9 weeks on average. Nocturnal polysomnography and continuous noninvasive blood pressure recording for 19 hours was performed before and with treatment. Thirty two patients, 16 in each group, completed the study. Apneas and hypopneas were reduced by ≈95% and 50% in the therapeutic and subtherapeutic groups, respectively. Mean arterial blood pressure decreased by 9.9±11.4 mm Hg with effective nCPAP treatment, whereas no relevant change occurred with subtherapeutic nCPAP (P=0.01). Mean, diastolic, and systolic blood pressures all decreased significantly by ≈10 mm Hg, both at night and during the day.

Conclusions—Effective nCPAP treatment in patients with moderate to severe OSA leads to a substantial reduction in both day and night arterial blood pressure. The fact that a 50% reduction in the apnea-hypopnea index did not result in a decrease in blood pressure emphasizes the importance of highly effective treatment. The drop in mean blood pressure by 10 mm Hg would be predicted to reduce coronary heart disease event risk by 37% and stroke risk by 56%. (***Circulation*. 2003;107:68-73.**)



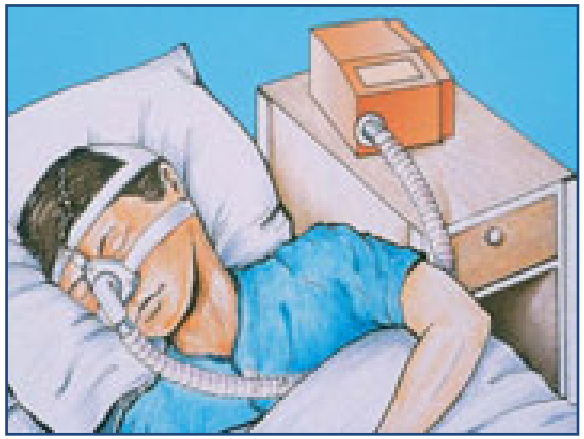
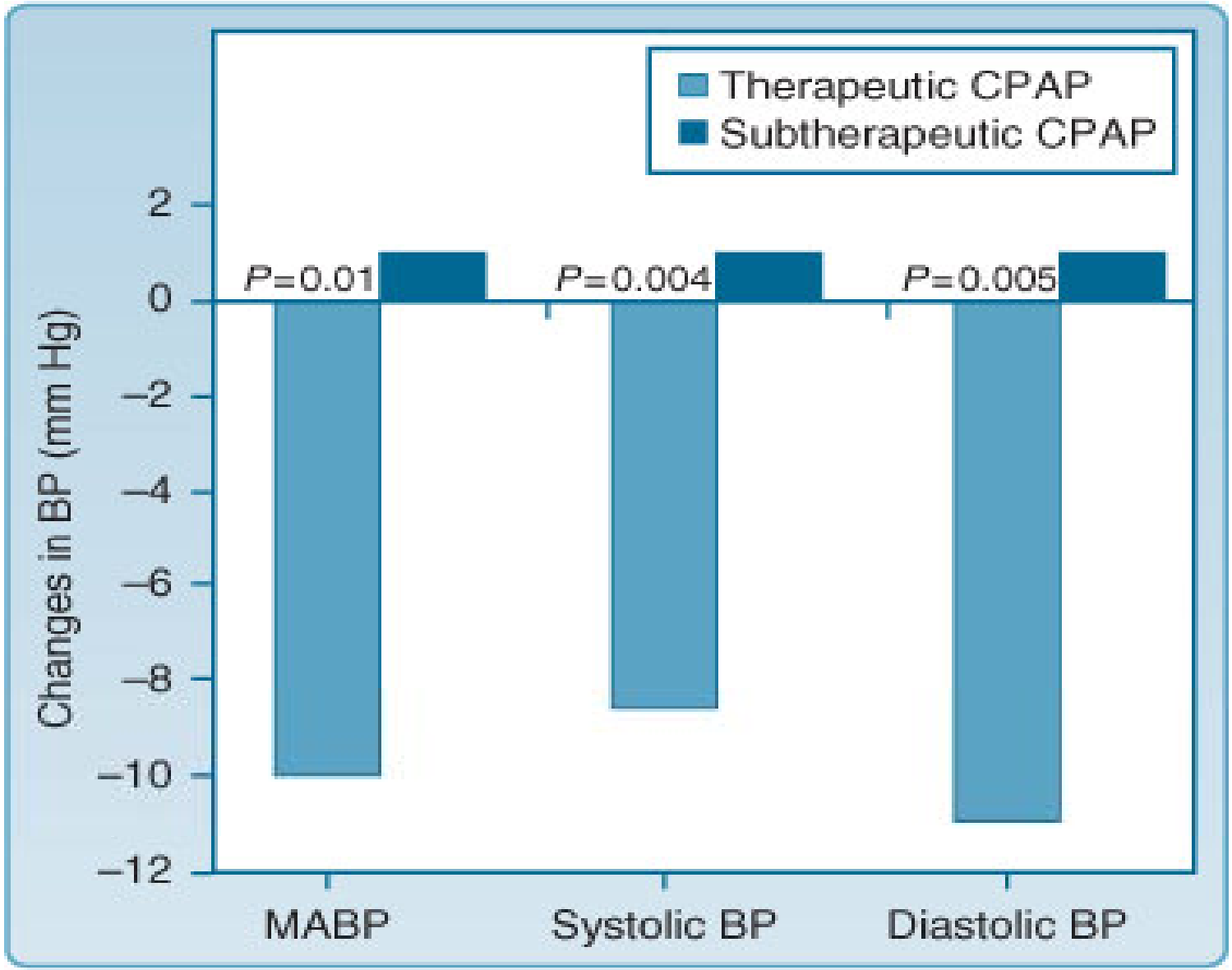


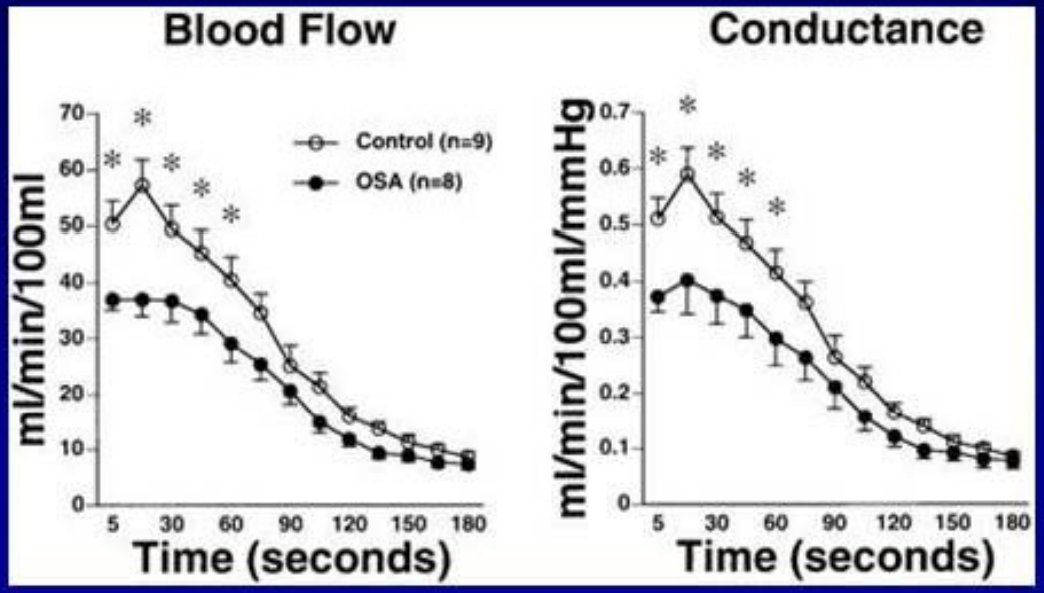
Figure 3. A, Time course of mean arterial blood pressure (MAP) before (closed circles) and on treatment (open circles) with therapeutic nCPAP. On average, 7.2±1 hours were recorded during the night. B, Time course of mean arterial blood pressure (MAP) before (closed circles) and on treatment (open circles) with subtherapeutic nCPAP. On average, 7.1±1 hours were recorded during the night.



Copyright 2005 by Elsevier Science

Becker et al.Circulation 2003

Impaired vasodilator responses in OSAS improve with CPAP. *Imadojemu, AJRCCM 2002*



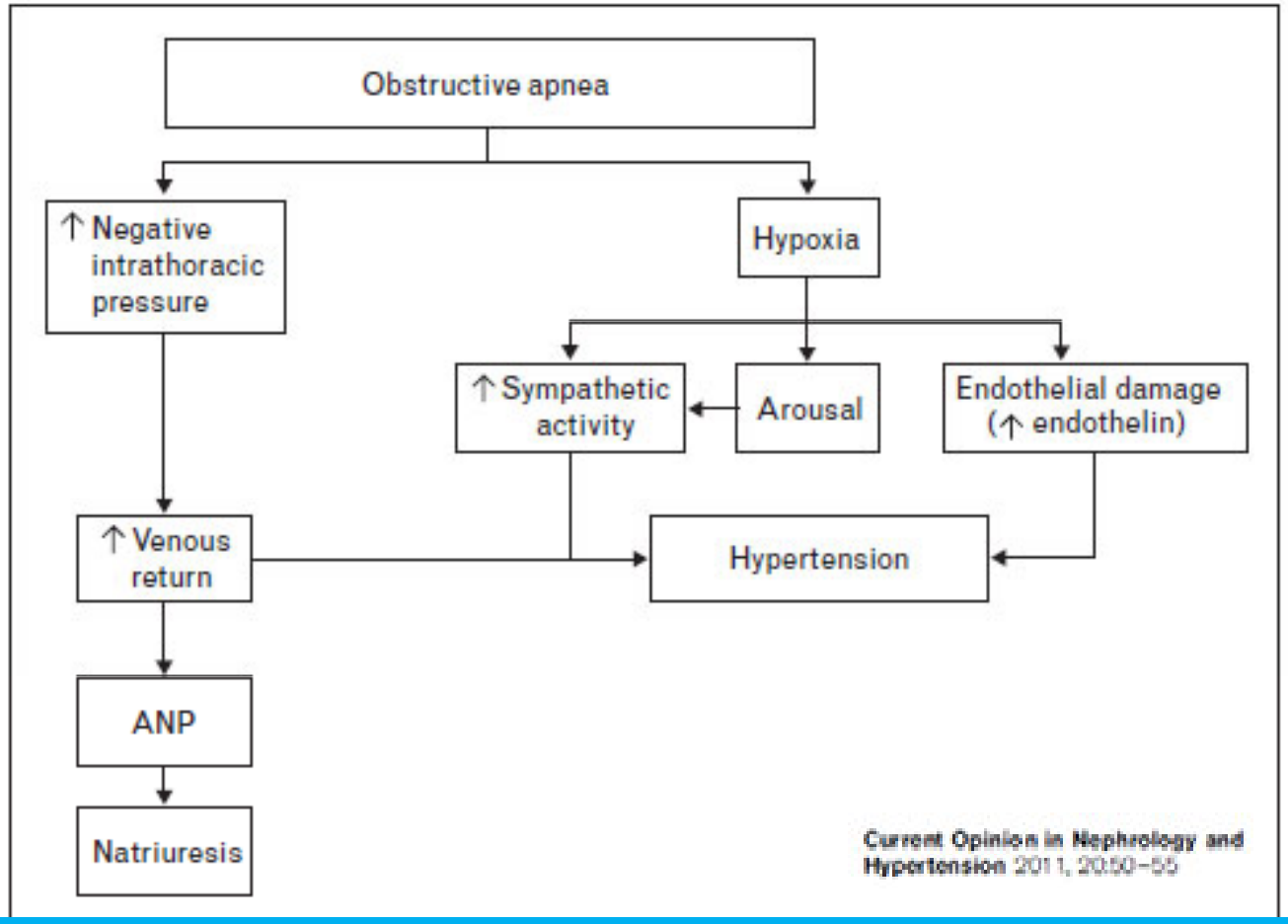
Reactive hyperaemic blood and vascular conductance were significantly lower in OSA than controls. Both variables improved with CPAP therapy.

CPAP VE KAN BASINCI:

- **Normotansif ve prehipertansiyon hastalarında:** orta-ağır OSAS durumunda CPAP, hastalarda hipertansiyon sıklığını azaltır. 2-5mmHg'lık kan basıncı düşüşü sağlar.

- **Dirençli hipertansiyon hastalarında:** kan basıncını kontrol etmede önemli bir işleve sahiptir. Bununla birlikte çoğu kez antihipertansif ilaçlar da kullanılmak zorunda kalınır.

Diüretik tedavi: Tiyazid vb. yanıt az olabilir.



DİKKAT:Metabolik sendrom ve kardiyak aritmisi olan hastalar! Sempatolitiklerle veya RAS blokajı ile kullanılıp yan etkileri azaltılabilir.

Aldosteron antagonisti:

- **Spironolakton**
- Hiperaldosteronism
- Üst solunum yolunda ödemi azaltması (gece uyurken bacaklardan kalbe venöz drenajın artması ve hava yolunda ödem gelişmesi?)

Comparison of Atenolol, Amlodipine, Enalapril, Hydrochlorothiazide, and Losartan for Antihypertensive Treatment in Patients with Obstructive Sleep Apnea

HOLGER KRAICZI, JAN HEDNER, YÜKSEL PEKER, and LUDGER GROTE

Departments of Pulmonary Medicine and Clinical Pharmacology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

TABLE 2

OFFICE BLOOD PRESSURE: BASELINE VALUES AND MEAN CHANGES DURING TREATMENT

Variable and Treatment	Baseline	Mean Change (95% CI)	n	p Value
Office systolic BP, mm Hg				
Atenolol	157.7 ± 15.7	−13.4 (−20.0 to −6.8)	15	
Amlodipine	164.4 ± 10.1	−14.0 (−21.7 to −6.2)	15	
Enalapril	163.3 ± 14.5	−7.3 (−11.6 to −3.0)	16	
Hydrochlorothiazide	163.4 ± 11.0	−8.8 (−15.4 to −2.4)	15	
Losartan	161.1 ± 10.5	−10.7 (−15.3 to −6.0)	16	0.392
Office diastolic BP, mm Hg				
Atenolol	100.8 ± 6.1	−12.1 (−17.6 to −6.5)	15	
Amlodipine	102.3 ± 6.6	−6.8 (−10.9 to −2.7)*	15	
Enalapril	102.0 ± 5.7	−4.6 (−6.5 to −2.6)*	16	
Hydrochlorothiazide	101.8 ± 5.2	−7.4 (−12.4 to −2.4)*	15	
Losartan	100.9 ± 4.9	−5.2 (−8.9 to −1.6)*	16	0.046
Office HR, beats/min				
Atenolol	74.3 ± 12.4	−17.0 (−20.3 to −13.8)	15	
Amlodipine	73.7 ± 10.6	−0.4 (−5.0 to +4.1)*	15	
Enalapril	75.9 ± 12.9	+0.9 (−3.0 to +4.8)*	16	
Hydrochlorothiazide	73.3 ± 13.4	+1.2 (−2.8 to +5.3)*	15	
Losartan	71.8 ± 10.7	+2.5 (−2.4 to +7.3)*	16	0.000

Atenolol..50mg
Amlodipine..5mg
Enalapril..20mg
HCT..25mg
Losartan..50mg

Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1423–1428, 2000
Internet address: www.atsjournals.org

Mean nighttime systolic BP, mm Hg				
Atenolol	127.8 ± 14.2	−13.3 (−21.9 to −4.6)	13	
Amlodipine	134.3 ± 11.8	−3.1 (−8.3 to +2.1)*	14	
Enalapril	132.2 ± 13.7	−3.6 (−9.8 to +2.7)*	15	
Hydrochlorothiazide	132.6 ± 11.4	−8.5 (−13.4 to −3.6)	13	
Losartan	132.6 ± 10.5	−2.2 (−9.1 to +4.7)*	15	0.043
Mean nighttime diastolic BP, mm Hg				
Atenolol	80.2 ± 8.8	−10.0 (−17.0 to −3.0)	13	
Amlodipine	82.7 ± 8.8	+0.1 (−4.8 to +4.9)*	14	
Enalapril	81.3 ± 7.5	−2.9 (−7.0 to +1.1)*	15	
Hydrochlorothiazide	81.7 ± 9.4	−5.8 (−10.2 to −1.5)	13	
Losartan	80.5 ± 8.0	−1.7 (−6.1 to +2.8)*	15	0.020

Atenolol-amlodipine-enalapril-losartan-tiyazidler:
Gün-içi kan basıncı kontrolleri arasında bir fark bulunamamış,
Atenolol…Daha iyi gece-boyunca kan basıncı kontrolü sağlamış.☺

*****Beta-blokörlerin olumsuz metabolik etkileri akılda tutulmalıdır.*****

Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1423–1428, 2000
Internet address: www.atsjournals.org

- **Non-spesifik beta-adrenerjik blokörler:Örn. Propranolol:** Üst solunum yolu direncini ve OSAS'ı ağırlaştırabilir. ☹

- **Metoprolol**..Bu sistem üzerine etkisi tam bilinmiyor. Apne ataklarında artmaya da yol açabilir.☹

Sempatolitikler:

- **<u>Atenolol + Doksazosin…iyi bir seçenek mi?</u>**
- Doksazosin, apne atağından sonra arteryal vazokonstriksiyonu azaltır,
- Fakat gece boyunca kan basıncının düşürülmesinde tam etkili değil.

Sleep Med. 2010 Mar; 11(3): 329-8. doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.004. Epub 2010 Feb 19.

A double-blind, crossover study of Doxazosin and Enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal blood pressure in sleep apnea patients.

Zou D, Grote L, Eder DN, Radhakrishna J, Hedner J.
Sleep Laboratory, Department of Pulmonary Medicine, Sahlgrenska University Hospital, SE 413 45 Göteborg, Sweden. jou.drg@surgal.gu.se

- **<u>Klonidin ve α-2 agonistler:</u>**
- REM uykusunu kısaltır; böylece uyku fazı sırasında apne ataklarının sayısını azaltır, gece hipoksemisi üzerine olumlu etkisi olur.
- OSAS-Kan basıncı üzerine etkilerini araştıran ayrıntılı bir çalışma yok.
- Sersemlik hissi?

RAS blokajı:

- ADEI ve ARB'ler ile ilgili yayınlar var,
- Farklı sonuçlar mevcut,
- Kalsiyum kanal blokörlerine göre daha etkilidirler,
- Nadiren hava yolu ödemi sorunu artırabilir; öksürük yan etkisi başlarsa dikkatli olunmalı ve ilaç kesilmelidir.

Alternatif tedavi yöntemleri:

1-Gece CPAP + Gün-boyu PAP

(günde iki kez-toplam 30dk boyunca)

2-Mandibula cihazı

3-Renal denervasyon

4-

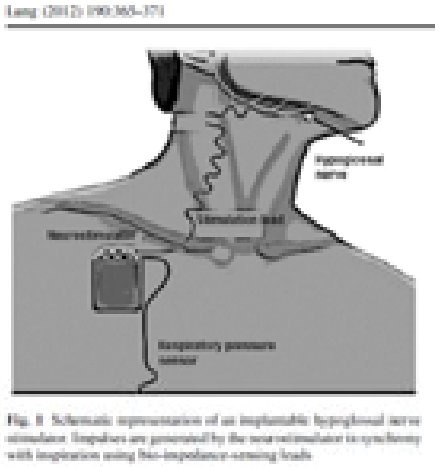


Fig. 1 Schematic representation of an implantable hypoglossal nerve stimulator. Impulses are generated by the nerve stimulator to synchronize with inspiration using bio-impedance-sensing leads

5-

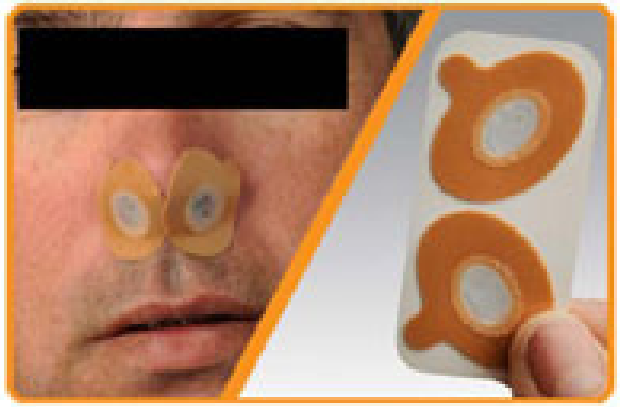


Fig. 2 Nasal end positive expiratory pressure device

Lung (2012) 190:365–371

SONUÇ OLARAK:

- Uyku bozuklukları ve hipertansiyon arasında kesin bir bağlantı vardır,
- Artmış sempatik tonus burada ana etken olarak kabul edilse de yeni mekanizmalar da araştırılmalıdır,
- Kilo verme ve tuz kısıtlaması vb unutulmamalıdır,
- Orta-ağır OSAS hastalarında CPAP 2-5mmHg arasında kan basıncı düşüşleri sağlar,
- Yapılan çalışmalarda β-blokörler etkilidir, daha sonra RAAS blokajı gelmektedir. Tiyazidler ise zayıf etkilidir.

- İnsülin direnci olan obes – diyabetik hastalarda ADEI-ARB'ler avantaj sağlayabilir,
- Metabolik sendrom yoksa β-blokörler ilk seçenek olmalıdır, (*)
- Tedavinin bireyselleştirilmesi//kombinasyon tedavileri sık olarak gündeme gelecektir.
- Gece kan basıncı yükselmelerini önlemek için ilaç alım saatleri dikkatle düzenlenmelidir.