

LUCRĂRI ORIGINALE

Variabilitatea frecvenței cardiace la pacienții cu sindrom de apnee/hipopnee obstructivă în somn

Sînziana Lovin^{1,2,3}, T. Mihăescu^{1,4}, G.I. Pandele¹, Fl. Mitu^{1,5}

1. Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași, Departament Științe Medicale; 2. Spitalul CFR Galați, Secția Medicină Internă; 3. Universitatea de Medicină și Farmacie "Dunărea de Jos" Galați, Departament Științe Medicale; 4. Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iași, Clinica de Pneumologie; 5. Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Clinica Recuperare Cardiovasculară

REZUMAT

Introducere. Sindromul de apnee-hipopnee obstructivă în somn (SAOHS) este caracterizat de pauze respiratorii repetate prin colapsul căilor aeriene superioare în somn, generând hipoxemie intermitentă, fragmentarea somnului și disfuncție vegetativă. Tratamentul cu presiune pozitivă continuă (CPAP - continuous positive airway pressure) este standardul de aur în tratamentul SAOHS. **Scop.** Studiarea efectului CPAP asupra disfuncției autonome la pacienții cu SAOHS, prin urmărirea parametrilor variabilității frecvenței cardiace (VFC) înainte de inițierea CPAP și sub tratament la inițiere și la 3 luni. **Material și metode.** Am studiat parametri VFC prin monitorizare Holter 24h la 42 de pacienți cu SAOHS mediu și sever (index apnee-hipopnee IAH $\geq 15h$), fără alte cauze de neuropatie vegetativă. **Evaluarea s-a efectuat la momentul diagnosticului, în prima săptămână de CPAP și la 3 luni de la inițierea CPAP. Rezultate.** Atât parametri VFC în domeniul timp, cât și cei în domeniul frecvență au prezentat o scădere semnificativă sub CPAP în prima săptămână, urmată de o revenire la valori normale după 3 luni de tratament. La evaluarea inițială și în prima săptămână de CPAP, parametri VFC s-au corelat negativ cu gravitatea SAOS exprimată prin IAH. **Concluzii.** Pacienții cu SAOHS prezintă o alterare a VFC proporțională cu gravitatea bolii. Scăderea VFC este demascată de dispariția pauzelor respiratorii la inițierea tratamentului cu CPAP. După 3 luni de tratament, parametri VFC se normalizează, independent de gravitatea SAOHS.

Cuvinte-cheie: apnee în somn, variabilitatea frecvenței cardiace

ABSTRACT

Variability of cardiac rate in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea

Background. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is characterized by repeated breathing pauses caused by upper airway collapse during sleep, leading to intermittent hypoxemia, sleep fragmentation and autonomic dysfunction. The gold standard for the treatment of OSAHS is ventilation with continuous positive airway pressure (CPAP). **Aim.** To study the effect of CPAP on autonomic dysfunction in patients OSAHS, by assessing the heart rate variability (HRV) parameters before the initiation of CPAP and under CPAP during the first week and at 3 months. **Material, methods:** We have assessed HRV parameters by 24 hours ECG Holter monitoring in 42 patients with moderate and severe OSAHS (apnea-hypopnea index AHI $\geq 15h$) without other causes of autonomic neuropathy. The assessment was made at diagnosis, during the first week of CPAP use and at 3 months of CPAP use. **Results.** Both time domain and frequency domain HRV parameters decreased significantly during the first week of CPAP use and increased back to normal values at 3 months. Initially and during the first week of treatment, HRV parameters correlated negatively with the severity of OSAHS expressed by AHI. **Conclusions.** Patients with OSAHS present an alteration of HRV, proportionally with disease severity. The decrease in HRV is revealed by the absence of apneas during the initiation of CPAP. After 3 months of CPAP treatment, the HRV parameters are normalized independently of the disease severity.

Keywords: sleep apnea, heart rate variability

Introducere

Dezechilibrul sistemului nervos vegetativ se corelează cu vulnerabilitatea electrică a miocardului, neuropatia vegetativă asociindu-se cu un risc crescut de moarte subită. Din acest motiv, variabilitatea frecvenței cardiace (VFC), dar și componentele sale reprezintă un subiect de interes pentru clinică și cercetare, fiind explorate cel mai des prin analiza spectrală a frecvenței cardiace la înregistrarea Holter ECG în domeniile timp și frecvență^(1,2).

Sindromul de apnee-hipopnee obstructivă în somn (SAOHS) este o condiție caracterizată de pauze respiratorii repetate cauzate de colapsul căilor aeriene superioare în somn, producând hipoxemie intermitentă, fragmentarea somnului și grave consecințe cardiovasculare și meta-

bolice⁽³⁾. Diagnosticul de SAOHS necesită înregistrarea simultană a mai multor parametri cardiaci și respiratori în somn (metodă ce poartă numele de poligrafie cardio-respiratorie nocturnă) și a unor parametri adiționali neurologici care cresc precizia investigației (polisomnografie). SAOHS se definește prin prezența a cel puțin 5 apnee (pauze respiratorii de peste 10 secunde, însoțite de hipoxemie relativă sau micro-treziri și de efort respirator toraco-abdominal) sau hipopnee (scăderea cu 50% a fluxului respirator, cu aceleași caracteristici) pe ora de somn, la pacienți cu simptome definitorii (somniațență, sforăit, treziri cu dispnee inspiratorie caracteristică)⁽³⁾.

Repetiția apneilor, cu desaturări și micro-treziri care fragmentează somnul și cu variații mari ale presiunii intrapleu-

rale duc la o stimulare vegetativă repetată și persistentă. În timpul fiecărei apnee, negativarea presiunii intrapleurale echivalează cu manevra Muller, rezultând activare parasimpatică și bradicardie. Reluarea respirației după apnee se însoțește de micro-trezire și de activare simpatică, cu tahicardie și creștere tensională. La pacienții cu SAOHS, imbalanța vegetativă se menține și în stare de veghe, deoarece modificările acute însoțite de stimulare simpatică și de fluctuația tonusului parasimpatic generează tulburări cronice ale reflexelor baro și chemoreceptoare, manifestate prin tonus simpatic bazal crescut și răspuns vagal anormal la manevre respiratorii. Astfel, pacienții cu SAOHS dezvoltă o veritabilă neuropatie vegetativă similară cu cea întâlnită în tulburările de glicoreglare și multiple alte tulburări metabolice și toxice^(4,5).

La monitorizarea Holter ECG, analiza VFC în domeniul timp la pacienții cu SAOHS relevă o hipervariabilitate a frecvenței cardiace în cursul somnului, prin alternanța bradicardie-tahicardie. Perpetuarea acestei hipervariabilități duce la scăderea amplitudinii variației frecvenței cardiace la fiecare apnee și la alte manevre, prin denervare vegetativă. În domeniul frecvență, analiza spectrală a VFC relevă un tonus simpatic bazal crescut și o imbalanță simpato-parasimpatică⁽⁶⁾.

Standardul de aur în tratamentul SAOHS îl reprezintă suportul ventilator nocturn cu presiune pozitivă continuă (CPAP - continuous positive airway pressure), care presupune aplicarea în timpul somnului a unei presiuni la nivelul căilor respiratorii prin intermediul unei măști nazale ce acționează ca o atelă pneumatică, împiedicând colapsul părților moi faringiene. Beneficiile CPAP includ: scăderea complicațiilor cardiovasculare, îmbunătățirea supraviețuirii și efecte psihosociale precum reducerea somnolenței, a depresiei, a accidentelor și absenteismului⁽⁷⁾. Rolul CPAP în ameliorarea VFC a fost demonstrat, existând dovezi în favoarea ameliorării VFC în domeniile timp și frecvență la analiza spectrală a frecvenței cardiace la înregistrarea Holter, majoritatea studiilor comparând 2 seturi de înregistrări (cele efectuate înainte și la un interval de timp după CPAP⁽⁸⁻¹¹⁾).

Scop

Studierea efectului CPAP asupra disfuncției autonome la pacienții cu SAOHS, prin urmărirea parametrilor VFC înainte de inițierea CPAP și sub tratament la inițiere și la 3 luni.

Material și metode

Au fost selectați 42 de pacienți cu apnee medie și severă (index apnee-hipopnee IAH ≥ 15 /h), cu vârsta sub 60 de ani și cu indicație de CPAP, care au fost explorați în Spitalul CFR Galați în perioada 2008-2010 și urmăriti timp de 3 luni. Au fost excluse alte cauze majore de disfuncție autonomă: etilism, diabet, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, tratament antiaritmie, insuficiență renală.

Toți pacienții au fost explorați prin poligrafie cardio-respiratorie nocturnă (poligraf Somnocheck Effort - Weinmann 2005 Germania) cu următoarele canale: flux respirator oro-nazal, mișcări toracice și abdominale, frecvență cardiacă, oximetrie, poziție corporală, sforăit. Au fost selectați pacienții cu peste 15 pauze respiratorii pe oră și cu simptomatologie sugestivă (somniază, sforăit, pauze respiratorii acuzate sau atestate).

Indicația de CPAP s-a bazat pe IAH, prezența simptomatologiei și absența contraindicațiilor locale sau generale. Prescrierea presiunii eficiente s-a efectuat prin două nopți de titrare cu un aparat de presiune pozitivă autoreglată (SomnoSmart2 Weinmann Germania; presiune 4-12 mBar) sub control poligrafic. Toți pacienții au fost complianți la CPAP pe timpul celor 3 luni de urmărire (complanța fiind definită ca folosirea terapiei pentru mai mult de 4 ore pe noapte, peste 70% din nopți)⁽¹²⁾. Datele de complianță au fost extrase din softul aparatelor de CPAP.

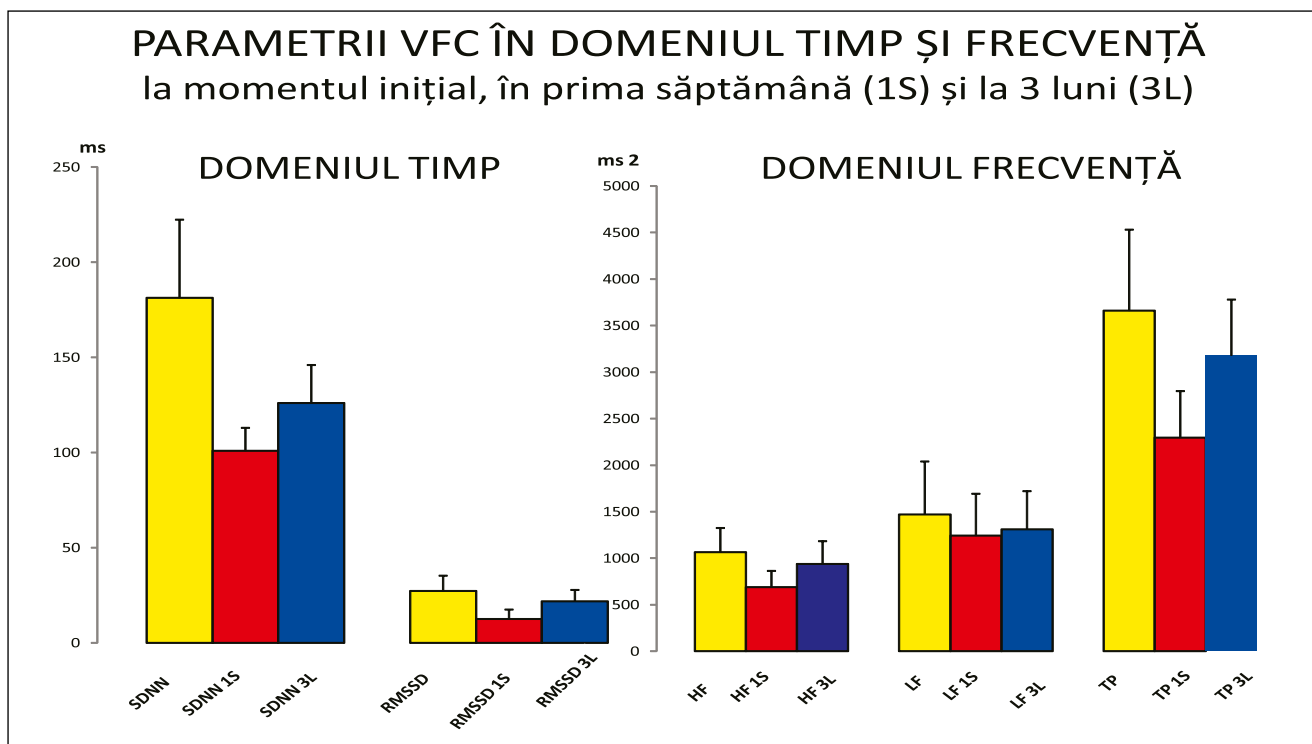
VFC a fost evaluată prin analiza spectrală în domeniile timp și frecvență a traseelor de monitorizare ECG Holter/24 h (Digitrack Plus, Zymed for Windows 2000, SUA) la momentul inițial, în prima săptămână de CPAP și la 3 luni de la inițierea CPAP. Parametri VFC urmăriti și semnificația lor se regăsesc în tabelul I^(1,2). Pacienții selectați nu au prezentat episoade de fibrilație atrială sau peste 1% bătăi extrasistolice ce ar fi interferat cu analiza VFC.

Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat în Excel 2000 și SPSS version 11.5. Datele s-au exprimat ca medii \pm deviații standard. Comparațiile dintre seturile de date s-au efectuat cu ajutorul testelor de semnificație t Student pentru perechi de date și Wilcoxon, o semnificație statistică atribuindu-se unui coeficient p sub 0,05, pentru un interval de confidență de

Tabelul I. Parametrii VFC urmăriti în acest studiu, semnificația lor și valorile normale

Parametru	Unități	Descriere	Normal
Domeniul timp			
SDNN	ms	Deviația standard a tuturor intervalelor NN	141 \pm 39
RMSSD	ms	Rădăcina pătrată a mediei sumelor pătratelor diferențelor dintre intervale NN adiacente	27 \pm 12
Domeniul frecvență			
TP	ms ²	Total power: puterea spectrală totală a intervalelor NN Corespunde global VFC	3.466 \pm 1.018
LF	ms ²	Low frequency: puterea spectrală a intervalelor NN între 0,04 și 0,15 Hz Modulată de sistemul simpatic și parasimpatic	1.170 \pm 416
HF	ms ²	High frequency: puterea spectrală a intervalelor NN între 0,15 și 0,4 Hz Modulată de parasimpatic	975 \pm 203
LF/HF	ms ²	Raportul "Low frequency/ High frequency" Corespunde balanței simpato-parasimpatică	1,5-2,0

Figura 1. Parametrii VFC în domeniul timp și frecvență la momentul inițial, în prima săptămână și la 3 luni de tratament



95%. Probabilitatea apariției unui tip de răspuns s-a exprimat cu ajutorul predictorului odds ratio (OR). Corelațiile s-au exprimat prin coeficientul de corelație r Pearson. S-a obținut consimțământul scris al tuturor pacienților, iar studiul a fost aprobat de comisia locală de etică.

Rezultate

Din cei 44 de pacienți studiați, 5 au fost femei și 39 bărbați. Vârsta medie a fost $50,45 \pm 7,6$ ani, iar IAH a fost $29,38 \pm 14,32/h$.

Atât parametrii VFC în domeniul timp, cât și cei în domeniul frecvență au prezentat o scădere semnificativă sub CPAP în prima săptămână, urmată de o creștere după 3 luni de tratament, fără a reveni la valorile inițiale (figura 1). Diferențele dintre valorile inițiale și valorile din prima săptămână de CPAP au fost semnificative pentru toți parametrii ($p < 0,01$ pentru SDNN, RMSSD, LF, HF și TP; $p = 0,04$ pentru LF/HF). Creșterea la 3 luni față de prima săptămână a fost semnificativă pentru toți parametrii ($p < 0,01$) în afară de LF și LF/HF ($p > 0,05$).

Valorile parametrilor VFC după 3 luni de tratament cu CPAP au fost semnificativ mai mici față de valorile dinainte de inițierea tratamentului ($p < 0,01$), cu excepția LF și LF/HF ($p > 0,05$).

Dintre parametri studiați, SDNN a avut o valoare medie patologic crescută la momentul inițial ($181,9 \pm 40,2$ ms), iar în prima săptămână de tratament cu CPAP s-au constatat valori medii patologic scăzute la mai mulți parametri: SDNN ($101,2 \pm 11,9$ ms), RMSSD ($12,7 \pm 3,8$ ms), HF ($687,9 \pm 177,7$ ms²) și TP ($2.303,4 \pm 513,1$ ms²). Valorile medii ale parametrilor VFC după 3 luni de tratament s-au înscris în intervalul de normalitate.

Parametrii VFC la evaluarea inițială și sub CPAP în prima săptămână s-au corelat negativ cu gravitatea SAOS exprimată prin IAH (tabelul III). Parametrii VFC după 3 luni de tratament nu s-au corelat semnificativ cu IAH (p între $-1,6$ și -2).

Pentru sublinierea corelației inverse dintre valorile parametrilor VFC (inițial și în prima săptămână de tratament) și gravitatea SAOHS, pacienții au fost împărțiți pe cuartile în funcție de IAH. Comparația între parametrii VFC între cuartila 1 cu SAOHS

Tabelul II. Parametrii evaluați inițial, în prima săptămână de tratament cu CPAP și la trei luni de tratament cu CPAP în lotul studiat

Parametru	Inițial	Prima săptămână CPAP	3 luni sub CPAP
Vârsta (ani)	$50,45 \pm 7,6$	-	-
IAH (evenimente/h)	$29,38 \pm 14,32$	-	-
SDNN (ms)	* $181,9 \pm 40,2$	** $101,2 \pm 11,9$	$127,8 \pm 20,1$
RMSSD (ms)	$27,7 \pm 8,9$	** $12,7 \pm 3,8$	$21,8 \pm 6,1$
HF (ms ²)	1.058 ± 258	** $687,9 \pm 177,7$	934 ± 243
LF (ms ²)	$1.467,7 \pm 567,8$	$1.234,5 \pm 454,4$	$1.313,4 \pm 409,4$
HF/LF (ms ²)	$1,5 \pm 0,58$	$1,59 \pm 0,7$	$1,46 \pm 0,51$
TP (ms ²)	$3.679,1 \pm 883,4$	** $2.303,4 \pm 513,1$	$3.182,1 \pm 560,6$

*parametrii a căror medie a fost peste normal la momentul evaluării inițiale; **parametrii a căror medie a scăzut sub normal în prima săptămână de CPAP

Tabelul III. Corelațiile dintre parametrii VFC și indexul apnee-hipopnee (IAH) la evaluarea inițială și în prima săptămână de tratament

Parametru	Corelația cu IAH (coeficient de corelație Pearson r)	
	Inițial	În prima săptămână
SDNN	0,6	0,43
RMSSD	0,55	0,42
HF	0,45	0,3
LF	0,55	0,58
LF/HF	0,29	0,31
TP	0,44	0,58

cel mai puțin sever (IAH = 15,7±0,7) și cuartila 4 cu SAOHS cel mai sever (IAH = 49,9±10,9) a relevat valori semnificativ crescute ale parametrilor VFC în cuartila 1 față de cuartila 4, atât la momentul inițial, cât și în prima săptămână de tratament ($p < 0,05$ pentru toți parametrii, exceptând HF în prima săptămână) (tabelul IV).

Valori patologic crescute ale parametrilor VFC la momentul inițial au fost prezente mai frecvent în cuartila 1 față de cuartila 4, semnificativ statistic pentru SDNN (OR = 12; 95% CI = 1,6-91) și pentru LF (OR = 26,7; 95% CI = 2,3-308). Valori patologic scăzute ale parametrilor VFC sub CPAP în prima săptămână au fost prezente mai frecvent în cuartila 4 decât în cuartila 1, cu semnificație

Tabelul IV. Parametrii VFC la momentul inițial și în prima săptămână de tratament în quartilele 1 (cu gravitatea cea mai mică) și 4 (cu gravitatea cea mai mare)

Parametru	Valorile parametrilor VFC ± deviații standard	
	Cuartila 1	Cuartila 4
SDNN	220,7±42,7	153,81±29
SD1	104,7±17,04	92±9
RMSSD	33,45±6,56	21,18±8,23
RMSSD1	15,36±5,35	10,90±2,21
HF	1.190,9±304,8	903,6±147,7
HF1*	768,2±257,6	628,2±151,6
LF	1.693,6±340,9	994,6±398,2
LF1	1.391,8±288,9	830±318,1
HL	1,57±0,42	1,19±0,41
HL1	1,7±0,44	1,22±0,37
TP	3.834,5±517,6	3.054,5±1.051,1
TP1	2.645,4±408,3	1.904,5±535,9

1 Parametrii VFC în prima săptămână de tratament

*diferență nesenșificativă statistic între quartilele 1 și 4 ($p > 0,05$ la *t* Student și Wilcoxon)

statistică pentru LF (OR = 12; 95% CI = 1,6-91) și pentru TP (OR = 7,9; 95% CI = 1,1-56).

Discuții

La pacienții cu SAOHS, hipervariabilitatea frecvenței cardiace reprezintă răspunsul reflex la apnee și nu semnifică neuropatie vegetativă, pe când "tocirea" acestei variabilități reprezintă veritabila disfuncție autonomă, care este dificil de evidențiat într-o condiție caracterizată de variații nocturne ale frecvenței cardiace. Hipervariabilitatea nocturnă a frecvenței cardiace este atât de comună în SAOHS, încât reprezintă chiar un element de diagnostic^(3,6).

În privința corelației dintre severitatea SAOHS și parametrii VFC, datele din literatură sunt controversate: unii autori raportează o corelație directă între gravitatea SAOHS (exprimată prin IAH) și hipervariabilitatea FC⁽¹¹⁾, în timp ce alți autori evidențiază scăderea răspunsului autonom la apnee la unii pacienți cu SAOHS sever⁽¹²⁾.

Noutatea studiului nostru constă în evaluarea parametrilor VFC atât în momentul diagnosticului, cât și la inițierea terapiei cu CPAP (când dispariția apneilor demască hipovariabilitatea frecvenței cardiace) și ulterior după 3 luni de tratament, când se constată normalizarea acestor parametri.

Concluzii

Pacienții cu SAOHS prezintă o alterare a variabilității frecvenței cardiace direct proporțională cu gravitatea bolii. Scăderea variabilității frecvenței cardiace este demască de dispariția pauzelor respiratorii la inițierea tratamentului cu CPAP. După 3 luni de tratament, parametrii VFC se normalizează, independent de gravitatea SAOHS.

Bibliografie

- Cain M.E., Anderson J.L., Amsdorf M.F., Mason J.W., Scheinman M.M., Waldo A.L., ACC Consensus Document on Signal-Averaged Electrocardiography - JACC Vol. 27, No. 1, January 1996:238-49.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. 1996 Mar;17(3):354-81.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd Edition: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Smith R.P., Veale D., Pepin J.L., Levy P.A., Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. Sleep Med Rev. 1998 May;2(2):69-92.
- Veale D., Pepin J.L., Levy P.A., Autonomic stress tests in obstructive sleep apnea syndrome and snoring. Sleep 1992; 15: 505-513.
- Jo J.A., Blasi A., Valladares E., Juarez R., Baydur A., Khoo M.C., Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Mar; 288(3):H1103-12.
- Giles T.L., Lasserson T.J., Smith B.H., White J., Wright J., Cates C.J., Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD001106.
- Mucenica E.C., Boișteanu D., Vasileoiu G., Cernomaz A., Asandei R., Wirth J.A., The influence of nCPAP therapy on the autonomic nervous system dysfunction in OSA patients. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2007 Apr-Jun;111(2):379-82.
- Roche F., Court-Fortune I., Pichot V. et al., Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after long-term nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. Clin Physiol. 1999 Mar;19(2):127-34.
- Kribbs N.B., Pack A.L., Kline L.R. et al., Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1993;147:887-895.
- Park D.H., Shin C.J., Hong S.C. et al., J Korean Med Sci. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. 2008 Apr;23(2):226-31.
- Ferini-Suambi L., Zucconi M., Oldani A., Smirne S., Heart rate variability during sleep in snorers with and without obstructive sleep apnea. Chest. 1992 Oct;102(4):1023-7.