

# Spánková apnoe a kardiovaskulární onemocnění

MUDr. Ondřej Ludka Ph.D.

IKK FN Brno, ICRC Brno a LF MU Brno



# Spánková apnoe

- Zástava dýchání  $> 10$  s
- Desaturace  $o > 4\%$

# Spánková hypopnoe

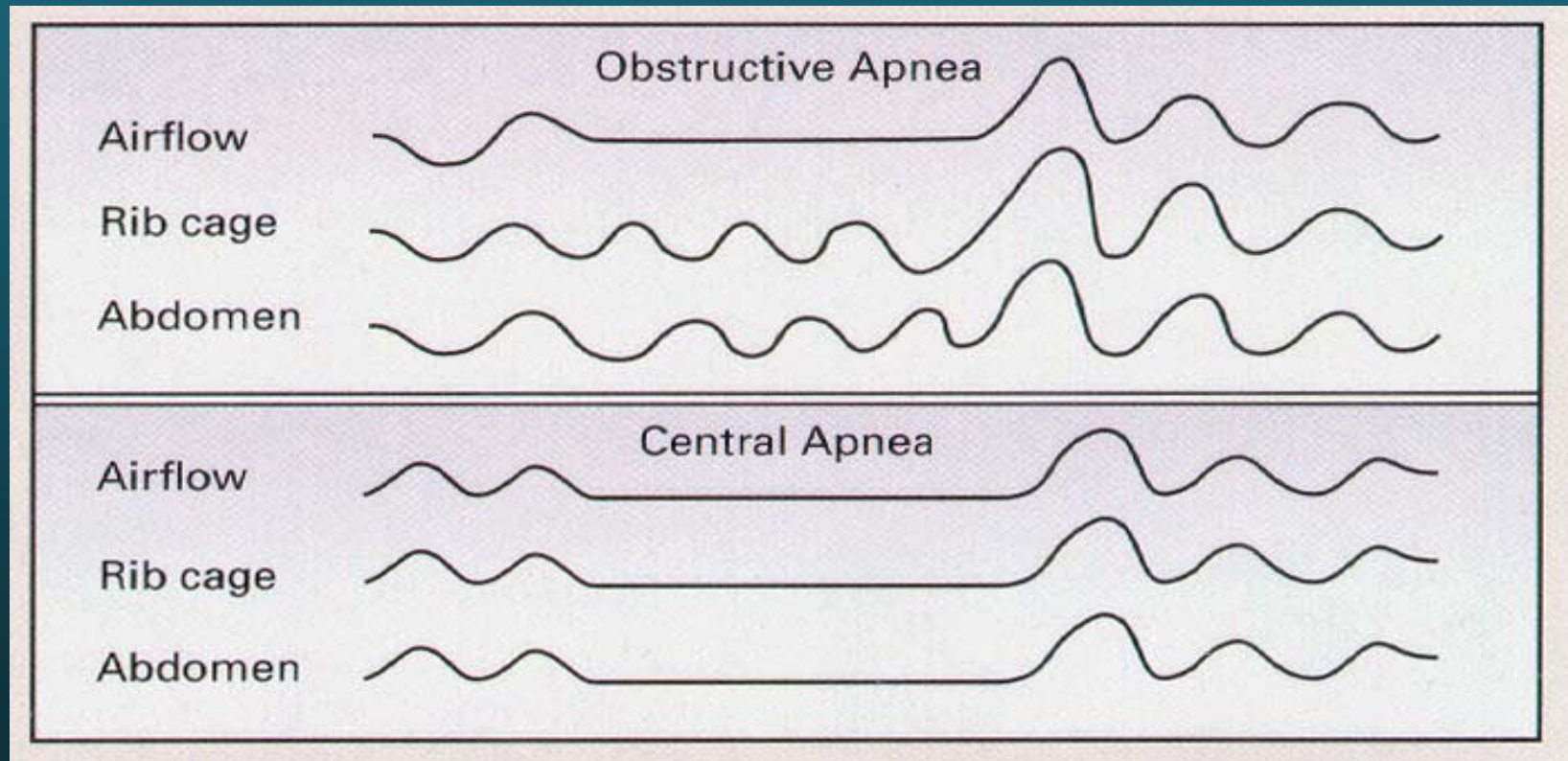
- Omezení dýchání na  $> 50\%$  na  $> 10$  s
- Desaturace  $o > 4\%$

**AHI**

# Spánková apnoe

obstrukční

centrální



# Patogeneze obstrukční spánkové apnoe

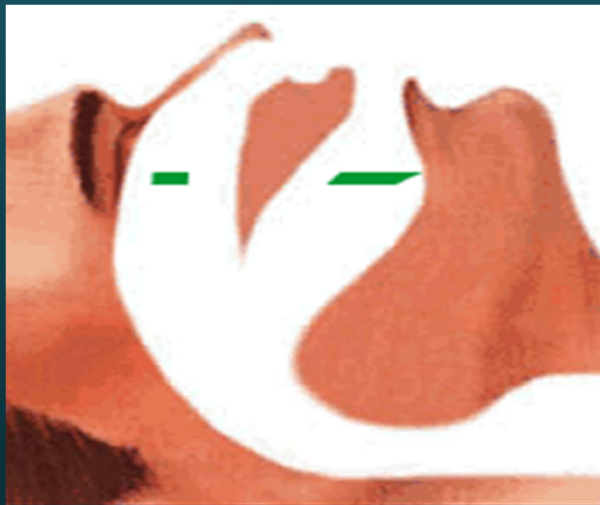
## Kolaps HCD

snížená aktivita inspiračních svalů

úzký poddajný farynx

obezita

anatomické anomálie jazyka, patra, faryngu



Normal Breathing  
- Airway is open  
- Air flows freely to lungs



Obstructive Sleep Apnea  
- Airway collapses  
- Blocked air flow to lungs

# Rizikové faktory

- **Obezita**
- Věk
- Pohlaví
- Anatomické deformity HCD
- Komorbidity – DM, hypertenze....
- Abúzus
- Genetika



# Diagnostika

- **Noční příznaky**

- Partnerem pozorováno apnoe
- Chrápání
- Pocit dušení
- Dyspnoe
- Neklidné nohy
- Nykturie
- Pocení
- GER

- **Denní příznaky**

- Výrazná spavost
- Únavnost
- Ranní cefalea
- Poruchy koncentrace
- Pokles libida, impotence
- Deprese
- Změny osobnosti

# Klinické vyšetření

- **Dotazníky (BQ, ESS...), BMI, obvod krku**
- **Vyšetření HCD**
- **Limitovaná polygrafie např. ApneaLink, Embletta**
- **Polysomnografie**

# Screening

## ApneaLink

## Miniscreen



**RESMED**

### ApneaLink - Report of 10.11.2011 7:06

Treating physician: \_\_\_\_\_ Referral to: \_\_\_\_\_

#### Patient data

First name: \_\_\_\_\_ Patient ID: \_\_\_\_\_  
 Name: \_\_\_\_\_ DOB: 21.3.1971  
 Street: \_\_\_\_\_ Size: 0 cm  
 City, ST, Zip: \_\_\_\_\_ Weight: 0 kg  
 Phone: \_\_\_\_\_ BMI: 0 kg/m<sup>2</sup>

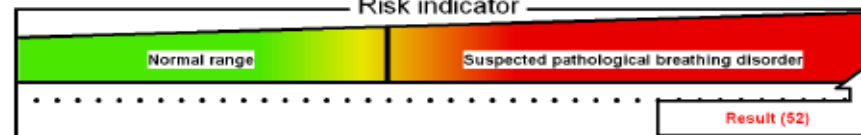
#### Recording

Date: 9.11.2011  
 Start: 21:21  
 End: 6:58  
 Duration: 9 h 37 min

#### Evaluation

Start: 21:31  
 End: 6:53  
 Duration: 8 h 59 min

#### Risk indicator



Points evaluation from AHI + points evaluation from FLO<sub>2</sub> (see Clinical Guide for more details)

#### Analysis (Flow evaluation period: 8 h 59 min / SpO<sub>2</sub> evaluation period: 9 h 5 min)

Indices	Normal	Result
AHI <sup>1</sup> :	< 5 / h	16,08
RI <sup>2</sup> :	< 5	8125
Apnea Index:	< 5 / h	327
Hypopnea Index:	< 5 / h	121
% Flow lim. Br. without Sn (FL):	< Approx. 60	1208
% Flow lim. Br. with Sn (FS):	< Approx. 40	11
Snoring events:		703
ODI Oxygen Desaturation Index <sup>3</sup> :	< 5 / h	478
Average saturation:	94% - 98%	287 min (63%)
Lowest desaturation:	-	148 min (27%)
Lowest saturation:	90% - 98%	66 min (10%)
Baseline Saturation:	%	267 min (47%)
Minimum pulse frequency:	50 - 70 bpm	
Maximum pulse frequency:	60 - 90 bpm	
Average pulse frequency:	bpm	

Proportion of probable CS epochs: 66 0% CSR probable

Analysis status: Analyzed automatically

#### Analysis parameters used (Default)

Apnea (20%; 10s; 60s; 1.0s); Hypopnea (70%; 10s; 100s; 1.0s); Snoring (5.0%; 0.2s; 3.5s; 0.5s); Desaturation (4.0%); CSR (0.50)

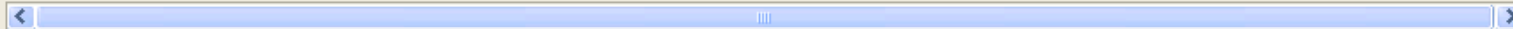
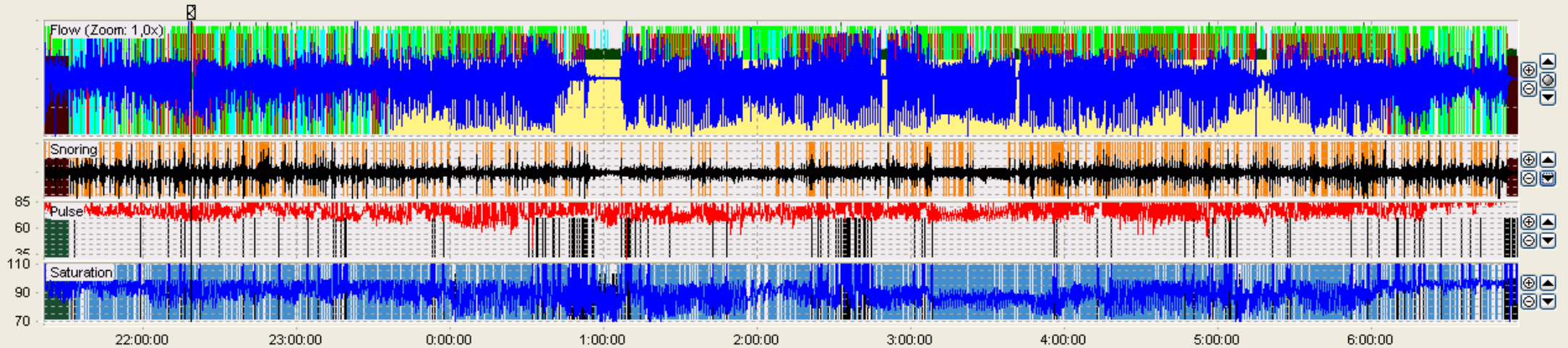
#### Comments

\_\_\_\_\_

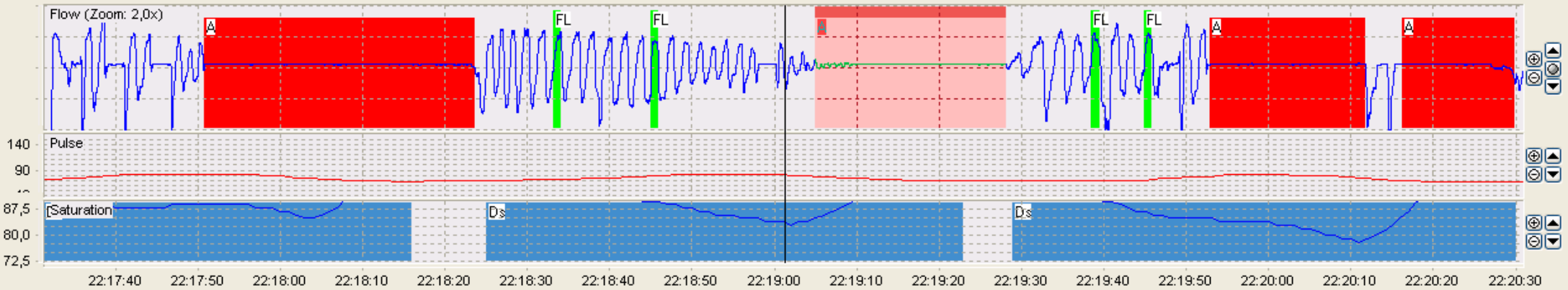


# ApneaLink

File Edit View Tools Help



Night



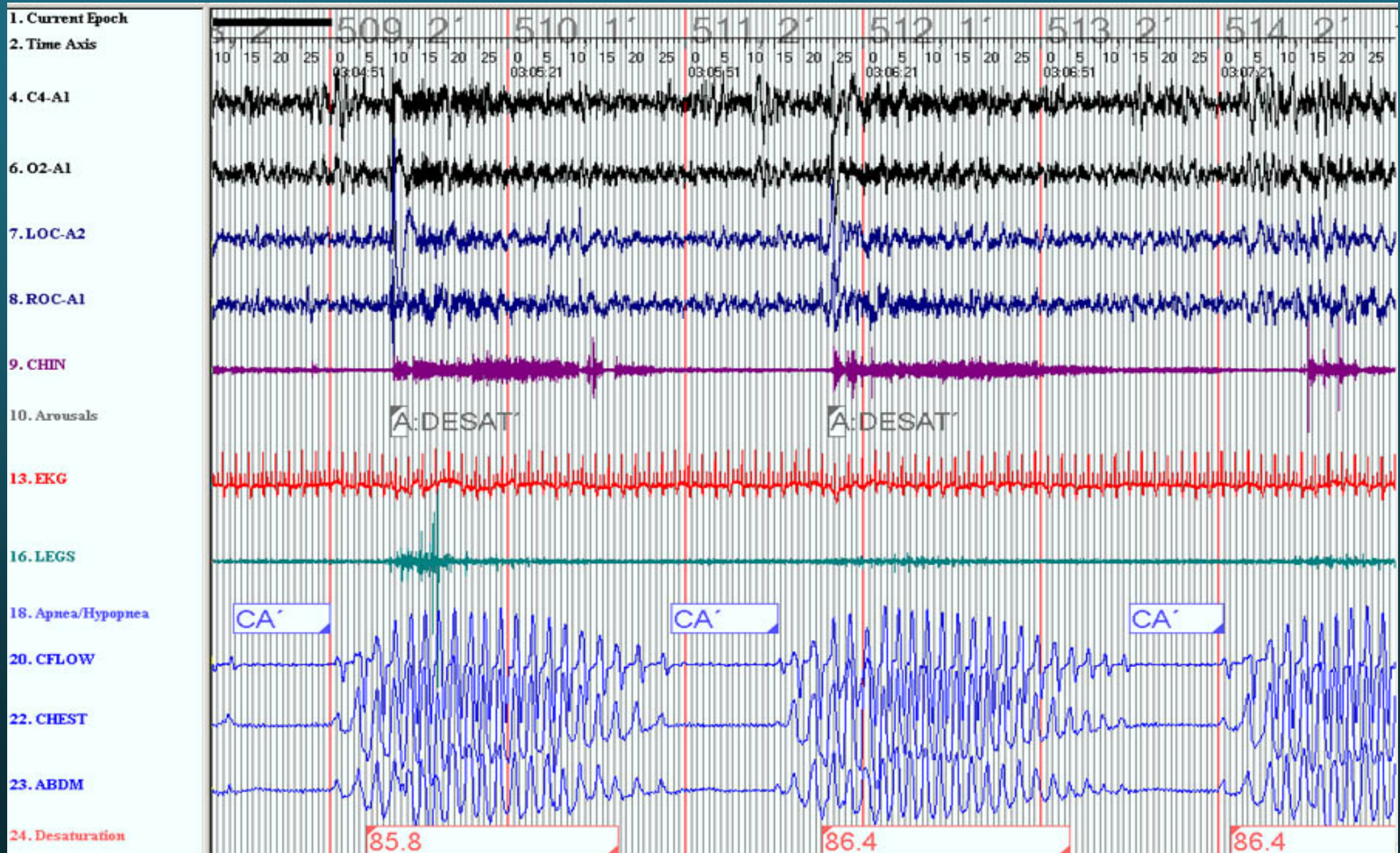
Apnea



3 min.

Apnea at 22:19:05, duration: 00:23 min

# Limitovaná polygrafie, polysomnografie



# Klasifikace

- **Lehká** AHI 5 – 15/hod.
- **Středně těžká** AHI 15 – 30/hod.
- **Těžká** AHI > 30/hod.

# Léčba

- Redukce hmotnosti

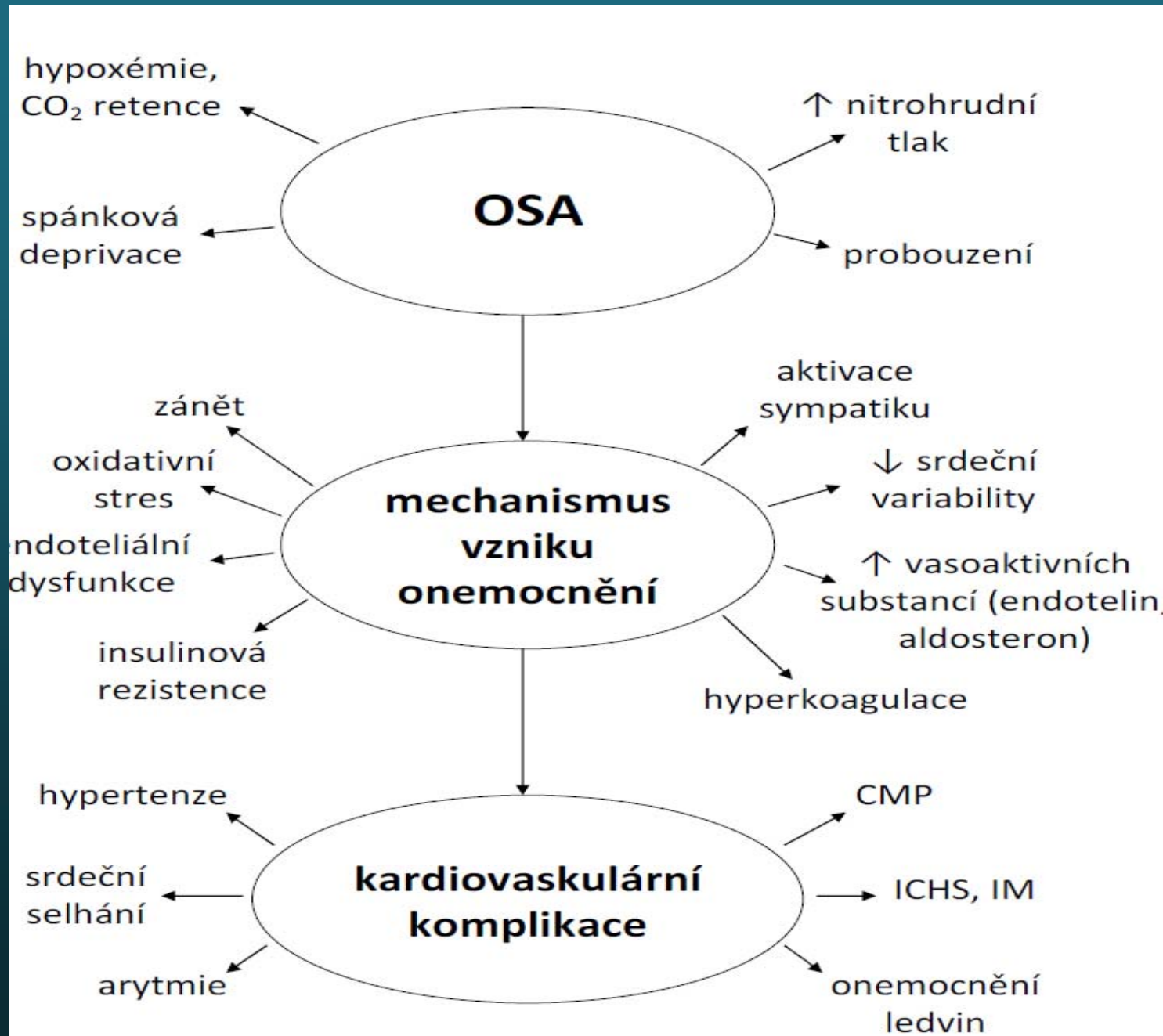


# Léčba

- CPAP, BiPAP, ASV...



# Patofyziologické souvislosti OSA a KVO



# Spánková apnoe a autonomní nervový systém

- akutní změny, **chronické změny**

- negativní nitrohrudní tlak → zvýšený transmurální tlak na aortě → aktivace baroreceptorů Ao oblouku → inhibice SNS, zároveň ale v důsledku poklesu CO suprese aktivity baroreceptorů karotického sinu → aktivace SNS (celkově ale převládá inhibice SNS v iniciální fázi SA)
- hypoxémie a hyperkapnie → aktivace periferních chemoreceptorů → aktivace SNS (na konci SA a v postapnoické fázi)
- probouzeční reakce (arousal) → aktivace SNS
- **zvýšená aktivita SNS v noci i ve dne**

# Vztah OSA k funkci endotelu, koagulaci, zánětu a aterogenezi

**zvýšené koncentrace endothelinu-1** (Phillips BG et al., J Hypertens 1999)

**snížená tvorba NO** (Schulz R et al., Thorax 2000 )

**zvýšená degradace NO kyslíkovými radikály** (Dyugovskaya L et al., Am J Respir Crit Care Med 2002 )

**zvýšená porucha cévní relaxace** (Duchna HW et al., Am J Respir Crit Care Med 2000)

**zvýšená aktivace a agregabilita destiček, zvýšená hladina fibrinogenu** Bokinsky G et al., *Chest* 1995, Eisensehr I et al., *Neurology* 1998, Rangemark C et al., *Sleep* 1995, Sanner BM et al., *Eur Respir J* 2000, Wessendorf TE et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2000, Nobili L et al., *Clin Hemorheol Microcirc* 2000

**zvýšená hladina CRP, IL-6, TNF $\alpha$ , zvýšená exprese adhezivních molekul: ICAM-1, VCAM-1** (Shamsuzzaman AS et al., *Circulation* 2002, Yokoe T et al., *Circulation* 2003, Duchna HW et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2000, Ohga E et al., *J Appl Physiol* 2003, Zund G et al., *Am J Physiol* 1997, Dyugovskaya L et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2002



# Prevalence OSA

Spánková apnoe je v celosvětovém měřítku stále poddiagnostikovaná,  
80-90% pacientů zůstává nediodagnostikovaných.

Young T et al., NEJM 1993

- **Populace středního věku: 9% (ženy), 24% (muži)**

Skinner M et al., Chest 2005

- **Pacienti s KVO 2-3x vyšší prevalence než běžná populace.**

Wolk R et al., Circulation 2003

# Krevní tlak a délka spánku

- V poslední době dochází k poklesu délky spánku o 1,5-2 hodiny denně.
- Vyšší výskyt hypertenze u osob, které spí méně než 5 hodin (OR 1.66).
  - **Doba spánku pod 5 hodin je spojena s o 60% vyšším výskytem hypertenze po 8-10 letech sledování.**

# Spánková apnoe a hypertenze

- **50% pacientů s OSA má HT a 30% hypertenzních pacientů má OSA.**
- Podle stanoviska AHA a ESC patří OSA mezi identifikovatelné příčiny HT.
- **OSA zvyšuje riziko vzniku HT nezávisle na ostatních faktorech (hmotnost, BMI, pohlaví...).**
- Wisconsin Sleep study - pacienti s AHI nad 15/hod. měli vyšší výskyt HT (OR 1,8) a zároveň prokázán lineární vztah mezi tíží OSA a HT.
- **Sleep Heart Health Study - lineární závislost mezi výškou systolického a diastolického tlaku a tíží OSA.**
- Hypertenze u OSA má tyto charakteristiky: výskyt ve dne i v noci, ale dominantní výskyt v noci, non-dipper typ
- **Pacienti s rezistentní hypertenzí - OSA až v 83% (vyš. na OSA!)**

# Léčba OSA pomocí CPAP a hypertenze

## 4 metaanalýzy randomizovaných studií

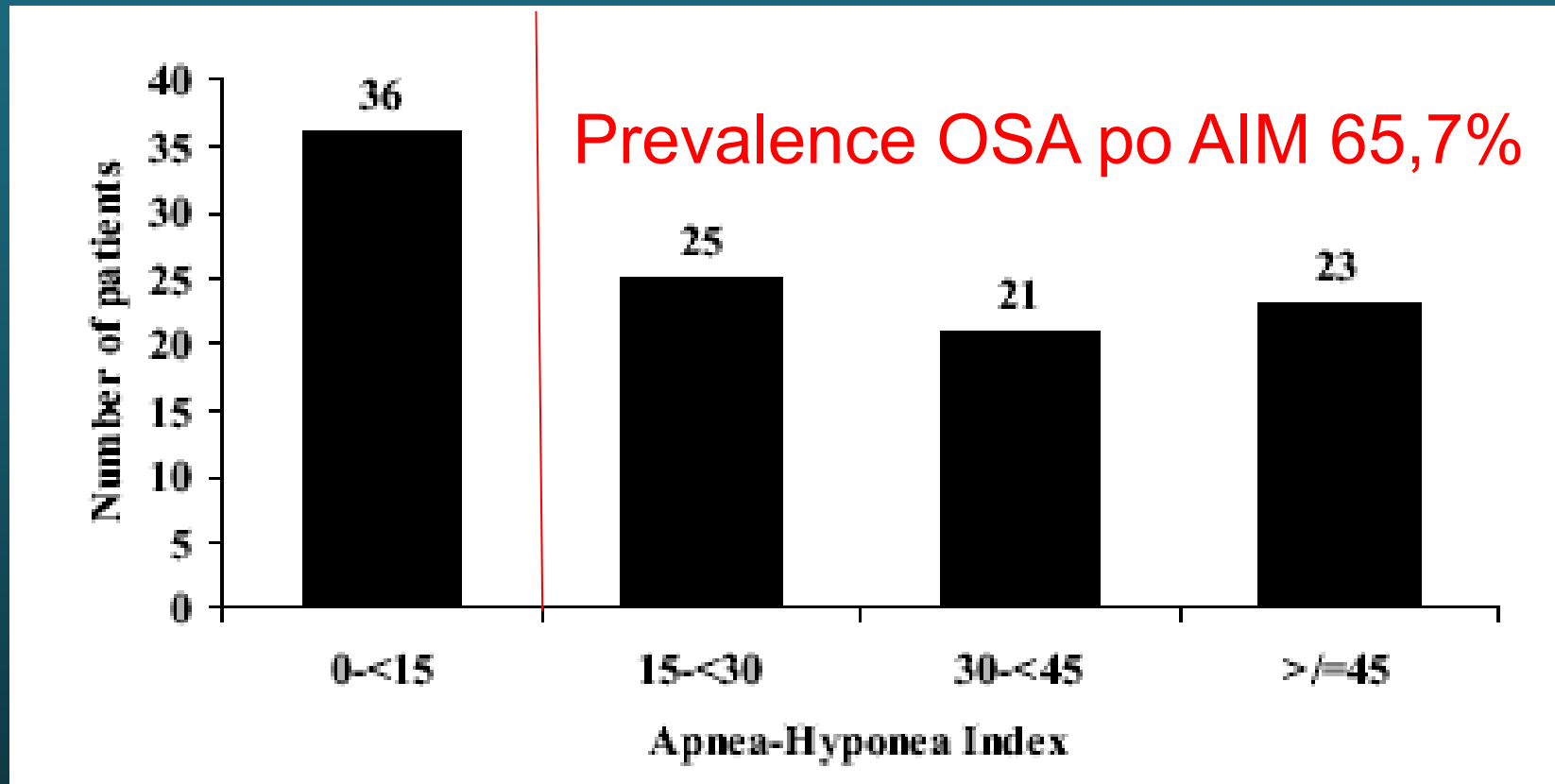
- **Bazzano et al. - 16 studií (818 osob), změna systolického TK o 2,46 mm Hg, změna diastolického TK o 1,83 mm Hg**
- **Alajmi et al. - 10 studií (587 osob), změny malé a nesignifikantní**
- **Mo et al. - 7 studií (471 osob), změny malé, signifikantní pouze pro 24 hod diastolický TK**
- **Haentjens et al. - 12 studií (572 osob), signifikantní změny pouze pro střední a systolický TK v noci, závislost na tíži apnoe a na adherenci k terapii**

# Léčba OSA pomocí CPAP a hypertenze

Uvedené studie prokázaly pouze mírný antihypertenzní efekt CPAP, který je více účinný u pacientů s těžší apnoe a u pacientů s lepší adherencí.

Doba terapie - většina studií pod 12 týdnů, není možná rychlá reverze patologických změn.

# OSA a ischemická choroba srdeční (ICHS)

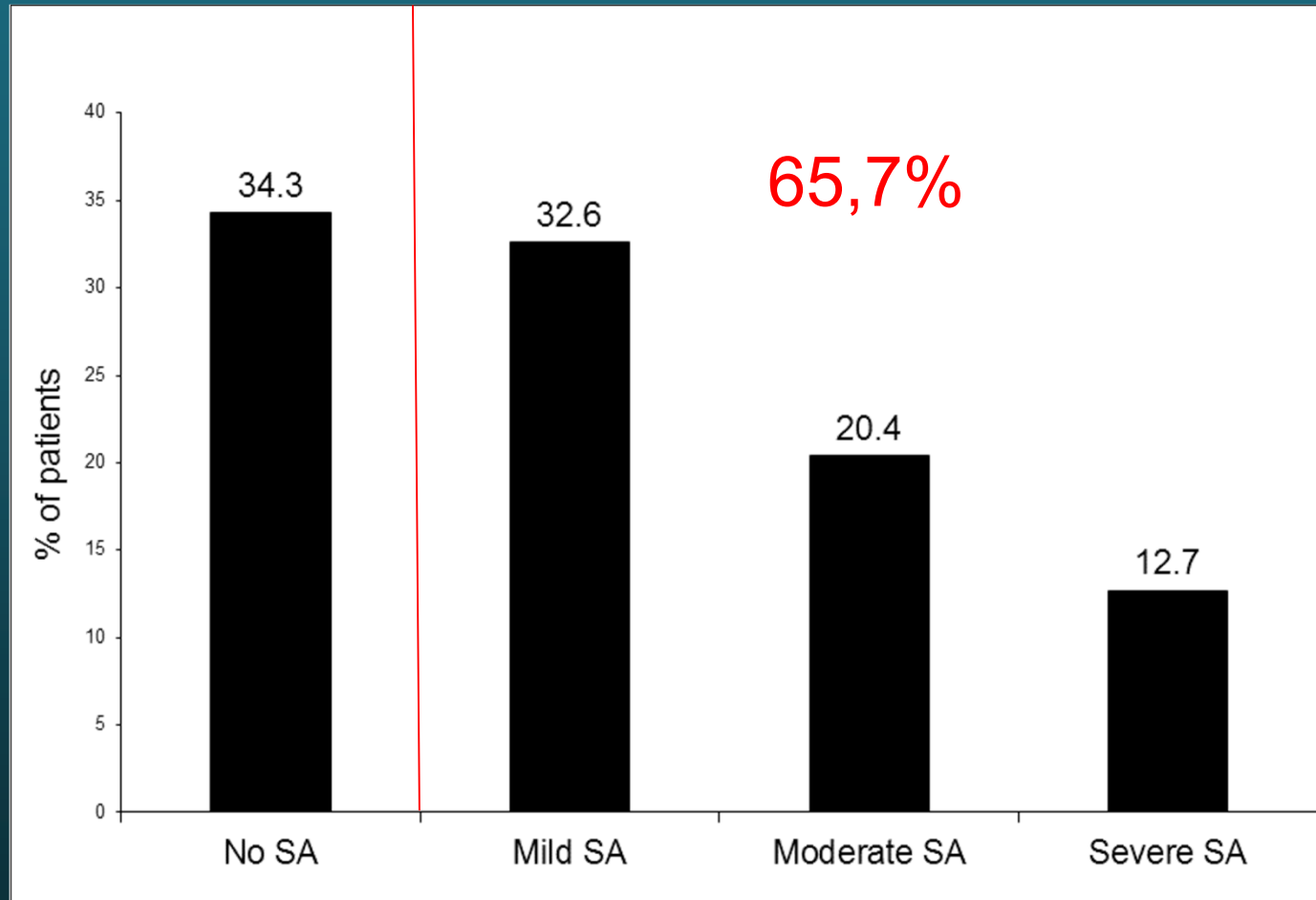


*Chi-Hang Lee et al., Chest 2009*

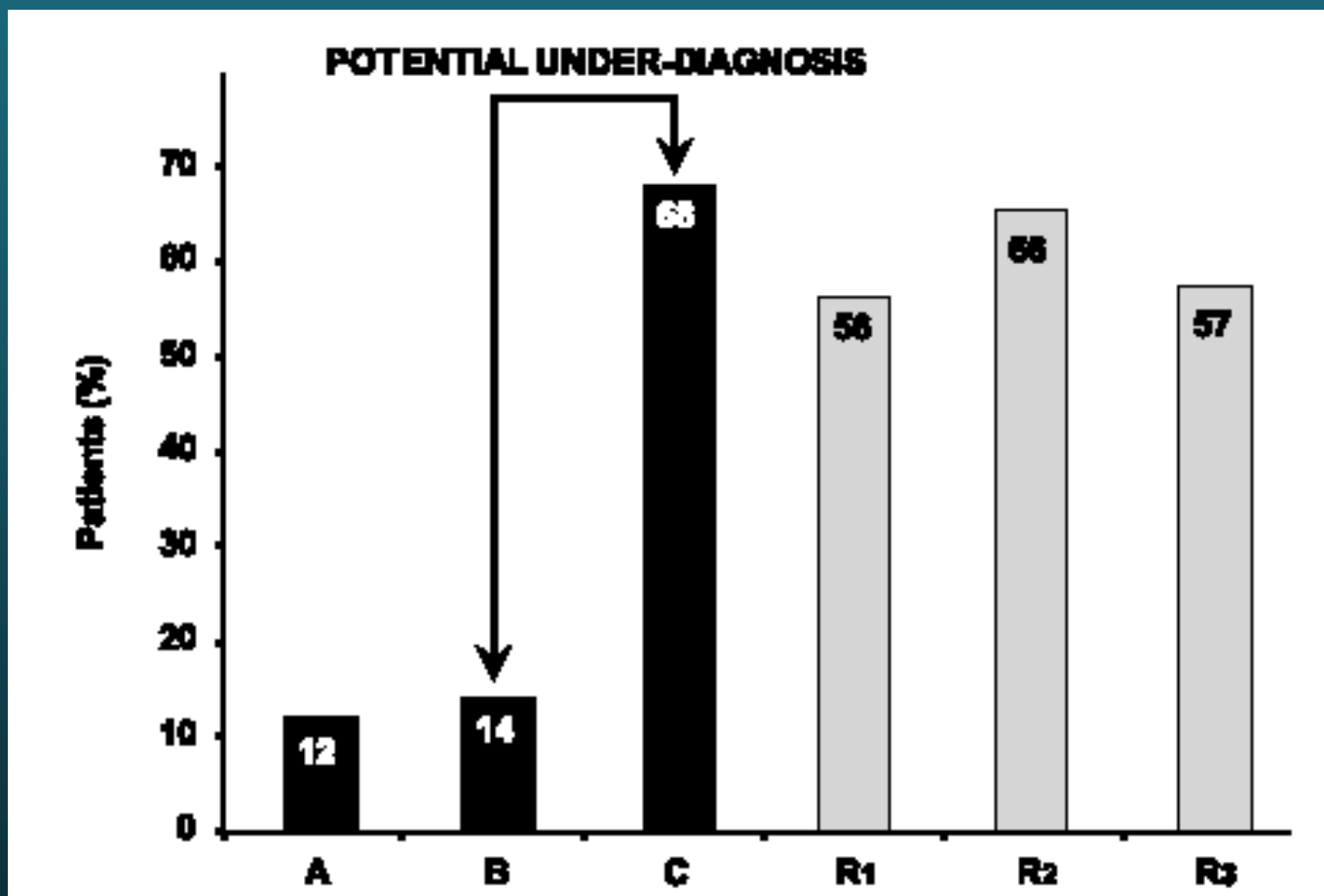
**Incidence ICHS u pacientů s OSA versus non OSA 16,2% vs 5,4%**

**Peker Y, Eur Respir J 2006**

# Prevalence SA po AIM (607 pts.)

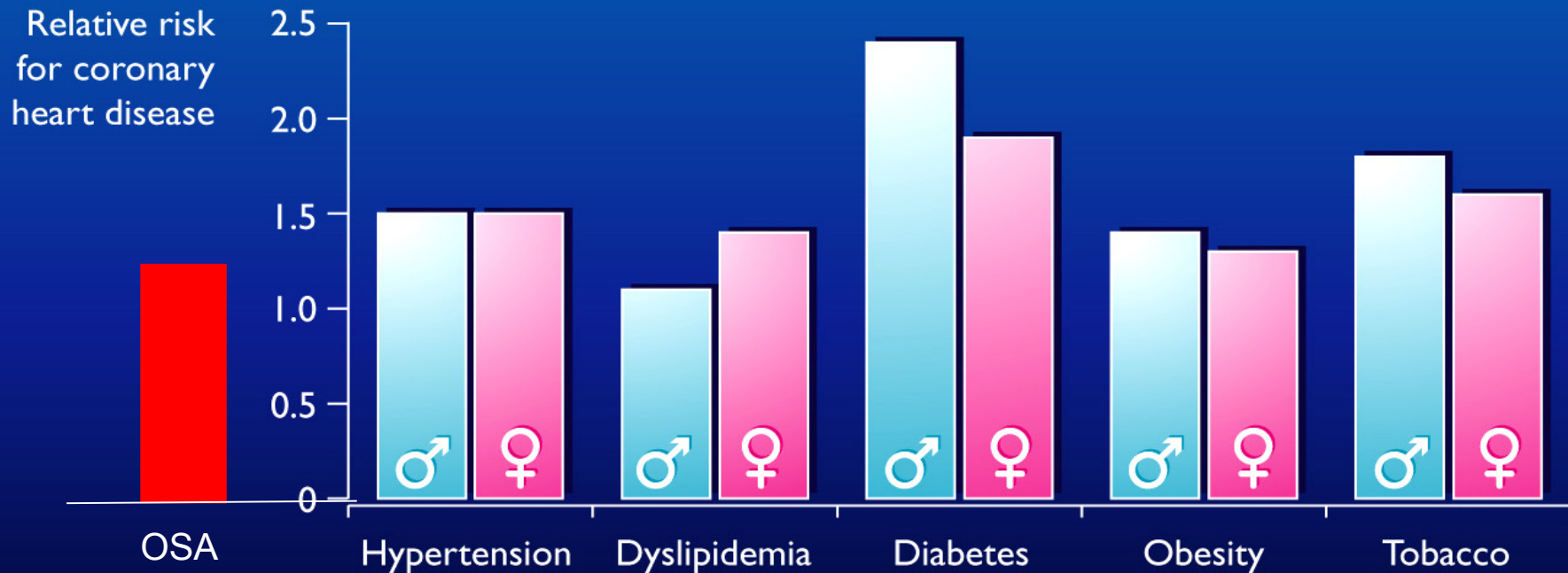


# Poddiagnostikovanost OSA po AIM



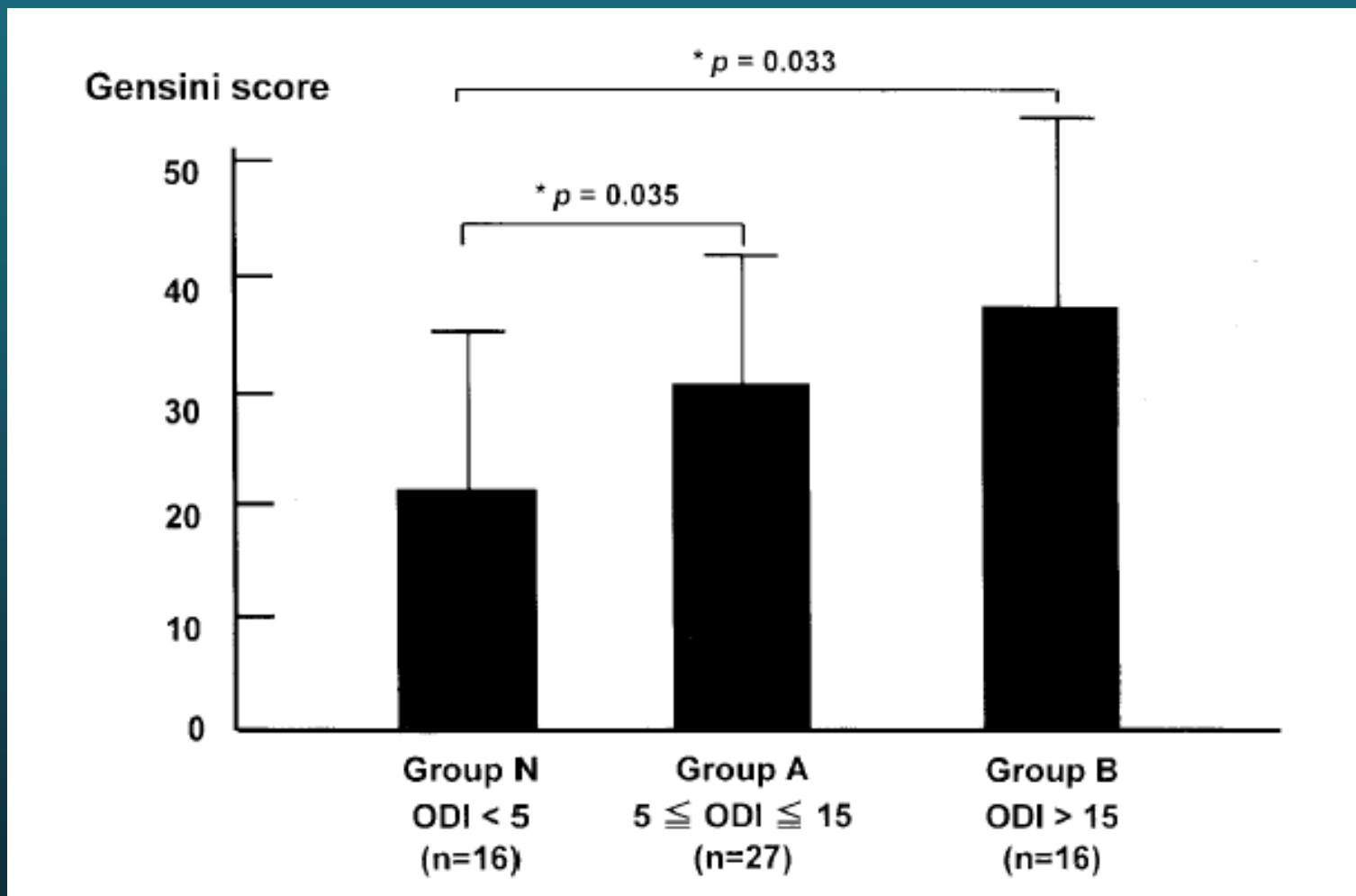


# Hlavní rizikové faktory ICHS



Sleep Heart Health Study, OSA nezávislý rizikový faktor ICHS s RR = 1,27

# Korelace mezi OSA a tíží ICHS



# Léčba pomocí CPAP

pokles CRP a IL-6, ET-1, leptinu

Yokoe T et al., Circulation 2003, Jordan et al., Peptides 2005, Shimizu K et al., Thorax 2002

snížení frekvence ekg změn

snížení frekvence nočních stenokardií

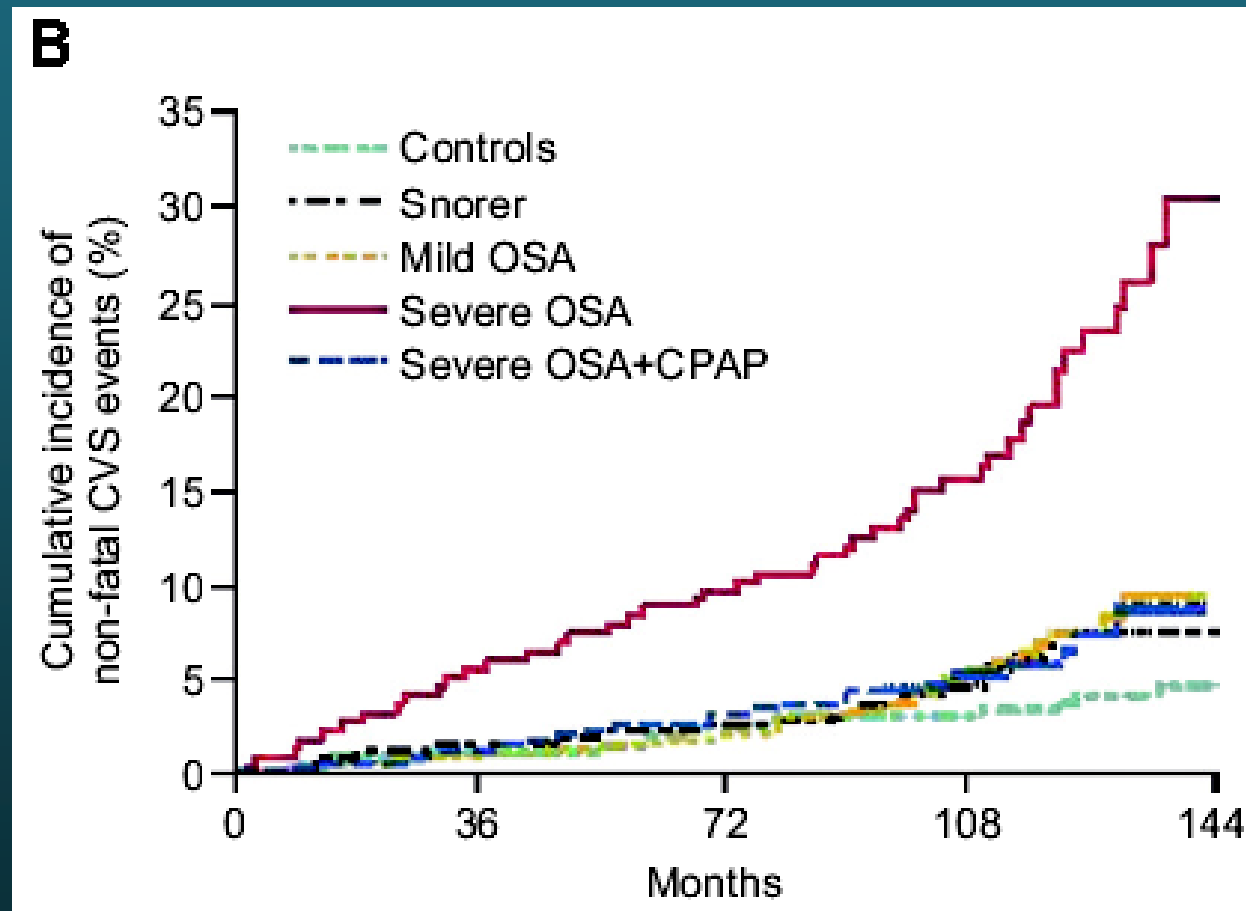
Franklin KA et al., Lancet 1995

Philip P et al., Sleep 1993

u pac. s CAD (70% stenoza alespoň jedné tepny) +  
AHI  $\geq$  15 – 76% redukce kompozitního endpointu  
(CV úmrtí, ACS, hospit. Pro SS, revaskularizace)

Milleron O et al., Eur Heart J 2004

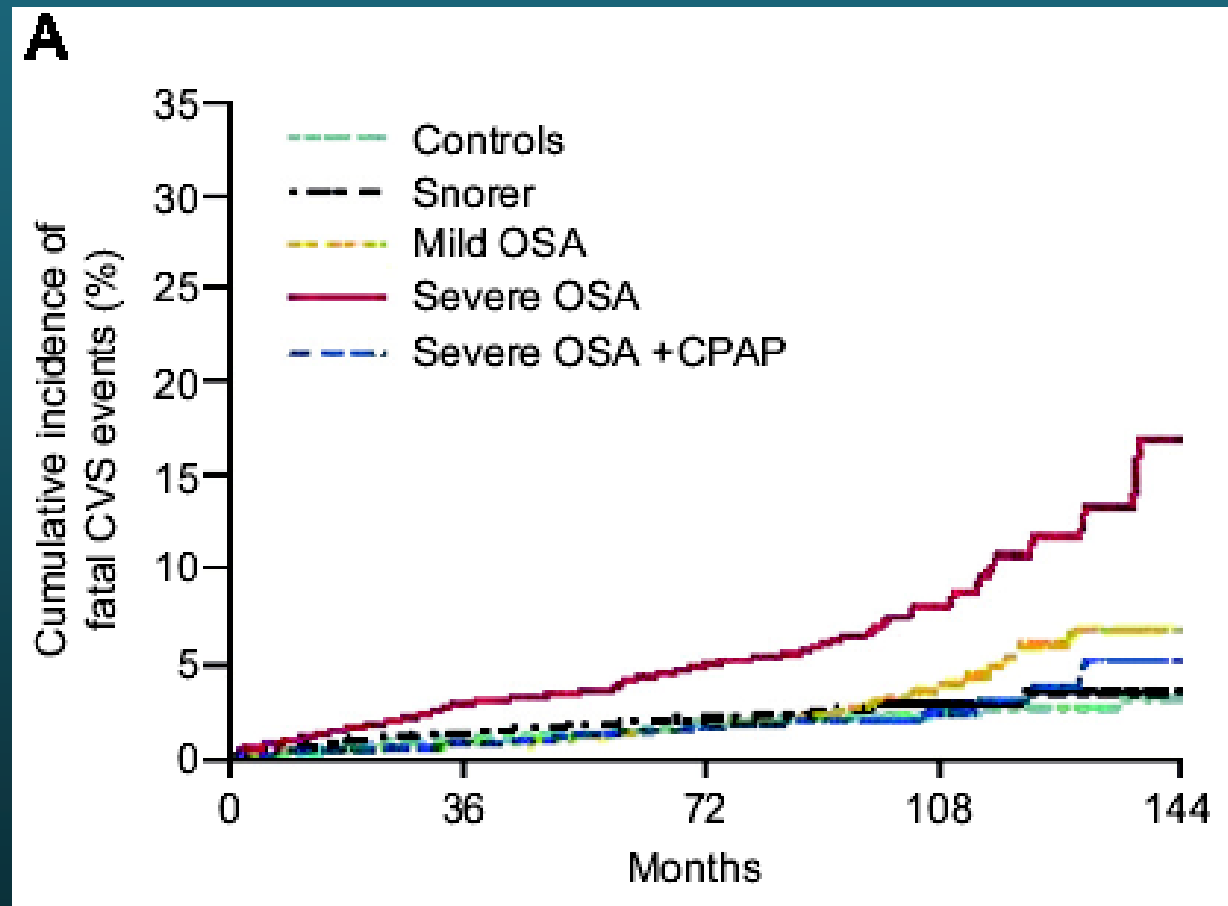
# Nefatální kardiovaskulární příhody (IM, CMP, CABG, SKG)



odds ratio, 3.2; 95% CI, 1.1 – 7.5

Marin JM, Lancet 2005

# Fatální kardiovaskulární příhody (úmrtí na IM nebo CMP)



Controls	264
Snorers	377
Mild OSAH	403
Severe OSAH	235
OSA with CPAP	372

odds ratio, 2.9; 95% CI, 1.2 - 7.5

# Spánková apnoe a arytmie

- vztah popsán již 1983 – Guilleminault et.al. (400 pts. s OSA – 8 pts. NSKT, 43 pts. SA zástavy, 31 pts. AVB II.st., 75 pts. KES)
- bradyarytmie - AV blokády
  - sinusová zástava
- tachyarytmie - fibrilace síní
  - komorové tachykardie

# Spánková apnoe a bradyarytmie

- 6-13 % pacientů s OSA
  - Nemoc sinusového uzlu (Sick Sinus Syndrome)
  - Asystolie
  - AV blokády všech stupňů (I-III.st.)

**Dokumentovaná bradykardie nebo paroxysmalní supraventrikulární tachykardie spojená s apnoickými pauzami nebo hypopnoe, centralního či obstrukčního původu, které nejsou ovlivnitelné jinými léčebnými postupy je indikovaná k TKS.**

Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a systémů pro srdeční resynchronizační léčbu 2009 (Cor Vasa 2009; 51(9):602–618)

# Spánková apnoe a fibrilace síní

- RR vzniku FiSi při OSA 2,19
- **Prevalence OSA je u pacientů s FiSi 32-49%**
- Symptomatická paroxysmální FiSi rezistentní na terapii - vyšší prevalence OSA ve srovnání s kontrolní skupinou (87% vs 48%), OSA těžšího stupně
- **OSA - nezávislý prediktor recidivy FiSi po úspěšné RFA**
- Terapie CPAP jako prevence rekurence FiSi po kardioverzi – snížení rizika



# Spánková apnoe a komorové tachykardie

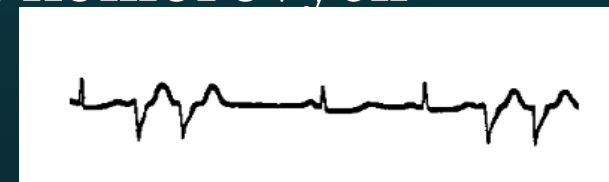
- **Sleep Heart Health Study: pacienti s  $AHI \geq 30$  měli vyšší výskyt nesetrvalých komorových tachykardií (NSKT) než pacienti s  $AHI \leq 5$**



- **Výskyt NSKT krátce po apnoické / hypopnoické epizodě v průběhu spánku**

Monahan K et al., *J Am Col Cardiol* 2009

- **Pacienti s SDB a sníženou funkcí levé komory s implantovaným ICD mají vyšší výskyt KES, komorových kupletů a krátkých běhů KT ve spánku**



Fichter J et al., *Chest* 2002

# Spánková apnoe a komorové tachykardie

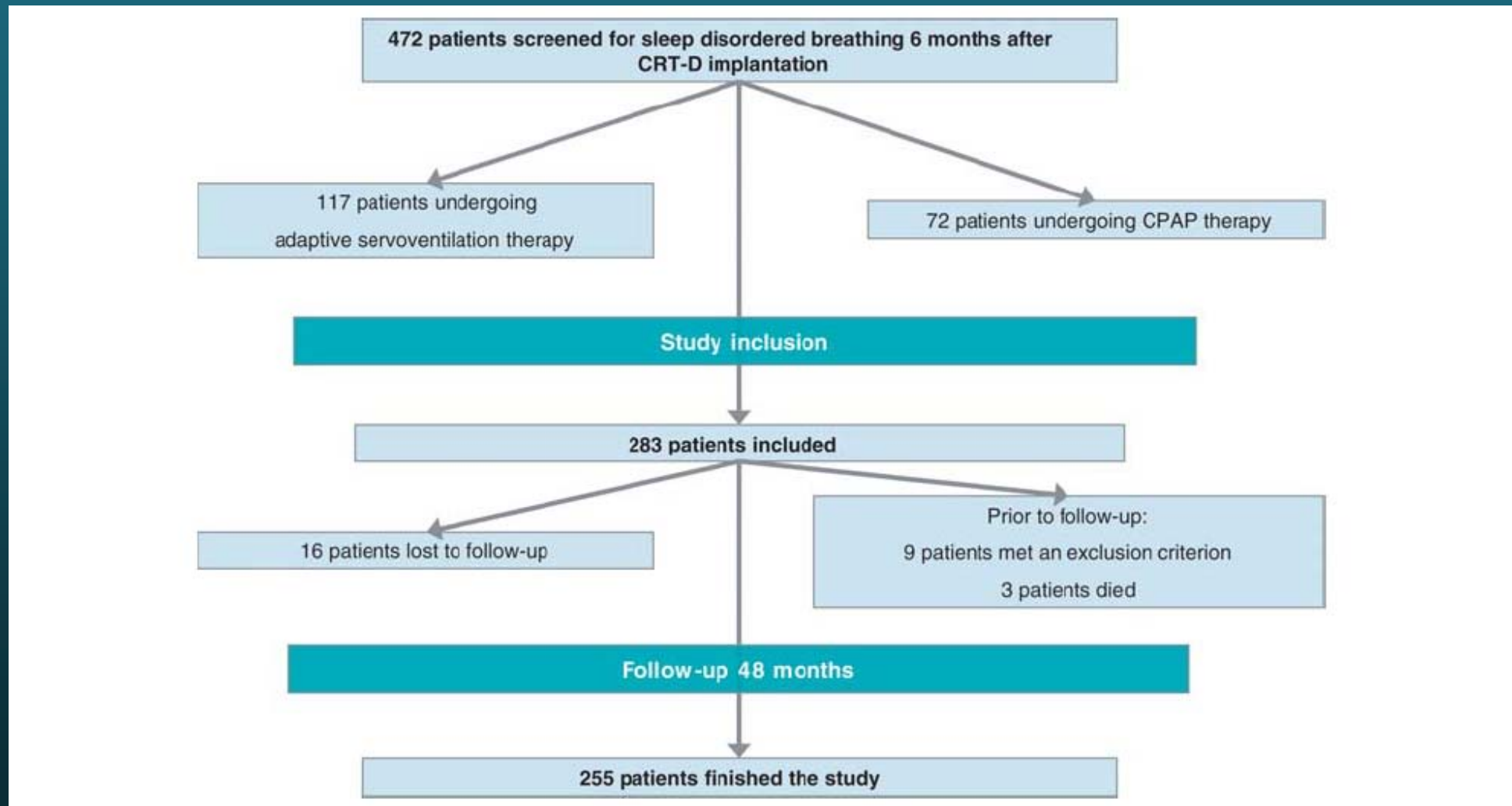
- U pacientů se sníženou funkcí levé komory se závažnou SDB a s již dřívějšími projevy komorových ektopií při Holterově monitorování se vyskytovaly komorové extrasystoly častěji v návaznosti na apnoické pauzy než v jiných obdobích respiračního cyklu.

Ryan CM et al., *Chest* 2008

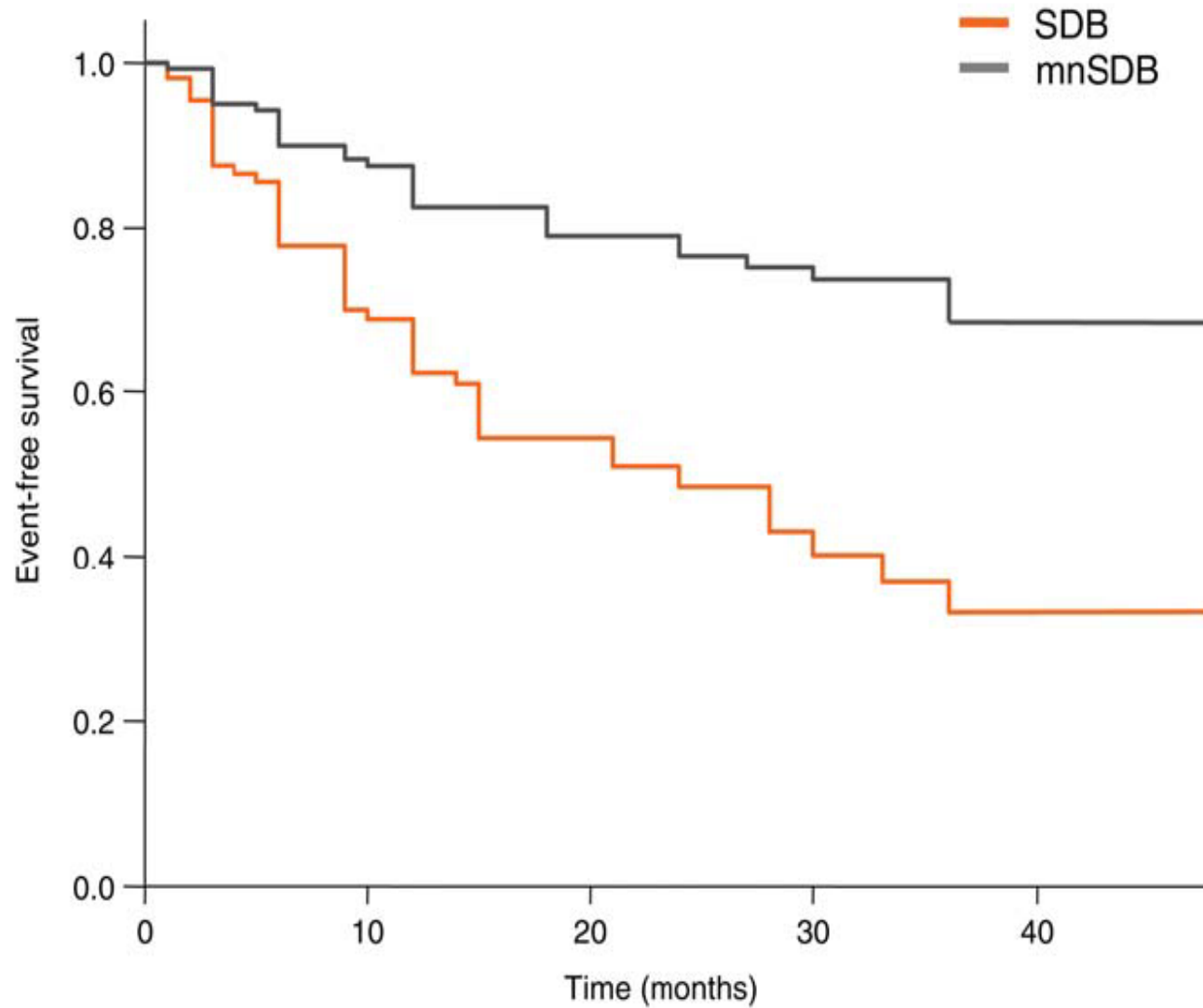
- U pacientů s centrální spánkovou apnoí a srdečním selháním na terapii CPAP byl výskyt komorových extrasystol nižší, což poukazuje na spojitost mezi CSA a komorovou ektopií.

Javaheri S, *Circulation* 2000

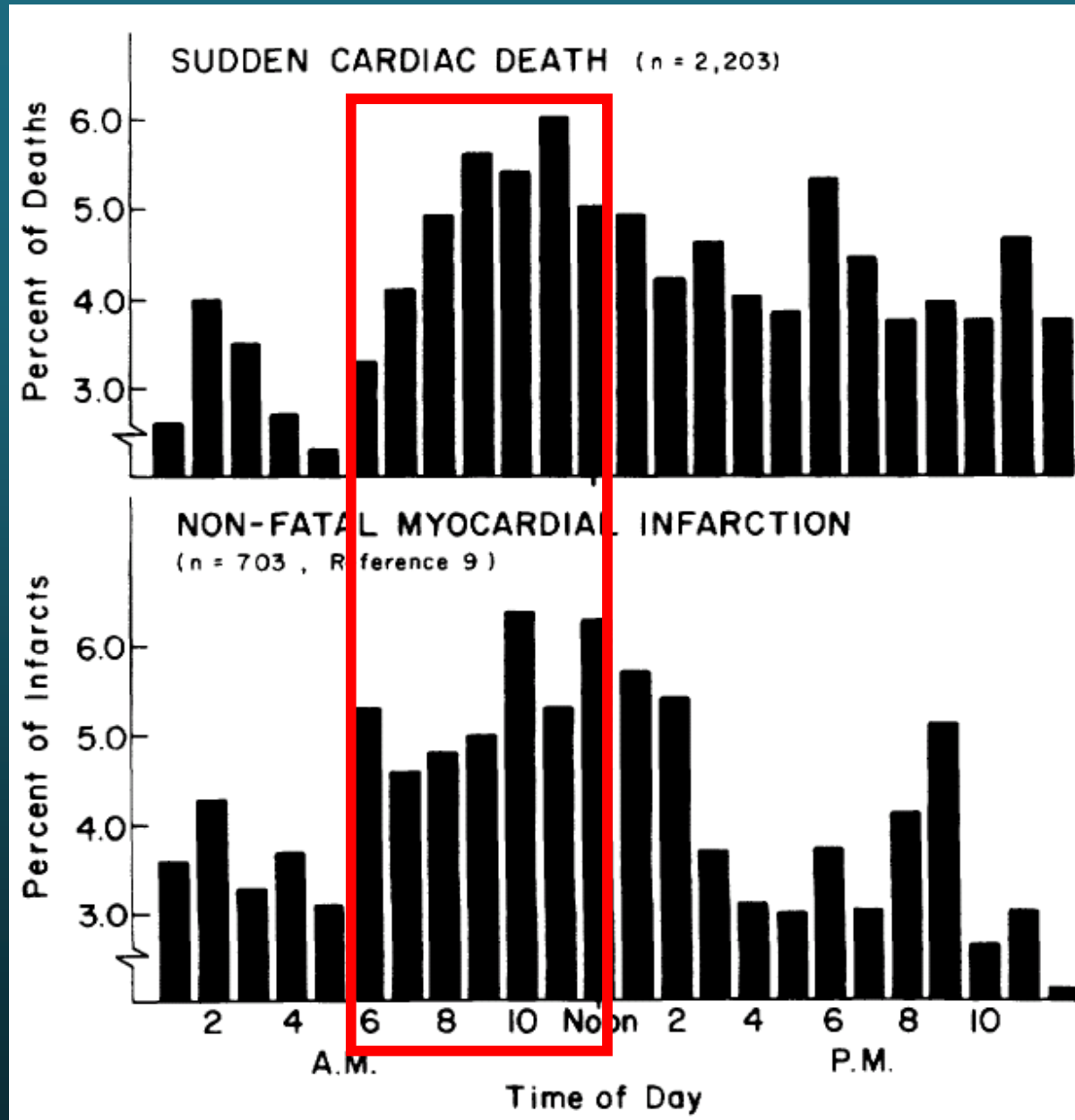
# CSA a OSA jako nezávislé rizikové faktory pro maligní komorové arytmie vyžadující terapii z ICD u pacientů s CHSS



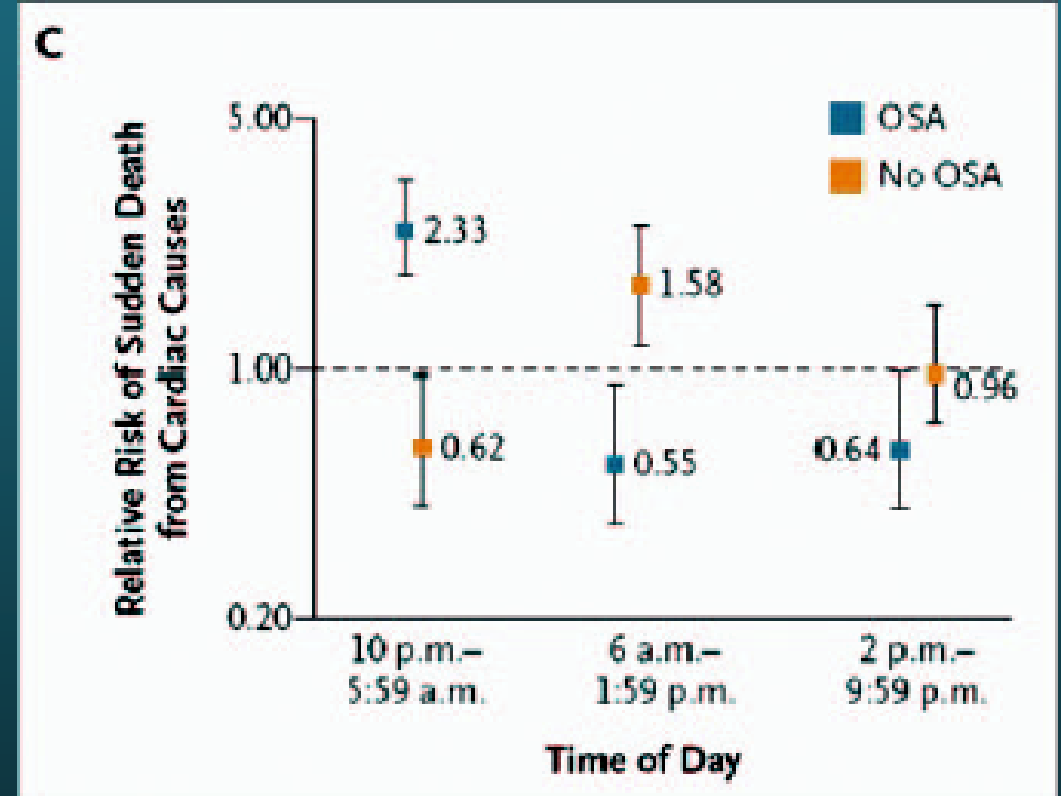
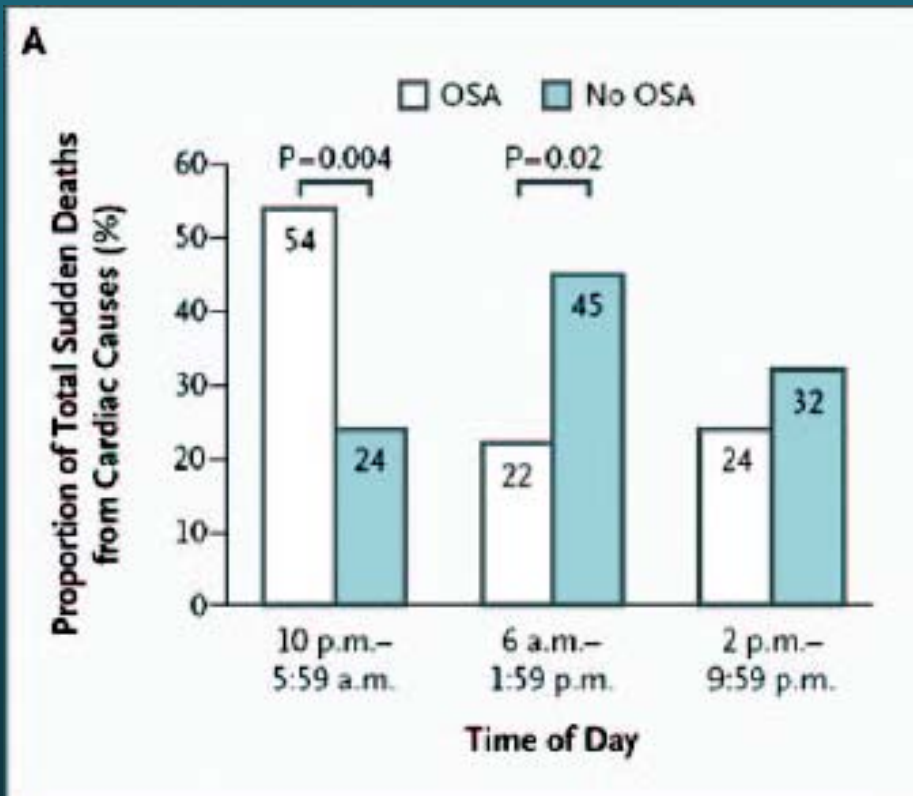
# Čas do terapie z ICD (cut-off AHI $\geq 15$ /hod.)



# Náhlá srdeční smrt

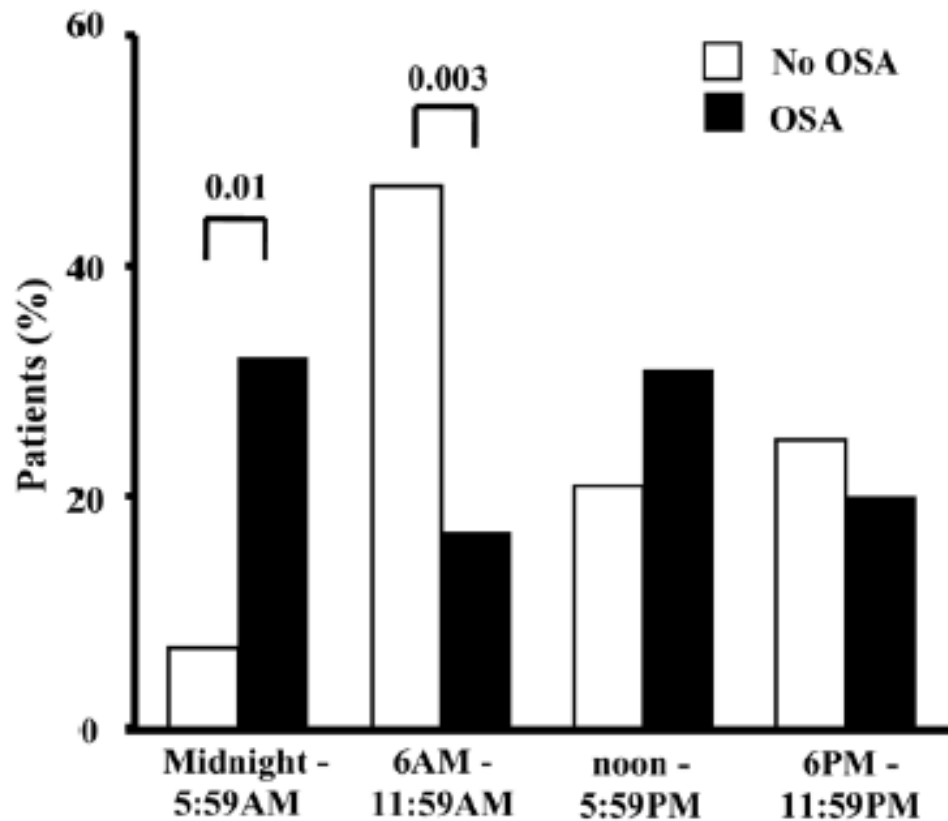


# OSA a náhlá srdeční smrt

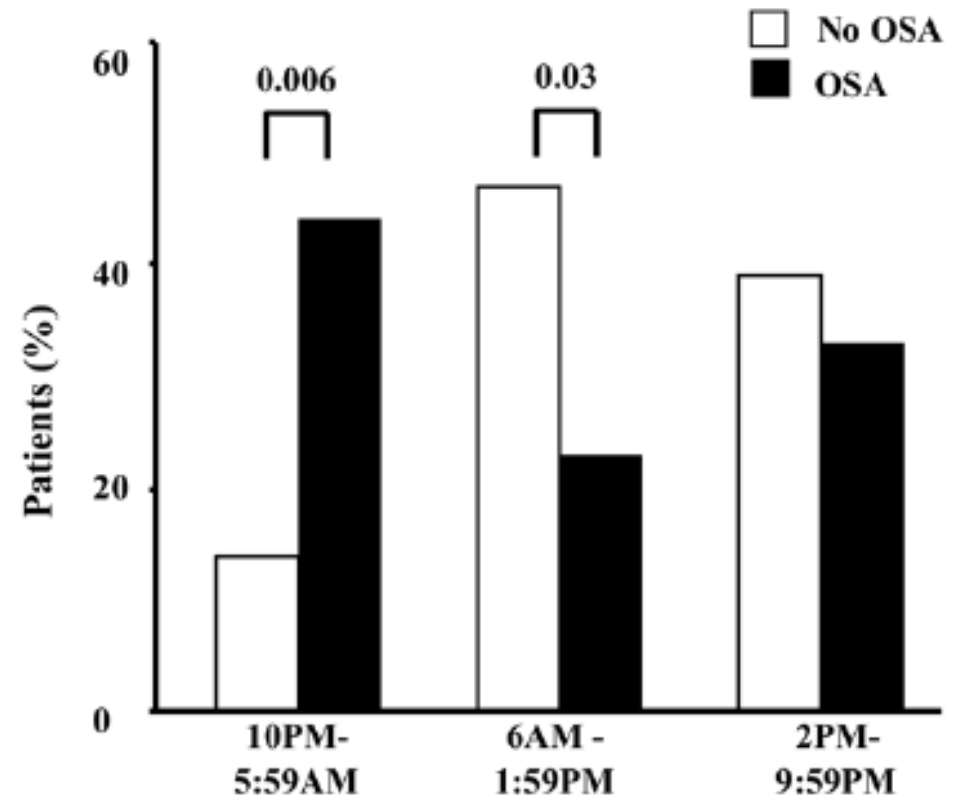


OSA n=78, No OSA n=34

# Diurnální variabilita vzniku AIM



n=92



## Diurnální variabilita vzniku AIM

- **Pacienti s OSA mají změněný diurnální výskyt vzniku IM. 91% pacientů se vznikem IM během nočních hodin mělo zjištěnu OSA.**
- **Pacienti se vznikem IM během nočních hodin mají vysokou pravděpodobnost přítomnosti OSA. OSA může působit jako trigger pro vznik IM.**
- **Vznik IM během nočních hodin se může podílet na zvýšeném riziku náhlé smrti během nočních hodin u pacientů s OSA.**

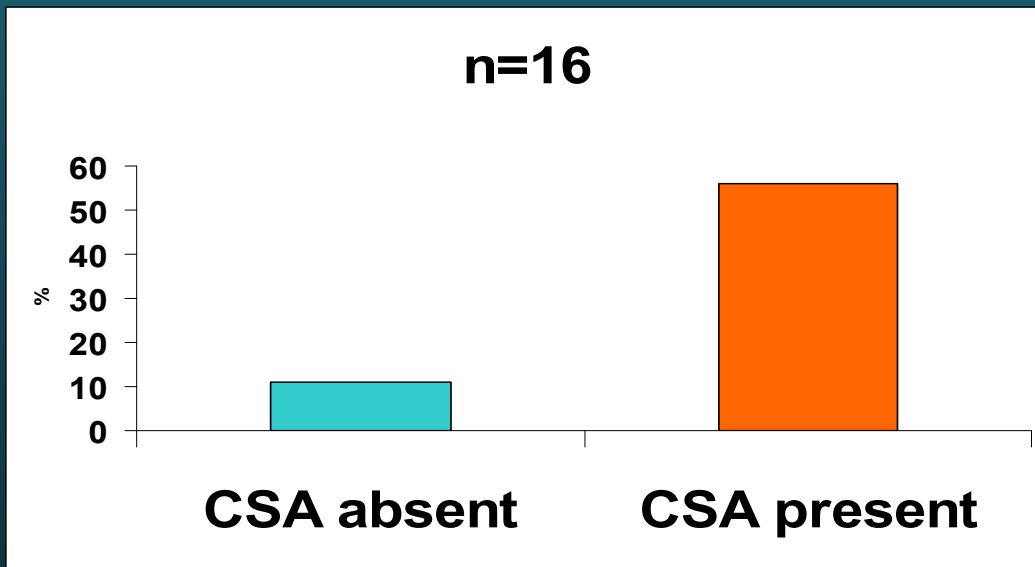


# Spánková apnoe a CHSS

- Poruchy dýchání ve spánku jsou velmi časté:
  - 9-40% pacientů s CHSS trpí **CENTRÁLNÍ SPÁNKOVOU APNOÍ**, která pak vede ke zvýšené neurohumorální aktivaci, vyšší náchylnosti k nočním komorovým arytmím a je nezávislý rizikový faktor mortality.
  - 22-70% pacientů s CHSS trpí **OBSTRUKČNÍ SPÁNKOVOU APNOÍ**.

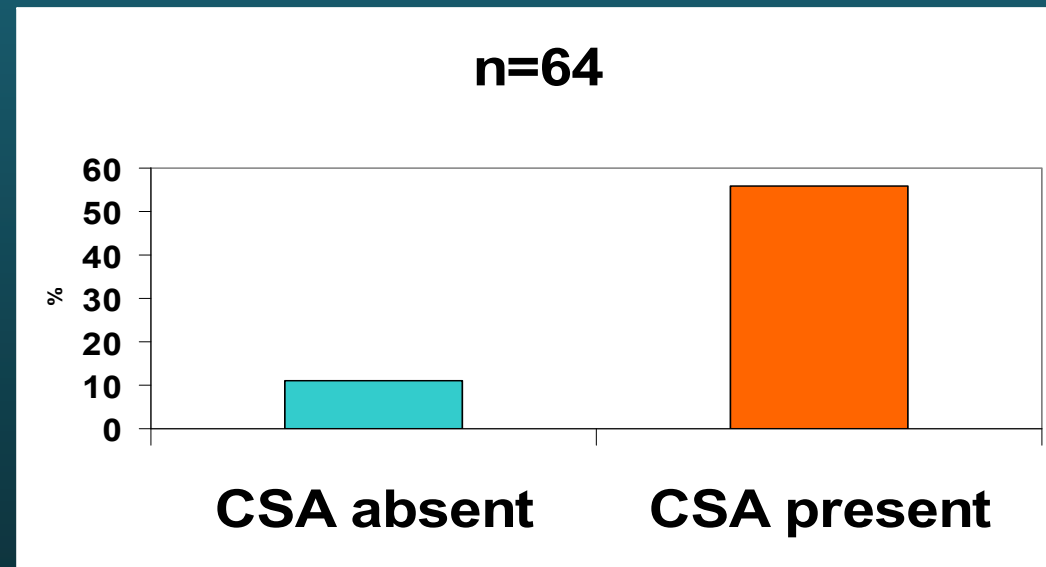
# Vztah centrální spánkové apnoe a mortality u pacientů s chronickým srdečním selháním

## 3-letá mortalita



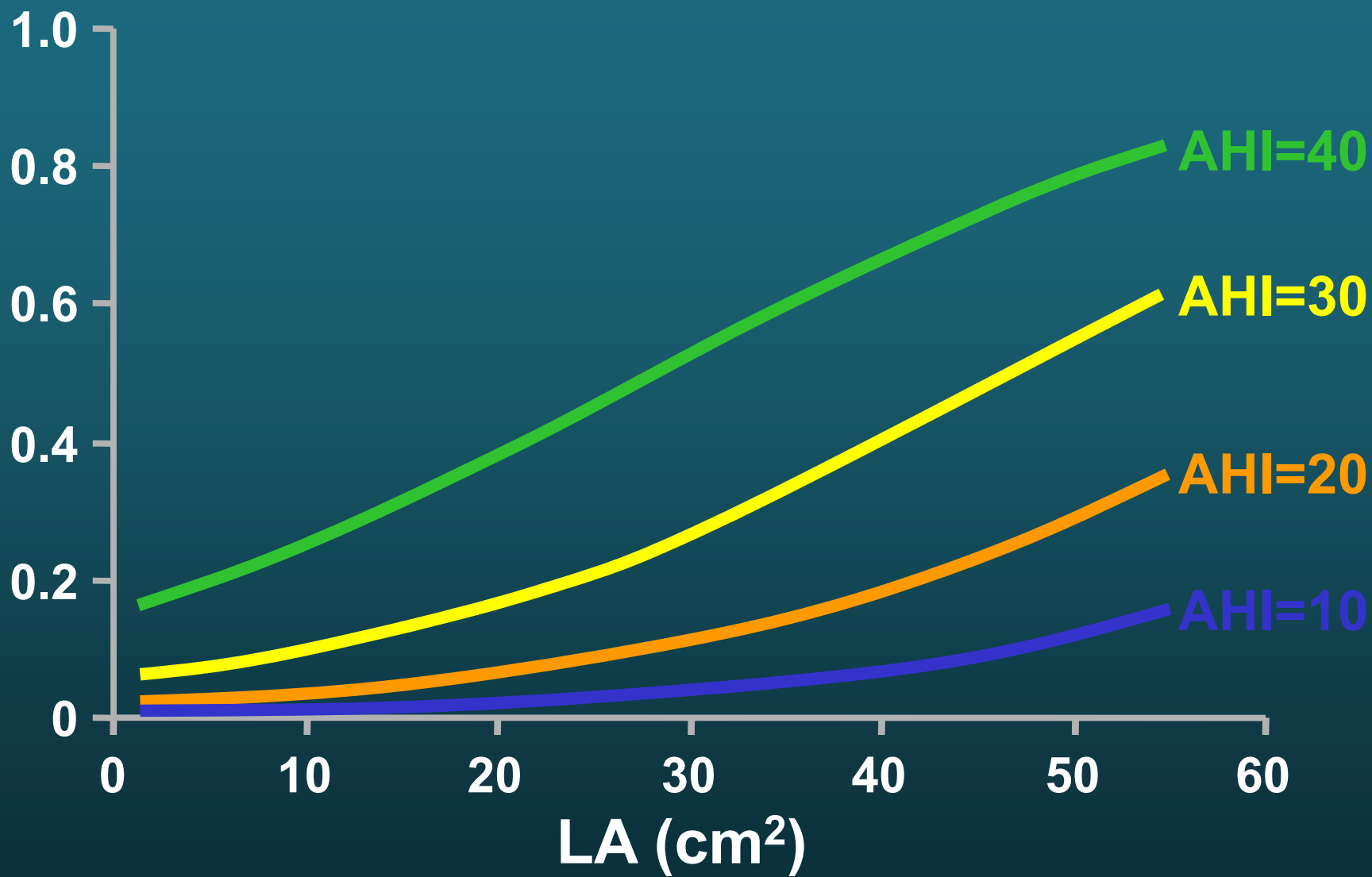
Hanly et al, Am J Resp Crit Care Med 1996

## 2-letá mortalita



Lanfranchi et al, Circulation 1999

# Vztah mortality a AHI indexu a velikosti levé síně



# Studie CANPAP

- 258 pac. léčených pomocí CPAP vs 130 neléčených.
- Předčasně ukončena.
- U pac. léčených pomocí CPAP časný vzestup mortality.
- Zlepšení systolické funkce levé komory srdeční, snížení AHI, prodloužení vzdálenosti při 6MWT a snížené hladiny noradrenalinu u skupiny pacientů se CPAP.
- Bez rozdílu v počtu hospitalizací, době přežití bez transplantace, kvalitě života.
- Limitace – AHI na léčbě 19/hod., AHI pod 15/hod. jen 57%

# Studie SERVE-HF

- Léčba poruch dýchání ve spánku s predominancí centrální spánkové apnoe pomocí adaptabilní servo-ventilace (ASV) u pacientů se srdečním selháním.
- Randomizovaná, multicentrická studie.
- Paralelní design srovnávající kontrolní skupinu (optimální léčba) s aktivně léčenou skupinou (optimální léčba plus adaptabilní servo-ventilace ASV).
- 1325 pacientů, 80 center, 11 států.
- Předpokládaná minimální doba sledování: 24 měsíců.
- Nábor ukončen 24.5.2013.
- ICRC Brno

# CRT, OTS a další v terapii CSA, OSA, CSR u pac. se SS

- CRT zlepšuje srdeční výdej, což vede ke snížení AHI.
- Zlepšení SDB po OTS.
- Při podávání O<sub>2</sub> zlepšení AHI, zvýšení SpO<sub>2</sub> v noci, zlepšení QoL, snížení NYHA, zvýšení EF LK.
- Při podávání CO<sub>2</sub> v průběhu inspiria dochází k redukci množství CSA a AHI.
- Teofylin?(snížení SDB, proarytmogenní), acetazolamid – snížení AHI (diuretikum, navozuje metab. acidózu, která stimuluje dýchání)

# Centrální spánková apnoe a systolické srdeční selhání

- Vysoký výskyt CSA u pacientů s chronickým srdečním selháním.
- Nezávislý rizikový faktor mortality.
- Ve většině případů není diagnostikována.
- Chybí algoritmy léčby (Guidelines).
- Nutnost vyvinout nové, účinnější formy léčby.

# DĚKUJI ZA POZORNOST



O. Ludka, T. Kára, A. Drozdová, M. Moráň, P. Matuška, P. Homolka, F. Souček, M. Bělehrad, P. Hude, J. Krejčí, L. Špinarová, I. Hrubá, J. Vítovec, M. Souček, J. Špinar. Spánková apnoe a kardiovaskulární onemocnění. *Kardiol rev* 2013; 15(2): 87–93.