

Kardiovaskulære komplikasjoner ved obstruktiv søvnapné

ANDREA ROMARHEIM ^{1,2}, SVERRE LEHMANN ^{3,4}, BJØRN BJORVATN ^{4,5}, SAHRAI SAEED ²

¹Medisinsk avdeling, Voss sykehus | ²Hjerteavdelingen, Haukeland universitetssjukehus | ³Lungeavdelingen, Haukeland universitetssjukehus, Bergen | ⁴Nasjonalt senter for søvnmedisin, Haukeland universitetssjukehus | ⁵Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen

Abstrakt

Obstruktiv søvnapné (OSA), som karakteriseres av pustestopp under søvn, er en underdiagnostisert og underbehandlet tilstand. Assosiasjonen med hjerte- og karsykdommer er sterk, og bakenforliggende patofysiologi kompleks og multifaktoriell. Kardiovaskulære komplikasjoner hos pasienter med OSA er hypertensjon, hjertesvikt, nattlige arytmier og da spesielt atrieflimmer, hjerneslag og koronararteriesykdom, samt pulmonal hypertensjon. Av disse er hypertensjon, atrieflimmer og slag mest vanlig. Håndtering av OSA hos voksne krever et multidisiplinært kompetanseteam bestående av søvnspesialist, lungelege, kardiolog, ØNH-spesialist og nevrolog.

Introduksjon

Obstruktiv søvnapné (OSA) er karakterisert ved intermitterende fullstendig (apné) eller delvis (hypopné) kollaps av øvre luftveier under søvn. Apné defineres som $\geq 90\%$ reduksjon av luftstrømmen i minst 10 sekunder, og hypopné som luftstrømsreduksjon på 30–90 % av baseline, ledsaget av en oksygenesaturasjon på $\geq 3\%$ (1-3). På verdensbasis er det anslått at ca. 1 milliard voksne har OSA, hvorav 50 % har moderat til alvorlig sykdom. Tilstanden er ofte assosiert med kardiovaskulære komplikasjoner (4-5):

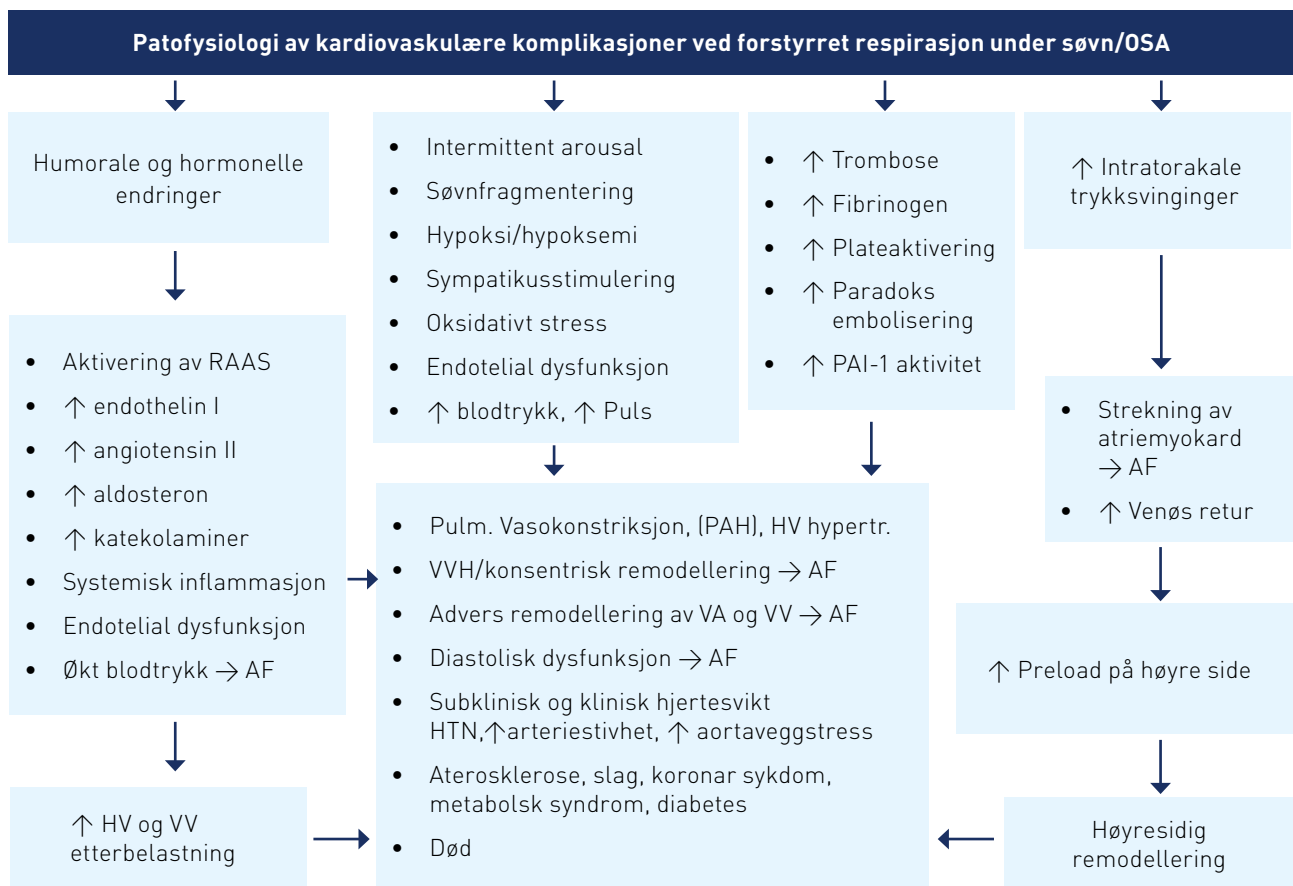
Kardiovaskulær tilpasning i OSA – Patofysiologi

Vanlige kardiovaskulære komplikasjoner ved OSA er hypertensjon, venstre ventrikkelhypertrofi, økt arteriell stivhet, diastolisk dysfunksjon, systolisk hjertesvikt, arytmier, spesielt atrieflimmer, hjerneslag, koronararteriesykdom, nedsatte koronare flow-reserver, mikrovaskulær dysfunksjon, og pulmonal hypertensjon (5-8). Kardial remodelering skjer gjennom en rekke mekanismer, blant annet sympatikusaktivering, endotel-dysfunksjon og insulinresistens (figur 1).

Hjertesvikt

Forstyrret respirasjon under søvn er svært utbredt hos pasienter med hjertesvikt. Prevalensen ved redusert ejectivesfraksjon (HFrEF - hjertesvikt med redusert ejectivesfraksjon) er anslått til 50-81 %, og ved bevart ejectivesfraksjon (HFpEF) til 80 % (herav OSA 62 %) (9-10). Kortvarig nattesøvn og snorking er assosiert med høy risiko for å utvikle hjertesvikt (11). Det er viktig å understreke at pasienter med hjertesvikt og OSA deler mange kliniske og demografiske karakteristika; for eksempel hypertensjon, diastolisk dysfunksjon, fedme (BMI ≥ 30 kg/m²), nedsatt glukosemetabolisme, atrieflimmer og høy Framingham-score (høy 10-års risiko for koronararteriesykdom) (10).

I henhold til amerikanske retningslinjer for håndtering av hjertesvikt fra 2022 er det en 2A-anbefaling (moderat) å behandle med CPAP for å øke søvnkvalitet og minske tretthet på dagtid. Dessuten er det velkjent at CPAP også reduserer blodtrykk hos pasienter med OSA. Bruk av CPAP er antatt å være viktig for å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser. Etterlevelse av CPAP er dessverre ofte suboptimal.



Figur 1. Forenklet patofysiologi av kardiovaskulære komplikasjoner ved forstyrret respirasjon under søvn, spesielt OSA. AF, atrieflimmer; HTN, hypertensjon; HV, høyre ventrikel; PAH, Pulmonal hypertensjon; PAI-1, plasminogenaktivator-inhibitor-1; RAAS, renin-angiotensin-aldosteron-systemet; VV, venstre ventrikel; VVH, venstre ventrikel hypertrofi.

McEvoy og medarbeidere konkluderte med at terapi med CPAP (3,3 t/natt) pluss vanlig pleie, sammenlignet med vanlig pleie alene, ikke forhindret kardiovaskulære hendelser hos pasienter med moderat til alvorlig OSA ved etablert kardiovaskulær sykdom (12). Imidlertid reduserte det snoring og søvnighet på dagtid betydelig og forbedret helse relatert livskvalitet og humør. For at pasientene skal få effekt av CPAP med tanke på forebygging av kardiovaskulære komplikasjoner, kreves det en etterlevelse (compliance) på minimum 4 timer om natten (12).

En liten randomisert studie på 45 pasienter fra Canada viste at kortsiktig (6-8 uker) behandling med CPAP hos pasienter med venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon på <45 % og OSA førte til økning i ¹¹C-hydroxyephedrine retensjon med positronemisjonsstomografi (PET), noe som tyder på forbedring av myokards sympatiske nervefunksjon, men kunne ikke påvirke hjertets energiforbruk (13).

OSA påvirker både høyre og venstre ventrikkels systoliske funksjon, og CPAP-behandling har vist seg å forbedre hjertets funksjon både på høyre og venstre side, spesielt hos pasienter med alvorlig OSA (14).

Hjerneslag

Hjerneslag om natten «wake up strokes» kan forekomme ved OSA, og har en kompleks og multifaktoriell etiologi. Nattlig hypertensjon, protrombotisk tilstand, nedsatt cerebrovaskulær reaktivitet, åpenstående foramen ovale (naturlig åpning mellom høyre og venstre forkammer) og arytmi (atrieflimmer) er foreslått som mulig bidragende faktorer.

Arytmi

OSA er assosiert med økt risiko for arytmier og kardiovaskulær dødelighet til tross for CPAP-behandling. Den sanne forekomsten av arytmi ved OSA er ukjent (varierer fra 5-60 % i ulike studier). I henhold til europeiske retningslinjer blir ikke pasienter med atrieflimmer og andre arytmier rutinemessig screenet for OSA. Det er velkjent at pasienter med atrieflimmer som har resistent hypertensjon og OSA, ofte har dårlig terapeutisk suksess etter kateterablasjon eller elektrokonvertering. En norsk studie på 83 pasienter viste imidlertid at pasienter med paroxsysmal atrieflimmer og moderat til alvorlig OSA, som fikk CPAP-behandling, hadde ingen effekt på ytterligere reduksjon av risikoen for tilbakefall av atrieflimmeranfall etter ablasjon (lungeveinsisolasjon) (15). For å øke suksessraten bør det gjennomføres en delt terapeutisk



For at pasientene skal få effekt av CPAP med tanke på forebygging av kardiovaskulære komplikasjoner, kreves det en etterlevelse (compliance) på minimum 4 timer om natten.

intervensjon, helst samtale med pasient etter samhandlingsprinsippet (shared decision making), det vil si oppmuntre pasienter til å optimalisere blodtrykket medikamentelt, og besørge god etterlevelse av CPAP-behandling. Dette for å oppnå blodtrykk-kontroll ved hypertensjon, vekttap ved fedme og CPAP ved OSA.

Koronararteriesykdom

OSA er uavhengig assosiert med påfølgende uønskede alvorlige kardielle og cerebrovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom som gjennomgår perkutan koronar intervensjon (PCI). Evaluering av terapeutiske tilnærminger for å redusere OSA-assosiert risiko er berettiget (16). Det samme gjelder for pasienter som blir bypass-operert. SABOT-studien (17) så på OSA og kardiovaskulært utkomme etter bypass-operasjoner. Prevalensen av OSA var >50 %. Etter justeringer for alder, kjønn, kroppsmasseindeks, venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon, diabetes, hypertensjon, kronisk nyresykdom og overdreven søvnighet på dagtid, hadde pasienter i søvnapnégruppen en 1,6-ganger økt risiko for å oppleve uønskede alvorlige kardielle og cerebrovaskulære hendelser (kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardinfarkt, ikke-dødelig hjerneslag og ikke-planlagt revaskularisering)

i løpet av en gjennomsnittlig oppfølging på 2,1 år. OSA er assosiert med nedsatte koronare flow-reserver og mikrovaskulær dysfunksjon (18).

Hypertensjon og karstivhet

Vi har tidligere vist at 35,5 % av pasienter med søvnavanser som ble henvist til Søvnpoliklinikken ved Haukeland Universitetssykehus med mistenkt OSA, fikk diagnosen OSA (AHI ≥ 15), og en fjerdedel hadde økt arteriell stivhet (derivert fra en differanse mellom systolisk og diastolisk blodtrykk på ≥ 60 mmHg) (19). Det store kliniske registeret som studien baserer seg på, bestod av 6408 pasienter ved Søvnpoliklinikken på Haukeland Universitetssykehus. Prevalensen av økt pulstrykk var 28 % i OSA gruppen (AHI ≥ 15 /time) og 22 % i ikke-OSA gruppen ($P < 0.001$). Det var en lineær øking mellom pulstrykk og AHI. Videre observerte vi at hypertensjon, men ikke OSA i seg selv, var assosiert med økt arteriestivhet. Dette innebærer at assosiasjonen mellom OSA og økt arteriestivhet er drevet av hypertensjon. Hypertensjon var svært utbredt (71 % i OSA gruppen sammenliknet med 47 % i ikke-OSA gruppen ($P < 0.0001$)), og blodtrykk-kontroll var oppnådd hos 45,5 % av pasienter (klinikk blodtrykk $< 140/90$ mmHg). Selv om de europeiske retningslinjene for hypertensjon inkluderer pulstrykk



≥ 60 mmHg som mål på hypertensjonsmediert endeorganskade (20), er pulsbløghastighet målt med applanasjonstonometri gullstandard for vurdering av karstivhet, slik man har undersøkt i andre pasientpopulasjoner som slag og klaffesykdommer (21-22). Det er generelt gjort veldig lite forskning på sammenhengen mellom pulsbløghastighet og OSA, og hvordan kjønn påvirker denne assosiasjonen.

Aktuelle intervensjonsstudier

CRESCENT (Cardiosleep Research Program on OSA, Blood Pressure Control, and Maladaptive Myocardial Remodelling - Non-inferiority Trial) fra Singapore er den største randomiserte kontrollerte studien som undersøker den relative effekten av søvnapnéskinne (n=110) versus CPAP (n=110) med hensyn til å senke blodtrykk og vurdere fibrose i venstre ventrikkels myokard hos

pasienter med moderat til alvorlig OSA (23). Asiater er kjent for å ha den restriktive kraniofaciale fenotypen, og kan derfor tenkes å ha bedre effekt av søvnapnéskinne-behandling. Det benyttes 24-timers blodtrykk- og EKG registrering, samt MR av hjertet i studien. Maksimal fremspring/fremføring av søvnapnéskinne som tåles av pasienten, registreres.

Obstructive Sleep Apnoea and Cardiac Arrhythmias (OSCA) trial (a nested cohort study using injectable loop recorders and Holter monitoring in patients with obstructive sleepapnoea (24)) er en britisk studie der 200 pasienter randomiseres 1:1 til enten standardbehandling alene eller standardbehandling pluss langtidshjerterytmeeovervåking og 24-timers EKG registrering ved baseline og etter 12 måneder. Formålet med studien er å oppdage den sanne insidensen av arytmi (særsilt atrieflimmer) ved bruk av langtidsarytmidetektor og vurdering av hjertets autonomfunksjon ved hjelp av EKG-monitorering, samt effekt på kardiovaskulære utkomme.

Fremtidig forskning

Ukontrollert hypertensjon er vanlig ved OSA og kan skyldes enten suboptimal behandling eller behandlingsresistens. Vi foreslår at følgende faktorer bør studeres nærmere:

- Prevalens og prediktorer av dårlig regulert/resistent hypertensjon.
- Behandlingssetterlevelse og terapeutisk treghet (inertia) ved OSA og kardiovaskulær sykdom Førstnevnte er i hovedsak pasientens ansvar og sistnevnte behandlerens ansvar.
- Kjønnforskjeller i kliniske egenskaper, hypertensjonsstatus, OSA-alvorlighet, screeningspraksis og biomarkører hos menn og kvinner.
- Sammenhengen mellom OSA og hjerteklaffsykdom.

Konklusjon

OSA har en kompleks multifaktoriell patofysiologi, er underdiagnostisert og underbehandlet, og har en sterk assosiasjon med hjerte- og karsykdommer som hypertensjon, venstre ventrikkelhypertrofi, økt arteriell stivhet, diastolisk dysfunksjon, systolisk hjertesvikt, arytmier/atrieflimmer, hjerneslag (wake-up stroke), koronararteriesykdom og pulmonal hypertensjon. OSA i kombinasjon med fedme og dårlig regulert hypertensjon er en kjent prediktor for tilbakefall av atrieflimmer, også etter elektrokonvertering og ablasjonsbehandling. Håndtering av OSA krever et tverrfaglig kompetanseteam bestående av søvnspecialist, lungelege, kardiolog, ØNH-spesialist og nevrolog.

REFERANSER:

1. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Jul 20;144(3):e56-e67.
2. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. American Academy of Sleep Medicine. 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;8(5):597-619.
3. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479-504.
4. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug;7(8):687-698.
5. Saeed S, Romarheim A, Solheim E, Bjorvatn B, Lehmann S. Cardiovascular remodeling in obstructive sleep apnea: focus on arterial stiffness, left ventricular geometry and atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2022 Jun;20(6):455-464.
6. Nguyen PK, Katikireddy CK, McConnell MV, Kushida C, Yang PC. Nasal continuous positive airway pressure improves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilation in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Sep 3;12(1):50.
7. Butt M, Khair OA, Dwivedi G, Shantsila A, Shantsila E, Lip GY. Myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011 Sep;58(3):417-24.
8. Cowie MR, Linz D, Redline S, Somers VK, Simonds AK. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug 10;78(6):608-624.
9. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Westheim AS. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*. 2011 May;17(5):420-5.
10. Herrscher TE, Overland B, Sandvik L, Westheim AS, Akre H. High cardiovascular risk profile in patients with sleep apnea. *Laryngoscope*. 2014 Jan;124(1):306-10.
11. Zhuang S, Huang S, Huang Z, Zhang S, Al-Shaar L, Chen S, Wu S, Gao X. *Heart*. 2023 Jan 2;heartjnl-2022-321799. Prospective study of sleep duration, snoring and risk of heart failure.
12. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):919-31.
13. Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, Chen SY, Burwash IG, Renaud J, et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. *Circulation*. 2014 Sep 9;130(11):892-901.
14. Hammerstingl C, Schueler R, Wiesen M, Momcilovic D, Pabst S, Nickenig G, Skowasch D. Impact of untreated obstructive sleep apnea on left and right ventricular myocardial function and effects of CPAP therapy. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e76352.
15. Hunt TE, Traaen GM, Aakerøy L, Bendz C, Øverland B, Akre H, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation in patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Heart Rhythm*. 2022 Sep;19(9):1433-1441.
16. Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, Loo G, Koo CY, Gao XF, Chandra S, Yang XX, Furlan SF, Ge Z, Mundhekar A, Zhang WW, Uchôa CH, Kharwar RB, Chan PF, Chen SL, Chan MY, Richards AM, Tan HC, Ong TH, Roldan G, Tai BC, Drager LF, Zhang JJ. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2016 May 24;133(21):2008-17.
17. Koo CY, Aung AT, Chen Z, Kristanto W, Sim HW, Tam WW, Gochuico CF, Tan KA, Kang GS, Sorokin V, Ong PJJ, Kojodjojo P, Richards AM, Tan HC, Kofidis T, Lee CH. Sleep apnoea and cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Heart*. 2020 Oct;106(19):1495-1502.
18. Butt M, Khair OA, Dwivedi G, Shantsila A, Shantsila E, Lip GY. Myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011 Sep;58(3):417-24.
19. Saeed S, Romarheim A, Mancina G, et al. Characteristics of hypertension and arterial stiffness in obstructive sleep apnea: A Scandinavian experience from a prospective study of 6408 normotensive and hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022 Apr;24(4):385-394.
20. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
21. Saeed S, Waje-Andreassen U, Fromm A, Øygarden H, Kokorina MV, Naess H, Gerds E. Early vascular aging in young and middle-aged ischemic stroke patients: the Norwegian Stroke in the Young Study. *PLoS One*. 2014 Nov 18;9(11):e112814.
22. Saeed S, Saeed N, Grigoryan K, Chowienczyk P, Chambers JB, Rajani R. Determinants and clinical significance of aortic stiffness in patients with moderate or severe aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2020 Sep 15;315:99-104.
23. Ou YH, Colpani JT, Chan SP, Loke W, Cheong CS, Kong W, et al. Mandibular advancement device versus CPAP in lowering 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and hypertension: the CRESCENT trial protocol. *BMJ Open*. 2023 May 31;13(5):e072853.
24. He H, Lachlan T, Chandan N, Lim VG, Kimani P, Ng GA, et al. Obstructive Sleep Apnoea and Cardiac Arrhythmias (OSCA) trial: a nested cohort study using injectable loop recorders and Holter monitoring in patients with obstructive sleep apnoea. *BMJ Open*. 2023 Feb 15;13(2):e070884.