



Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και νευροτροποποίηση στην αποφρακτική υπνική άπνοια: Παθοφυσιολογία και θεραπευτικές προεκτάσεις

Κ. Παπαδομαρκάκη¹

Κ. Κυριακούλης¹

Α. Βάκκα¹

Φ. Τατάκης¹

Γ. Γόμπος¹

Π. Ηλιάκης¹

Κ. Γρηγορίου¹

Α. Κασιακόγιας¹

Κ. Θωμόπουλος¹

Δ. Κωνσταντινίδης¹

Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (obstructive sleep apnea, OSA) αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή αερισμού κατά τον ύπνο και συσχετίζεται με την εμφάνιση υπέρτασης και με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία τόσο της αρτηριακής υπέρτασης όσο και της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών (CPAP) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής της OSA, ωστόσο η αντιυπερτασική της δράση είναι μικρή, ενώ η συμμόρφωση αποτελεί μείζον κλινικό πρόβλημα. Η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση (renal denervation, RDN) αποτελεί μια ενδεδειγμένη πλέον, εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της υπέρτασης με ενδεχόμενη επιπρόσθετη ευεργετική επίδραση στους ασθενείς με OSAS. Η ετερογένεια των διαθέσιμων μελετών, ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων και τα αντικρουόμενα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη περαιτέρω τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών μελετών υψηλής ποιότητας, που θα επιτρέψουν την αποσαφήνιση του θεραπευτικού ρόλου της νεφρικής απονεύρωσης και την ταυτοποίηση των ασθενών που ενδέχεται να ωφεληθούν περισσότερο από την παρέμβαση αυτή.



Λέξεις-κλειδιά: αποφρακτική υπνική άπνοια, συμπαθητική νεφρική απονεύρωση, νευροτροποποίηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (OSAS) αποτελεί την πλέον συχνή διαταραχή του ύπνου με επιπολασμό 9%-38% στον γενικό πληθυσμό. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια πλήρους ή μερικής απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών (άπνοια και υπόπνοια, αντίστοιχα) με παράλληλη διατήρηση της αναπνευστικής προσπάθειας που οδηγούν σε δια-

ταραχή της ανταλλαγής αερίων, διακυμάνσεις της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), ηλεκτροεγκεφαλικά καταγεγραμμένες αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου¹.

Η διάγνωση βασίζεται στην παρουσία νυχτερινών ή ημερήσιων συμπτωμάτων σε συνδυασμό με αντικειμενικά ευρήματα μελέτης ύπνου². Προϋποθέτει την παρουσία 5 ή περισσότερων επεισοδίων

¹ Μονάδα Υπέρτασης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Κωνσταντία Παπαδομαρκάκη • Βασ. Σοφίας 108 • Τ.Κ. 11527, Αθήνα • Τηλ.: 6988072041 • E-mail: constance.papa@gmail.com

άπνοιας/υπόπνοιας ανά ώρα ή αφυπνίσεων σχετιζόμενων με την αναπνευστική προσπάθεια (respiratory effort-related arousals, RERAs) ανά ώρα ύπνου μαζί με υπερβολική ημερήσια υπνηλία ή μαζί με δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα: αίσθημα διακοπής του αέρα κατά τον ύπνο (choking or gasping), διακοπτόμενος ύπνος, μη αναζωογονητικός ύπνος, ημερήσια κόπωση και διαταραχή της ικανότητας συγκέντρωσης.

Το άθροισμα των άπνοιών και των υποπνοιών που καταγράφονται διαιρούμενο διά του συνόλου των ωρών ύπνου αναφέρεται ως δείκτης άπνοιών/υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (Apnea/Hypopnea Index, AHI) και χρησιμοποιείται τόσο για τη διάγνωση όσο και για την ταξινόμηση της βαρύτητας του συνδρόμου. Συγκεκριμένα, το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως ήπιο με AHI 5-14 επεισόδια/ώρα, μέτριας βαρύτητας με AHI 15-29 επεισόδια/ώρα και σοβαρό επί AHI ≥ 30 . Ο ουδός των 5 επεισοδίων ανά ώρα ύπνου καθορίστηκε βάσει επιδημιολογικών μελετών που έδειξαν ότι υπέρβαση αυτού του ορίου συσχετίζεται με κλινικά σημαντική έκπτωση των γνωσιακών και εκτελεστικών λειτουργιών, αύξηση του κινδύνου τροχαίων ατυχημάτων και εμφάνιση υπέρτασης³.

Επιδημιολογία και συννοσηρότητες

Η απουσία κοινώς αποδεκτών κριτηρίων ορισμού για την υπόπνοια αλλά και τον αριθμό των αποφρακτικών επεισοδίων που απαιτούνται ανά ώρα ύπνου ή τον βαθμό αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης που θεωρείται παθολογικός ευθύνεται για τη μεγάλη ετερογένεια που παρατηρείται τόσο ως προς τη διάγνωση και ταξινόμηση της βαρύτητας του συνδρόμου ανάμεσα σε διαφορετικά κέντρα όσο και ως προς τις επιδημιολογικές αναφορές επιπολασμού του συνδρόμου.

Ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό αναφέρεται μεταξύ 9%-38%⁴, ενώ προσβάλλει το 34% των ανδρών και το 17% των γυναικών μέσης ηλικίας με το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών να μένει αδιάγνωστο: σε μεγάλες μελέτες πληθυσμού το 86% έως και 95% των συμμετεχόντων με κλινικά σημαντική υπνική άπνοια δεν είχε διαγνωσθεί⁵.

Η υπνική άπνοια συσχετίζεται ισχυρά αλλά και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για πληθώρα νοσημάτων όπως η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, οι αρρυθμίες, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η καρδιακή ανεπάρκεια. Σχεδόν το 10% των ασθενών με ΑΥΑ παρουσιάζει πνευμονική υπέρταση, οριζόμενη ως μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας ≥ 25 mmHg και πολλές μελέτες παρατήρησης

δείχνουν ότι η χρήση CPAP μειώνει την πίεση στην πνευμονική αρτηρία. Η ΑΥΑ είναι εξαιρετικά συχνή στους ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ενώ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ)⁶.

Παρά το ότι δεν υπάρχουν συστάσεις για έλεγχο σε επίπεδο πληθυσμού, η εξαιρετικά υψηλή συχνότητα με την οποία απαντά η ΑΥΑ στους καρδιαγγειακούς ασθενείς σε συνδυασμό με τα ευνοϊκά αποτελέσματα που επιφέρει η θεραπεία της στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθιστά σημαντικό τον έλεγχο (screening) αυτής της ομάδας ασθενών⁵.

Παράγοντες κινδύνου

Το άρρεν φύλο, η ηλικία και η παχυσαρκία αποτελούν τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την παρουσία κρανιοπροσωπικών ανατομικών ιδιομορφιών όπως η οπισθογναθία ή η μικρογναθία, το οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα και την εθνικότητα/φυλή, ενώ η κατανάλωση αλκοόλ και η χρήση ουσιών όπως οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή επιδεινώνουν την προϋπάρχουσα ΑΥΑ χωρίς ωστόσο να την προκαλούν⁵.

Άρρεν φύλο: Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες στον γενικό πληθυσμό συγκλίνουν στο ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου στους άνδρες είναι διπλάσιος έως τριπλάσιος σε σχέση με τις γυναίκες. Η βαρύτητα του συνδρόμου όπως αξιολογείται με τον δείκτη AHI είναι μεγαλύτερη στους άνδρες ύπερα από προσαρμογή για τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και την ηλικία, ενώ παρατηρούνται διαφορές στα ευρήματα της πολυπνοιογραφίας μεταξύ των δύο φύλων, με τους άνδρες να παρουσιάζουν συχνότερα άπνοιες (αντί για υπόπνοιες), μεγαλύτερη διάρκεια άπνοιών και σοβαρότερο βαθμό αποκορεσμού σε σχέση με τις γυναίκες. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές. Η ερμηνεία του ρόλου των ορμονών του φύλου δεν είναι πλήρως κατανοητή. Πιθανοί εμπλεκόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη διαφορετική κατανομή του σωματικού βάρους καθώς και διαφορές στην ανατομία και τη φυσιολογία των ανώτερων αεραγωγών.

Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία αποτελεί τον βασικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου. Για ΔΜΣ μεταξύ 30-39,9 kg/m² ο επιπολασμός του συνδρόμου υπολογίζεται στο 44,6% για τους άνδρες και 13,5% για τις γυναίκες ηλικίας 30-49 ετών έναντι 7% για τους άνδρες και 1,4% για τις γυναίκες με ΔΜΣ ≤ 25 .

Αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10% συσχετίζεται με περίπου 30% αύξηση του δείκτη ΑΗΠ. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με την αυξημένη περιμετρο μέσης και λαιμού, με την τελευταία να αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα εκδήλωσης ΑΥΑ¹.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ύπνος, υπό κανονικές συνθήκες, αποτελεί μια περίοδο χαμηλού από άποψη φυσιολογίας στρες για το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι φυσιολογικές μεταβολές στην αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία εξαρτώνται από τη φάση του ύπνου και διαμεσολαβούνται από το ΑΝΣ. Η NREM φάση (Non-Rapid Eye Movement, ύπνος μη ταχείων οφθαλμικών κινήσεων), που καταλαμβάνει το 80% του ύπνου, χαρακτηρίζεται από καταστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού (ΠΝΣ) και συνοδεύεται από πτώση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και της μυϊκής συμπαθητικής δραστηριότητας (MSNA)⁷. Η μελέτη Sleep Heart Health Study ανέδειξε τη συσχέτιση ανάμεσα στη μείωση του σταδίου N3 ύπνου και την επίπτωση της υπέρτασης⁸. Αντιθέτως, κατά τη διάρκεια του φασικού REM ύπνου, τόσο η πίεση όσο και η καρδιακή συχνότητα παρουσιάζουν έντονες διακυμάνσεις: διαλείποντα επεισόδια, απότομων συχνά, αυξήσεων, που διαμεσολαβούνται από το συμπαθητικό, εναλλάσσονται με βραχεία επεισόδια παρασυμπαθητικοτονίας⁹.

Οι άπνοιες και οι υπόπνοιες συμβαίνουν όταν η ανασταλτική επίδραση του ύπνου στους μύς που διαστέλλουν τον ανώτερο αεραγωγό επιπροστίθεται σε έναν στενωμένο αεραγωγό. Η στένωση μπορεί να οφείλεται σε μακρογλωσσία, υπερτροφία των αμυγδαλών ή εναπόθεση λίπους στους περιφaryγγικούς ιστούς. Η περιφaryγγική συλλογή υγρού που παρατηρείται λόγω της κεφαλικής μετατόπισης υγρών από τα κάτω άκρα κατά τη διάρκεια του ύπνου προκαλεί επιπλέον αύξηση του όγκου των μαλακών μορίων που περιβάλλουν τον ανώτερο αεραγωγό. Η ύπτια θέση συνοδεύεται από διάταση των τραχηλικών φλεβών, συμφόρηση των βλενογόννων και οίδημα των περιφaryγγικών μυών που αυξάνουν τη συγκλισιμότητα του φάρυγγα και οδηγούν στην εμφάνιση απνοιών/υπόπνοιών¹⁰.

Οι άπνοιες, οι υπόπνοιες και οι επακόλουθες αντισταθμιστικές υπέρπνοιες έχουν 3 άμεσες συνέπειες: 1) Διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης, 2) Διαταραχή της ανταλλαγής αερίων με επεισόδια

αποκορεσμού-επανακορεσμού και διακυμάνσεις της PCO₂ και 3) Αφυπνίσσεις με διατάραξη της αρχιτεκτονικής του ύπνου⁶.

Η προσπάθεια εισπνοής έναντι κλειστού αεραγωγού προκαλεί αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις που αυξάνουν τη διατοιχωματική πίεση του μυοκαρδίου και των ενδοθωρακικών αγγείων, μειώνει το προφορτίο και αυξάνει το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου. Οι λεπτοτοιχωματικοί κόλποι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην αρνητική πίεση. Η διάτασή τους ενεργοποιεί μηχανικούς υποδοχείς τάσης και ιοντικούς διαύλους προδιαθέτοντας στην εμφάνιση αρρυθμιών, ιδίως κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ), ενώ ταυτόχρονα επάγει την έκκριση κολπικών νευροεγερτικών πεπτιδίων προκαλώντας νυκτουρία, ένα από τα πιο συνήθη συμπτώματα της ΑΥΑ.

Στους ασθενείς με ΑΥΑ τα απνοϊκά επεισόδια, η επακόλουθη υποξία/υπερκαπνία και οι (μικρο) αφυπνίσσεις προκαλούν εκσεσημασμένη αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ και περιφερική αγγειοσύσπαση με αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα, συχνά η υποξία συνοδεύεται από βραδυκαρδία διαμεσολαβούμενη από το πνευμονογαστρικό που μπορεί να εκδηλωθεί ως επαναλαμβανόμενα επεισόδια ασυστολίας που τερματίζονται με το πέρας της άπνοιας⁹. Το OSAS χαρακτηρίζεται από υψηλή δραστηριότητα του ΣΝΣ όχι μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου αλλά και κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης υπό συνθήκες νορμοξίας.

Η διαλείπουσα υποξία σταδιακά αυξάνει την αισθητηριακή απάντηση στην υποξαμία και προκαλεί μακροπρόθεσμη διευκόλυνση (long term facilitation) και χρόνια τονική διέγερση των χημειούποδοχών συντηρώντας την ενεργοποίηση του συμπαθητικού και κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι ασθενείς με OSAS παρουσιάζουν αυξημένη μεταβλητότητα πίεσης και μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας (HRV) η οποία διαμεσολαβείται κυρίως από το ΑΝΣ, ακόμα και απουσία άλλων καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων και ανεξαρτήτως ηλικίας και ΔΜΣ¹¹.

Οι τασεοϋποδοχείς των καρωτιδικών κόλπων και του αορτικού τόξου τροποποιούν την καρδιακή συχνότητα και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις ως απόκριση στις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης. Αύξηση της πίεσης ενεργοποιεί το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχών το οποίο αναστέλλει τη δραστηριότητα του ΣΝΣ με επακόλουθη πτώση της πίεσης και της καρδιακής συχνότητας. Σε συνθήκες χρόνιας διαλείπουσας υποξίας το σημείο ρύθ-

μησης του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων υφίσταται επαναπροσαρμογή σε υψηλότερο ουδό, με αποτέλεσμα την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Σε υπερτασικούς ασθενείς με OSAS παρατηρείται σαφής εξασθένηση του αντανακλαστικού, ιδίως στο στάδιο του NREM ύπνου. Ο συνδυασμός της εξασθενημένης απόκρισης των τασεοϋποδοχέων και, κυρίως, της ενισχυμένης απόκρισης των χημειοϋποδοχέων είναι ένας πιθανός μηχανισμός που διαμεσολαβεί τη μόνιμα αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ που παρατηρείται στους ασθενείς με OSAS και προδιαθέτει στην εκδήλωση υπέρτασης⁷.

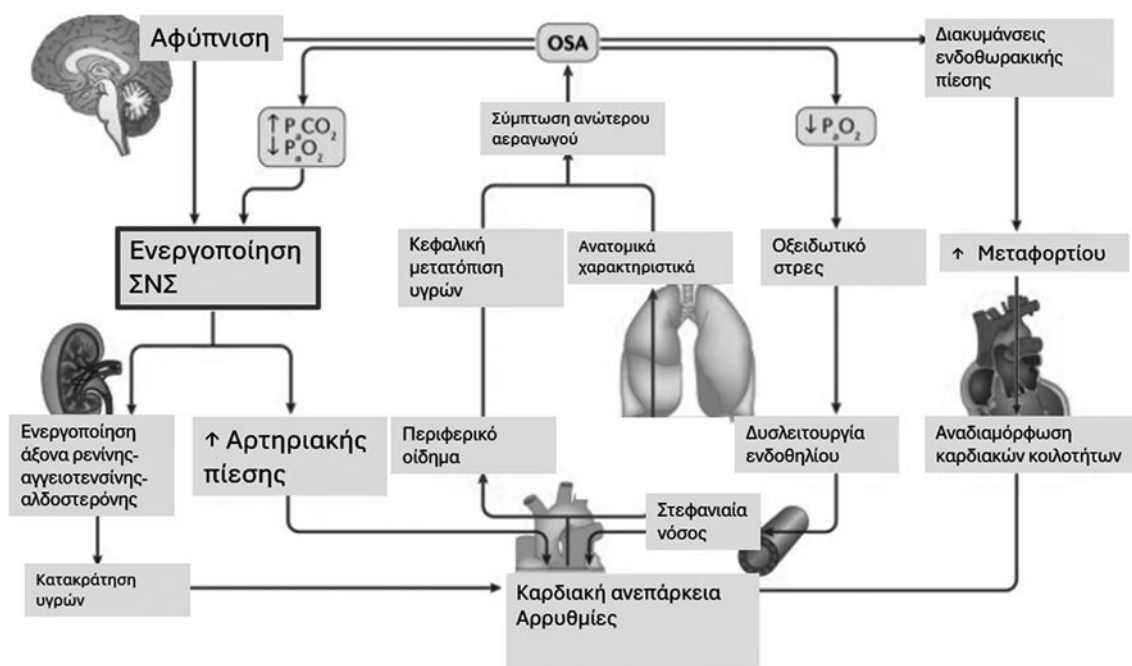
Τα παροδικά επεισόδια υποξίας-επανοξυγόνωσης ομοιάζουν με τις βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Η διαλείπουσα υποξία και η ακόλουθη ταχεία επανοξυγόνωση προκαλούν οξειδωτικό στρες με επακόλουθο τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Παράλληλα πυροδοτεί φλεγμονώδεις διεργασίες που διαμεσολαβούνται από τον NF-κB, τον HIF-1 και την IL-8 και επάγουν τη μετανάστευση λευκών και την έκφραση μορίων προσκόλλησης. Μία μελέτη που ανέλυσε 1.300 πρωτεΐνες σε ορούς αίματος από 713 άτομα που υποβλήθηκαν σε πολυυπνογραφία, έδειξε ότι η βαρύτητα της υπνικής άπνοιας σχετιζόταν με αυξημένη έκφραση 65 πρωτεϊνών, εμπλεκόμενων κυρίως σε μονοπάτια του συ-

μπληρώματος, της πήξης, της σηματοδότησης κυταροκινών και της αιμόστασης. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η υπνική άπνοια συνοδεύεται από μία διακριτή «μοριακή υπογραφή» στον ορό, η οποία αντανακλά τις παθοφυσιολογικές διεργασίες που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της και ενδέχεται να αξιοποιηθεί τόσο για διαγνωστικούς όσο και για προγνωστικούς σκοπούς¹².

Συνοψίζοντας, μακροπρόθεσμα οι μεταβολές αυτές σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης¹³ και τη διαταραχή στη διαχείριση του ύδατος επάγουν αγγειακή αναδιαμόρφωση και επίταση της αρτηριακής σκληρίας¹⁴ συνθέτοντας το παθοφυσιολογικό μωσαϊκό της εμφάνισης υπέρτασης στο έδαφος του OSAS.

ΥΠΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Υπολογίζεται ότι το 30-40% των υπερτασικών ασθενών πάσχει από OSAS, ενώ περίπου το 50% των ασθενών με OSAS εμφανίζουν υπέρταση⁷. Η επίπτωση του OSAS σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση (resistant hypertension) ανέρχεται στο 60%-90% και φτάνει έως και το 95% των ασθενών με αρρυθμική υπέρταση παρά τη λήψη 5 ή περισσότερων ανιπυρετασικών φαρμάκων (refractory hypertension).



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί καρδιαγγειακής νόσου στην αποφρακτική υπνική άπνοια. Τροποποιημένο από Parati et al¹⁵.

Η εξακρίβωση μιας αιτιολογικής συσχέτισης, ανεξάρτητης από την παρουσία συγγυτικών παραγόντων, έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών κλινικών μελετών, με τα περισσότερα δεδομένα πλέον να συγκλίνουν σαφώς υπέρ αυτής, ιδίως στις βαρύτερες μορφές του συνδρόμου⁹.

Ενδεικτικά, η μελέτη της Wisconsin Sleep Cohort, μια από τις περισσότερες μνημονευμένες μελέτες, έδειξε μια δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στη βαρύτητα του OSAS, όπως αξιολογείται βάσει του δείκτη AHI και του κινδύνου ανάπτυξης υπέρτασης, ο οποίος ήταν διπλάσιος για την ομάδα των ασθενών με μέτριας βαρύτητας OSAS και σχεδόν τριπλάσιος για τους ασθενείς με AHI > 15 επεισόδια/ώρα. Η μελέτη Sleep Heart Health Study με δεδομένα από 6.132 ασθενείς ηλικίας ≥40 ετών ανέδειξε 37% μεγαλύτερο κίνδυνο για υπέρταση στη σοβαρή OSAS μετά από προσαρμογή για δημογραφικές και ανθρωπομετρικές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένου του ΔΜΣ και της περιμέτρου μέσης και λαιμού. Η ύπαρξη ανεξάρτητης και μάλιστα δοσοεξαρτώμενης σχέσης ανάμεσα στο OSAS και την εκδήλωση υπέρτασης επιβεβαιώνεται από μια μετα-ανάλυση 7 προοπτικών μελετών, σύμφωνα με την οποία αύξηση του δείκτη AHI κατά 10 επεισόδια/ώρα συνοδεύτηκε από 17% αύξηση του κινδύνου για υπέρταση¹⁶.

Σε έναν υπερτασικό ασθενή με OSAS δεν είναι δυνατό να διευκρινισθεί εάν η OSAS αποτελεί αίτιο της υπέρτασης ή οι δύο αυτές καταστάσεις απλώς συνυπάρχουν ή εάν η OSAS τελικά δυσχεραίνει τη ρύθμιση της υπέρτασης. Εντούτοις, ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της διακύμανσης και της συμπεριφοράς της ΑΠ μπορεί να αναγνωρισθούν στον ασθενή με ΑΥΑ.

Συγκεκριμένα, **η κιρκάδια διακύμανση** της ΑΠ είναι χαρακτηριστικά επηρεασμένη στους ασθενείς με OSAS. Η ανεπαρκής πτώση της νυκτερινής πίεσης σε σχέση με την ημέρα (non-dipping) ή ακόμα και η αύξησή της (reverse-dipping) αποτελεί σύνηθες εύρημα που θα πρέπει να θέσει την υποψία OSAS ακόμα και απουσία άλλων συμπτωμάτων¹⁷. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, χαρακτηρίζει το 59,1% των ασθενών με OSAS, με τα ποσοστά να κυμαίνονται μεταξύ 36% έως 90% ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου¹⁸. Το πέρας των απνοϊκών επεισοδίων συνοδεύεται από (μικρο)αφυπνίσεις και απότομη αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού και της ΑΠ που πιθανώς ερμηνεύουν και την αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων τη νύχτα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η απώλεια της φυσιολογικής κιρκάδιας διακύμανσης και νυκτερινής κατάδυσης της πίεσης συνοδεύεται αφ' εαυτής με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης⁹.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ CPAP ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και αρκετές μετα-ανάλυσεις έχουν δείξει ότι η χρήση της CPAP προκαλεί μια μικρή αλλά κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με OSAS στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή, με πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 2,0-2,5 mmHg και της διαστολικής (ΔΑΠ) κατά 1,5-2,0 mmHg, ενώ σε μεγάλο ποσοστό μπορεί να αντιστρέψει το non-dipping προφίλ των ασθενών αυτών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι μια μακροπρόθεσμη μείωση της ΣΑΠ κατά 2-3 mmHg σχετίζεται με 4%-8% μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ και στεφανιαία νόσο, το κλινικό όφελος από τη χρήση της CPAP στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με OSAS υπέρτασης δεν είναι αμελητέο⁶.

Ιδίως στην ανθεκτική υπέρταση η χρήση CPAP συνοδεύεται από μεγαλύτερη πτώση της ΑΠ με μείωση της ΣΑΠ κατά 4,7-7,2 mmHg και της ΔΑΠ κατά 2,9-4,9 mmHg. Στην ανθεκτική υπέρταση έχει παρατηρηθεί γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των ωρών χρήσης της CPAP και την πτώση της ΑΠ, με πτώση της ΣΑΠ κατά 1,9 mmHg και της ΔΑΠ κατά 1,0 mmHg για κάθε επιπλέον ώρα χρήσης της CPAP¹⁹, γεγονός που υποδηλώνει ότι καλύτερη συμμόρφωση θα μπορούσε να συσχετισθεί με καλύτερο έλεγχο της ΑΠ. Η αναμενόμενη βελτίωση στην ΑΠ από τη χρήση της CPAP παρουσιάζει σημαντικές αποκλίσεις κι εξαρτάται από τη βαρύτητα της OSAS, την ΑΠ κατά την έναρξη της θεραπείας και τον βαθμό συμμόρφωσης του ασθενούς.

Διάφοροι λόγοι ερμηνεύουν την περιορισμένη αντιυπερτασική δράση της CPAP. Η σχετιζόμενη με την OSAS υπέρταση ανταποκρίνεται στη θεραπεία με CPAP όχι όμως η ιδιοπαθής, η οποία είναι εξαιρετικά συχνή τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους ασθενείς με OSAS. Η θεραπεία με CPAP παρεμβαίνει σε κάποιους από τους σχετιζόμενους με την OSAS ενδιάμεσους μηχανισμούς, όπως π.χ. στη δραστηριότητα του ΣΝΣ, χωρίς όμως να επηρεάζει άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην υπέρταση, όπως η παχυσαρκία ή η πρόσληψη άλατος, ενώ δεν μπορεί να αντιστρέψει την αναδιαμόρφωση της αγγειακής κοίτης

που αποτελεί επακόλουθο της χρόνιας, μη θεραπευμένης OSAS.

Επί του παρόντος η χρήση της CPAP αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της OSAS²⁰. Αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση της CPAP συνοδεύεται από βελτίωση της ποιότητας ζωής και της διάθεσης, ύφεση της ημερήσιας υπνηλίας και αύξηση της εργασιακής παραγωγικότητας. Η μικρή, ωστόσο, αντιυπερτασική δράση της CPAP, η δυσκολία συμμόρφωσης στη θεραπεία καθώς και η υψηλή επίπτωση ανθεκτικής υπέρτασης σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια, υποδηλώνουν επιτακτικά την ανάγκη διερεύνησης εναλλακτικών θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗΣ

Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση τόσο της ιδιοπαθούς υπέρτασης όσο και της σχετιζόμενης με την OSAS υπέρτασης. Η τροποποίηση της δραστηριότητας αυτής έχει αποτελέσει στόχο φαρμακολογικών και μη παρεμβάσεων. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει (εκτός από την υιοθέτηση υγιεινού προτύπου ζωής) τη διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων και τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση (renal sympathetic denervation, RDN).

Οι νεφροί κατέχουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της κεντρικής συμπαθητικής δραστηριότητας δρώντας ταυτόχρονα ως αποδέκτες και πομποί σημάτων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι προσαγωγές αισθητικές ίνες μέσω του πυρήνα της μονήρους δεσμίδας ενισχύουν την κεντρική συμπαθητική εκροή ως απόκριση στη νεφρική βλάβη. Οι μεταγαγγλιακές απαγωγές συμπαθητικές ίνες πορεύονται στον έξω χιτώννα των νεφρικών αρτηριών. Διεγείρουν την απελευθέρωση ρενίνης μέσω της ενεργοποίησης των β1-αδρενεργικών υποδοχέων στο επίπεδο των παρασπειραματικών κυττάρων, προκαλούν αγγειοσυσπασση ρυθμίζοντας τις νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις και τη νεφρική αιμάτωση και επάγουν τη σωληναριακή επανααρρόφηση νατρίου και νερού.

Η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση είναι μια ελάχιστα επεμβατική διαδικασία που στοχεύει στην αμφοτερόπλευρη κατάλυση των νεφρικών συμπαθητικών νευρών με τη χρήση ραδιοσυχνότητων ή υπερήχων, μέσω καθετήρων οι οποίοι εισάγονται

διαδερμικά μέσω της μηριαίας (και πρόσφατα κερκιδικής) αρτηρίας. Η ασφάλεια της μεθόδου και η αποτελεσματικότητά της στη μείωση της αρτηριακής πίεσης έχουν επαληθευτεί σε πληθώρα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με και χωρίς εικονική ομάδα. Συγκεκριμένα, η νεφρική απονεύρωση ελαττώνει τα επίπεδα της 24ωρης περιπατητικής συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 4-6 mmHg και 2-3 mmHg²¹, αντίστοιχα, και τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης ιατρείου 8-10 mmHg. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι η θεραπευτική της δράση είναι συνεχής (“always-on” effect) και δεν εξαρτάται από τη συμμόρφωση του ασθενούς.

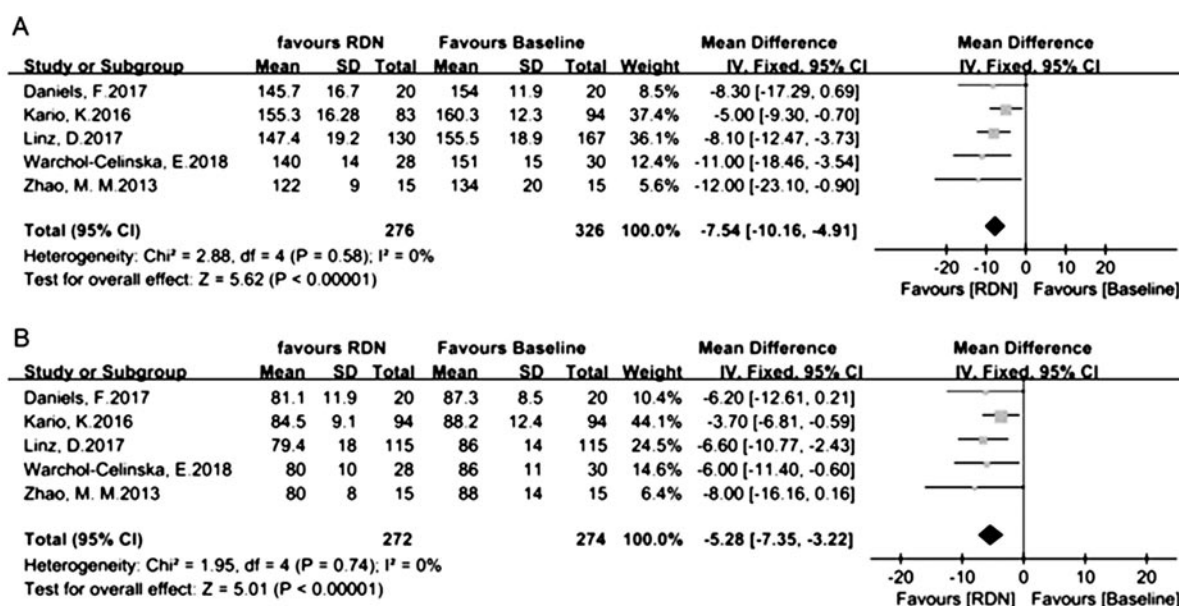
Συμπαθητική απονεύρωση και αποφρακτική υπνική άπνοια

Η αποτελεσματικότητα της απονεύρωσης στην αντιμετώπιση της υπέρτασης ασθενών με υπνική άπνοια αλλά και η επίδρασή της στις παραμέτρους του ύπνου και ιδίως στον δείκτη AHI έχει αποτελέσει αντικείμενο κλινικών μελετών με ενθαρρυντικά αν και συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Η μοναδική έως σήμερα τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη είναι αυτή των Warchol-Celińska και συν. που αξιολόγησε την επίδραση της απονεύρωσης σε 60 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια (AHI ≥ 15). Στους 3 μήνες, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RDN εμφάνισαν σημαντική μείωση τόσο της συστολικής αρτηριακής πίεσης (-22 mmHg έναντι -5 mmHg στην ομάδα ελέγχου) όσο και της σοβαρότητας της άπνοιας (μείωση του AHI από 39,4 σε 31,2 επεισόδια/ώρα, $p = 0,015$). Η αντιυπερτασική δράση της RDN διατηρήθηκε έως τους 6 μήνες, συνοδευόμενη από βελτίωση παραμέτρων της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (global longitudinal strain)²².

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Zhang και συν. ανέλυσε δεδομένα 460 υπερτασικών ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια από 5 κλινικές μελέτες, με διάστημα παρακολούθησης από 1 έως 6 μήνες. Η μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο στην πίεση ιατρείου όσο και στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή των ασθενών που υποβλήθηκαν σε απονεύρωση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της 24ωρης συστολικής πίεσης **κατά -7,54 mmHg** (95% CI: -10,16 έως -4,91 mmHg, $I^2 = 0\%$) και της 24ωρης διαστολικής πίεσης κατά -5,28 mmHg (95% CI: -7,35 έως -3,22 mmHg, $I^2 = 0\%$) ενώ η μείωση της ημερήσιας (daytime SBP) και της

Πίνακας 1. Μεταβολές της 24ωρης περιπατητικής συστολικής και διαστολικής πίεσης.



νυκτερινής (nighttime SBP) συστολικής πίεσης ήταν $-7,54$ mmHg (95% CI: $-10,82$ έως $-4,57$ mmHg, $I^2 = 54\%$) και $-6,91$ mmHg (95% CI: $-10,69$ έως $-2,85$ mmHg, $I^2 = 0\%$) αντίστοιχα (Πίνακας 1).

Αναφορικά με τις παραμέτρους του ύπνου, η επίδραση της απονεύρωσης στον δείκτη AHI ήταν μη στατιστικά σημαντική (WMD: 1,88; 95%CI: $-1,47$ έως $5,23$; $I^2 = 0\%$)⁴. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε αντίθεση με προγενέστερη μετα-ανάλυση των Shanthi και συν. η οποία βασιζόμενη σε δεδομένα 49 ασθενών ανέδειξε σημαντική μείωση του AHI μετά από συμπαθητική απονεύρωση (WMD -9.61 , 95% CI $-15,43$ έως $-3,79$, $P = 0,001$)²³. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο υψηλός τόνος του ΣΝΣ, η επακόλουθη ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης και η κατακράτηση νατρίου και νερού προάγει τη συσσώρευση περιβαρυγτικού υγρού ιδίως κατά τη διάρκεια της νύχτας, στην ύπια θέση, ευνοώντας τη σύγκλιση του ανώτερου αεραγωγού και προδιαθέτοντας σε απνοϊκά επεισόδια. Έχει προταθεί ότι η συμπαθητική απονεύρωση μπορεί να βελτιώσει τη βαρύτητα του συνδρόμου παρεμβαίνοντας στον μηχανισμό αυτό²⁴.

Ενδιαφέρον, ωστόσο, παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μιας μικρής προοπτικής μελέτης των Korostovtseva και συν., η οποία σε διάστημα παρακολούθησης 12-36 μηνών μετά την απονεύρωση έδειξε επιδείνωση των παραμέτρων του ύπνου. Παρατηρήθηκε αύξηση του AHI κατά μέσο όρο 9 επεισόδια/ώρα και του δείκτη αποκορεσμού (oxygen desaturation index, ODI) με διατήρηση, ωστόσο, του αντιπερτασικού αποτελέσματος της επέμβασης²⁵.

Περιορισμοί των μελετών – Μελλοντικές κατευθύνσεις

Οι λιγοστές διαθέσιμες μελέτες σχετικά με την επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης τόσο στην υπέρταση όσο και στις υπνικές παραμέτρους ασθενών με ΑΥΑ παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων και η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ως προς τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, τη διάρκεια παρακολούθησης και τις μεθόδους εκτίμησης του δείκτη AHI. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μη τυχαιοποιημένες ή μικρές μελέτες παρατήρησης.

Η διενέργεια μεγαλύτερων, πολυκεντρικών, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών είναι αναγκαία για την αποσαφήνιση της επίδρασης της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στους ασθενείς με ΑΥΑ και όχι μόνο. Η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση αποτελεί πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος καθώς διερευνώνται πιθανές ευεργετικές επεκτάσεις της σε πληθώρα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από εκσεσημασμένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο και πολλά άλλα. Οι μελέτες αυτές αναμένεται να συμβάλουν στην ταυτοποίηση των υποομάδων ασθενών που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τη συγκεκριμένη παρέμβαση, επιτρέποντας την πιο στοχευμένη και αποτελεσματική εφαρμογή της στην κλινική πράξη.

SUMMARY

K. Papadomarkaki, K. Kyriakoulis, A. Vakka, F. Tatakis, P. Iliakis, K. Grigoriou, A. Kasiakoyas, K. Thomopoulos, D. Konstantinidis, K. Tsioufis

Sympathetic nervous system and neuromodulation in obstructive sleep apnea: Pathophysiology and therapeutic implications

Arterial Hypertension 2025; 34: 202-210.

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep-related breathing disorder and is strongly associated with the development of arterial hypertension and an increased cardiovascular risk. Sympathetic nervous system (SNS) overactivity plays a central role in the pathophysiology of both arterial hypertension and OSA. Continuous positive airway pressure (CPAP) remains the first-line treatment for OSA; however, its antihypertensive effect is modest, and patient adherence constitutes a major clinical challenge. Renal sympathetic denervation (RDN) is emerging as a promising therapeutic approach for the management of hypertension, with a potential additional benefit on sleep-related parameters in patients with OSA. The heterogeneity of available studies, the small sample sizes, and the conflicting findings highlight the need for further high-quality, randomized, multicenter clinical trials. Such studies are essential to clarify the therapeutic role of RDN and to identify patient subgroups that are most likely to benefit from this intervention.

Key-words: obstructive sleep apnea, sympathetic renal denervation, neuromodulation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 144(3): e56-e67.
2. Chang JL, Goldberg AN, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023; 13(7): 1061-482.
3. Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6(5): 557-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134249/>
4. Zhang J, Chen Z, Deng Y, et al. Impacts of renal denervation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2024; 28(5): 2135-41.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet] 2022; 145(18): E895-1032. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
6. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(7): 841-58.
7. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep Apnea, Hypertension and the Sympathetic Nervous System in the Adult Population. *J Clin Med* 2020; 9(2): 591.
8. Javaheri S, Zhao YY, Punjabi NM, et al. Slow-Wave Sleep Is Associated With Incident Hypertension: The Sleep Heart Health Study. *Sleep* [Internet] 2017; 41(1): zsx179. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5806562/>
9. Javaheri S, Javaheri S, Somers VK, et al. Interactions of Obstructive Sleep Apnea With the Pathophysiology of Cardiovascular Disease, Part 1: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2024; 84(13): 1208. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11666391/>
10. Heuser RR, Schlaich MP, Hering D, Bertog SC. Renal Denervation Treatment and Device-Based Neuromodulation. 2nd Edition. Cham: Springer, 2024.
11. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* [Internet] 1998; 98(11): 1071-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9736593/>
12. Ambati A, Ju Y El, Lin L, et al. Proteomic biomarkers of sleep apnea. *Sleep* 2020; 43(11): zsa0086. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7686561/>
13. Møller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* [Internet] 2003; 16(4): 274-80. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)03267-3](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)03267-3)
14. Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens* [Internet] 2007; 25(1): 141-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143185/>
15. Parati G, Lombardi C, Castagna F, et al; Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure members. Heart failure and sleep disorders. *Nat Rev Cardiol* [Internet] 2016; 13(7): 389-403. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2016.71>
16. Xia W, Huang Y, Peng B, et al. Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis. *Sleep Med* [Internet] 2018; 47: 11-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945718300911?via%3Dihub>
17. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024; 45(38): 3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
18. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, et al. Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019; 8(9): 1367. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
19. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a random-

- ized controlled trial. *Hypertension* 2015; 65(4): 736-42. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04852>
20. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation* 2017; 136(19): 1840-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400.
21. Chen X, Meng J, Zhou Q, et al. Efficacy and Safety of Catheter-Based Renal Denervation for Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet] 2025; 27(6): e70080. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12143178/>
22. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. *Hypertension* 2018; 72(2): 381-90. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11180>
23. Shantha GP, Pancholy SB. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing* [Internet] 2015; 19(1): 29-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214407/>
24. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Review* [Internet] 2022; 31(164). Available from: <https://publications.ersnet.org/content/errev/31/164/210256>
25. Korostovtseva LS, Ionov MV, Shcherbakova EA, et al. Progression of obstructive sleep apnoea after renal denervation is not associated with hypertension exaggeration. *BMC Pulm Med* 2023; 23(1): 467.