

Léčba obstrukční spánkové apnoe pomocí CPAP ventilace v kontextu autonomní regulace srdeční frekvence

Jan Galuszka¹, Milada Hobzová², Kateřina Langová³, Miloš Táborský¹, Ivana Buriánková¹, Soňa Panáková²

¹ I. interní klinika – kardiologická, ² Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého, ³ Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česká republika

Galuszka J, Hobzová M, Langová K, Táborský M, Buriánková I, Panáková S. **Léčba obstrukční spánkové apnoe pomocí CPAP ventilace v kontextu autonomní regulace srdeční frekvence.** *Cor Vasa* 2011;53:314–317.

Cíl práce: Prospektivní hodnocení parametrů variability srdeční frekvence u osob trpících syndromem spánkové apnoe (OSAS) v kontextu terapie ventilátorem udržujícím pozitivní tlak v dýchacích cestách (CPAP).

Soubor nemocných a metodika: Pacienti trpící syndromem spánkové apnoe vyšetřovaní ve spánkové laboratoři Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc v průběhu let 2007–2008. Soubor 100 osob indikovaných k léčbě CPAP byl porovnán s kontrolním souborem 20 osob, které nesplňovaly tato indikační kritéria. U obou souborů bylo provedeno hodnocení parametrů variability srdeční frekvence: LF/HF, MSSD (ms²) při stanovení diagnózy a s časovým odstupem v řádu měsíců.

Výsledky: Porovnáním výsledků obou souborů byl u osob léčených CPAP zjištěn v lehu statisticky významný posun sympatovagální interakce ve smyslu oslabení aktivity sympatické větve.

Závěr: Zvýšená aktivita sympatiku je považována za podstatný faktor participující na negativních následcích OSAS. Zjištěné nálezy nasvědčují skutečnosti, že příznivý účinek CPAP terapie je provázen oslabením excesivně zvýšené sympatické aktivity.

Klíčová slova: Obstrukční spánková apnoe – Kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách – Autonomní nervový systém – Variabilita srdeční frekvence

Galuszka J, Hobzová M, Langová K, Táborský M, Buriánková I, Panáková S. **Continuous positive airway pressure ventilation therapy in obstructive sleep apnea syndrome in context with heart frequency autonomic regulation.** *Cor Vasa* 2011;53:314–317.

Aim: Prospective evaluation of heart rate variability parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated with continuous positive airway pressure.

Patients and methods: Patients with OSAS treated in the Department of Respiratory Diseases University Hospital Olomouc in the 2007–2008 period. CPAP treated group of 100 patients was compared to non-CPAP group of 20 patients. The following parameters of heart rate variability during supine-standing-supine test were evaluated: LF/HF ratio, MSSD (ms²). Two evaluations were performed: the first one at the time of OSAS diagnosis and the second one on CPAP therapy several months later.

Results: There were significant attenuation of sympathetic predominance in supine position in CPAP treated group of patients.

Conclusion: Sympathetic overactivity is suggested to be essential mechanism participating in OSAS negative health impact. Our findings correspond with CPAP therapy benefits which go hand in hand with attenuation of sympathetic nervous system activity.

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome – Continuous positive airway pressure – Autonomic nervous system – Heart rate variability

Adresa: MUDr. Jan Galuszka, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: jan.galuszka@fnol.cz

Úvod

Poruchy spánku poutají v posledních desetiletích stále větší pozornost odborné veřejnosti, která se promítla do profilizace takzvané spánkové medicíny. Mezi nejzávažnější z této skupiny nemocí patří syndrom spánkové apnoe (OSAS),

který může mít povahu centrální, nebo obstrukční poruchy (definice viz tabulku 1).¹ Prevalenci obstrukční spánkové apnoe udávají různí autoři v širokém rozmezí 5–15 %;² ve středním věku se tato porucha vyskytuje přibližně u 9 % mužů a 4 % žen,³ dle Younga však až u 24 % mužů a 9 % žen.⁴ Mnohočetné zdravotní následky a rizika, provázející

Práce byla prezentována formou posteru na XIIth Congress of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) 12–15 May 2010, Giardini Naxos, Taormina, Italy.

Tabulka 1 Definice syndromu obstrukční spánkové apnoe

- Apnoe – desetisekundová dechová pauza
- Hypopnoe – desetisekundový interval se zachovaným dýcháním, v jehož průběhu dojde nejméně k 50% redukci ventilace v porovnání s předcházející úrovní
- Syndrom obstrukční spánkové apnoe/hypopnoe – koexistence excesivní spavosti v průběhu denního intervalu s nepravidelnou dechovou aktivitou ve spánku
- Index apnoe/hypopnoe (AHI) – frekvence apnoických/hypopnoických epizod za jednu hodinu; hodnota indexu vyjadřuje závažnost syndromu: mírný stupeň (AHI 5–14/h), střední závažnost (AHI 15–30/h), těžký stupeň (AHI > 30/h)

Podle: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003.¹

obstrukční spánkovou apnoi vytvářejí specifický syndrom. Kromě kaskády funkčních a metabolických konsekvencí je u tohoto syndromu popisována také nadměrná aktivita sympatického autonomního nervového systému. V našem písemnictví byla tato problematika přehledně zpracována například Károu a spolupracovníky.⁵

Patofyziologie

Patofyziologicky je obstrukční spánková apnoe způsobena kolapsem zadního faryngu, bránicím prouděním vzduchu v horních dýchacích cestách, k němuž dochází během nádechu v průběhu spánku. Dochází tak k poklesu saturace hemoglobinu kyslíkem, usilovnému nádechu proti překážce, ukončenému většinou až mikroprobuzením. Apnoické pauzy trvají průměrně 10–30 sekund (mohou však přesáhnout i jednu minutu). Tyto stavy bezdeší se během spánku opakují, nejčastěji v průběhu REM fáze spánku. Přerušovaný spánek a opakovaná probuzení mají za následek spavost a únavu v průběhu dne. V současné době řadíme syndrom obstrukční spánkové apnoe mezi uznávané rizikové faktory hypertenze, byl prokázán vztah OSAS k transitorním mozkovým ischemickým atakám, ischemické chorobě srdeční, srdečnímu selhání, poruchám srdečního rytmu, plicní hypertenzi. Výskyt OSAS je svázán s aktivací prozánětlivých a hyperkoagulačních faktorů, totožných s faktory aterogeneze. Dochází k endoteliální dysfunkci, aktivaci a zvýšené agregabilitě krevních destiček, adhezi leukocytů, akumulaci endoteliálních buněk. Jsou zvýšeny hodnoty C-reaktivního proteinu, zvýšená exprese cytokinů, elevace interleukinu 6, fibrinogenu a inhibitoru aktivátoru plasminogenu, je redukována fibrinolytická aktivita krve. Obstrukční spánková apnoe vede k dysbalanci autonomního nervového systému s převahou sympatické aktivity. Syndrom obstrukční spánkové apnoe je uznávaným rizikovým faktorem aterosklerózy.²

Klinické projevy

Dominantními znaky jsou excesivní spavost v průběhu dne, porucha koncentrace a chrápání. K dalším příznakům patří spánek nepřinášející osvěžení, epizody dechové

tísň v průběhu spánku, neklidný spánek, buzení v apnoi, podrážděnost a změny osobnosti, nykturie, pokles libida a erektilní dysfunkce.^{1,6}

Základní vyšetření

Všichni nemocní s podezřením na OSAS by měli vyplnit Epworthský dotazník, který slouží k subjektivnímu zhodnocení závažnosti potíží.

Při klinickém vyšetření musí lékař kromě posouzení základního neurologického a kardiologického nálezu pacienta se změřením hodnoty krevního tlaku zaznamenat i jeho výšku a hmotnost (body mass index – BMI), obvod krku, posoudit velikost mandibuly, průchodnost nosních průduchů a horních dýchacích cest, dutinu ústní se zhodnocením případné makroglosie a stavu chrupu, vzhled faryngu.

Definitivní závěr se pak opírá o vyšetření ve spánkové laboratoři, polysomnografii, případně konzultaci otorinolaryngologa.

Terapeutické možnosti OSAS

Léčba syndromu spánkové apnoe zahrnuje jak režimová opatření v životosprávě, tak možné chirurgické řešení obstrukce faryngu v případech indikovaných specialistou; při splnění indikačních kritérií je ordinována léčba pomocí CPAP (continuous positive airway pressure) ventilátoru.^{1,7}

Soubor nemocných

V průběhu let 2007–2008 jsme vyšetřili variabilitu srdeční frekvence u pacientů spánkové laboratoře Plicní kliniky FN Olomouc. Nemocní léčení pomocí CPAP byli porovnání s kontrolní skupinou pacientů, jejichž stupeň ventilační poruchy nedosahoval indikace k CPAP.

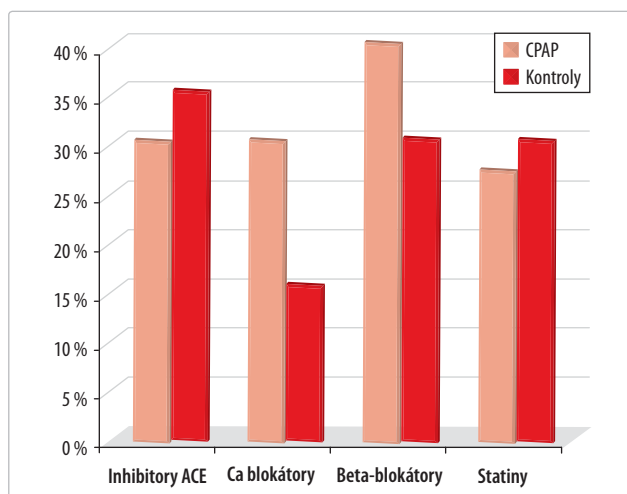
Skupina OSAS-CPAP zahrnovala 100 pacientů (14 žen) na chronické medikaci; průměrný věk 53 let (21–68), průměrný BMI 35 (28–48,6): 81 % obezita, 19 % nadváha.

Kontrolní skupina OSAS-nonCPAP (neindikovaný CPAP): 20 pacientů (3 ženy) na chronické medikaci, průměrný věk 48 let (32–62), průměrný BMI 32 (24,7–37,3): 55 % obezita, 35 % nadváha, 10 % norma.

Medikamentózní léčba a komorbidity vyšetřovaných osob jsou znázorněny graficky (obrázky 1 a 2).

Metodika vyšetření

K hodnocení reaktivity autonomního nervového systému (ANS) byla zvolena variabilita srdeční frekvence, která je od roku 1996 mezinárodně uznávanou metodou hodnocení funkce autonomního nervového systému.⁸ Bylo provedeno prospektivní hodnocení variability srdeční frekvence (VSF) z krátkodobého záznamu v průběhu testu leh-stoj-leh (5 minut v každé pozici) před zahájením CPAP a během této terapie po dobu několika měsíců až jednoho roku. Rovněž kontrolní skupina byla vyšetřena při zjištění diagnózy a s odstupem zhruba dvanácti měsíců. Test byl



Obrázek 1 Hlavní zastoupení konkomitantní medikace CPAP versus non-CPAP (kontrola)

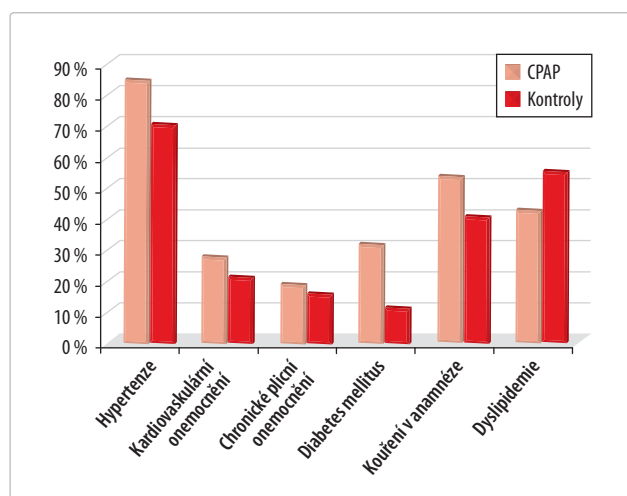
prováděn za standardních podmínek na lačno před užitím ranní dávky léků.⁹ Byly hodnoceny následující parametry VSF: poměr LF/HF a MSSD (ms²).

Výsledky

Z naměřených hodnot v průběhu testu leh-stoj-leh byly statisticky hodnoceny parametry naměřené vstoje a v druhé poloze vleže (tabulka 2, obrázky 3 a 4); první supinační poloha sloužila ke stabilizaci pacientů.

Diskuse

Mezi rizikovými faktory OSAS je na prvním místě udávána obezita, následována mužským pohlavím a pozitivní rodinnou anamnézou.³ V našem souboru nemocných splňujících indikace CPAP neměl žádný pacient hmotnost v mezích normy; obezita byla přítomna u 81 % osob, zbytek trpěl nadváhou, body mass index byl v rozmezí 28–48,6. Kontrolní skupina, v průměru o pět let mladší, měla BMI v rozpětí 24,7–37,3 a zastoupení obezity dosáhlo „pouze“ 55 %.



Obrázek 2 Hlavní komorbidita CPAP versus non-CPAP (kontrola)

Tabulka 2 Statistické zhodnocení parametrů LF/HF a MSSD

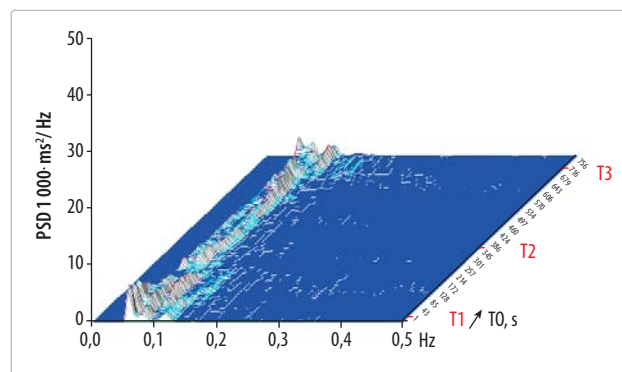
		LF/HF		MSSD (ms ²)	
		1. vyšetření	2. vyšetření	1. vyšetření	2. vyšetření
CPAP	Stoj	3,22	3,68	338	503
	Leh	2,54*	1,86*	806**	1 007**
Kontrola	Stoj	4,93	8,52	520	692
	Leh	1,56	1,33	1 046	1 720

* p = 0,01; ** p = 0,035

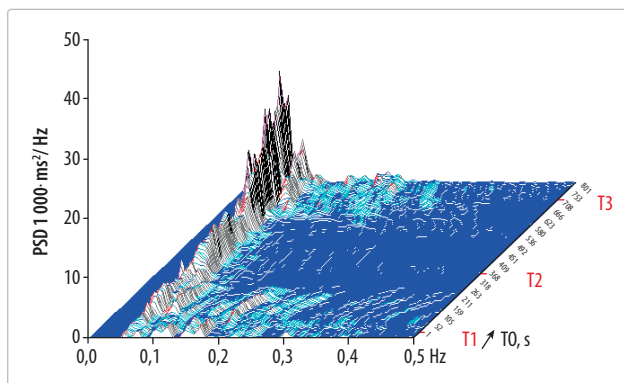
Zastoupení mužů proti ženám v obou skupinách převažuje zhruba sedminásobně. Při pohledu na rozložení přidružených nemocí ve skupinách CPAP versus kontrola – hypertenze 84 % (70 %), diabetes mellitus 31 % (10 %), kardiovaskulární onemocnění 27 % (20 %), chronické plicní onemocnění 18 % (15 %), kuřácká anamnéza 53 % (40 %), dyslipidemie 42 % (55 %) – nepřekvapí, že vyšší výskyt diabetu, hypertenze a kardiovaskulárního postižení je ve skupině CPAP s 81% zastoupením obezity. Poněkud překvapivé je větší zastoupení dyslipidemií v kontrolním souboru, avšak je nutno si uvědomit, že nejde o zdravé jedince, nýbrž o osoby s mírnějším stupněm OSAS.

Pokud jde o heterogenní medikaci, byly použity následující lékové skupiny (CPAP versus kontrola): inhibitory ACE 30 % (35 %), blokátory kalciového kanálu 30 % (15 %), beta-blokátory 40 % (30 %), statiny 27 % (30 %), další léčba zahrnovala v menším rozsahu antiarytmika, centrálně působící antihypertenziva, sartany, bronchodilatancia, perorální antidiabetika, inzulin, kortikosteroidy. Spektrum léčiv bylo dáno spektrem komorbidit a skutečností, že pacienti přicházeli z různých interních ambulancí, které nemají jednotnou léčebnou strategii. Vzhledem k vysokému metabolickému riziku se jeví zastoupení beta-blokátorů v daném spektru nepřiměřeně vysoké.

Lze předpokládat, že pojítkem vedoucím ke kumulaci zdravotních potíží při OSAS je autonomní nervový systém, který spojuje ústřední regulační a integrační funkce, zajišťující integritu organismu.¹⁰ Vychýlení rovnováhy autonomních regulací na stranu sympatiku, přetrvává u pacientů s OSAS po celých 24 hodin¹¹ a je spojeno s výskytem řady poruch,



Obrázek 3 Změny variability srdeční frekvence v průběhu testu leh-stoj-leh znázorněné formou trojrozměrného grafu u nemocného s OSAS před aplikací CPAP (osa x – frekvenční pásma, osa y – spektrální výkon, osa z – čas)



Obrázek 4 Změny variability srdeční frekvence v průběhu leh-stoj-leh znázorněné formou trojrozměrného grafu při kontrolním vyšetření nemocného s OSAS při léčbě CPAP (osa x – frekvenční pásma, osa y – spektrální výkon, osa z – čas)

způsobených nezdravým způsobem života v ekonomicky rozvinutých zemích, typicky se kumulujících v takzvaném metabolickém syndromu. Zvýšená sympatická aktivita se promítá do zvýšení klidové tepové frekvence, snížené variability srdeční frekvence a snížené variability krevního tlaku.^{2,11}

Při OSAS dochází k aktivaci sympatiku třemi mechanismy: 1) hypoxií a hyperkapnií, 2) negativním nitrohrudním tlakem (Müllerův manévr), 3) mikroprobuzením.⁵

Kromě etiopatogenetických mechanismů zmíněných v úvodu zahrnuje metabolická dysregulace a nadměrná sympatická aktivita při OSAS také leptinovou a inzulinovou rezistenci s obezitou. Zastoupení obézních pacientů v našem souboru je toho dokladem.

Na základě parametrů definovaných v Task Force z roku 1996⁸ lze signifikantní pokles poměru LF/HF v supinační poloze u pacientů léčených CPAP chápat jako projev oslabení sympatické predominance. Tento nálezn je v souladu se vzestupem MSSD, odrážejícím částečné zvýšení vagové aktivity. Variabilita srdeční frekvence je uznávaný parametr kardiiovaskulárního rizika.

Účinek CPAP na variabilitu srdeční frekvence je částečně ovlivněn vyšším věkovým průměrem, enormní obezitou a častějšími komorbiditami v léčené skupině.

Závěr

Syndrom obstrukční spánkové apnoe přispívá intermediiárními mechanismy k riziku kardiiovaskulárních nemocí,

jako jsou hypertenze, chronické srdeční selhání, arytmie, ischemická choroba srdeční a cerebrovaskulární onemocnění, nebo plicní hypertenze.^{2,7,12} Komplexnost problému připomíná bludný kruh, kdy jeden problém spouští celou kaskádu dalších. Zvýšená sympatická aktivita se zdá být společným jmenovatelem spojujícím kardiiovaskulární nemoci s metabolickými poruchami. Základem léčby OSAS zůstávají režimová opatření spočívající v zanechání kouření, redukci tělesné hmotnosti, omezení užívání centrálně tlumících látek a alkoholu před spaním, spánku na boku místo na zádech. Lékem volby je v indikovaných případech CPAP ventilace. V naší práci dokumentujeme pomocí neinvazivního hodnocení parametrů variability srdeční frekvence příznivý vliv terapie CPAP na pacienty s OSAS.

Literatura

1. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. www.sign.ac.uk
2. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036–1046.
3. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:285–293.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–1235.
5. Kára T, Souček M, Kárová Š, et al. Metabolický syndrom a sympatický nervový systém: je obstrukční spánková apnoe klíčem k pochopení? *Vnitř Lék* 2005;51:53–61.
6. Pohanka M, Kaňovský P. Obstrukční spánková apnoe, hypertenze a erektilní dysfunkce. *Vnitř Lék* 2005;51:578–582.
7. Kara T, Wolk R, Somers VK. Sleep apnea and cardiac disease. *Mayo Clinic Cardiology*. 3rd ed. 2007:1035–1042.
8. Bigger JT, Breithardt G, Camm AJ, et al., Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–1065.
9. Opavský J. Autonomní dysfunkce a neuropatie a jejich diagnostika – komentář a doporučení pro klinickou praxi. In: Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. Klinické aspekty a diagnostika. Praha: Galén, 2002: 225–234.
10. Souček M, Kára T, et al. Autonomní nervový systém. In: Klinická patofyziologie hypertenze. Praha: Grada Publishing 2002;37–81.
11. Bounhoure JP, Galinier M, Didier A, Leophonte P. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease. *Bull Acad Natl Med*. 2005;189:445–459; discussion 460–464.
12. Jansa P, Popelová J, Al-Hiti H, et al. Chronická plicní hypertenze, Doporučený diagnostický a léčebný postup ČKS, 2010. *Cor et Vasa* 2011;53:169–182.

Došlo do redakce 23. 5. 2011

Přijato 23. 5. 2011