

Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

Lek. Kamil Marcinkiewicz

**Ocena możliwości diagnostyki zaburzeń oddychania w czasie snu
u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego
z wykorzystaniem monitorowania Holter EKG**

Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski

Warszawa 2021

Wstęp

Zaburzenia oddychania podczas snu (ZOCS), są szeroko rozpowszechnione w populacji ogólnej. Częstość występowania ZOCS może dotyczyć nawet 22% mężczyzn oraz 17% kobiet. Obturacyjny bezdech senny, który stanowi ponad 90% przyczyn ZOCS, jest chorobą powodowaną powtarzającymi się epizodami zwężenia górnych dróg oddechowych (spłylenie oddychania) lub ich zwężenia (bezdechy) na poziomie gardła i krtani, przy zachowanej pracy mięśni oddechowych.

Istnieją narzędzia do diagnostyki ZOCS, zarówno tzw. złoty standard – polisomnografia, jak i prostsza, choć wciąż mało dostępna i wykorzystywana poligrafia. Istnieją również metody bezprzynadkowe – standaryzowane kwestionariusze, które są wykorzystywane w przesiewowej diagnostyce zaburzeń oddychania.

Ocena ryzyka występowania ZOCS, wykonana jako analiza dodatkowa podczas rutynowego monitorowania EKG metodą Holtera, może mieć istotne klinicznie znaczenie we wczesnej diagnostyce, a przez to w skuteczniejszym leczeniu zaburzeń oddychania w trakcie snu, które są samodzielnym czynnikiem ryzyka m.in. schorzeń sercowo-naczyniowych (np. nieadekwatna kontrola leczenia nadciśnienia tętniczego), czy psychospołecznych, w tym np. utrzymującej się senności w ciągu dnia, zwłaszcza podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Cele pracy

Sformułowano następujące cele pracy:

1. Ocena czułości i swoistości analizy zaburzeń oddychania podczas snu z wykorzystaniem systemu 24h analizy EKG w porównaniu do badania referencyjnego jakim jest poligrafia.

2. Analiza czynników wpływających na możliwość wykonania analizy zaburzeń oddychania podczas snu, przydatnych do celów klinicznych z wykorzystaniem 24h EKG oraz na rzetelność wyników (jako badanie screeningowe).
3. Ocena częstości występowania wyników 24h analizy EKG wskazujących na możliwość obecności istotnych zaburzeń oddychania w czasie snu u kolejnych pacjentów ze zdiagnozowanymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem czynników ograniczających możliwości wykonania analizy i wpływających na rzetelność wyników.

Material i metody

W realizacji postawionych celów badawczych badanie zostało przeprowadzone dwuetapowo, z wydzieleniem dwóch różnych grup badawczych – **populacji badanej A** oraz **populacji badanej B**. Łącznie do obu badań włączono 422 pacjentów. Badanie miało charakter prospektywny.

Populacja badana A składa się z 206 pacjentów dla których jednocześnie w trakcie rejestracji Holter EKG wykonano rejestrację poligraficzną. Analogicznie dla wskaźnika AHI – wskaźnik bezdechów i słyconych oddechów (poligrafia), równocześnie został oszacowany jako estymowany AHI – eAHI.

Do **populacji badanej B** włączono kolejny 216 pacjentów, leczonych lub diagnozowanych z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych. Uwzględniając czynniki ograniczające ocenę eAHI (dane z populacji A), badanie miało za zadanie ocenić potencjalną skalę rozpowszechnienia zaburzeń oddychania podczas snu wśród pacjentów kardiologicznych. Pacjenci również wypełnili formularz do bezprzypadkowej, przesiewowej oceny zaburzeń oddychania podczas snu - kwestionariusz berliński.

Wyniki

Populacja A

Analizowana grupa składała się z 206 pacjentów. 58% pacjentów ($n = 120$) stanowili mężczyźni, 42% kobiety ($n = 86$). Zakres wieku dla badanej grupy wahał się od 18 do 86 lat ($M = 54$ lat, $SD = 15,8$), a wartość BMI od 18,3 do 46,5 ($M = 28,3$, $SD = 4,6$). Średnie AHI w badanej grupie wynosiło 16,6 ($SD = 15,9$), a średnie eAHI 21,7 ($SD = 17,0$). W badanej grupie 10% pacjentów ($n = 20$) miało wywiad utrwalonego migotania przedsionków.

W analizowanej grupie około 30% pacjentów miało łagodne, 23% pacjentów umiarkowane, a 18% chorych ciężkie ZOCS. U około 30% pacjentów nie stwierdzono jakichkolwiek zaburzeń oddychania w czasie snu ($AHI < 5$). Dla oceny przydatności oceny zaburzeń oddychania w czasie snu przy pomocy 24h EKG przyjęto, że celem ma być wykrywanie umiarkowanych i ciężkich zaburzeń oddychania – $AHI > 15$.

Należy zwrócić uwagę na dwa wyjściowo widoczne wyniki:

- średnie wyników AHI i eAHI w badanej grupie są różne: średnie AHI w badanej grupie wynosiło 16,6 +/- 15,9 , a średnie eAHI 21,7 +/- 17 ($p < 0,0001$),

- analiza korelacji wskazuje na umiarkowany, na granicy korelacji wysokiej, związek między wskaźnikiem AHI z eAHI ($r = 0,52$; $p < 0,001$).

Wskazuje to na ograniczone możliwości zastosowania wymiennie tych dwóch metod. Szczególnie zwracał uwagę wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich – 26%, wyników fałszywie ujemnych było tylko 8% (czułość 81%, swoistość 55%). Ze względu na wyższe średnie wartości eAHI w stosunku do AHI uwzględniono dodatkowo jako wartość graniczną eAHI > 20 (w miejsce klasycznego punktu odcięcia $AHI > 15$ w poligrafii). Wówczas odsetek

wyników fałszywie dodatnich wynosił 19%, fałszywie ujemnych 12% (czułość 70%, swoistość 67%).

Przeanalizowano, jakie czynniki wpływają na występowanie wyników fałszywie dodatnich przy uwzględnieniu eAHI > 20. W analizie jednoczynnikowej był to wiek pacjentów (im młodszy pacjent, tym ryzyko wyniku fałszywie dodatniego było wyższe – OR = 0,98 (95% CI 0,06-0,99), $p = 0,040$); BMI (im niższy wskaźnik, tym ryzyko wyniku fałszywie dodatniego było wyższe - OR = 0,89 (95% CI 0,82-0,97), $p = 0,013$) oraz całkowita liczba arytmii w 24h EKG, gdzie każde 1000 pobudzeń dodatkowych zwiększało ryzyko kwalifikacji o 1,1 razy do grupy z wynikami fałszywie dodatnimi (OR = 1,1 (95% CI 1,07-1,18), $p = 0,0001$). W analizie wieloczynnikowej istotny wpływ miały wskaźnik BMI (OR = 0,90 (95% CI 0,82-0,98), $p = 0,028$) oraz całkowita liczba arytmii (OR = 1,12 (95% CI 1,06-1,18), $p = 0,0001$).

Ze względu na istotny, niekorzystny wpływ arytmii na wyniki eAHI, w kolejnym etapie z analizy wykluczono pacjentów z liczbą pobudzeń dodatkowych powyżej pięciu tyś/dobę – 45 pacjentów. W analizie wieloczynnikowej nadal liczba arytmii pozostawała czynnikiem ryzyka wyniku fałszywie dodatniego (OR = 2,26 (95% CI 1,5-3,3), $p = 0,0001$). Stosując granicę eAHI > 20 i wykluczając pacjentów z liczbą arytmii powyżej pięciu tyś/dobę uzyskano poziom czułości - 70% swoistość uległa istotnej poprawie do 77%. Generalnie analiza z wykorzystaniem 24h EKG pozwalała u takich chorych na skuteczne wykluczenie zaburzeń oddychania w 77%, na potwierdzenie w 70%. Wskazana jest jednak ostrożność w interpretacji badań u pacjentów z współistniejącymi arytmiami powyżej jeden tyś/dobę.

Populacja B

Do badania włączono 216 pacjentów. 51% pacjentów ($n = 110$) stanowili mężczyźni, 49% kobiety ($n = 106$). Zakres wieku dla badanej grupy wahał się od 19 do 90 lat ($M = 58$ lat, $SD = 16,2$), wartość BMI od 17,5 do 38,3 ($M = 26,5$, $SD = 8,6$), a zakres obwodu szyi od 30 do 50 cm ($M = 38,5$ cm, $SD = 3,9$).

Szesnastu pacjentów, z uwagi na wysoki odsetek stymulacji ze wszczepionego wcześniej urządzenia (u 15 chorych odsetek stymulacji powyżej 98%, u 1 pacjenta 36% - stymulacja głównie nocna) zostało wyłączone z analizy z uwagi na brak możliwości oceny eAHI z przyczyn technicznych (wynik eAHI = -1.0).

Wśród pozostałych 200 chorych, równo 50% badanych ($n = 100$) współwystępowało wcześniej rozpoznane nadciśnienie tętnicze. U 89% chorych ($n = 178$) rytmem prowadzącym był rytm zatokowy, a 22 pacjentów (11%) miało utrwalone migotanie przedsionków.

Z 200 chorych, u 20 pacjentów całkowita liczba arytmii przekraczała pięć tys/dobę, co wykluczyło ich z analizy występowania zaburzeń oddychania podczas snu. W sumie ocenie eAHI poddano 180 pacjentów.

29% pacjentów ($n = 52$) miało wynik eAHI > 15 , co wskazywać może potencjalnie na występowanie zaburzeń oddychania podczas snu w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. W przypadku eAHI > 20 , u co czwartego pacjenta w badanej grupie ($n = 44$) można podejrzewać istotne klinicznie ZOCS.

Ponadto, oceniono związek eAHI z innymi danymi klinicznymi, a wyniki można podsumować następująco:

1. Estymowane AHI uzyskiwane z analizy Holter EKG jest narzędziem, które w stopniu istotnym jak wskaźnik AHI (z poligrafii) koreluje z podobnymi czynnikami ryzyka obturacyjnego

bezdechu sennego: zaawansowanym wiekiem, płcią męską, otyłością, zwiększonym obwodem szyi.

2. Wykazano istotną zależność pomiędzy pacjentami objawowymi (obiektywizacja objawów z wykorzystaniem kwestionariusza berlińskiego), a nasileniem eAHI. Związek pomiędzy wysokim ryzykiem ZOCS ocenionym przy pomocy kwestionariusza berlińskiego (wynik większy lub równy 2 punkty), a nasileniem eAHI ($M = 18,3$; $SD = 16$), w porównaniu do pacjentów z niskim ryzykiem ZOCS w kwestionariuszu berlińskim - wynik niższy niż 2 punkty - ($M = 12,3$; $SD = 12,3$), $t(111) = -2,72$; $p = 0,008$, d Cohena = $-0,52$. Wielkość efektu obserwowanych różnic wskazuje na umiarkowany związek.
3. Wykazano związek pomiędzy obecnością nadciśnienia tętniczego, a nasileniem eAHI ($M = 18,1$; $SD = 15,9$), w porównaniu do pacjentów bez nadciśnienia ($M = 10,6$; $SD = 10,5$), $t(171) = -3,96$; $p < 0,001$, d Cohena = $-0,62$. Wielkość efektu obserwowanych różnic wskazuje na umiarkowany związek.
4. W badanej grupie nasilenie komorowych zaburzeń rytmu serca wiąże się z nasileniem wskaźnikiem estymowanego AHI.

Wnioski:

1. Czulość i swoistość analizy zaburzeń oddychania podczas snu z wykorzystaniem systemu 24h analizy EKG jest relatywnie wysoka, wskazująca na możliwość stosowania tej metody zwłaszcza dla wykluczenia obecności zaburzeń oddychania podczas snu. Uwzględnianie granicy eAHI > 20 jako wskaźnika występowania istotnych zaburzeń oddychania poprawia nieznacznie wyniki analizy.
2. Czynnikiem istotnie zaburzającym rzetelność oceny zaburzeń oddychania przy pomocy badania 24h EKG jest występowanie zaburzeń rytmu serca. Swoistość wyników ulega istotnej poprawie, gdy analiza nie jest wykonywana u pacjentów z całkowitą liczbą arytmii powyżej pięciu tyś/dobę.
3. Uwzględniając czynniki ograniczające możliwości wykonania rzetelnej analizy zaburzeń oddychania przy zastosowaniu badania 24h EKG, należy szacować, że będzie ona możliwa u około 83% pacjentów kierowanych na rutynowe badanie metodą Holtera. Przy zachowaniu tych warunków istotne zaburzenia oddychania podczas snu należy podejrzewać u 24 % badanych. W wykonywaniu przesiewowych badań w kierunku zaburzeń oddychania przy pomocy 24h EKG na pewno warto uwzględniać wyniki kwestionariuszy oceniających prawdopodobieństwo występowania zaburzeń oddychania.

Manueloee Kaveit