

APNEEA ÎN SOMN ȘI INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Boris TOMA – medic-rezident, specialitatea Cardiologie

IMSP Institutul de Cardiologie

Laboratorul științific Tulburări de Ritm și Urgențe Cardiace

e-mail: Boris10toma@gmail.com

Rezumat

Apneea în somn reprezintă dereglare de respirație în somn ce duce la consecințe fiziopatologice negative din partea sistemului cardiovascular, pulmonar, nervos, endocrin. Patologia are o prevalență de 2-7% în populația generală, la pacienții cu patologie cardiovasculară variind între 47 și 83%. Secvența de apnee/hipopnee obstructive expun inima și circulația sangvină la o cascadă de stimuli care pot iniția și/sau contribui la progresia celor mai frecvente patologii cardiovasculare. La pacienții cu infarct miocardic acut, apneea obstructivă în somn determină alterări structurale și funcționale importante determinând o rată de morbiditate și mortalitate sporită. Tulburările de respirație în somn decurg fără manifestări clinice tipice în rândul pacienților cu patologie cardiovasculară/cerebrovasculară, determinând astfel o subdiagnosticare a bolii și lipsa managementului respectiv. În studiile de durată, prezența apneei obstructive în somn la pacienții cu patologie coronariană a fost asociată cu o creștere semnificativă a ratei de deces, infarct miocardic, evenimente cerebrovasculare la un follow-up mediu de 5 ani, tratamentul patologiei ducând la scăderea indecenței acestor evenimente astfel îmbunătățind prognosticul.

Cuvinte-cheie: apnee în somn, infarct miocardic acut.

Summary. Sleep apnea and acute myocardial infarction

Sleep apnea is a type of sleep disordered breathing that leads to negative pathophysiological consequences from the cardiovascular, pulmonary, nervous and endocrine system. This pathology has a prevalence of 2-7% in general population, in patients with cardiovascular diseases ranging between 47 and 83%. The repetitive obstructive apnea/hypopnea sequences expose the heart and blood circulation to a cascade of stimuli that can initiate and/or contribute to the progression of the most common cardiovascular pathologies. In patients with acute myocardial infarction, obstructive sleep apnea produces serious structural and functional alterations, resulting in increased morbidity and mortality rates. Sleep disordered breathing present without typical clinical picture in patients with cardiovascular/cerebrovascular disease, thus causing sub-diagnosis and accordingly lack of appropriate management. In long-term studies, the presence of obstructive sleep apnea in patients with coronary disease was associated with a significant increase in death rate, myocardial infarction, cerebrovascular events at an average follow-up of 5 years, the treatment of pathology leading to a decrease in the incidence of these events thus improving the prognosis.

Key words: Sleep apnea, myocardial infarction.

Резюме. Синдром обструктивного апноэ сна и острый инфаркт миокарда

Апноэ во время сна – это нарушение дыхания во время сна, которое приводит к негативным патофизиологическим последствиям сердечно-сосудистой, легочной, нервной, эндокринной системы. Частота заболевания составляет 2-7% населения, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией от 47 до 83%. Последовательность обструктивного апноэ / гипеопноэ подвергает сердце и кровообращение к множеству стимулов, которые могут инициировать и/или способствовать прогрессированию наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с инфарктом миокарда обструктивное апноэ сна вызывает значительные структурные и функциональные отклонения, что приводит к росту заболеваемости и смертности. Нарушения дыхания во время сна протекают без типичных клинических проявлений у пациентов с сердечно-сосудистыми / цереброваскулярными заболеваниями, что ведёт, таким образом, отсутствию диагностики заболевания и отсутствию лечения. Согласно исследованиям, обструктивное апноэ сна у пациентов с коронарной патологией было связано со значительным ростом смертности, инфарктом миокарда, цереброваскулярными заболеваниями, в среднем, в последующие 5 лет, лечение патологии привело к снижению этих явлений, таким образом улучшая прогноз.

Ключевые слова: апноэ во время сна, острый инфаркт миокарда.

Introducere

Somnul reprezintă o stare naturală repetitivă a corpului și minții umane, caracterizată prin alterarea conștiinței, o activitate senzorială relativ scăzută, inhibiția majorității mușchilor voluntari și o interacțiune redusă cu lumea înconjurătoare [1]. Dereglările de somn pre-

zintă un interes socioștiințific din ce în ce mai sporit din mai multe motive. Erorile umane cauzate de somnolența diurnă și capacitatea de concentrație scăzută, prevalența subestimată, incidența sporită și impactul crescut asupra sănătății sunt doar unele aspecte. Clasificatorul Internațional al Patologiilor Somnului prezintă mai

mult de 80 entităţi nozologice. În populaţia generală prevalenţa sporită este atribuită insomniei, apneei în somn, sindromul picioarelor neliniştite şi narcolepsiei.

Apneea în somn (AS) este o dereglare de respiraţie în somn definită prin episoade repetitive de apnee şi hipopnee ce duc la consecinţe fiziopatologice din partea sistemului cardiovascular, pulmonar, nervos, endocrin. Prevalenţa apneei în somn asociată cu somnolenţa diurnă este estimată la circa 3-7% din bărbaţii adulţi şi 2-5% femei din populaţia generală. Au apărut destul de multe date referitoare la interferenţa sindromului de apnee în somn şi patologia cardiovasculară, tulburările de respiraţie în somn fiind considerate printre factorii de risc cardiovascular şi care au o interrelaţie certă cu factorii clasici de risc, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea. Secvenţa de apnee obstructive expun cordul şi circulaţia sangvină la o cascadă de stimuli care pot iniţia şi/sau contribui la progresia celor mai frecvente patologii cardiovasculare. Presiunea intratoracică negativă, dereglările de reglare vegetativă, stresul oxidativ, hipoxia intermitentă, inflamaţia, disfuncţia endotelială, activarea plachetară şi hipercoagulabilitatea sunt unele efecte ale apneei în somn menţionate în publicaţiile recente, care ar avea rol de verigi patogenetice în impactul AS asupra bolii cardiovasculare. Prevalenţa apneei în somn la subiecţii cu patologie cardiovasculară variază între 47% şi 83%, în funcţie de boala investigată [6, 19, 30]. La pacienţii cu ateroscleroză coronariană manifestată prin angină pectorală stabilă, apneea în somn este prezentă la circa 37% din pacienţi [22]. Într-un reviu ce include 11 studii mici cu un număr total de 776 pacienţi cu patologie coronariană stabilă, prevalenţa medie a apneei în somn a fost estimată a fi la 42% [12]. Pecker et al. [26] redă o prevalenţa de 30% la pacienţii cu sindrom coronarian acut, date mai recente redau valori de la 54% la 66% [5, 11, 21]. Un studiu mai actual efectuat de Konecny et al. [14] evidenţiază o subdiagnosticare a apneei în somn în rândul pacienţilor internaţi cu instabilitate coronariană, estimând o prevalenţă de 69% şi un grad sever al patologiei (indice apnee-hipopnee (AHI) >30) la 34% din pacienţi. Încă din anul 1999, Moruzzi et al. au observat un nivel AHI semnificativ mai înalt la pacienţii cu instabilitate coronariană imediat după infarct miocardic acut (IMA) şi după stabilizarea clinică a anginei pectorale instabile, comparativ cu pacienţii cu patologie coronariană stabilă [23]. În faza precoce după infarct miocardic acut, inima este susceptibilă la consecinţele negative ale apneei obstructive în somn (AOS), care include o performanţă cardiacă sporită [13] şi disfuncţia endotelială [16], ceea ce în final duce la un dezechilibru dintre cererea şi aportul de oxigen spre miocard. Un studiu efectuat pe 120 pacienţi care

a evaluat impactul AOS asupra perfuziei coronariene microvasculare determinată prin gradul de rezoluţie a segmentului ST, "blush-ul" miocardic şi fluxul distal anterograd după clasificarea TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) determinate angiografic, a arătat lipsa asocierii dintre tulburările de respiraţie în somn şi alterarea perfuziei miocardice microvasculare [18]. Aceste date vin în contradicţie cu datele altui studiu efectuat de Nakashima et al. [24]. Autorii au investigat rezerva de flux şi fluxul sistolic retrograd şi gradul de rezoluţie a segmentului ST la pacienţii cu infarct miocardic acut cu elevare de segment ST (STEMI) supuşi intervenţiei coronariene percutane (PCI). Incidenţa fluxului coronarian sistolic retrograd şi a gradului de rezoluţie a segmentului ST <50% ca indice de injurie microvasculară a fost mai crescută în grupul pacienţilor cu AOS comparativ cu grupul control (31% vs. 6%, $P=0.005$) şi (31% vs. 60%, $P=0.003$) respectiv. Rezerva de flux coronarian ca marker de perfuzie miocardică a fost comparabilă în ambele grupuri. Posibilele discrepante în rezultatele studiilor ar putea fi datorate de metodele diferite utilizate în aprecierea afectării microvasculare, adiţional rezoluţia segmentului ST măsurat la 90 minute după revascularizare nu poate diferenţia adecvat rezultatele clinice comparativ cu măsurarea mai precoce după PCI. Acest fapt a fost demonstrat într-un studiu clinic în care s-a apreciat valoarea predictivă a rezoluţiei segmentului ST imediat şi la 90 minute de la PCI la pacienţii cu IMA, ca puncte finale servind mortalitatea şi evenimentele cardiovasculare majore ([MACE] deces, infarct miocardic nonfatal şi insuficienţă cardiacă). Pacienţii cu rezoluţie imediată a segmentului ST după PCI au prezentat o fracţie de ejeecţie a ventriculului stâng mai crescută (53% vs 47%, $P<0.001$), mortalitate de toate cauzele scăzută (1,8% vs. 3,2%, $P=0.07$), incidenţa redusă de insuficienţă cardiacă (1,8% vs 4,3%, $P<0.001$) şi MACE (5,1% vs. 9,6%, $P<0.001$) la o distanţă de 30 zile. Rata evenimentelor cardiovasculare majore pe un termen de 1 an, a fost 7,6% la pacienţii cu rezoluţia imediată a segmentului ST, comparativ cu 20,2% la grupul pacienţilor cu rezoluţia segmentului ST la 90 minute ($P<0.001$) [15]. Agravarea tranzitorie a apneei în somn a fost observată la pacienţii cu IMA [28, 29], astfel evaluarea precoce după accidentul coronarian prin polisomnografie atestă un grad mai sever al patologiei, comparativ cu evaluare tardivă, ceea ce ar putea fi o cauză adăugătoare pentru rezultatele diferite obţinute în aceste studii. În pofida intervenţiei coronariene percutane optime, pacienţii cu STEMI/nonSTEMI şi AOS, comparativ cu cei fără AOS, au o ischemie miocardică mai prelungită, mai puţin miocard salvabil şi remodelare alterată a cordului, toate acestea predispun spre dezvoltare

tarea insuficienței cardiace. Într-un studiu efectuat pe 86 pacienți supuși intervenției coronariene percutane a fost demonstrat inhibarea remodelării ventriculului stâng post-infarct la pacienții cu AOS. Creșterea fracției de ejeție a ventriculului stâng și scorului ischemic au fost semnificativ mai scăzute în rândul pacienților cu IMA și AOS (delta fracție de ejeție: $-0,3 \pm 9,6$ vs. $7,4 \pm 7,2\%$, $P < 0,001$; delta scor ischemic: $0,26 \pm 1,04$ vs. $1,16 \pm 1,20$, $P = 0,002$), datele fiind colectate din rezultatele ventriculogramelor și comparate la 21 zile după PCI [25]. Un studiu condus după aceeași metodologie, dar utilizând imagistica prin rezonanță magnetică nucleară a inimii, efectuată la a 3-a zi și după 3 luni de la IMA, a arătat că pacienții cu IMA și AOS au mai puțin miocard salvabil (indice de miocard salvabil 52% vs. 77%, $P < 0,001$), o reducere mai mică a dimensiunii infarctului (0,3% vs. 6,5%, $P < 0,001$), o dimensiune mai mare a infarctului la final de studiu (23% vs. 12%, $P < 0,001$) și o fracție de ejeție a ventriculului stâng mai scăzută (48% vs. 54%, $P = 0,023$) comparativ cu cei fără AOS [7]. S-a demonstrat că valorile enzimelor de necroză miocardică – marker indirect al dimensiunii infarctului miocardic, au fost semnificativ și important mai reduse în rândul pacienților cu IMA și AOS, apneea în somn având un posibil rol protectiv determinat de precondiționarea ischemică a miocardului [27]. Efectul cardioprotectiv al AOS la pacienții cu infarct miocardic este dovedit și prin gradul înalt de formare a circulației colaterale coronariene.

Integritatea structurală și funcțională a ventriculului drept are un rol important în prognosticul la pacienții cu IMA. Supraviețuirea pe termen lung este semnificativ mai joasă la pacienții cu disfuncție persistentă de ventricul drept la 3 luni după IMA suportat, aceasta fiind asociată cu o dimensiune telediastolică mai mare. Într-un studiu de cohortă efectuat pe 54 pacienți s-a demonstrat creșterea diametrului telediastolic al ventriculului drept la pacienții cu IMA și AOS, independent de diametrul telesistolic al ventriculului stâng – marker de disfuncție ventriculară stângă, fără alterarea excursiei sistolice a planului tricuspidian și fracției de ejeție a acestuia [8]. Atât apneea obstructivă, cât și cea centrală au cauzat modificări similare ale ventriculului drept și parametrilor atriului stâng în faza precoce după IMA. Acest fapt a fost demonstrat și la subiecții fără patologie cardiacă aparentă în 2 trialuri necontrolate. Administrarea tratamentului cu ventilație noninvazivă cu presiune pozitivă (CPAP) la pacienții cu AOS de grad moderat-sever a determinat scăderea semnificativă a diametrului ventriculului drept [9, 20]. Nu sunt date referitoare la impactul dilatării ventriculare drepte în cadrul AOS la pacienții cu IM asupra morbidității și mortalității pe termen mai lung.

Riscul de a dezvolta angină pectorală sau infarct miocardic este crescut în orele imediat după trezire. În cadrul AOS, variațiile ciclice ale frecvenței cardiace și tensiunii arteriale sunt dramatice. Activitatea simpatică este crescută de 2 ori de la nivelul normal în timpul zilei și persistă pe parcursul nopții. De asemenea, s-a demonstrat prezența unei variabilități scăzute a frecvenței cardiace circadiene în rândul pacienților cu AOS. Pacienții care se prezintă cu patologie cardiovasculară/cerebrovasculară (ictus cerebral [2], insuficiență cardiacă [3], sau sindroamele coronariene acute [17]) și AOS de obicei nu au manifestări clinice tipice, care ar ajuta la suspectarea tulburărilor de respirație în somn. Asocieră somnolenței diurne și a indicelui de masă corporală cu AOS pare a fi mai slabă la pacienții cu patologie cardiacă comparativ cu populația generală [4, 10]. În studiile de durată, prezența AOS la pacienții cu patologie coronariană a fost asociată cu o creștere semnificativă a ratei de deces, infarct miocardic, evenimente cerebrovasculare la un follow-up mediu de 5 ani, tratamentul AOS ducând la scăderea incidenței acestor evenimente astfel îmbunătățind prognosticul acestor pacienți.

Concluzie

Apneea în somn are o prevalență înaltă în rândul pacienților cu patologie cardiovasculară, îndeosebi în grupul cu infarct miocardic acut. Gradul de suspexie scăzut, determinat de lipsa simptomatologiei tipice determină o subdiagnosticare a patologiei. Tulburările de respirație în somn au efecte negative asupra cordului după infarct miocardic suportat și este un factor important al mortalității și morbidității pacienților cu patologie cardiovasculară, tratamentul acesteia determinând îmbunătățirea prognosticului.

Bibliografie

1. „Brain Basics: Understanding Sleep”. Office of Communications and Public Liaison, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health, Bethesda, MD. 2017.
2. Arzt, Michael, et al. *Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke*. Stroke 41.3, 2010, p. 129-134.
3. Arzt, Michael, et al. *Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea*. Circulation 107.15, 2003, p. 1998-2003.
4. Arzt, Michael, et al. *Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea*. Archives of internal medicine. 166.16, 2006, p. 1716-1722.
5. BaHammam A., Al-Mobeireek A., Al-Nozha M., Al-Tahan A., Binsaeed A. *Behaviour and timecourse of*

sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. Int J Clin Pract. 2005, 59(8), p. 874–880.

6. Bassetti C.L., Milanova M., Gugger M. *Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome.* Stroke. 2006, 37, p. 967–972.

7. Buchner, Stefan, et al. *Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction.* European heart journal. 35.3, 2013, p. 192-199.

8. Buchner, Stefan, et al. *Sleep disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction.* European Respiratory Journal. 45.3, 2015, p. 680-690.

9. Colish, Jane, et al. *Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI.* Chest. 141.3, 2012, p. 674-681.

10. de Batlle, J., Turino, C., Sanchez-de-La-Torre, A., Abad, J., Duran-Cantolla, J., McEvoy, R. D., ... & Teran, J. *Predictors of obstructive sleep apnoea in patients admitted for acute coronary syndrome.* European Respiratory Journal, 2017, 49(3), p. 1600550.

11. Fox H., Purucker H.C., Holzhaecker I., et al. *Prevalence of sleep-disordered breathing and patient characteristics in a coronary artery disease cohort undergoing cardiovascular rehabilitation.* J Cardiopulm Rehabil Prev. 2016, 36(6), p. 421–429.

12. Hedner J., Grote L., Bonsignore M., et al. *The European Sleep Apnoea Database (ESADA): report from 22 European sleep laboratories.* Eur Respir J. 2011, 38(3), p. 635–642.

13. Hetzenecker, Andrea, et al. *Cardiac workload in patients with sleep-disordered breathing early after acute myocardial infarction.* Chest. 143.5, 2013, p. 1294-1301.

14. Konecny T., Sert Kuniyoshi F.H., Orban M., et al. *Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction.* Journal of the American College of Cardiology. 2010, 56(9), p. 742–743.

15. Kumar, Saurabh, et al. *Predictive value of ST resolution analysis performed immediately versus at ninety minutes after primary percutaneous coronary intervention.* The American journal of cardiology. 105.4, 2010, p. 467-474.

16. Kuniyoshi, Fatima H. Sert, et al. *Patients with obstructive sleep apnea exhibit impaired endothelial function after myocardial infarction.* Chest. 140.1, 2011, p. 62-67.

17. Lee, Chi-Hang, et al. *Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention CLINICAL PERSPECTIVE.* Circulation. 133.21, 2016, p. 2008-2017.

18. Lee, Chi-Hang, et al. *Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction: prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion.* Chest. 135.6, 2009, p. 1488-1495.

19. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A., Tisler A., Tkacova R., Niroumand M., Leung R.S., Bradley T.D. *High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension.* J Hypertens. 2001, 19, p. 2271–2277.

20. Magalang, Ulysses J., et al. *Continuous positive airway pressure therapy reduces right ventricular volume in patients with obstructive sleep apnea: a cardiovascular magnetic resonance study.* Journal of Clinical Sleep Medicine. 5.02, 2009, p. 110-114.

21. Mehra R., Principe-Rodriguez K., Kirchner H.L., Strohl K.P. *Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome.* Sleep Med. 2006, 7(6), p. 521–528.

22. Mooe T., Rabben T., Wiklund U., Franklin K.A., Eriksson P. *Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease.* Chest. 1996, 109(3), p. 659–663.

23. Moruzzi P., Sarzi-Braga S., Rossi M., Contini M. *Sleepapnoea in ischaemic heart disease: differences between acute and chronic coronary syndromes.* Heart. 1999, 82(3), p. 343–347.

24. Nakashima, Hiroshi, et al. *Impact of obstructive sleep apnea on myocardial tissue perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.* Circulation Journal. 75.4, 2011, p. 890-896.

25. Nakashima, Hiroshi, et al. *Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction.* European heart journal. 27.19, 2006, p. 2317-2322.

26. Peker Y., Kraiczi H., Hedner J., Löth S., Johansson A., Bende M. *An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease.* European Respiratory Journal. 1999, 14(1), p. 179–184.

27. Shah, Neomi, et al. *Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? Sleep and Breathing.* 17.2, 2013, p. 819-826.

28. Skinner M.A., Choudhury M.S., Homan S.D., Cowan J.O., Wilkins G.T., Taylor D.R. *Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit.* Chest. 2005, 127, p. 66–71.

29. Tsukamoto K., Ohara A. *Temporal worsening of sleep-disordered breathing in the acute phase of myocardial infarction.* Circ J. 2006, 70, p. 1553–1556.

30. Yumino D., Wang H., Floras J.S., Newton G.E., Mak S., Ruttanaumpawan P., Parker J.D., Bradley T.D. *Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction.* J Card Fail. 2009, 15, p. 279–285.