

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
Departamentul XIII

ARDELEAN V. CARMEN LOREDANA



TEZĂ DE DOCTORAT

SINDROMUL DE APNEE IN SOMN-FACTOR DE PREDICTIE
AL PROGNOSTICULUI LA PACIENTII CU INSUFICIENTA
CARDIACA CLASA NYHA II SI III

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. SORIN PESCARIU

Timișoara
2019

INTRODUCERE

În ultimii ani, sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) prezintă o prevalență din ce în ce mai crescută, ajungând până la 10% la subiecții sănătoși, datorită frecvenței mai mari a obezității și a îmbătrânirii populației, având un impact din ce în ce mai important asupra sistemului de sănătate. Prevalența SASO, raportată în studii anterioare, a fost cuprinsă între 50% și 80% la subiecții cu afecțiuni cardiovasculare, și la jumătate dintre subiecții cu insuficiență cardiacă, fiind asociată cu mortalitate crescută și prognostic mai rezervat.

SASO este cunoscut la nivel mondial ca un factor major pentru apariția comorbidităților cardiometabolice datorate hipoxiei intermitente care conduce la stres oxidativ, disfuncție endotelială, creșterea activității simpaticice și inflamație sistemică. Mai mult, activarea sistemului nervos simpatic duce la activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteronă, ceea ce crește retenția hidro-salină și astfel, nivelul tensiunii arteriale. Cu toate acestea, retenția hidro-salină datorată insuficienței cardiace poate juca și un rol important în patogeneza OSAS. Aceste date sugerează că relația dintre IC și SASO nu este pe deplin înțeleasă.

Studii mari au demonstrat că prevalența SASO este mai mare la pacienții cu boală coronariană (CAD), IC, hipertensiune arterială rezistentă asociată cu risc de accident vascular cerebral și aritmii necontrolate.

Pacienții cu SASO prezintă o varietate de simptome care se corelează cu măsurătorile antropometrice, obiceiul fumatului, sedentarismul și asocierea de comorbidități. În ultimii ani, au apărut noi perspective cu privire la prezentările clinice ale OSAS, cu descrierea diferitelor fenotipuri și grupuri.

Diferite anomalii cardiace structurale sau funcționale pot conduce la apariția simptomelor și semnelor tipice de IC, așa cum sunt definite de Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC), creșterea morbidității și mortalității, creșterea riscului de spitalizare și costuri mai mari pentru sistemul de sănătate. IC este mai frecventă la pacienții vârstnici, în special la cei peste 60 de ani.

Măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este utilizată pentru a defini IC. În consecință, IC este clasificată ca IC cu FEVS păstrată, $\geq 50\%$ (IC-FEP) și IC cu FEVS redusă, $< 40\%$ (IC-FER).

Recent, ultimele recomandări privind diagnosticul și managementul insuficienței cardiace publicate de Societatea Europeană de Cardiologie au propus o nouă clasă de pacienți cu IC cu FEVS = 40% -49% numită IC cu FEVS intermediară (IC-FEI), pentru a îmbunătăți diferențierea pacienților cu IC din punct de vedere al etiologiei, mecanismelor de

apariție și răspunsul la strategiile de tratament aplicate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Acest studiu a fost realizat după obținerea consimțământului scris de la toți participanții și aprobarea Comisiei de Etică și de Cercetare Umană a Universității de Medicină și Farmacie „Dr. Victor Babeș”, Timișoara (nr. 22/2014). Au fost înrolați 143 de pacienți în perioada 12 martie 2014 - 19 noiembrie 2018, după ce au fost evaluați pentru SASO și IC în Laboratorul de Somnologie al Spitalului „Victor Babeș” din Timișoara și respectiv Departamentul de Cardiologie al Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara și al Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara.

Obiectivele majore ale acestei lucrări au fost

- de a investiga proactiv pacienții conform criteriilor de includere/excludere, în vederea depistării și analizării asocierii dintre sindromul de apnee în somn și insuficiența cardiacă.
- de a demonstra că sindromul de apnee în somn forma obstructivă este un puternic factor de predicție al prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa NYHA II și III
- Scăderea numărului de spitalizări la pacienții cu insuficiență cardiacă, creșterea calității vieții și implicit costuri economice reduse.

Stabilirea eligibilității pentru înrolarea în studiu s-a bazat pe următoarele *criterii de includere*: pacienți cu vârsta peste 40 de ani, abilitatea pacienților de a completa chestionare de somn, pacienți cu diagnostic de insuficiență cardiacă și SASO care au efectuat poligrafie cardio-respiratorie, ecocardiografie și evaluare a testelor de sânge. *Criteriile de excludere* au fost: lipsa datelor demografice sau antropometrice, imposibilitatea colectării de date clinice prin intermediul chestionarelor de somn, imposibilitatea efectuării poligrafiei cardio-respiratorie, pacienții fara SASO sau cu apnee în somn predominant de tip central (SASC), cancere ale căilor respiratorii, sarcina.

Dupa aplicarea criteriilor de includere si excludere, în studiu au fost înrolați 143 de pacienți în perioada 12 martie 2014 - 19 noiembrie 2018. Pentru fiecare participant care a consimțit participarea în acest studiu, au fost colectate următoarele date:

- datele socio-demografice și antropometrice (vârsta, sexul, indicele de masă corporală (IMC), circumferința gâtului (CG), circumferința abdominală (CA) și statusul fumatului);

- anamneza cu istoricul bolii pentru a evidenția simptomele diurne sugestive pentru prezența SASO (somnolența diurnă excesivă, astenie și fatigabilitate inexplicabile, simptome nocturne ca sforăit intens cu pauze respiratorii, nicturie, somn agitat cu treziri, cefalee matinală);
- date referitoare la istoricul medical, cu atenție sporită acordată istoricului cardiovascular;
- rezultatele testelor de sânge de rutină;
- evaluarea somnolenței diurne cu ajutorul scalei de somnolență Epworth cu 8 întrebări, 4 variante de răspuns, scor cuprins între 0-24, sugestiv pentru SAS peste 10;
- Poligrafia cardio-respiratorie pentru evaluarea apneei în somn, a fost efectuată cu ajutorul dispozitivelor STARTDUST RESPIRONICS și PORTI;
- Ecocardiografia pentru evaluarea insuficienței cardiace, a fost realizată după aceleași standarde și echipamente de diagnostic asemănătoare;
- Date legate de tratamentul insuficienței cardiace.

Toate datele au fost analizate cu Stata 15.1 (Statacorp, TX, SUA). Diferențele între caracteristicilor subiecților au fost evaluate după ce au fost împărțiți inițial în trei grupuri, în funcție de FE, IC cu FE redusă, <40% (IC-FER), IC cu FE intermediară, între 40% –49% (IC-FEI) și IC cu FE păstrată, ≥ 50% (IC-FEP). Ulterior, pentru a analiză statistică mai detaliată pacienții au fost stratificați în două grupuri în funcție de fracția de ejeție (FE), IC cu fracția de ejeție păstrată, ≥50% (IC-FEP), IC cu fracție de ejeție redusă, <50% (IC-FER) și apoi fiecare grup a fost stratificat în funcție de IAH în două subgrupuri, IAH<30% (SASO ușor-moderat), IAH ≥30% (SASO sever). Datele au fost prezentate ca proporții, medii și intervalul interquartilelor (IQR) pentru variabile cu o distribuție înclinată. Am utilizat testul chi-pătrat (două grade de libertate) pentru compararea datelor categorice între grupurile de pacienți. Datele continue au fost testate pentru normalitate folosind testul Kolmogorov - Smirnov. Datele cu distribuție non-normală au fost comparate folosind testul Kruskal-Wallis. Valoarea p a fost stabilită la pragul de semnificație statistică <0,005.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În populația noastră, 23,07% dintre pacienți au prezentat IC-FEI, mai mult decât în rapoartele din studiile recente, unde procentul din categoria IC-FEI este cuprins între 13% și

17%. Bărbații au un risc mai mare de a avea SASO la pacienții cu IC. Mai mult, bărbații au o incidență mai mare a IC la pacienții cu SASO. În studiul nostru, dintre pacienții loturilor inițiale, cei cu IC-FEI au fost mai în vârstă, fără diferențe semnificative în ceea ce privește sexul sau circumferințele gâtului și abdominale.

În grupul nostru, pacienții cu SASO sever, indiferent de FE, au fost mai obezi, cu circumferințele gâtului și abdominale mai mari. IMC crescut, circumferința abdominală și circumferința gâtului sunt indicatori puternici ai excesului de greutate și obezității și asocierea directă între SASO și excesul de greutate a fost deja confirmat în numeroase studii și, într-adevăr, concluziile noastre sunt în acord cu aceste date din literatură.

Este cunoscut faptul că obezitatea este un factor de risc important pentru insuficiența cardiacă, iar această asociere conduce la multiple complicații. În plus, obezitatea pare să fie mai prevalentă la pacienții cu IC cu fracție de ejeție păstrată; acest lucru poate apărea din cauza imaginilor ecocardiografice slabe și a erorilor apărute la măsurarea FEVS. În studiul nostru, am inclus doar pacienți cu SASO, iar pacienții cu IC-FEI au fost în stadiul 2 al obezității, cu valori ale IMC mai mari, dar diferențele nu au fost semnificative statistic. Apneea centrală de somn este observată în special la pacienții cu IC-FER, iar IC decompensată a fost recunoscută ca factor de risc pentru SASO.

Nu am constatat diferențe între grupurile inițiale de pacienți în ceea ce privește TA sistolică și diastolică măsurată la vizită, IAH, tipul de apnee, indicele de desaturare, cea mai joasă desaturare, cea mai lungă desaturare <88% și chestionarele pentru somn. Diferențe semnificative au fost observate la pacienții cu IC-FEI în ceea ce privește cea mai mare BP sistolică raportată de pacienți ($p = 0.016$).

SASO sever a fost asociat cu valori semnificativ ridicate ale scorului de somnolență Epworth doar la pacienții cu IC-FEP. Unele studii au demonstrat că pacienții cu insuficiență cardiacă și SASO sunt mai puțin simptomatici, indiferent de IAH, iar Epworth Sleepiness Scale nu se corelează cu IAH. Chestionarele nu prezic cu exactitate SASO la pacienții cu boală cardio-vasculară [155]. Studiile au arătat că scala de somnolență Epworth și scorul SAS pot fi benefice în predicția SASO.

În grupul nostru, toți pacienții au SASO sever, indiferent de EF. Unele studii arată că pacienții cu SASO sever și netratat, au un risc mai mare de apariție a evenimentelor cardiovasculare fatale.

Pacienții noștri cu IC-FEI au avut valori ale glicemiei și creatininei serice mai mari și rata filtrare glomerulară mai scăzută. În grupul nostru, la pacienții cu SASO ușor-moderat, cei cu FE redusă au prezentat o frecvență mai mare a diabetului zaharat. Nielson a demonstrat

Într-un studiu că pacienții cu un nivel ridicat de glucoză din sânge, dar fără diabet zaharat confirmat, au un risc crescut de a dezvolta IC. Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru a preveni apariția IC.

Analiza statistică ulterioară a evidențiat că aceste modificări ale funcției renale sunt mai frecvente la pacienții cu IC-FER și SAS sever. Într-adevăr, se știe că disfuncția renală - definită prin rata scăzută de filtrare glomerulară și / sau raportul urinar ridicat de albumină-creatinină - este una dintre cele mai frecvente comorbidități la pacienții cu IC și această asocieră devine mai puternică odată cu vârsta și severitatea IC. Multe studii au demonstrat că funcția renală chiar și ușor alterată, cu un nivel ridicat tranzitoriu al creatininei serice, reprezintă un predictor important pentru agravarea insuficienței cardiace. Fiziopatologia rămâne neclară, dar congestia venoasă și presiunea intrabdominală servesc drept provocări pentru dezvoltarea de noi abordări terapeutice. Severitatea SASO a fost corelată cu creșterea creatininei serice, în timp ce stadiul 3 al bolii renale cronice este considerat un predictor semnificativ al SASC, așa cum a fost demonstrat de Fleischmann și colab.

În acest studiu, profilul lipidelor este omogen, fapt diferit de rezultatele unei cohorte care cuprinde toate gradele de severitate ale bolii, în care severitatea SASO a fost corelată independent cu nivelul de colesterol și trigliceride, probabil pentru că toți pacienții noștri au SASO sever.

Adesea, pacienții cu IC-FEP prezintă doar o creștere a grosimii peretelui VS sau dimensiunii AS, ceea ce face diagnosticul și mai dificil. În studiul nostru, diametrul AS a fost mai mare la pacienții cu IC-FEI ($p = 0,0002$), indiferent de severitatea SASO, similar cu alte publicații. Mai mult, rolul atriului stâng în modularea funcției VS este binecunoscut și există cantități considerabile de date care demonstrează că dimensiunea LA este direct proporțională cu riscul crescut de evenimente cardiovasculare; acest parametru nu este utilizat suficient în practica clinică pentru a determina progresia IC.

Pacienții cu IC-FEI au avut o frecvență mai mare a insuficienței tricuspidiene și aortice. La pacienții cu SASO ușor-moderat, cei cu FE redusă au prezentat o frecvență mai mare a regurgitării tricuspidiene. Wang et al. a demonstrat într-o meta-analiză recentă că pacienții cu regurgitare tricuspidiană moderată până la severă (TR) au un risc mai mare de spitalizare pentru agravarea IC și creștere a mortalității de cauza cardiacă. Pacienții cu TR, indiferent de gravitate, prezintă un risc mai mare de mortalitate de toate cauzele, comparativ cu pacienții fără boală valvulară tricuspidiană.

La pacienții cu IC-FEP, cei cu SASO ușor-moderat au prezentat o frecvență mai mare a regurgitării aortice. Pacienții asimptomatici cu IC-FEP, dar cu regurgitare aortică severă (AR), prezintă un risc mai mare de evenimente cardiace fatale.

Comorbiditățile sunt foarte importante în IC. Astfel, managementul comorbidităților joacă un rol principal în tratamentul și progresia insuficienței cardiace.

BPOC este semnificativ mai frecvent în IC-FER la populația noastră. BPOC și SASO au mecanisme fiziopatologice comune, cum ar fi activarea sistemului nervos simpatic și inflamația, care pot duce la creșterea riscului cardiovascular. Mai mult, pacienții cu asocierea acestor boli, așa-numit „overlap sindrom”, sunt expuși unui risc și mai mare. Unii pacienți cu stadii avansate de BPOC au IC dreaptă cu edem periferic și au o probabilitate crescută de SASO din cauza deplasării lichidului rostral de la picioare în timpul nopții.

La pacienții cu SASO ușor până la moderat, frecvența BPOC a fost semnificativ crescută pentru cazurile cu IC-FER. Aceste rezultate sunt în contrast cu datele clinice disponibile care arată o prevalență ușor mai mare pentru BPOC în cazul pacienților cu IC-FEP. Această constatare necesită studii suplimentare pentru a clarifica dacă disfuncția cardiacă și pulmonară concomitentă poate avea o importanță deosebită pentru pacienții cu IC-FER.

Boala renală cronică este semnificativ mai frecventă în grupul de pacienți cu IC-FEI. Rapoartele din studiul de cohorte ESADA (Sleep apnea network/European sleep apnea database) identifică faptul că la pacienții cu SASO, scăderea RFG a fost prezisă prin caracteristicile de bază precum vârsta înaintată, sexul feminin, pacienții obezi și hipoxemia nocturnă severă și prin comorbidități precum insuficiență cardiacă și hipertensiunea arterială.

În grupul nostru, pacienții cu IC=FER au avut o frecvență mai mare a infarctului miocardic și a bolii coronariene, indiferent de severitatea SASO. Mai multe studii au raportat că pacienții cu IC-FEI au un risc crescut de boală coronariană comparativ cu pacienții cu IC-FER, dar mortalitatea de toate cauzele a fost similară cu IC-FEP [26,27]. Prognosticul de IC, indiferent de FE, a fost corelat cu factori de risc comuni, cum ar fi vârsta, boala de bază și comorbiditățile.

La nivelul întregului lot, s-a observat o corelație (OR) semnificativă între IAH și fibrilația atrială ($p=0,029$) și între IAH și insuficiența aortică ($p=0,052$) iar la nivelul lotului de pacienți cu IC-FEI, o corelație semnificativă între IAH și BPOC ($p=0,009$).

Chioncel și colab. au descoperit că rata mortalității pe termen lung în IC-FEI a fost între acei pacienți cu IC-FEP și IC-FER, în timp ce Pascual-Figa și colab. au arătat că pacienții cu IC-FEI se potrivesc unui profil clinic similar cu IC-FER, cu un risc crescut de mortalitate cardiovasculară, mai degrabă decât cu IC-FEP.

Cu toate acestea, există date contradictorii din alte studii recente care au arătat că pacienții cu IC-FEI au un prognostic similar cu pacienții cu IC-FEP.

Chan și colegii au găsit prezența TRS semnificative la 11 din 20 de pacienți studiați și au folosit timpul de decelerație prelungit pentru a arăta că cei cu TRS au avut o disfuncție diastolică mai gravă. Într-un alt studiu care a inclus 244 de pacienți cu IC-FEP, Bitter și colaboratorii au observat prezența tulburărilor respiratorii în timpul somnului la 69% dintre pacienți (40% aveau SASO și 29% SASC). Proporția pacienților cu TRS, în special SASC, a crescut la fel ca și disfuncția diastolică, ceea ce sugerează că SASC acționează ca un marker al severității IC-FEP, la fel ca în IC-FER. Pacienții varstnici, clasa funcțională NYHA mai severă, obezitatea și valori mai ridicate de N-terminal pro-BNP au fost asociate cu ambele tipuri de TRS. Diabetul zaharat și IMC mai mare au fost predictorii ai SASO.

Într-un alt studiu care a inclus o populație similară cu cea a lui Bitter, prevalența SASO a fost de 64%. IMC mai mare a fost asociat semnificativ cu SASO. Cu toate acestea, în aceste studii, TRS a fost evaluat prin utilizarea poligrafiei cardiorespiratorii nocturne nesupravegheate; doar pacienții studiați de Chan și colegii lor au efectuat o polisomnografie asistată nocturnă.

La pacienții cu IC-FER, frecvența utilizării IECA a fost mai mare la pacienții cu SASO ușor-moderat ($p=0,028$) iar frecvența utilizării inhibitorilor receptorilor de angiotensină a fost mai mare la pacienții cu SASO sever ($p=0,034$).

La pacienții cu SASO ușor moderat, frecvența utilizării diureticelor ($p=0,031$) și a digoxinului ($p=0,028$) a fost mai mare la pacienții cu IC-FER.

La pacienții cu SASO sever, frecvența utilizării inhibitorilor receptorilor de angiotensină ($p=0,034$) și a digoxinului ($p=0,020$) a fost mai mare la pacienții cu IC-FER și frecvența utilizării IECA a fost mai mare la pacienții cu IC-FEP ($p=0,031$). Aceste date sunt în discordanță cu observația că IECA, inhibitorii receptorilor de angiotensină și blocantele beta specifice s-au dovedit a fi benefice la pacienții cu FE redusă, dar nu la cei cu FE păstrată.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Contribuția personală constă în principal în faptul că acest studiu prospectiv aduce informații noi privitoare la factorii de predicție ai prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă și în special la noua clasă de pacienți cu fracție de eiecție intermediară.

Pacienții cu SASO și IC cu EF intermediară pot reprezenta un grup nou de pacienți cu risc crescut de a dezvolta boală renală cronică, diabet zaharat și insuficiență tricuspidă și aortică. BPOC-ul, infarctul miocardic, tulburările de cinetică parietală cardiacă și CAD sunt cele mai răspândite comorbidități la pacienții cu IC-FER, dar prevalența acestora

este mai aproape de cea a IC-FEI decât IC-FEP. Sunt necesare mai multe studii, pe grupuri mai mari de pacienți, pentru a determina modul în care SASO este implicat în progresia IC, de la fracția de ejeție păstrată la insuficiență cardiacă mai severă.

Sindromul de apnee în somn reprezintă un factor de risc cardiovascular semnificativ, atât prin prevalența din ce în ce mai ridicată în rândul populației generale cât și prin mecanismele patogenice complexe care duc la asocierea sa cu o serie de afecțiuni precum HTA, cardiomiopatia, fibrilația atrială, boala coronariană, insuficiența cardiacă, hipertensiunea pulmonară, cordul pulmonar.

Sumarizând, putem trage concluzia că insuficiența cardiacă este o problemă majoră de sănătate publică în ciuda progreselor realizate în domeniul terapeutic, fiind asociată cu morbiditate și mortalitate crescute, spitalizări multiple și implicit costuri economice foarte crescute. De aceea, devine din ce în ce mai importantă depistarea și tratarea factorilor sau a comorbidităților care contribuie la progresia insuficienței cardiace. Astfel prin demonstrarea faptului că sindromul de apnee în somn, alături de alți factori deja cunoscuți, este un factor de predicție al prognosticului în IC și prin faptul că pacienții cu insuficiență cardiacă și tulburări respiratorii în timpul somnului sunt în general mai puțin simptomatici, se impune modificarea protocolului de evaluare a acestor pacienți astfel încât să includă ca test de rutină poligrafia cardio-respiratorie. Consecința este că orice efect benefic al diagnosticării și tratării SAS asupra efectelor cardiovasculare ar putea avea un impact și mai mare medical și de sănătate publică.