

Poruchy dýchání ve spánku a kardiovaskulární onemocnění

Prof. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.

KIGOPL (VIK)



KVO a spánek

- KVO patří v ČR stále mezi nejčastější příčiny úmrtí
- KVO příčinou více než 40% úmrtí ročně i přes jeden z nejlépe propracovaných systémů KV péče na světě
- Pro optimalizaci péče důležitá nejen identifikace a léčba klasických RF, ale i identifikace a léčba nových RF, které mohou ovlivnit nejen morbiditu a mortalitu, ale i kvalitu života
- Poruchy spánku, zejména poruchy dýchání ve spánku (sleep disordered breathing - SDB), ale i insomnie, spánková deprivace a narušená cirkadiální rytmicita
- Ovlivnitelné rizikové faktory, které se mohou podílet na vzniku a progresi většiny KVO
- Kvalitní spánek je stejně důležitý pro dlouhodobé zdraví stejně tak jako dieta či pohybová aktivita
- Nový multidisciplinární obor - spánková kardiologie

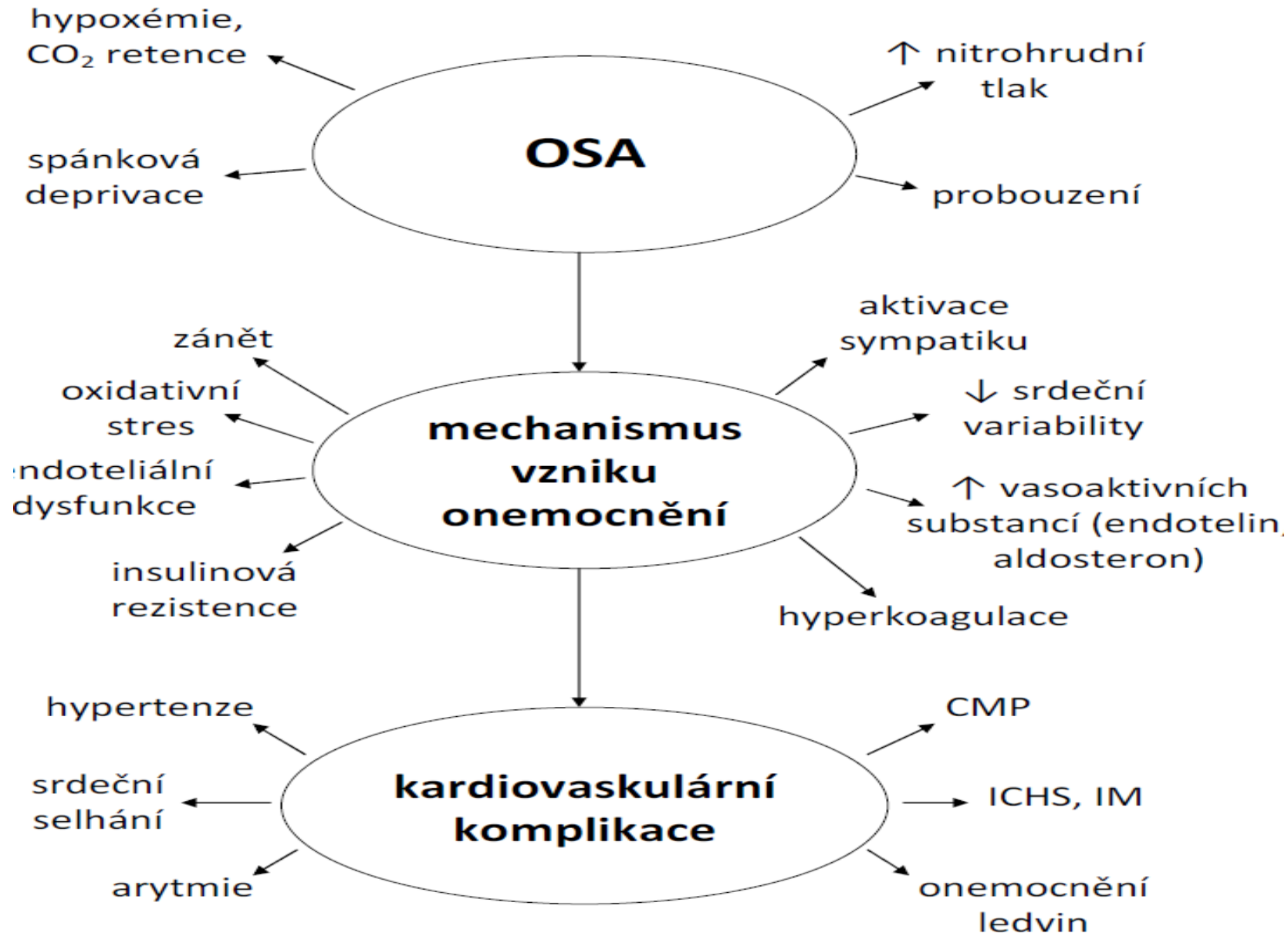
Prevalence OSA

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

17% (ženy), 22% (muži)

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

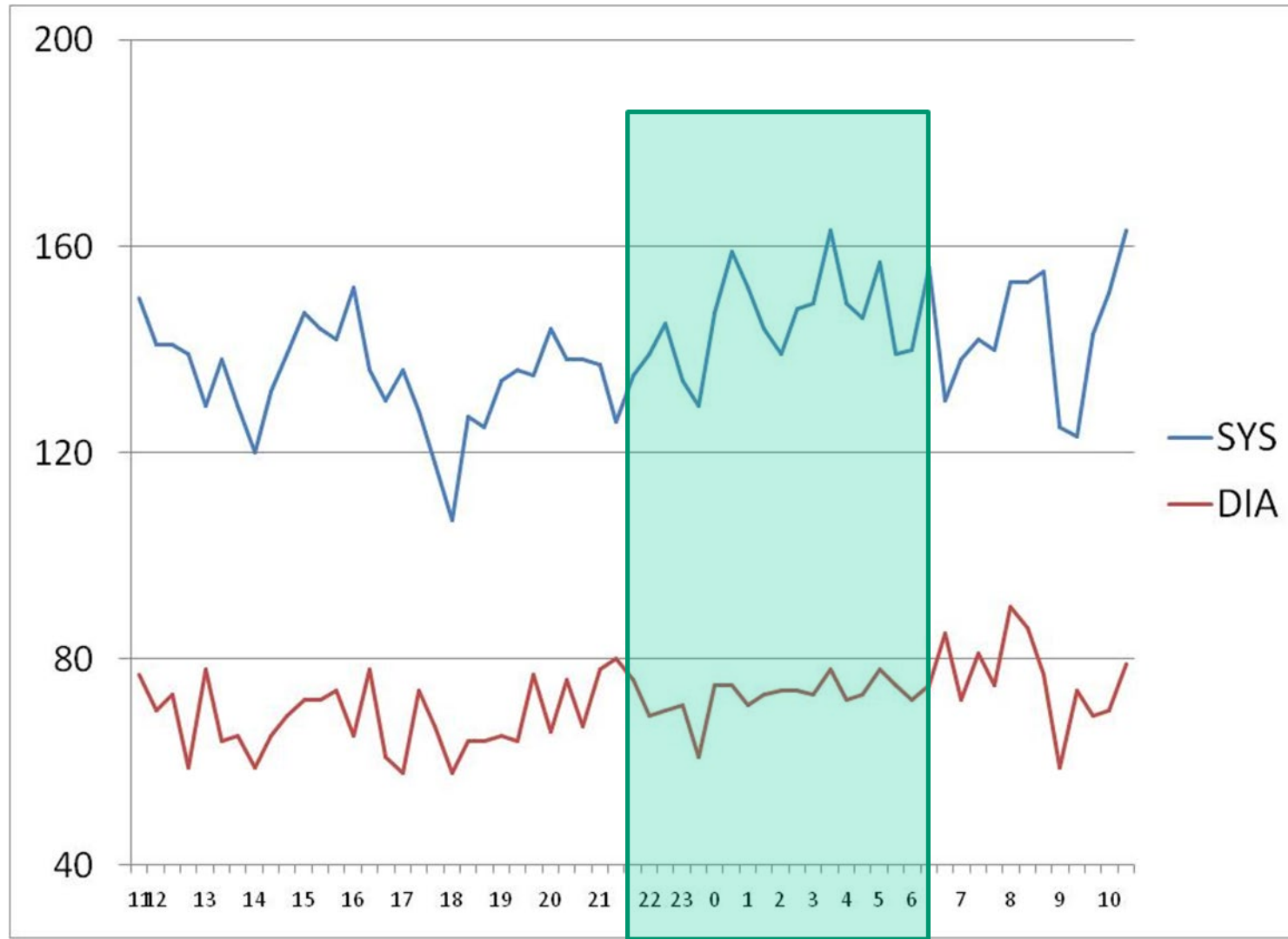
Patofyziologické souvislosti OSA a KVO



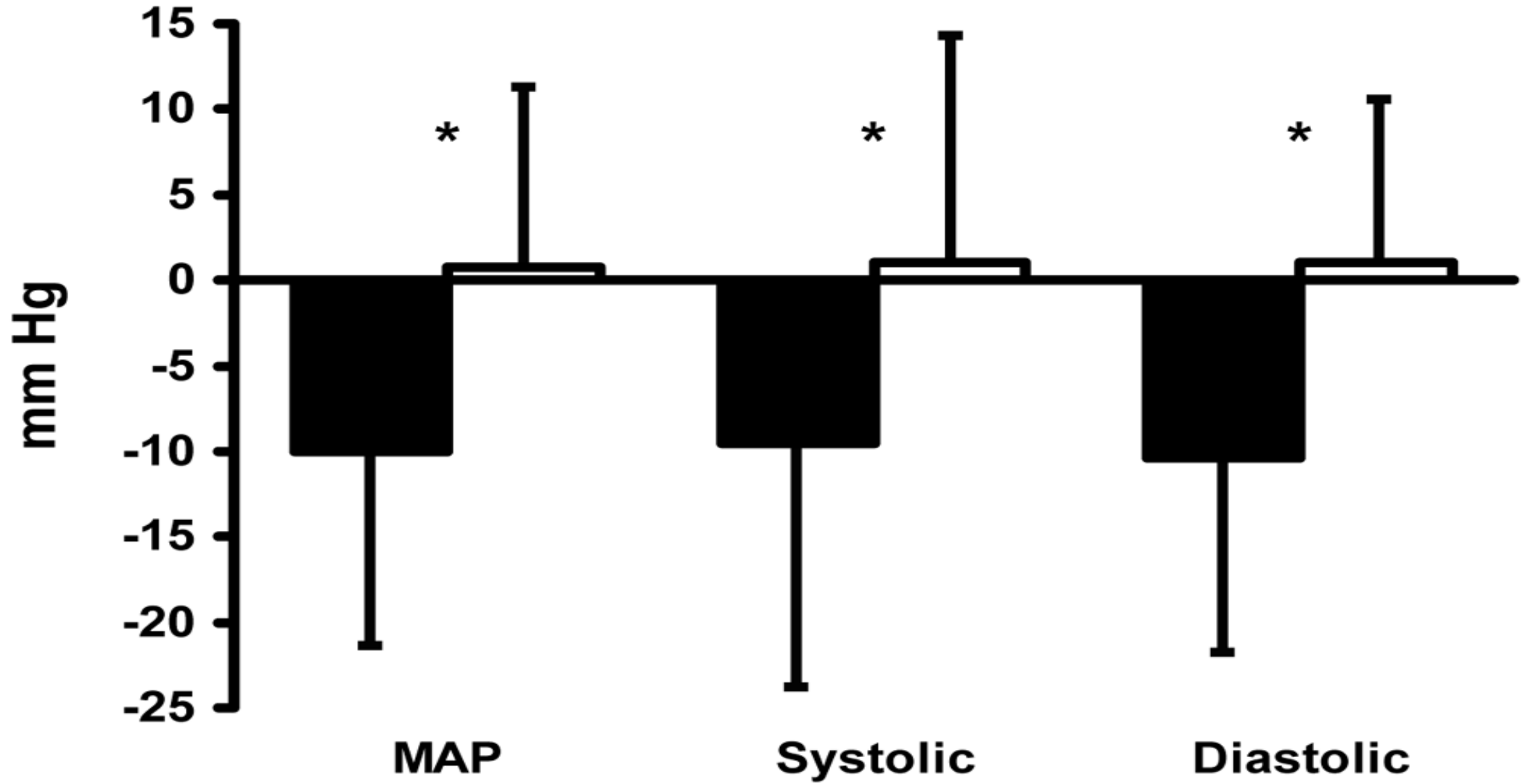
Spánková apnoe a hypertenze

- **50% pacientů s OSA má HT a 30% hypertoniků má OSA.**
- **Dle AHA a ESC patří OSA mezi identifikovatelné příčiny HT.**
- **OSA zvyšuje riziko vzniku HT nezávisle na ostatních faktorech.**
- **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%**

24 AMTK u pacienta s OSA



Léčba OSA pomocí CPAP a hypertenze

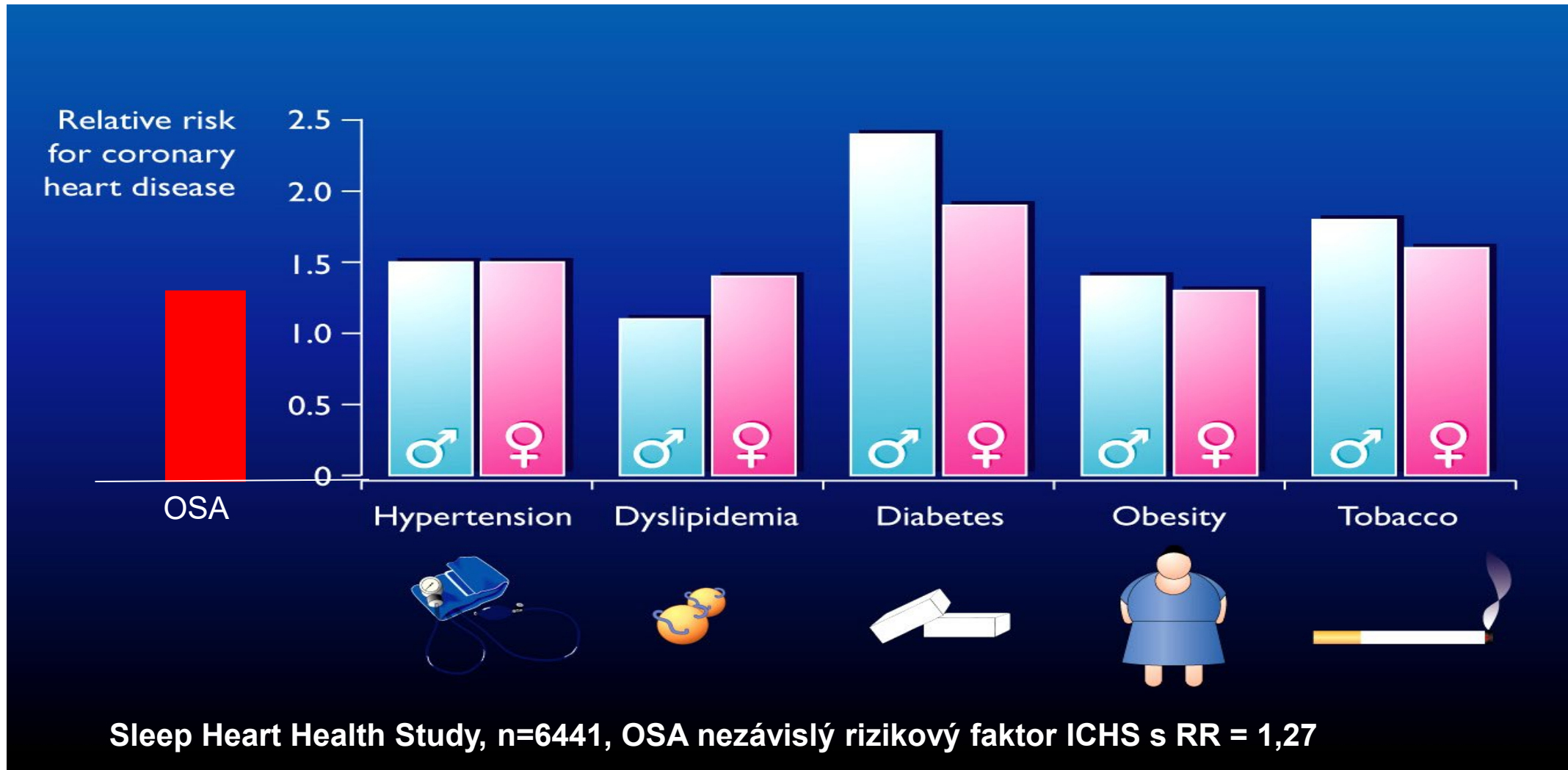


Léčba OSA pomocí CPAP a hypertenze

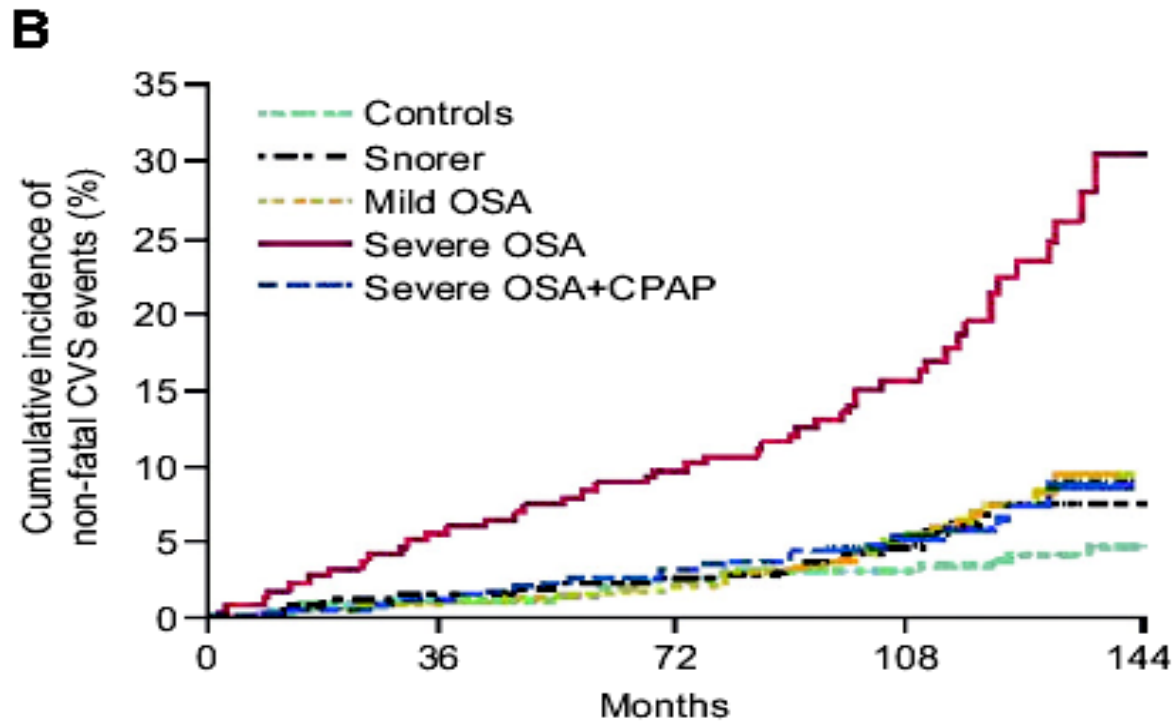
4 metaanalýzy randomizovaných studií

- **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**

OSA je rizikovým faktorem rozvoje ICHS

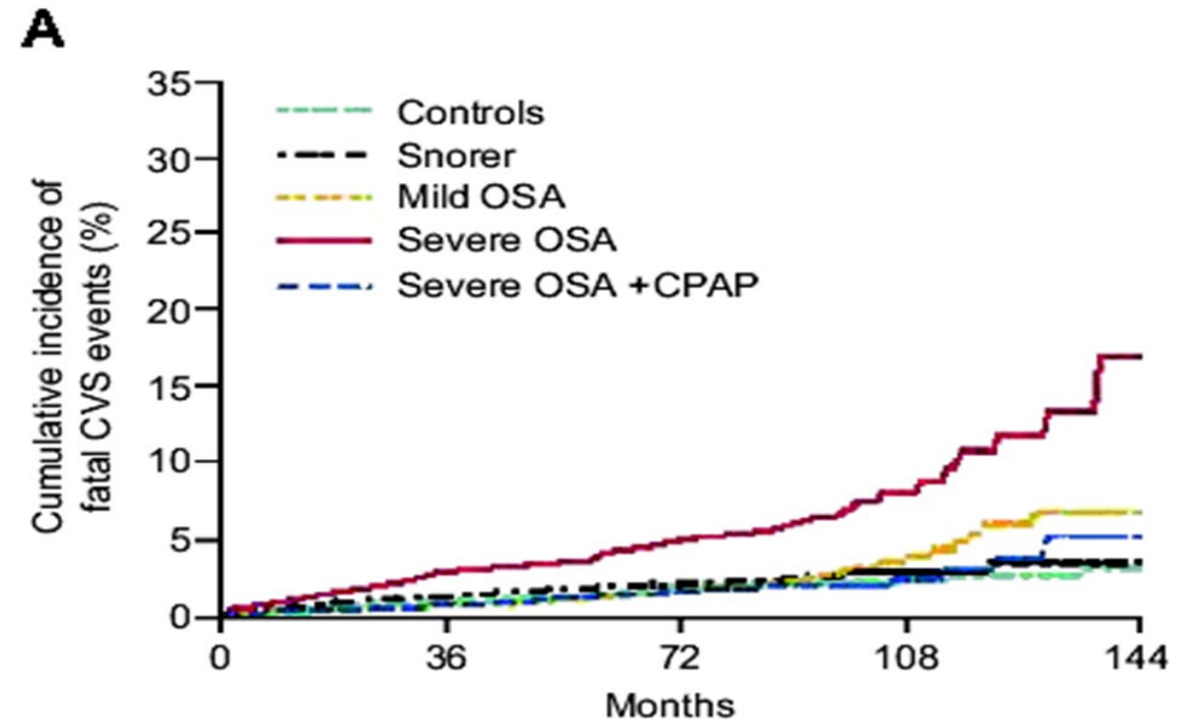


Nefatální (IM,CMP,CABG,SKG) a fatální (úmrtí na IM nebo CMP) KV příhody



odds ratio, 3.2; 95% CI, 1.1 – 7.5

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



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

Vztah OSA k funkci endotelu, koagulaci, zánětu a aterogenezi

zvýšené koncentrace endothelinu-1

snížená tvorba NO

zvýšená degradace NO kyslíkovými radikály

zvýšená porucha cévní relaxace

zvýšená aktivace a agregabilita destiček, zvýšená hladina fibrinogenu

zvýšená hladina cytokinů (CRP, IL-6, TNF α), chemokinů (IL-8, MCP-1), zvýšená exprese adhezivních molekul (ICAM-1, VCAM-1)

STD a noční AP u pacientů s OSA

- záchvaty noční AP + STD lze vyvolat probouzecími reakcemi u pac. s ICHS bez SA
- poruchy perfúze myokardu vyvolané OSA (SPECT)
- asymptomatické STD ve spánku u pac. s OSA bez význ. změn při SKG (HM)
- noční AP u pac. s OSA
- část pacientů má v důsledku OSA diurnální rytmus epizod AP s maximem v nočních hodinách

Prevalence SA po AIM

Sleep Breath (2017) 21:217–226
DOI 10.1007/s11325-016-1398-9



EPIDEMIOLOGY • ORIGINAL ARTICLE

Prevalence of sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis

Zhuoshan Huang¹ · Zhengda Zheng² · Yanting Luo² · Suhua Li² · Jieming Zhu² · Jinlai Liu²

Table 1 Summary of included study characteristics

Author	Year	Country	No. of patient	Age	Gender (M/F)	Type of ACS	Diagnostic method of SA	Time of sleep study
Liu [8]	2014	China	198	61.52 ± 7.25	132/66	STEMI	PSG	After ACS
Ben Ahmed [9]	2014	Tunisia	120	58 ± 12	102/18	STEMI	PSG	15 days after ACS
Loo [10]	2014	Singapore	68	54.2 ± 8.8	59/9	ACS	PDD	7.5–27 days after PCI
Kukwa [11]	2013	Poland	37	52 ± 6.5	37/0	AMI	PSG	30–60 days after ACS
Ludka [12]	2014	Czech	607	62 ± 1	446/161	AMI	PDD	2–14 days after ACS
Low [13]	2013	Singapore	80	NA	NA	AMI	PDD	1 or 17 days after ACS
Garcia-Rio [14]	2013	Spain	192	58.5 ± 10.5	166/26	AMI	PSG	1–3 days after ACS
Hayashi [15]	2013	Japan	92	65 ± 12	82/10	AMI	PDD	14 days after ACS
Hein [16]	2013	Singapore	125	53.2 ± 9.7	122/3	AMI	PDD	2–3 days after ACS
Hetzmecker [17]	2013	Germany	55	53.8 ± 10.5	43/12	AMI	PSG	Within 5 days after ACS
Buchner [18]	2012	Germany	40	55.6 ± 10.1	32/8	AMI	PSG	Within 5 days after ACS
Sert Kuniyoshi [19]	2011	USA	99	62 ± 12	80/19	AMI	PSG	1–3 months after ACS
Fumagalli [20]	2010	Italy	191	62 ± 13	156/35	AMI	PDD	4 weeks after ACS
Konecny [21]	2010	USA	74	62 ± 13	46/28	AMI	PSG	Within 6 weeks after ACS
Yao [22]	2010	China	76	67 ± 10	59/17	ACS	PSG	Within 1 day after admission
Lee [23]	2009	Singapore	105	53 ± 10	103/2	STEMI	PDD	2–5 days after ACS
Sert Kuniyoshi [24]	2008	USA	92	61 ± 13	71/21	AMI	PSG	17 ± 2.4 days after ACS
Tsukamoto [25]	2006	Japan	12	59.8 ± 10.4	10/2	AMI	PSG	14 days after ACS
Junker-Neff [26]	2005	Germany	203	62	154/49	AMI	PDD	7–14 days after ACS
Moruzzi [27]	1999	Italy	45	55.3 ± 8.8	38/7	ACS	PSG	After ACS
Yano [28]	2012	Japan	74	60 ± 13.1	62/12	ACS	PDD	After ACS
Schiza [29]	2012	Greece	52	55.8 ± 13	40/12	ACS	PSG	3 days after ACS
Arcias [30, 31]	2011	Portugal	58	62 ± 12	43/15	ACS	PDD	After ACS (mean time 17.6 days)
Takama [32]	2007	Japan	65	66 ± 9	52/13	ACS	PDD	10.3 ± 11.3 days after ACS
Yumino [33]	2007	Japan	89	65.6 ± 10.4	69/20	ACS	PDD	7–14 days after ACS
Mehra [34]	2006	USA	104	60.7 ± 10.4	102/2	ACS	PDD	Within 72 h after ACS
Nakagawa [35]	2011	Japan	109	66 ± 12	93/16	ACS	PSG	1 weeks after ACS
Meng [36]	2009	China	123	66.7 ± 10.9	85/38	ACS	PDD	Within 7 days after PCI
Ishibashi [37]	2009	Japan	44	60.6 ± 13.5	36/8	ACS	PDD	2–3 weeks after ACS
Bahammam [38]	2005	Saudi Arabia	50	52.1 ± 2.1	43/7	ACS	PSG	3.1 ± 2.4 days after admission
Van den Broecke [39]	2014	France	27	59 ± 19	22/5	ACS	PSG	Within 72 h after admission
Buchner [40]	2014	Germany	54	54.1 ± 10	45/9	AMI	PSG	3–5 days after PCI

PDD portable diagnostic device, PSG polysomnography, STEMI ST-segment elevation myocardial infarction, ACS acute coronary syndrome, AMI acute myocardial infarction, PCI percutaneous coronary intervention

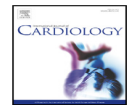
International Journal of Cardiology 176 (2014) 13–19



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

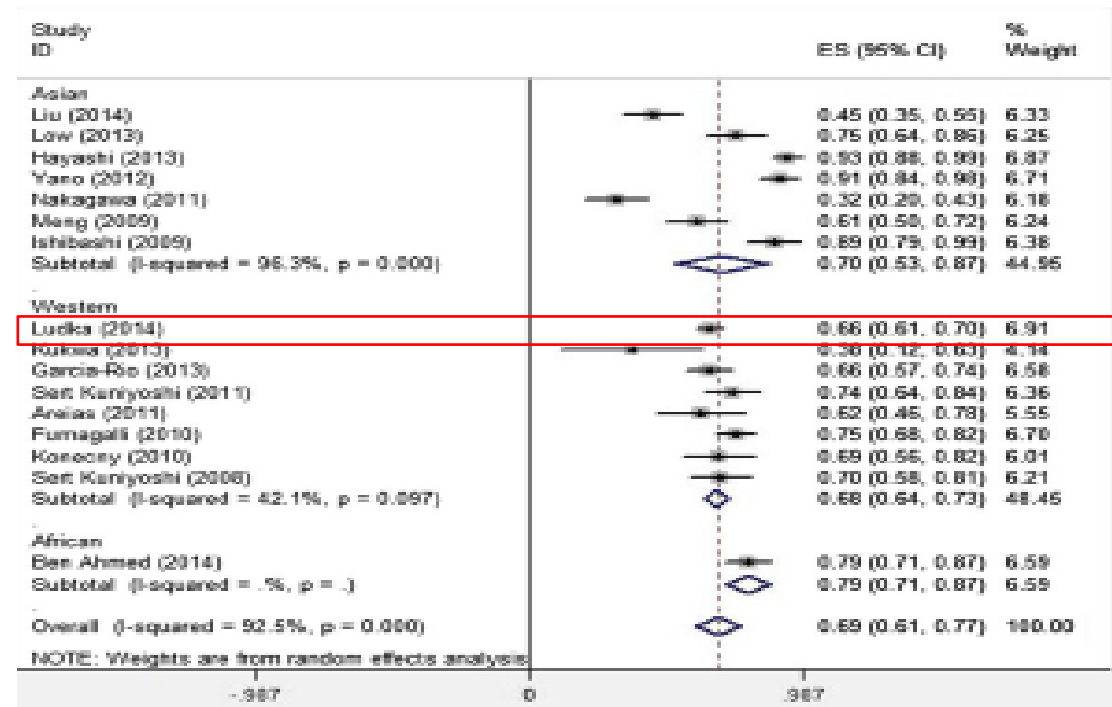
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



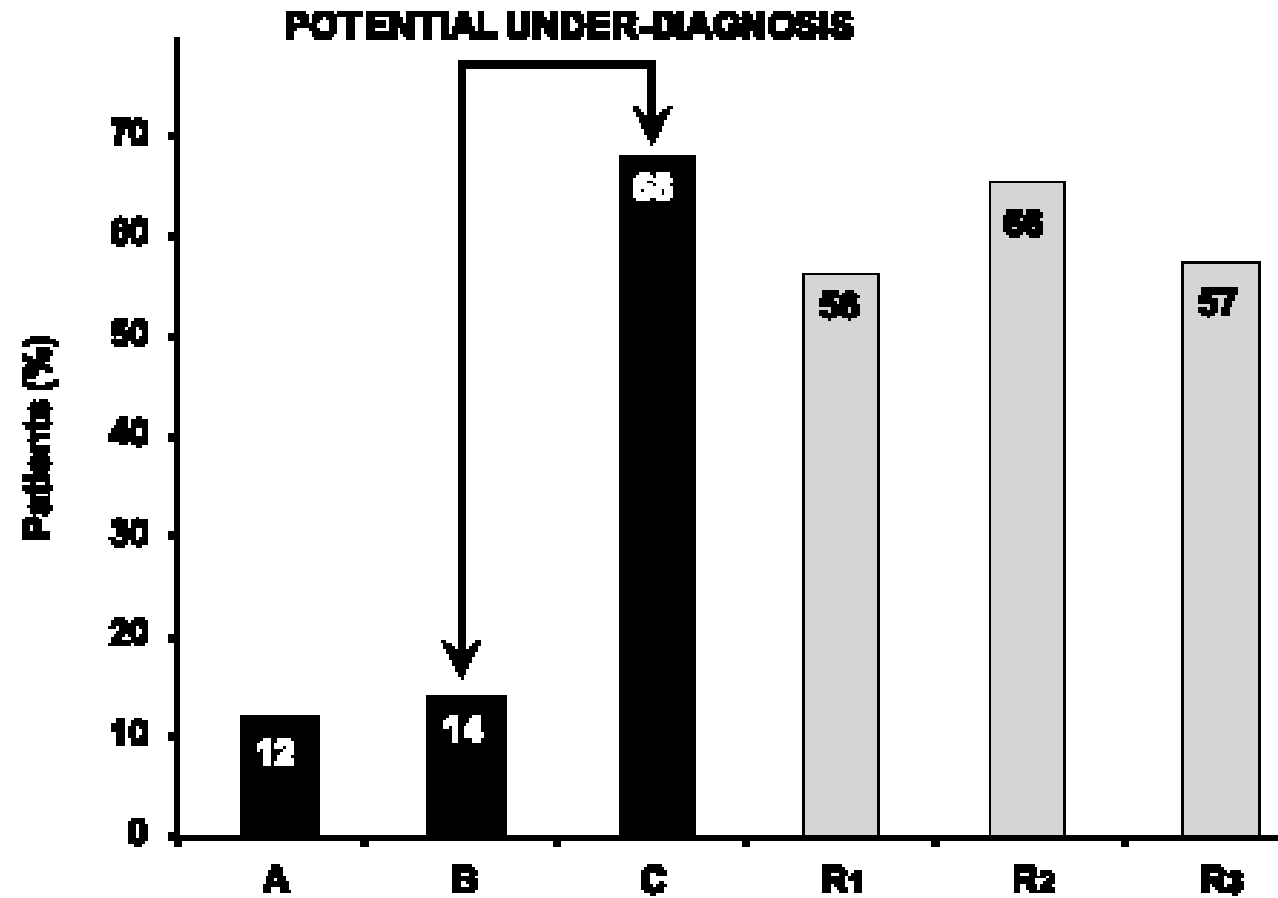
Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction — The Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study

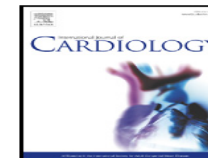


Ondrej Ludka^{a,b,c}, Radka Stepanova^b, Martina Vyskocilova^b, Lujza Galkova^{a,b,c}, Monika Mikolaskova^{a,c}, Milos Belehrad^b, Jana Kostalova^b, Zuzana Mihalova^{b,c}, Adela Drozdova^{b,c}, Jiri Hlasensky^{a,c}, Michal Gacik^c, Lucie Pudilova^c, Tereza Mikusova^{b,d}, Blanka Fischerova^{b,d}, Fatima Sert-Kuniyoshi^e, Virend K. Somers^{b,e}, Jindrich Spinar^{a,b,c}, Tomas Kara^{b,d,e,*}



Poddiagnostikovanost OSA po AIM

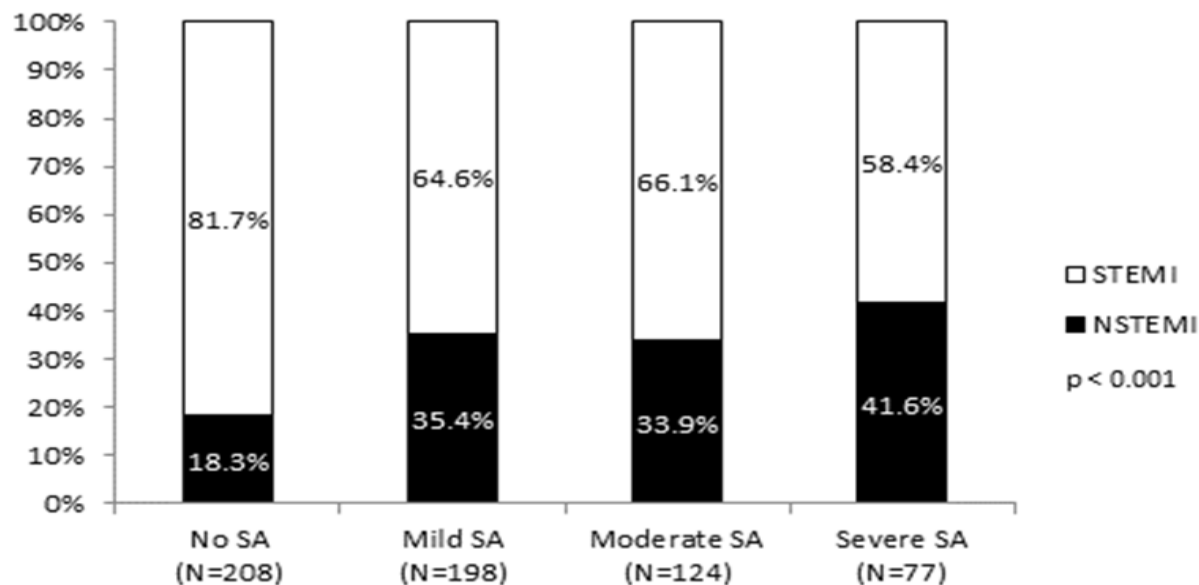




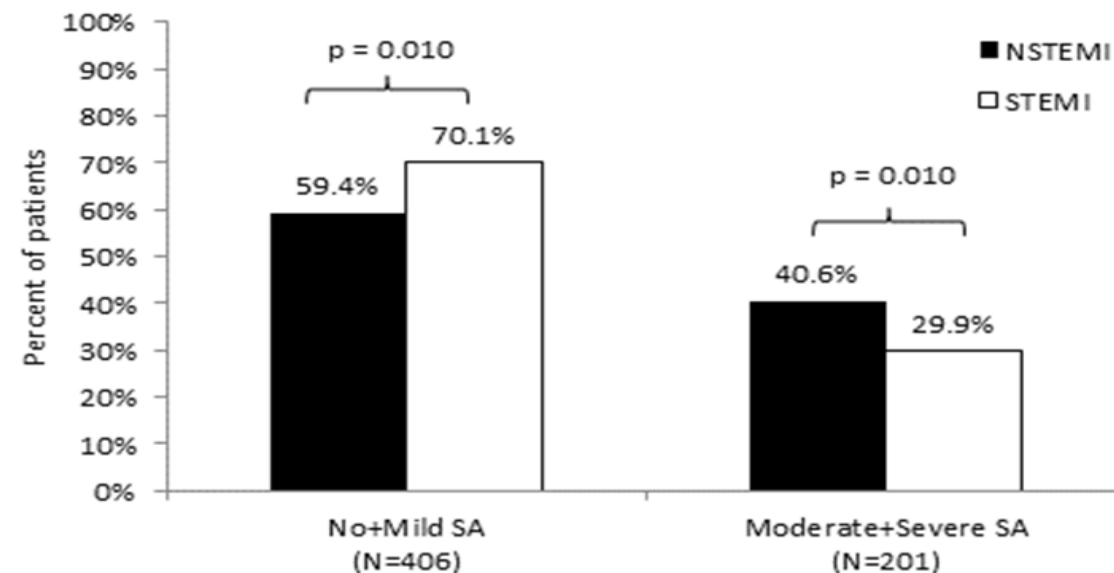
Differential likelihood of NSTEMI vs STEMI in patients with sleep apnea



Ondrej Ludka^{a,b,c}, Radka Stepanova^{b,c}, Fatima Sert-Kuniyoshi^d, Jindrich Spinar^{a,b,c},
Virend K. Somers^{b,d}, Tomas Kara^{b,d,e,f,*}

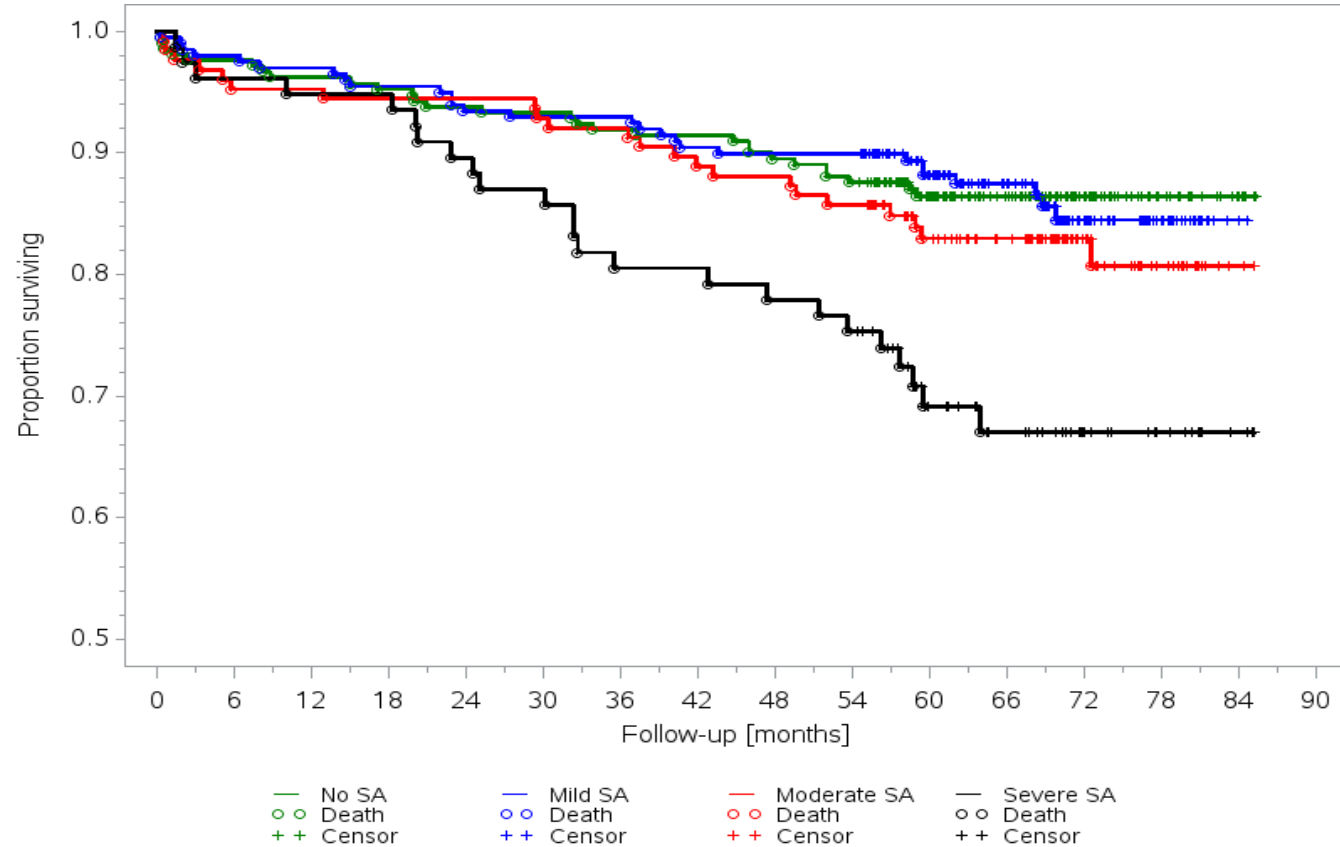


Vliv SA na výskyt STEMI a NSTEMI



Role ischemického preconditioningu?

Vliv SA na mortalitu po AIM



n=607 pts., medián FU 66 měs., p=0,002 (log-rank test)

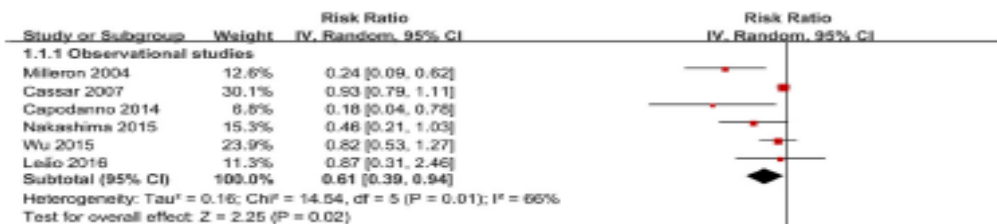
RESEARCH

Open Access

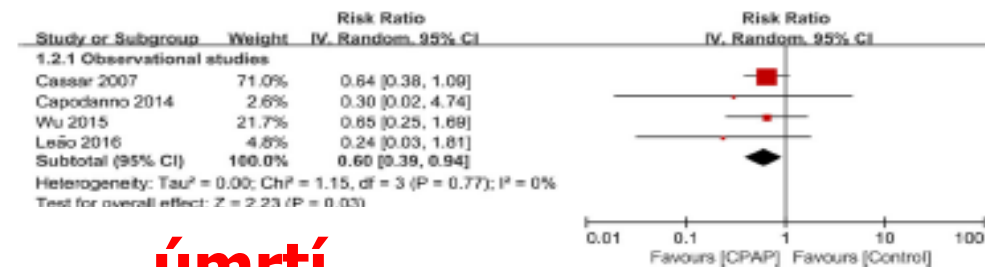


Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis

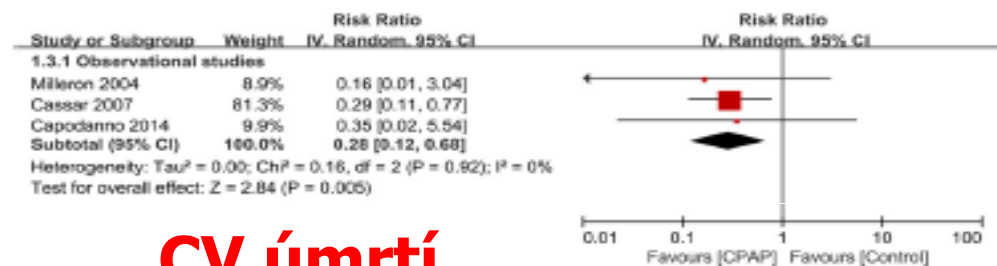
Xiao Wang^{1†}, Ying Zhang^{2†}, Zhimin Dong², Jingyao Fan¹, Shaoping Nie^{1*} and Yongxiang Wei^{3*}



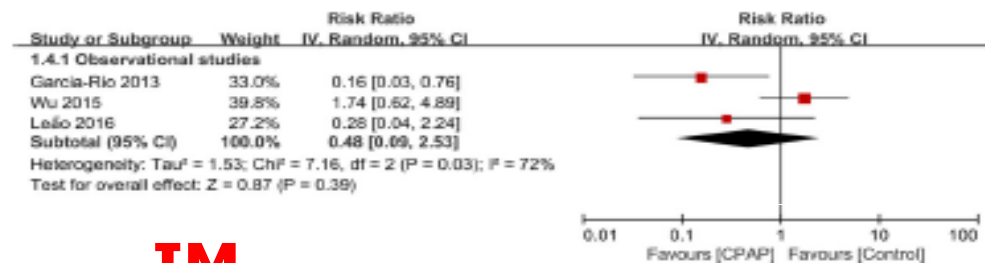
MACE



úmrtí



CV úmrtí



IM

Klinické studie zaměřené především na posouzení vlivu léčby CPAP na rozvoj závažných KV příhod spojených s OSA jsou relativně nedávné, téměř všechny důkazy původně pocházely z observačních studií.

Několik z těchto studií zjistilo, že léčba CPAP snižuje KV morbiditu a mortalitu.

Klinické studie v sekundární kardiovaskulární prevenci

Authors	Study	Patients (n, CPAP versus Controls)	Eligible Patients	Follow-up (months)	Diagnosis of OSA	Groups	Primary Outcome	Results	Secondary Analysis
Secondary Prevention									
Peker et al. 2016 ⁵²	RICCADSA	122/122	Revascularised CAD	57	AHI ≥ 15 + ESS < 10	CPAP versus control	MACE [†]	HR 0.80 (95% CI [0.46–1.41])	≥ 4 h/night: HR 0.29 (95% CI [0.10–0.86])
McEvoy et al. 2016 ⁵³	SAVE	1,346/1,341	CVD	43	ODI ≥ 12 ($\geq 4\%$) + ESS ≤ 15	CPAP versus control	MACE [§]	HR 1.10 (95% CI [0.91–1.32])	≥ 4 h/night: HR 0.52 (95% CI [0.30–0.90]) for cerebral events
Sánchez-de-la-Torre et al. 2020 ⁵⁴	ISAACC	633/631	ACS	40.2	AHI ≥ 15 + ESS ≤ 10	CPAP versus control	MACE	HR 0.89 (95% CI [0.68–1.17])	≥ 4 h/night: 0.80 (95% CI [0.52–1.23])

PAP terapie u OSA a ICHS

Špatná adherence k PAP léčbě - možná lepší výsledky, kdyby byli zahrnuti pacienti s více symptomy, vzhledem k tomu, že nadměrná denní spavost je známkou závažnosti onemocnění.

AHI nebere v úvahu důležité aspekty respiračních událostí (délka, velikost desaturace, přítomnost probuzení atd.) - velmi heterogenní skupiny pacientů s různými fenotypy. Použití nových diagnostických a/nebo prognostických kritérií u pacientů s OSA, které umožňují lepší stratifikaci rizika, stejně jako použití biomarkerů schopných identifikovat podskupiny pacientů s OSA s vysokým rizikem KV nebo metabolických příhod, může usnadnit přehodnocení role a účinnosti léčby OSA.

Léčba OSA pomocí CPAP nemusí být účinná při snižování recidivujících KV příhod u pacientů s pokročilým nebo symptomatickým aterosklerotickým vaskulárním onemocněním, jako byli pacienti zahrnutí do studií SAVE a ISAACC.

Léčba pomocí CPAP

CPAP může snížit různé zánětlivé biomarkery, které se podílejí na vzniku, progresi a nestabilitě aterosklerotického KV onemocnění a které jsou zvýšené u pacientů s OSA (CRP, TNF alfa, IL-6, IL-8...)

CPAP může způsobit i určitý stupeň hemodynam. zlepšení (zvýšením EF LK).

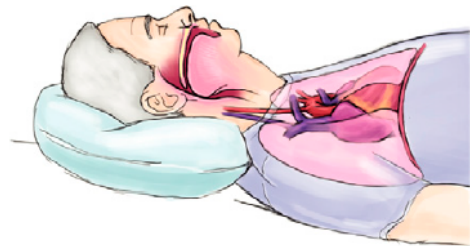
CPAP může dokonce zabránit arytmiím.

V KS nebyly tyto potenciální účinky převedeny do významného snížení recidivujících KV příhod u pacientů s prokázaným KV onemocněním.

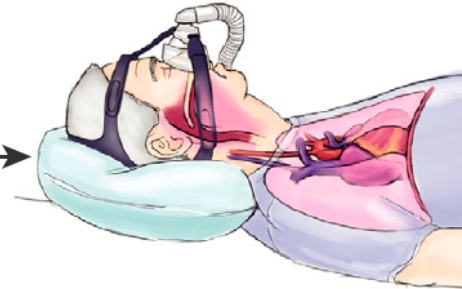
Ke stanovení skutečné role léčby CPAP u pacientů s OSA v primární i sekundární prevenci je zapotřebí více studií.

Standardní versus personalizovaný přístup

Standard (one-size-fits-all) approach:



Usually determined by the AHI criteria and studied population



Primary prevention*

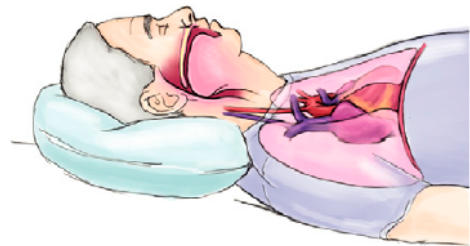
Benefits: Nonfatal and fatal CV events in those with severe OSA (Usually sleepy patients)

Secondary prevention

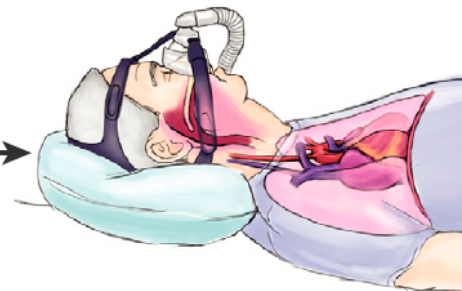
No CV benefits
(Usually non-sleepy patients)

B

Personalized approach:



Pre-selection of patients who might have CV benefits



We might face the following scenario:

Primary prevention

Benefits: Severe OSA, sleepy patients with moderate OSA, patients with a higher level of biomarker at baseline, etc.

No Benefits: Non-sleepy mild or moderate OSA, low hypoxemic burden, no increase of biomarkers at baseline, etc.

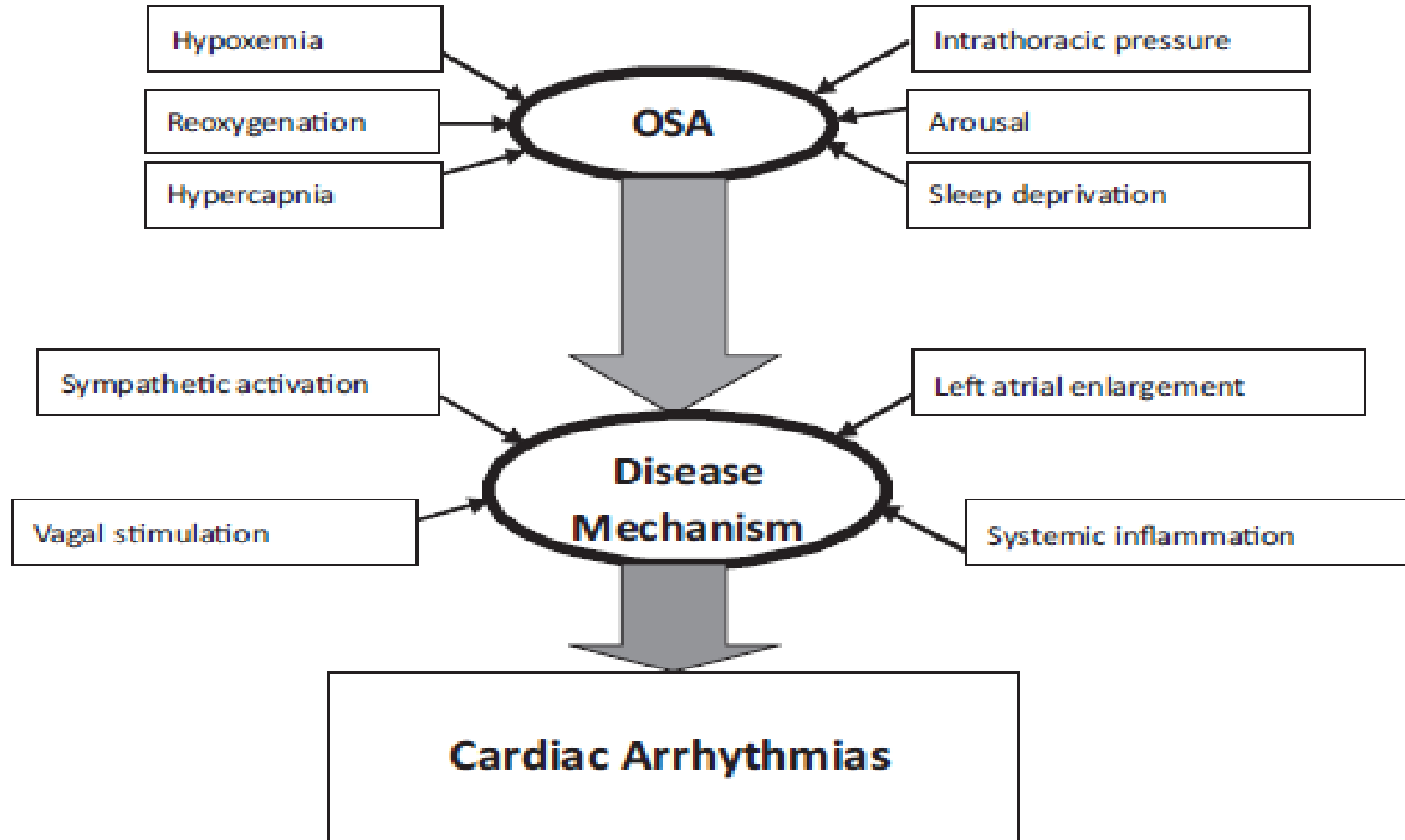
Secondary prevention

Benefits: Sleepy patients, lower risk profile, etc.

No Benefits: Non-sleepy patients, multiple comorbidities (ceiling effect),** etc.

OSA nemusí představovat nezávislý rizikový faktor a terapie CPAP by proto nepřinesla další KV přínosy

Spánková apnoe a arytmie



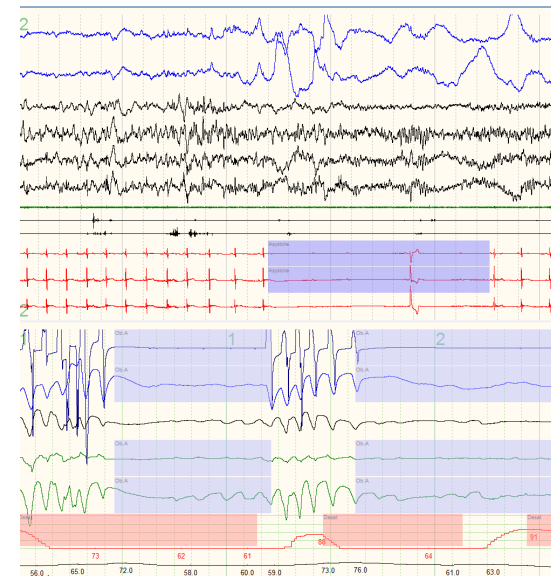
Spánková apnoe a arytmie

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 (6-30 % pacientů s OSA) - AV blokády, SA zástavy

Studies	Subjects	Outcomes/Prevalence
Tilkian et al. ^[28]	15	Marked sinus arrhythmia in 14 patients Extreme sinus bradycardia in 6 Asystole in 5 Second-degree atrioventricular block in 2
Guilleminault et al. ^[29]	400	Bradycardias in 18% of patients Sinus arrest in 11% Second-degree atrioventricular block in 8%
Flemons et al. ^[29]	263	Complex ventricular ectopy (including ventricular tachycardia) in 1.3% of patients Second-degree atrioventricular block in 1.3% Sinus arrest in 5.2% patients
Becker et al. ^[28]	239	Sinus arrest and atrioventricular (AV) block in 30% of patients



tachyarytmie - fibrilace síní
- komorové tachykardie

Spánková apnoe a fibrilace síní

RR vzniku fibrilace síní při OSA 2,19

Prevalence OSA je u pacientů s fibrilací síní 32-49%

Symptomatická paroxysmální FiSi rezistentní na terapii - vyšší prevalence OSA ve srovnání s kontrolní skupinou (87% vs 48%), OSA těžšího stupně

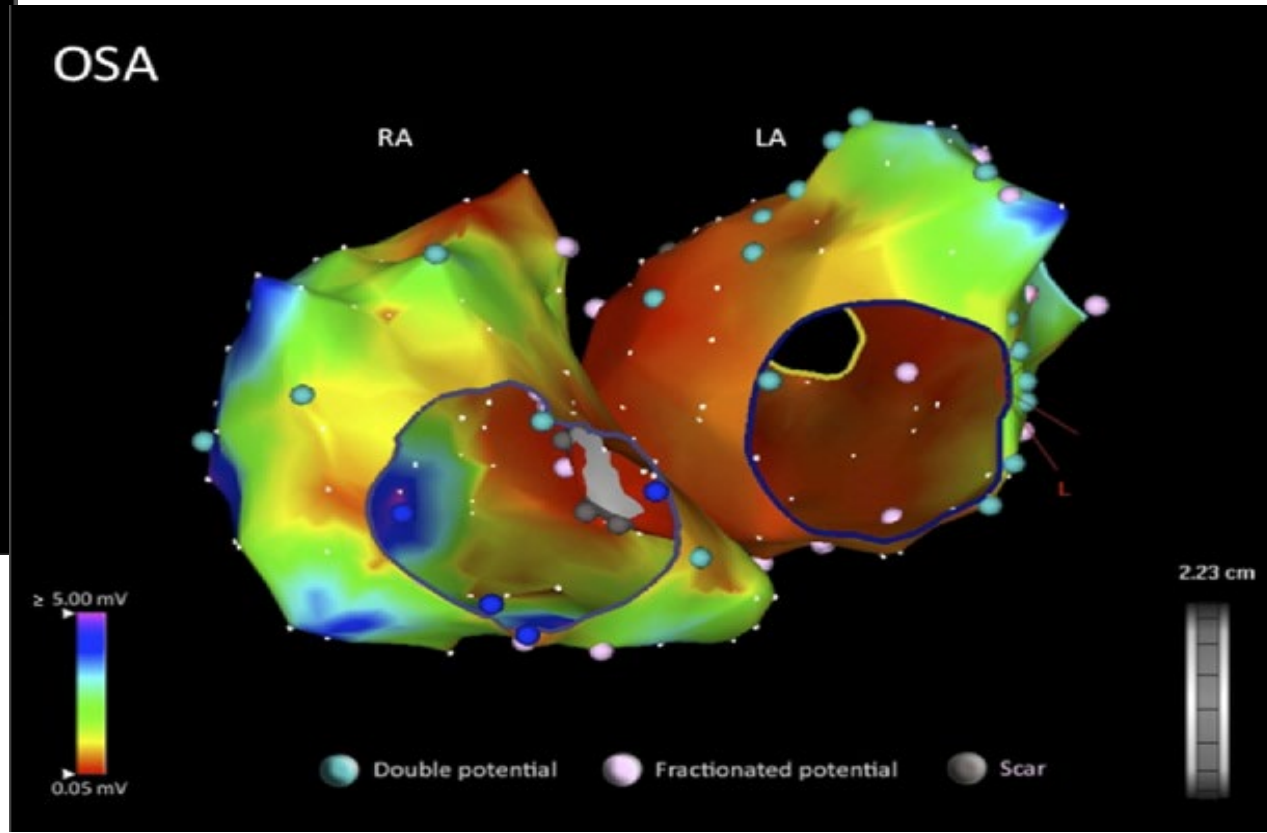
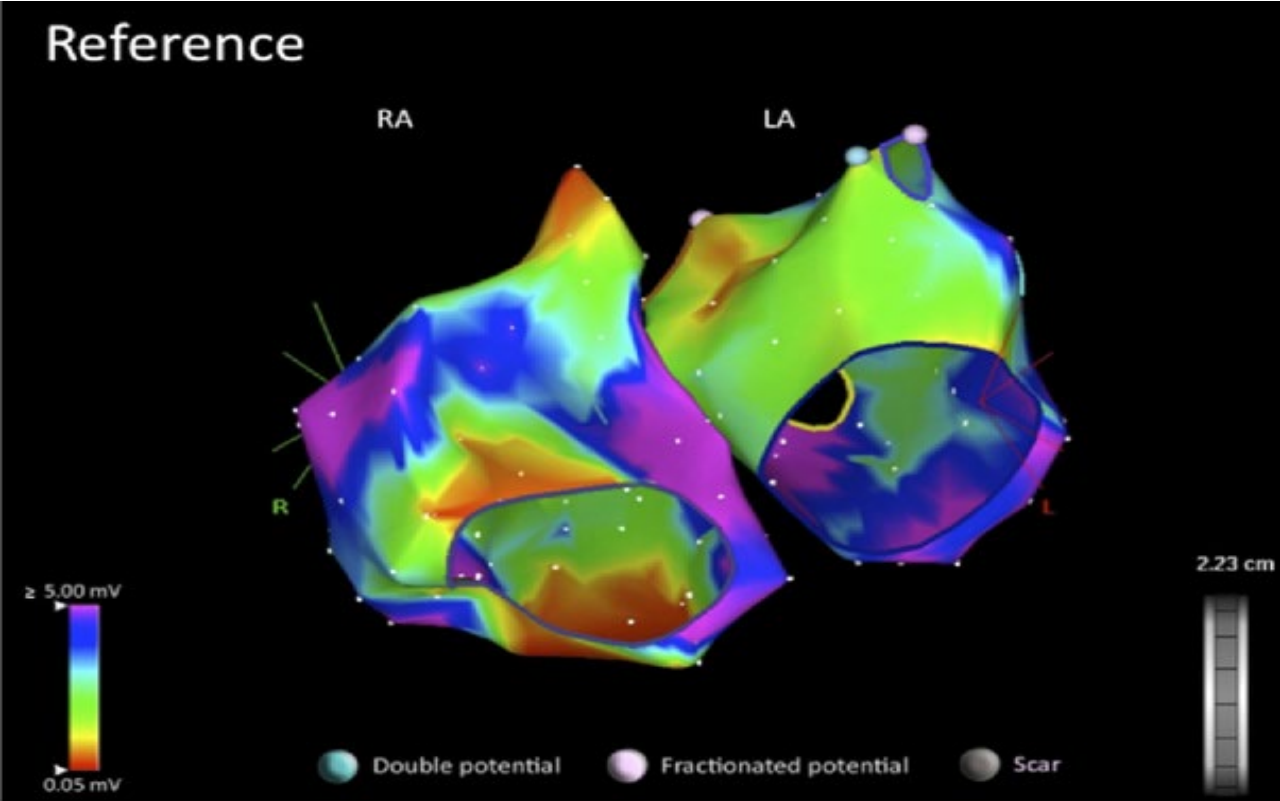
OSA - nezávislý prediktor recidivy FiSi po úspěšné RFA

Terapie CPAP jako prevence rekurence fibrilace síní po kardioverzi – snížení rizika

Fibrilace síní a OSA

princip vzniku či udržení fibrilace síní

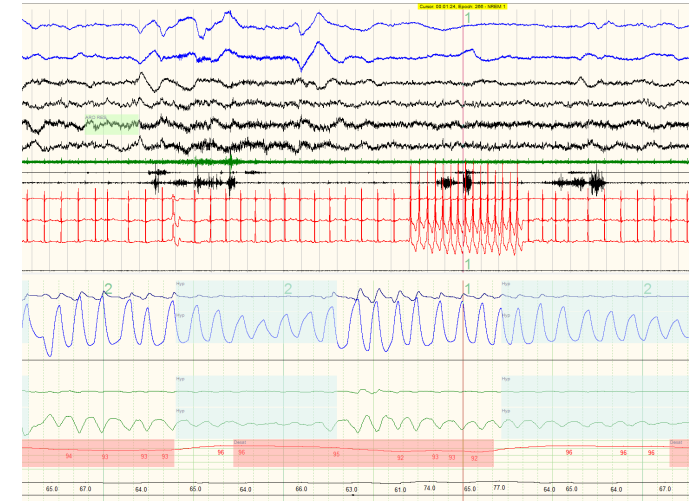
hypoxií navozený oxidační stres - degenerace až zánik buněk myokardu -
následné zánětlivé procesy vedoucí ke strukturální přestavbě myokardu -
náhrada svaloviny vazivem



Zvětšení síní
Redukce voltáže
Změny vodivosti

Spánková apnoe a komorové tachykardie

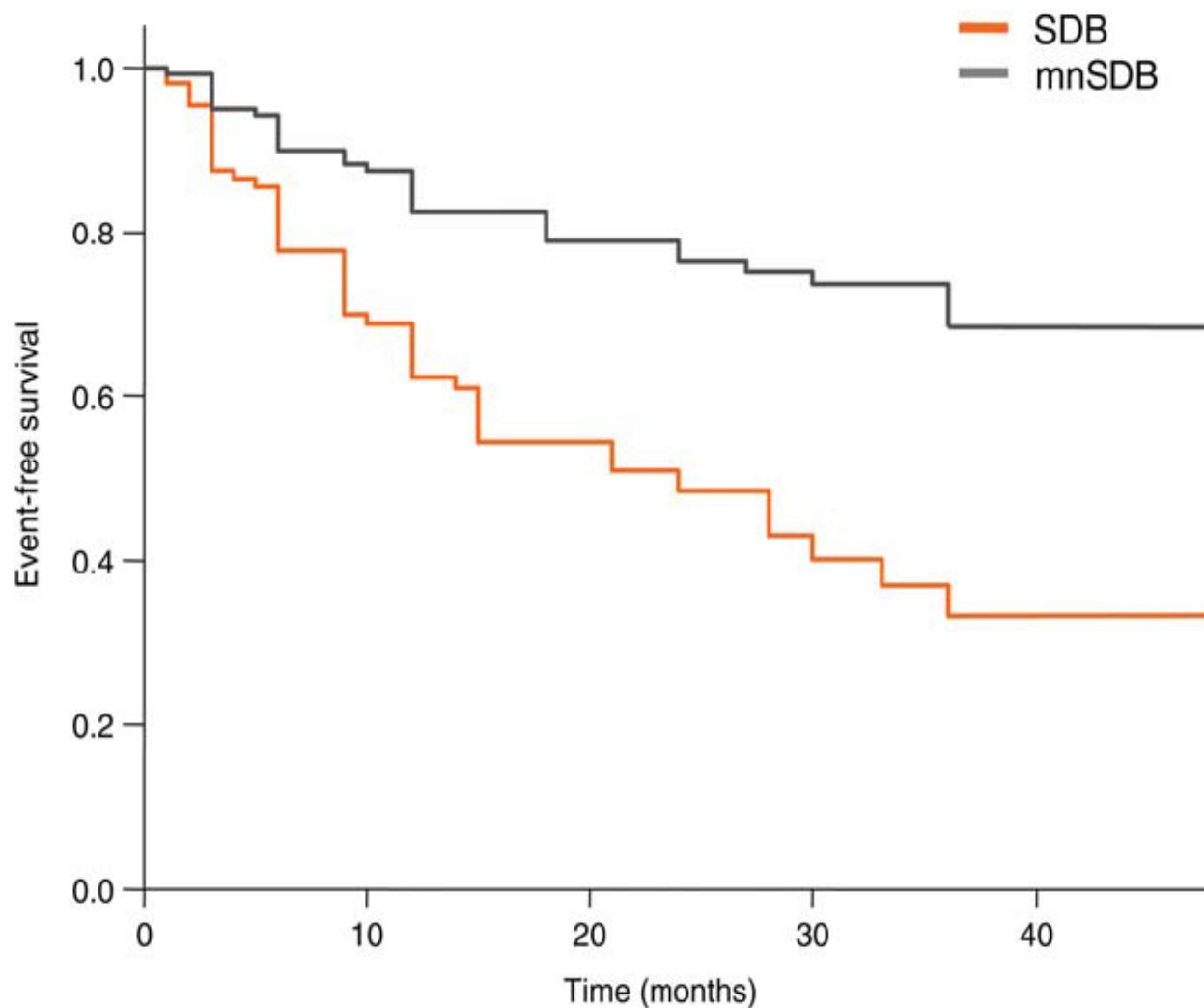
Sleep Heart Health Study: pacienti s $AHI \geq 30$ měli vyšší výskyt nesetrvalých komorových tachykardií (NSKT) než pacienti s $AHI \leq 5$



Výskyt NSKT krátce po apnoické / hypopnoické epizodě v průběhu spánku

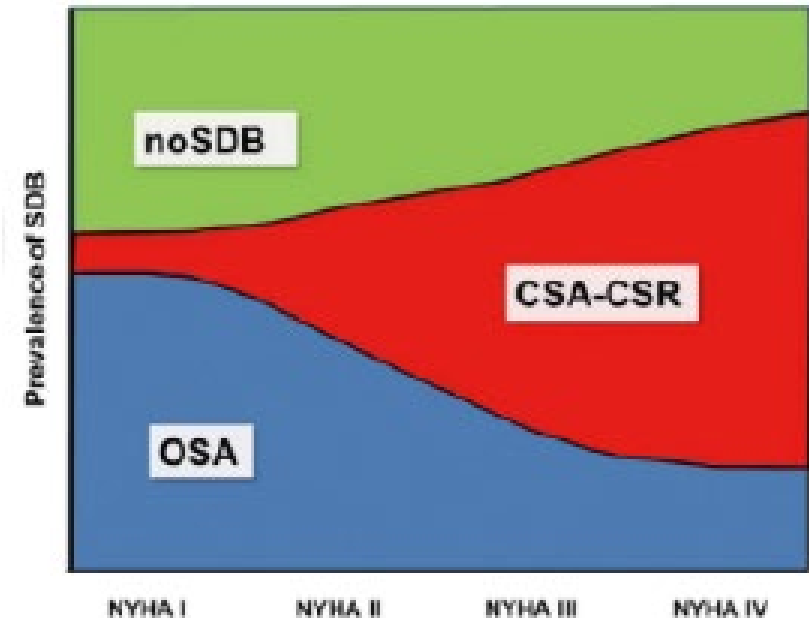
Pacienti s SDB a sníženou funkcí levé komory s implantovaným ICD mají vyšší výskyt KES, komorových kupletů a krátkých běhů KT ve spánku

Čas do terapie z ICD (cut-off AHI ≥ 15 /hod.)



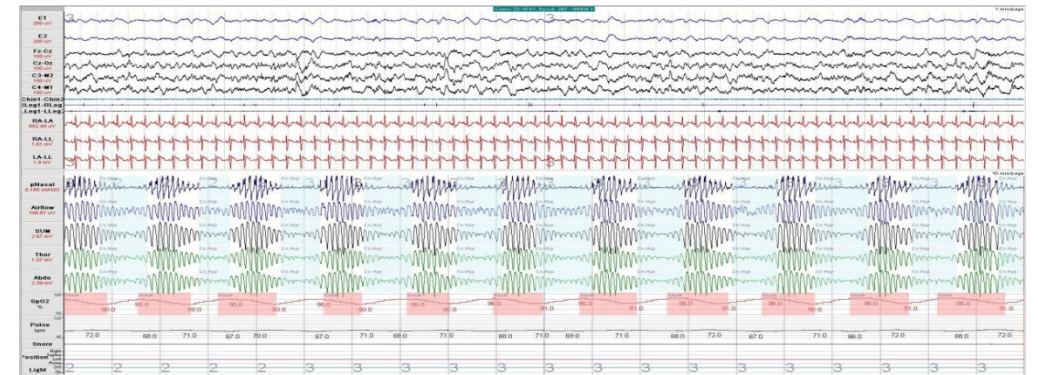
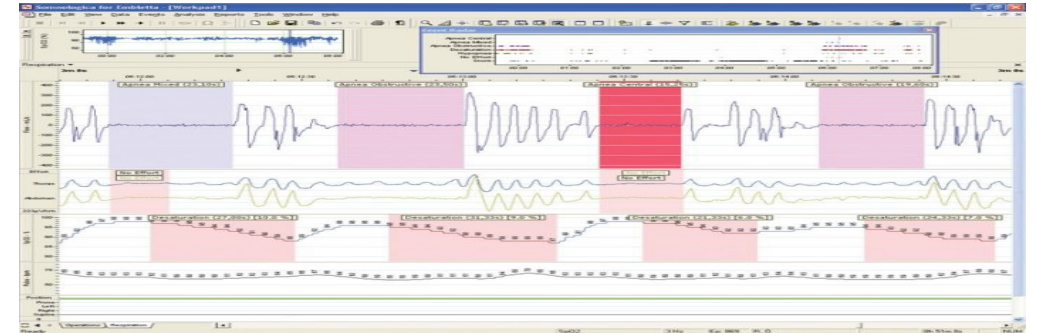
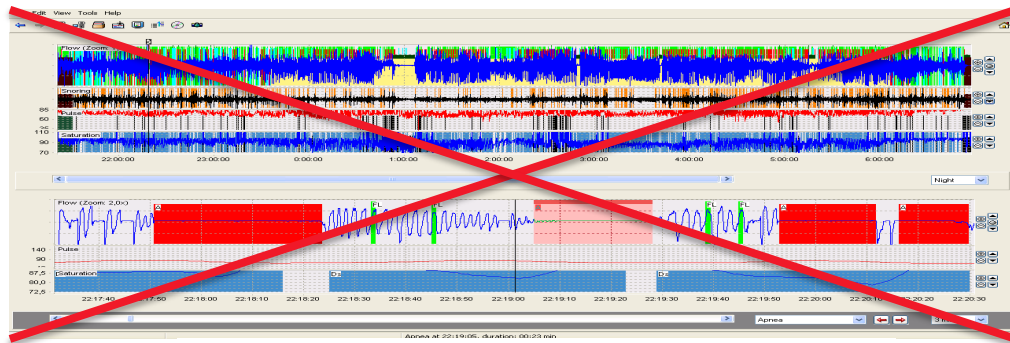
SDB u CHSS

- **Prevalence SDB u CHSS 51-88% (9-40% CSA, 22-62% OSA)**
- **Jak u HFpEF tak u HFrEF**
- **Relativní nedostatek typických symptomů (denní spavost)**
- **Poddiagnostikovanost**
- **CSA/CSR**
 - prevalence narůstá s tíží SS
 - asociace s horší prognózou i u lehkých forem



Spánková apnoe

Pacienti se SS a podezřením na spánkovou apnoei u kterých je zvažována terapie pomocí PAP by měli být vyšetřeni pomocí PG nebo PSG – dg. OSA vs CSA/CSB.



 ESC
European Society
of Cardiology

European Journal of Heart Failure (2019)
doi:10.1002/ehf.1531

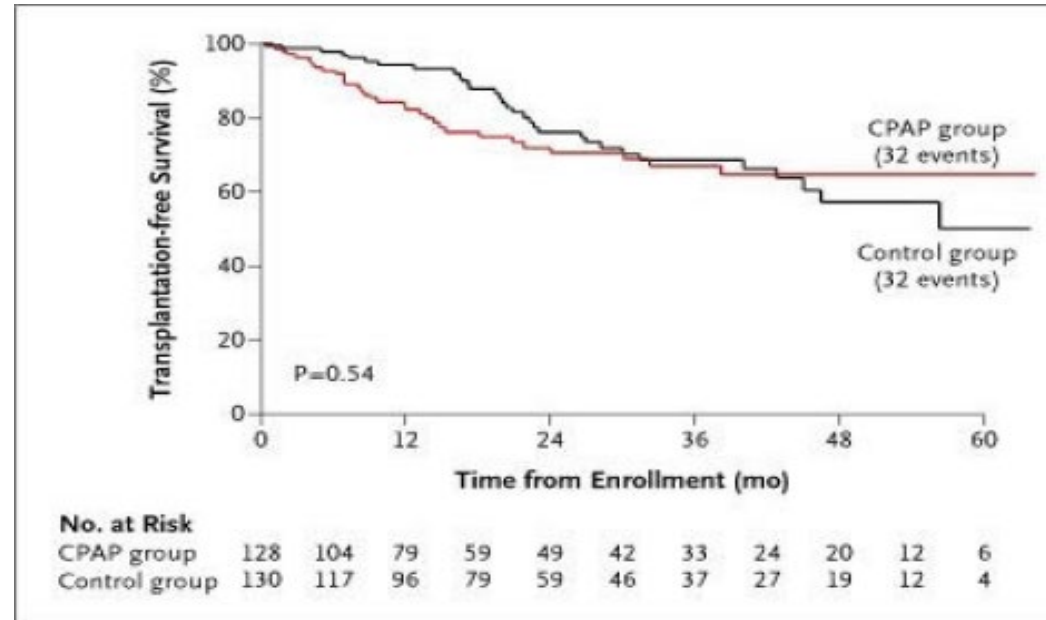
CONSENSUS DOCUMENT

**Clinical practice update on heart failure 2019:
pharmacotherapy, procedures, devices and
patient management. An expert consensus
meeting report of the Heart Failure
Association of the European Society
of Cardiology**

Petar M. Seferovic¹, Piotr Ponikowski², Stefan D. Anker^{3*}, Johann Bauersachs⁴,
Ovidiu Chioncel⁵, John G.F. Cleland⁶, Rudolf A. de Boer⁷, Heinz Drexel⁸,
Tuvia Ben Gal⁹, Loreena Hill¹⁰, Tiny Jaarsma¹¹, Ewa A. Jankowska²,
Markus S. Anker¹², Mitja Lainscak¹³, Basil S. Lewis¹⁴, Theresa McDonagh¹⁵,
Marco Metra¹⁶, Davor Milicic¹⁷, Wilfried Mullens¹⁸, Massimo F. Piepoli¹⁹,
Giuseppe Rosano²⁰, Frank Ruschitzka²¹, Maurizio Volterrani²², Adriaan A. Voors⁷,
Gerasimos Filippatos²³, and Andrew J.S. Coats^{24*}

CANPAP

258 pac. léčených pomocí CPAP vs 130 neléčených
Zlepšení EF LK, AHI, BNP, 6MWT při CPAP
Předčasně ukončena



U pac. léčených pomocí CPAP časný vzestup mortality
Bez rozdílu v počtu hospitalizací, době přežití bez transplantace, kvalitě života

SERVE-HF background

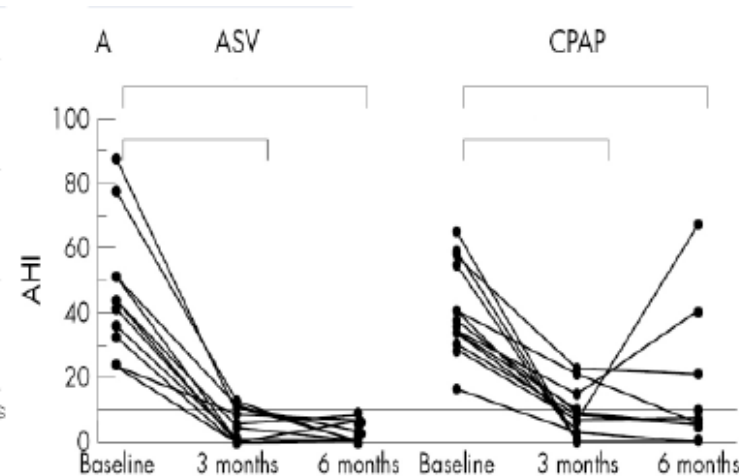
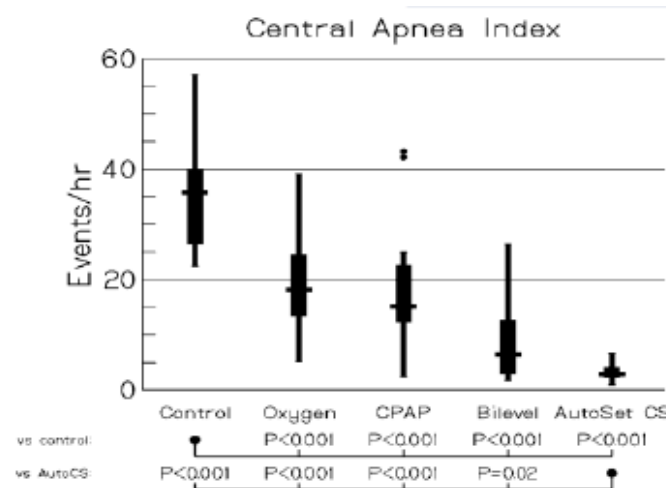
ASV má větší efektivitu při léčbě CSA/CSR než CPAP

Pacientům s CHSS lépe vyhovuje ASV oproti CPAP

Pacienti s CHSS preferují ASV před CPAP či BiPAP

Menší RCTs u pac. s CHSS a CSA/CSR ukazují snížení AHI, NT-proBNP, LVDD a NYHA, zlepšení 6MWD a EF LK

Léčba pomocí ASV u pac. s CHSS a CSA/CSR spojena se snížením mortality

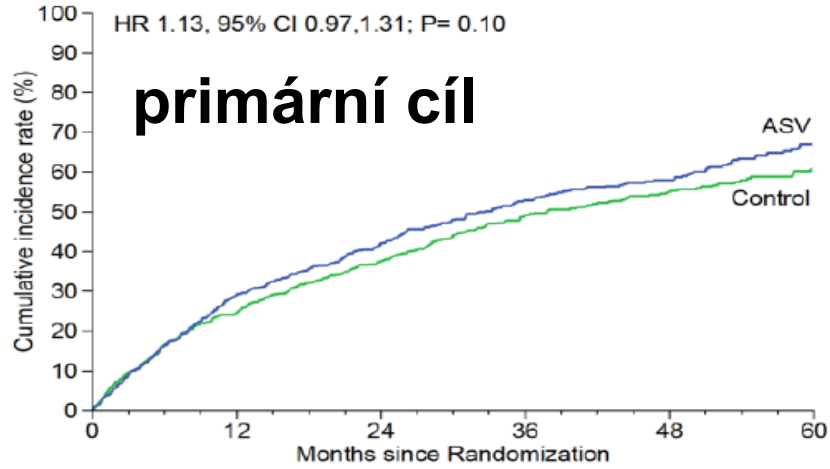


SERVE-HF

Zjistit vliv léčby poruch dýchání ve spánku s predominancí **centrální spánkové apnoe** ($AHI \geq 15/\text{hod.}$, $cAHI/AHI \geq 50\%$ a $cAI \geq 10/\text{hod.}$) pomocí adaptabilní servo-ventilace (ASV) u pacientů se **srdečním selháním** (NYHA III, IV a II s ≥ 1 hospitalizací pro srdeční selhání v posledních 24 měsících, $EF_{LK} \leq 45\%$ - HFrEF) na přežití a kardiovaskulární výsledky.

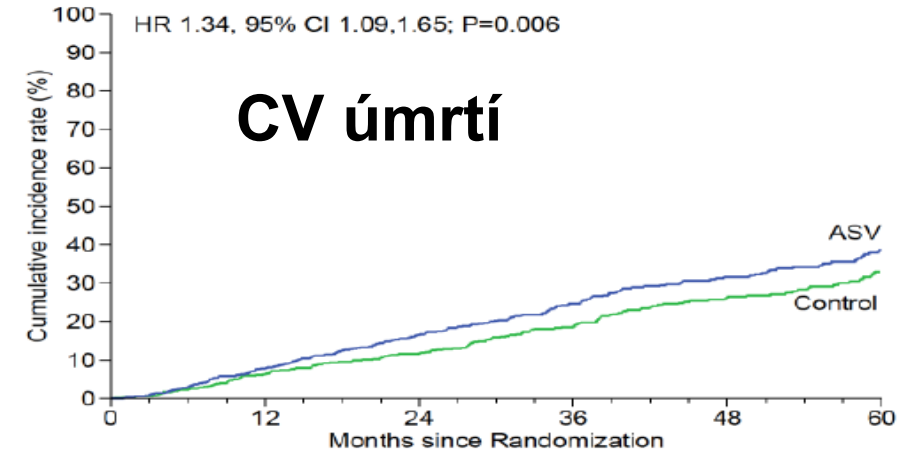
Primární složený cíl: vznik první události - úmrtí z jakékoli příčiny, OTS, dlouhodobá VAD, KPR pro náhlou srdeční zástavu, adekvátní ICD léčba nebo neplánovaná hospitalizace pro zhoršené CHSS.

SERVE-HF



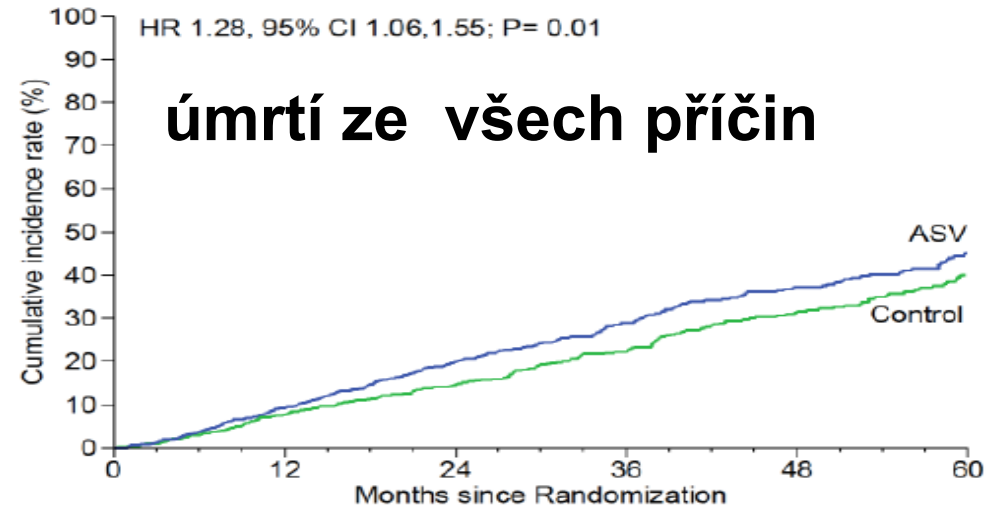
No. at Risk

Control	659	463	365	222	136	77
ASV	666	435	341	197	122	52



No. at Risk

Control	659	563	493	334	213	117
ASV	666	555	466	304	189	97



No. at Risk

Control	659	563	493	334	213	117
ASV	666	555	466	304	189	97

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

CRT zlepšuje srdeční výdej, což vede ke snížení AHI.

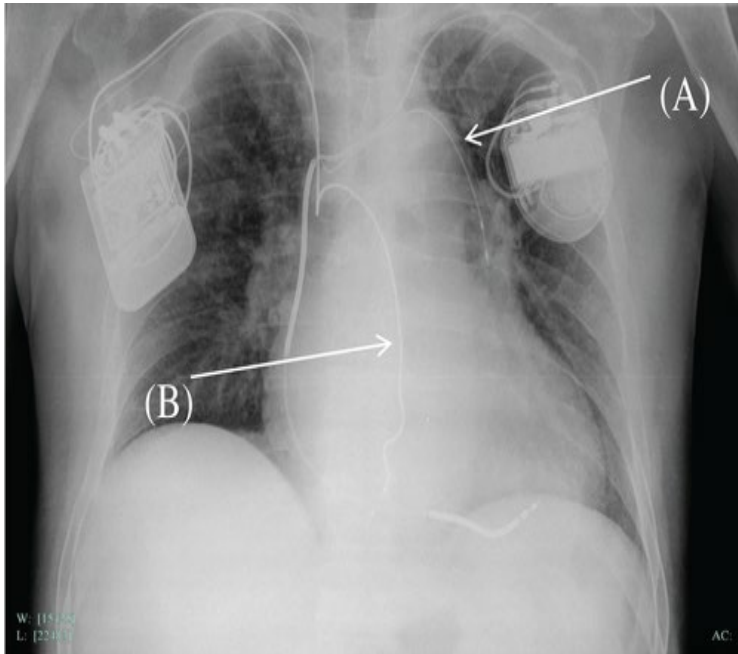
Zlepšení SDB po OTS.

Při podávání O₂ zlepšení AHI, zvýšení SpO₂ v noci, zlepšení QoL, snížení NYHA, zvýšení EF LK.

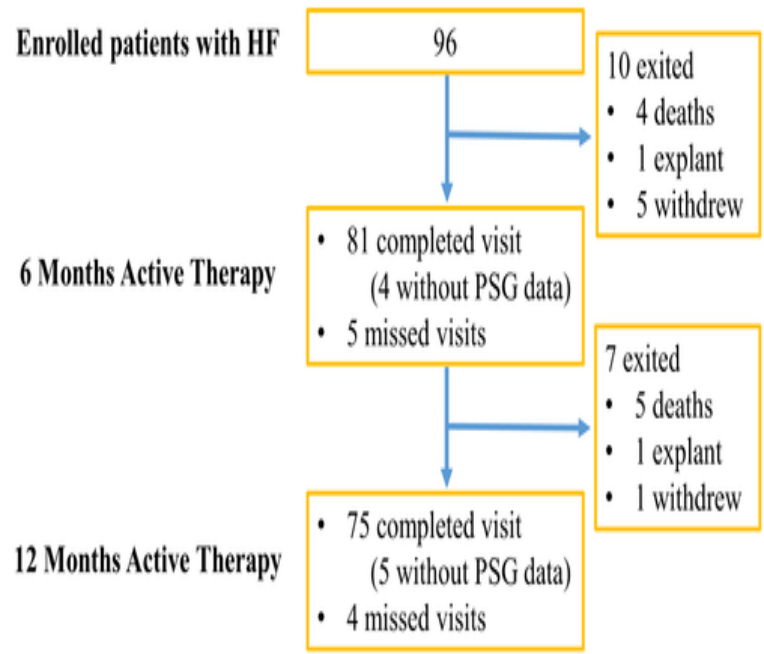
Při podávání CO₂ v průběhu inspira dochází k redukci množství CSA a AHI.

Teofylin?(snížení SDB, proarytmogenní), acetazolamid – snížení AHI (diuretikum, navozuje metab. acidózu, která stimuluje dýchání)

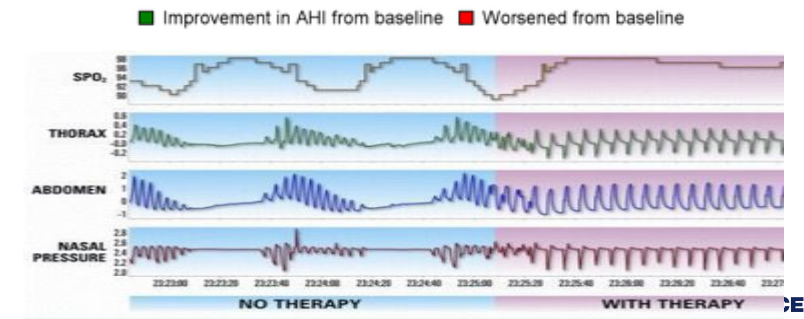
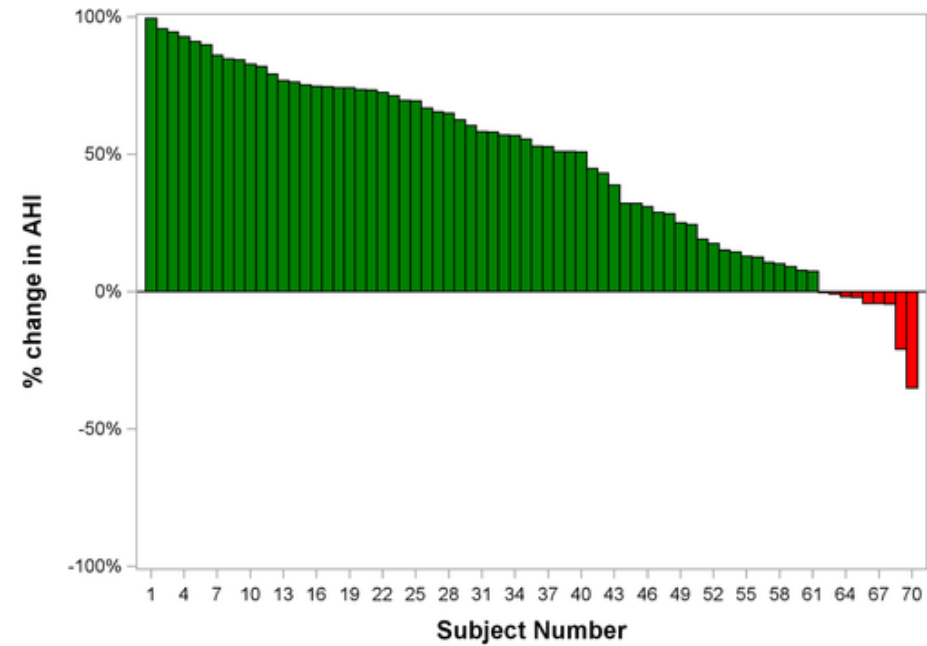
Phrenic nerve stimulation (PNS) - alternativa



- A) Levá perikardiophrenická žíla
- B) Věna azygos

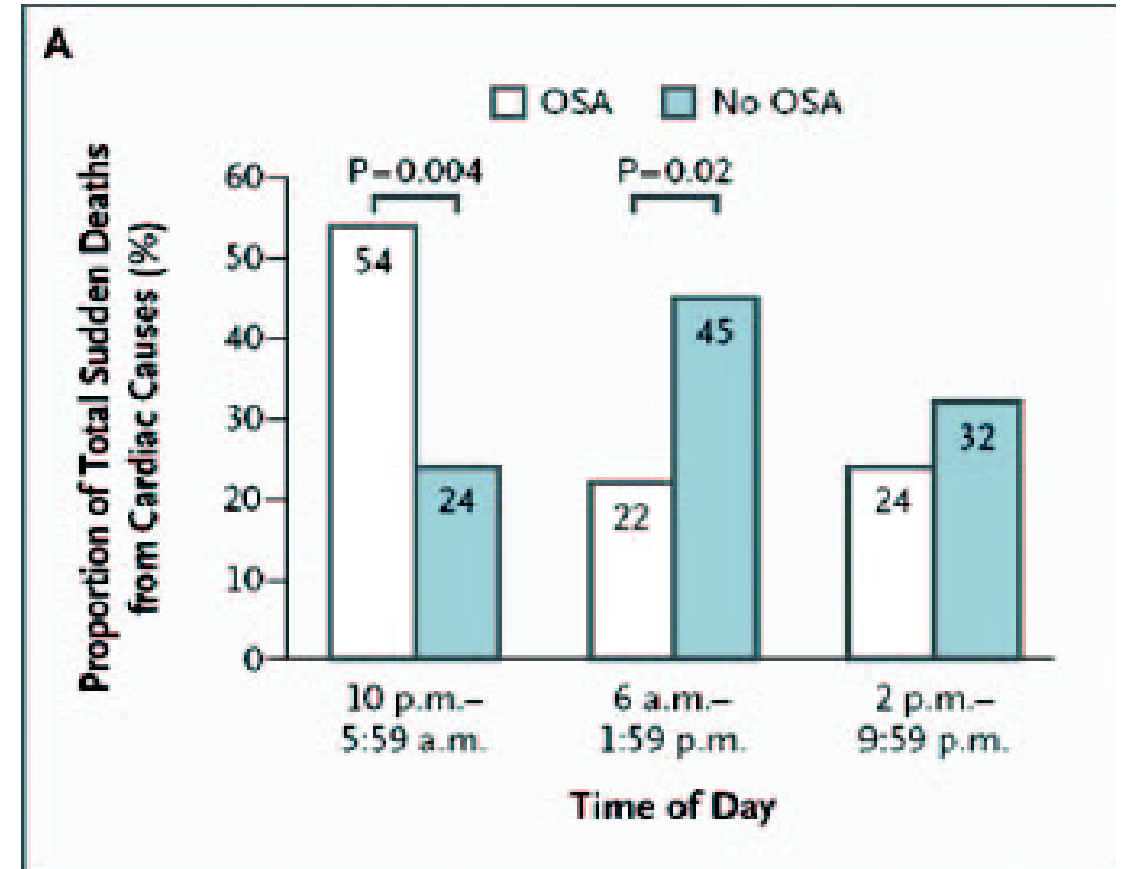
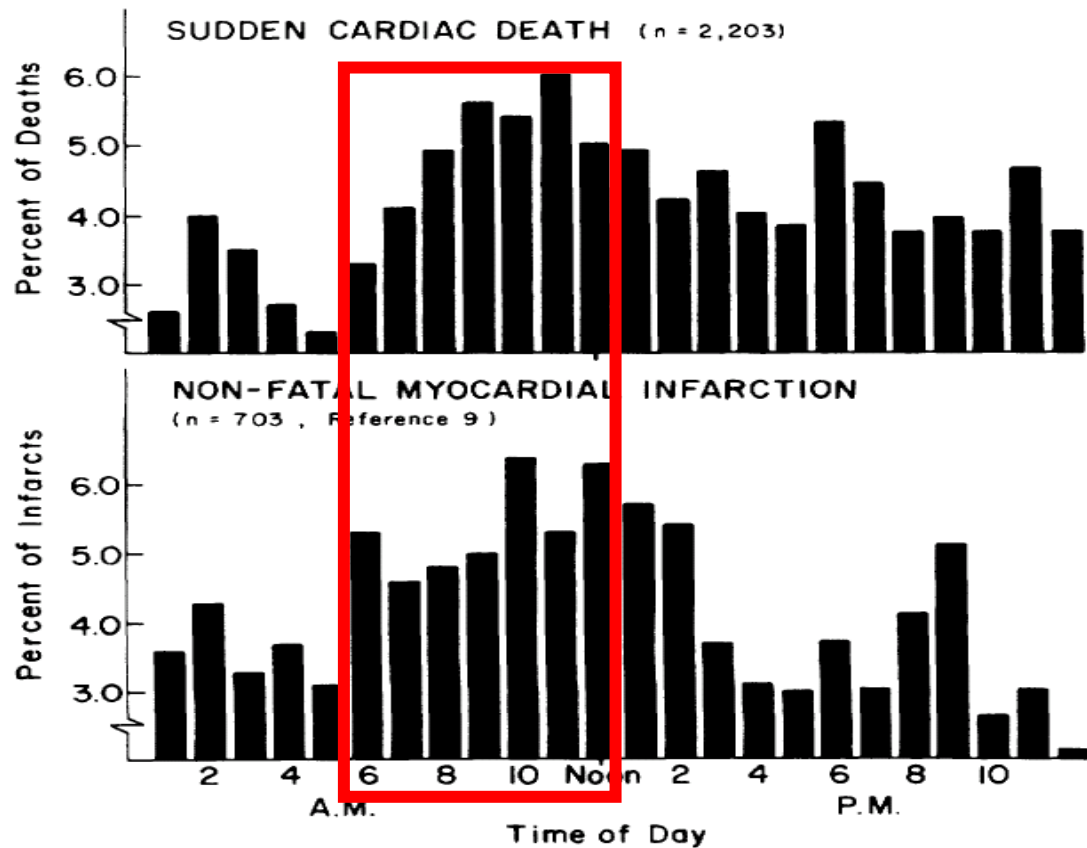


**6mo HF hospit. 4.7% vs 17.0%
p=0.065.**

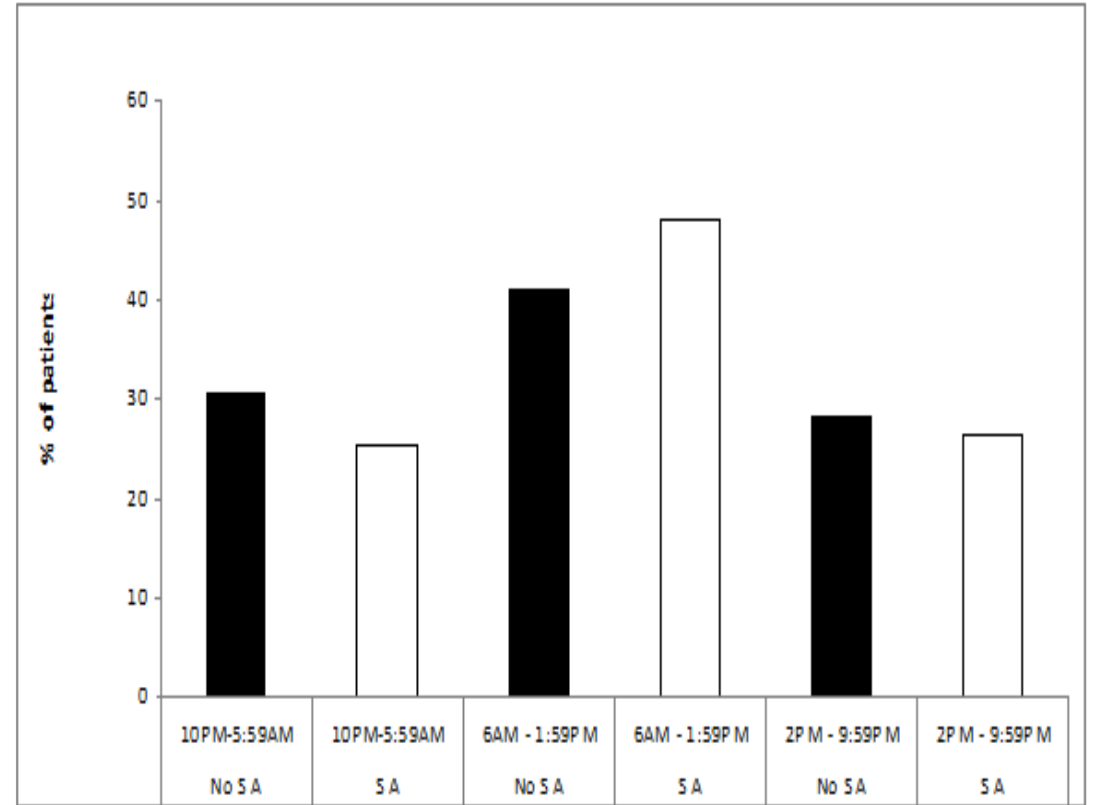
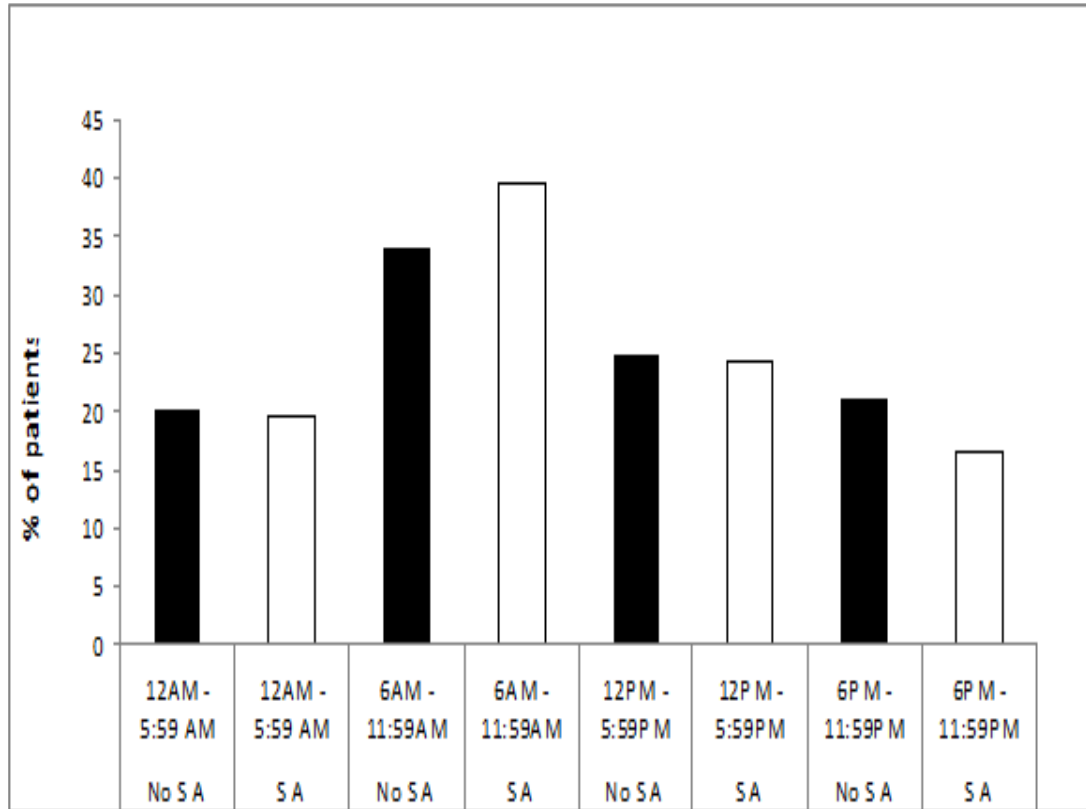


MED

OSA a náhlá srdeční smrt



Diurnální variabilita vzniku AIM



n=607

SDB a KVO

Vysoká prevalence SDB u nemocných s KVO

Poddiagnostikovanost SDB u nemocných s KVO

SDB – nezávislý rizikový faktor vzniku KVO

Vliv na morbiditu a mortalitu u nemocných s KVO

SDB lze ovlivnit léčbou

Chybí algoritmy diagnostiky a léčby (Guidelines) u nemocných s KVO

Děkuji za pozornost

