

**MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**ANESTEZIOLOGICKO RESUSCITAČNÍ KLINIKA
FAKUTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ**

**VYUŽITÍ PARAMETRŮ VENTILACE V PREDIKCI PATOLOGICKÝCH
STAVŮ**

Habilitační práce

Author:

MUDr. Ivan Čundrle Ph.D.

Brno, 2017

Poděkování

Především děkuji své rodině za podporu a poskytnutý čas. Dále děkuji všem svým kolegům a svému mentorovi prof. Lyle Olsonovi a prof. Vladimíru Šrámkovi za pomoc a odborné rady. V neposlední řadě všem pacientům, kteří se našeho výzkumu zúčastnili.

1. ÚVOD	4
1.1. Parametry dýchání v klidu a během zátěže v predikci patologických stavů	6
1.2. Parametry dýchání během spánku v predikci patologických stavů	11
1.2.1. Obstrukční spánková apnoe	11
1.2.1.1. Perioperační komplikace pacientů s OSA	13
1.2.1.2. Perioperační diagnostika a screening	15
1.2.1.3. Perioperační přístup a možnosti léčby	17
1.2.2. Centrální spánková apnoe	19
1.2.2.1. Centrální spánková apnoe perioperačně	22
2. KOMENTOVANÉ PRÁCE	24
A. Vydechovaný P _{ET} CO ₂ predikuje výskyt centrální spánkové apnoe u pacientů se srdečním selháním	24
B. Klidový P _{ET} CO ₂ predikuje výskyt plicních komplikací po torakochirurgickém výkonu.	28
C. Obstrukční spánková apnoe v perioperační medicíně	37
D. Využití perioperační polygrafie v predikci obstrukční spánkové apnoe	40
3. ZÁVĚR	43
4. REFERENCE	44
5. SEZNAM ZKRATEK	71

1. ÚVOD

Součástí této habilitační práce je krátký úvod, věnující se využití parametrů dýchání v klidu, během zátěže a během spánku v diagnostice patologických stavů. Navazuje pak soubor čtyř komentovaných prací, závěr a seznam referencí.

První práce má název „Vydechovaný $P_{ET}CO_2$ predikuje výskyt centrální spánkové apnoe u pacientů se srdečním selháním“, druhá „Klidový $P_{ET}CO_2$ predikuje výskyt plicních komplikací po torakochirurgickém výkonu“, třetí práce je přehledový článek s názvem „Obstrukční spánková apnoe v perioperační medicíně“ a poslední čtvrtá práce nese název „Využití perioperační polygrafie v predikci obstrukční spánkové apnoe“.

Mohlo by se zdát, že uvedené práce nemají mnoho společného. Nicméně opak je pravdou, jejich společným jmenovatelem je využití parametrů ventilace/dýchání v klidu, během zátěže a i během spánku/anestezie k diagnostice patologických stavů jako jsou centrální nebo obstrukční spánková apnoe a též k predikci pooperačních plicních komplikací.

Všechny uvedené práce na sebe tématicky a chronologicky navazují. První práce (Vydechovaný $P_{ET}CO_2$ predikuje výskyt centrální spánkové apnoe u pacientů se srdečním selháním) vznikla ve spolupráci s Mayo Clinic a právě tato práce nám ukázala výhody multioborové spolupráce a vedla k vytvoření podobných vědeckých vazeb, jako jsou na Mayo Clinic, i ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně (anesteziologie, spánková medicína, funkční a zátěžová medicína). Tato práce, která vyšla v časopise Chest demonstrovala možnosti využití parametrů klidové a zátěžové ventilace v predikci rizika výskytu centrální spánkové apnoe, byla inspirována studií autorů Corra a spol. (1) a především na tuto studii navazujícím editorialem Jorge P. Ribeira (2), který právě vyzdvihl výhody spolupráce spánkové a funkční/zátěžové medicíny.

Možnost využít parametry klidové ventilace v predikci patologických stavů nás vedla k naší druhé, multicentrické studii s názvem „Klidový $P_{ET}CO_2$ predikuje výskyt plicních

komplikací po torakochirurgickém výkonu“, která vyšla v časopise *The Annals of Thoracic Surgery*. Tato studie ukázala, že pro predikci pooperačního rizika vzniku plicních komplikací po torakochirurgickém výkonu lze použít nejen parametry ventilace během zátěže, ale i v klidu. Parametry klidové ventilace pak v této studii měly dokonce lepší předpovědní hodnotu než parametry ventilace během zátěže. Toto naše zjištění by mohlo mít důležitý klinický dopad především pro pacienty, kteří z jakéhokoliv důvodu buď nemohou, nebo nechtějí podstoupit zátěžová vyšetření v rámci předoperačního stanovení rizika.

Výhodnost spojení oborů anesteziologie a spánkové medicíny a možné náměty na společný výzkum jsme se pokusili nastínit v našem dalším přehledovém článku „Obstrukční spánková apnoe v perioperační medicíně“, který vyšel v časopise *Anesteziologie a intenzivní medicína*. V tomto přehledovém článku jsme se snažili zdůraznit především nedostatky diagnostiky obstrukční spánkové apnoe (OSA) v perioperačním období a možnostmi využití sedace v diagnostice OSA.

Na tento přehledový článek jsme pak navázali studií „Využití perioperační polygrafie v predikci obstrukční spánkové apnoe“, která vyšla v časopise *Sleep Medicine* a kde jsme se snažili odpovědět na otázku, zdali je možné na základě změn ventilace u pacientů během chirurgického výkonu diagnostikovat OSA. Tato práce měla poměrně velký potenciál, pokud bychom totiž prokázali, že polygrafie během analgosedace poskytuje stejné výsledky jako polysomnografie, mohlo by to umožnit jednak diagnostiku spánkové apnoe u pacientů podstupujících chirurgický výkon v analgosedaci, ale i možnost zkrácené diagnostiky spánkové apnoe ve spánkových laboratořích. Pacienti by tak nemuseli strávit ve spánkové laboratoři celou noc, ale stačilo by několik hodin polysomnografického záznamu pořízeného kdykoliv během dne za použití sedace. Výsledky této studie ale optimistické nebyly. Zjistili jsme sice, že perioperační polygrafie má malý bias, ale poměrně široké limity shody neumožňují využití polygrafie během sedace k definitivní diagnostice. Nicméně alepoň dobrá

kombinace senzitivity a specificity této nové metody umožňuje použití perioperační polygrafie jako skríninky pro OSA.

1.1. Parametry dýchání v klidu a během zátěže v predikci patologických stavů

Pro hodnocení parametrů dýchání v klidu a během zátěže jsme v našich studiích použili spiroergometrii. Spiroergometrie umožňuje komplexní zhodnocení plicního a kardiovaskulárního systému v klidu a během zátěže. Toho neinvazivní dynamické vyšetření umožňuje zhodnocení funkční kapacity pacienta; tj. kapacity vyrovnat se s metabolickými požadavky během zátěže (fyzické, ale i například způsobené traumatem nebo chirurgickým výkonem). Funkční kapacita v podstatě reprezentuje maximální schopnost dodávky O_2 do tkání a maximální schopnost tkání O_2 extrahovat. Tolerance zátěže tak odráží především výměny plynů v plicích, kardiovaskulární výkonost a svalový metabolismus (3).

Spiroergometrická měření zahrnují parametry ventilace (dechový objem V_T , minutovou ventilaci \dot{V}_E , počet dechů za minutu f_b), analýzu vdechovaných a vydechovaných plynů (spotřeba kyslíku $\dot{V}O_2$, výdej oxidu uhličitého $\dot{V}CO_2$), krevní tlak a elektrokardiografii. Většina měřících systémů je založena na „breath by breath“ analýze. $\dot{V}O_2$ a $\dot{V}CO_2$ jsou měřeny „metabolickou“ částí systému, dechové objemy jsou počítány z flow-time křivek. „Breath by breath“ data jsou pak průměrována podle zvyklostí a požadavků každého pracoviště (většinou z 15-45 sekund).

Spiroergometrických protokolů existuje celá řada. Výběr protokolu nejčastěji závisí na požadavcích/důvodu testu a na funkční kapacitě testovaných pacientů/subjektů (pacienti se srdečním selháním vs. sportovci) (3). Práce je kvantifikována ve wattch (W), startovní zátěž je většinou 20-25W a zvyšuje se o 15-25W každé 2 minuty, dokud nedojde k dosažení maxima (zvyšování zátěže je nastaveno tak aby maximální zátěže bylo dosaženo zhruba do

8-17 minut) (3). Další možností je progresivní zvyšování zátěže (elektronickou brzdou u bicyklových ergometrů, zvyšováním náklonu/rychlosti běžeckých pásů) např. o 10W/min (3). V našich studiích byl použit modifikovaný protokol Naughtona. Tento protokol zvyšuje zátěž o 1 metabolický ekvivalent MET (3,5 ml O₂/kg/min) každé 2 minuty (4). Optimální doba vyšetření je 10 minut, příliš krátké trvání by vedlo k podhodnocení $\dot{V}O_2$, naopak příliš dlouhé k demotivaci pacienta (5). Spiroergometrické vyšetření je většinou ukončeno buď vyčerpáním/únavou pacienta nebo symptomy jako jsou angina pectoris nebo dyspnoe.

Základní typy spiroergometrů jsou bicyklový ergometr, běžecký pás nebo rumpál pro ty pacienty, kteří jsou limitováni pohybem dolních končetin. Bylo prokázáno, že běžecký pás má určité výhody oproti bicyklovému ergometru. Chůze nebo běh na pásu je pro většinu testovaných subjektů příjemnější než jízda na bicyklovém ergometru, jsou zavzaty velké svalové skupiny a velká část práce je vykonávána proti gravitaci (6). Není proto divu, že špičkový $\dot{V}O_2$ z běžeckého pásu bývá o 5-10% vyšší než z bicyklového spiroergometru (3). Základními parametry spiroergometrie jsou $\dot{V}O_2$, ventilační anaerobní práh (VAT) a stále častěji i ventilační efektivita - sklon $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$.

Maximální $\dot{V}O_2$ odráží maximální schopnost transportu a spotřeby O₂ (tehdy, když $\dot{V}O_2$ se zátěží již dále nestoupá a dosahuje svého plató). Nicméně například pacienti se srdečním selháním často svého maximálního $\dot{V}O_2$ nedosáhnou a jejich nejvyšší hodnota $\dot{V}O_2$ je proto označována jako $\dot{V}O_2$ špičkové. V klinické praxi se většinou považují $\dot{V}O_{2max}$ a $\dot{V}O_2$ špičkové za rovnocenné. $\dot{V}O_2$ je nejčastěji uváděno v ml/kg/min s rozmezím hodnot od klidových 3,5 ml/kg/min, přes 30-50ml/kg/min v běžné populaci až po 80ml/kg/min u trénovaných sportovců (3).

Ventilační anaerobní práh (VAT) je dalším parametrem využívaným k odhadu zátěžové kapacity. V první části zátěže \dot{V}_E , $\dot{V}O_2$ a $\dot{V}CO_2$ stoupají lineárně se zátěží.

V určitém bodu pokračující zátěže dochází k nárůstu $\dot{V}CO_2$ disproporčně k $\dot{V}O_2$ a to díky zvýšené produkci kyseliny mléčné, jejímu pufrování a tak zvýšené tvorbě CO_2 . Hodnota $\dot{V}O_2$ v momentě, kdy poptávka po O_2 převyšuje jeho dodávku a dojde ke zvýšení produkce kyseliny mléčné a tak ke zvýšení její koncentrace v krvi se nazývá laktátový anaerobní práh (LAT) a u zdravé populace se objevuje při 47-64% $\dot{V}O_{2max}$ (7). Tento parametr má výhodu oproti $\dot{V}O_{2max}$ v tom, že je submaximální (nezáleží na délce cvičení a lze jej stanovit i u pacientů, kteří nedosáhnou pravého $\dot{V}O_{2max}$) (5). Tento parametr se také hodí pro rozlišení kardiální a nekardiální únavy (8,9). Pokud se únava objevuje ještě dříve, než je dosažen anaerobní práh je pravděpodobně způsobena spíše nekardiálním postižením (plicní nebo pohybový systém) (8,9). Avšak i toto má své výjimky jako jsou například pacienti s mitrální stenózou nebo naopak pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí (3). Dosažení LAT vede k disproporčnímu nárůstu \dot{V}_E v porovnání s $\dot{V}O_2$, tento bod je nazýván VAT. Od tohoto bodu \dot{V}_E stoupá lineárně s $\dot{V}CO_2$ ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ zůstává konstantní), poměr $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ ale disproporčně narůstá. Stanovení VAT může být provedeno buď invazivně (stanovení vzestupu laktátu/poklesu bikarbonátů) nebo neinvazivně (změna ve $\dot{V}CO_2$ a \dot{V}_E relativně ku $\dot{V}O_2$).

Parametr ventilační efektivity (sklon $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) kvantifikuje hyperventilaci a ukázal se být silným prognostickým faktorem u pacientů se srdečním selháním (8). V našich studiích pak kromě sklonu $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ často používáme i poměr $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$. Ukázalo se, že tento parametr velmi dobře koreluje se sklonem $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ a umožňuje stanovení pro každý bod zátěže (nebo i v klidu) (10). Podle rovnice alveolárních plynů $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 = 863 / (PaCO_2 \times (1 - V_D/V_T))$ je parametr $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ inverzně závislý na parciálním tlaku arteriálního CO_2 ($PaCO_2$) a pozitivně na poměru objemu mrtvého prostoru a dechového objemu (V_D/V_T). Zvýšená stimulace nebo sensitivita plicních J receptorů, periferních nebo centrálních CO_2 chemoreceptorů nebo ergoreceptorů může vést k hyperventilaci a tak k redukci $PaCO_2$ (10).

Na druhou stranu zvýšení ventilačně perfúzního nepoměru nebo změna dechového vzorce (rychlé povrchní dýchání) mohou vést k nárůstu poměru V_D/V_T (10). U pacientů se srdečním selháním se příspěvek $PaCO_2$ a V_D/V_T na zvýšení $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ ukázal být téměř rovnocenný; $PaCO_2$ (40%) a V_D/V_T (47%) (10). Jak již bylo řečeno, hlavní využití nachází parametr sklon $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ u pacientů s chronickým srdečním selháním. Nicméně sklon $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ se také ukázal být spojen s tlakem v plicnici, plicní vaskulární rezistencí a ventilačním úsilím i u pacientů bez srdečního selhání (11).

Podle American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing (12) jsou indikacemi ke spiroergometrii: 1. zhodnocení funkční kapacity a odpovědi na léčbu pacientů u pacientů se známým postižením; 2. zhodnocení v rámci diferenciální diagnostiky příčiny dušnosti/omezené výkonosti (kardiální vs nekardiální); 3. zhodnocení pacientů s kardiovaskulárním postižením; 4. zhodnocení pacientů s plicním postižením; 5. předoperační zhodnocení; 6. stanovení úrovně zátěže pro rehabilitaci; 7. zhodnocení zhoršení nebo postižení; 8. zhodnocení před transplantací srdce, plic nebo srdce a plic. Rutinní testování doporučeno není. Kontraindikací spiroergometrie je celá řada, mezi nejzávažnější patří například čerstvý infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, hemodynamicky významné arytmie, edo/myo/perikarditida, symptomatická aortální stenóza (12).

Spiroergometrie poskytuje nejlepší objektivní zhodnocení funkční kapacity a stala se tak důležitým nástrojem především pro stanovení závažnosti srdečního selhání a prognostifikace (13).

Pro tento účel jsou často využívanými parametry špičkový $\dot{V}O_2$ (14), anaerobní práh a sklon $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$. Mnohé studie prokázaly, že u pacientů se srdečním selháním je $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ lepším prediktorem klinického outcome než nejčastěji užívaný špičkový $\dot{V}O_2$ (15–19).

V predikci perioperačního rizika byla spiroergometrie zkoumána u pacientů před plánovanou náhradou aneurysmatu abdominální aorty (20,21), kdy se ukázal slabý vztah mezi špičkovým $\dot{V}O_2$ a pooperační morbiditou a mortalitou těchto pacientů. Jak špičkový $\dot{V}O_2$ tak anaerobní práh se ukázaly být užitečnými v predikci krátkodobé mortality u pacientů po transplataci jater (22). Rozdíl v hodnotách špičkového $\dot{V}O_2$ byl patrný i u pacientů, kteří podstoupili resekci jícnu, a vyvinuly se u nich kardiopulmonální komplikace v porovnání s těmi pacienty, u kterých k rozvoji pooperačních komplikací nedošlo (23–25). Ukázalo se, že špičkový $\dot{V}O_2$ by mohl mít význam v predikci pooperačních komplikací i v bariatrické chirurgii (26) a anaerobní práh u starších pacientů podstupujících nitrobrášní zákrok (27,28).

V neposlední řadě je spiroergometrie indikována u specifické skupiny pacientů plánovaných k plicní resekci v rámci předoperačního zhodnocení a odhadu rizika (29,30). Stejně jako u pacientů se srdečním selháním je i zde nejčastěji hodnoceným parametrem špičkový $\dot{V}O_2$ (31). Též se ukazuje, že parametr sklon $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ také predikuje pooperační morbiditu a mortalitu a to dokonce lépe než nejčastěji užívaný špičkový $\dot{V}O_2$ (29). Brunelli s spol. prokázali, že sklon $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ je signifikantně spojen s výskytem pooperačních plicních komplikací, délkou hospitalizace, ale ne s mortalitou u pacientů po plicní resekci (29). Na druhou stranu Torchio a spol. prokázali spojitost sklonu $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ s pooperační mortalitou, ale ne s pooperačními kardiopulmonálními komplikacemi (32).

Nejen parametry špičkové ($\dot{V}O_2$) a submaximální (sklon $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) jsou využívány k prognostifikaci. V poslední době se ukazuje, že i klidový $P_{ET}CO_2$ může dobře predikovat outcome pacientů s chronickým srdečním selháním (33,34). Klidový $P_{ET}CO_2$ je také využíván jako součást dvou spiroergometrických skórovacích systémů k predikci outcome pacientů s chronickým srdečním selháním (35,36).

1.2. Parametry dýchání během spánku v predikci patologických stavů

Jednou z nejčastějších poruch dýchání ve spánku je syndrom OSA. Tento syndrom je charakteristický opakovaným kolapsem horních cest dýchacích a jeho prevalence může dosahovat až 64% v běžné a 91% v bariatrické chirurgii. OSA je jasně spojena s vyšší morbiditou a mortalitou a může tak přispívat ke vzniku komplikací během perioperačního období. Navzdory vysoké prevalenci, klinické závažnosti a více vyjádřeným symptomům OSA perioperačně je tento syndrom obecně pod-diagnostikován.

Centrální spánková apnoe (CSA) se zvýšeným dechovým úsilím se nejčastěji vyskytuje u pacientů s chronickým srdečním selháním a je považována za jeho symptom. Je charakteristická typickým crescendo-decrescendo dechovým vzorcem; hyperventilací s kompenzační apneou. Další typ CSA (bez zvýšeného respiračního úsilí) je typický hlavně pro pacienty s neurologickým postižením nebo pro pacienty na chronické léčbě opioidy. Rovněž CSA je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou, jestli ale může přispívat ke vzniku perioperačních komplikací není jasné.

1.2.1. Obstrukční spánková apnoe

OSA je jednou z nejčastějších forem poruch dýchání ve spánku. U pacientů s OSA dochází během spánku k opakovanému kolapsu horních cest dýchacích (HCD) a tím k přerušení dýchání (37). Typickými symptomy OSA jsou pozorovaná apnoe, přerušované chrápání, ranní bolest hlavy a zvýšená denní spavost (38). Více než 80% pacientů si přitom není vědomo, že trpí OSA. Rizikovými faktory pro vznik OSA u dospělých jsou obezita, kouření, užívání alkoholu, vyšší věk, diabetes a mužské pohlaví (38). U dětí je to pak především adenotonsilární hypertrofie a kraniofaciální abnormity (38). V normální populaci je prevalence OSA odhadována na nejméně 4 %. U obézních může dosahovat až 24% u mužů a

9% u žen (39–41). V populaci chirurgických pacientů je výskyt mnohonásobně vyšší a může dosahovat až 64% v běžné (42) a 91% v bariatrické chirurgii (43).

Jak již bylo řečeno, příčinnou OSA je kolaps HCD. Ke kolapsu dochází nejčastěji v oblasti hltanu, který nemá rigidní strukturu a podílejí se na něm kořen jazyka, měkké patro, patrové oblouky a uvula (37). Průsvit hltanu je fyziologicky udržován pomocí mechanoreceptorů, jejichž aktivací během nádechu dochází ke zvýšení tonu dilatátorů a tím k prevenci kolapsu HCD (44). Během spánku může docházet k oslabení této reflexní dilatace a s přispěním dalších faktorů jakými jsou například obezita, otok HCD nebo snížená podélná trakce dýchacích cest (díky nižšímu objemu plic vleže) může docházet ke kolapsu HCD a vzniku OSA (37).

Důsledkem kolapsu HCD je pak hypoxie (saturace kyslíkem běžně klesá i pod 70% (45)) a hyperkapnie, které vedou k aktivaci sympatického nervového systému, krátkodobému probuzení (arousal) a ke znovu zprůchodnění HCD (37). Tento cyklus se u pacientů s OSA opakuje mnohokrát za noc a to jak během rapid eye movement (REM) spánku (46), tak během spánku hlubokého „slow wave sleep“ (SWS) (47). Původně byla OSA považována jen jako REM predominantní fenomén (během REM spánku dochází k poklesu svalového tonu, který může dále přispívat ke zvýšené kompatibilitě HCD (46)). Nicméně se ukázalo, že výskyt OSA je vysoký i během spánku SWS (47).

Opakované obstrukce HCD vedou k významné fragmentaci spánku (spánkové deprivaci), ke krátkým epizodám ischemie/reperfuze, aktivaci sympatického nervového systému, vymizení variability srdeční frekvence, endoteliální dysfunkci, zvýšení koncentrace zánětlivých markerů (C-reaktivní protein, adhezivní molekuly, cytokiny), zvýšení koncentrace markerů oxidativního stresu (isoprostany a oxidované lipoproteiny) a k významným změnám nitrohruďního tlaku (respirační úsilí proti uzavřeným HCD může dosahovat až -65mmHg) (45,48–53). Změny nitrohruďního tlaku pak vedou ke zvýšení transmurálního tlaku myokardu,

rozšíření síní, poruše diastolické a systolické funkce komor a hemodynamické nestability (54,55). Všechny výše uvedené patofyziologické pochody pak mohou vést ke vzniku nemoci.

OSA je jasně spojena s vyšším výskytem kardiovaskulárních chorob (arytmie, infarkt myokardu, hypertenze, srdeční selhání a cévní mozková příhoda), diabetem, postižením centrálního nervového systému (snížená vigilita, poruchy paměti, delirium, deprese) nebo například i gastroesofageálním refluxem (změny tlakových poměrů v oblasti kardií) (37,56–58).

Všechny tyto komorbidity a obstrukce HCD samy o sobě mohou vést ke vzniku perioperační komplikací a přispívat tak k vyšší morbiditě a mortalitě pacientů s OSA (59–62). Na druhou stranu i samotné perioperační období sebou přináší faktory, které mohou vést k exacerbaci OSA (63). Užití benzodiazepinů v rámci premedikace, přetrvávající účinek inhalačních anestetik a v neposlední řadě i léčba pooperační bolesti opioidy může vést k útlumu dechového centra, nižší citlivosti k hypoxii a vyššímu výskytu hyposaturace a hyperkapnie u pacientů s OSA (64–67). Instrumentace na HCD (nejen vlastní chirurgický zákrok, ale i tracheální intubace nebo zavedení nasogastrické sondy) může vést k otoku měkkých tkání a zvýšené kolapsibilitě HCD (68,69). K rozvoji respirační insuficience může přispívat i reziduální nervosvalová blokáda, ke které mají pacienti s OSA vyšší sklon pravděpodobně díky zvýšené akumulaci svalových relaxancií v tukové tkáni (70).

1.2.1.1. Perioperační komplikace pacientů s OSA

Perioperační komplikace u pacientů s OSA se odvíjejí od patofyziologie a komorbidit tohoto syndromu a jejich četnost a závažnost úzce koreluje s tíží OSA (60). Především jde o komplikace spojené s dýcháním (zajištění dýchacích cest, hypoxie, hyperkanie, respirační selhání) (59), s oběhem (arytmie – hlavně fibrilace síní, ischemie myokardu, trombembolie) (71) a s funkcí centrálního nervového systému (delirium, kognitivní deficit) (57).

Zajištění dýchacích cest je u pacientů s OSA obtížnější a souvisí s funkčně-anatomickými poměry HCD a krku (72). U pacientů s OSA bylo popsáno obtížnější užití obličejové masky (73,74), vyšší pravděpodobnost méně příznivého laryngoskopického obrazu (59,75) a vyšší počet intubačních pokusů (59,72). Dalšími faktory, které mohou zajištění dýchacích cest znesnadnit jsou rychlá desaturace (nižší funkční reziduální kapacita) (76) a vyšší incidence gastroesofageálního refluxu u pacientů s OSA (77). Selhání zajištění dýchacích cest s nutností použití alternativního přístupu se u pacientů s OSA odhaduje na 5% (78).

Pooperační průběh je u pacientů s OSA komplikován epizodami hypoxie (nutnost dlouhodobé oxygenoterapie) (59,72,79–82), vyšším výskytem pneumonií a respiračního selhání (71). V jedné rozsáhlé retrospektivní studii (na více než 6 miliónech pacientů) bylo prokázáno signifikantně více aspiračních pneumonií, acute respiratory distress syndromů a reintubací s nutností umělé plicní ventilace u pacientů s OSA (71). Na druhou stranu nebyla pozorována žádná spojitost mezi OSA a respiračními komplikacemi u pacientů postupujících chirurgický výkon ambulantně, pravděpodobně díky charakteru pacientů a díky krátkému pooperačnímu sledování (83).

Pacienti s OSA mají také více kardiovaskulárních komplikací (infarkt myokardu, srdeční arytmie) (59,60,72,81,82,84,85). Jak již bylo diskutováno výše, OSA je spojena se zvýšenou aktivací sympatického nervového systému a vymizením variability tepové frekvence (37). Zvýšená sympatikotonie navíc vede k down regulaci receptorů α a β_2 a snižuje tak odpověď organismu na katecholaminy (86). Bylo prokázáno, že pacienti s OSA mají během operace zvýšenou potřebu katecholaminů a vyšší výskyt perioperačních arytmií (72). Endoteliální dysfunkce pak může u pacientů s OSA vést k vyššímu výskytu trombóz (53). Bylo prokázáno, že pacienti s OSA mají vyšší výskyt plicní embolie v perioperačním období (71). Nicméně některé další studie toto nepotvrdily (83,87,88).

Delirium v pooperačním období je jednou z častých komplikací (incidence stoupá s věkem a může dosahovat až 70% případů u pacientů starších 65-ti let (89)) a je spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou (90). U ortopedických pacientů bylo prokázáno, že pacienti s OSA mají vyšší pravděpodobnost výskytu pooperačního deliria (57). Přesný mechanismus vzniku pooperačního deliria není zcela znám (90). Zdá se, že některé faktory spojené s OSA (například hypoxémie, porušená architektura spánku, porucha spánkového rytmu a nebo prozánětlivý stav organismu) by mohly ke vzniku pooperačního deliria přispívat (91). U kardiochirurgických pacientů byl také prokázán vztah mezi OSA a pooperační encefalopatií (87).

OSA může díky chronické hypoxii přispívat i k obtížnějšímu hojení ran (79) nebo vyššímu počtu pooperačních infekcí (87). Spánková fragmentace a intermitentní hypoxie mohou dále přispívat k hyperalgezií. V neposlední řadě pak OSA a přidružené komplikace mohou přispívat k delšímu pobytu na jednotkách intenzivní péče (60,82), celkově k delší době hospitalizace a vyšším nákladům na léčbu (61).

1.2.1.2.Perioperační diagnostika a screening

Polysomnografie (PSG) je zlatým standardem v diagnostice OSA. PSG je multimodální vyšetření, které zahrnuje elektroencefalogram, elektrokardiogram, elektrookulogram a elektromyograf. Dále jsou snímány dechové pohyby pacienta, zaznamenáváno chrápání a saturace kyslíkem. Hlavním parametrem PSG je apnea-hypopnea index (AHI), na základě kterého lze diagnostikovat lehkou ($5 \leq \text{AHI} < 15$), středně těžkou ($15 \leq \text{AHI} < 30$) a těžkou OSA ($\text{AHI} \geq 30$). PSG je metoda náročná na čas, materiál, personál a finance (37). Důležitou roli v diagnostice OSA proto hrají skrínigové metody.

Dotazníky jsou nejčastěji používanou metodou skrínigu OSA. K dispozici jsou například dotazníky Epworth, Berlin, STOP-BANG (zkratka ze slov Snoring, Tiredness,

Observed cessation of breathing, blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference and Male gender) anebo American Society of Anesthesiologists (ASA) checklist (37). Z klinického vyšetření lze odhadnout riziko OSA na základě například BMI > 30 kg/m² nebo obvodu krku > 40 cm. Na významu získávají i systémy pro domácí polygrafii (například Embletta – limitovaný elektroencefalogram, dechové pohyby, saturace kyslíkem), u kterých se ukazuje, že mohou být použity i pro definitivní diagnostiku OSA (92).

Skrínigových metod je tedy k dispozici celá řada. Je proto možná překvapením, že OSA je v normální populaci často poddiagnostikována. Odhaduje se, že diagnózu nemá až 93% žen a 82% mužů trpících středně těžkou až těžkou formou OSA (93). V populaci chirurgických pacientů je situace obdobná a to i přesto, že prevalence OSA je u těchto pacientů značně vyšší (42) a epizody apnoe mohou být v perioperačním období zvýrazněny díky poruchám spánku (94) a užívání sedativní/analgetické medikace (95). Nedávno publikovaná zajímavá studie autorů Sing a spol. ukázala, že velká většina jak anesteziologů, tak chirurgů není schopna OSA během perioperačního období diagnostikovat (96). Anesteziologové v této studii neodhalili středně závažnou OSA u 65% a chirurgové až u 93% případů. Těžká OSA pak nebyla diagnostikována anesteziology v 53% a chirurgy až v 90% případů (96). Nevýhoda skríningu, který využívá klinické hodnocení anebo dotazníky je především poměrně nízká specifita a tedy vysoký počet falešně-positivních případů (97,98). Tyto dotazníky jsou stále vylepšovány a jejich modifikace tuto slabinu často úspěšně odstraňují.

V perioperační medicíně nejlépe dopadá dotazník STOP-BANG (99), u kterého byla prokázána senzitivita 93% a specifita 43% (s vyšším počtem bodů stoupá i specifita) (96), dále pak ASA checklist se senzitivitou až 87% (100) a dotazník Berlin se senzitivitou až 79% (101). V perioperačním období se k odhalení pacientů s OSA nabízí i využití analgosedace. Například chrápání během endoskopického výkonu (v analgosedaci) se ukázalo být lepším

prediktorem OSA než dotazníky Epworth a Stanford (102). Zajímavé je i využití farmakologicky indukovaného spánku (kontinuální infuze propofolu) pro polysomnografická vyšetření (103). Ukázalo se, že spánková architektura takového spánku je silně změněna, ale ostatní parametry poruch dýchání úzce korelují s parametry z klasické polysomnografie (103). Nicméně, jestli je možné využít farmakologicky indukovaný spánek pro diagnostiku poruch dýchání ve spánku není jasné.

1.2.1.3. Perioperační přístup a možnosti léčby

Doporučení zaměřená na perioperační péči o pacienty s OSA se v zásadě neliší od doporučení obecných (22). Vyzdvihují především režimová opatření (snížení nadváhy), perioperační pokračování v continuous positive airway pressure (CPAP) terapii nebo v užívání mandibulárních podpůrných systémů (100).

V rámci předoperačního vyšetření je důležitá především anamnéza a klinické vyšetření zaměřené na známky OSA (chrápání, únava, ranní bolest hlavy, atd.), přítomnost typických komorbidit (hypertenze, infarkt myokardu, diabetes) a vysokého BMI (37). Přítomnost OSA je nutné předpokládat i u pacientů, kteří již dříve podstoupili chirurgickou léčbu OSA (např. uvulopalatopharyngoplastika), ale nemají kontrolní PSG vyšetření. Klinické zhodnocení je pak vhodné doplnit o zhodnocení parametrů obtížné intubace a o některý ze skriningových dotazníků (např. STOP-BANG) (99), popřípadě provést přímou stratifikaci rizika dle ASA (100). Zvýšené perioperační riziko se odvíjí především od tíže OSA, typu zákroku a nutnosti pooperačního nasazení opioidů. U pacientů s podezřením na středně těžkou až těžkou OSA je pak vhodné zvážit odklad elektivního výkonu a provedení polysomnografického nebo alespoň polygrafického vyšetření a nastavení léčby (100,104).

Perioperačně je důležité, že opioidy a benzodiazepiny tlumí hypoxickou ventilační odpověď (64,65). Použití benzodiazepinů v rámci premedikace nebo přetrvávající účinek

těchto látek po anestezii tak může zhoršovat OSA (105). Je proto vhodné se těmto látkám buď úplně vyhnout anebo použít preferenčně ty s kratší dobou účinku, v co nejmenších nutných dávkách a zajistit vhodnou monitoraci pacienta (105). Inhalační anestetika také tlumí hypoxickou a hyperkapnickou ventilační odpověď (66,67) a navíc mohou snižovat aktivitu n. genioglossus a přispívat tak ke zvýšené kolapsibilitě HCD (106). Je proto vhodné volit pokud možno regionální anesteziologické techniky s použitím malé nebo žádné sedace (100). Na druhou stranu výkony, které by vyžadovaly sedaci hlubokou, je lépe provádět v celkové anestezii se zajištěním dýchacích cest (100). U všech pacientů s OSA je nutné předpokládat obtížné zajištění dýchacích cest a zvýšené riziko aspirace. Je proto vhodné zvážit alternativní postup, jako například fibroskopickou intubaci při vědomí (nicméně díky použité lokální anestezii je nutné počítat se zhoršením ochranných reflexů HCD) (104,107). Extubaci je pak doporučeno provádět až při plném vědomí, po kompletním odeznění svalové relaxace (monitorace účinku svalové relaxace je samozřejmostí) a nejlépe v semi-supinní pozici (100).

Pooperačně je nutné u pacientů s OSA předpokládat zvýšenou náchylnost ke kolapsibilitě HCD, na kterém se může podílet zúžení způsobené otokem měkkých tkání po instrumentaci na dýchacích cestách (včetně tracheální intubace) nebo například i zavedená nasogastrická sonda (68,69). Významnou roli může hrát i pooperační změna spánkové architektiky (108). Především REM a SWS rebound fenomén, ke kterému dochází nejčastěji 3. -5. pooperační den, a který může být spojen se zvýšenou kolapsibilitou HCD (109). Možná není náhodou, že i ke vzniku infarktu myokardu či deliria dochází nejčastěji právě 3.-5. pooperační den (110,111). Spojitost mezi OSA a infarktem myokardu se pak nabízí. Pacienti by měli být umístěni pokud možno na jednotkách intenzivní péče nebo alespoň monitorovaném lůžku a to opět v semi-supinní pozici a s oxygenoterapií (105). Monitorace vydechovaného CO₂ je s výhodou (105). I na jednotkách intenzivní péče je vhodné se pokud možno vyhnout sedativní medikaci a preferovat spíše neopioidní analgetika (105).

Zlatým standardem léčby OSA je CPAP (37). Perioperačně je kladen důraz především na důslednou předoperační přípravu. U pacientů se středně těžkou až těžkou OSA je vhodné zvážit předoperační nasazení CPAP a v této léčbě pokračovat i perioperačně (pacient si přinese svůj vlastní CPAP) (38). Bylo prokázáno, že předoperační terapie CPAP signifikantně snižuje počet komplikací a zkracuje dobu hospitalizace (81). Dále je známo, že ti pacienti s OSA, kteří CPAP předoperačně neužívali a jeho nasazení bylo nutné až v pooperačním období mají komplikací nejvíce (59). Rutinní nasazení CPAP pooperačně u pacientů s OSA, kteří CPAP dříve neužívali je zpochybňováno (nízká compliance) (105). U pacientů, u kterých je nutné pooperační nasazení CPAP, ale kteří tuto léčbu netolerují, je pak vhodné zvážit použití neinvazivní ventilace.

1.2.2. Centrální spánková apnoe

Centrální spánková apnoe se zvýšeným dechovým úsilím je charakteristická Cheyne-Stokesovým dýcháním s typickým crescendo-decrescendo dechovým vzorcem; hyperventilací střídající se s kompenzační apneou (112). CSA je nejčastěji spojena se srdečním selháním (21% až 50%) (113–116) a závažnost CSA koreluje se závažností srdečního selhání (112,117–120). Ovšem CSA se může vyskytovat i u pacientů s neurologickým poškozením (121) nebo u pacientů chronicky na opioidech (118). V těchto případech je patofyziologie odlišná; chybí zvýšené ventilační úsilí a apnea není kompenzační (118).

CSA u pacientů se srdečním selháním je spojena se zvýšenou morbiditou, mortalitou (122) a opakovanými hospitalizacemi (123). Jestli je ale zvýšená mortalita důsledkem CSA nebo spíše důsledkem srdečního selhání není zcela jasné. Nicméně bylo prokázáno, že CSA je nezávisle spojena s vyšším rizikem náhlého úmrtí nebo srdeční transplantace, což by svědčilo spíše pro přímý vliv CSA na zvýšenou mortalitu (124,125). Hlavními rizikovými faktory CSA jsou mužské pohlaví, vyšší věk a komorbidity jako srdeční selhání nebo fibrilace síní (112).

Důvod vyšší prevalence CSA u mužů není zcela jasný (114). Zdá se ale, že ať už je příčina jakákoliv, mohla by vysvětlit i vyšší mortalitu pozorovanou u mužů se srdečním selháním (126).

Na rozdíl od pacientů s OSA, u pacientů s CSA a srdečním selháním nedochází ke kolapsu HCD a tento syndrom není charakteristický hypoventilací, ale spíše hyperventilací s kompenzační apneou (37). Jednoduše řečeno, během hyperventilace parciální tlak CO_2 u pacientů s CSA klesá, až dosáhne prahu pro apnoe, což vede k poklesu ventilačního úsilí (127). Během apnoe parciální tlak CO_2 opět pomalu narůstá, až do chvíle kdy vzroste nad práh pro apnoe a dojde ke stimulaci ventilačního úsilí, které je ale díky zvýšené CO_2 chemosensitivitě neadekvátně vysoké a vede opět k hyperventilaci a poklesu parciálního tlaku CO_2 (128,129). Tento cyklus se pak stále opakuje a to nejen během spánku, ale často i v klidu nebo během zátěže. Bylo prokázáno, že vdechování plynu obohaceného o CO_2 zabraňuje poklesu parciálního tlaku CO_2 a vede tak k vymizení CSA, což tuto teorii podporuje (129).

Příčina CSA se zvýšeným respiračním úsilím je pravděpodobně multifaktoriální a zahrnuje iritaci plicních „J“ receptorů (díky zvýšeným plnicím tlakům srdce a plicnímu městnání) (130–132), zvýšenou aktivaci sympatiku (121) a zvýšenou aktivaci periferních a centrálních chemoreceptorů a ergoreflexu (133–135). Zvýšená centrální CO_2 chemosensitivita je u pacientů se srdečním selháním častá a bylo prokázáno, že koreluje s tíží CSA (133–135). Prodloužený cirkulační čas byl také považován za jednu z příčin CSA (136). Bylo prokázáno, že délka jednotlivých cyklů (hyperventilace-apnea) inverzně koreluje se srdečním výdejem a vznikl tak předpoklad, že nízký srdeční výdej způsobuje zpoždění v převodu informace (v tomto případě parciálního tlaku CO_2) od výkonného orgánů (plic) k orgánu řídicímu (centrálním chemoreceptorům). Nicméně, role prodlouženého cirkulačního času jako příčiny CSA byla zpochybněna a zdá se, že spíše přispívá k délce jednotlivých cyklů, než k samotnému vzniku CSA (137).

V konečném důsledku může mít CSA se zvýšeným respiračním úsilím podobný vliv na organismus jako OSA, především co se týče změn hemodynamiky, změn krevních plynů a neurálních oscilací (132,138,139). Bylo prokázáno, že pacienti s CSA mají vyšší koncentraci norepinefrinu a to jak během noci, tak během dne, a že tyto koncentrace korelují s tíží CSA (140). I u pacientů s CSA může dále docházet k velkým výkyvům nitrohruďního tlaku, zvýšení srdečního transmuralního tlaku a dotížení (140) a to díky snížené plicní poddajnosti (141) a zvýšenému dechovému úsilí.

CSA a OSA se často vyskytují společně (OSA typicky během první části noci a CSA ke konci spánku) (142). Tato charakteristická kombinace je způsobena dekompenzací srdečního selhání díky OSA v první části noci (zvýšený žilní návrat, zvýšený transmuralní srdeční tlak a dotížení), které pak vede ke zvýšeným plicním tlakům, plicnímu městnání, hyperventilaci a vzniku CSA (132,143–145). OSA je tedy možné považovat jako další predisponující faktor ke vzniku CSA (112).

Cheyne-Stokesovo dýchání vede ke vzniku oscilací srdeční frekvence, která během apnoe klesá a během hyperventilace narůstá (139). Fyziologicky by mohly tyto oscilace srdeční frekvence vést ke zlepšení ventilačně perfúzního nepoměru a udržení adekvátní výměny krevních plynů (146). V poslední době se tato možnost velmi diskutuje a to především díky negativnímu výsledku studie Serve-HF (147) a spekuluje se o možné protektivní funkci CSA. Nicméně, opakované aktivace dechových center v prodloužené míše mohou vést také k zvýšené aktivaci neuronů sympatického systému (148,149) a periodické dýchání tak samo o sobě může vést k změnám variability srdeční frekvence (149–152), což je spojeno se zvýšenou mortalitou (151,153).

1.2.2.1. Centrální spánková apnoe perioperačně

Jestli může CSA přispívat k vyšší morbiditě nebo mortalitě chirurgických pacientů není jasné. Na jednu stranu je CSA u pacientů s chronickým srdečním selháním spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou (122), na druhou stranu ale CSA (se zvýšeným respiračním úsilím) není spojena s tak závažnými akutními změnami jako například OSA a není jasné, jestli zvýšená mortalita nesouvisí spíše s tíží vyvolávajícího onemocnění (srdeční selhání).

Stejně tak není známo, jestli může být pobyt v perioperačním období CSA ovlivněn. Z patofyziologie tohoto syndromu se dá usuzovat, že v případě CSA spojené se zvýšeným respiračním úsilím může v perioperačním období dojít jak ke zhoršení CSA (stresová hyperventilace, nedostatečně kontrolovaná bolest, zvýšená aktivace sympatiku) tak ke zlepšení CSA (užití analgeticko-sedativní medikace). V případě CSA bez zvýšeného respiračního úsilí (např. u pacientů s chronickou opioidní medikací nebo u pacientů s neurologickým poškozením) může perioperační užití analgeticko-sedativní medikace vést ke zhoršení apnoe.

Možnosti prevence vzniku nebo zhoršení CSA perioperačně se pak budou nejspíše odvíjet především od typu CSA. U pacientů s CSA se zvýšeným dechovým úsilím se zdá racionální zabránit zhoršení hyperventilace efektivním tlumením bolesti a předcházením dekompenzace srdečního selhání a stresu. U pacientů s CSA bez zvýšeného dechového úsilí se zdá být racionální vyvarovat se látek tlumících centrální nervový systém. V obou případech se jako nejlepší možnost anestezie zdá být regionální, s vhodně zvolenou doplňkovou analgosedací pro pacienty s CSA a zvýšeným dechovým úsilím.

Vzhledem k tomu, že je CSA považována především jako důsledek srdečního selhání (112,117–120), cílí léčba především na optimalizaci srdeční funkce. Diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a beta blokátory mohou zlepšit CSA (130). Pokud tato primární léčba nevede k efektu, je vhodné zvážit některou z forem neinvazivní ventilace (112).

Nejrozšířenější léčbou CSA byla až donedávna adaptivní servoventilace (ASV) (154). Bylo prokázáno, že ASV je v léčbě CSA efektivnější než CPAP a donedávna tak bylo ASV považováno v léčbě CSA jako metoda volby (155). Nicméně nedávná velká randomizovaná studie (Serve-HF) ukázala vyšší mortalitu pacientů se srdečním selháním léčených ASV v porovnání se standardní léčbou, což vedlo k pozastavení užívání této terapie (147). Síňová stimulace (156) nebo srdeční resynchronizační terapie (157) byly rovněž úspěšně použity pro zlepšení CSA u pacientů se srdečním selháním. Terapií, která cílí pouze na léčbu CSA je stimulace nervus phrenicus (158). Tato terapie sice jasně zlepšuje symptomy CSA, vliv na dlouhodobou mortalitu ale zatím není znám.

Dále bylo prokázáno, že kyslík zlepšuje CSA (159–161), ale nezlepšuje srdeční funkci nebo kvalitu života (161). Na rozdíl od pacientů s OSA, pacienti s CSA a zvýšeným respiračním úsilím většinou netrpí závažnou hypoxií a vliv kyslíku na zlepšení CSA je připisován spíše jeho účinku na periferní chemoreceptory (162). Stejně tak podání theophyllinu vedlo ke zlepšení CSA, ale ne srdeční funkce nebo kvality života (163). Navíc dlouhodobé podávání theophyllinu může mít negativní vedlejší účinky. Ke zlepšení CSA vedlo i podávání acetazolamidu (164).

2. KOMENTOVANÉ PRÁCE

A. Vydechovaný $P_{ET}CO_2$ predikuje výskyt centrální spánkové apnoe u pacientů se srdečním selháním.

Citace: Cundrle I Jr., Somers VK, Johnson BD, Scott CG, Olson LJ. Exercise end-tidal CO_2 predicts central sleep apnea in patients with heart failure. Chest 2015;147:1566–1573.

Shrnutí:

Tato studie vznikla ve spolupráci americké Mayo Clinic a brněnského mezinárodního výzkumného centra. Byla to jedna z našich prvních studií využívající multioborový přístup ve výzkumu spánkové apnoe (kombinace zátěžového vyšetření a spánkové medicíny). Cílem této studie bylo ověřit, jestli je možné využít parametry klidové a zátěžové ventilace v detekci CSA u pacientů se srdečním selháním.

Racionálními pro tuto studii bylo, že CSA je poměrně častá u pacientů se srdečním selháním (21% to 50%) (113–116) a je charakterizována Cheyne-Stokesovým dýcháním; hyperventilací střídající se s apneou (112,165). Je naprosto zásadní, že na rozdíl od OSA je apnea u pacientů se srdečním selháním a CSA kompenzační a vyvolávajícím problémem je zvýšený ventilační úsilí (112,165). V souladu s tímto bylo prokázáno, že nízký parciální tlak CO_2 v krvi je dostatečně senzitivním i specifickým prediktorem CSA (166). Jestli je ale možné použít i neinvazivní ekvivalenty parciálního tlaku CO_2 v krvi jakou jsou například transkutánně měřený CO_2 nebo vydechovaný CO_2 ($P_{ET}CO_2$) v predikci CSA nebylo zcela jasné (134,167,168). Dalšími racionálními bylo, že CSA je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou (122) a vyšším počtem hospitalizačních readmisí (123). Přes poměrně velkou prevalenci CSA u pacientů se srdečním selháním není možné indikovat polysomnografické

vyšetření u všech těchto pacientů (i v České Republice je kapacita spánkových laboratoří malá a čekací doby i několik měsíců dlouhé). Vývoj nových diagnosticko/skríningových metod je proto žádoucí a mohl by vést ke zlepšení klinického outcome těchto pacientů (169).

Zařazovacím kritériem bylo klinicky stabilní (bez progresu symptomů nebo hospitalizace v předchozích 3 měsících) chronické srdeční selhání (ejekční frakce levé komory LVEF \leq 35% a NYHA II-III) na optimální farmakoterapii (170). Vyřazovacím kritériem byla neschopnost podstoupit zátěžová vyšetření. U všech zařazených pacientů bylo provedeno měření centrální CO₂ chemosensitivity metodou zpětného vdechování (171), spiroergometrické vyšetření a polysomnografie. Spiroergometrie byla zaměřena především na parametry ventilace a to na P_{ET}CO₂ a poměr $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$. Jak již bylo řečeno v úvodu této habilitační práce výhoda poměru je, že je možné jej stanovit pro každý bod zátěže a bylo prokázáno že velmi těsně koreluje se sklonem $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (10). Na základě polysomnografie byla u pacientů diagnostikována CSA, pokud jejich AHI bylo větší než 5 s více než 50% příhod centrálního původu (172). Skupiny pak byly porovnány pomocí t-testu nebo Mann-Whitneyova testu.

Z celkových 56 pacientů, kteří vstoupili do studie, bylo 11 diagnostikováno jako smíšená spánková apnoe a 12 jako OSA. Těchto 23 pacientů bylo vyřazeno z další analýzy. Ze zbývajících 33 pacientů jich 20 (61%) mělo CSA a 13 (39%) nemělo žádný typ spánkové apnoe. Mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl co do věku, BMI, LVEF, NYHA třídy nebo chronické medikace. V klidu měli pacienti s CSA vyšší centrální CO₂ chemosensitivitu ($\Delta\dot{V}_E/\Delta P_{ET}CO_2$) (2.3 ± 1.0 vs. 1.6 ± 0.4 L/min/mmHg; $p=0.02$), minutovou ventilaci (\dot{V}_E) (15 ± 7 vs. 10 ± 3 L/min; $p=0.02$) a nižší P_{ET}CO₂ (31 ± 4 vs. 35 ± 4 mmHg; $p<0.01$) v porovnání se skupinou pacientů bez spánkové apnoe. Na vrcholu zátěže pak pacienti s CSA měli vyšší poměr $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (43 ± 9 vs. 33 ± 6 ; $p<0.01$) a nižší P_{ET}CO₂ (29 ± 6 vs. 36 ± 5 mmHg; $p<0.01$). Centrální CO₂ chemosensitivita, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ a P_{ET}CO₂ na vrcholu zátěže byly nezávisle spojeny s tíží CSA

($p < 0.05$). $P_{ET}CO_2$ na vrcholu zátěže bylo nejsilněji spojeno s výskytem CSA OR 1.29 (95% CI 1.08-1.54; $p=0.01$) a AUC of 0.88.

Nejlepší cut-off honota špičkového $P_{ET}CO_2$ pro detekci CSA pak byla 33 mmHg se sensitivitou 80% a specificitou 85%. Ostatní klidové parametry měli sensitivitu/specificitu nižší. Například sensitivita klidového $P_{ET}CO_2$ (cut-off 33 mmHg) byla 80% a specificita 62%, zatímco sensitivita centrální CO_2 chemosensitivity (cut-off 2 L/min/mmHg) byla 40% a specificita 77%.

Tato naše studie se v mnohém shodovala se studiemi předchozími, ale vykazovala i určité rozdíly, které mohou být vysvětleny především charakteristkou našich pacientů, kteří měli těžší srdeční selhání s nižší LVEF a těžší CSA než pacienti z předchozích studií. Javaheri a spol. demonstrovali snížené $PaCO_2$ (166) u pacientů s CSA, zatímco další studie poukazovali hlavně na snížení transkutálního CO_2 nebo nižší $P_{ET}CO_2$ (168,173,174) v klidu u pacientů s CSA. Arzt a spol. pak během zátěže prokázali nezávislé spojení $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ a AHI u pacientů s CSA a srdečním selháním (169). Podobně pak Roche a spol. (168) a Meguro a spol. (134) ukázali vyšší $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ sklon a Roche a spol. i nižší klidový a zátěžový $P_{ET}CO_2$ u pacientů s CSA a srdečním selháním (168). Nicméně dvě další studie pozorování nepotvrdila (134,167). Navíc Arzt a spol. (169) nepozorovali nižší $P_{ET}CO_2$ u pacientů s CSA a Roche a spol. (168) neprokázali nezávislé spojení špičkového $P_{ET}CO_2$ a CSA. Meguro a spol. (134) nepozorovali spojení mezi $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ sklonem a AHI a Koike a spol. (167) mezi $P_{ET}CO_2$ v klidu, tak i na vrcholu zátěže a AHI.

Hlavní limitací této studie bylo vyřazení pacientů s jiným typem spánkové apnoe. OSA je spojena s obstrukcí horních cest dýchacích a chronickou hypoventilací (175) a i pacienti se smíšenou apnoe mají sklon k obstrukci horních cest dýchacích (176). Vyřazení těchto pacientů limituje použití parametrů ventilace v predikci CSA v širší populaci, ale

zároveň nám to umožnilo lépe popsal CSA fenotyp, jehož rozpoznání by u pacientů se srdečním selháním mělo vést k podezření na CSA.

Závěrem této naší studie bylo, že pacienti se srdečním selháním a CSA vykazují zvýšené ventilační úsilí jak v klidu, tak během zátěže, a že toto zvýšené úsilí je spojeno se zvýšenou centrální CO₂ chemosensitivitou a sníženou hladinou CO₂.

B. Klidový $P_{ET}CO_2$ predikuje výskyt plicních komplikací po torakochirurgickém výkonu.

Citace: Brat K, Tothova Z, Merta Z, Taskova A, Homolka P, Vasakova M, Srickova J, Sramek V, Olson L and Cundrle I Jr. Resting End-Tidal Carbon Dioxide Predicts Respiratory Complications in Patients Undergoing Thoracic Surgical Procedures. Ann Thorac Surg. 2016 Nov;102(5):1725–30.

Shrnutí:

Jedná se o multicentrickou retrospektivní studii, která vznikla ve spolupráci Nemocnice u sv. Anny v Brně, Fakultní nemocnice Brno a Tomayerovi nemocnice v Praze. Tato studie měla za cíl zhodnotit, zda parametry klidové ventilace predikují výskyt pooperačních komplikací po torakochirurgických výkonech.

Racionálemi pro tuto studii bylo, že ventilační efektivita ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ sklon) predikuje výskyt pooperačních plicních komplikací u pacientů s plicním resekčním výkonem a to dokonce lépe, než nejběžněji používaný špičkový $\dot{V}O_2$ (29). Toto zjištění je dobře odůvodnitelné tím, že zatímco špičkový $\dot{V}O_2$ je determinován především srdečním výdejem (177), $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ reprezentuje jak ventilační úsilí (ventilační abnormality, aktivace sympatiku, zvýšený periferní a centrální chemoreflex a zvýšený ergoreflex) tak nepotřebnou „zbytečnou“ ventilaci (ventilačně perfuzní nepoměr, rychlé povrchní dýchání) (10).

Sklon $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ je silným prognostickým markerem a ukazatelem funkční kapacity pacientů se srdečním selháním (178). Bylo prokázáno, že tento parametr je spojen i s plicní vaskulární rezistencí, tlakem v plicnici a ventilačním úsilím i u pacientů bez srdečního selhání (11).

Pro tuto studii bylo dále zásadní zjištění, že mechanismy zodpovědné za zvýšené \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} pravděpodobně ovlivňují tento parametr nejen během zátěže, ale i v klidu. Naše výzkumná skupina již dříve prokázala, že ti pacienti co mají zvýšený poměr \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} a snížený $P_{ET}CO_2$ na vrcholu zátěže mají zvýšený poměr \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} a snížený $P_{ET}CO_2$ i v klidu (179,180). Naší hypotézou proto bylo, že klidové ventilační parametry predikují pooperační komplikace a mortalitu u pacientů podstupujících torakochirurgický výkon.

Zařazovací kritéria pro tuto retrospektivní studii byla prodělaná torakotomie a předoperační spiroergometrické vyšetření. Plicní a kardiovaskulární komplikace byly zhodnoceny z dostupné patientské dokumentace během hospitalizace (nebo maximálně 30 dní hospitalizace). Pro porovnání skupin s pooperačními komplikacemi a bez byl použit Studentův T test nebo Mann-Whitney U test.

Zařazeno byl celkem 76 pacientů. Pooperační plicní komplikace se vyskytly u 56 pacientů (74%) a kardiovaskulární u 36 pacientů (47%). Pacienti, u kterých se pooperačně vyvinuly plicní komplikace měli předoperačně signifikantně nižší klidový dechový objem (0.8 ± 0.3 vs. 0.9 ± 0.3 L; $p=0.03$), klidový $P_{ET}CO_2$ (28.1 ± 4.3 vs. 31.5 ± 4.2 mmHg; $p<0.01$), vyšší klidový poměr \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} (45.1 ± 7.1 vs. 41.0 ± 6.4 ; $p=0.02$) a vyšší \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} sklon (34.9 ± 6.4 vs. 31.2 ± 4.3 ; $p=0.01$). Logistická regrese pak prokázala klidový $P_{ET}CO_2$ jako nejsilnější prediktor výskytu pooperačních plicních komplikací (OR=1.21; 95% CI 1.06-1.39; AUC=0.77; $p=0.01$). Pro predikci plicních komplikací se jak optimální cut-off hodnota jevila 30 mmHg se 73% sensitivitou a 60% specificitou. Další snižování cut-off hodnoty vedlo až ke 100% sensitivitě (cut-off 25 mmHg). Pacienti, u kterých se pooperačně vyvinuly kardiovaskulární komplikace, se v případě parametrů ventilace a výměny plynů signifikantně nelišili od pacientů bez komplikací. Žádný ze sledovaných parametrů nebyl signifikantně spojen se zvýšenou mortalitou.

Tato naše zjištění jsou v souladu se studií autorů Brunnelli a spol., kde prokázali spojení \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} sklonu s rizikem vzniku respiračních pooperačních komplikací a s délkou hospitalizace, ale ne s mortalitou pacientů podstupujících plicní resekci (29). Na druhou stranu Torchio a spol. neprokázali spojitost mezi sklonem \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} a rizikem kardiopulmonárních komplikací u pacientů s chronickou obstrukční plicní chorobou (32). Ve studii autorů Torchio a spol. byly kardiovaskulární a plicní komplikace analyzovány dohromady (32), chybějící separátní analýza pro každý typ komplikace zvláště by mohla vysvětlit nepřítomnost spojení mezi pooperačními komplikacemi a \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} .

To, že zvýšený \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} sklon je spojen s vyšším počtem pooperačních komplikací anebo pooperační mortalitou, je známo (29,32). Jestli ale mohou být využity i klidové parametry ventilace pro predikci rizika známo nebylo. Nedůležitějším zjištěním této naší studie bylo, že klidový P_{ETCO_2} byl nejsilnějším prediktorem pooperačních plicních komplikací.

Důvodem pro nízký P_{ETCO_2} jsou hyperventilace a zvýšená ventilace mrtvého prostoru. Na základě rovnice alveolárních plynů je možné říci, že \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} je inverzně závislé na P_aCO_2 a pozitivně na ventilaci mrtvého prostoru (poměr V_D/V_T) (10). Zvýšené \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} může tedy reprezentovat jak hyperventilaci, tak zvýšenou ventilaci mrtvého prostoru, tedy stejných parametrů jaké ovlivňují také P_{ETCO_2} . Není tedy překvapením, že oba parametry (\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} a P_{ETCO_2}) spolu velmi těsně inverzně korelují (181). A stejně tak tomu bylo i v naší studii $\rho = -0.79$; $p < 0.01$ pro vrchol zátěže, $\rho = -0.59$; $p < 0.01$ pro klidovou ventilaci. Těsná korelace by mohla znamenat, že mechanismus ovlivňující tyto dva parametry účinkuje nejen během a na vrcholu zátěže, ale i v klidu. Toto je podpořeno dvěma studiemi naší výzkumné skupiny, kde jsme ukázali, že pacienti se zvýšeným \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} a nízkým P_{ETCO_2} na vrcholu zátěže mají zvýšený \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} a snížený P_{ETCO_2} i v klidu (179,180).

Je tedy pravděpodobné, že totožné mechanismy ovlivňují oba parametry a mohou tak vysvětlit námi pozorované spojení mezi klidovým $P_{ET}CO_2$ s pooperačními komplikacemi a obhájit tak použití klidového $P_{ET}CO_2$ jako prognostického markeru. Toto podporují studie, které zkoumaly prognostickou roli klidového $P_{ET}CO_2$ u pacientů s chronickým srdečním selháním a prokázali horší outcome pacientů s nízkým klidovým $P_{ET}CO_2$ (33,34). Navíc je klidový $P_{ET}CO_2$ součástí i dvou skórovacích systému, pro předpověď outcome pacientů s chronickým srdečním selháním (35,36).

Tato naše pozorování mohou mít klinický význam. $P_{ET}CO_2$ je jednoduše změřitelný parametr, což by umožnilo jeho široké využití. Navíc Keteyian a spol. (182) ukázali, že compliance se spiroergometrií je obecně poměrně malá (pouze asi 50% pacientů se dostaví na objednaný test). Parametr, který by predikoval pooperační riziko a nebyl navázaný na zátěžové vyšetření, by tedy mohl být dobrou alternativou pro ty pacienty, kteří buď zátěžová vyšetření podstoupit nemohou, nebo nechtějí.

Kardiovaskulární komplikace

V rámci této studie jsme sledovali i kardiovaskulární komplikace. Tato část nebyla in extenso publikována z důvodu limitace rozsahu článku. Kardiovaskulární komplikace byly shromážděny stejně jako komplikace respirační z doby hospitalizace nebo maximálně 30 dní hospitalizace. Byly definovány jako arytmie (fibrilace síní, supraventrikulární tachykardie, atd); hypotenze (nutnost nasazení katecholaminů nebo tekutin iv v dávce větší než 200ml/h); srdeční selhání (nová elevace NT-pro-BNP a/nebo nutnost podání intotropik); plicní edém (potvrzen na RTG + klinické známky); plicní embolie (potvrzena na CT angiografii nebo vysoce suspektní známky na echokardiografii); infarkt myokardu/minimální myokardiální léze (koronarografie, zvýšený troponin) a kardiopulmonální resuscitace.

Kardiovaskulární komplikace se vyskytly u 36 (47%) pacientů. Nejčastěji šlo o hypotenzi, která se vyskytla u 27 pacientů (75%) a arytmie, které se vyskytly u 14 (39%) pacientů. Porovnání pacientů s a bez kardiovaskulárních komplikací uvádíme v **Tabulce č. 1 a 2**. Počet pneumonektomií a 90 denní mortalita byla signifikantně vyšší stejně tak jako doba hospitalizace u pacientů s pooperačními kardiovaskulárními komplikacemi. Naopak lobektomie a bilobektomie byla signifikantně méně častá u pacientů, u kterých se posléze vyvinuly kardiovaskulární komplikace. V žádném dalším parametru se obě skupiny signifikantně nelišily.

Počet kardiovaskulárních komplikací v této studii byl srovnatelný jako v dřívější rozsáhlejší studii (183). Nicméně žádný z analyzovaných ventilačních parametrů nebyl signifikantně spojen s kardiovaskulárními komplikacemi. Toto možná překvapivé zjištění je možné vysvětlit charakterem námi zařazených pacientů (podle současných guidelines podstupují plicní resekční výkon pouze pacienti s predikovaným postoperačním $\dot{V}O_2 > 10$ ml/min/kg) (31,184,185). Je pravděpodobné, že pacienti s nižší výkonností ($\dot{V}O_2 < 10$ ml/min/kg) by měli kardiovaskulárních komplikací více. Navíc námi pozorované kardiovaskulární komplikace byly spíše menší klinické závažnosti a pouze přechodné.

Tabulka 1. Kardiovaskulární komplikace – charakteristika a spirometrie

Parametr	Ano (n=36)	Ne (n=40)	p
	průměr ± SD	průměr ± SD	
Věk (roky)	67 ± 5	64 ± 7	0.07
BMI (kg/m ²)	27 ± 5	27 ± 5	0.79
Muži No (%)	25 (69)	24 (60)	0.47
CHOPN No (%)	20 (56)	23 (58)	1.00
Pneumonektomie No (%)	13 (36)	4 (10)	0.01
Lobectomie/Bilobectomie No (%)	18 (50)	29 (72)	0.03
Segmentectomie/Atypická No (%)	3 (8)	7 (18)	0.32
Jiné* No (%)	2 (6)	0	0.10
Doba hospitalizace (dny)	19 ± 17	12 ± 6	0.05
Doba pobytu na JIP (dny)	5 ± 8	4 ± 5	0.65
30-denní mortalita	4	1	0.18
90-denní mortalita	7	1	0.02
Spirometrie			
FEV ₁ (% predikované)	74 ± 16	74 ± 14	0.94
FVC (%predikované) (n=73)	84 ± 17	82 ± 13	0.57
FEV ₁ /FVC (%) (n=74)	69 ± 14	73 ± 16	0.27
DL _{CO} (%predikované) (n=70)	67 ± 20	69 ± 23	0.55

* probatorní torakotomie; resekce mediastinálního tumoru. BMI= body mass index; CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc; DL_{CO} = difuzní plicní kapacita pro oxid uhelnatý; FEV₁ = jednovteřinová vitální kapacita; FVC = forsírovaná vitální kapacita; JIP = jendotka intenzivní péče

Tabulka č. 2 Kardiovaskulární komplikace - parametry klidové a zátěžové ventilace

Parametr	Ano (n=36)	Ne (n=40)	p
	průměr ± SD	průměr ± SD	
Klidová ventilace a výměna plynů			
$\dot{V}O_2$ (mL/kg/min)	5.4 ± 1.5	5.2 ± 1.6	0.59
$\dot{V}CO_2$ (L/min)	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.60
O ₂ puls (mL/srdeční úder)	4.6 ± 1.5	4.4 ± 1.7	0.69
\dot{V}_E (L/min)	15.3 ± 3.6	14.2 ± 5.2	0.26
V _T (L)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.4	0.65
P _{ET} CO ₂ (mmHg)	29.5 ± 4.9	28.6 ± 4.2	0.40
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ poměr	44.9 ± 7.5	43.3 ± 6.8	0.33
Ventilace a výměna plynů na vrcholu zátěže			
$\dot{V}O_2$ (mL/kg/min)	16.4 ± 5.9	16.6 ± 3.5	0.24
$\dot{V}CO_2$ (L/min)	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.4	0.41
RER	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.76
O ₂ pulse (mL/srdeční úder)	10.1 ± 2.7	9.7 ± 3.1	0.49
\dot{V}_E (L/min)	49.1 ± 12.1	51.2 ± 14.8	0.51
V _T (L)	2.2 ± 3.2	2.0 ± 3.0	0.57
P _{ET} CO ₂ (mmHg)	32.4 ± 4.2	32.1 ± 5.2	0.77
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ poměr	38.2 ± 6.3	37.6 ± 6.7	0.68
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ sklon	34.0 ± 6.3	33.9 ± 6.1	0.86

P_{ET}CO₂ = parciální tlak vydechaného CO₂; RER = poměr respirační výměny; $\dot{V}CO_2$ = výdej CO₂; \dot{V}_E = minutová ventilace; $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ = ventilační efektivita; $\dot{V}O_2$ = spotřeba O₂; V_T = dechový objem

Vrcholové nebo klidové P_{ETCO_2} k predikci rizika?

V naší první studii „Vydechovaný P_{ETCO_2} predikuje výskyt centrální spánkové apnoe u pacientů se srdečním selháním“ se ukázalo P_{ETCO_2} na vrcholu zátěže jako nejsilnější prediktor výskytu CSA. V naší druhé studii „Klidový P_{ETCO_2} predikuje výskyt plicních komplikací po torakochirurgickém výkonu“ predikoval klidový P_{ETCO_2} nejlépe plicní pooperační komplikace. Nabízí se otázka proč je špičkové P_{ETCO_2} lepší pro predikci CSA a klidové P_{ETCO_2} pro pooperační komplikace?

Jak již bylo řečeno, důvodem pro nízký P_{ETCO_2} jsou hyperventilace a zvýšená ventilace mrtvého prostoru. CSA je považována jako důsledek srdečního selhání a bylo prokázáno, že pacienti s CSA mají většinou těžší formu srdečního selhání (186–188). Bylo rovněž prokázáno, že srdeční selhání je spojeno s více faktory, které mohou přispívat ke zvýšené ventilační odpovědi na zátěž (plicní městnání, aktivace ergoreflexu, nepoměr ventilace perfuze a laktátová acidóza (189,190)). Tyto mechanismy, spojené s těžším srdečním selháním (a tedy i CSA), tak mohly ještě více zvýšit už tak vysoké ventilační úsilí těchto pacientů a vysvětlit tak superioritu špičkové P_{ETCO_2} v predikci CSA.

I v naší druhé studii je patrné, že pacienti s vyšším $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ a nižším P_{ETCO_2} na vrcholu zátěže měli vyšší $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ a nižším P_{ETCO_2} i v klidu (191). Avšak žádný z těchto pacientů neměl diagnostikované chronické srdeční selhání. Fyziologický vzestup ventilace během zátěže a absence faktorů spojených s patologickým vzrůstem ventilační odpovědi na zátěž by tedy mohla vysvětlit jen malé (ale i přesto signifikantní) rozdíly ventilačních parametrů na vrcholu zátěže. Jak je diskutováno výše, mechanismy ovlivňující P_{ETCO_2} a $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ zřejmě tyto parametry ovlivňují i v klidu, a mohly tak způsobit námi pozorovaný rozdíl v parametrech klidové ventilace a jejich spojení s výskytem pooperačních plicních komplikací. Během zátěže pak díky fyziologickému nárůstu ventilace v obou skupinách

mohlo dojít k částečnému smazání rozdílů ve ventilační odpovědi mezi skupinami, což by v tomto případě mohlo vysvětlit superioritu klidového $P_{ET}CO_2$.

C. Obstrukční spánková apnoe v perioperační medicíně

Citace: Růžek L., Čundrle I Jr. Obstrukční spánková apnoe v perioperační medicíně. Anest. intenziv. Med., 26, 2015, č. 2, s. 79-86.

Shrnutí:

Problematiku spánkové apnoe v perioperační medicíně jsme se nejprve pokusili shrnout v přehledovém článku. Toto review, které vyšlo v časopise Anesteziologie a intenzivní medicína v roce 2015 diskutuje nejprve patofyziologii OSA, dále se pak zabývá možnými důsledky OSA pro perioperační průběh a v neposlední řadě možnostmi diagnostiky a léčby OSA. CSA jsme se v tomto review nevěnovali vzhledem k nedostatku studií na toto téma a nejasnému klinickému významu CSA pro perioperační péči.

Pro naši další výzkumnou činnost byly z tohoto review nejpodstatnější práce autorů Sing a spol. (96), Rabelo a spol. (103) a Loadsman a spol. (104). Studie autorů Sing a spol. ukázala poněkud alarmující zjištění, a to sice že velká část jak anesteziologů, tak chirurgů není schopna během perioperačního období OSA diagnostikovat (96). Přitom právě na významnou a výhodnou roli anesteziologa v diagnostice OSA upozornil Loadsman a spol. již před více než lety (104). Anesteziologové ve studii autorů Sing a spol. neodhalili středně závažnou OSA u 65% a chirurgové až u 93% pacientů. Těžká OSA pak nebyla diagnostikována anesteziology v 53% a chirurgy až v 90% pacientů (96) a to i navzdory tomu, že v populaci chirurgických pacientů je prevalence OSA značně vyšší (42) než v normální populaci a epizody apnoe mohou být v perioperačním období zvýrazněny díky poruchám spánku (94) a užívání sedativní/analgetické medikace (95).

Zlatým standardem v diagnostice OSA je PSG. Nicméně tato metoda je náročná na čas, materiál, personál i finance (37). Vyzdvihovány jsou proto především skrínigové metody (nejčastěji klinické hodnocení a dotazníky). Nicméně klinické hodnocení a dotazníky jsou zatíženy poměrně nízkou specificitou a tím pádem i vysokým počtem falešně-positivních případů (97,98). Například specificita nejpoužívanějšího dotazníku v perioperační medicíně, kterým je dotazník STOP-BANG (99), je pouze 43% (nicméně s vyšším počtem skórovaných bodů stoupá i specificita) (96).

Zdá se tedy nezbytné vyvíjet nové screeningové metody, které by měly vyšší specificitu. V případě spánkové apnoe je vysoká specificita obzvláště důležitá vzhledem k tomu, že konfirmační vyšetření (PSG) je časově, finančně a personálně náročné a může být pro některé pacienty nepříjemné. Snížení falešně pozitivních případů zvýšením specificity testu se tedy zdá být výhodné.

V perioperačním období se kromě dotazníku začínají objevovat i metody založené na využití sedace k diagnostice/demaskování OSA. Například chrápání během endoskopického výkonu (v analgosedaci) se ukázalo být lepším prediktorem OSA než dotazníky Epworth a Stanford (102). Velmi zajímavá a pro náš další výzkum důležitá byla studie autorů Rabelo a spol. (103). Autoři této studie prováděli polysomnografický záznam během nasoendoskopického vyšetření obstrukce dýchacích cest u pacientů s farmakologicky navozeným spánkem (kontinuální infuze propofolu) (103). Ukázalo se, že spánková architektura takového spánku je silně změněna, ale ostatní parametry poruch dýchání úzce korelují s parametry z klasické polysomnografie (103). Účelem této studie bylo potvrdit, že sedaci lze použít pro odhalení míry a především místa obstrukce horních cest dýchacích pro potřebu otorinolaryngologického zákroku v rámci léčby OSA (103,192). Podobnou studii pak provedl i Gregório a spol. (193). Nicméně jestli je možné využít farmakologicky indukovaný spánek pro diagnostiku poruch dýchání ve spánku nebylo jasné.

Nutnost nových screeningových metod a fakt, že přibývá studií, které využívají k odhalení OSA sedaci nás vedl k naší další studii „Využití perioperační polygrafie v predikci obstrukční spánkové apnoe“.

D. Využití perioperační polygrafie v predikci obstrukční spánkové apnoe.

Citace: Cundrle I Jr., Belehrad M, Jelinek M, Olson LJ, Ludka O, Sramek V. The utility of perioperative polygraphy in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 2016 Sep 1;25:151–5.

Shrnutí:

Tato práce, která vyšla v časopise *Sleep Medicine* v roce 2016, volně navazuje na naše předchozí review „Obstrukční apnoe v perioperační medicíně“ diskutované výše. Tato studie proběhla ve spolupráci Anesteziologicko resuscitační kliniky Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a spánkové laboratoře brněnského Centra mezinárodního výzkumu (ICRC) a měla za cíl zlepšit diagnostiku OSA v perioperačním období.

Racionálními pro tuto studii byla především velmi špatná detekce OSA (jak anesteziology, tak chirurgy) v perioperačním období (96) a zjištění autorů Rabelo a spol. (103) a Gregório a spol. (193) kteří prokázali, že spánková architektura farmakologicky indukovaného spánku je sice farmaky silně změněna, ale parametry ventilace (poruch dýchání) úzce korelují s parametry zjištěnými z klasického polysomnografického vyšetření (103).

Zařazovací kritéria pro tuto studii byla klinicky indikovaná náhrada kolenního kloubu. Vyřazovacími kritérii byly již diagnostikovaná porucha dýchání ve spánku, kontraindikace ke svodné anestezii nebo polysomnografickému vyšetření.

U zařazených pacientů bylo provedeno polysomnografické vyšetření vždy 3 dny před plánovaným ortopedickým výkonem. Doba 3 dny před výkonem byla zvolena z důvodu vyloučení vlivu jak premedikace, tak předoperačního stresu na výsledky PSG. Ortopedický zákrok pak proběhl v kombinaci subarachnoideální anestezie se sedací (kontinuální infuzí

propofolu). Opiáty byly v případě nutnosti povoleny, ale žádný z pacientů je nevyžadoval. Hloubka sedace byla monitorována pomocí bispektrálního indexu a udržována na hladině BIS 75. Tato hladina byla stanovena, protože stejné hodnoty mají pacienti během fyziologického spánku (přechod lehký spánek – hluboký spánek) a během spánku REM (194). Jsme si vědomi toho, že během fyziologického spánku mohou hodnoty biskpektrálního indexu poklesnout i mnohem níže než je hladina 75 (194), takto hluboká sedace by ale u pacientů bez zajištění dýchacích cest nebyla přípustná. U všech pacientů byl v průběhu ortopedického výkonu proveden i polygrafický záznam pomocí přístroje Embletta. Hodnoceny byly změny tlaku v nosní kanyle, změny oronazálního proudění vzduchu, dechové exkurze pomocí břišní a hrudní pletysmografie, chrápání a saturace kyslíkem. Polysomnografie i polygrafie byly poté zhodnoceny spánkovým technikem na základě dostupných guidelines (172,195). Ve zkratce: apnea byla definována podle typu (centrální/obstrukční událost $\geq 50\%$) a podle apnea-hypopnea indexu (událost/hodina; $AHI < 5$ žádná apnoe; $5 \leq AHI < 15$ lehká apnoe; $15 \leq AHI < 30$ středně těžká apnoe; $AHI \geq 30$ těžká apnoe). Data byla poté zhodnocena pomocí Bland-Altmanových grafů.

Studii absolvovalo celkem 20 pacientů, z čehož jeden byl vyřazen z další analýzy kvůli technickým problémům během ortopedického výkonu. U devíti pacientů byla na základě PSG diagnostikována OSA (47%), u 7 pacientů (37%) CSA a u 3 pacientů (16%) nebyla diagnostikována žádná z poruch dýchání ve spánku. Bias a limity shody perioperační polygrafie byly 12 (-37; 61) pro AHI; 6 (-25; 37) pro obstrukční apnoe; 0 (-4; 4) pro centrální apnoe a 6 (-31; 43) pro hypopnoe. Sensitivita perioperační polygrafie byla 89% a specificita 60% pro detekci lehké OSA. Pro těžkou OSA to pak byla sensitivita 100% a specificita 91%.

Nízký bias měřených parametrů je ve shodě s předchozími studiiemi autorů Rabelo a spol. (103,192), kde rovněž demonstrovali podobnosti v parametrech ventilace mezi polysomnografickým záznamem provedeným se sedací a bez sedace. Nicméně široké limity

shody prakticky všech parametrů nedovolují použití polygrafie během farmakologicky indukovaného spánku jako definitivního diagnostického nástroje. Toto je ve shodě se studií Gregorio a spol., který rovněž demonstroval malý bias, ale široké limity shody polysomnografie u midazolamem indukovaného spánku (193).

Ukázali jsme tedy, že perioperační polygrafii není možné použít pro definitivní diagnostiku OSA, nicméně dobrá kombinace sensitivity a specicity především pro těžké formy OSA (100% a 71%) umožňuje využití perioperační polygrafie pro scrínink. Zvláště vyšší hodnota specifcicity se zdá být výhodná. Jak již bylo řečeno, skrínigové testy na OSA jsou zatíženy především nízkou specifcitou (99) a tedy velkým počtem falešně pozitivních případů. Nízká specifcita je nevýhodná zvláště v případě diagnostiky spánkové apnoe vzhledem k tomu, že konfirmační test (PSG) je náročný, drahý a může být nepříjemný pro některé pacienty.

Závěrem této naší studie bylo, že perioperační polygrafie je proveditelná, neinterferuje s provozem operačních sálů, a ačkoli široké limity shody neumožňují použití této techniky pro definitivní diagnostiku spánkové apnoe, je možné tuto techniku použít pro scrínink chirurgických pacientů na OSA.

3. ZÁVĚR

Ve výše uvedených pracích jsme ukázali poměrně široké možnosti využití parametrů ventilace jak v klidu, tak během zátěže v predikci patologických stavů jako jsou pooperační komplikace a poruchy spánku.

Prokázali jsme, že pacienti se srdečním selháním a CSA vykazují zvýšené ventilační úsilí (v klidu a během zátěže) a že toto zvýšené úsilí je spojeno se zvýšenou centrální CO_2 chemosensitivitou a sníženou hladinou CO_2 .

Důležitým poznatkem bylo, že klidový P_{ETCO_2} je možné použít v predikci pooperačních plicních komplikací u pacientů podstupujících nitrohruční výkon. Toto pozorování by mohlo být klinicky významné především proto, že P_{ETCO_2} je jednoduše změřitelný parametr (což by umožnilo jeho široké využití) a není přímo vázaný na zátěžové vyšetření. Mohl by tedy být dobrou alternativou pro ty pacienty, kteří buď zátěžová vyšetření podstoupit nemohou, nebo nechtějí.

Klinicky významné je i naše zjištění, že perioperační polygrafie je proveditelná, neinterferuje s provozem operačních sálů, a ačkoli široké limity shody neumožňují použití této techniky pro definitivní diagnostiku spánkové apnoe, je možné tuto techniku použít pro skrínink chirurgických pacientů na OSA.

Naše studie ukazují na důležitost mezioborové spolupráce oborů anesteziologie, spánkové a zátěžové medicíny.

4. REFERENCE

1. Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, et al. Sleep and Exertional Periodic Breathing in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2006 Jan 3;113(1):44–50.
2. Ribeiro JP. Periodic Breathing in Heart Failure. *Circulation*. 2006 Jan 3;113(1):9–10.
3. Albouaini K, Egred M, Alahmar A. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Postgrad Med J*. 2007 Nov;83(985):675–82.
4. Naughton J, Sevelius G, Balke B. PHYSIOLOGICAL RESPONSES OF NORMAL AND PATHOLOGICAL SUBJECTS TO A MODIFIED WORK CAPACITY TEST. *J Sports Med Phys Fitness*. 1963 Dec;3:201–7.
5. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983 Nov;55(5):1558–64.
6. Wright DJ, Khan KM, Gossage EM, Saltissi S. Assessment of a low-intensity cardiac rehabilitation programme using the six-minute walk test. *Clin Rehabil*. 2001 Apr;15(2):119–24.
7. Wasserman, Karlman, et al. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Vol. 206. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. [Internet]. [cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://www.lww.co.uk/cardiology-hypertension/principles-of-exercise-testing-and-interpretation>

8. Davis JA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc.* 1985 Feb;17(1):6–21.
9. Jennings GL, Esler MD. Circulatory regulation at rest and exercise and the functional assessment of patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1990 Jan;81(1 Suppl):II5–13.
10. Woods PR, Olson TP, Frantz RP, Johnson BD. Causes of breathing inefficiency during exercise in heart failure. *J Card Fail.* 2010 Oct;16(10):835–42.
11. Murphy RM, Weiner RB, Hough SS, Pappagianopoulos PP, Systrom DM, Hutter AM, et al. DETERMINANTS OF VE/VCO₂ SLOPE IN NORMAL INDIVIDUALS - VENTILATORY EFFICIENCY IS MODIFIABLE WITH ENDURANCE TRAINING. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 27;59(13s1):E1943–E1943.
12. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jan 15;167(2):211–77.
13. Beniaminovitz A, Mancini DM. The role of exercise-based prognosticating algorithms in the selection of patients for heart transplantation. *Curr Opin Cardiol.* 1999 Mar;14(2):114–20.
14. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991 Mar;83(3):778–86.
15. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and

- independent prognostic value from VE/VCO₂slope and peak VO₂. *Eur Heart J*. 2000 Jan 1;21(2):154–61.
16. Arena R, Humphrey R. Comparison of ventilatory expired gas parameters used to predict hospitalization in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2002 Mar;143(3):427–32.
 17. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *American Heart Journal*. 2002 Mar;143(3):418–26.
 18. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jun;29(7):1585–90.
 19. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. Impairment of Ventilatory Efficiency in Heart Failure Prognostic Impact. *Circulation*. 2000 Jun 20;101(24):2803–9.
 20. Carlisle J, Swart M. Mid-term survival after abdominal aortic aneurysm surgery predicted by cardiopulmonary exercise testing. *Br J Surg*. 2007 Aug;94(8):966–9.
 21. Nugent AM, Riley M, Megarry J, O'Reilly MJ, MacMahon J, Lowry R. Cardiopulmonary exercise testing in the pre-operative assessment of patients for repair of abdominal aortic aneurysm. *Ir J Med Sci*. 1998 Dec;167(4):238–41.

22. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263–76.
23. Forshaw MJ, Strauss DC, Davies AR, Wilson D, Lams B, Pearce A, et al. Is cardiopulmonary exercise testing a useful test before esophagectomy? *Ann Thorac Surg*. 2008 Jan;85(1):294–9.
24. Nagamatsu Y, Yamana H, Fujita H, Hiraki H, Matsuo T, Mitsuoka M, et al. [The simultaneous evaluation of preoperative cardiopulmonary functions of esophageal cancer patients in the analysis of expired gas with exercise testing]. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1994 Nov;42(11):2037–40.
25. Nagamatsu Y, Shima I, Yamana H, Fujita H, Shirouzu K, Ishitake T. Preoperative evaluation of cardiopulmonary reserve with the use of expired gas analysis during exercise testing in patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Jun;121(6):1064–8.
26. McCullough PA, Gallagher MJ, Dejong AT, Sandberg KR, Trivax JE, Alexander D, et al. Cardiorespiratory fitness and short-term complications after bariatric surgery. *Chest*. 2006 Aug;130(2):517–25.
27. Older P, Hall A, Hader R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest*. 1999 Aug;116(2):355–62.
28. Older P, Smith R, Courtney P, Hone R. Preoperative evaluation of cardiac failure and ischemia in elderly patients by cardiopulmonary exercise testing. *Chest*. 1993 Sep;104(3):701–4.

29. Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jun;93(6):1802–6.
30. Choi H, Mazzone P. Preoperative evaluation of the patient with lung cancer being considered for lung resection. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Feb;28(1):18–25.
31. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009 Jul;34(1):17–41.
32. Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, Ardisson F, Ciacco C, Gulotta C, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jul;38(1):14–9.
33. Arena R, Peberdy MA, Myers J, Guazzi M, Tevald M. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2006 May 24;109(3):351–8.
34. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Moore B, et al. The partial pressure of resting end-tidal carbon dioxide predicts major cardiac events in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008 Nov;156(5):982–8.
35. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimhon D, Abella J, Hsu L, et al. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1177–83.

36. Ingle L, Rigby AS, Sloan R, Carroll S, Goode KM, Cleland JG, et al. Development of a composite model derived from cardiopulmonary exercise tests to predict mortality risk in patients with mild-to-moderate heart failure. *Heart*. 2014 May;100(10):781–6.
37. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Aug;52(8):686–717.
38. Martinez G, Faber P. Obstructive sleep apnoea. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2011 Feb 1;11(1):5–8.
39. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2009 Apr;33(4):907–14.
40. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. *Chest*. 2006 Sep;130(3):780–6.
41. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230–5.
42. Chung SA, Yuan H, Chung F. A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg*. 2008 Nov;107(5):1543–63.
43. Hallowell PT, Stellato TA, Schuster M, Graf K, Robinson A, Crouse C, et al. Potentially life-threatening sleep apnea is unrecognized without aggressive evaluation. *Am J Surg*. 2007 Mar;193(3):364–7; discussion 367.

44. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 1;164(11):2025–30.
45. del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, Abasolo DE, Alvarez D. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Artif Intell Med*. 2006 Jun;37(2):111–8.
46. Fenik VB, Davies RO, Kubin L. REM sleep-like atonia of hypoglossal (XII) motoneurons is caused by loss of noradrenergic and serotonergic inputs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov 15;172(10):1322–30.
47. Loadsman JA, Wilcox I. Is obstructive sleep apnoea a rapid eye movement-predominant phenomenon? *Br J Anaesth*. 2000 Sep 1;85(3):354–8.
48. Kimoff RJ. Sleep fragmentation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1996 Nov;19(9 Suppl):S61–6.
49. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 15;175(6):612–7.
50. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003 Feb;7(1):35–51.
51. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, Borne PJH van de, Dyken ME, Somers VK. Altered Cardiovascular Variability in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation*. 1998 Sep 15;98(11):1071–7.

52. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999 Jan;17(1):61–6.
53. von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest*. 2007 Mar;131(3):733–9.
54. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*. 1979 Aug 30;301(9):453–9.
55. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2007 May 1;99(9):1298–302.
56. Ludka O, Stepanova R, Vyskocilova M, Galkova L, Mikolaskova M, Belehrad M, et al. Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction--the Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study. *Int J Cardiol*. 2014 Sep;176(1):13–9.
57. Flink BJ, Rivelli SK, Cox EA, White WD, Falcone G, Vail TP, et al. Obstructive sleep apnea and incidence of postoperative delirium after elective knee replacement in the nondemented elderly. *Anesthesiology*. 2012 Apr;116(4):788–96.
58. Kerr P, Shoenut JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1539–44.

59. Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth*. 2009 Nov;56(11):819–28.
60. Hwang D, Shakir N, Limann B, Sison C, Kalra S, Shulman L, et al. Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest*. 2008 May;133(5):1128–34.
61. Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, Arora VM, Chung F, Meltzer DO. Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after elective surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Chest*. 2013 Sep;144(3):903–14.
62. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiiman MW, Grunstein RR. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study. *Sleep*. 2008 Aug 1;31(8):1079–85.
63. Chung F, Liao P, Elsaid H, Shapiro CM, Kang W. Factors associated with postoperative exacerbation of sleep-disordered breathing. *Anesthesiology*. 2014 Feb;120(2):299–311.
64. Alexander CM, Gross JB. Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg*. 1988 Apr;67(4):377–82.
65. Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *N Engl J Med*. 1975 May 22;292(21):1103–6.

66. Dahan A, van den Elsen MJ, Berkenbosch A, DeGoede J, Olievier IC, van Kleef JW, et al. Effects of subanesthetic halothane on the ventilatory responses to hypercapnia and acute hypoxia in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1994 Apr;80(4):727–38.
67. van den Elsen M, Dahan A, DeGoede J, Berkenbosch A, van Kleef J. Influences of subanesthetic isoflurane on ventilatory control in humans. *Anesthesiology*. 1995 Sep;83(3):478–90.
68. Burgess LP, Derderian SS, Morin GV, Gonzalez C, Zajtchuk JT. Postoperative risk following uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Jan;106(1):81–6.
69. Taasan V, Wynne JW, Cassisi N, Block AJ. The effect of nasal packing on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation. *Laryngoscope*. 1981 Jul;91(7):1163–72.
70. Pereira H, Xará D, Mendonça J, Santos A, Abelha FJ. Patients with a high risk for obstructive sleep apnea syndrome: postoperative respiratory complications. *Rev Port Pneumol*. 2013 Aug;19(4):144–51.
71. Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y, Chiu YL, Walz JM, Gaber-Baylis LK, et al. Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2011 Jan;112(1):113–21.
72. Stierer TL, Wright C, George A, Thompson RE, Wu CL, Collop N. Risk assessment of obstructive sleep apnea in a population of patients undergoing ambulatory surgery. *J Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15;6(5):467–72.

73. Payen J-F, Jaber S, Levy P, Pepin J-L, Fischler M. [Obstructive sleep-apnoea syndrome in adult and its perioperative management]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010 Nov;29(11):787–92.
74. Plunkett AR, McLean BC, Brooks D, Plunkett MT, Mikita JA. Does difficult mask ventilation predict obstructive sleep apnea? A prospective pilot study to identify the prevalence of osa in patients with difficult mask ventilation under general anesthesia. *J Clin Sleep Med.* 2011 Oct 15;7(5):473–7.
75. Magalhães E, Oliveira Marques F, Sousa Govêia C, Araújo Ladeira LC, Lagares J. Use of simple clinical predictors on preoperative diagnosis of difficult endotracheal intubation in obese patients. *Rev Bras Anesthesiol.* 2013 Jun;63(3):262–6.
76. Benumof JL. Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. *J Clin Anesth.* 2001 Mar;13(2):144–56.
77. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology.* 2009 Apr;110(4):908–21.
78. Esclamado RM, Glenn MG, McCulloch TM, Cummings CW. Perioperative complications and risk factors in the surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope.* 1989 Nov;99(11):1125–9.
79. Rosenberg J, Dirkes WE, Kehlet H. Episodic arterial oxygen desaturation and heart rate variations following major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 1989 Dec;63(6):651–4.
80. Rosenberg J, Wildschjødtz G, Pedersen MH, von Jessen F, Kehlet H. Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *Br J Anaesth.* 1994 Feb;72(2):145–50.

81. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2001 Sep;76(9):897–905.
82. Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2012 Feb;141(2):436–41.
83. Sabers C, Plevak DJ, Schroeder DR, Warner DO. The diagnosis of obstructive sleep apnea as a risk factor for unanticipated admissions in outpatient surgery. *Anesth Analg.* 2003 May;96(5):1328–35, table of contents.
84. Gali B, Whalen FX, Schroeder DR, Gay PC, Plevak DJ. Identification of patients at risk for postoperative respiratory complications using a preoperative obstructive sleep apnea screening tool and postanesthesia care assessment. *Anesthesiology.* 2009 Apr;110(4):869–77.
85. Vasu TS, Doghramji K, Cavallazzi R, Grewal R, Hirani A, Leiby B, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-BANG questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Oct;136(10):1020–4.
86. Grote L, Kraiczi H, Hedner J. Reduced alpha- and beta(2)-adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1480–7.
87. Kaw R, Golish J, Ghamande S, Burgess R, Foldvary N, Walker E. Incremental risk of obstructive sleep apnea on cardiac surgical outcomes. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2006 Dec;47(6):683–9.

88. Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, Sullivan JT, Prystowsky J. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg*. 2008 Jul;107(1):138–43.
89. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Sep;28(9):628–36.
90. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):173–8.
91. Bateman BT, Eikermann M. Obstructive sleep apnea predicts adverse perioperative outcome: evidence for an association between obstructive sleep apnea and delirium. *Anesthesiology*. 2012 Apr;116(4):753–5.
92. Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, Tanaka CY, Saager L, Safer-Zadeh E, et al. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Medicine*. 2009 Aug;10(7):753–8.
93. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997 Sep;20(9):705–6.
94. Gögenur I, Wildschütz G, Rosenberg J. Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2008 Jan;100(1):45–9.
95. Bernards CM, Knowlton SL, Schmidt DF, DePaso WJ, Lee MK, McDonald SB, et al. Respiratory and sleep effects of remifentanyl in volunteers with moderate obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009 Jan;110(1):41–9.

96. Singh M, Liao P, Kobah S, Wijesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2013 Apr 1;110(4):629–36.
97. Systematic Review of the Literature Regarding the Diagnosis of Sleep Apnea: Summary - AHRQ Evidence Report Summaries - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2012 Oct 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11925/>
98. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):928–39.
99. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010 May;57(5):423–38.
100. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT, Coté CJ, et al. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2006 May;104(5):1081–93; quiz 1117–8.
101. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. 2008 May;108(5):822–30.
102. Sharara AI, El Zahabi L, Maasri K, Hashash JG, Mansour N, Skoury A, et al. Persistent snoring under conscious sedation during colonoscopy is a predictor of obstructive sleep apnea. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jun;71(7):1224–30.

103. Rabelo FAW, Braga A, Küpper DS, De Oliveira JAA, Lopes FM, de Lima Mattos PLV, et al. Propofol-induced sleep: polysomnographic evaluation of patients with obstructive sleep apnea and controls. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Feb;142(2):218–24.
104. Loadsman JA, Hillman DR. Anaesthesia and sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2001 Feb 1;86(2):254–66.
105. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med.* 2012 Apr 15;8(2):199–207.
106. Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Kirkness JP, Noffsinger WJ, et al. Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. *Anesthesiology.* 2009 Jul;111(1):63–71.
107. Candiotti K, Sharma S, Shankar R. Obesity, obstructive sleep apnoea, and diabetes mellitus: anaesthetic implications. *Br J Anaesth.* 2009 Dec 1;103(suppl 1):i23–30.
108. Rosenberg J, Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H. Post-operative sleep disturbance: causes, factors and effects on outcome. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995 May;10:28–30.
109. Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA. Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology.* 1990 Jul;73(1):52–61.
110. Galanakis P, Bickel H, Gradinger R, Von Gumppenberg S, Förstl H. Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence, risk factors and complications. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Apr;16(4):349–55.

111. Tarhan S, Moffitt EA, Taylor WF, Giuliani ER. Myocardial infarction after general anesthesia. *Anesth Analg*. 1977 Jun;56(3):455–61.
112. Bradley TD, Floras JS. Sleep Apnea and Heart Failure Part II: Central Sleep Apnea. *Circulation*. 2003 Apr 8;107(13):1822–6.
113. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep Apnea in 81 Ambulatory Male Patients With Stable Heart Failure: Types and Their Prevalences, Consequences, and Presentations. *Circulation*. 1998 Jun 2;97(21):2154–9.
114. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk Factors for Central and Obstructive Sleep Apnea in 450 Men And Women with Congestive Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Oct 1;160(4):1101–6.
115. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu K-L, et al. Influence of Obstructive Sleep Apnea on Mortality in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Duben;49(15):1625–31.
116. Noda A, Miyata S, Yasuda Y. Therapeutic Strategies for Sleep Apnea in Hypertension and Heart Failure. *Pulmonary Medicine*. 2013;2013:1–5.
117. Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol*. 2005 Dec;99(6):2433–9.
118. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007 Feb;131(2):595–607.
119. Olson LJ, Somers VK. Sleep apnea: implications for heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2007 Jun;4(2):63–9.

120. Javaheri S. Heart failure and sleep apnea: emphasis on practical therapeutic options. *Clinics in chest medicine*. 24(2):207–22.
121. Hanly PJ. Mechanisms and management of central sleep apnea. *Lung*. 1992 Jan 1;170(1):1–17.
122. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med*. 1998 Mar;19(1):99–113.
123. Khayat R, Abraham W, Patt B, Brinkman V, Wannemacher J, Porter K, et al. Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *J Card Fail*. 2012 Jul;18(7):534–40.
124. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic Value of Nocturnal Cheyne-Stokes Respiration in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1999 Mar 23;99(11):1435–40.
125. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With and Without Cheyne-Stokes Respiration. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):61–6.
126. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A – 13A.
127. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992 Sep;13(3):493–505.
128. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*. 1993 Aug;148(2):330–8.

129. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Bradley TD. Effects of Inhaled Carbon Dioxide and Oxygen on Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Heart Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999 May;159(5):1490–8.
130. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of Pulmonary Capillary Wedge Pressure on Central Apnea in Heart Failure. *Circulation*. 1999 Mar 30;99(12):1574–9.
131. Yiu K-H, Lee KL-F, Lau C-P, Siu C-W, Miu K-M, Lam B, et al. Alleviation of pulmonary hypertension by cardiac resynchronization therapy is associated with improvement in central sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Dec;31(12):1522–7.
132. Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, Bradley TD. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J*. 2002 Jan 1;19(1):37–40.
133. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2194–200.
134. Meguro K, Adachi H, Oshima S, Taniguchi K, Nagai R. Exercise tolerance, exercise hyperpnea and central chemosensitivity to carbon dioxide in sleep apnea syndrome in heart failure patients. *Circ J*. 2005 Jun;69(6):695–9.
135. Javaheri S. A Mechanism of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(13):949–54.

136. Rubin AE, Gottlieb SH, Gold AR, Schwartz AR, Smith PL. Elimination of central sleep apnoea by mitral valvuloplasty: the role of feedback delay in periodic breathing. *Thorax*. 2004 Feb;59(2):174–6.
137. Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Aug;154(2 Pt 1):376–81.
138. Franklin KA, Sandström E, Johansson G, Bålfors EM. Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. *J Appl Physiol*. 1997 Oct 1;83(4):1184–91.
139. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Douglas Bradley T. Pathophysiological Interactions of Ventilation, Arousals, and Blood Pressure Oscillations during Cheyne–Stokes Respiration in Patients with Heart Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000 Sep;162(3):808–13.
140. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Intrathoracic and Left Ventricular Transmural Pressures in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1995 Mar 15;91(6):1725–31.
141. Hughes R, May AJ, Widdicombe JG. The effect of pulmonary congestion and oedema on lung compliance. *J Physiol*. 1958 Jul 14;142(2):306–13.
142. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight Shift From Obstructive to Central Apneas in Patients With Heart Failure Role of Pco₂ and Circulatory Delay. *Circulation*. 2001 Jan 16;103(2):238–43.

143. Gibbs JS, Cunningham D, Shapiro LM, Park A, Poole-Wilson PA, Fox KM. Diurnal variation of pulmonary artery pressure in chronic heart failure. *Br Heart J*. 1989 Jul 1;62(1):30–5.
144. Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1983 Dec 1;55(6):1718–24.
145. TILKIAN AG, GUILLEMINAULT C, SCHROEDER JS, LEHRMAN KL, SIMMONS FB, DEMENT WC. Hemodynamics in Sleep-Induced Apnea Studies during Wakefulness and Sleep. *Ann Intern Med*. 1976 Dec 1;85(6):714–9.
146. Leung RST, Douglas Bradley T. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001 Dec 15;164(12):2147–65.
147. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d’Ortho M-P, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2015 Sep 17;373(12):1095–105.
148. Guyenet PG, Koshiya N, Huangfu D, Verberne AJ, Riley TA. Central respiratory control of A5 and A6 pontine noradrenergic neurons. *Am J Physiol*. 1993 Jun;264(6 Pt 2):R1035–44.
149. Lorenzi-Filho G, Dajani HR, Leung RST, Floras JS, Bradley TD. Entrainment of Blood Pressure and Heart Rate Oscillations by Periodic Breathing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999 Apr;159(4):1147–54.
150. Ponikowski P, Chua TP, Amadi AA, Piepoli M, Harrington D, Volterrani M, et al. Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR interval

- variability in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996 Jun 15;77(15):1320–6.
151. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Francis D, Banasiak W, Poole-Wilson PA, et al. Oscillatory Breathing Patterns During Wakefulness in Patients With Chronic Heart Failure Clinical Implications and Role of Augmented Peripheral Chemosensitivity. *Circulation.* 1999 Dec 14;100(24):2418–24.
152. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Prpa A, Rovere MTL, et al. Abnormal Awake Respiratory Patterns Are Common in Chronic Heart Failure and May Prevent Evaluation of Autonomic Tone by Measures of Heart Rate Variability. *Circulation.* 1997 Jul 1;96(1):246–52.
153. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Amadi AA, Harrington D, Webb-Peploe K, et al. Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol.* 1997 Jan;272(1 Pt 2):H438–47.
154. Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 15;164(4):614–9.
155. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, Anduleit N, Treml M, Kehl V, et al. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2012 Aug;142(2):440–7.
156. Garrigue S, Bordier P, Jaïs P, Shah DC, Hocini M, Raheison C, et al. Benefit of Atrial Pacing in Sleep Apnea Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2002;346(6):404–12.

157. Sinha A-M, Skobel EC, Breithardt O-A, Norra C, Markus KU, Breuer C, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 7;44(1):68–71.
158. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, Augostini R, Krueger S, Kolodziej A, et al. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail*. 2015 May;3(5):360–9.
159. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. The Effect of Oxygen on Respiration and Sleep in Patients with Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med*. 1989 Nov 15;111(10):777–82.
160. Franklin KA, Sahlin C, Lundgren R, Eriksson P. REversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest*. 1997 Jan 1;111(1):163–9.
161. Staniforth AD, Kinnear WJM, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J*. 1998 Jun 1;19(6):922–8.
162. O'Regan RG, Majcherczyk S. Role of peripheral chemoreceptors and central chemosensitivity in the regulation of respiration and circulation. *J Exp Biol*. 1982 Oct;100:23–40.
163. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med*. 1996 Aug 22;335(8):562–7.

164. Javaheri S. Acetazolamide Improves Central Sleep Apnea in Heart Failure: A Double-Blind, Prospective Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006 Jan 15;173(2):234–7.
165. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):9–12.
166. Javaheri S, Corbett WS. Association of Low PaCO₂ with Central Sleep Apnea and Ventricular Arrhythmias in Ambulatory Patients with Stable Heart Failure. *Ann Intern Med*. 1998 Feb 1;128(3):204–7.
167. Koike A, Nagayama O, Goda A, Yamaguchi K, Tajima A, Uejima T, et al. Does the severity of central sleep apnea correlate with respiratory gas indexes during cardiopulmonary exercise testing? *Int Heart J*. 2006 Nov;47(6):889–900.
168. Roche F, Maudoux D, Jamon Y, Barthelemy J-C. Monitoring of ventilation during the early part of cardiopulmonary exercise testing: the first step to detect central sleep apnoea in chronic heart failure. *Sleep Med*. 2008 May;9(4):411–7.
169. Arzt M, Harth M, Luchner A, Muders F, Holmer SR, Blumberg FC, et al. Enhanced Ventilatory Response to Exercise in Patients With Chronic Heart Failure and Central Sleep Apnea. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1998–2003.
170. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Duben;53(15):1343–82.

171. Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med.* 1967 Feb;16(1):20–32.
172. Iber C , Ancoli-Israel S , Chesson A , Quan SF ; for the American Academy of Sleep Medicine . The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications . 1st ed. Westchester, Illinois : American Academy of Sleep Medicine ; 2007 .
173. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of Hyperventilation in the Pathogenesis of Central Sleep Apneas in Patients with Congestive Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1993 Aug 1;148(2):330–8.
174. Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial PCO₂. *Chest.* 1993 Oct;104(4):1079–84.
175. Bradley TD, Rutherford R, Lue F, Moldofsky H, Grossman RF, Zamel N, et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1986 Nov;134(5):920–4.
176. Gay PC. Complex Sleep Apnea: It Really Is a Disease. *J Clin Sleep Med.* 2008 Oct 15;4(5):403–5.
177. Stringer WW, Hansen JE, Wasserman K. Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol.* 1997 Mar;82(3):908–12.
178. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004 Feb;147(2):354–60.

179. Cundrle I, Johnson BD, Rea RF, Scott CG, Somers VK, Olson LJ. Modulation of ventilatory reflex control by cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail.* 2015 May;21(5):367–73.
180. Cundrle I, Somers VK, Johnson BD, Scott CG, Olson LJ. Exercise end-tidal CO₂ predicts central sleep apnea in patients with heart failure. *Chest.* 2015 Jun;147(6):1566–73.
181. Myers J, Gujja P, Neelagaru S, Hsu L, Vittorio T, Jackson-Nelson T, et al. End-tidal CO₂ pressure and cardiac performance during exercise in heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jan;41(1):19–25.
182. Keteyian SJ, Isaac D, Thadani U, Roy BA, Bensimhon DR, McKelvie R, et al. Safety of Symptom-Limited Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure due to Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Am Heart J.* 2009 Oct;158(4 Suppl):S72–7.
183. Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg.* 1992 Jul;54(1):84–8.
184. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e166S – 90S.
185. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax.* 2010 Oct;65 Suppl 3:iii1–27.

186. Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Sánchez-Armengol A, Martínez-Martínez A, Capote F. Brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. *Chest*. 2005 May;127(5):1667–73.
187. Mansfield D, Kaye DM, Brunner La Rocca H, Solin P, Esler MD, Naughton MT. Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation*. 2003 Mar 18;107(10):1396–400.
188. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug;152(2):473–9.
189. Murphy RM, Shah RV, Malhotra R, Pappagianopoulos PP, Hough SS, Systrom DM, et al. Exercise Oscillatory Ventilation in Systolic Heart Failure: An Indicator of Impaired Hemodynamic Response to Exercise. *Circulation*. 2011 Sep 27;124(13):1442–51.
190. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *European Heart Journal*. 2007 Mar 1;28(6):673–8.
191. Brat K, Tothova Z, Merta Z, Taskova A, Homolka P, Vasakova M, et al. Resting End-tidal Carbon Dioxide Predicts Respiratory Complications in Patients Undergoing Thoracic Surgical Procedures. *The Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2016 Aug 2 [cited 2016 Aug 6];0(0). Available from: /article/S0003-4975(16)30565-3/abstract
192. Rabelo FAW, Küpper DS, Sander HH, Fernandes RMF, Valera FCP. Polysomnographic evaluation of propofol-induced sleep in patients with respiratory sleep disorders and controls. *The Laryngoscope*. 2013 Sep 1;123(9):2300–5.

193. Gregório MG, Jacomelli M, Inoue D, Genta PR, de Figueiredo AC, Lorenzi-Filho G. Comparison of full versus short induced-sleep polysomnography for the diagnosis of sleep apnea. *Laryngoscope*. 2011 May;121(5):1098–103.
194. Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg*. 1999 Mar;88(3):659–61.
195. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597–619.

5. SEZNAM ZKRATEK

AHI = apnea-hypopnea index

ASA = American Society of Anesthesiologists

ASV = adaptivní servoventilace

BMI = body mass index

CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc

CPAP = continuous positive airway pressure

CSA = Centrální spánková apnoe

DL_{CO} = difuzní plicní kapacita pro oxid uhelnatý

f_b = počet dechů za minutu

FEV₁ = jednovteřinová vitální kapacita

FVC = forsírovaná vitální kapacita

HCD = horní cesty dýchací

JIP = jednotka intenzivní péče

LAT = laktátový anaerobní práh

LVEF = ejekční frakce levé komory

MET = metabolický ekvivalent

OSA = obstrukční spánková apnoe

PaCO₂ = parciální tlak arteriálního CO₂

P_{ET}CO₂ = parciální tlak vydechovaného CO₂

PSG = polysomnografie

REM = rapid eye movement

RER = poměr respirační výměny

STOP-BANG = zkratka ze slov Snoring, Tiredness, Observed cessation of breathing, blood

Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference and Male gender

SWS = slow wave sleep

VAT = ventilační anaerobní práh

$\dot{V} \text{CO}_2$ = výdej CO_2

V_D/V_T = poměru objemu mrtvého prostoru a dechového objemu

\dot{V}_E = minutová ventilace

$\Delta \dot{V}_E / \Delta P_{ET} \text{CO}_2$ = CO_2 chemosensitivita

$\dot{V}_E / \dot{V} \text{CO}_2$ = ventilační efektivita

$\dot{V} \text{O}_2$ = spotřeba O_2

V_T = dechový objem