

ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ – НЕТРАДИЦИОННИЯТ СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСКОВ ФАКТОР

В. МИНЧЕВА И И. ГРУЕВ

Клиника „Кардиология“, Национална транспортна болница – София

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA – A NON-TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

V. MINCHEVA AND I. GRUEV

Clinic of Cardiology, National Transport Hospital – Sofia

Резюме. Обзорът представя кратка характеристика на основните понятия, свързани с обструктивната сънна апнея. Обсъждат се взаимовръзките с най-разпространените сърдечно-съдови заболявания – артериална хипертония, ритъмни нарушения, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, мозъчносъдова болест. Определя се рисковият профил на болестта. Посочват се резултати от използването на терапията при пациенти с обструктивна сънна апнея като средство за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост.

Ключови думи: обструктивна сънна апнея, апнея-хипопнея индекс, сърдечно-съдов риск, непрекъснато положително налягане на въздуха

Summary. This review offers a short description of the major notions associated with obstructive sleep apnea, discussing the relationships with the most prevalent cardiovascular diseases such as arterial hypertension, rhythm disorders, coronary heart disease, heart failure, cerebrovascular disease. The risk profile of the disease is outlined. Results are given from the use of CPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea as a means of restricting cardiovascular morbidity.

Key words: obstructive sleep apnea, apnea-hypopnea index, cardiovascular risk, continuous positive air pressure (CPAP)

Сънната апнея е сериозно, потенциално застрашаващо живота състояние. По статистически данни е разпространена при 4-10% от мъжете и при 2-7% от жените на средна възраст, средно при 5-10% от общата популация, независимо от расови и етнически различия [1, 2].

Основната характеристика на синдрома включва:

- многократно повтарящи се епизоди на спиране на дишането по време на сън в резултат на колапс на горните дихателни пътища
- анамнеза за шумно хъркане
- сън, нахъсан от чести, неосъзнати пробуждания
- хронична умора и сънливост през деня.

За обструктивна сънна апнея (ОСА) говорим в случаите, когато по време на сън пациентът има доказани периоди на спиране на дишането (апноични паузи) с продължителност от 10 или повече секунди и тези епизоди са 5 и повече за час сън или повече от 30 за 7-часов сън.

Познати са два основни вида сънна апнея:

- централна – характеризира се с липса на въздушен поток през носа и устата при отсъствие на респираторно усилие (по-рядко срещана);
- обструктивна (ОСА/OSA) – характеризира се с обструкция на горните дихателни пътища, водеща до прекъсване на

въздушния поток въпреки персистиращо респираторно усилие.

Основни понятия, свързани с ОСА, са:

- Апнея – прекъсване на въздушния поток за над 10 s.

- Хипопнея – намаляване на въздушния поток със спадане на кислородната консумация – без пълно прекъсване на дишането.

- Апнея/хипопнея индекс (АХИ) – до 5 – норма; АХИ над 5 в съчетание с повишена сънливост през деня – синдром на сънна апнея.

- Има три степени на ОСА в зависимост от АХИ.

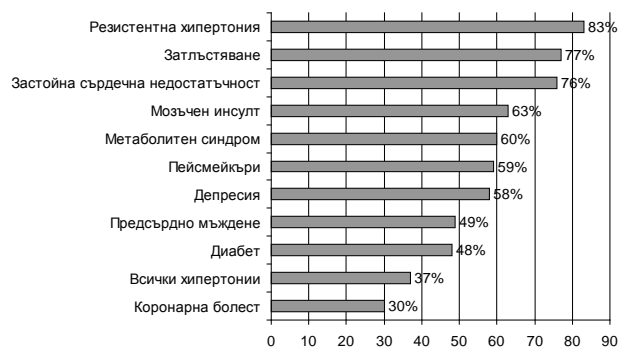
- Лека – при АХИ – 5-15/час;
- Среднотезка при АХИ – 15-30/час;
- Тежка – при АХИ – над 30/час.

Според Американската академия по медицина на съня [3] определението на ОСА включва поне 5 обструктивни дихателни епизода за час по време на сън и един от следните критерии:

- повишена сънливост през деня;
- два или повече от следните симптома:
 - недостиг на въздух по време на сън;
 - периодично събуждане от сън;
 - невъзстановяващ сън;
 - умора през деня;
 - нарушена концентрация.

Клинични последици от ОСА

Има ясна връзка между ОСА и сърдечно-съдовите заболявания (фиг. 1, 2). Налице е повишена честота на сърдечно-съдови нежелани събития при нелекувани пациенти с ОСА [4, 5, 6].



Фиг. 1. Коморбидност при ОСА (по Maria Shepherd, Data Decision Group; What You Lose When You don't Snooze: Un Update on Obstructive Sleep Apnea; Published March 13, 2014)



Фиг. 2. Разпространение на ОСА при пациенти със сърдечно-съдови и мозъчносъдови заболявания [7-11]

Патофизиологичните механизми за тези клинични последици са свързани с повишен оксидативен стрес, метаболитна дисфункция, инсулинова резистентност, повишено възпаление, ендотелна дисфункция, хиперкоагулация и др. и са резултат от хроничната хипоксия, хиперкапнията, повишената активност на симпатиковата нервна система.

ОСА и АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

Обструктивната сънна апнея (OSA) се свързва с повишено кръвно налягане и резистентна хипертония. Патогенетичните механизми са свързани с увеличена активност на симпатиковата нервна система, а вероятно и с повишени нива на алдостерон. Първичен алдостеронизъм е повече от два пъти по-често срещан при пациенти с хипертония и ОСА (~ 25%) в сравнение с пациенти само с хипертония (< 10%). Сравнение на пет често употребявани антихипертензивни лекарства (атенолол, амлодипин, еналаприл, лосартан и хидрохлоротиазид) не показва ефект върху тежестта на сънната апнея. Няма доказателства за преки последици на конкретно антихипертензивно лекарство върху тежестта на сънната апнея. От друга страна, кашлица и ринофарингеално възпаление, предизвикани от ACE инхибитори, може да влошат АХИ, което намалява след спиране на лечение [12].

ОСА и СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Малки проучвания, публикувани до този момент [13-14], са съобщили, че разпространението на sleep disordered breathing (SDB)

е почти 70-80% при пациенти с HF-PEF (сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване) и до 76% при тези с HF-REF (сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване) – основано на АХИ $\geq 5/h$, докато умерена до тежка сънна апнея, с АХИ $\geq 15/h$ е била разпространена при около половината от пациентите. Sleep Heart Health Study определя ОСА като независим рисков фактор за развитието на HF, с по-голямо влияние при мъжете, отколкото при жените [15]. Едно сравнително голямо немско проучване включва регистър на пациенти със СН с намалена ФИ от практиките на доболнични и болнични кардиолози [16]. Проучването посочва разпространение на ОСА в 47-61% в различните центрове, провеждащи проучването. Подобна честота на разпространение на синдрома на ОСА при пациенти със СН – 52% при пациенти с намалена ФИ, и 48% при пациенти със запазена ФИ, се посочва и от американски автори по-рано [17]. Няма системни доказателства, че специфични лекарства, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност, имат пряко влияние върху тежестта на ОСА [18].

ОСА и ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Разпространението на ОСА при индивиди с исхемична болест на сърцето (ИБС) е 30-60% – значително по-високо от разпространението в общата популация. При мъжете, хоспитализирани за остър инфаркт на миокарда (МИ), разпространението на ОСА е почти 70% (19-20). Sleep Heart Health Study (SHHS) дава епидемиологични доказателства за причинна връзка на ОСА с честотата на сърдечно-съдовите заболявания и сърдечно-съдовата смъртност.

При 8-годишно проследяване на повече от 6000 лица в подгрупата на мъжете рискът от смърт от ИБС и обща смъртност са със 70% по-големи при мъжете с АХИ ≥ 15 събития/час в сравнение с незасегнати индивиди [15]. 40-70-годишни мъже с тежка ОСА (АХИ ≥ 30 събития/час) са били със 70% по-голяма вероятност да развият ИБС (инфаркт на миокарда, реваскуларизация или сърдечна смъртност) в сравнение с тези, които нямат ОСА [21].

ОСА и РИТЪМНИ НАРУШЕНИЯ

Установено е, че предсърдно мъждене (ПМ) и непродължителна камерна тахикардия (NSVT) са по-често срещани при лица с ОСА, отколкото при здрави лица [22]. Пристъп на ПМ или епизод на NSVT е 18 пъти по-вероятно да се случи в рамките на 90 секунди на апнея или хипопнея, отколкото по време на нормалното дишане [23]. ОСА може да допринесе за значителен брой допълнителни епизоди на ПМ и NSVT, взети в контекста на високо и нарастващо разпространение на заболяването в общата популация. ОСА може да служи като директен тригер за предизвикване на пристъпи на ПМ и може да допринесе за рецидив на ПМ след катетърна аблация. ОСА вероятно играе клинично значима роля в появата на резистентност в лечението на ПМ – най-честата аритмия в клиничната практика [24].

ОСА и мозъчносъдови заболявания

Ключовото проучване Sleep Heart Health Study (SHHS) показва, че умерената ОСА увеличава 3-кратно риска от инцидент от исхемичен инсулт при мъже, независимо от възрастта, индекса на телесна маса, тютюнопушенето, систолното кръвно налягане, използването на антихипертензивни медикаменти, диабетния статус и расата. В този анализ са проследени над 5000 лица в продължение на 9 години [15, 25]. В проучване на Mayo Clinic механизмът на инсулта е кардиоемболичен при 71.9% от пациентите, диагностицирани с ОСА до една година, преди да получат исхемичен инсулт. В контролната група без ОСА оклузия на малък съд е механизмът за инсулт при 42.9% от случаите, в сравнение със само 15,6% в групата на ОСА. Въпреки че механизмите, свързани с повишен риск от инсулт, вероятно включват неблагоприятни ефекти на ОСА в регулацията на мозъчното артериално налягане и тъканната оксигенация, последни данни са подчертали потенциалните неблагоприятни последици на хъркането, причиняващо вибрации на тъканите на врата, което води до каротидна ендотелна дисфункция. Така групата от индивиди в риск от инсулт може да включва както тежко хъркащи, така и тези с по-тежка апнея-свързана хипоксемия [26].

ОСА и други НАРУШЕНИЯ

Има убедителни доказателства, че затлъстяването, както и ОСА са свързани с атерогенни промени в съдовия ендотел. Такива реакции могат да бъдат частично медириани от механизми, подобни на тези, които имат отношение към атерогенезата в общ план. Те включват регулация на:

(1) провъзпалителни медиатори, като С-реактивен протеин (CRP), интерлевкин-6 (IL-6), и тумор-некротичен фактор (TNF);

(2) молекули, които медириат тромбоза, като плазминоген активатор I (PAI-1) и фибриноген.

В подкрепа на независимото влияние на ОСА са данни от изследване на група здрави юноши, които показват постепенно увеличаване на нивата на CRP с увеличения в АХИ, което предполага, че в отсъствието на значителни съпътстващи заболявания, дори умерена тежест на ОСА може да доведе до повишаване на възпалителните маркери [27, 28]. Много от тези фактори също са силно свързани със затлъстяване и проучванията се различават по отношение на това дали такива асоциации са независими от затлъстяването [29].

В обобщение:

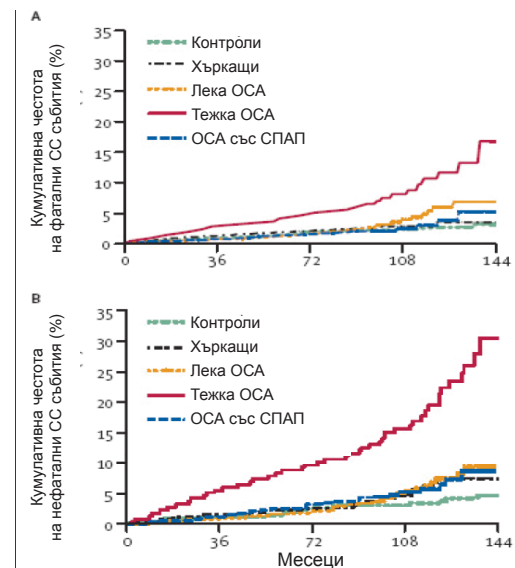
ОСА увеличава риска от коронарни събития, сърдечна недостатъчност, аритмии, мозъчен инсулт и сърдечно-съдова смъртност, като връзката е по-силна при мъжете в сравнение с жените.

Докладвани са промени в регулацията на съдовите флуиди и ролята им в патогенезата на ОСА, респективно влияние върху контрола на кръвното налягане, включително роля на хипералдостеронизма като потенциален фактор за медириана от ОСА хипертония.

При ОСА е налице освобождаване на провъзпалителни реактивни кислородни радикали и протромботични медиатори, променя се липидният метаболизъм и се повлиява неблагоприятно ендотелната функция.

ЛЕЧЕНИЕ СЪС СРАР (CONTINUOUS POSITIVE AIR PRESSURE)/СПАП

На фиг. 3 са представени сравнителни резултати за фатални и нефатални сърдечно-съдови (СС) събития при състояния без и с приложение на СПАП терапия [30].



Фиг. 3. Честота на фатални и нефатални СС събития при СРАР терапия и без СРАР терапия [30]

Лечението със СРАР може да намали систолното кръвно налягане средно с 2 до 5 mm Hg [31]. СРАР може да подобри контрола на АН при пациенти с резистентна хипертония [32]. Обобщен анализ на проучванията показва, че са налице умерени и променливи ефекти на СРАР терапията върху АН при пациенти с ОСА. При пациентите с по-тежка ОСА, с трудна за контрол хипертония и по-добър къмплайънс към СРАР може намаляването на АН със СРАР терапия да е по-съществено [33].

В първото рандомизирано проучване, включващо 24 пациенти със сърдечна недостатъчност (средна ФИ $\leq 45\%$) и умерена до тежка ОСА (среден АХИ ≥ 20), след 30 дни от СРАР намаляват дневната сърдечна честота и систолното АН и се увеличава ФИ с 9%. За разлика от това няма промяна в никоя от тези променливи при 12 пациенти в контролната група. Във второ по-голямо рандомизирано проучване със сърдечна недостатъчност (средна левокамерна ФИ $\leq 55\%$) и ОСА (среден АХИ > 5) е имало увеличение от 5% във ФИ след 3 месеца лечение със СРАР при 71% от рандомизираните пациенти, които са завършили този процес [34, 35].

При пациенти с ОСА и исхемична болест на сърцето лечението на ОСА е свързано с намаляване на появата на нови сърдечно-съдови инциденти и с по-ниска честота на фа-

тални и нефатални сърдечно-съдови събития. Няма рандомизирани проучвания за ефектите от лечението на ОСА върху риска от развитие на заболяване на коронарните артерии, риска от инфаркт на миокарда или риска от сърдечно-съдова смърт [36].

Лечение на ОСА може да редуцира честотата и тежестта на камерни аритмии и да намали два пъти риска от поява на ново предсърдно мъждене в рамките на 1 година след кардиоверсия [37, 38].

Първоначални данни след имплантиране на пейсмейкър за брадиаритмия показват намаление с 50% на обструктивните апнеи (от 6 до 3 на час) и генерират значителен интерес в концепцията за лечение на ОСА. Въпреки това тази констатация не се повтаря в последващи изследвания [39-41].

Изследвания при животни и при хора са установили, че периодичната хипоксемия, характерна за ОСА, предизвиква промени в чернодробните ензими, участващи в липидния метаболизъм. Въпреки че не е имало сериозни доказателства от клинични проучвания в подкрепа на благоприятен ефект от СРАР терапия върху нивата на липидите, едно неотдавнашно кръстосано проучване върху 38 пациенти с ОСА показва, че СРАР терапия е била свързана с намаляване на триглицеридите и non-HDL холестерола [42, 43].

В обобщение:

Изследванията подкрепят използването на СРАР като средство за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост.

Въпреки това са необходими големи проспективни проучвания на СРАР терапия, за да се оцени въздействието върху инцидентни и повтарящи се сърдечно-съдови събития.

Библиография

1. Punjabi, N. M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. – Proc. Am. Thorac. Soc., **5**, 2008, 136-143.
2. Lam, J. C., S. K. Sharma et B. Lam. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. – Indian J. Med. Res., **131**, 2010, 165-170.
3. Iber, C., S. Ancoli-Israel, A. Chesson, S. F. Quan. for the American Academy of Sleep Medicine (2007) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.

4. Benjamin, J. et K. Lewis. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. – Postgrad. Med. J., **84**, 2008, 15-22.
5. Caples, S., A. Garcia-Touchard et V. Somers. Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Risk. – Sleep., **30**, 2007, № 3, 291-304.
6. Lopez-Jimenez, F. et al. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. – Chest, **133**, 2008, № 3, 793-804.
7. Lattimore, J. L., D. S. Celermajer et I. Wilcox. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. – J. Am. Coll. Cardiol., **41**, 2003, № 9, 1429-1437.
8. Parati, G. et al. Sleep apnoea and hypertension. – Curr. Opin. Nephrol. Hypertens, **11**, 2002, 201-214.
9. Sin, D. D. et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., **160**, 1999, 1101-1106.
10. Bassetti, C. et M. S. Aldrich. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. – Sleep, **22**, 1999, 217-223.
11. Peker, Y. et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. – Eur. Respir. J., **14**, 1999, 179-184.
12. Kraiczki, H. et al. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., **161**, 2000, 1423-1428.
13. Bitter, T. et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. – Eur. J. Heart Fail., **11**, 2009, 602-608.
14. Herrscher, T. E. et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. – J. Card. Fail., **17**, 2011, 420-425.
15. Gottlieb, D. J. et al. A prospective study of obstructive sleep apnea and incidence coronary heart disease and heart failure: the sleep health heart study. – Circulation, **122**, 2010, 352-360.
16. Woehrle, et al. Determining the prevalence and predictors of sleep disordered breathing in patients with chronic heart failure: rationale and design of the SCHLA-HF registry. – BMC Cardiovascular Disorders, **14**, 2014, 46.
17. Javaheri, S. Cardiovascular Disorders. – In: Atlas of Clinical Sleep Medicine. Edited by Kryger MH, WB Saunders, Philadelphia 2010.
18. Kasai, T. et T. Bradley. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure Pathophysiologic and Therapeutic Implications. – J. Am. Coll. Cardiol., **57**, 2011, № 2, 119-127.
19. Bradley, T. et J. Floras. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. – Lancet, **373**, 2009, 82-93.
20. Konecny, T. et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. – J. Am. Coll. Cardiol., **56**, 2010, 742-743.
21. Gottlieb, D. et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. – Circulation, **122**, 2010, 352-360.
22. Mehra, R. et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., **173**, 2006, 910-916.
23. Monahan, K. et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. – J. Am. Coll. Cardiol., **54**, 2009, 1797-1804.

24. Monahan, K. et S. Redline. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. – *Curr. Opin. Cardiol.*, **26**, 2011, № 6, 541-547.
25. Redline, S. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke, the Sleep Heart Health Study. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **182**, 2010, 269-277.
26. Cho, J. et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? – *Sleep*, **34**, 2011, 751-757.
27. Larkin, E. et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. – *Circulation*, **111**, 2005, 1978-1984.
28. Jelic, S. et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Repair Capacity of the Vascular Endothelium in Obstructive Sleep Apnea. – *Circulation*, **117**, 2008, 2270-2280.
29. Monahan, K. et S. Redline. Role of Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease. – *Curr. Opin. Cardiol.*, **26**, 2011, № 6, 541-547.
30. Caples, S., A. Garcia-Touchard et V. Somers. Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Risk. – *Sleep*, **30**, 2007, № 3, 291-304.
31. Expert Consensus Document, Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **52**, 2008, № 8, 686-717.
32. Logan, A. et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. – *Eur. Respir. J.*, **21**, 2003, 241-247.
33. Expert Consensus Document, Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **52**, 2008, № 8, 686-717.
34. Kaneko, Y., J. S. Floras et K. Usui. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. – *N. Engl. J. Med.*, **348**, 2003, 1233-1241.
35. Mansfield, D. R. et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **169**, 2004, 361-366.
36. Milleron, O., R. Pilliere et A. Foucher. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease. a long-term follow-up study. – *Eur. Heart J.*, **25**, 2004, 728-734.
37. Kanagala, R., N. S. Murali et P. A. Friedman. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. – *Circulation*, **107**, 2003, 2589-2594.
38. Javaheri, S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. – *Circulation*, **101**, 2000, 392-397.
39. Garrigue, S., P. Bordier et P. Jais. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. – *N. Engl. J. Med.*, **346**, 2002, 404-412.
40. Luthje, L., C. Unterberg-Buchwald et D. Dajani. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172**, 2005, 118-122.
41. Unterberg-Buchwald, C. et al. Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. – *Eur. Heart J.*, **26**, 2005, 2568-2575.
42. Drager, L. F., J. Jun et V. Y. Polotsky. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. – *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, **17**, 2010, 161-165.
43. Monahan, K. et S. Redline. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. – *Curr. Opin. Cardiol.*, **26**, 2011, № 6, 541-547.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Доц. д-р Валентина Минчева, дм
 Клиника по кардиология
 Национална транспортна болница
 бул. „Мария-Луиза“ № 104
 1233 София
 e-mail: vmmincheva@yahoo.co.uk

✉ *Address for correspondence:*

Assoc. Prof. Valentina Mincheva, MD, PhD, FESC
 Clinic of Cardiology
 National Transport Hospital
 104 Maria-Louisa Blvd.
 Bg – 1233 Sofia
 e-mail: vmmincheva@yahoo.co.uk