

Αποφρακτική υπνική άπνοια και καρδιαγγειακές εκβάσεις: παρατήρηση vs. τυχαιοποίησης

✦ Κωνσταντίνος Γ. Θωμόπουλος

Επιμελητής Α', Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Μ.Α. "Ελενα Βενιζέλου"

Εχει κατ' επανάληψη αποτυπωθεί ένα μωσαϊκό παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που πυροδοτούνται από τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια αποφρακτικών άπνοιών και συνοδεύονται με αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η υπέρταση, οι αρρυθμίες, η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης, οι πάσχοντες από διαφορετικά καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν σημαντικά αυξημένο επιπολασμό υπνικής άπνοιας, σε σχέση με άτομα που δεν πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο. Στη συσχέτιση μεταξύ αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και καρδιαγγειακών συμβάντων όλα ξεκίνησαν από μια Ισπανική μελέτη παρατήρησης, που δημοσιεύτηκε στο *Lancet*, το 2005, από το Marin και συνεργάτες,¹ η οποία έδειξε ότι οι πάσχοντες από αποφρακτική υπνική άπνοια είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη πάσχοντες και μάλιστα όσο σοβαρότερη ήταν η υπνική άπνοια τόσο χειρότερη ήταν η έκβαση, που αποτελούνταν από θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια. Στην ίδια μελέτη παρατήρησης, οι θεραπευόμενοι με CPAP, που αποτελεί την αιτιολογική θεραπεία της υπνικής άπνοιας, είχαν τον ίδιο σχεδόν κίνδυνο θανατηφόρων και μη θανατηφόρων επεισοδίων, σε σχέση με τους μη πάσχοντες από υπνική άπνοια. Η ίδια ομάδα των Ισπανών μελετητών του 2005, συνεργάστηκε με άλλα 13 κέντρα μελέτης ύπνου στην Ισπανία, με σκοπό τη διενέργεια μια τυχαιοποιημένης μελέτης στην υπνική άπνοια με χρήση ή μη χρήση CPAP.² Στα κριτήρια στρατολόγησης ασθενών συμπερι-

λήφθηκαν ενήλικες μέχρι 70 έτη, χωρίς ημερήσια υπνηλία και βαρύτητα υπνικής άπνοιας, ενδιάμεση ή σοβαρή, ενώ ταυτόχρονα αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Το καταληκτικό σημείο ήταν η επίπτωση των νέων περιστατικών υπέρτασης ή καρδιαγγειακών επεισοδίων και φάνηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων (με ή χωρίς CPAP). Αξιολογώντας μαζί τις δυο ισπανικές μελέτες,^{1,2} είδαμε ότι η μελέτη παρατήρησης δείχνει ότι η υπνική άπνοια αυξάνει τον κίνδυνο θανατηφόρων και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, ανεξάρτητα από παράγοντες σύγχυσης και, επίσης, ότι η CPAP μειώνει αυτόν τον κίνδυνο. Από την άλλη πλευρά, η τυχαιοποιημένη μελέτη που ακολούθησε δεν έδειξε ευμενές αποτέλεσμα της CPAP σε ασθενείς με υπνική άπνοια, αλλά ο σχεδιασμός (για λόγους βιοηθικής) περιορίστηκε σε ασθενείς χωρίς ημερήσια υπνηλία. Τα δεδομένα αυτά δεν υποστηρίζουν τη χρήση CPAP σε ασθενείς με υπνική άπνοια, χωρίς ημερήσια υπνηλία, για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Φεύγοντας από την Ισπανία και ταξιδεύοντας Βόρεια προς τη Σουηδία, σε μελέτη παρατήρησης φάνηκε ότι οι ασθενείς με υπνική άπνοια είχαν περίπου 5-πλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο, σε σχέση με ασθενείς χωρίς υπνική άπνοια, σε διάρκεια παρακολούθησης 7-8 ετών.³ Η ίδια Σουηδική ομάδα, αποφάσισε να κάνει μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με πρόσφατη στεφανιαία επαναγγείωση, που έπασχαν συγχρόνως από υπνική άπνοια αποφρακτικού

τύπου. Το καταληκτικό σημείο ήταν νέα επαναγγείωση, έμφραγμα, εγκεφαλικό ή καρδιαγγειακός θάνατος, ενώ η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν πάνω από 1 έτος.⁴ Όπως και στην προηγούμενη μελέτη από την Ισπανία, στη Σουηδική τυχαιοποιημένη μελέτη, σε ασθενείς που δεν είχαν ημερήσια υπνηλία, η CPAP δεν κατάφερε να μειώσει το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού ενδιαφέροντος.

Στη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένη μελέτη (SAVE), σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια, χωρίς ημερήσια υπνηλία και ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου,⁵ έγινε ξανά τυχαιοποίηση σε CPAP ή όχι CPAP. Ένα θέμα, που πρέπει να τονιστεί, είναι η κακή συμμόρφωση με τη CPAP, που στο τέλος της μελέτης ήταν περίπου 3 ώρες ανά νύχτα. Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη προσπάθεια οι ασθενείς δευτερογενούς πρόληψης που έλαβαν CPAP δεν τα πήγαν καλύτερα σε όρους συμβάντων, σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν CPAP.

Σε άλλη μελέτη παρατήρησης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που έγινε στον Καναδά, αυτοί με υπνική άπνοια, που έλαβαν CPAP, είχαν την καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με ασθενείς που είχαν υπνική άπνοια και δεν έλαβαν CPAP.⁶ Το επόμενο χρονικό

διάστημα, στο πλαίσιο της καρδιακής ανεπάρκειας, η μελέτη ADVENT-HF7, που περιλαμβάνει ασθενείς με κεντρικού και περιφερικού τύπου άπνοιες, ίσως να έχει διαφορετικά αποτελέσματα, σε σχέση με την SERVE-HF, που περιέλαβε ασθενείς με αποκλειστικά κεντρικού τύπου άπνοια και τελικά είχε απογοητευτικά αποτελέσματα για τους ασθενείς που έλαβαν θετική πίεση αεραγωγού κατά τον ύπνο.⁸

Ως συμπέρασμα, γιατί υπάρχουν διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ μελετών παρατήρησης και τυχαιοποιημένων μελετών:

1) Διότι οι τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν μικρή στατιστική δύναμη, όμως ακόμη και η SAVE, που ήταν μια μεγάλη μελέτη, απέτυχε να δείξει "κάτι το ευμενές" σε αυτούς που έλαβαν CPAP, 2) οι τυχαιοποιημένες μελέτες είχαν μόνο ασθενείς χωρίς ημερήσια υπνηλία και έτσι δικαιολογείται η κακή συμμόρφωση στην CPAP, 3) τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών ίσως να ήταν διαφορετικά, αν συμπεριλαμβάνονταν αποκλειστικά ασθενείς με ημερήσια υπνηλία, αλλά αυτό δεν θα το μάθουμε ποτέ, και 5) είναι πολύ πιθανό ότι η CPAP δεν μπορεί να προκαλέσει ανασχεση της καρδιαγγειακής βλάβης, που ήδη έχει επιφέρει η υπνική άπνοια. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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(9464):1046-53.
2. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al; Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2161-8.
3. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006;28:596-602.
4. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:613-20.
5. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375:919-31.
6. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1625-1631.
7. Lyons OD, Floras JS, Logan AG, et al; ADVENT-HF Investigators. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:579-587.
8. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095-105.