

OPONENTSKÝ POSUDOK

na habilitačnú prácu

"Screening spánkovej apnoe u pacientů po akutním infarktu myokardu"

MUDr. Ondřeje Ludka, PhD, odborného asistenta

Interní a kardiologické kliniky LF MU v Brně

- * Prednosta pracoviska autora je Prof. MUDr. J. Špinar, PhD, Interní kardiologická klinika MU v Brne
- * Literatúra (spolu 78): < 5 r. (30%), 5-10 r. (30%) a > 10 r. (40%), 3 práce z Českej republiky a autor je spoluautorom jednej práce.
- * Úvod:

- Spánkové apnoe (SA) je dnes jedným z tzv. modifikovateľných rizikových faktorov kardiovaskulárnych (KV) ochorení (teda i aterosklerózy a ischemickej choroby srdca [ICHS], teda i u pacientov s prekonaným infarktom myokardu [IM]).
SA sa delí na (1) obštrukčnú formu (býva hlavne u ICHS/hypertenzie/arytmií či po cievnej mozgovej príhode, tzv. OSA) a na (2) centrálnu formu (u srdcového zlyhávania hlavne, tzv. CSA).
Výskyt OSA: 9% žien/24% mužov (stredný vek a bežná populácia), u pacientov s KV ochoreniami býva OSA 2-3 krát častejšia. Spánkové apnoe je dnes zaradované medzi tzv. modifikovateľné rizikové faktory KV ochorení.
- Autora zaujímala prítomnosť OSA u pacientov s prekonaným akútnym IM a tiež prognostický vplyv OSA. O to viac, že OSA sa dá liečiť (neinvazívnou kontinuálnou pozitívnou pretlakovou ventiláciou, tzv. C-PAP). Spánok je obdobím "oddychu" (alebo rekonvalescencie či obnovy KV systému) - a OSA túto "regeneráciu" KV systému narušuje (v patogenéze sú 3 kľúčové mechanizmy: opakovaná hypoxémia, reakcia z prebúdzania a negatívny vnútrohruďný tlak). Uplatňuje sa tu aj ďalšie faktory - aktivácia sympatiku, endotelová dysfunkcia (hlavne menších rezistentných artérií), nárast oxidatívneho stresu, systémový (vaskulárny) zápal, uvoľňovanie vazoaktívnych/trofických substancií (hormónov), vyššia náchylnosť k trombogeneze a iné faktory - viaceré štúdie tiež preukázali reverzibilitu týchto prejavov pri použití C-PAP.
- Prevalencia OSA: ICHS (60%), po akútnom IM (66%), u vazospastickej angíny pectoris (67%). Mnohí sú nediagnostikovaní (po IM je to asi 80% osôb). Sleep Heart Health Study (> 6000 osôb) preukázala, že OSA bol nezávislým rizikovým faktorom vzniku ICHS s RR - 1.27.
- Pacienti s OSA (vs bez OSA) mávajú viac prípadov a ťažšie myokardiálne ischemie, ťažšiu koronárnu aterosklerózu, vyšší výskyt KV príhod. Liečba C-PAP tu preukazuje benefit (včítane redukcie morbi-mortality). Výskyt IM býva

hlavne "ráno" (6-12 hod.), ale u osôb s OSA je to hlavne v noci (skúsenosti z Mayo kliniky).

* Ciele práce

boli štyri:

- 1/ výskyt SA u osôb po akútnom IM (skriningová metóda),
- 2/ existuje diurnálna variabilita vzniku IM (podľa SA),
- 3/ ako možno identifikovať pacienta po IM s výskytom SA a
- 4/ má pacient so SA po IM horšiu prognózu ?

Pozn.: dobre liečený pacient s IM má dnes nízku mortalitu, a tak k odpovedi treba "dlhý pozorovací čas".

Práca po 10 r. sledovania bude identifikovať neinvazívne prognostické faktory pacientov (cieľ dlhodobý) - užitočné pre klinickú prax.

* Metodika

- Schválenie projektu Etickou komisiou. Zaradené osoby po akútnom IM (súhlasili, 1. 1. 10 - 30. 6. 12) z vlastného prascoviska ale aj z inej brnenskej kliniky (1. 1. 11 - 30. 6. 12). U zaradených vedeli presný vznik IM. Liečba akútneho IM: podľa smerníc ČKS (i ESC), koronárna stenóza > 50% bola pokladaná za významnú.
- Všetci mali realizovanú echokg, do 48 hod. (po stabilizácii stavu) realizovaná "limitovaná spánková štúdia" (prístroj Apnealink, neinvazívne vyšetrenie, realizované v noci) s hodnotením (1) apnoe-hypnoe indexu (AHI, t.j. počet "apnoe-hypopnoe" prípadov/udalostí delený počtom hodín spánku), (2) pacientov rozdelili do 4 skupín:
 - a/ bez SA (AHI < 5 udalostí/hod.),
 - b/ mierna SA (AHI: 5-15 udalostí/hod.),
 - c/ stredná SA (AHI: 15-30 udalostí/hod.) a
 - d/ ťažká SA (AHI: > 30 udalostí/hod.).
- Autor(i) nerozlišovali SA-OSA a SA-CSA, a hodnotili okrem AHI mnoho ďalších parametrov (napr. respir. index, apnoe index, saturáciu krvi kyslíkom atď...).
- Hodnotili typ liečby u pacientov (aj v čase vyšetrenia SA). Chcú hodnotiť 10 ročné obdobie (morbi/morta) sledovania týchto pacientov.
- Štatistické hodnotenie bolo primerané, ale i na patričnej úrovni.
- Projekt vznikol v koordinácii a spolupráci s prof. VK Somersom (Mayo Clinic, Rochester, USA).

* Výsledky

- Zaradených v projekte bolo 782 pacientov (u 175 z nich, 22.4%, bola technicky nevyhovujúca spánková štúdia). Až 98% pacientov malo urgentnú koronárnu AG a 91% pacientov podstúpilo primárnu PCI. Trombolytická liečba sa teda nekonala.
- Stredná doba od prijatia do doby spánkovej štúdie bola 4 dni; SA bola prítomná u 65.7% pacientov (mierna forma: 32.6%, stredná: 20.4%, ťažká: 12.7%),

(graf. 1).

- Základné charakteristiky pacientov (tab: 1-5): 62 r, prevaha mužov,...
 - s nárastom SA intenzity stúpali: vek, BMI, zastúpenie mužov (%), prípadov NSTEMI, výskyt rizikových faktorov (hypertenzia, dyslipidémia, diabetes 2 typu), prípadov ICHS, prípadov CMP, prípadov perif. arter. ochorenia, intenzita farmakoterapie pred hospitalizáciou
 - s nárastom SA intenzity klesali: hodnoty EF, výskyt pPCI a hodnoty celkového sérového cholesterolu
 - všetci pacienti v čase spánkovej štúdie mali štandardnú liečbu po akútnom IM.
 - √ S nárastom intenzity SA klesal výskyt duálnej antiagregačnej liečby (obe pohlavia) a stúpil výskyt použitia Diu a PPI (protónové pumpové inhibítory)
 - √ S nárastom intenzity SA stúpil výskyt prípadov srdcového zlyhávania, aj predsieňovej fibrilácie (len u mužov)
 - spánková štúdia (tab. 8): s intenzitou SA stúpil počet kyslíkových desaturácií, klesal počet dychov bez chrápania
 - s AHI korelovali: vek, BMI, sérový cholesterol, s. kreatinín, eGF, EF (ĽK) (tab. 10)
 - nezávislé prediktory výskytu SA: muž, BMI, hypertenzia, diabetes 2t, EF(ĽK), vek
 - u žien boli charakteristiky iné ako u mužov (staršie, ↓ diastolický TK, lepšia syst. Funkcia ĽK, menej PCI, viac komorbidít)
- Iné charakteristiky (výsledky)
 - viac ako 77% pacientov s akútnym IM trpelo nadváhou/obezitou (a sprievodnými dôsledkami); intenzita SA korelovala s vekom, glykémiou nalačno a kreatinínmiou, s poklesom používania duálnej antiagregačnej liečby a s nárastom prípadov novozniklej fibrilácie predsiení
 - pri nočnej polygrafii: s nárastom obezity stúpil počet desaturácií a epizód chrápania
 - až 1/4 pacientov s akútnym IM boli diabetici (starší, s ↓ EF, so ↑ SF, viac prípadov stenóz > 50% na RIA, r. circumfl. i na pravej koron. a., viac prípadov viac-cievnych ochorení, menej výkonov PCI, viac komorbidít, a aj preto vyššie použitie liečebných prípravkov. S intenzitou SA sa znižovala EF ľavej komory.
 - non diabetikov s intenzitou SA stúpil vek, výskyt prípadov NSTEMI, hypertenzie, ICHS, CMP, perif. arter. ochorenia a aj príslušná liečba. Tiež stúpil výskyt srdcového zlyhávania.
 - súbor pacientov rozdelili podľa EF: > 55% (zachovalá EF), 45-55% (mierna), 30-44% (stredná) a < 30% (ťažká) systolická funkcia. S intenzitou SA sa zvyšovali vek, BMI (len u normálnej systolickej funkcie ĽK), tiež intenzita liečby biguanidmi, tiež hodnoty TK, výskyt prípadov NSTEMI, ICHS, prípadov predošlých IM a CMP. So znižujúcou funkciou ĽK klesali TK a GF, ↑ SF, ↑ výskyt postihnutia RIA (> 50%), dyslipidémia ↑, diabetes 2t ↑, ↑ ICHS, ↑ prípady srdcového zlyhávania a obštr. choroby pľúc. S intenzitou

systolickej dysfunkcie ĽK narastala "liečba", ale i výskyt prípadov fibrilácie predsiení a diabetu. Tiež stúpala (horšie parametre) intenzita spánkového apnoe (desaturácia a pod.).

- Temer 60% pacientov (s AIM) malo hypertenziu (starší a polymorbídnejší). Boli intenzívnejšie liečení s výnimkou duálnej antiagregačnej liečby (\downarrow s intenzitou SA) a liečby betablokátormi. Tu bolo viac prípadov fibr. preds. a srdcového zlyhávania. Mali horšie parametre SA pri polygrafii.
- Diurnálna variabilita vzniku akútneho IM nebola "spánkovou apnoe" ovplyvnená. Výskyt AIM bol hlavne v období 06:00-12.00 h.
- Nezávislé prediktory výskytu SA podľa multivariátnej logistickej regresie (pre rôzne prahové hodnoty apnoe-hypopnoe indexu): a/ novovzniklé srdc. zlyhanie (RR: 1.70), vek (1.38, na 10 r), BMI (1.54, na 5) - všetko pre prahovú hodnotu AHI = 5/hod. b/ diabetes (1.55), muž (2.42), hypertenzia (1.93), vek (1.29, na 10 r) a EF (0.80, na 10%) - všetko pre prahovú hodnotu AHI = 15/hod. c/ Predsieňová fibrilácia (2.34), hypertenzia (3.25), CMP/TIA (2.13) a EF (0.70 na 10%) - ... AHI = 30/hod.
- V priemere boli pacienti sledovaní 19 mesiacov a zomrelo 32 pacientov (z toho 20 na KV ochorenie)
 - ~ trend k stúpaniu KV mortality podľa intenzity SA (tab. 54)
 - ~ trend (k predošlému vzťahu), ak ťažká ĽK dysfunkcia ($p=0.077$)
- za dobu sledovania bolo > 20% pacientov rehospitalizovaných z KV príčin (medián do prvej rehospitalizácie bol 62 dní). Nebol vzťah medzi SA a rehospitalizáciami.

* Diskusia

- Prevalencia SA je u pacientov s ICHS vysoká a jej riziko nie je zanedbateľné, ale v EU (CZ...) sa SA nevenuje dost' pozornosti.
- Projekt (tejto práce) je jedinečný; zisťuje prognózu pacientov po AIM v závislosti od výskytu SA.
- Zlatým štandardom v diagnostike SA je polysomnografia (vyšetrenie: náročné a drahé). "Pri diagnostike" ju nahrádza (z praktických dôvodov) limitovaná polygrafia (chce však stále špecialistu a spánkové laboratórium).
- V tejto štúdií:
 - a/ našli vysokú prevalenciu SA u pacientov s AIM;
 - b/ závisí tiež na prahovej hodnote "apnoe - hypopnoe indexu" (podľa stupňa závažnosti SA): ak > 5 udalostí/hod. (prevalencia 65.7%), ak > 10... (49.6%), ak > 15... (33.1%);
 - c/ používali skínigové zariadenie (neodlišuje obštrukčnú a centrálnu formu SA), podľa iných prác dominuje obštrukčná forma SA u týchto chorých;
 - d/ kedy SA po AIM vyšetřovať ? (nejasné podľa literatúry; tu bol medián vyšetřenia od akútneho IM 4 dni a po stabilizácii akútneho ochorenia);
 - e/ rozdiely v diagnostických kritériách, v typoch diagnostických zariadení, v načasovaní vyšetřovania SA a pod. - iste prevalenciu SA ovplyvňujú - toho sú si autor(i) vedomí;
 - f/ liečba (včasná, pomocou C-PAP) asi môže zlepšiť prognózu chorých po AIM

(hoci autor[i] to zatiaľ nepreukázali);

g/ s intenzitou SA bol nárast veku pacientov, BMI, výskytu KV a metabol. ochorení, pokles EF, stúpal výskyt prípadov NSTEMI (autor uvažuje tu aj o ischem. preconditioningu - pacienti majú veľa spoločných charakteristík NSTEMI a SA);

h) automatické hodnotenie (pomocou prístroja) parametrov SA je spoľahlivé (a tak vyšetrenie nemusí robiť špecialista);

i/ diurnálna variabilita vzniku AIM nebola SA zmenená (najviac AIM bolo v dobe od 06:00 - 12:00 h). A tiež liečba betablokátormi diurnálnu variabilitu vzniku AIM nezmenila;

j/ nezávislé prediktory výskytu SA: vek, BMI, novozistené srdcové zlyhávanie (AHI: > 5 udalostí/hod.). Ak je AHI > 15 udalostí/hod. (ide potom o SA, ktorú treba liečiť) tak prediktormi výskytu SA sú: mužské pohlavie, vek, EF, diabetes a hypertenzia. Ak je AHI > 30 udalostí/hod., tak prediktormi sú: hypertenzia, CMP, novovzniklá fibrilácia predsiení a EF;

k/ 19. mesačná mortalita bola 5.3% a KV mortalita 3.3%. Je nízka pre dobrú liečbu týchto chorých (pPCI ale i farmakoterapia). Len u diabetikov bola prognóza horšia.

* Záver

- krátke zhrnutie výsledkov a diskusie.

* **Zhodnotenie:**

Habilitačná práca sa venuje zaujímavému ale i praktickému problému. Či je spánkové apnoe rizikovým (ďalším) faktorom morbidita/mortality pacientov s prekonaným akútnym infarktom myokardu. Súbor chorých je veľký počtom, pochádza z databázy dvoch brnenských kliník. Všetci pacienti mali výbornú (up-to date) liečbu akútneho infarktu (temer všetci pPCI a výborná bola i nefarmakologická a farmakologická liečba) – vysvetľuje to sčasti dobrú (zatiaľ krátkodobú, cca 20 mesačná [medián]) prognózu chorých.

Vyšetrenie spánkového apnoe bolo asi (medián) okolo 4 dňa po infarkte myokardu, teda po stabilizácii chorého. Autor(i) zistil(i), že i "limitovaná polygrafia" v diagnostike SA postačuje. Našli vysokú prevalenciu SA po infarkte myokardu (závisí však na prahovej hodnote AHI): temer 66% (2/3 chorých), u tretiny s "ťažkou formou", ktorú treba liečiť. Nejasné je "kedy po akútnom IM" vyšetrovať SA. V liečbe zatiaľ (C-PAP) efekt na prognózu nepreukázali - ale uvažuje sa o 10 ročnom sledovaní (dnes je to len 20 mesiacov) - a tam asi efekt (zlepšenie prognózy liečených so SA) možno predpokladať.

Našli i iné zaujímavé nálezy: a/ diurnálny výskyt akútneho IM nie je SA ovplyvnený, b/ liečba betablokátormi diurnálny výskyt nezmenila, c/ prediktormi (nezávislé) výskytu SA boli vek, BMI a srdcové zlyhávanie. Ale podľa prahovej hodnoty pre SA to boli aj ďalšie prediktory ako mužské pohlavie, EF, diabetes a hypertenzia - teda „ťažšie formy SA“ „nesú v sebe“ viaceré rizikové faktory KV mortality/morbidity".

Rád by som autorovi (a jeho spolupracovníkom) na tomto mieste pogratuloval k doterajším výsledkom a zaprial im veľa energie/síl k dokončeniu tohto projektu. Projekt má (i podľa mňa z predložených údajov) predpoklady ovplyvniť klinické nazeranie na KV problematiku (včítane morbidity a mortality) spánkového apnoe u pacientov po prekonanom akútnom infarkte myokardu. A iste to "ocenia" i mnohí pacienti (hoci o projekte nevedia).

Doporučujem LF MU habilitovať kolegu dr. O. Ludku, PhD a gratulujem Lekárskej fakulte MU v Brne, že má takého pracovníka.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

oponent

I. interná klinika LFUK a UN Bratislava

V Bratislave, 7. marca 2014

