

OBTURACYJNY BEZDECH SENNY – CHOROBA GROŻNA, NADAL MAŁO ZNANA

dr n. farm. Marek JĘDRZEJCZAK

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
e-mail: mjanek9@o2.pl

Obstructive sleep apnea – dangerous but still unknown

Streszczenie. Obturacyjny bezdech senny jest chorobą mało znaną wśród farmaceutów i innych pracowników ochrony zdrowia. Głównymi objawami OBS jest chrapanie, zaburzenia oddychania podczas snu (bezdechy i spłycenia oddychania) i nadmierna senność dzienna. OBS współistnieje z otyłością, zaburzeniami budowy gardła, np. skrzywieniem przegrody nosa. Deprywacja snu poprzez bezdechy i przerywana hipoksemia są powodem wielu powikłań i chorób współistniejących. Główne powikłania OBS to nadciśnienie, arytmie, napadowe migotanie przedsionków, brady i tachyarytmie, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, niewydolność serca, nadciśnienie płucne i udary. Opublikowano wiele badań i artykułów, dzięki którym znamy obecnie patomechanizm powikłań OBS. Powtarzająca się hipoksemia jest powodem aktywacji układu sympatycznego, zaburzeń sercowo-naczyniowych, zapalenia i stresu oksydacyjnego, uwalniania substancji wazoaktywnych, zaburzeń funkcji śródbłonna, zaburzeń metabolicznych – insulinooporności, nadkrzepliwości i zmiany ciśnienia w klatce piersiowej. Każdy pacjent z w/w objawami powinien mieć wykonaną polisomnografię, która jest podstawą rozpoznania OBS. Jedną z metod leczenia OBS jest stosowanie CPAP – ciągłego dodatniego ciśnienia powietrza.

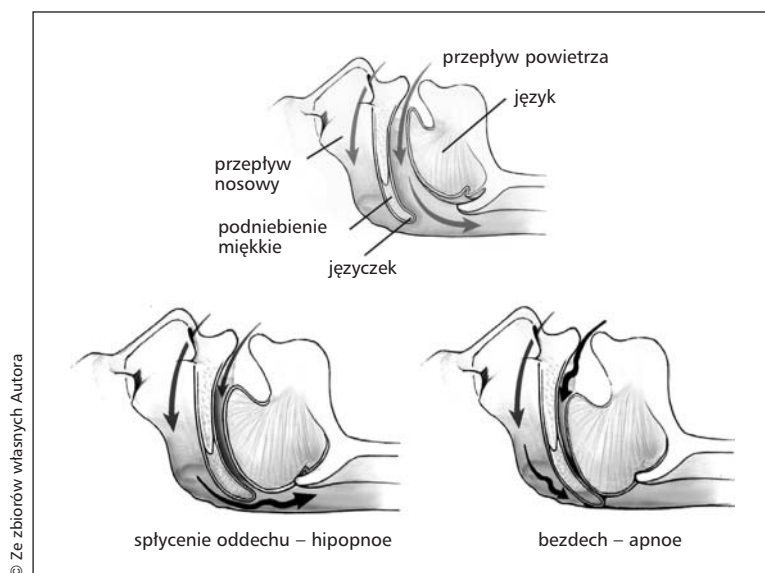
Słowa kluczowe: bezdech senny, chrapanie, hipoksja, hipoksemia, nadciśnienie, otyłość, senność w czasie dnia, polisomnografia, wskaźnik bezdechu.

Summary. Obstructive sleep apnea (OSA) is a disease not well-known by pharmacists and other healthcare professionals. Snoring, sleep breathing disturbance (apnoea and hypopnoea) and day-sleeping are basic symptoms of OSA. OSA co-exists with obesity, and rhino-pharyngeal abnormalities (e.g., nasal septum curvature) Sleep deprivation – as a result of apnea – and recurring hypoxemia are the cause of many complications and comorbidities. Hypertension, arrhythmias – atrial fibrillation, bradyarrhythmias and tachyarrhythmias, coronary disease, cardiac infarction, heart failure, pulmonary hypertension, and strokes are complications of OSA. Cardiac arrest has also been noted in OSA patients. Many trials and items about OSA have been released, and we are aware of pathomechanism of OSA complications. Recurring hypoxemia is a cause of sympathetic activation, cardiovascular disturbances, inflammatory and oxidative stress, the release of vasoactive substances, endothelial dysfunction, metabolic disturbances-insulin resistance, hypercoagulability and an intrathoracic change of pressure. Every patient with such symptoms should have polysomnography performed, obtaining an OSA diagnosis. One method of OSA treatment is CPAP-Continuous Positive Airway Pressure.

Keywords: sleep apnea, snoring, hypoxia, hypoxemia, hypertension, obesity, daytime somnolence, polisomnography, hypopnea index.

Podstawowa wiedza o charakterystycznych objawach chorobowych, które mogą być zagrożeniem dla zdrowia i życia człowieka, daje wykonującemu zawód farmaceuty możliwość pełniejszego uczestnictwa

w systemie ochrony zdrowia. Zarys wiedzy klinicznej w połączeniu z posiadaną wiedzą farmaceutyczną umożliwia mu nawiązanie dialogu nie tylko z pacjentem apteki, ale również z lekarzem każdej specjalności. ►



© Ze zbiorów własnych Autora

U osób z ciężką postacią choroby bezdechy mogą występować częściej niż raz na minutę snu.

Niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby jest otyłość. Większa masa ciała, wyrażona przez wskaźnik BMI, jest związana z występowaniem cięższych postaci choroby.

Palenie tytoniu sprzyja występowaniu chrapania oraz zwiększa 2-7-krotnie ryzyko zachorowania na OBS.

➤ Chorobą wciąż mało znaną, także wśród pracowników ochrony zdrowia, jest obturacyjny bezdech senny (OBS). Schorzenie to charakteryzuje się wielokrotnie powtarzającymi się epizodami zatrzymania (*apnea*) lub znacznego ograniczenia (*hypopnea*) przepływu powietrza przez drogi oddechowe na poziomie gardła przy wzmożonej pracy mięśni oddechowych.

Wykładnikiem nasilenia epizodów oddechowych jest wskaźnik bezdechów i s płycień oddychania – AHI (*apnea-hypopnea index*). W zależności od ilości stwierdzanych bezdechów i s płycień na godzinę snu wyróżnia się OBS stopnia łagodnego (AHI-5-15), umiarkowanego (AHI-15-30) i ciężkiego (AHI powyżej 30).

PATOFIZJOLOGIA

Gardło jest jedyną częścią dróg oddechowych, która nie posiada chrzęstnego lub kostnego rusztowania i w sprzyjających warunkach (nadmiar tkanki tłuszczowej na szyi u osób otyłych, zwiększenie masy języka, przerost migdałków podniebiennych, długi języczek i podniebienie miękkie) może ulegać zapadnięciu, którego objawem są bezdechy (epizody zatrzymania oddechu).

Zahamowanie przepływu powietrza do/i z płuc prowadzi do niedotlenienia

krwi (hipoksemii), nadmiaru dwutlenku węgla w organizmie oraz narastającej pracy mięśni klatki piersiowej i brzucha. Praca tych mięśni powoduje przebudzenie w czasie snu (najczęściej nieświadomione przez chorego) – wzrasta napięcie mięśni, gardło gwałtownie się otwiera, czemu towarzyszy głośne chrapanie. Wyrównawcza hiperwentylacja po bezdechu powoduje niedobór dwutlenku węgla we krwi, zwolnienie oddychania – chory ponownie zasypia, gardło ponownie się zapada i występuje kolejny bezdech. U osób z ciężką postacią choroby bezdechy mogą występować częściej niż raz na minutę snu.

CZYNNIKI RYZYKA

Obturacyjny bezdech senny występuje 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Chorują głównie mężczyźni po 40. r.ż., a kobiety po 50. r.ż. [1]. Częstość występowania choroby wzrasta z wiekiem. Niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby jest otyłość [2]. Większa masa ciała, wyrażona przez wskaźnik BMI, jest związana z występowaniem cięższych postaci choroby [3]. Natomiast palenie tytoniu sprzyja występowaniu chrapania [3] oraz zwiększa 2-7-krotnie ryzyko zachorowania na OBS [4]. Innym czynnikiem ryzyka jest spożywanie alkoholu [5], które powoduje także występowanie chrapania i bezdechów w nocy nawet u osób zdrowych [6]. Anomalie budowy twarzoczaszki w zakresie tkanek miękkich i kości, np. mikro- i retrognacja (krótka, cofnięta żuchwa), przerost tkanki adenoidalnej gardła w przebiegu częstych infekcji górnych dróg oddechowych w dzieciństwie, znaczna ilość tkanki tłuszczowej w obrębie szyi, są czynnikami predysponującymi do zmniejszenia światła górnych dróg oddechowych i zapadania się ścian gardła podczas snu. Istnieją dowody, że niektóre elementy budowy twarzoczaszki mogą być dziedziczne [7]. Zaburzenia oddychania mogą także występować u chorych na akromegalię [8] i niedoczynność tarczycy [9].

OBJAWY CHOROBY

OBS cechują charakterystyczne objawy dzienne i nocne. Są one wynikiem m.in. deprywacji (fragmentacji) snu, powtarzających się hipoksemii oraz ich konsekwencji sercowo-naczyniowych.

Główne objawy choroby występujące w nocy to wieloletnie chrapanie, czasami bardzo głośne, przerywane bezdechami, nasilające się podczas spania na wznak i po spożyciu alkoholu. Chrapanie narasta wraz ze wzrostem masy ciała. Czasami dźwięki mogą osiągać głośność do 65 decybeli. Z tego powodu małżonkowie najczęściej śpią w oddzielnych pomieszczeniach. Bezdechy, czyli przerwy w oddychaniu, bardziej niepokoją partnerów niż samych chorych. W takich sytuacjach partner czuwa nad chorym i budzi go zaniepokojony, że ten się może udusić. Bezdechom towarzyszy wzmożona aktywność ruchowa z nadmierną potliwością. Sen jest niespokojny, chorzy rzucają się w łóżku, machają rękami, zrzucają przedmioty ze stolików nocnych, rano ich pościel jest w nieładzie. U około 60% chorych występują świadome wybudzenia z uczuciem lęku, duszności lub dławienia. Nocne oddawanie moczu – nykturia, czyli konieczność oddawania moczu w nocy nawet kilka razy – występuje u około 70% chorych. Inne dolegliwości to kołatanie serca jako wyraz tachykardii towarzyszącej wybudzeniom, bóle w klatce piersiowej, które mogą mieć charakter bólu wieńcowego. Około 20% pacjentów cierpi na bezsenność lub trudności z zaśnięciem [10].

W ciągu dnia chorzy odczuwają nadmierną senność. Pacjenci z zaburzeniami umiarkowanymi i ciężkimi zasypiają wbrew własnej woli, zwłaszcza podczas monotonnych, nużących czynności (oglądanie telewizji, czytanie, słuchanie prelekcji, wykładów, podczas narad), często zasypiają w czasie podróży. Zdarza się, że chorzy zasypiają podczas spotkań towarzyskich. W skrajnych przypadkach zasypiają w czasie rozmowy lub posiłku, w trakcie pracy czy prowadzenia samochodu. Wykazano, że chorzy na OBS częściej powodują błędy na symulatorze jazdy

samochodem [11] i wypadki samochodowe niż osoby zdrowe [12]. Osoby z postacią łagodną choroby panują nad sennością, często ziewają, mają problemy z koncentracją i utrzymaniem uwagi. Brak nocnego wypoczynku może być powodem rozdrażnienia, co z kolei bywa przyczyną konfliktów w rodzinie oraz w pracy. Często występuje u nich upośledzenie pamięci świeżej, zdolności do planowania i przewidywania zdarzeń oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej. Występują także cechy wzmożonego napięcia, depresja i podwyższony poziom lęku [13]. Sen nie przynosi należytego wypoczynku i dlatego chorzy rano budzą się zmęczeni, niewyspani, często z bólami głowy, mają problemy z porannym „rozruchem”. Około 40% chorych ma obniżone libido, niektórzy cierpią na impotencję [10], a około 75% mężczyzn z OBS ma zaburzenia erekcji [14].

Na ogół chory zgłasza się do lekarza po długich namowach rodziny – żony/męża lub osoby śpiącej w tym samym pomieszczeniu, której przeszkadza głośne, nieregularne chrapanie oraz niepokoją długie przerwy w oddychaniu. Wywiad zebrany od rodziny jest podstawą ustalenia rozpoznania. Często jednak dopiero wystąpienie powikłań lub następstw OBS skłania lekarza do poszukiwania ich przyczyny.

MECHANIZMY ZABURZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH W OBS

Aktywacja układu sympatycznego

Pacjenci z OBS mają podwyższoną aktywność układu sympatycznego podczas czuwania z następowym wzrostem ciśnienia krwi i aktywność układu sympatycznego podczas snu. Zmiany te ulegają zmniejszeniu w trakcie leczenia CPAP (*continuous positive air pressure*) [15].

Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym

Narkiewicz i wsp. badali ciśnienie krwi, czynność serca u chorych z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim OBS i porównywali z grupą kontrolną. Stwierdzili, że nieleczeni chorzy z OBS mają przyspieszoną

Wykazano, że chorzy na OBS częściej powodują błędy na symulatorze jazdy samochodem i wypadki samochodowe niż osoby zdrowe.

Pacjenci z OBS mają podwyższoną aktywność układu sympatycznego podczas czuwania z następowym wzrostem ciśnienia krwi i aktywność układu sympatycznego podczas snu.



Zaburzenia oddychania w czasie snu są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i następowej śmiertelności w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych.

OBS jest niezwykle częsty u pacjentów z opornym nadciśnieniem.

Istnieje istotny związek pomiędzy aktywnością poszczególnych cytokin a regulacją snu.

- czynność serca i wyższe ciśnienie krwi podczas czuwania w porównaniu z podobnie otyłymi bez OBS, nawet w przypadku braku nadciśnienia, niewydolności serca i innych stanów chorobowych. Sugerują, że może to być powiązane z ciężkością tej choroby [16]. Peparad i Young wykonali prospektywne badanie 709 pacjentów [17]. Wykonano im polisomnografię i pomiary ciśnienia krwi na początku i po 4 latach obserwacji. Pacjentów podzielono na 4 grupy w zależności od wielkości AHI. W ciągu 4 lat obserwacji ocenili ryzyko wystąpienia nadciśnienia. Prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia było zależne od wskaźnika AHI i wynosiło dla pacjentów z AHI-0/godz. OR=1,0; AHI-0,1-4,9/godz. OR=1,42; AHI-5,0-14,9/godz. OR=2,03, a w przypadku AHI \geq 15,0/godz. OR=2,89. Stwierdzili, że zaburzenia oddychania w czasie snu są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i następowej śmiertelności w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej.

Substancje wazoaktywne

Nawracająca hipoksemia (niedobór tlenu we krwi, pO_2 poniżej normy), co ma miejsce w OBS, indukuje wzrost wydzielania substancji wazoaktywnych i troficznych, powodując skurcz naczyń krwionośnych trwający wiele godzin. Jedną z nich jest endotelina uwalniana z komórek poddanych hipoksji (niedobór tlenu w tkankach) [18]. U pacjentów z OBS ciężkiego stopnia nieleczonego CPAP dochodzi do wzrostu poziomu endoteliny, który obniża się po 4 godzinach stosowania CPAP [19]. Wcześniejsze badania wykazały rolę endoteliny we wzroście ciśnienia krwi u pacjentów z OBS [20].

Hiperaldosteronizm pierwotny występuje u około 20% pacjentów z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym [21].

Pratt-Ubanuma i wsp. zbadali poziom aldosteronu i reniny w surowicy oraz wykonali polisomnografię u 61 pacjentów z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym (brak kontroli ciśnienia na trzech lekach) i 29 pacjentów grupy kontrolnej z podejrze-

niem OBS. U 85% z opornym nadciśnieniem stwierdzono w polisomnografii wskaźnik AHI powyżej 5/godz. U tych pacjentów poziom aldosteronu korelował z AHI ($p=0,44$; $p=0,0002$), lecz nie z poziomem reniny. Średni poziom aldosteronu był znacząco niższy w grupie kontrolnej w porównaniu do pacjentów z opornym nadciśnieniem (5,5ng/dL vs 11,0ng/dL, $p<0,05$) i niezależny od AHI.

OBS stwierdzono u 90% mężczyzn i 77% kobiet z opornym na leczenie nadciśnieniem; mężczyźni mieli cięższy stopień OBS niż kobiety (średnie AHI-20,8/godz vs 10,8/godz., $p=0,01$) oraz znacząco wyższy poziom aldosteronu (12,0ng/dL vs 8,8ng/dL, $p=0,006$). Autorzy wysunęli wnioski, że OBS jest niezwykle częsty u pacjentów z opornym nadciśnieniem. Znaczącą korelację pomiędzy poziomem aldosteronu i ciężkością OBS obserwowali w grupie z opornym nadciśnieniem, lecz nie w grupie kontrolnej. Chociaż nie można wywnioskować, co jest przyczyną, a co skutkiem, powyższe dane sugerują, że nadmiar aldosteronu może nasilać ciężkość OBS [22].

Zapalenie i stres oksydacyjny

Charakterystyczne dla OBS zaburzenia struktury snu i częste epizody przerywanego niedotlenienia (przerywana hipoksja) z szybką reoksygenacją (resaturacją) są główną przyczyną rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, zarówno systemowego jak i miejscowego (drogi oddechowe). Coraz więcej doniesień wskazuje na istnienie bezpośredniego wpływu tych objawów na aktywność układu immunologicznego, manifestującą się zmianami w dobowym rytmie wydzielania cytokin, doprowadzającymi do wzrostu ich stężenia [23, 24]. Wzrost poziomu cytokin prozapalnych (IL-1 β , TNF- α) stymuluje ekspresję jednego z głównych wewnątrzkomórkowych mediatorów odpowiedzi prozapalnej czynnika NF- κ B, który na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego aktywuje dalej produkcję obu cytokin [25].

Istnieje również istotny związek pomiędzy aktywnością poszczególnych cytokin

a regulacją snu. Przykładem może być wzmoczona senność podczas ostrych stanów infekcyjnych, jak również objawy charakteryzujące OBS. Uważa się, że kluczową rolę w tych procesach odgrywają również cytokiny IL-1 β , TNF- α , jak i IL-2. Powtarzające się epizody przerywanego niedotlenienia z następczą reoksygenacją są charakterystyczną cechą OBS.

Skutki przewlekłej hipoksji komórek, np. w warunkach wysokich gór, zostały dobrze poznane. Podstawowym mediatorem adaptującym do warunków przewlekłego niedotlenienia jest tzw. czynnik indukowany hipoksją-1 (HIF-1). Silnie stymuluje on transkrypcję genów dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGEGF) i erytropoetyny (EPO), nasilając procesy angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń krwionośnych w niedokrwionych tkankach. W warunkach przewlekłego niedotlenienia wzmaga się również erytropoeza, dzięki czemu zwiększa się efektywność wymiany gazowej i transportu tlenu do tkanek. W ten sposób uruchomiane są procesy ułatwiające przywrócenie skutecznej dystrybucji utlenowanej krwi do niedotlenionych narządów.

Natomiast powtarzające się zmiany wysycenia tlenem (saturacji) krwi obwodowej, charakterystyczne dla przewlekłego przerywanego niedotlenienia, powodują u chorych na OBS powstawanie całkowicie odmiennych mechanizmów. Naprzemienne okresy niedotlenienia i szybkiej reoksygenacji krwi doprowadzają do zaburzenia równowagi komórkowej, w tym głównie do dysfunkcji metabolicznej mitochondriów, wzmoczonego uwalniania wolnych rodników tlenowych i wybiórczej aktywacji czynnika transkrypcji jądrowej (NF- κ B).

Czynnik NF- κ B jest najważniejszym wewnątrzkomórkowym czynnikiem silnie wzbudzającym ekspresję genów cytokin prozapalnych, przede wszystkim IL-6 i TNF- α , które z kolei stymulują ekspresję i produkcję wielu innych mediatorów prozapalnych: IL-8, IL-18, czynników wzrostu (VEGF), cząsteczek adhezyjnych, enzymów z grupy metaloproteinaz, białka C-reaktywnego (CRP). Przerywana hipoksja w OBS do-

prowadza do degradacji czynnika indukowanego hipoksją-1 (HIF-1) i tym samym nie dopuszcza do powstawania mechanizmów adaptacyjnych opisanych w przypadku przewlekłej hipoksji (warunki wysokich gór) [24, 26].

Przewlekły stan zapalny u chorych na OBS jest procesem współuczestniczącym w rozwoju tego zespołu, pogłębianiu dolegliwości klinicznych i rozwoju licznych powikłań o charakterze ogólnoustrojowym. Najczęstszym następstwem OBS jest miażdżyca naczyń i wtórnie szeroko rozumiane choroby układu krążenia.

Przerywana hipoksja i szybka resaturacja krwi u chorych na OBS są bezpośrednią przyczyną narastania stresu tlenowego w komórkach i zwiększonego uwalniania wolnych rodników tlenowych (ROS). Hipoksja doprowadza do spadku tlenowej produkcji adenozy-no-trójfosforanu (ATP) i gromadzenia produktów rozpadu puryny, tj. adenozy-nomonofosforanu (AMP), adenozy-niny, hipoksantyny i kwasu moczowego. Niedobór tlenu aktywuje oksydazę ksantynową, która wchodzi w reakcję z hipoksantyną, co w momencie dostępu tlenu podczas szybkiej reoksygenacji (normalizacja przepływu powietrza i saturacji po bezdechu) skutkuje powstaniem kwasu moczowego oraz uwolnieniem ROS (O $_2^-$, H $_2$ O $_2$). Wolne rodniki tlenowe są związkami cytotoksycznymi. Dokonują oksydacji lipidów, kwasów nukleinowych, białek, uszkodzają błony komórkowe, powodują gwałtowny wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia jonów Fe $^{2+}$ i Cu $^{2+}$, katalizatorów reakcji kolejnego rodnika OH $^{\cdot}$ [27]. Surowicze stężenie adenozy-niny i kwasu moczowego jest znacząco podwyższone i koreluje z nasileniem choroby wyrażanym przez indeks AHI, co może potwierdzać związek pomiędzy przerywaną hipoksją i podwyższoną produkcją ROS obserwowaną w zespole OBS [28, 29].

Dysfunkcja śródbłonna

Zapalenie systemowe, aktywacja układu sympatycznego, czynniki presyjne i stres oksydacyjny u chorych na OBS mogą wpływać na pogarszanie funkcji śródbłonna. ►

Najczęstszym następstwem OBS jest miażdżyca naczyń i wtórnie szeroko rozumiane choroby układu krążenia.

Zapalenie systemowe, aktywacja układu sympatycznego, czynniki presyjne i stres oksydacyjny u chorych na OBS mogą wpływać na pogarszanie funkcji śródbłonna.

Badania pacjentów wykazały, że ciężka hipoksemia występująca w OBS wiąże się ze stopniowym pogarszaniem funkcji rozkurczowej lewej komory i pogorszeniem funkcji śródbłonna dużych naczyń.

- Jakkolwiek dowody na dysfunkcję śródbłonna u pacjentów z OBS nie są jednoznaczne, a badania ograniczają się do niewielkiej liczby pacjentów, to są doniesienia o selektywnym uszkodzeniu funkcji śródbłonna małych naczyń, bez zmian w naczyniach dużych, np. w tętnicy ramiennej [19]. Inne badania pacjentów z podobnymi chorobami współistniejącymi wykazały, że ciężka hipoksemia występująca w OBS wiąże się ze stopniowym pogarszaniem funkcji rozkurczowej lewej komory i pogorszeniem funkcji śródbłonna dużych naczyń [30]. Carlson i wsp. wykazali, że u chorych na OBS dochodzi do upośledzenia rozkurczu naczyń niezależnie od obecności nadciśnienia [31]. Z kolei Kraiczi i wsp. podawali wlew z angiotensyny II i acetylocholinoi pacjentom z OBS i grupie kontrolnej, obserwując różnice w reakcji śródbłonna naczyń tych ochotników. Wyniki sugerują, że w OBS występuje większa gotowość naczyń do skurczu. Wyszuli hipotezę, że u chorych na OBS funkcja śródbłonna jest osłabiona niezależnie od innych czynników ryzyka chorób naczyń [32]. Wcześniejsze badania sugerują, że może nie tylko dochodzić do uszkodzenia dużych naczyń w OBS, lecz także do apoptozy komórek śródbłonna [33], a leczenie CPAP poprawia jego funkcję [34].

Zaburzenia metaboliczne

U chorych na OBS wzrost poziomu katecholamin, deprywacja snu i inne cechy patofizjologiczne mogą być powiązane z opornością na insulinę.

U chorych na OBS wzrost poziomu katecholamin, deprywacja snu i inne cechy patofizjologiczne mogą być powiązane z opornością na insulinę. Dane z wielu badań sugerują związek między OBS i nietolerancją glukozy niezależnie od BMI [35, 36, 37]. Skutki naczyniowe i inne insulinoporności mogą być przyczyną chorób układu sercowo-naczyniowego. Jakkolwiek wiele badań sugeruje, że pod wpływem leczenia CPAP dochodzi do redukcji insulinoporności [38], to przegląd 24 wcześniejszych raportów, mimo że potwierdziło niezależny związek zaburzeń oddychania z nietolerancją glukozy i insulinopornością, wykazało, że leczenie CPAP przynosi

słabe korzyści i nie poprawia zaburzeń metabolicznych [39]. Jednakże zaburzenia metaboliczne, takie jak oporność na leptynę i zespół metaboliczny, także są powiązane z OBS [40, 41].

Zakrzepica

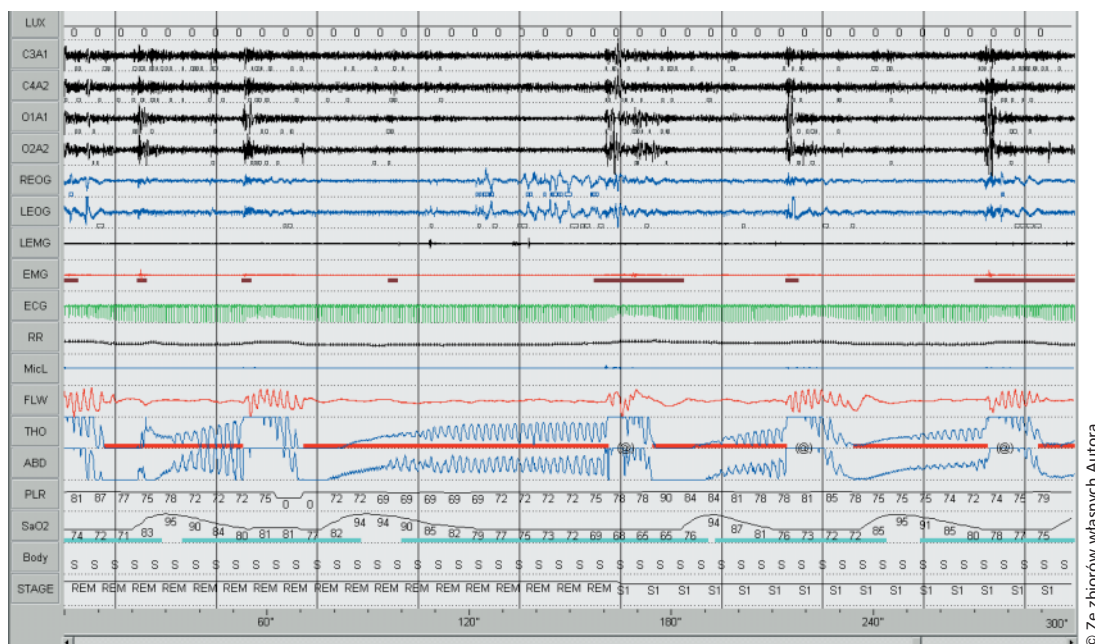
Roland von Känel i Joel E. Dimsdale przeanalizowali 10 badań dotyczących zaburzeń w układzie krzepnięcia chorych na OBS. Wyniki sugerują, że pacjenci z OBS w porównaniu z grupą kontrolną non-OBS mają podwyższony poziom fibrynogenu, podwyższoną aktywność płytek i obniżoną aktywność fibrynolityczną. Jakkolwiek niejednoznacznie wykazano, że ciężkość OBS i epinefryna surowicy były niezależnymi przyczynami aktywacji płytek, że niskie SaO_2 było niezależną przyczyną wzrostu fibrynogenu. W kilku badaniach wykazano, że leczenie CPAP obniża aktywność płytek, poziom fibrynogenu i aktywność czynnika VII. Wyniki te świadczą o stanie nadkrzepliwości w OBS, co tłumaczy wzrost ryzyka chorób naczyń [42].

Zmiany ciśnienia w klatce piersiowej

Podczas bezdechów wytwarza się bardzo niskie, nawet do 65 mmHg, ciśnienie w klatce piersiowej (maksymalny wdech przy zamkniętej głośni – manewr Muellera), co powoduje wzrost przezściennych ciśnień w przedsionku, komorach serca i aorcie, zaburząc funkcję serca. Dochodzi do wzrostu ciśnienia następczego, powiększenia przedsionków, pogorszenia funkcji rozkurczowej, poszerzenia aorty i wzrostu prawdopodobieństwa zgonu [43, 44].

Mechanizmy te są przyczyną występowania u chorych na OBS wielu zaburzeń i powikłań. U chorych na OBS może dochodzić do:

- nadciśnienia tętniczego,
- zaburzeń rytmu serca,
- choroby niedokrwiennej serca,
- zawału serca,
- udaru mózgu,
- nadciśnienia płucnego,
- niewydolności serca,
- niewydolności nerek.



© Ze zbiorów własnych Autora

Fragment zapisu polisomnografii

DIAGNOSTYKA OBS

W rozpoznaniu OBS podstawowe znaczenie ma dokładnie zebrany wywiad, zwłaszcza od rodziny i partnera pacjenta. Złotym standardem w rozpoznaniu tej groźnej choroby jest polisomnografia. Badanie polega na monitorowaniu snu i niektórych czynności życiowych za pomocą odpowiednich czujników, które rejestrują zapis elektroencefalogramu (EEG), elektrookulogramu (EOG), napięcia mięśnia podbródkowego – w celu oceny struktury snu i mikrowybudzeń, zapis dźwięku chrapania, EKG, przepływ powietrza przez nos – ocena bezdechów i słyceń oddychania, zapis ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha, SaO₂ – wysycenie krwi tlenem, pozycję ciała. Badanie trwa jedną noc i musi zawierać zapis co najmniej 6 godzin snu.

Badanie polisomnograficzne wykonuje się w pracowniach snu. Aktualnie w Polsce działa kilkanaście tego typu pracowni. Wynik badania interpretuje się jako wskaźnik bezdechów i słyceń oddychania w ciągu godziny snu (wskaźnik AHI). AHI-0 do 5 uważa się za normę, 5-15 oznacza OBS stopnia łagodnego, 15-30 stopnia umiarkowanego i powyżej 30 ciężkie.

LECZENIE OBS

Leczenie ma na celu zapewnienie drożności górnych dróg oddechowych podczas snu. W sytuacji występowania patologii gardła powodującej zwężenie drogi przepływu powietrza (np. przerost migdałków, polipy nosa, skrzywienie przegrody nosowej) konieczne jest leczenie operacyjne. Inną metodą, np. u chorych otyłych, jest stosowanie do snu tzw. protezy powietrza – aparatu CPAP (*continuous positive air pressure*). Wytwarza on stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, zapobiegając bezdechom. Każdemu pacjentowi ustala się indywidualnie wartość ciśnienia generowanego przez aparat. Dostępne są także aparaty automatycznie dostosowujące się do potrzeb pacjenta, tzw. autoCPAP, niektóre posiadają funkcję obniżania ciśnienia podczas wydechu.

Niezwykle ważnym elementem leczenia jest redukcja masy ciała oraz zmiana stylu życia. Przeciwwskazane jest palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, stosowanie leków sedatywnych, miorelaksujących i nasennych.

Powyższe leczenie powoduje szybką poprawę samopoczucia, likwiduje senność dzienną, poprawia jakość życia. Wiele badań

Złotym standardem w rozpoznaniu OBS jest polisomnografia. Badanie polisomnograficzne wykonuje się w pracowniach snu.

Niezwykle ważnym elementem leczenia jest redukcja masy ciała oraz zmiana stylu życia. Przeciwwskazane jest palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, stosowanie leków sedatywnych, miorelaksujących i nasennych.

- udowodniło poprawę funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego i metabolizmu.

Obturacyjny bezdech senny nieleczoney doprowadza często do zgonu, dlatego farmaceuto, jeżeli masz pacjenta, członka rodziny, znajomego, który:

- chrapie głośno każdej nocy,
- jest zmęczony, senny w ciągu dnia,
- rodzina obserwuje przerwy w jego oddychaniu podczas snu,
- choruje na nadciśnienie tętnicze,
- ma nadwagę lub otyłość.

poradź mu, aby zgłosił się do lekarza rodzinnego po skierowanie do poradni, która zajmuje się diagnostyką i leczeniem OBS lub sam zadzwoń do tego lekarza w sprawie swojego pacjenta.

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Marek Jędrzejczak
wiceprezes NRA
ul. Długa 16
00-238 Warszawa
tel. 022 635 92 85

Piśmiennictwo:

1. Young T.B., Palta M., Dempsey J. i wsp.: *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N. Engl. J. Med., 1993, 328-1230-1235.
2. Lugaresi E., Cirignotta F., Gerardi R., Montagna P.: *Snoring and sleep apnea: natural history of heavy snorers disease*. [w:] Guilleminault C., Partinen M. (red.) *Obstructive sleep apnea: clinical heavy reaserch and treatment*. Raven Press, New York 1990, 25-26.
3. Bearpark H., Elliott., Grunstein R. i wsp.: *Snoring and sleep apnoea. A population study in Australian men*. Am. J. Respir., Crit. Care Med. 1995, 152, 711-716.
4. Wetter D.W., Young T.B., Bidwell T.R., Badr M.S., Palta M.: *Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing*. Arch. Intern. Med., 1994; 154; 2219-2224.
5. Scrima L., Bruody M., Nay K.N., i wsp.: *Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action*. Sleep 1982, 5, 318-328.
6. Issa F.G., Sullivan C.E.: *Alcohol, snoring and sleep apnea*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1982;45;353-359.
7. Redline S., Tishler P.V.: *Familial influences on sleep apnea*. [w:] Saunders N.A., Sullivan C.E. (red): *Sleep and breathing*. Marcel Dekker, New York 1994, 363-377
8. Grunstein R.R., Ho K.Y., Sullivan C.E.: *Sleep apnea in acromegaly*. Ann. Intren. Med. 1991, 115, 527-532.
9. Lin C.C., Tsan K.W., Chen P.J.: *The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroism*. Chest 1992, 102, 1663-1667.
10. Mańkowski M., Koziej M., Cieśliski J.K. i wsp.: *Obraz kliniczny i wyniki leczenia zachowawczego obturacyjnego bezdechu sennego*. Pol. Arch. Med. Wew., 1995, 93, 234-241.
11. Haraldsson P.O., Carenfelt C., Laurell H., Tornros J.: *Driving vigilance simulator test*. Acta Otolaryng. (Stockholm), 1990, 110, 136-140.
12. Findley L.J., Unverzagt M.E., Suratt P.M.: *Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea*. Am. Rev. Respir. Dis. 1988, 138, 337-340.
13. Borak J., Cieśliski J.K., Szelenberger W. i wsp.: *Wpływ leczenia za pomocą CPAP na psychopatologiczne następstwa obturacyjnego bezdechu sennego*. Pneumonol. Alergol. Pol. 1993, 61, supl.1, 116-126.
14. Goncavales M.A., Guilleminault C., Ramos E., Palha A., Paliva T.: *Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment*. Sleep Med., 2005, vol.6;4; 333-339.
15. Somers V.M., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M.: *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea*. J. Clin. Invest. 1995 October; 96(4): 1897-1904.
16. Narkiewicz K., Montano N., Cogliati Ch., van de Borne Ph., Dyken M., Somers V.: *Altered Cardiovascular Variability in Obstructive Sleep Apnea*. Circulation. 1998; 98; 1071-1077.
17. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J.: *Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension*. N. Engl. J. Med. 2000, 342, 1378-1384.
18. Kourembanas S., Mardsen P.A., McQuillan L.P., Faller D.V.: *Hypoxia induces endothelin gen expression and secretion in cultured human endothelium*. J. Clin. Invest. 1991, 88, 1054-1057.
19. Philips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A., Haynes W.G., Dyken M.E., Somers V.K.: *Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-I and blood pressure*. J. Hypertens 1999, 17, 61-66.
20. Gjorup P.H., Sadauskiene L., Wessels J., Nyvad O., Strunge B., Pedersen E.B.: *Abnormally increased endothelin-I in plasma during the night in obstructive sleep apnea relation to blood pressure and severity of disease*. Am. J. Hypertens, 2007, 20, 44-32.
21. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA i wsp.: *High prevalence of primary aldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension*. Hypertension 2002; 40,892-896.
22. Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L. i wsp.: *Plasma aldosteron is related to*

- severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131, 453-459.
23. Hatipoglu U., Ribinstein I.: *Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis*. *Respiration* 2003; 70; 665-671.
 24. Ryan S., Taylor C.T., McNicholas W.T.: *Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome*. *Circulation* 2005; 112; 2660-2667.
 25. Opp M.R.: *Cytokines and sleep regulation*. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9; 355-364.
 26. Minchenko A., Bauer T., Salceda S., Caro J.: *Hypoxia stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vivo and in vitro*. *Lab. Invest.* 1994; 71; 374-379.
 27. Lavie I.: *Obstructive sleep syndrome – an oxidative stress disorder*. *Sleep Med. Rev.*; 2003; 7; 35-51.
 28. Findley L.J., Boykin M., Fallkon T., Belardinelli I.: *Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea*. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64; 556-561.
 29. Sahebajani H.: *Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure*. *Chest* 1998; 113; 1604-1608.
 30. Kraiczi H., Caidahl K., Samuelsson A., Parker Y., Hender J.: *Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep*. *Chest* 2001; 109; 1085-1091
 31. Carlson J.T., Rangermark C., Hender J.A.: *Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea*. *J. Hypertens.* 1996; 14; 577-584.
 32. Kraiczi H., Hender J., Peker Y., Carlson J.: *Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea*. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89; 493-498.
 33. El Solh A.A., Akinnusi M.E., Baddoura F.H., Mankowski C.R.: *Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea a link to endothelial dysfunction*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175; 1186-1191.
 34. Ip M.S., Tse H.F., Lam B., Tsang K.W.: *Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169; 348-353.
 35. Ip M.S., Lam B., Ng M.M., Tsang K.W., Lam K.S.: *Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165; 670-676.
 36. Spiegel K., Knutson K., Leproult R., Tasali E., Van Cauter E.: *Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes*. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99; 2008-2019.
 37. Punjabi N.M., Polotsky V.Y.: *Disorders of glucose metabolism in sleep apnea*. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99; 1998-2007.
 38. Harsch I.A., Schahin S.P., Brückner K., Radespiel-Tröger M., Fuchs F.S., Hahn E.G., Konturek P.C., Lohmann T., Ficker J.H.: *The effect of continuous positive pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes*. *Respiration* 2004; 71; 252-259.
 39. Punjabi N.M., Ahmed M.M., Polotsky V.Y., Bamer B.A., O'Donnell C.P.: *Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance*. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2003; 136; 167-178
 40. Coughlin S.R., Mawdsley L., Mugarza J.A., Carveley P.M., Wilding J.P.: *Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome*. *Eur. Heart J.* 2004; 25; 735-741.
 41. Wolk R., Somers V.K.: *Sleep and the metabolic syndrome*. *Exp. Physiol.* 2007; 92; 67-78.
 42. von Känel R., Lored J.S., Ancoli-Israel S., Mills P.J., Natarajan L., Dimsdale J.E.: *Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors*. *Chest.* 2007; 131; 733-739.
 43. Otto M.E., Belohlavek M., Romero-Corral A., Gami A.S., Gilman G., Svatikova A., Amin R.S., Lopez-Jimenez F., Khandheria B.K., Somers V.K.: *Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea*. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99; 1298-1302.
 44. Sampol G., Romero O., Salas A., Tovar J.L., Lloberes P., Sagalés T., Evangelista A.: *Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168; 1528-1531.