Tomasz J. Kuźniar[1], Kamilla Kasibowska-Kuźniar[2]

[1]Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, IL, USA
Kierownik: Daniel W. Ray, M.D.
[2]Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Renata Jankowska

Zespół złożonego bezdechu śródsennego

Complex sleep apnea syndrome

Abstract

Some patients with obstructive sleep apnea (OSA) develop persistent central sleep apnea activity when started on continuous positive airway pressure (CPAP). This recently recognized syndrome, complex sleep apnea syndrome (CompSAS), is thought to be due to dysfunction of the respiratory center in a setting of an obstructive sleep apnea.
We present the current knowledge on epidemiology, pathophysiology, and treatment options in CompSAS. We review the current literature on CompSAS, and present our own data on this interesting condition.

Key words: obstructive sleep apnea, complex sleep apnea, positive airway pressure

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 370–374

Streszczenie

U części chorych na zespół obturacyjnego bezdechu śródsennego (OSA, *obstructive sleep apnea*), zastosowanie leczenia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) prowadzi do powstania uporczywych bezdechów ośrodkowych. Ten niedawno opisany zespół chorobowy, zespół złożonego bezdechu śródsennego (CompSAS, *complex sleep apnea syndrome*), łączy w swojej patofizjologii obturację dróg oddechowych i zaburzenia działania ośrodka oddechowego.
W niniejszej pracy autorzy opisują obecny stan wiedzy dotyczący epidemiologii, patofizjologii, symptomatyki oraz leczenia CompSAS. W pracy przedstawiono obszerny przegląd piśmiennictwa oraz doświadczenia własne dotyczące opieki nad chorymi na CompSAS.

Słowa kluczowe: zespół obturacyjnego bezdechu śródsennego, zespół złożonego bezdechu śródsennego, dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 370–374

Wstęp

Zespół obturacyjnego bezdechu śródsennego (OSA, *obstructive sleep apnea*) jest częstym schorzeniem, u którego podstawy leży nawracające zapadanie się górnych dróg oddechowych podczas snu, prowadzące do złej jakości snu, senności w ciągu dnia oraz zwiększonego ryzyka następstw sercowo-naczyniowych [1–3]. Podstawą nowoczesnego leczenia OSA jest zastosowanie aparatów wytwarzających stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*), zapobiegające temu zapadaniu się [4]. Zastosowanie CPAP u chorego na OSA prowadzi w znacznej większości przypadków do eliminacji bezdechów i spłyceń oddechu, poprawy jakości snu, zmniejszenia liczby przebudzeń i lepszego samopoczucia.

Adres do korespondencji: Tomasz J. Kuźniar, M.D., Ph.D. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Evanston Northwestern Healthcare 2650 Ridge Avenue, Evanston, IL 60201, USA; tel.: (1) 847 570 2714; faks: (1) 847 733 5109; e-mail: tkuzniar@enh.org

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.03.2007 r.
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

U pewnego odsetka chorych zastosowanie CPAP nie prowadzi jednak do tak spektakularnej poprawy. Zastosowanie CPAP prowadzi u nich do ustąpienia zaburzeń obturacyjnych i wystąpienia bezdechów ośrodkowych. W efekcie sen tych chorych pozostaje w dużym stopniu zaburzony, co odzwierciedlają utrzymujący się wysoki wskaźnik bezdechów i spłyceń oddechu (AHI, *apnea–hypopnea index*) oraz wskaźnik przebudzeń (*arousal index*). Ten zespół objawów, choć nieuwzględniony do tej pory w oficjalnym podziale zaburzeń oddychania w czasie snu, został w literaturze medycznej z ostatnich lat określony mianem „zespołu złożonego bezdechu śródsennego" (CompSAS, *complex sleep apnea syndrome*) [5–9]. W niniejszej pracy omówiono patogenezę, objawy oraz metody leczenia CompSAS.

Definicja

Trudności w opisaniu CompSAS zaczynają się od tego, że nie ma obecnie zgodności co do definicji tego zespołu. Według jednej z największych grup badających CompSAS w Mayo Clinic, kryteria rozpoznania tego zespołu są następujące: 1) obecność zespołu obturacyjnego bezdechu śródsennego, 2) ustąpienie objawów OSA podczas próby leczenia CPAP, 3) pojawienie się podczas leczenia CPAP bezdechów ośrodkowych, wiodących do wzrostu wskaźnika bezdechów ośrodkowych (*central apnea index*) ponad 5/godzinę lub do powstania uporczywego toru oddychania Cheyne'a-Stokesa. Należy podkreślić, że sama obecność bezdechów centralnych w okresie zasypiania (*sleep-onset central apnea*), związana z różnym poziomem ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla, stanowiącym próg bezdechu w czasie czuwania i w czasie snu, nie jest podstawą do rozpoznania CompSAS. Gilmartin i Thomas z uniwersytetu Harvard, którzy jako pierwsi opisali CompSAS, podkreślają w swojej definicji tego zespołu etiologiczne znaczenie dysfunkcji ośrodka oddechowego [6, 7].

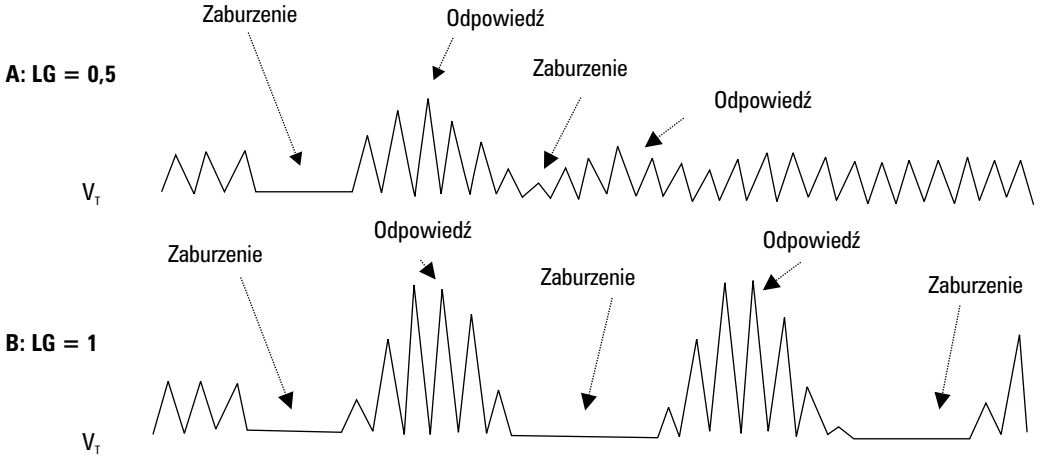
Epidemiologia i patogeneza

Ponieważ CompSAS jest nową jednostką diagnostyczną, istnieje jak do tej pory niewiele prac oceniających częstość występowania tego zespołu w populacji. Nie ma dotychczas żadnych danych na temat tego, jak często występuje CompSAS w populacji ogólnej. Z badań prowadzonych przez Morgenthalera i wsp. wynika, że wśród chorych zgłaszających się do centrum badania snu, u których rozpoznaje się OSA i stosuje CPAP, nawet u 15% może dochodzić do powstawania bezdechów centralnych pozwalających na rozpoznanie CompSAS [8].

Patogeneza CompSAS łączy w sobie charakterystyczną dla OSA obturację dróg oddechowych z zaburzeniami regulacji oddychania, typowymi dla CSA. W patogenezie rozwoju oddychania okresowego, charakterystycznego dla CompSAS, podkreśla się znaczenie nadwrażliwości ośrodka oddechowego na stężenie dwutlenku węgla we krwi. Ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej ($PaCO_2$, *partial pressure of carbon dioxide*) jest jednym z podstawowych czynników określających wielkość wentylacji minutowej. W warunkach zdrowia $PaCO_2$ pozostaje pod ścisłą kontrolą chemoreceptorów mieszczących się w rdzeniu przedłużonym. Wzrost $PaCO_2$, przekładający się na wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (pCO_2) w płynie mózgowo-rdzeniowym, a następnie — poprzez działanie anhydrazy węglanowej — na zwiększenie stężenia jonów H^+ jest podstawowym czynnikiem stymulującym wentylację. Z kolei spadek $PaCO_2$ poniżej pewnego poziomu, określanego jako próg bezdechu (*apneic threshold*), prowadzi do zatrzymania oddechu, pod warunkiem że nie towarzyszy mu znacząca hipoksemia, która stymulowałaby wentylację niezależnie od $PaCO_2$.

Dobrym wyjaśnieniem mechanizmu, przez który dochodzi do destabilizacji oddychania, jest koncepcja „*loop gain*" przedstawiona w szczegółach przez White'a (ryc. 1). Koncepcja ta odnosi się do mechanizmów sprzężeń zwrotnych kontrolujących oddychanie. Stymulacja efektora oddychania (mięśni oddechowych) jest zależna od stymulacji układu kontrolującego te efektory (ośrodek oddechowy), który z kolei pozostaje pod wpływem sensorów wydajności tego oddychania (chemoreceptory mierzące $PaCO_2$). Układ ten pozostaje w stanie równowagi: wzrost $PaCO_2$ wiedzie do wzmożenia stymulacji aferentnej do ośrodka oddechowego, co z kolei prowadzi do zwiększenia stymulacji eferentnej do mięśni oddechowych, zwiększenia wentylacji pęcherzykowej i przywrócenia stanu równowagi. Pojęcie „*loop gain*" określa wielkość odpowiedzi układu receptor–ośrodek na zaburzenie tej równowagi. Niska „*loop gain*" doprowadza do powrotu układu do stanu pierwotnego po zaburzeniu równowagi (ryc. 1A). Z kolei wysoka „*loop gain*" doprowadza, na skutek nadmiernej odpowiedzi układu na zaburzenie, do destabilizacji układu i do powstania oddychania okresowego (ryc. 1B).

Przypuszcza się, że podobnie jak w zespole ośrodkowego bezdechu śródsennego, w CompSAS dochodzi do nadmiernej reakcji układu na zaburzenie równowagi (wysoka „*loop gain*"), wzrost wentylacji zaś prowadzi do nadmiernego obniżenia $PaCO_2$ poniżej progu bezdechu. Następstwem takiej sytuacji są powtarzające się cyklicznie okre-



Rycina 1. Odpowiedź układu oddechowego, mierzonego objętością pojedynczego wdechu (V_T) na pojawienie się zaburzenia równowagi oddychania przy *„loop gain"* (LG) = 0,5 (**A**, górny wykres) i *„loop gain"* = 1 (**B**, dolny wykres). Na podstawie [20], publikowane za zgodą *American Thoracic Society*

Figure 1. Response of the respiratory system, as measured by tidal volume, to the disturbance in an individual with loop gain (LG) = 0,5 (**A**, top figure) and loop gain = 1 (**B**, bottom figure). Based on [20], published with permission of the American Thoracic Society

sy nadmiernej aktywności układu oddechowego (*hyperpnea*), podczas których chory odpowiada na podwyższone pCO_2, oraz okresy bezdechu, w czasie których wentylacja ustaje z powodu przekroczenia progu bezdechu.

Podobną „ukrytą" skłonność do występowania oddychania okresowego obserwowano również u niektórych chorych na OSA. W badaniach Younesa i wsp. [10] sztuczne zwiększenie odpowiedzi wentylacyjnej poprzez zastosowanie oddechu z proporcjonalnym wspomaganiem (PAV, *proportional assist ventilation*) prowadziło do wystąpienia oddychania okresowego u części chorych na OSA. Jest to o tyle zrozumiałe, że PAV nasila odpowiedź wentylacyjną i prowadzi do nasilenia hipokapni poniżej progu bezdechu, co dodatkowo destabilizuje cykl oddechowy. Podobnie, choć w mniejszym nasileniu, działa zastosowanie spontanicznego, dwufazowego ciśnienia dróg oddechowych (BPAP-S, *bilevel positive airway pressure, spontaneous*).

W badaniach Sahlin i wsp. [11] stwierdzono, że u chorych na zespół ośrodkowego bezdechu śródsennego (CSA, *central sleep apnea*) bezdechy ośrodkowe występują znacząco częściej w pozycji leżącej na plecach niż w pozycji bocznej. Etiologia nasilonych zmian w tej pozycji nie jest do końca jasna; sugeruje się, że nasilenie to może wynikać ze współistnienia OSA lub zmniejszenia pojemności minutowej serca w pozycji leżącej na plecach, wiodącego do wydłużenia czasu przepływu krwi z serca do chemoreceptorów ośrodkowych. Podobnie wyższe nasilenie CompSAS w czasie snu na plecach, w porównaniu ze snem w innej pozycji, obserwowano w nieopublikowanych badaniach w Mayo Clinic.

Podobnie jak u chorych na CSA, u chorych na CompSAS zaburzenia oddychania nasilają się w czasie snu bez szybkich ruchów gałek ocznych (NREM, *non-rapid eye movement*) w porównaniu ze snem z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM, *rapid eye movement*). Jest to spowodowane większą zależnością wentylacji od bodźców chemicznych w czasie snu NREM w stosunku do snu REM; w tej ostatniej fazie snu do głosu dochodzą czynniki behawioralne, które nie pozwalają na powstanie cykliczności charakterystycznej dla oddychania okresowego [6]. To większe nasilenie zaburzeń oddychania w czasie snu NREM w stosunku do snu REM odróżnia CompSAS od OSA, w którym zwykle występuje sytuacja odwrotna.

Pusalavidyasagar i wsp. badali, czy u podstaw patogenezy CompSAS może leżeć częstsze występowanie okresowych ruchów kończyn dolnych w czasie snu (PLMS, *periodic limb movements of sleep*). Porównali oni częstość występowania PLMS oraz przebudzeń zależnych od ruchów kończyn w grupie 88 chorych na CompSAS oraz 133 chorych na OSA. Częstość występowania PLMS oraz przebudzeń była mała i podobna w obu grupach chorych, nie wydaje się zatem, aby PLMS odgrywały rolę w wywoływaniu CompSAS [12].

Objawy kliniczne

Wydaje się, że wyróżnienie chorych na CompSAS wśród chorych zgłaszających się z powodu typowego OSA przed zastosowaniem u nich CPAP podczas badania polisomnograficznego jest trudne. W badaniach Pusalavidyasagar i wsp. porów-

nywano objawy kliniczne wśród 34 chorych na CompSAS i 133 chorych na OSA [9]. Chorzy na CompSAS mieli nieco niższy wskaźnik masy ciała od chorych na OSA (odpowiednio 33,0 ± 5,9 i 36,0 ± 10,3, $p < 0,05$). Jest to zgodne z obserwacjami Thomasa i wsp. [7] (odpowiednio 29,5 ± 3,9 i 33,4 ± 7,5, $p < 0,05$). Poza tym chorzy na CompSAS podobnie często jak chorzy na OSA chrapią, zgłaszają bezdechy śródsenne i objawy bezsenności. Nie różnią się również od chorych na OSA pod względem częstości współwystępowania migotania przedsionków, nadciśnienia tętniczego, zastoinowej niewydolności krążenia ani echokardiograficznych wskaźników funkcji lewej komory serca.

Nie są znane odległe następstwa CompSAS. Ponieważ jednak CompSAS przypomina swoją symptomatologią inne zaburzenia oddychania w czasie snu, OSA i CSA, można się spodziewać, że może on dawać podobne następstwa zdrowotne. Nie wiadomo, czy CompSAS, podobnie jak OSA, zwiększa ryzyko zachorowań na choroby układu sercowo-naczyniowego. Z tego powodu nie są też znane odległe następstwa leczenia CompSAS. W leczeniu pozostałych zaburzeń oddychania w czasie snu dąży się do całkowitej normalizacji zaburzeń oddychania w czasie snu, jako że leczenie niekompletne związane jest zarówno z przetrwałymi objawami choroby, jak i przetrwałym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [13–15]. Można zatem przypuszczać, że cel leczenia CompSAS powinien być taki jak cel leczenia innych zaburzeń oddychania w czasie snu: normalizacja oddychania w czasie snu pozwalająca na poprawę jego architektury i zniesienie senności w ciągu dnia.

Leczenie

Ponieważ chorzy na CompSAS cierpią na bezdechy obturacyjne, w ich leczeniu wykorzystuje się metody lecznicze oparte na dodatnim ciśnieniu w drogach oddechowych. Tradycyjnie u chorych, u których pojawiały się bezdechy ośrodkowe, stosowano CPAP, licząc na poprawę bezdechów ośrodkowych przy długotrwałej terapii. Postępowanie takie może być skuteczne u części pacjentów; jednak według badań Kuźniara i Morgenthalera u około połowy chorych postępowanie takie nie normalizuje AHI [16]. Także wyniki innych badań wskazują, że zastosowanie CPAP u chorych na CompSAS prowadzi do gorszej tolerancji leczenia i częstszego zgłaszania przez chorego problemów [9]. Charakterystyczne jest nasilenie ośrodkowych bezdechów śródsennych przy zwiększaniu ciśnienia CPAP [7]. W praktyce terapeutycznej autorzy niniejszej pracy po wystąpieniu bezdechów ośrodkowych podczas próby leczenia zwiększają przejściowo ciśnienie CPAP o około 5 cm H_2O, aby wykluczyć istnienie niekontrolowanych bezdechów obturacyjnych. Zarówno z obserwacji własnych, jak i z danych z piśmiennictwa wynika, że zastosowanie aparatów automatycznie dostosowujących dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (Auto-CPAP) jest niekorzystne w tej grupie chorych, ponieważ prowadzi do niekontrolowanej eskalacji ciśnienia, nasilającej bezdechy ośrodkowe [7].

W leczeniu CompSAS stosowano również CPAP w połączeniu z tlenoterapią lub benzodiazepinami [7, 9]. Postępowanie takie jest uzasadnione, ponieważ powinno zmniejszać wentylacyjną odpowiedź na hipoksemię i konsolidować sen oraz zapobiegać przebudzeniom [17]. Nie są znane wyniki odległe tego rodzaju leczenia. Podobnie jak w CSA u chorych na CompSAS stosowano również z powodzeniem techniki zwiększające stężenie dwutlenku węgla we wdychanym powietrzu ($FiCO_2$, *fraction of CO_2 in inspired air*) do 0,5–1,5% [18]. Domowe stosowanie tego typu technik byłoby jednak utrudnione za względu na koszt sprzętu oraz konieczność ścisłej kontroli wielkości $FiCO_2$.

Postępy w rozwoju metod leczenia z użyciem dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych, a zwłaszcza rozpowszechnienie wentylacji nieinwazyjnej (NIMV, *non-invasive mechanical ventilation*) i wprowadzenie aparatu wentylacji adaptywnej z systemem serwo (ASV, *adaptive servo-ventilation*) przyczyniło się do znaczącego postępu w leczeniu CompSAS. W badaniach Morgenthalera i wsp. 21 chorych na CSA, CompSAS i chorych, u których dominującym zaburzeniem były bezdechy mieszane, stosowano ASV lub NIMV [19]. Obie metody prowadziły do znaczącej poprawy zaburzeń oddychania w czasie snu, przy czym ASV okazało się skuteczniejsze; AHI podczas terapii w grupie leczonej NIMV wyniósł 6,2 ± 7,6 i zaledwie 0,8 ± 2,4 w grupie leczonej ASV [19]. Nie wiadomo jednak, czy ta skuteczność obserwowana podczas kilku nocy obejmujących badanie może mieć przełożenie na długotrwałą skuteczność i dobrą tolerancję leczenia przez pacjentów.

Podobnie jak u chorych na OSA intensywna współpraca z chorym na wczesnym etapie leczenia prowadzi do lepszego stosowania przez niego tego leczenia. Ponieważ wyniki wcześniejszych badań wskazują, że chorzy na CompSAS mogą wykazywać gorszą tolerancję leczenia, rutynową praktyką jest ocena pulsoksymetrii nocnej podczas leczenia, niezależnie od rodzaju zastosowanej te-

rapii. Postępowanie takie umożliwia wczesne wykrycie desaturacji krwi tętniczej, sugerujących niewystarczającą kontrolę zaburzeń oddychania w czasie snu.

Podsumowanie

Zespół CompSAS jest niedawno opisaną jednostką chorobową, niejako łączącą w sobie element obturacji dróg oddechowych charakterystyczny dla zespołu bezdechu obturacyjnego z zaburzeniami regulacji oddychania typowymi dla zespołu bezdechu ośrodkowego. Ze względu jednak na odrębności w objawach i leczeniu CompSAS w porównaniu z obiema tymi chorobami, istnieje pytanie, czy jednostki tej nie należałoby wyodrębnić jako oddzielnego zespołu [8]. Nasza wiedza dotycząca epidemiologii, etiologii, przebiegu i optymalnego leczenia CompSAS jest także dość fragmentaryczna. Największe znaczenie będzie miało określenie przebiegu naturalnego tej choroby oraz określenie następstw chorobowych i powikłań, na jakie mogą być narażeni chorzy na CompSAS. Zastosowanie ścisłych definicji CompSAS oraz przeprowadzenie badań prospektywnych w tej grupie chorych bez wątpienia pozwoli uzyskać odpowiedzi na te pytania.

Piśmiennictwo

1. Caples S.M., Gami A.S., Somers V.K. Obstructive sleep apnea. Ann. Intern. Med. 2005; 142: 187–197.
2. Zielinski J. Mechanisms and pathophysiology of obstructive sleep apnea. Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75 (supl. 1): 9–13.
3. Gaciong Z., Wolf J., Narkiewicz K. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension. Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75 (supl. 1): 57–62.
4. Kasibowska-Kuźniar K., Kuźniar T.J., Olson E.J. Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego. Pol. Arch. Med. Wewn. 2006; 116: 802–809.
5. Boudewyns A., Van de Heyning P., De Backer W. Appearance of central apnoea in a patient treated by auto-CPAP for obstructive sleep apnoea. Respir. Med. 1998; 92: 891–893.
6. Gilmartin G.S., Daly R.W., Thomas R.J. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. Curr. Opin. Pulm. Med. 2005; 11: 485–493.
7. Thomas R.J., Terzano M.G., Parrino L., Weiss J.W. Obstructive sleep-disordered breathing with a dominant cyclic alternating pattern — a recognizable polysomnographic variant with practical clinical implications. Sleep 2004; 27: 229–234.
8. Morgenthaler T.I., Kagramanov V., Hanak V., Decker P.A. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? Sleep 2006; 29: 1203–1209.
9. Pusalavidyasagar S.S., Olson E.J., Gay P.C., Morgenthaler T.I. Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. Sleep Med. 2006; 7: 474–479.
10. Younes M., Ostrowski M., Thompson W., Leslie C., Shewchuk W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1181–1190.
11. Sahlin C., Svanborg E., Stenlund H., Franklin K.A. Cheyne-Stokes respiration and supine dependency. Eur. Respir. J. 2005; 25: 829–833.
12. Pusalavidyasagar S., Kuzniar T.J., Olson E.J., Morgenthaler T.I. Periodic limb movements in Complex Sleep Apnea Syndrome. J. Clin. Sleep Med. 2007 (w druku).
13. Becker H.F., Jerrentrup A., Ploch T. i wsp. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003; 107: 68–73.
14. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. i wsp. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000; 283: 1829–1836.
15. Peker Y., Hedner J., Norum J., Kraiczi H., Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 159–165.
16. Kuzniar T.J., Pusalavidyasagar S., Gay P.C., Morgenthaler T.I. Natural course of complex sleep apnea — a retrospective study. Sleep Breath 2007; 15 (w druku).
17. Dunai J., Kleiman J., Trinder J. Ventilatory instability during sleep onset in individuals with high peripheral chemosensitivity. J. Appl. Physiol. 1999; 87: 661–672.
18. Thomas R.J., Daly R.W., Weiss J.W. Low-concentration carbon dioxide is an effective adjunct to positive airway pressure in the treatment of refractory mixed central and obstructive sleep-disordered breathing. Sleep 2005; 28: 69–77.
19. Morgenthaler T.I., Gay P.C., Gordon N., Brown L.K. Adaptive Servoventilation Versus Noninvasive Positive Pressure Ventilation For Central, Mixed, And Complex Sleep Apnea Syndromes. Sleep 2007; 30: 468–475.
20. White D.P. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 1363–1370.