

REVIEW

Tulburările de ritm cardiac asociate cu apneea obstructivă de somn

 Mariana Floria¹, C. Rezuș², Mirela Paraschiva Ciutea², Mihaela Claudia Tudor³, V. Ambăruș²

Articol primit în data de 16 august 2011. Articol acceptat în data de 13 februarie 2012.

Rezumat: Apneea obstructivă de somn este forma extremă a tulburărilor respiratorii legate de somn. Se caracterizează prin obstrucția intermitentă, parțială sau completă, a căilor respiratorii superioare, cu oprirea respirației în timpul somnului și consecințe cardiovasculare, pulmonare, neurologice și metabolice. Apneea obstructivă de somn crește morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară fiind recunoscută drept un factor de risc. Tulburările de ritm cardiac sunt comune la pacienții cu apnee obstructivă de somn iar prevalența reală și relevanța lor clinică nu sunt încă pe deplin cunoscute. Articolul prezintă principalele aritmii asociate cu apneea obstructivă de somn în conformitate cu datele din literatură. În prezent se fac eforturi pentru a identifica pacienții care răspund cel mai bine la opțiunile terapeutice actuale și de găsire a unor noi alternative de tratament.

Cuvinte cheie: apneea de somn, aritmii cardiace

Abstract: Obstructive sleep apnea is the most extreme variant of sleep disordered breathing. This is characterized by intermittent of partial or complete obstruction of the upper airway leading to cessation of breathing while asleep and also to cardiovascular, pulmonary, neurological and metabolic consequences. There are increasing evidences that obstructive sleep apnea increases cardiovascular morbidity and mortality; being recognized as individual cardiovascular risk factor. Cardiac arrhythmias are common problems in patient with obstructive sleep apnea and the true prevalence and clinical relevance of cardiac arrhythmias remains to be determined. This article presents the arrhythmias related to the obstructive sleep apnea conforming to the literature data. Nowadays substantial research efforts are made to identify those patients who will respond most favorably to certain treatment options and to develop alternative treatment methods.

Keywords: sleep apnea, cardiac arrhythmias

INTRODUCERE

Tulburările respiratorii legate de somn includ o serie de afecțiuni caracterizate prin anomalii de frecvență și/sau amplitudine a respirației, precum apneea/hipopneea obstructivă de somn (AOS), sindromul de hipoventilație secundar obezității, apneea centrală de somn, sindromul rezistenței căilor respiratorii superioare și respirația Cheyne-Stokes.^{1,2} AOS, forma extremă de tulburare respiratorie legată de somn, se caracterizează prin episoade intermitente de obstrucție completă sau parțială a căilor respiratorii superioare, care întrerup ventilația normală și etapele fiziologice ale somnului și se asociază tipic cu sforăit și oboseală diurnă.³⁻⁶ Are consecințe cardiovasculare, pulmonare, neurologice și metabolice și se consideră în prezent o afecțiune sistemică strâns legată de obezitate.³⁻⁶ Afectează 2% dintre femei și 4% dintre bărbați (cu vârsta între 30 și 65 de ani), incidența fiind similară cu cea a diabetului zaharat de tip 1.⁷ Factorii de risc pentru această afecțiune sunt

obezitatea, sexul masculin, vârsta crescută și anomaliile de morfologie craniofacială.^{8,9} Se asociază pe lângă obezitate și cu dislipidemia, diabetul zaharat de tip 2, sindromul metabolic și hipertensiunea arterială.^{1,2} Astfel, peste 40% dintre pacienții cu indexul de masă corporală >30 kg/m² suferă de această maladie, găsindu-se cu prevalență la cei cu sindrom metabolic.³

NOȚIUNI DE DIAGNOSTIC A APNEEI OBSTRUCTIVE DE SOMN

Obstrucțiile acute tranzitorii ale faringelui (uneori determinate de modificările morfologice locale) în timpul somnului crează perioade de apnee (scăderea cu >90% a fluxului aerian pentru cel puțin 10 secunde) și hipopnee (scăderea cu 50% până la 90% a fluxului aerian pentru cel puțin 10 secunde, cu o desaturare a hemoglobinei mai mare de 3% sau trezirile repetate din somn).¹ Hipoxemia și hipercapneea secundară tulburărilor de ventilație activează chemoreceptorii și

¹ Clinica II Medicală, Spitalul Universitar de Urgențe „Sfântul Spiridon” Iași

² Clinica III Medicală, Spitalul Universitar de Urgențe „Sfântul Spiridon” Iași; Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

³ Institutul Clinic Fundeni, Secția Anestezie și Terapie Intensivă

▼ **Contact address:**

Dr. Mariana Floria - Clinica II Medicală, Spitalul Universitar de Urgențe „Sfântul Spiridon” Iași. Bd. Independenței nr.1, Iași.
e-mail: floria_mariana@yahoo.com

induc hiperventilație și trezire bruscă (subconștientă, confirmată electroencefalografică).^{1,2} Indicele apnee-hipopnee, reprezintă numărul mediu de episoade de apnee/hipopnee pe ora de somn.^{1,2} Un număr de minim 5 episoade de apnee-hipopnee/oră de somn însoțit de treziri frecvente, hipersomnolență și oboseală diurnă, tulburări de concentrare și memorie pune diagnosticul de AOS.¹ Mijloacele de apreciere a severității AOS sunt: indicele de apnee-hipopnee, gradul de desaturare nocturnă exprimat printr-o medie sau cea mai joasă saturație a oxigenului precum și durata de somn cu o saturație a oxigenului <90%.¹⁻⁴ Există numeroase teste de somnologie disponibile; se fac măsurători nocturne ale respirației și tulburărilor de somn precum oximetria, frecvența cardiacă, numărul de treziri prin monitorizarea mișcărilor corporale, excitației sistemului nervos simpatic sau a activității electrocardiografice.^{1,4,5} Este necesară efectuarea unui minim de teste pentru a avea un diagnostic de certitudine. Acesta este confirmat de pulsoximetria nocturnă și polisomnografie (considerată "gold standard").² Prezența mișcărilor toraco-abdominale arată că apneea este de tip obstructiv și nu central.²

Există diverse scale de somnolență utilizate ca instrument pentru măsurarea somnolenței diurne excesive în cazul persoanelor suspectate a avea AOS dar care însă nu pot diferenția cauza. În clinicile de somnologie se folosesc și pentru evaluarea răspunsului la tratament. Un astfel de instrument este scala Epworth; un scor de minim 9 semnifică somnolență diurnă excesivă.^{1,2} **Tabelul 1** prezintă parametrii incluși în această scală și anume 8 situații în care poate apare somnolența diurnă. Prin acordarea de puncte fiecărei situații se obține scorul respectiv (0 reprezintă nu ațipesc/adorm, 1 = șanse foarte mici să ațipesc/să adorm, 2 = șanse moderate să ațipesc/să adorm, 3 = șanse mari să ațipesc/să adorm). Se vor lua în considerare situațiile de somnolență exce-

sivă și nu doar de oboseală (frecvent întâlnită la femei). În general pacienții care suferă de AOS au simptome care treneză de luni sau ani de zile, mulți dintre ei neconștientizând acest fapt. Chestionare mai specifice de screening precum chestionarul Berlin urmăresc identificarea pacienților cu risc crescut, în practică având o utilitate scăzută prin numărul mare de cazuri fals negative sau fals pozitive. Dimensiunea gâtului este un parametru util de evaluare a obezității tronculare care se corelează semnificativ cu severitatea AOS; astfel cei care au peste 43 cm plus simptome specifice de AOS necesită teste de somnografie.

CONSECINȚELE CARDIOVASCULARE ALE APNEEI OBSTRUCTIVE DE SOMN

AOS are efecte acute și cronice asupra aparatului cardiovascular. Hipoxemia sistemică și hipercapnia, presiunea negativă intratoracică exagerată și trezirile repetate din somn sunt mecanismele fiziopatologice predominante ce duc la efecte acute asupra aparatului cardiovascular. Pe termen lung apar și efecte cronice prin dereglarea sistemului nervos autonom, activarea inflamației și a stresului oxidativ cu efect proaterogen, disfuncție vasculo-endotelială, status procoagulant și anomalii metabolice. A fost propus chiar un nou termen, sindromul Z, care să includă pe lângă AOS, hipertensiunea arterială, obezitatea centrală, activitatea simpatică crescută, insulino-rezistența sau diabetul zaharat de tip 2, dislipidemia proaterogenă, statusul inflamator și cel procoagulant crescut.¹¹ Consecințele cardiovasculare induse de AOS sunt de tip mecanic, autonom, vasculo-endotelial, inflamator și oxidative și aritmogene cardiace.¹¹ Efectele mecanice cardiace sunt consecința modificării presiunii negative intratoracice ce determină creșterea presiunii transmurale a ventriculului stâng și consecutiv a postsarcinii, un consum miocardic crescut de oxigen, scăderea debitului coronarian, tulburări de contractilitate și de relaxare miocardică. Creșterea returului venos și deci a presarcinii ventriculului drept asociată creșterii postsarcinii prin vasoconstricția arterială pulmonară secundară hipoxiei din AOS duc la mișcarea paradoxală a septului interventricular în detrimentul umplerii ventriculului stâng și a debitului cardiac. În evoluție vor apare și progrese remodelarea cardiacă, hipertrofia ventriculară și insuficiență cardiacă. Efectele autonome se datorează stimulării de către hipoxie și retenția de bioxid de carbon a chemoreceptorilor centrali și periferici a sistemului nervos autonom (**Figura 1**). De asemenea, apneea elimină inhibarea reflexă a sistemului nervos autonom indusă de

Tabelul 1. Scala Epworth care include situațiile în care poate apărea somnolența diurnă

Situația
1. Citiți în fotoliu
2. Priviți la televizor
3. Stați pe scaun într-un loc public fără să aveți ocupație (spre exemplu la teatru sau la o întâlnire)
4. Sunteți pasager într-un vehicul timp de 1 oră fără întreruperi
5. Sunteți întins pe pat după amiaza
6. Stați în șezut și discutați cu cineva
7. Stați liniștit după un prânz (fără alcool)
8. Stați în autovehicul în timp ce sunteți nevoiți să opriți în trafic pentru câteva minute
Scor total

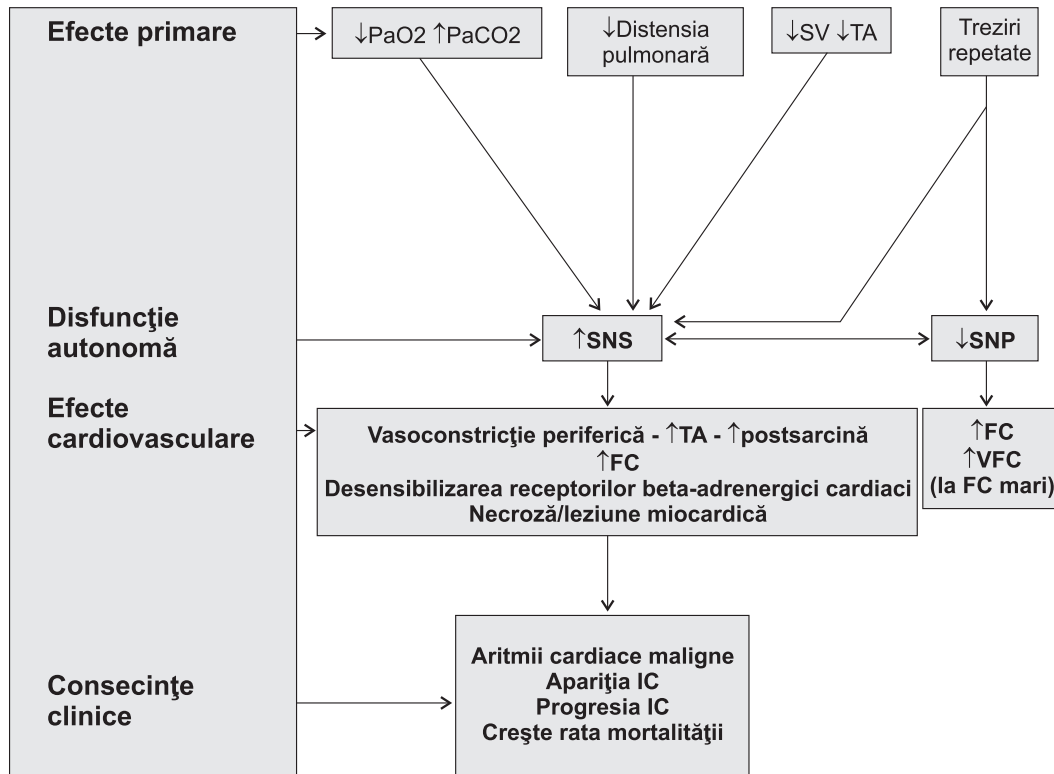


Figura 1. Efectele apneei obstructive de somn asupra componentelor sistemului nervos autonom și efectele clinice determinate (adaptată după [11]). PaO₂ - presiunea arterială a oxigenului, Pa CO₂ - presiunea arterială a bioxidului de carbon, SV - stroke volume sau volumul bătaie, TA - tensiunea arterială, SNS - sistem nervos simpatic, SNP - sistem nervos parasimpatic, FC - frecvența cardiacă, VFC - variabilitatea frecvenței cardiace, IC - insuficiența cardiacă.

receptorii de întindere pulmonari. Scăderea debitului cardiac și consecutiv a tensiunii arteriale stimulează baroreceptorii sino-carotidieni și implicit sistemul nervos autonom. Același efect îl au și trezirile repetate din somn ce duc la diminuarea activității vagale nocturne. Hipoxia intermitentă și reoxigenarea post-apnee determină stres oxidativ, generează specii reactive de oxigen și promovează inflamația. Speciile reactive de oxigen diminuează oxidul nitric și scade vasodilatația mediată endotelial favorizând apariția hipertensiunii arteriale. Totodată duc și la producerea unor mediatori ai inflamației (TNF α , IL-6, IL-8, proteina C reactivă) și a unor molecule de adeziune celulară, E selectina și CD15, consecința fiind lezarea endotelială și promovarea aterogenezei (inclusiv coronariană). Efectele aritmogene sunt induse de hipoxia intermitentă prin imbalanța simpato-parasimpatică. Prezența și complexitatea tahi și bradiaritmilor pot influența morbiditatea, mortalitatea și calitatea vieții la pacienții cu AOS.^{12,13} Sunt în curs de cercetare mecanisme precum stresul oxidativ, inflamația și țesutul adipos care ar putea explica corelația dintre AOS și afecțiunile cardiovasculare. Un indice apnee-hipopnee de minim 30, ce traduce o formă severă de AOS, se asociază cu un risc crescut de deces

inclusiv prin boală coronariană.¹³ Există deja o serie de markeri subclinici susceptibili de a identifica pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare, precum hipertensiunea arterială mascată (diagnosticată prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale), disfuncția endotelială (identificată prin măsurarea tonusului arterial periferic), hipertrofia carotidiană (creșterea grosimii intimă-medie), rigiditatea arterială (creșterea vitezei unde de puls) și disfuncția diastolică (evaluată ecocardiografic). Deși mecanismul exact al aritmiilor cardiace asociate AOS nu este cunoscut, acesta ar putea fi același cu cel care o leagă de diferite afecțiuni cardiace. AOS determină colaps faringeal repetat în timpul somnului, desaturarea hemoglobinei, eforturi inspiratorii persistente împotriva unor căi respiratorii închise ce duc la trezire. Aceste modificări induc o serie de răspunsuri autonome, hemodinamice, umorale și neuroendocrine care produc alterări acute și cronice ale funcțiilor cardiace.^{14,15} Cele mai frecvente tipuri de aritmii întâlnite în timpul somnului sunt tahicardia ventriculară (TV) nesuținută, oprirea cardiacă, blocul atrio-ventricular de gradul II și extrasistolele ventriculare.^{14,16-18} Tulburări de ritm precum tahicardia supraventriculară, FA sau flutterul atrial și în mod par-

ticular aritmiile ventriculare de tip TV susținută sau nu, apar în special la pacienții cu afecțiuni structurale cardiace.¹⁹ În ciuda faptului că hipoxemia, trezirile repetate și dereglarea sistemului nervos autonom pot cauza focare ectopice, încă nu se știe exact dacă AOS este un factor etiologic primar al aritmiilor cardiace datorită comorbidităților cardiovasculare prezente frecvent la acești pacienți. Nu se cunoaște semnificația prognostică a acestor aritmii și nici dacă tratamentul acestora sau a AOS are un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității cardiace.

ARITMIILE CARDIACE ASOCIATE CU APNEEA OBSTRUCTIVĂ DE SOMN

Prezența unei legături între AOS și aritmiile cardiace a fost afirmată pentru prima dată în urmă cu 30 de ani, când s-a constatat asocierea somnului cu aritmie sinusală marcată (93%), bradicardie sinusală extremă (40%), asistolie (33%), bloc atrioventricular (13%), aritmii ventriculare (66%) și TV (13%) iar a trezirii doar cu extrasistole ventriculare (40%).²⁰ Numărul mediu al episoadelor de apnee, vârsta, greutatea și gradul de desaturare a hemoglobinei nu a diferit semnificativ la pacienții cu aritmii față de cei cu tulburări de conducere. 20 Sunt puține studii care au evaluat riguros legătura AOS cu aritmiile cardiace iar rezultatele acestora sunt contradictorii.^{17,21} Prevalența și tipul aritmiilor cardiace în studiile de AOS sunt redată în **Tabelul 2**.^{12,18,21-28}

Acestea sunt mai frecvente la pacienții cu hipoxemie severă nocturnă în timpul fazei de mișcări rapide oculare.¹⁷ Extrasistolele ventriculare, TV nesusținută și FA au o prevalență crescută la pacienții cu AOS față de cei fără această maladie; procentul lor este mai mare odată cu numărul episoadelor de apnee și severitatea hipoxemiei.¹³ După unii autori nu există nicio diferență semnificativă statistic între prevalența aritmiilor la pacienții cu sau fără AOS iar prezența sau absența aritmiilor nu este legată de severitatea AOS.¹⁸ Totuși, se pare că bradiaritmii apar exclusiv în timpul apneei sau hipopneei și nu în hiperventilație, existând o asociere clară între bradiaritmii și severitatea apneei.²¹

Cea mai frecventă tulburare de ritm este aritmia sinusală sau variația ciclică a frecvenței cardiace (alternarea bradicardiei în perioada de apnee cu tahicardia de după reluarea respirației) fiind propusă ca predictor de diagnostic pozitiv al AOS (având o sensibilitate crescută dar o specificitate redusă).²⁹ Somnul se asociază frecvent la persoanele sănătoase cu bradiaritmii precum bradicardia sinusală, pauze sinusale sau blocuri atrio-ventriculare de grad I și II tip Mobitz 1. Prezența acestora la cei cu factori de risc pentru AOS (bărbați de vârstă medie, obezitate, sforăit sau somnolență diurnă) indică posibilitatea unei forme de AOS cel puțin moderată. Bradiaritmii pot apare la 18% dintre pacienții cu forme severe de AOS, sistemul de conducere cardiac având o funcție normală.^{18,30} Mai mult, se pare că 50%

Tabelul 2. Prevalența și tipul aritmiilor cardiace în studiile de AOS

Studiu	Rezultate / Prevalența	Nr. pac.
Becker et al. ²³	Oprire sinusală și bloc atrioventricular 30%	239
Flemons et al. ²¹	Ectopii ventriculare complexe (inclusiv tahicardie ventriculară) 1,3% Extrasistole ventriculare frecvente (peste 30/oră) 2,6% Bloc atrioventricular de grad 2 1,3% Oprire sinusală 5,2%	263
Gami et al. ²⁴	AOS prezentă la 49% din pacienții cu fibrilație atrială (versus 32% la cei fără)	524
Guilleminault et al. ¹⁸	Aritmii cardiace 193 pacienți (48%) Tahicardie ventriculară susținută 8 pacienți Oprire sinusală 43 pacienți Bloc atrioventricular de grad 2 31 pacienți Extrasistole ventriculare frecvente 75 pacienți	400
Javaheri et al. ²⁵	Fibrilație atrială 32%	81
Moore et al. ²⁶	Fibrilație atrială la 32% dintre pacienții cu indexul apnee-hipopnee ≥ 5 și 18% cu indexul sub 5	121
Mehra et al. ¹³	Fibrilație atrială 4,8% (de 4 ori mai frecventă) Tahicardie ventriculară nesusținută 5,3% (de 3 ori mai frecventă) Ectopii ventriculare complexe 25% (de 2 ori mai frecventă)	566
Porthan et al. ²⁷	AOS este comună în fibrilația atrială idiopatică (32%)	115
Simantirakis et al. ²⁸	Tulburări de ritm la 11 pacienți (47%)	23
Tilkian et al. ²⁰	Aritmie sinusală marcată la 14 pacienți Bradicardie sinusală extremă la 6 pacienți Asistolă la 5 pacienți Bloc atrioventricular la 2 pacienți Aritmii ventriculare și extrasistole ventriculare la 10 pacienți Tahicardie ventriculară la 2 pacienți	15

dintre pacienții cu implant de pacemaker indicat pentru bradicardie simptomatică, bloc atrio-ventricular sau insuficiență cardiacă au AOS nedagnosticată încă.³¹ Implantarea unor device-uri de tip "loop recording" (care permit înregistrarea evenimentelor electrocardiografice pe durata a luni de zile până la maxim 3 ani) la 23 de pacienți cu AOS la care s-au exclus diabetul zaharat și alte afecțiuni cardiace și pulmonare prin test de efort, studiu electrofiziologic, ecocardiografie și probe funcționale pulmonare a dus la concluzia, după 2 luni de înregistrare, că 48% dintre aceștia au avut tulburări de ritm semnificative, majoritatea nocturne.²⁸ Monitorizarea holter de 48 de ore se pare că nu permite detecția bradiaritmilor.²⁰ Frecvența și severitatea bradiaritmilor nocturne asociate AOS se corelează cu indexul de masă corporală, indexul apnee-hipopnee și gradul de desaturare nocturnă iar oxigenoterapia cu presiune continuă pozitivă sau CPAP controlează apariția acestora.²⁸ Se știe de peste 20 de ani că AOS se asociază și cu tahiaritmii, susținute sau nu, atât atriale cât și ventriculare. Pacienții cu istoric de FA au o prevalență crescută a AOS.¹⁸ Această asociere nu depinde de sex, vârstă, indexul de masă corporală, prezența hipertensiunii arteriale sau a insuficienței cardiace.³¹ Pentru un cord susceptibil la FA prezența AOS determină perpetuarea acestei aritmii, cu risc crescut de apariție a insuficienței cardiace și a accidentului vascular cerebral. Nu există studii prospective de analiză a rolului patogenetic a FA în AOS. Acesta are o prevalență semnificativ statistic mai mare la pacienții cu FA decât la cei cu multiple alte afecțiuni cardiace cu risc înalt, existând deci o asociere clară între AOS și FA.²¹ Prevalența FA este de 4 ori mai mare la pacienții cu un index apnee-hipopnee peste 30 comparativ cu cei fără tulburări respiratorii legate de somn, pe loturi similare ca vârstă, sex și comorbidități cardiovasculare.¹³

Un indice apnee-hipopnee de minim 5 la pacienții supuși revascularizării miocardice chirurgicale determină o incidență a FA postoperatorii mult mai mare decât dacă acesta este sub 5.²⁵ Diagnosticarea preoperatorie la acești pacienți a tulburărilor respiratorii legate de somn este un factor predictor independent al FA postoperatorii.²⁶ La pacienții cu insuficiență cardiacă fără comorbidități majore dar cu apnee de somn există o prevalență semnificativ mai mare a FA și a aritmilor ventriculare decât la cei fără apnee de somn.²⁵ De asemenea, analiza datelor înregistrate la pacienții posesori ai unui defibrilator implantabil, a relevat că 75% dintre episoadele de FA persistentă apar între orele 20.00 și 8.00, lucru explicabil în parte prin prezența AOS.³² Un

studiu observational la pacienții cu forme moderate/severe de AOS a dus la constatarea că 3% dintre aceștia asociau FA paroxistică nocturnă; aceasta s-a remis în maxim 6 luni după instituirea terapiei definitive a apneei.²⁴ Pacienții cu insuficiență cardiacă moderată (și cu fracție de ejecție de aprox. 36%) asociază la AOS, FA în 20% din cazuri.²⁵ Se pare că riscul de FA crește de aproximativ 4 ori la pacienții cu AOS. FA apare în 5% dintre formele severe de apnee nocturnă și doar în 1% din cazurile fără această tulburare de somn.³³ Aceste 2 patologii sunt puternic asociate, prevalența ajungând și până la 32%.²⁴ Recurența FA la 1 an după cardioversie electrică este de 83% versus 53% la pacienții fără această tulburare de somn.³³ Saturația minimă de oxigen și durata perioadelor cu o saturație sub 90% prezic independent recurența FA. Recurența FA postcardioversie la pacienții cu AOS este de 82% la un an, în contrast cu 42% și respectiv 53%, la pacienții cu AOS tratați cu CPAP și la cei din grupul de control (care nu a avut un studiu polisomnografic).³⁴ Tratamentul AOS prin CPAP pare să scadă incidența aritmilor.²² FA după pontajul aorto-coronarian²⁶ ca și refacerea conducerii la nivelul venelor pulmonare după izolarea acestora³⁵ poate fi prezisă la pacienții cu AOS. Pentru aceasta din urmă, riscul este de 2.16 și poate fi legat de remodelarea electrică, fibroza și dilatația atrială. Saturația în oxigen este un predictor independent al FA la pacienții cu AOS ceea ce explică utilizarea CPAP în terapia acesteia. Se obține astfel ameliorarea hipoxiei și scăderea tonusului simpatic diurn și nocturn, cu posibilitatea scăderii recurențelor FA de la 82 la 42%.^{22,34} Chiar dacă sunt încă unele controverse, există o incidență a aritmilor cardiace complexe de 2 până la 4 ori mai mare la pacienții cu tulburări severe respiratorii legate de somn decât la cei fără.

Și extrasistolele ventriculare izolate sau sistematizate și TV nesuștinută sunt legate de AOS, fiind mult mai comune în prezența acestui sindrom chiar după ajustările pentru diabet, hipertensiune arterială, profil lipidic sau insuficiența cardiacă.¹³ Prezența unei AOS ned diagnosticate la pacienții purtători ai unui defibrilator poate contribui la o rată crescută de terapii (stimulare antitahicardică sau ATP și/sau soc) corect efectuate la un subgrup dintre aceștia.¹² Pacienții cu AOS netratată și insuficiență cardiacă sunt la risc crescut de moarte subită nocturnă; la o 1/3 dintre aceștia insuficiență cardiacă coexistă cu AOS.³⁶ Moartea subită cardiacă de cauză coronariană survine de regulă la trezire între orele 6 și 10; la pacienții cu AOS aceasta survine în somn (între miezul nopții și ora 6), riscul relativ fiind

de 2.57.³⁶ Așadar AOS poate juca un rol important în apariția morții subite prin ischemie miocardică, aritmii cardiace maligne sau bradiaritmii severe.

MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE ALE ARITMIILOR ASOCIATE CU APNEEA OBSTRUCTIVĂ DE SOMN

Patofiziologia AOS cuprinde câteva mecanisme intermediare ce pot duce la FA, aritmii ventriculare și moarte subită. Aceste mecanisme intermediare în faza acută joacă rol de „trigger” (trăgaci, declanșator) iar cronic duc la modificarea substratului din punct de vedere electric și structural. Chiar dacă sunt încă incomplet cunoscute, mecanismele posibil implicate în aritmii asociate cu AOS sunt: activare simpatică și parasimpatică, inflamație sistemică și dilatare atrială. AOS determină desaturări repetate ale hemoglobinei, creșterea concomitentă a nivelului bioxidului de carbon în sângele arterial cu activare baroreflexă și chemoreflexă și stimularea sistemului nervos autonom simpatic.³⁵ Hipersimpaticotonia generează remodelarea electrică a atriului stâng, facilitarea aritmiilor supraventriculare (în special a FA) prin crearea de blocuri de conducere intraatrială.³⁷ Hipoxemia și trezirile repetate pot duce la automatism crescut și focare ectopice. Eforturile ventilatorii împotriva căilor respiratorii obstructionate determină variații presionale importante la nivelul pereților atriilor, modificări structurale acute, activarea canalelor sensibile la întindere și inițierea FA.^{38,39} Markerii de inflamație sistemică precum proteina C reactivă cresc în AOS, iar acest fapt se asociază cu incidența mai mare a FA.⁴⁰ Bradiaritmiile sunt probabil legate de apneea prelungită cu hipoxemie care duce la activarea reflexă vagală și ulterior simpatică la nivelul vaselor periferice din rinichi, mușchi și splahnice dar nu și din creier.⁴¹ Deși activarea vagală determină bradicardie, la aproximativ 10% dintre pacienții cu AOS bradiaritmiile de tip bloc atrioventricular sau asistolă apar în lipsa unei afectări a sistemului de conducere.¹⁸ Aceasta are loc cel mai probabil în timpul fazei de somn cu mișcări rapide oculare și desaturare de cel puțin 4%.⁴⁰ Respirația forțată împotriva obstrucției căilor aeriene superioare duce la activare vagală și mecanisme de reintrare intraatrială prin creșterea dispersiei repolarizării (cu efect aritmogen).^{33,37} Presiunea intratoracică negativă din tulburările respiratorii legate de somn are un efect de întindere asupra pereților liberi atriali și ventriculari și poate precipita aritmii prin mecanisme mecano-electrice. În timpul apneei, în fazele precoce sunt oscilații semnificative ale tonusului simpatic și parasimpatic; hipoxia și hipercapnia stimulează chemoreceptorii pe-

riferici și centrali, cu activare neurală și umorală simpatică și vasoconstricție periferică și creșterea catecolaminelor. Și tonusul parasimpatic crește în egală măsură în perioadele de apnee. În apariția și menținerea FA sunt implicate ambele componente ale sistemului nervos autonom. Tonusul simpatic crescut poate sensibiliza canalele ionice activate de catecolamine iar cel vagal poate modifica proprietățile de conducere ale cardiomiocitului atrial. Fluctuațiile din activitatea sistemului nervos autonom asociate cu tonus bazal simpatic crescut crează condiții de inițiere și persistență a tahiaritmiilor precum și dificultăți sau chiar eșec în controlul frecvenței cardiace. Lărgirea atriului stâng crește riscul de apariție a FA. Pacienții cu AOS sunt de obicei obezi, hipertensivi și cu un volum sanguin crescut, toate acestea concurând la mărirea atriului stâng. Independent de acestea, AOS determină creșterea volumului atrial. Există și o disfuncție diastolică la pacienții cu această patologie. Gradul acesteia se corelează cu cel al desaturării în AOS.⁵ Și markerii inflamatori precum amiloidul A și proteina C reactivă cresc în AOS, ceea ce contribuie la remodelarea structurală atrială și la creșterea riscului de FA. Se creează așadar un cerc vicios care duce nu doar la apariția ci și la perpetuarea și persistența FA.

METODE TERAPEUTICE ALE APNEEI OBSTRUCTIVE DE SOMN

Strategia terapeutică a AOS include măsuri generale precum modificarea poziției de somn, scădere ponderală, evitarea alcoolului și sedativelor hipnotice precum și corecția chirurgicală a căilor respiratorii superioare atunci când este indicată. Se recomandă identificarea precoce a factorilor de risc cardiovascular asociați AOS, în special căutarea sistematică a valorilor tensionale crescute la pacienții cu forme severe ale acestui sindrom mai ales dacă se asociază cu obezitate. În cazul bradiaritmiilor cu sistem cardiac de conducere normal, dacă nu există aritmii semnificative sau blocuri atrioventriculare în timpul perioadelor de apnee, atunci AOS se poate trata eficient cu CPAP și nu este necesar implantul de pacemaker.^{9,41} Tratamentul AOS duce la controlul aritmiilor asociate cu aceasta. Pacienții cu FA și AOS supuși cardioversiei au o rată de recurență de 2 ori mai mare în primele 12 luni față de cei tratați cu CPAP.³⁴ Terapia prin CPAP la pacienții cu forme moderate și severe de AOS, se pare că este eficientă și asupra tahicardiei sau fibrilației ventriculare, ectopiilor ventriculare sau tahicardiilor supraventriculare debutate recent.²² Extrasistolele ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă care prezintă și AOS sunt reduse

prin terapia cu CPAP cu 58% în perioadele de somn.⁴² Într-un studiu cu o perioadă de urmărire de 10 ani, s-a constatat un risc mult mai mare de evenimente cardiovasculare fatale sau nu, la pacienții cu AOS severă necomplianți la terapia cu CPAP față de sfărăitori, cei complianți la CPAP și bărbații sănătoși.⁴³ Este primul studiu care a atestat pe termen lung efectele nefavorabile ale AOS asupra aparatului cardiovascular și creșterea morbidității și mortalității. Tratamentul cu CPAP este recomandat la pacienții cu AOS cu simptome moderate sau severe; pentru cei cu simptomatologie minoră se indică doar dacă alte metode de tratament mai simple nu au funcționat sau nu sunt adecvate (scăderea în greutate, îmbunătățirea igienei somnului și dispozitive de avansare a mandibulei, deși până în prezent există puține dovezi care sprijină aceste abordări terapeutice). Intervențiile chirurgicale în sfera ORL implică amigdalectomia în cazul unor amigdale foarte mari. Uvulo-palato-faringoplastia nu este susținută de dovezi de ameliorare a sfărăitului sau a AOS și de aceea este mai puțin utilizată. Chirurgia bariatrică se pare că poate fi o metodă importantă de tratament, atunci când este accesibilă.

Cardiostimularea părea a fi o nouă metodă terapeutică la unii pacienți cu AOS, pornind de la constatarea că stimularea rapidă atrială ("overdrive pacing") atenuază severitatea apneei centrale de somn dar și a AOS⁴⁴. Acest lucru nu s-a confirmat însă ulterior. În prezent, sunt în studiu perspectivele acestei noi metode, ale cărei mecanisme încă nu se cunosc. Totuși compararea terapiei prin CPAP cu cea prin stimularea atrială a evidențiat efectul benefic al CPAP asupra severității AOS și absența vreunei eficiențe a stimulării atriale la 24 de ore și la o lună, într-un studiu mic, prospectiv⁴⁴. Astfel, stimularea atrială permanentă la pacienții cu AOS, forme moderate până la severe, se pare că nu este justificată, deoarece nu îmbunătățește manifestările respiratorii din AOS. Excepție fac unele situații particulare precum pacienții cu insuficiență cardiacă și AOS, în care stimularea atrială rapidă ar putea avea un efect mediu asupra evenimentelor respiratorii⁴⁵. Oricum această metodă nu reprezintă încă o indicație terapeutică în AOS.

CONCLUZII

Apneea obstructivă de somn este considerată o afecțiune sistemică strâns legată de obezitate sau chiar un factor de risc independent care duce la creșterea morbidității cardiovasculare. Se asociază atât cu bradiaritmii cât și tahiaritmii. Până în prezent nu există o scală de cuantificare a riscului de aritmii la pacienții cu

apnee obstructivă de somn și nici nu se cunosc implicațiile prognostice ale acestora. De aceea problema aritmiilor cardiace asociate apneei obstructive de somn rămâne o cale deschisă cercetării medicale.

Conflict de interese: niciunul.

Bibliografie

1. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89
2. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnea. *Lancet* 2002;360:237-45.
3. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: Past, present and future report of a workshop from the national center on sleep disorders research and the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2004;109:951-7.
4. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
5. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-14.
6. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
7. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
8. Partinen M. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1:482-7.
9. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: Epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R1671-83.
10. Nock N, Li L, Larkin E et al. Empirical evidence for Syndrome Z: a hierarchical 5-factor model of the metabolic syndrome incorporating sleep disturbance measures. *Sleep* 2009;32:615-622.
11. Kasai T, Bradley D. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. Pathophysiologic and Therapeutic Implications. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:119-27.
12. Arias MA, Sánchez AM. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1006-14.
13. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-6.
14. Koehler U, Schafer H. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? *Sleep* 1996;19:283-6.
15. Somers VK, White DP, Amin R et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118:1080-111.
16. Liston R, Deegan PC, McCreery C, McNicholas WT. Role of respiratory sleep disorders in the pathogenesis of nocturnal angina and arrhythmias. *Postgrad Med J* 1994;70:275-80.
17. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;88:335-40.
18. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
19. Randazzo DN, Winters SL, Schweitzer P. Obstructive sleep apnea induced supraventricular tachycardia. *J Electrocardiol* 1996;29:65-7.

20. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS et al. Sleep-induced apnea syndrome: Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977;63:348-58.
21. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias: Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:618-21.
22. Harbison J, O'Reilly P, Mc Nicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118:591-5.
23. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:215-8.
24. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.
25. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-9.
26. Mooe T, Gullsby S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: A novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996;7:475-8.
27. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: A case-control study. *Chest* 2004;125:879-85.
28. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou E et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: The effect of continuous positive airway pressure treatment A long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004;25:1070-6.
29. Stein PK, Duntlez SP, Domitrovich PP et al. A simple method to identify sleep apnea using Holter recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:467-473.
30. Grimm W, Hoffmann J, Menz V et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1310-14.
31. Garrigue S, Pepin JL, Defafe P et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing. The European multicenter polysomnographic study. *Circulation* 2007; In press.
32. Mitchell AR, Spurrell PA, Sulke N. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003;146:902-7.
33. Conti JB. Cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:30B-2B.
34. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-2594.
35. Sauer WH, McKernan ML, Lin D et al. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3:1024-1028.
36. Gami AS, Howard DE, Olson EJ et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352:1206-1214.
37. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
38. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: A placebo trial. *Hypertension* 2000;35:144-7.
39. Franz MR, Bode F. Mechano-electrical feedback underlying arrhythmias: The atrial fibrillation case. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;82:163-74.
40. Koehler U, Fus E, Grimm W et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: Pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998;11:434-9.
41. Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: Appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:899-904.
42. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-5.
43. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
44. Garrigue S, Bordier P, Jais P et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404-12.
45. Sharafkhaneh A, Sharafkhaneh H, Bredikus A et al. Effect of atrial overdrive pacing on obstructive sleep apnea in patients with systolic heart failure. *Sleep Med* 2007;8:31-6.