

# Skuteczność hipotensyjna ramiprilu w grupie pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym obturacyjnym bezdechem sennym

Hypotensive efficacy of ramipril in high-risk patients with arterial hypertension and concomitant obstructive sleep apnoea

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

**Wstęp:** W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym obturacyjnym bezdechem sennym (OSA) niezmiernie istotne jest wybieranie sposobu leczenia hipotensyjnego, który nie tylko zapewni skuteczne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, ale także pozwoli na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Celem badania była ocena skuteczności hipotensyjnej ramiprilu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym OSA.

**Materiał i metody:** Do badania włączono 52 pacjentów z rozpoznaniem pierwotnego, nieleczonego nadciśnienia tętniczego 1. stopnia oraz obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których na podstawie badania polisomnograficznego rozpoznano OSA. U wszystkich pacjentów zastosowano ramipril w dawce początkowej 5 mg/dobę. Dawkę zwiększano do 10 mg/dobę w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego po 4 tygodniach. Pacjentów oceniano 2-krotnie (wyjściowo i po 12 tygodniach) za pomocą 24-godzinnego automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM).

**Wyniki:** Wyjściowo wartości ciśnienia tętniczego ocenianego w ABPM wynosiły  $142,2 \pm 8,2$  mm Hg w przypadku skurczowego oraz  $84,8 \pm 7,1$  mm Hg w przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Kryteria rozpoznania non-dipper spełniało 46,2% pacjentów. Po 3 miesiącach leczenia ramiprilem obserwowano obniżenie ciśnienia do  $124,5 \pm 7,8$  oraz  $75,5 \pm 6,2$  mm Hg. Stwierdzono także, że u pacjentów z łagodną postacią OSA wartości ciśnienia skurczowego są niższe niż u pacjentów z umiarkowaną postacią tej choroby; trend pozostał istotny nawet po leczeniu.

**Wnioski:** Ramipril skutecznie obniża wartości ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia i współistniejącym OSA.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 41–46*

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, obturacyjny bezdech senny, ramipril

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa  
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57  
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

**ABSTRACT**

**Introduction:** In patients with hypertension and coexisting obstructive sleep apnoea (OSA), it is extremely important to select a method of antihypertensive treatment, which will not only provide an effective reduction in blood pressure, but also will reduce cardiovascular risk. The aim of the study was to evaluate the efficacy of antihypertensive agent — ramipril in patients with hypertension and coexisting OSA.

**Materials and methods:** The study included 52 patients with primary, untreated I degree hypertension and a high cardiovascular risk who underwent polysomnographic diagnosis of OSA. All patients received ramipril 5 mg/day, the dose was increased to 10 mg/day in case of treatment failure after 4 weeks. Patients were evaluated twice (baseline and after 12 weeks) in 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

**Results:** At baseline, blood pressure values assessed in ABPM were  $142.2 \pm 8.2$  and  $84.8 \pm 7.1$  mm Hg for systolic and diastolic blood pressure. Criteria for diagnosis of non-dipper were met in 46.2% of patients. After 3 months of treatment with ramipril decline in value to  $124.5 \pm 7.8$  and  $75.5 \pm 6.2$  mm Hg was observed. It was observed that patients with mild OSA had systolic blood pressure are lower than in patients with moderate, the trend remained significant even after treatment.

**Conclusion:** Ramipril effectively reduces the blood pressure values in the group of patients at high cardiovascular risk, with first degree hypertension and coexisting OSA.

*Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 41–46*

**Key words:** arterial hypertension, obstructive sleep apnoea, ramipril

**WPROWADZENIE**

Obturacyjny bezdech senny (OSA, *obstructive sleep apnoea*) jest opisanym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego o wpływie na ryzyko incydentów wieńcowych porównywalnym do wykazywanego przez nikotynizm oraz podwyższone stężenia lipidów w surowicy krwi [1]. Co więcej, OSA odgrywa ważną rolę w patogenezie, rozwoju, przebiegu i leczeniu nadciśnienia tętniczego. Niemniej jednak mechanizmy leżące u podłoża związku obu tych schorzeń nie są do końca jasne. Wiadomo, że u pacjentów z OSA następuje aktywacja współczulna prowadząca do występowania podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego, stresu oksydacyjnego, przewlekłej reakcji zapalnej oraz dysfunkcji śródbłonna naczyniowego [2, 3]. Ponadto przerywana hipoksja występująca u pacjentów z OSA stymuluje produkcję cytokin prozapalnych oraz wspomnianą dysfunkcję śródbłonna [4–6].

W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym OSA niezmiernie istotne jest wybranie sposobu leczenia hipotensyjnego, który nie tylko zapewni skuteczne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, ale pozwoli także na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Lekiem, w odniesieniu do którego udowodniono taki korzystny profil działania, jest ramipril.

Celem opisanego niżej badania była ocena skuteczności hipotensyjnej ramiprilu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym OSA.

**MATERIAŁ I METODY****Badana populacja**

Do badania włączono 52 pacjentów, u których zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) rozpoznano dotychczas nielezione nadciśnienie tętnicze 1. stopnia oraz występował typowy obraz kliniczny OSA (potwierdzony na podstawie wyników w skali sennaści *Epworth* oraz Kwestionariusza Berlińskiego), a w badaniu w kierunku zaburzeń oddychania podczas snu potwierdzono występowanie OSA [7]. Dodatkowo kryterium włączenia do badania było występowanie podwyższonego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych zdefiniowanego jako: wywiad choroby wieńcowej, udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych, współistniejące z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka spośród następujących: nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenia lipidów w surowicy krwi, niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL, czynne palenie tytoniu lub udokumentowana mikroalbuminuria [8].

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: występowanie cukrzycy, nadciśnienie tętnicze 2. lub 3. stopnia, wcześniejsze rozpoznanie OSA i leczenie za pomocą ciągłego, dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*), występowanie przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancja inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), uprzednie leczenie inhibitorem ACE, występowanie niewydolności serca lub obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory, ostry zawał serca lub udar mózgu.

### Potwierdzenie obturacyjnego bezdechu sennego

U wszystkich włączonych do badania i analizowanych pacjentów wykonano badanie poligraficzne. Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ERS, *European Respiratory Society*) oraz ESH wykorzystane do diagnostyki pacjentów narzędzie (Embletta MPR PG; Flaga, Reykjavik, Iceland) spełniało kryteria narzędzia monitorującego 3. stopnia [9]. Ten rodzaj urządzeń nagrywa ponad 4 kanały, w tym kanały do wykrywania ruchów oddechowych lub wysiłku oddechowego, przepływu powietrza, częstość rytmu serca, elektrokardiogramu (EKG) i saturacji tlenem, i jest wykorzystywany do obiektywnego potwierdzenia diagnozy OSA. Wszystkie wyniki oceniał ręcznie, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu (AASM, *American Academy of Sleep Medicine*), wykwalifikowany kardiolog specjalizujący się w medycynie snu [10]. Bezdech zdefiniowano jako całkowite przerwanie przepływu powietrza w drogach oddechowych trwające co najmniej 10 sekund. Spłylenie zdefiniowano jako rozpoznawalne przejściowe ograniczenie (ale nie całkowite ustanie) oddechu przez 10 sekund lub dłużej, ze zmniejszeniem o ponad 50% amplitudy oddechu, związane z desaturacją o co najmniej 4%. Diagnozę OSA stawiano, gdy wskaźnik bezdechów i spłyconych oddechów (AHI, *apnea-hypopnea index*) wynosił co najmniej 5/godzinę.

### Badana interwencja

U wszystkich pacjentów włączonych do badania zastosowano ramipril. Dawka początkowa wynosiła 5 mg raz/dobę (przyjmowane wieczorem), które w przypadku nieskuteczności leczenia po 4 tygodniach zwiększano do 10 mg raz/dobę (przyjmowane wieczorem). Skuteczność leczenia oceniano na podstawie parametrów rejestrowanych w 24-godzinym, ambulatoryjnym monitorowaniu wartości ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) za pomocą aparatu

Schiller BR 102 plus. Badanie ABPM wykonano 2-krotnie — w momencie włączenia pacjenta do badania oraz po 12 tygodniach leczenia. Wszystkie badania przeprowadzono zgodnie z zaleceniami ESC/ESH [7]. Jako docelowe wartości kontroli ciśnienia tętniczego w ABPM uznano mniej niż 130 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i poniżej 80 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*). Ze względu na podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe wszystkim pacjentom zalecono modyfikację stylu życia, a także byli leczeni rosuvastatyną w dawce 10 mg/dobę. Ponadto włączonych do badania pacjentów zakwalifikowano do próby leczenia za pomocą CPAP.

### Obliczenia statystyczne

Zmienne przeanalizowano pod kątem występowania rozkładu normalnego z zastosowaniem testu Kolmogorova-Smirnova. Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnie  $\pm$  odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*), porównanie statystyczne przeprowadzono za pomocą testu Manna-Whitneya lub testu *t*-Studenta. Dla zmiennych kategoriycznych dokonano porównania, korzystając z testów  $\chi^2$  lub testu Fishera. Za istotną statystycznie uznano wartość *p* poniżej 0,05. Wszystkie obliczenia statystyczne przeprowadzono z użyciem dostępnego komercyjnie oprogramowania SAS w wersji 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

### WYNIKI

Do badania zakwalifikowano 52 pacjentów spełniających kryteria włączenia. Szczegółowa charakterystyka omawianych pacjentów jest przedstawiona w tabeli 1. Średni wiek pacjentów wynosił  $50,4 \pm 9,2$  roku, a średni wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) w całej badanej grupie —  $28,0 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>. Jedenastu (21%) pacjentów

**Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka badanej populacji**

Parametr	Średnia $\pm$ odchylenie standardowe lub n (%)
Wiek (lata)	50,4 $\pm$ 9,2
Płeć męska	41 (78,8%)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,0 $\pm$ 3,6
AHI (liczba/h)	16,3 $\pm$ 6,7
Dyslipidemia	26 (50,0%)
Palenie tytoniu	11 (21,2%)

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; AHI (*apnea-hypopnea index*) — wskaźnik bezdechów i spłyconych oddechów

spełniało kryteria rozpoznania otyłości. Również inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego — dyslipidemia i czynne palenie tytoniu — występowały u, odpowiednio, 50% i 21,2% analizowanych pacjentów.

Na początku badania średnie 24-godzinne wartości SBP i DBP oceniane w ABPM wynosiły, odpowiednio,  $142,2 \pm 8,2$  mm Hg oraz  $84,8 \pm 7,1$  mm Hg (tab. 2). Kryteria rozpoznania braku adekwatnego spadku wartości ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych — *non-dipper*

— spełniało 46,2% pacjentów. Po 3 miesiącach leczenia ramipilem (86,5% w dawce 10 mg, pozostali 5 mg) stwierdzono, że wartości SBP i DBP oceniane w ABPM wynosiły odpowiednio  $124,5 \pm 7,8$  mm Hg oraz  $75,5 \pm 6,2$  mm Hg. Prawidłową kontrolę wartości ciśnienia tętniczego udało się osiągnąć u 82,7% pacjentów. Podobnie adekwatny spadek wartości ciśnienia tętniczego w nocy odnotowano w 88,5% przypadków.

Osobnej analizie poddano pacjentów, u których występowały łagodna (AHI < 15/h) oraz umiarkowana (AHI  $\geq$  15/h) postać OSA (tab. 3). Poza istotnie statystycznie niższym wskaźnikiem AHI w grupie z łagodną postacią OSA stwierdzono, że tych pacjentów cechują wyjściowo niższe, średnie, 24-godzinne wartości SBP w ABPM w stosunku do pacjentów z umiarkowaną postacią tej choroby ( $138,5 \pm 6,7$  v.  $145,1 \pm 8,3$  mm Hg;  $p = 0,003$ ). Ponadto po 3 miesiącach stosowania ramiprilu średnie 24-godzinne wartości SBP w ABPM nadal były niższe u chorych z łagodną postacią OSA niż pacjentów z umiarkowaną postacią OSA ( $120,9 \pm 6,6$  v.  $127,4 \pm 7,6$  mm Hg;  $p = 0,002$ ). W grupie z postacią łagodną również więcej pacjentów osiągnęło dobrą kontrolę wartości ciśnienia tętniczego (100% v. 69,0%;  $p = 0,003$ ).

**Tabela 2. Wpływ stosowania ramiprilu na kontrolę wartości ciśnienia tętniczego**

Parametr	Średnia $\pm$ odchylenie standardowe lub n (%)
SBP wyjściowo [mm Hg]	$142,2 \pm 8,2$
DBP wyjściowo [mm Hg]	$84,8 \pm 7,1$
<i>Non-dipper</i> wyjściowo	24 (46,2%)
SBP po 3 miesiącach [mm Hg]	$124,5 \pm 7,8$
DBP po 3 miesiącach [mm Hg]	$75,5 \pm 6,2$
Osiągnięte docelowe BP	43 (82,7%)
<i>Dipper</i> po leczeniu	46 (88,5%)
Ramipril w dawce 10 mg/d.	45 (86,5%)
Pacjenci z OSA w lekkiej postaci	25 (48,1%)
Pacjenci z OSA w umiarkowanej postaci	28 (53,8%)

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; OSA (*obstructive sleep apnoea*) — obturacyjny bezdech senny

## DYSKUSJA

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*) reguluje objętość płynową i war-

**Tabela 3. Porównanie charakterystyki pacjentów z łagodnym i umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym (OSA, obstructive sleep apnoea)**

Parametr	Łagodny OSA (AHI < 15/h) n = 23	Umiarkowany OSA (AHI $\geq$ 15/h) n = 29	p
Wiek (lata)	$50,3 \pm 8,6$	$50,5 \pm 9,7$	0,945
Płeć męska	16 (69,6%)	25 (86,2%)	0,132
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	$27,3 \pm 2,5$	$28,6 \pm 4,2$	0,188
Dyslipidemia	10 (43,5%)	16 (55,2%)	0,289
Palenie tytoniu	4 (17,4%)	7 (24,1%)	0,405
<b>Kontrola ciśnienia tętniczego</b>			
SBP wyjściowo [mm Hg]	$138,5 \pm 6,7$	$145,1 \pm 8,3$	0,003
DBP wyjściowo [mm Hg]	$85,6 \pm 6,0$	$84,2 \pm 8,0$	0,491
<i>Non-dipper</i> wyjściowo	9 (39,1%)	15 (51,7%)	0,267
SBP po 3 miesiącach [mm Hg]	$120,9 \pm 6,6$	$127,4 \pm 7,6$	0,002
DBP po 3 miesiącach [mm Hg]	$74,0 \pm 7,2$	$76,7 \pm 5,3$	0,129
Osiągnięte docelowe BP	23 (100,0%)	20 (69,0%)	0,003
<i>Dipper</i> po leczeniu	21 (91,3%)	25 (86,2%)	0,453
Ramipril 10 mg/d.	19 (82,6%)	26 (89,7%)	0,368

AHI (*apnea–hypopnea index*) — wskaźnik bezdechów i spłyconych oddechów; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze

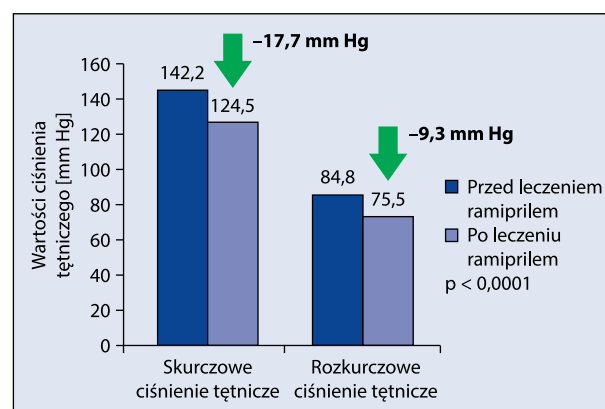
tości ciśnienia tętniczego. Układu ten chroni przed utratą soli i wody, ale jego działanie może się przyczynić do nadmiernej retencji sodu, co z kolei może prowadzić do nadciśnienia tętniczego. Układ RAA może być stymulowany przez wzrost aktywności układu współczulnego, zwiększenie stężenia insuliny i podwyższenie stężenia leptyny, czyli czynniki często obecne u pacjentów z OSA. Jak wykazano, u chorych z OSA stężenia angiotensyny II są wyższe niż u zdrowych ochotników [11, 12]. U osób z nadciśnieniem tętniczym i OSA występują mniejsza aktywność reniny w osoczu i większe wydzielanie aldosteronu niż u osób cechujących się niskim ryzykiem OSA.

Wydzielanie reniny i aldosteronu w odpowiedzi na niedotlenienie podczas bezdechu sennego odgrywa rolę jako potencjalny mechanizm prowadzący do nadciśnienia tętniczego u pacjentów z OSA. Wydzielanie aldosteronu jest często podwyższone u osób z nadciśnieniem tętniczym [13, 14]. Zwiększone wydzielanie aldosteronu i reniny w czasie powtarzających się epizodów bezdechu może mieć znaczenie w regulacji ciśnienia tętniczego i równowagi płynowej w OSA, szczególnie w kontekście współistnienia nadciśnienia tętniczego. Przeciężenie autonomiczne, metaboliczne, naprężenia mechaniczne i hemodynamiczne wywołane przez OSA zmieniają wydzielanie reniny i aldosteronu w osoczu [15].

Obturacyjny bezdech senny jest najczęstszą, potencjalnie modyfikowalną, przyczyną nadciśnienia tętniczego. Szacuje się, że występuje u 64% pacjentów z nieskutecznie leczonym i/lub opornym nadciśnieniem tętniczym [16]. Obturacyjny bezdech senny wpływa jednak nie tylko na nadciśnienie, ale również na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Obecność OSA jest łączona z ryzykiem wystąpienia wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym: udaru mózgu, nadciśnienia tętniczego, schyłkowej niewydolności nerek, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, migotania przedsionków, kardiomiopatii przerostowej [17]. Ponadto OSA jest czynnikiem wymuszającym modyfikację postępowania i odmienną stratyfikację ryzyka w przypadku wielu schorzeń, takich jak migotanie przedsionków czy zaburzenia erekcji [18–24]. Ze względu na to u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym OSA konieczne jest stosowanie leku hipotensyjnego obniżającego ryzyko sercowo-naczyniowe, a — zważywszy na mechanizm działania — szczególnie korzystny wydaje się wybór leku hamującego układ RAA, takiego jak na przykład inhibitor ACE — ramipril.

Poszczególne leki hipotensyjne wykazują odmienny wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego oraz odmienny potencjał hipotensyjny. Jednym z największych badań dotyczących korzyści płynących ze stosowania ramiprilu w grupie osób obarczonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym było badanie HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) [25]. Włączono do niego pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ( $\geq 55$  lat) z rozpoznaną chorobą naczyniową lub cukrzycą i obciążonych jednym innym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjentów poddano randomizacji do stosowania ramiprilu (10 mg raz/d.) lub placebo średnio przez 5 lat. Pierwotny punkt końcowy obejmował zawał serca, udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu wykazano, że stosowanie ramiprilu obniża ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ryzyko zawału serca, udaru mózgu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, konieczności rewaskularyzacji, zatrzymania akcji serca, niewydolności serca oraz wystąpienia powikłań związanych z cukrzycą u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Przedstawiona w opisanym w niniejszej pracy badaniu populacja była bardzo podobna do populacji z badania HOPE pod względem występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wyniki poniższego badania wskazują, że ramipril jest skutecznym lekiem hipotensyjnym, nawet u pacjentów z OSA, u których często trudno uzyskać adekwatną kontrolę wartości ciśnienia tętniczego. Stosowanie ramiprilu w tej grupie chorych nie tylko wiąże się ze skuteczną redukcją wartości ciśnienia tętniczego, ale także pomaga osiągnąć docelowe wartości kontroli ciśnienia oraz



**Rycina 1.** Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego związane ze stosowaniem ramiprilu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i obturacyjnym bezdechem sennym

przywrócić jego prawidłowy, dobowy profil. Niemniej jednak w badaniu dowiedziono, że OSA jest ważnym czynnikiem umożliwiającym prognozowanie wyższych wartości, zwłaszcza SBP, i negatywnie modyfikującym rokowanie odnośnie skuteczności farmakoterapii.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, ramipril skutecznie obniża wartości ciśnienia tętniczego w grupie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym OSA (ryc. 1).

## PIŚMIENNICTWO

- Shamsuzzaman A.S., Gersh B.J., Somers V.K. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 90: 1906–1914.
- Kato M., Roberts-Thomson P., Phillips B.G. i wsp. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–2610.
- Ip M.S., Tse H.F., Lam B., Tsanif K.W., Lam W.K. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 348–353.
- Garvey J.F., Taylor C.T., McNicholas W.T. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1195–1205.
- Tamisier R., Gilmartin G.S., Launois S.H. i wsp. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107: 17–24.
- Karkoulas K., Lykouras D., Sampsonas F. i wsp. The impact of obstructive sleep apnea syndrome severity on physical performance and mental health. The use of SF-36 questionnaire in sleep apnea. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17: 531–536.
- Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. i wsp.; Committee for Practice Guidelines, Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H. i wsp.; Document Reviewers, Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H. i wsp. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949–3003.
- The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can. J. Cardiol.* 1996; 12: 127–137.
- Parati G., Lombardi C., Hedner J. i wsp.; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 523–538.
- Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. Jr i wsp.; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2009; 5: 263–276.
- Shamsuzzaman A.S., Winnicki M., Lanfranchi P. i wsp. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462–2464.
- Svatikova A., Wolk R., Shamsuzzaman A.S. i wsp. Serum amyloid a in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 108: 1451–1454.
- Rossi E., Regolisti G., Negro A. i wsp. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 896–902.
- Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Thakkar R.B., Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.
- Svatikova A., Olson L.J., Wolk R. i wsp. Obstructive sleep apnea and aldosterone. *Sleep* 2009; 32: 1589–1592.
- Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. i wsp. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–817.
- Gonzaga C., Bertolami A., Bertolami M., Amedeo C., Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J. Hum. Hypertens.* 2015; 29: 705–712.
- Szymanski F.M., Lip G.Y., Filipiak K.J., Platek A.E., Karpinski G. Usefulness of the SAME-TT2R2 score to predict anticoagulation control on VKA in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Int. J. Cardiol.* 2015; 204: 200–205.
- Szymanski F.M., Lip G.Y., Filipiak K.J. Management of atrial fibrillation in specific patient populations: a state of the art review. *Kardiol. Pol.* 2016; 74: 1–8.
- Szymanski F.M., Lip G.Y., Filipiak K.J. i wsp. Stroke risk factors beyond the CHA2DS2-VASc score: can we improve our identification of "high stroke risk" patients with atrial fibrillation? *Am. J. Cardiol.* 2015; 116: 1781–1788.
- Platek A.E., Hryniewicz-Szymanska A., Kotkowski M. i wsp. Prevalence of erectile dysfunction in atrial fibrillation patients: a cross-sectional, epidemiological study. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2016; 39: 28–35.
- Szymanski F.M., Platek A.E., Filipiak K.J. Is obstructive sleep apnea associated with the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation? *Int. J. Cardiol.* 2015; 184: 481–482.
- Szymanski F.M., Filipiak K.J., Platek A.E., Kotkowski M., Opolski G. Can thromboembolic risk be associated with erectile dysfunction in atrial fibrillation patients? *Cardiol. J.* 2015; 22: 446–452.
- Szymanski F.M., Filipiak K.J., Platek A.E. i wsp. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations — a long-term prospective, cross-sectional cohort study. *Sleep Breath.* 2015; 19: 849–856.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.

## Komentarz

## The commentary

**prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz**

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Badania ostatniej dekady jednoznacznie wskazują na ścisły związek między występowaniem obturacyjnego bezdechu sennego (OSA, *obstructive sleep apnea*) a nadciśnieniem tętniczym. Sformułowanie zaleceń odnośnie leczenia hipotensyjnego w tej grupie chorych jest jednak trudne. Wynika to z ograniczonej liczby badań klinicznych, których celem była prospektywna ocena efektów terapii przeciwnadciśnieniowej, zwłaszcza w grupach chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Co więcej, w większości tych badań opierano się na tradycyjnych pomiarach ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim.

Aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron sugeruje, że zahamowanie go może być optymalnym sposobem nie tylko obniżenia ciśnienia tętniczego, ale również redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego u chorych z bezdechem. Potwierdzeniem tej koncepcji są wcześniejsze prace wskazujące na przydatność antagonistów aldosteronu w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z ciężkim OSA. Znacznie mniej było do tej pory wiadomo na temat wyników leczenia nadciśnienia tętniczego

1. stopnia u chorych z łagodniejszą postacią OSA. Praca dr. hab. n. med. Filipa Szymańskiego wypełnia tę lukę, dokumentując skuteczność kliniczną ramiprilu. Zaletą tego artykułu jest wykorzystanie całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego, za pomocą którego wykazano, że kryterium *non-dipping* (brak spadku ciśnienia tętniczego  $\geq 10\%$  w stosunku do dnia) — *per se* związanego z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym — spełniała blisko połowa pacjentów. Wyniki dokumentują przydatność chronoterapii. W przypadku podania ramiprilu w godzinach wieczornych prawidłową kontrolę wartości ciśnienia tętniczego udało się osiągnąć u ponad 80% chorych, a adekwatne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego w nocy obserwowano w blisko 90% przypadków. Należy podkreślić, że zdecydowana większość chorych wymagała dawki 10 mg. Zaobserwowano ścisły związek między stopniem kontroli ciśnienia tętniczego a ciężkością OSA. Mimo nieznacznie podwyższonych wartości ciśnienia (1. stopień nadciśnienia tętniczego) u pacjentów z umiarkowanym bezdechem — w porównaniu z łagodnym OSA — należy być częściej przygotowanym na konieczność sięgnięcia po drugi lek hipotensyjny.

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz  
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk  
e-mail: knark@gumed.edu.pl

