

Υπνική Άπνοια και Καρδιαγγειακή νόσος



ΤΡΑΚΑΔΑ Γεωργία

**Καθηγήτρια Θεραπευτικής – Πνευμονολογίας με εξειδίκευση στην
Ιατρική του Ύπνου
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**



καρδιαγγειακή νόσος

- 1^η αιτία θανάτου στις ΗΠΑ (¼)
- 45% των θανάτων στην Ευρώπη (3,9 εκ.), 37% στην Ε.Ε. (1,8 εκ.), ανά έτος

	Year	All causes	Ischaemic heart disease	Stroke	Other CVD	Stomach cancer	Colo-rectal cancer	Lung cancer	Breast cancer	Other cancer	Respiratory disease	Injuries and poisoning	All other causes
Greece*	2012	60,136	7,312	6,674	9,444	835	1,470	5,474	41	9,480	5,733	2,659	11,014
Greece*	2012	56,533	4,491	9,194	12,601	483	1,095	1,271	1,990	6,062	5,651	807	12,888

- 11,3 εκ. νέες περιπτώσεις στην Ευρώπη, 6,1 στην Ε.Ε., το 2015
- 85 εκ. ασθενείς στην Ευρώπη, 49 εκ. στην Ε.Ε., το 2015
- >64 εκ. ΠΠΕΖ (DALYs – 23%) στην Ευρώπη, 26 εκ. στην Ε.Ε. (19%), την τελευταία 10ετία
- κόστος 210 δις ευρώ στην Ε.Ε. ανά έτος

Figure 1.2c Deaths under 75 by cause, males, latest available year, EU

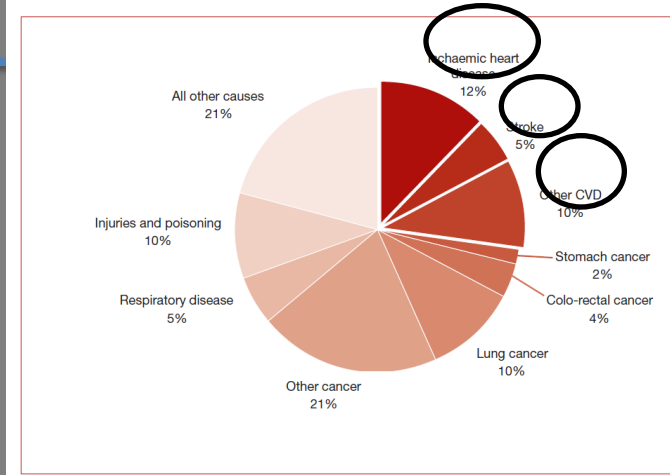
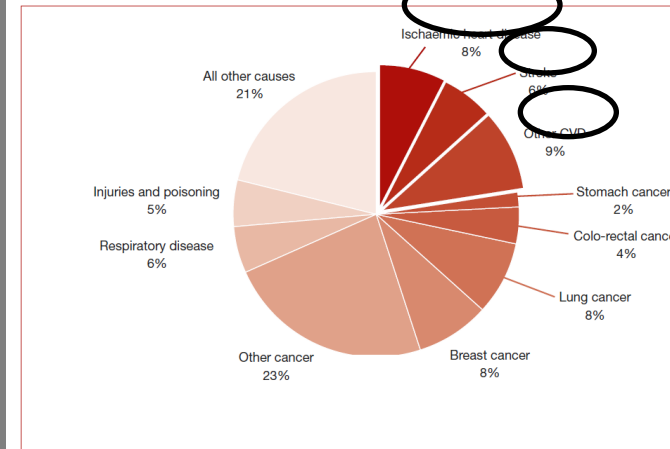


Figure 1.2d Deaths under 75 by cause, females, latest available year, EU



European Cardiovascular Disease Statistics 2017



καρδιαγγειακή νόσος

- παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου:
 - ✓ κάπνισμα
 - ✓ παχυσαρκία
 - ✓ μειωμένη φυσική δραστηριότητα
 - ✓ ΣΔ
 - ✓ υπέρταση
 - ✓ δυσλιπιδαιμία

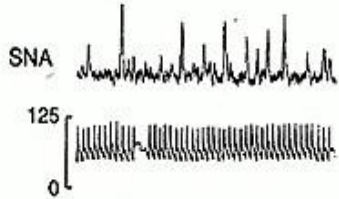
ΥΠΝΟΣ

– ποσότητα; - ποιότητα; - διαταραχές;



γενικά ο έλεγχος του καρδιαγγειακού συστήματος γίνεται από τις περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) και εδράζονται κυρίως στη γέφυρα / γενικά ο ύπνος είναι περίοδος σχετικής αδράνειας του ΑΝΣ

Awake



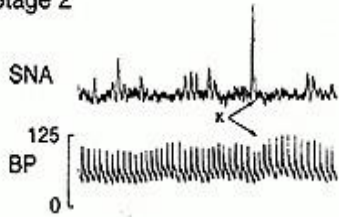
Στάδιο 1

- σταθερή αυτόνομη ρύθμιση
- εκσεσημασμένη κολπική αρρυθμία

Στάδιο 2

- ριπές συμπαθητικής δραστηριότητας
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός και αρτηριακή πίεση

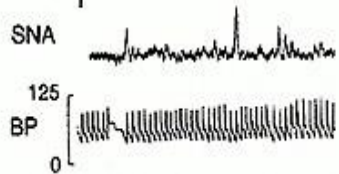
Stage 2



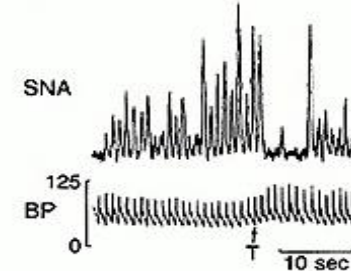
Στάδιο 3

- μειωμένη μυϊκή συμπαθητική δραστηριότητα
- χαμηλός καρδιακός ρυθμός και αρτηριακή πίεση
- πολύ σταθερή κατάσταση

Stage 3



REM



αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα

μεταβλητός καρδιακός ρυθμός και αρτηριακή πίεση
κολπική παύση στην έναρξη
ασταθής κατάσταση

σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η στηθάγχη παρουσιάζεται κυρίως τη νύχτα, πιθανά λόγω της υπότασης και της βραδυκαρδίας του nREM ύπνου



κάθε νύχτα ξεδιπλώνεται μπροστά μας η ιστορία του ύπνου, μια ιστορία τόσο παλιά όσο και ο ίδιος ο χρόνος...

- ✓ ο ύπνος είναι κοινό γνώρισμα των ανθρώπων και των ζώων
- ✓ οι άνθρωποι περνούν το ένα τρίτο περίπου της ζωής τους κοιμισμένοι
- ✓ ο ύπνος δεν κάνει διακρίσεις ανάμεσα στο μέλος μιας αφρικανικής φυλής, που πέφτει να κοιμηθεί σε ένα κρεβάτι από ξερά φύλλα και στον κάτοικο της πόλης, που αποσύρεται για να κοιμηθεί σε ένα ακριβό ανατομικό στρώμα στο διαμέρισμα ενός ουρανοξύστη



- στον άνθρωπο ο ύπνος χαρακτηρίζεται από κλειστά μάτια, κατακεκλημένη θέση, μειωμένη ευαισθησία στο εξωτερικό περιβάλλον και μειωμένη δραστηριότητα
- η αντίδραση και η απάντηση στα εξωτερικά ερεθίσματα είναι μειωμένη, αλλά δεν καταργείται εντελώς, και αναστρέφεται γρήγορα
- έτσι ο ύπνος διαφοροποιείται από το θάνατο ή το κώμα

ο ύπνος ρυθμίζεται από

- σιρκαδιανούς ρυθμούς
☀ ημέρας 🌙 νύχτας
- ιδιοσυστατικούς παράγοντες
- ομοίωση
- ασθένειες, φάρμακα
- εξωτερική θερμοκρασία
- ΗΛΙΚΙΑ ➔

τα παιδιά δεν έχουν τις ίδιες ανάγκες με τους ενήλικες

- ✓ ο θεός Ύπνος στην Αρχαία Ελλάδα είναι γιός της Νύχτας και του Ερέβους και αδερφός του Μόρου, του Κηρός, του Ονειρίου και του Θανάτου, - με το Θάνατο είναι δίδυμοι

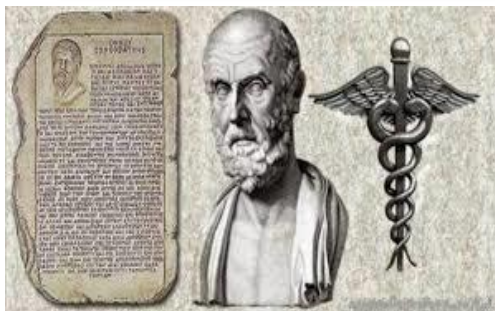
"Ύπνος άνας πάντων τε θεών πάντων τ' ανθρώπων" Όμηρος, Ιλιάδα, Ξ 224-291

ο θεός Ύπνος μπορεί να κοιμίσει όλους τους θεούς και όλους τους ανθρώπους, ακόμα και το Δία, παρά τη θέλησή του-η Ήρα επισκέπτεται τον Ύπνο στη Λήμνο και τον προσφωνεί «άνακτα» (άρχοντα, βασιλιά) όλων των θεών και των ανθρώπων, ζητώντας του να αποκοιμίσει το Δία, θέλοντας να επηρεάσει την εξέλιξη του Τρωικού Πολέμου-ο Ύπνος πείθεται όταν η Ήρα του ορκίζεται να τον παντρέψει με τη γλυκιά Πασιθέη, θεά της χαλάρωσης και της ξεκούρασης, πού τόσο επιθυμούσε-η Ήρα σκορπάει στην καρδιά του Δία «γλυκιά αγάπη και επιθυμία» και ο Ύπνος μεταμορφωμένος σε πουλί, τον αποκοιμίζει



«ύπνος τ' αγρυπνίη του μετρίου μάλλον γιγνόμενον κακόν»

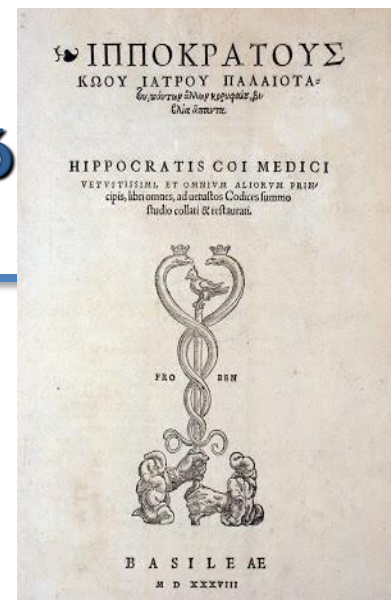
(ο ύπνος και η αγρύπνια που γίνεται πάνω από
το μέτρο είναι κακό)



Ιπποκράτης

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΟΥΣ

ΠΕΡΙ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΕΓΡΗΓΟΡΣΕΩΣ



ΚΕΦΑΛΑΙΟΝ Α': Ζητήματα περί ύπνου και εγρηγόρσεως και ονείρων και μαντικής. Ο ύπνος και η εγρήγορσις ανήκουσιν εις το αισθητικόν — είναι κοινά του σώματος και της ψυχής — διαδέχονται ἀλλήλα — υπάρχουν εις πάντα τα ζώα και εις ουδέν φυτόν. ΚΕΦΑΛΑΙΟΝ Β': Διατί τα ζώα κοιμώνται και γρηγορούσι. Η αφή είναι κοινή και αχώριστος αίσθησις εις πάντα τα ζώα. Η κοινή αίσθησις, ήτις συγκεντροί τα αισθήματα πασών των άλλων αισθήσεων, πάσχει το πάθος τούτο, τον ύπνον, και ταύτης ακινητούσης, πάσαι αι άλλαι ακινητούσι και δεσμεύονται. Αίτια του ύπνου είναι η χρεία της αναπαύσεως και ανορθώσεως των οργάνων. Ο ύπνος έχει σχέσιν προς τον τόπον ένθα εδρεύει η αρχή της αισθητικότητας και της κινήσεως, ήτοι προς την καρδίαν. Ζώα έναιμα και άναιμα. ΚΕΦΑΛΑΙΟΝ Γ': Φυσιολογική εξέτασις του ύπνου. Ο ύπνος εξαρτάται εκ της θρέψεως, και είναι αποτέλεσμα της εκ των τροφών αναθυμιάσεως. Νυσταγμός μετά το γεύμα. Ναρκωτικά, κόποι και ασθένειαι. Υπνηλότης των βρεφών. Μελαγχολικοί. Εν τω ύπνω η φυσική θερμότης συγκεντρούται εν τω εσωτερικώ.



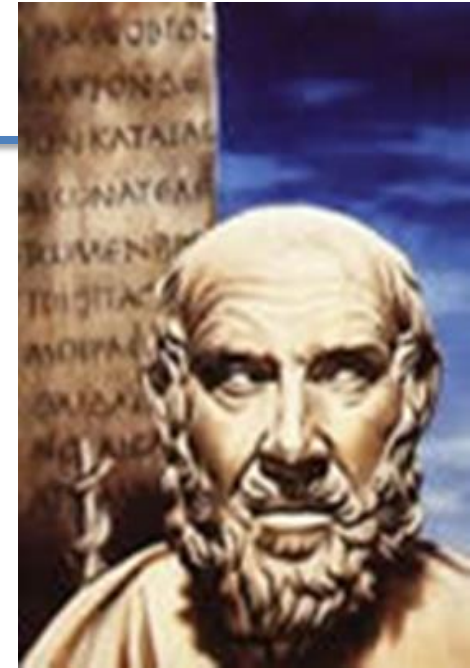
Ο ύπνος είναι απαραίτητος

- για την επιβίωση
- για τη σωματική και την ψυχική υγεία
- για την εγρήγορση και την ανταπόκριση στις καθημερινές απαιτήσεις της ζωής



in association with the

- EUROPEAN SLEEP RESEARCH SOCIETY
- JAPANESE SOCIETY OF SLEEP RESEARCH
- LATIN AMERICAN SLEEP SOCIETY



«ύπνος τ' αγρυπνίη του μετρίου μάλλον γιγνόμενον κακόν» Ιπποκράτης
(ο ύπνος και η αγρύπνια που γίνεται πάνω από το μέτρο είναι κακό)



ΔΙΕΘΝΗΣ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΥΠΝΟΥ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ



στη διεθνή κατάταξη των διαταραχών του ύπνου περιλαμβάνονται και οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο, με συχνότερο το Σύνδρομο της Αποφρακτικής Άπνοιας του Ύπνου (ΣΑΥ)

- **Ως Διαταραχές της Αναπνοής στον Ύπνο (Sleep Disordered Breathing SBD), σύμφωνα με την 3η Διεθνής Ταξινόμηση των Διαταραχών Ύπνου (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3), ορίζονται 1) το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΑΥ, Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, OSAS), 2) το Σύνδρομο Κεντρικής Άπνοιας Ύπνου (Central Sleep apnoea Syndrome, CSA) και 3) ο σχετιζόμενος με τον ύπνο Κυψελιδικός Υποαερισμός.**
- **Είναι χρόνια νοσήματα που χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια ολικής (άπνοιας) ή μερικής (υπόπνοιας) απόφραξης του ανωτέρου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, με συνοδό αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης και υποξυγοναιμία, ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και αφυπνίσεις που προκαλούν κατακερματισμό του ύπνου.**

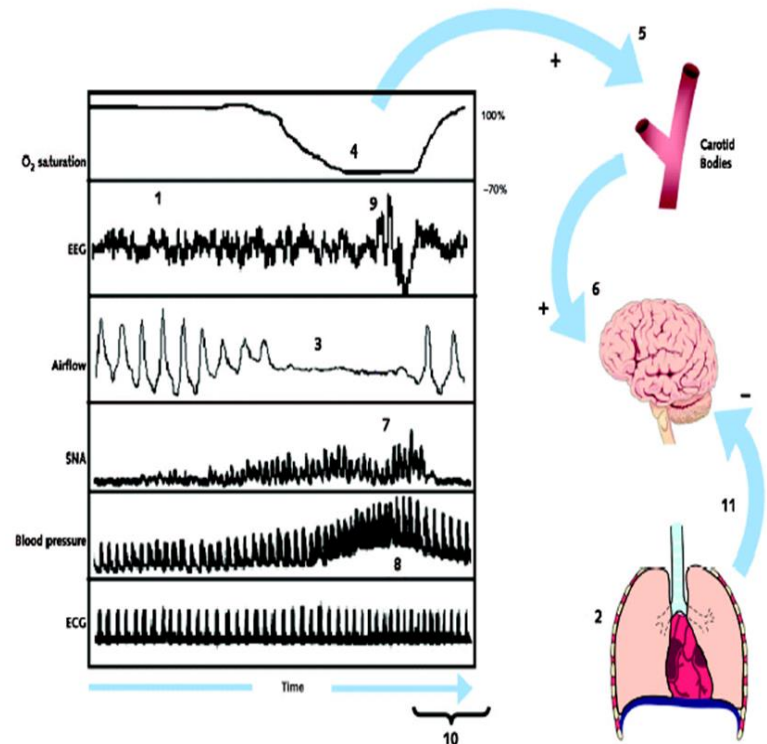


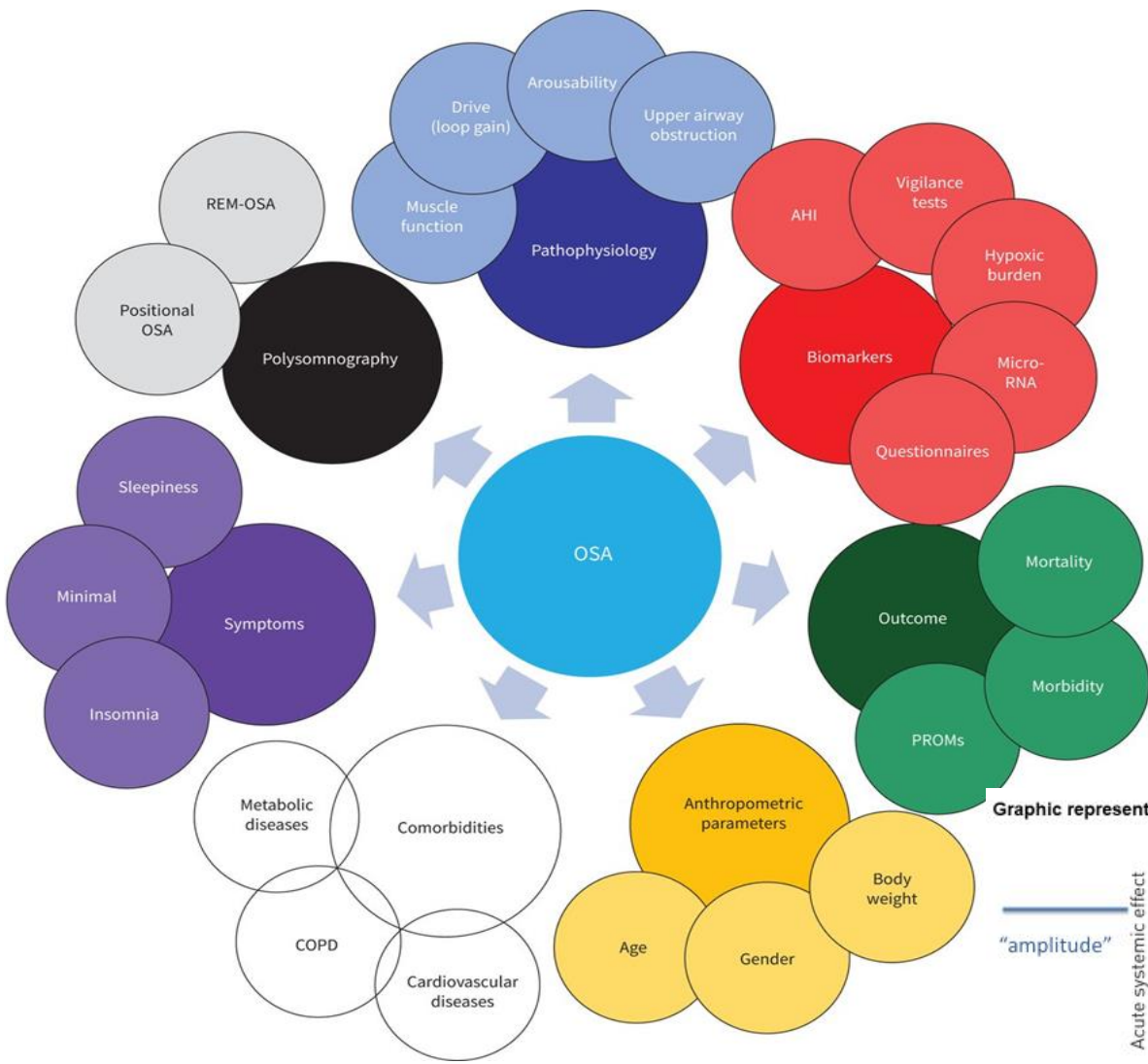
Ησίοδος 460π.Χ. θεός Διόνυσος και Μαινάδες Ιουλιανός 360π.Χ. τύραννος Διονύσιος ο Ηρακλειώτης Charles Dickens 1836μ.Χ. The Pickwick Papers

Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC.

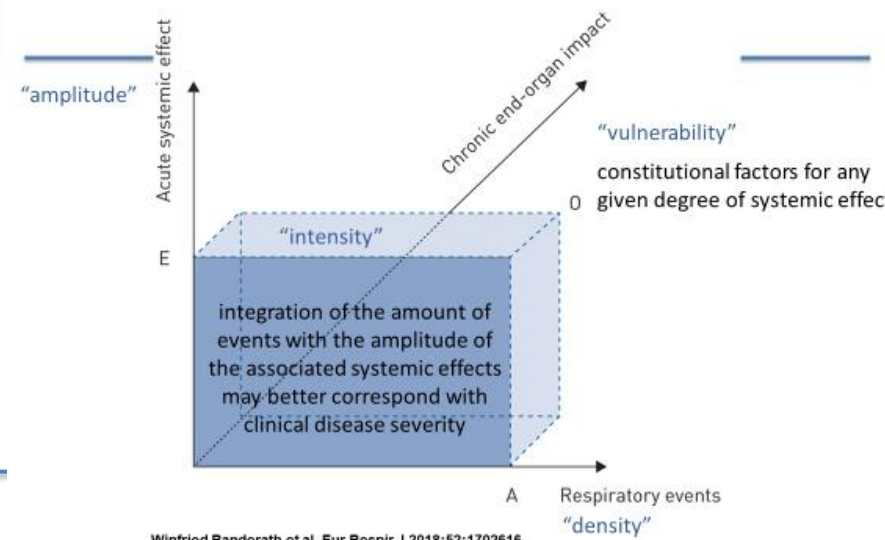
The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med. **1976**;27:465–84.
doi: 10.1146/annurev.me.27.020176.002341. PMID: 180875.

«...χρόνια νοσήματα που χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια ολικής (άπνοιας) ή μερικής (υπόπνοιας) απόφραξης του ανωτέρου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, με συνοδό αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης και υποξυγοναιμία, ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και αφυπνίσεις που προκαλούν κατακερματισμό του ύπνου...»





Graphic representation of a three-dimensional model of obstructive sleep apnoea (OSA) disease severity.



Winfried Randerath et al. ERJ Open Res 2022;8:00126-2022

©2022 by European Respiratory Society

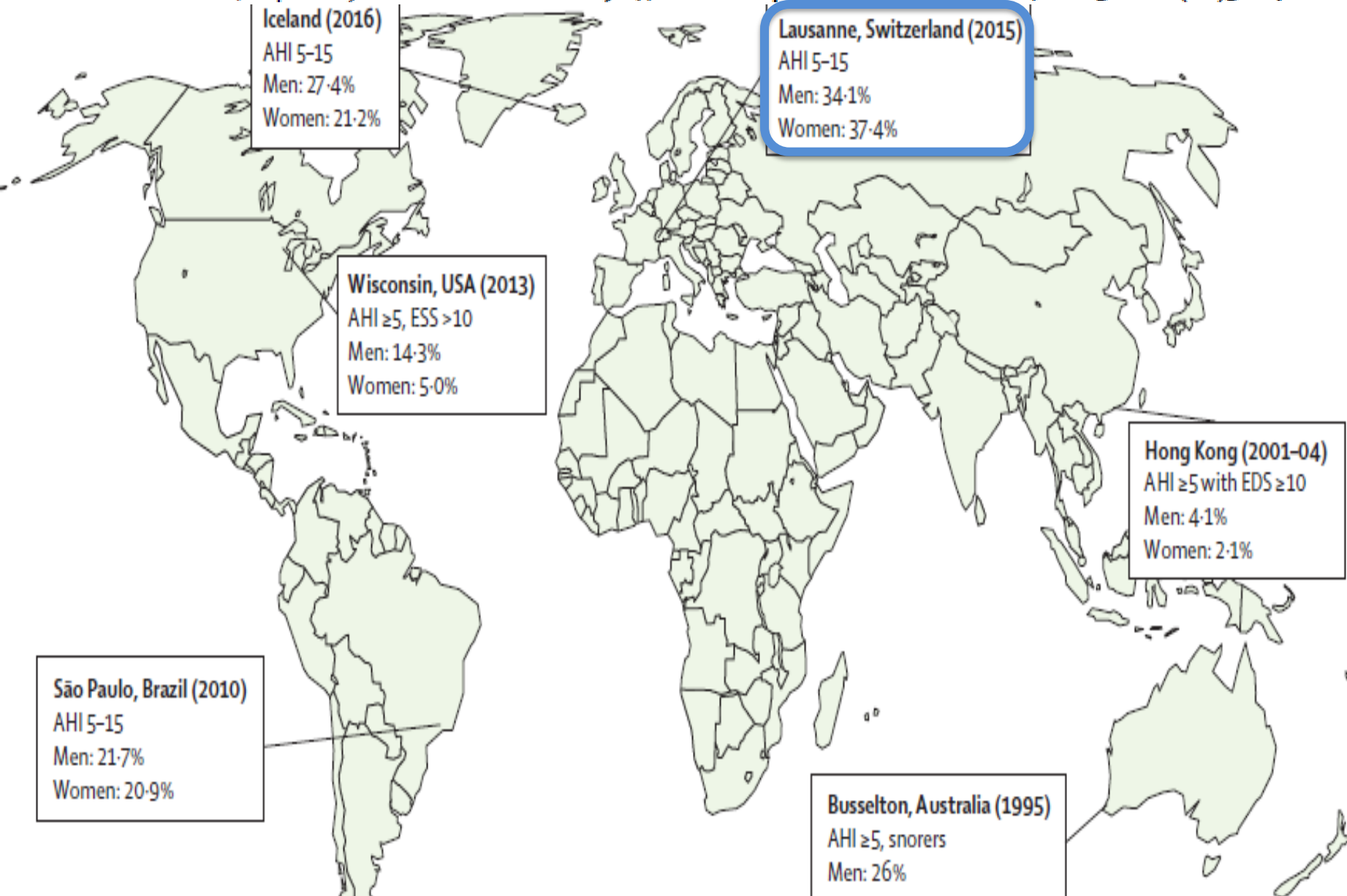
διαγνωστικά κριτήρια αποφρακτικής άπνοιας ύπνου ενηλίκων – ICSD-3

A και B ή Γ (ICD10 G47.3)

American Academy of Sleep Medicine. *International classification of Sleep Disorders*, 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2014.

- **A** παρουσία ενός ή παραπάνω από: συμπτώματα υπνηλίας, μη αποδοτικού ύπνου, κόπωσης ή αϋπνίας, νυχτερινές αφυπνίσεις λόγω δύσπνοιας, αναφορά από σύντροφο για ροχαλητό ή/και άπνοιες, διάγνωση υπέρτασης, συναισθηματικής διαταραχής, άνοιας, στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, πτερυγισμού ή σακχαρώδη διαβήτη II
- **B** δεδομένα πολυσωματο- ή πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου: ≥ 5 αποφρακτικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου ή καταγραφής (αποφρακτικές και μεικτές άπνοιες, υπόπνοιες, αφυπνίσεις λόγω αναπνευστικής προσπάθειας – RERAs)
- ή
- **Γ** ≥ 15 αποφρακτικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου ή καταγραφής (αποφρακτικές και μεικτές άπνοιες, υπόπνοιες, αφυπνίσεις λόγω αναπνευστικής προσπάθειας – RERAs)





αποφρακτική άπνοια ύπνου ($\Delta\text{AY} \geq 5$): $>10\%$ των ανδρών και $>5\%$ των γυναικών, στο γενικό πληθυσμό – ήπια ($\Delta\text{AY } 5 < 15$) πολύ συχνότερη

Frangopoulos F, Nicolaou I, Zannetos S, Economou NT, Adamide T, Georgiou A, Trakada G. Estimating obstructive sleep apnea in Cyprus: a randomised, stratified epidemiological study using STOP-Bang sleep apnea questionnaire. Sleep Med. 2019 Sep;61:37-43. doi: [10.1016/j.sleep.2019.04.013](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.04.013).

- **More than 1/3 of our population was categorized as intermediate to high risk of OSA.**
- **The risk was higher within the 51–70 years old age group, for males, and in participants with higher BMI.**
- **Women aged under 30 y (17.8%) and > 40 y (16.9%), reported snoring more often than women between 30 and 40 y (9.3%).**
- **The most common symptoms of apnea tend to increase progressively over the age of 60 y and decrease later in life.**
- **There were no significant differences between rural and urban populations in Cyprus concerning OSA symptoms.**



ΣΑΥ – παθοφυσιολογικοί φαινότυποι

- μικρός ή συγκλείσιμος ανώτερος αεραγωγός (Α.Α) - ανατομική διαταραχή
- υπερευαίσθητο σύστημα ελέγχου αερισμού
- χαμηλό κατώφλι αφύπνισης
- χαμηλή απαντητικότητα ή αποτελεσματικότητα φαρυγγικών μ.
- άλλοι, όπως η δράση των πνευμονικών όγκων, επιφανειοδραστικών δυνάμεων, κινήσεις υγρών, ορμονικά αποτελέσματα κ.α.



ΣΑΥ – κλινικοί φαινότυποι

10 συμπτώματα κατά τη διάρκεια της νύχτας (ροχαλητό, άπνοιες, αϋπνία) + συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας (υπνηλία, μειωμένη δραστηριότητα) + δείκτης απνοιών / υποπνοιών ανά ώρα ύπνου

«συμπτωματικό» σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου

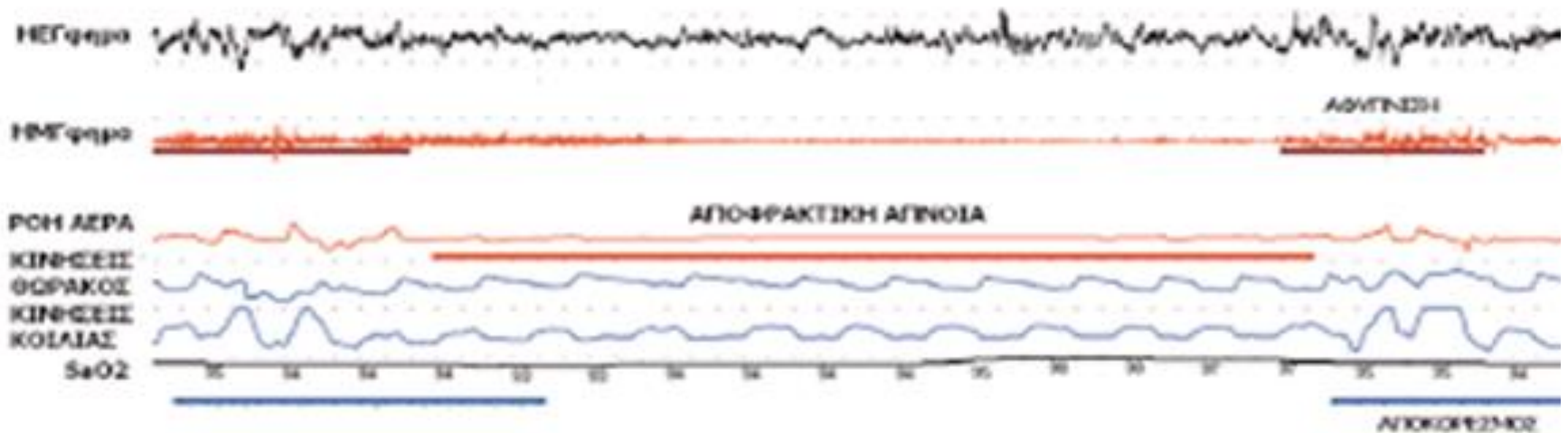
10 δείκτης απνοιών / υποπνοιών ανά ώρα ύπνου

«ασυμπτωματικό» σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου

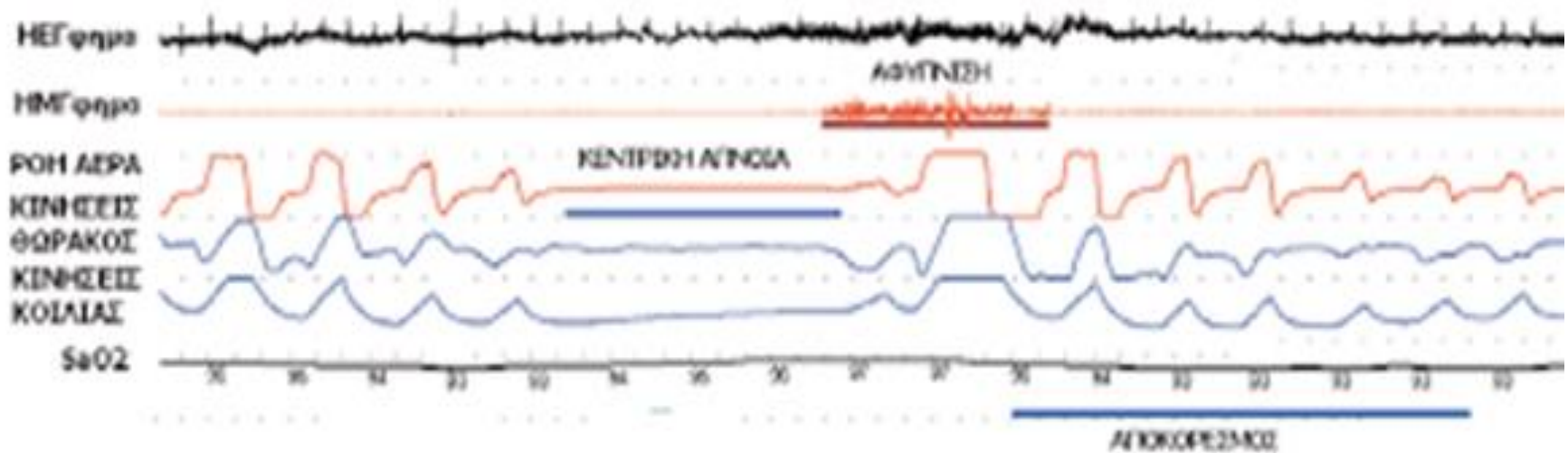


subtypes of patients with OSA who experience distinct symptoms and comorbidities, Eur Respir J 2014

- **Cluster 1, the “disturbed sleep group”**: 32.7%, highest probability of experiencing **insomnia-related symptoms** (difficulty falling asleep at night 44.3%, waking up too early and difficulty falling back to sleep 60.8%, and most prominently, waking up often during the night 90.3%) - other nocturnal symptoms were also prominent, such as heavy perspiration 61.7%, being restless 74.8%, RLS symptoms 42.6%, and sudden awakening due to gasping for breath 21.1%.
- **Cluster 2, the “minimally symptomatic group”**: 24.7%, **less symptoms**, much more likely to feel rested upon waking up 78.3% (vs 1 38.7% or 3 24.3%).
- **Cluster 3, the “excessive daytime sleepiness group”**: 42.6%, with a significantly higher **sleepiness** (ESS score 15.7 vs 1 9.5 and 2 7.9), and a markedly higher probability of complaining of sleepiness-related symptoms, such as falling asleep involuntarily during the day (64.6%), and dozing off when driving (38.2%) - higher likelihood of presenting with classic OSA symptoms, such as night-time breathing pauses and loud snoring disturbing their spouse’s sleep.



Ως Άπνοια ορίζεται η πλήρης διακοπή της αναπνοής (της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα, που ανιχνεύεται με αισθητήρα πίεσης ή με αισθητήρα θερμότητας), η οποία διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα. Ως υπόπνοια ορίζεται η μείωση τουλάχιστον κατά 30% της ροής αέρα ή των κινήσεων θώρακος-κοιλίας σε σύγκριση με το βασικό επίπεδο, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και συνοδεύεται από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 3%. Η αποφρακτική άπνοια συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια, δηλαδή δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών (κινήσεις του θώρακος ή/και της κοιλίας).



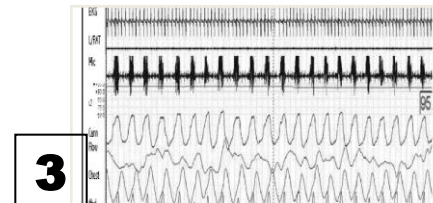
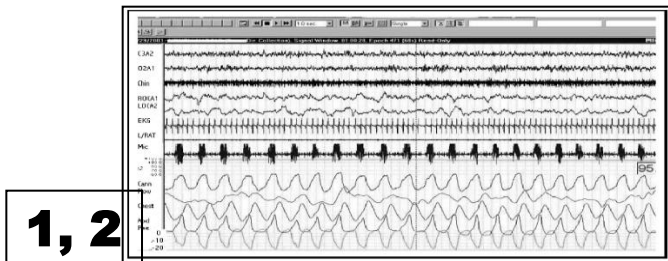
Η κεντρική άπνοια συνοδεύεται από παύση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών και προκαλείται από δυσλειτουργία του αναπνευστικού ελέγχου στους κεντρικούς νευρώνες, με αποτέλεσμα την περιοδική απώλεια της αναπνευστικής προσπάθειας. Η άπνοια που αρχίζει ως κεντρική και καταλήγει ως αποφρακτική, χαρακτηρίζεται μεικτή άπνοια και θεωρείται παραλλαγή της αποφρακτικής.

Portable studies for sleep apnea evaluation: classification scheme (6-hour overnight recording minimum)

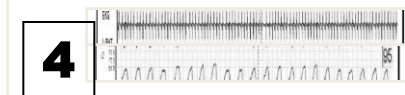
	Level 1: Standard PSG	Level 2: Comprehensive Portable PSG	Level 3: Modified Portable Apnea Testing	Level 4: Continuous Single or Dual Parameter Recording
Parameters	Minimum of 7: EEG, EOG, chin EMG, ECG, airflow, respiratory effort, oximetry	Minimum of 7: EEG, EOG, chin EMG, ECG or HR, airflow, respiratory effort, oximetry	Minimum of 4: ventilation (respiratory movement and airflow) HR or ECG, oximetry	Minimum of 1 (typically oximetry or airflow)
Body position	Documented or objectively measured	Can be objectively measured	Can be objectively measured	Not measured
Leg movement	EMG or motion sensor (optional)	EMG or motion sensor (optional)	May be recorded	Not recorded
Personnel attendance	Constant	None	None	None
Interventions Possible	Yes	No	No	No

Abbreviations: ECG, electrocardiogram; EEG, electroencephalogram; EMG, electromyogram; EOG, electrooculogram; HR, heart rate.

From Ferber R, Millman R, Coppola M, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. Sleep 1994;17(4):378-92.



Peripheral Arterial Tonometry (PAT)?



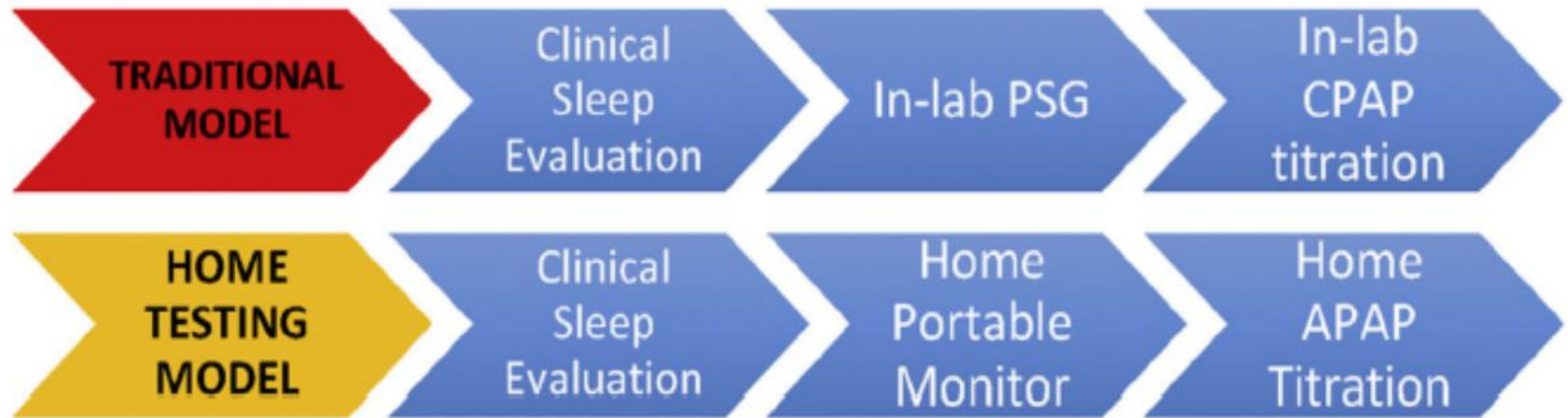
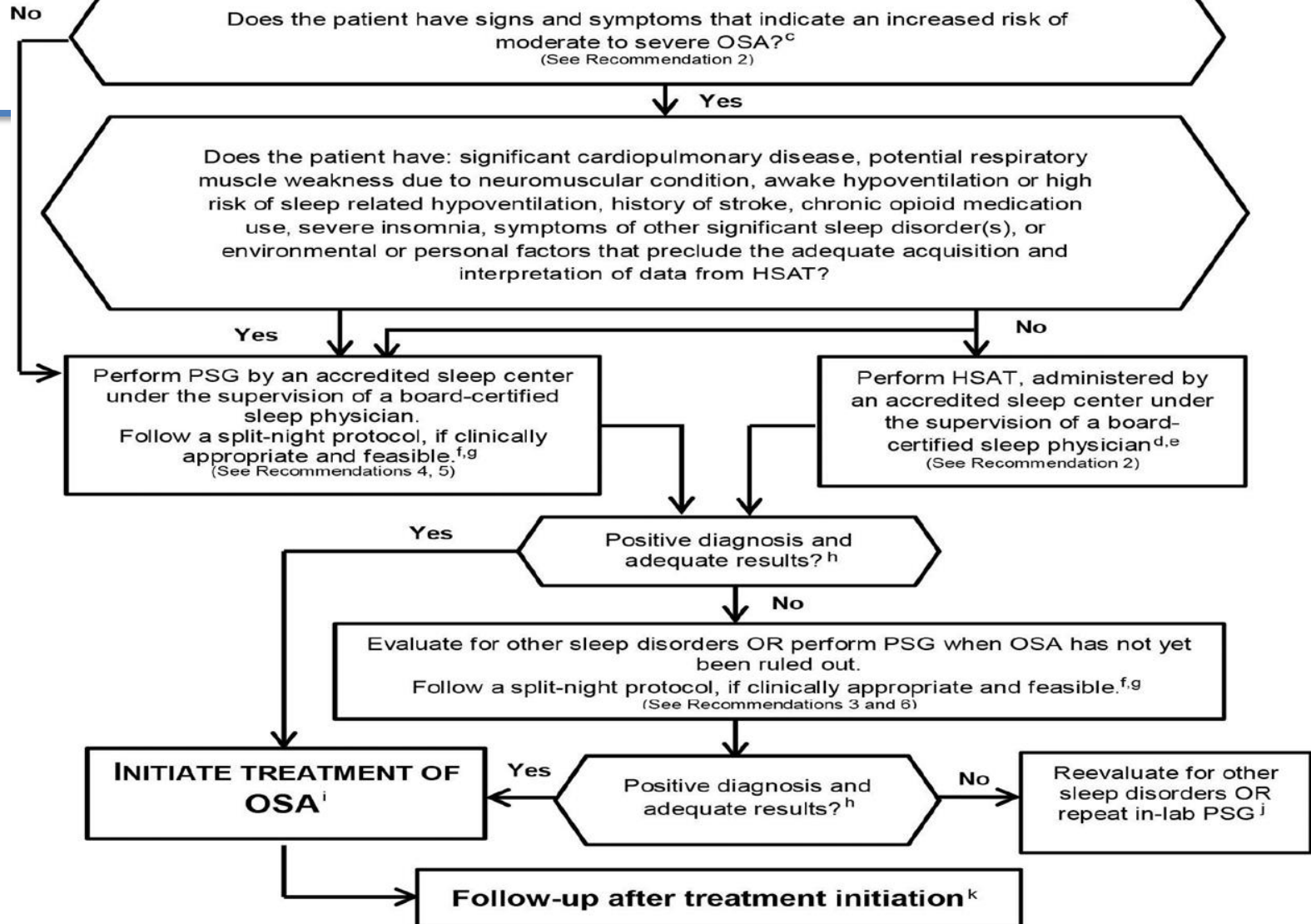


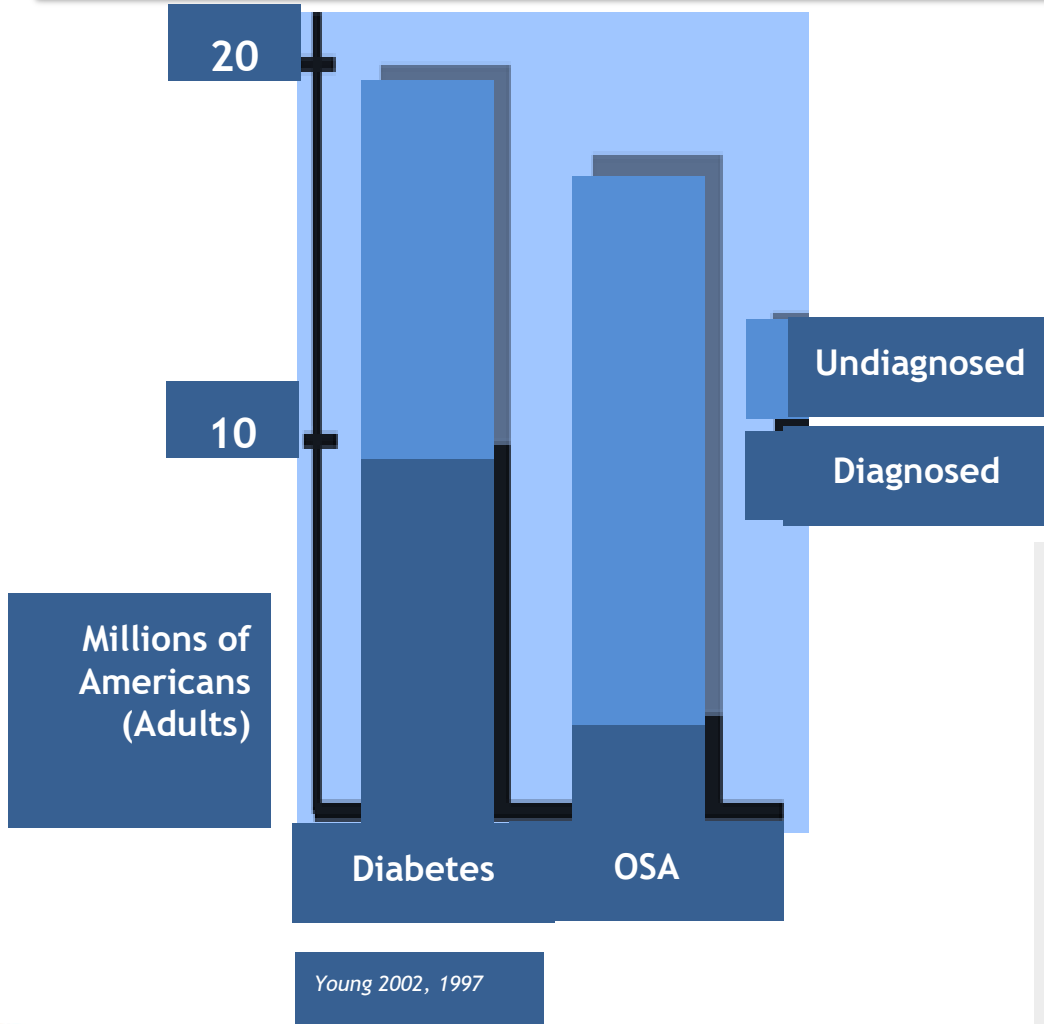
Fig. 1.

Traditional in-laboratory and home PT pathways for the diagnosis of OSA, based on 90th percentile APAP pressure. (*Adapted from* Cooksey JA, Balachandran JS. Portable monitoring for the diagnosis of OSA. *Chest* 2016;149:1074–81.)

Clinical suspicion of OSA^{a,b}

URGENT

πάσχοντες ~ 18 εκ. – 85% μη διαγνωσμένοι



AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY

SLEEP APNEA

Sleep apnea, diagnosed when someone stops breathing for 10 seconds or longer 5 times per hour during sleep.

Men are **2X** as likely to have sleep apnea

People with **obstructive sleep apnea** are more likely to die from **sudden cardiac death**

In people with **obstructed sleep apnea**, sudden cardiac death is more likely to occur

In the **general population**, it is more likely between **6 am - noon**

between **10 pm - 6 am**

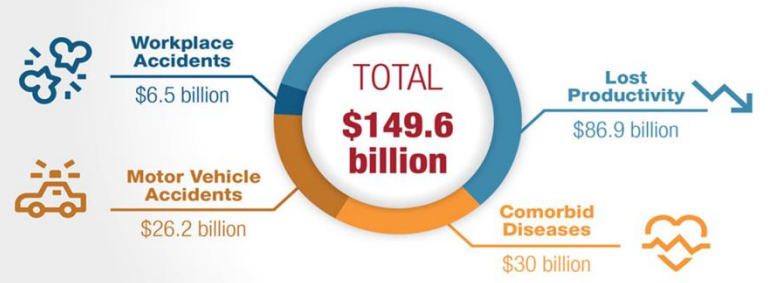
More than **12 million** American adults suffer from obstructive sleep apnea — many are **undiagnosed** and unknowingly have an increased risk of **sudden cardiac death**.

Sudden cardiac death accounts for **450,000** deaths annually

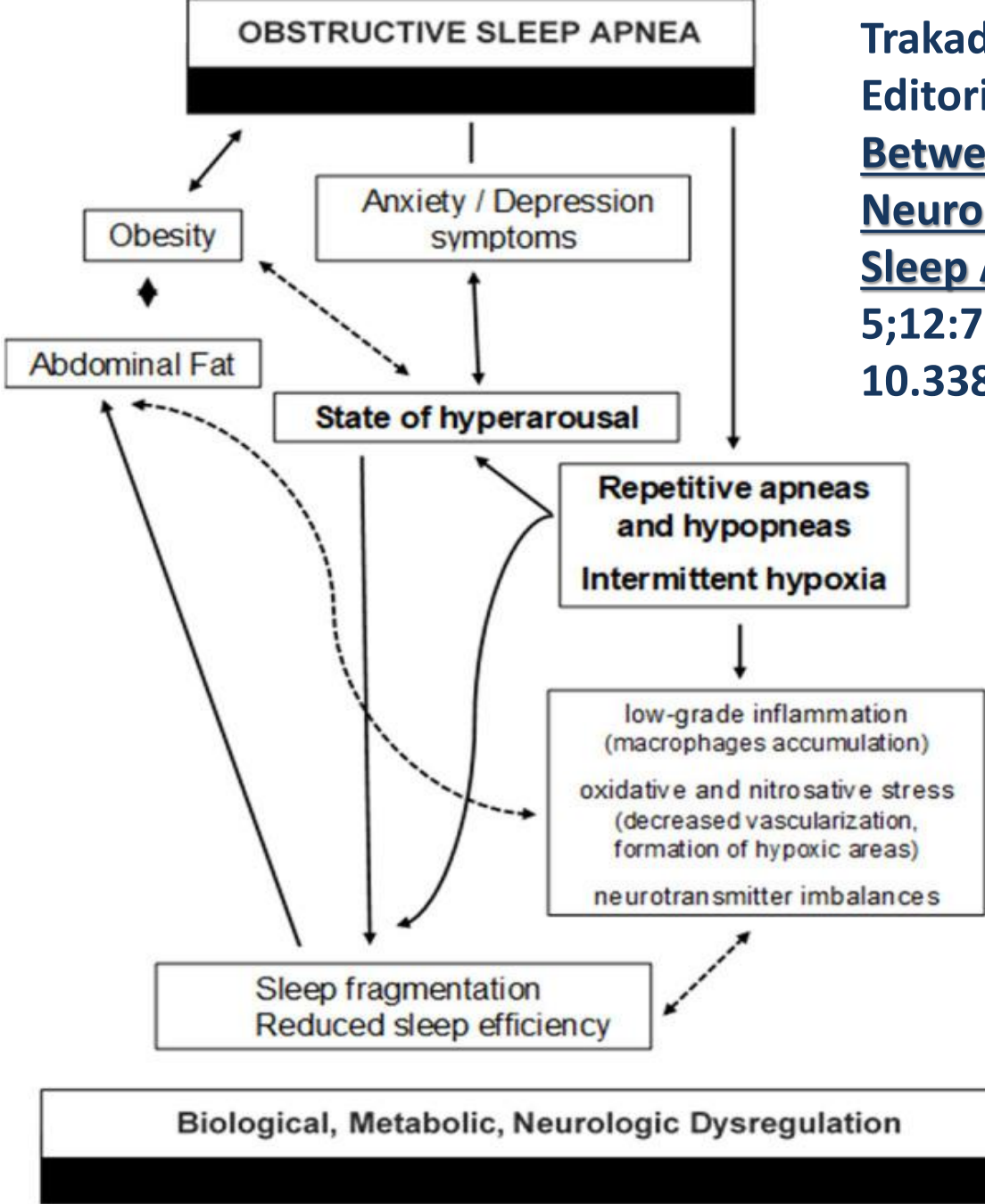
*Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Longitudinal Study of 12,701 Adults (Journal of the American College of Cardiology, 2014). For more information on sleep apnea or sudden cardiac death, visit www.heartsource.org.

Undiagnosed Sleep Apnea: A Hidden Health Crisis

In the U.S. the estimated economic cost of undiagnosed obstructive sleep apnea was nearly \$150 billion in 2015.

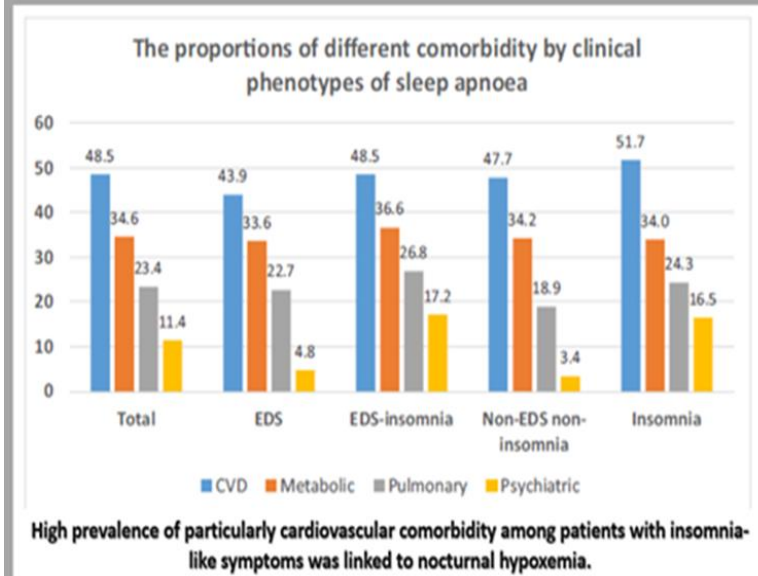


OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA



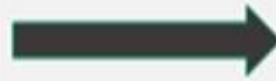
Trakada G, Lombardi C, Knechtle B.
Editorial: The Complex Interaction Between Biological, Metabolic and Neurologic Dysregulation in Obstructive Sleep Apnea. *Front Psychiatry.* 2021 Oct 5;12:770930. doi: 10.3389/fpsy.2021.770930.

different comorbidities in different phenotypes, ESADA Sleep Breath 2018



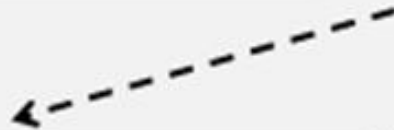
Υποκείμενοι Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί

Μικρός ανώτερος αεραγωγός,
Υπερευαίσθητο σύστημα ελέγχου αερισμού
Χαμηλό κατώφλι αφύπνισης
Δυσλειτουργία φαρυγγικών μυών



ΥΠΙΝΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ

Υποξαιμία / Επανοξυγόνωση, Υπερκαπνία
Ενδοθωρακική πίεση
Αφυπνίσεις / Στέρηση ύπνου



Επαγόμενες Παθοφυσιολογικές Εκτροπές

Υπερδραστηριότητα συμπαθητικού συστήματος
Μεταβολική δυσλειτουργία
Υπερτροφία αριστερού κόλπου
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Συστηματική φλεγμονή
Υπερπηκτικότητα



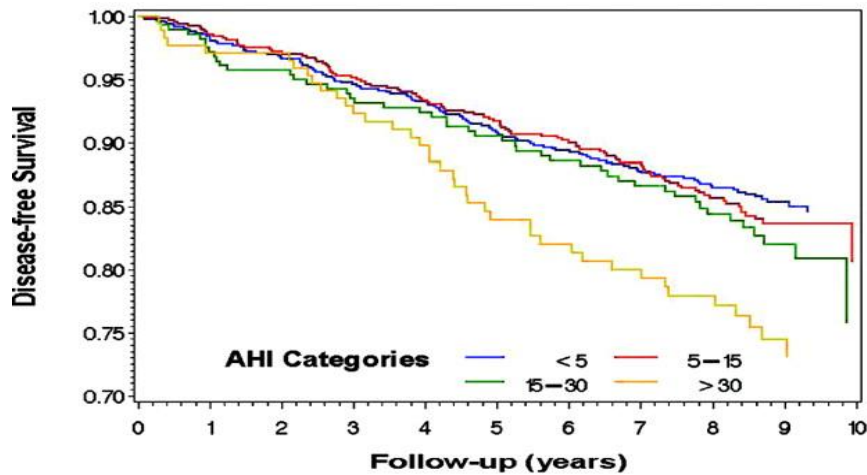
Καρδιαγγειακή νόσος

- Συστηματική, Πνευμονική Υπέρταση
- Καρδιακή Ανεπάρκεια
- Στεφανιαία νόσος, Έμφραγμα Μυοκαρδίου
- Αρρυθμίες, Κολπική Μαρμαρυγή
- Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
- Αιφνίδιος Θάνατος

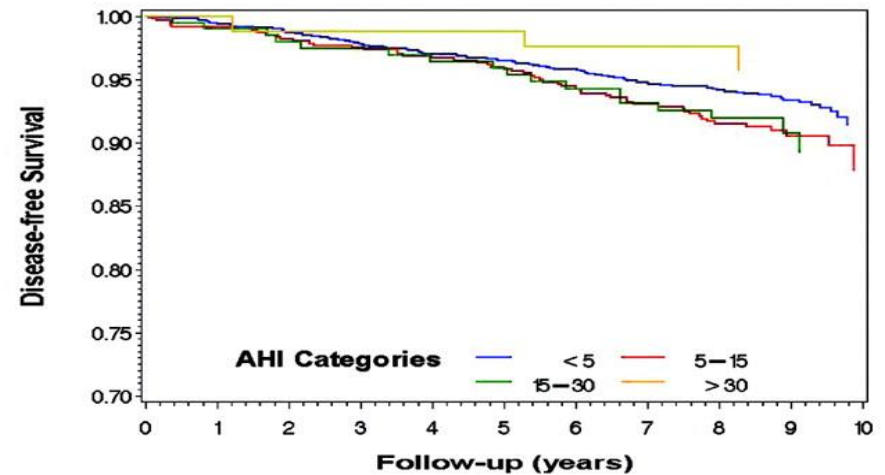


Θνητότητα

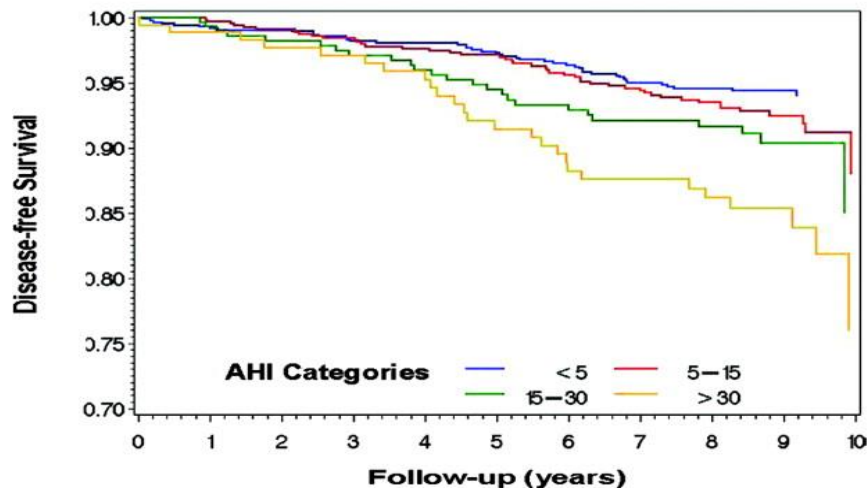
CHD-free Survival by AHI category - Men



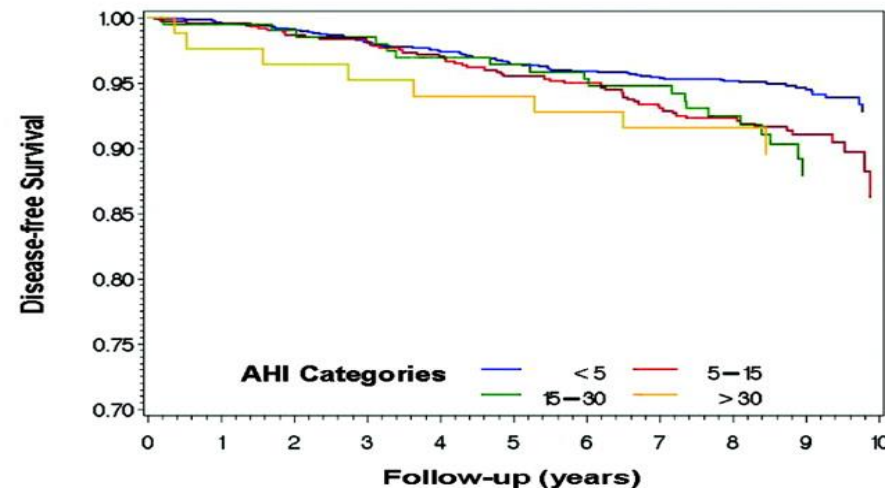
CHD-free Survival by AHI category - Women



CHF-free Survival by AHI category - Men



CHF-free Survival by AHI category - Women

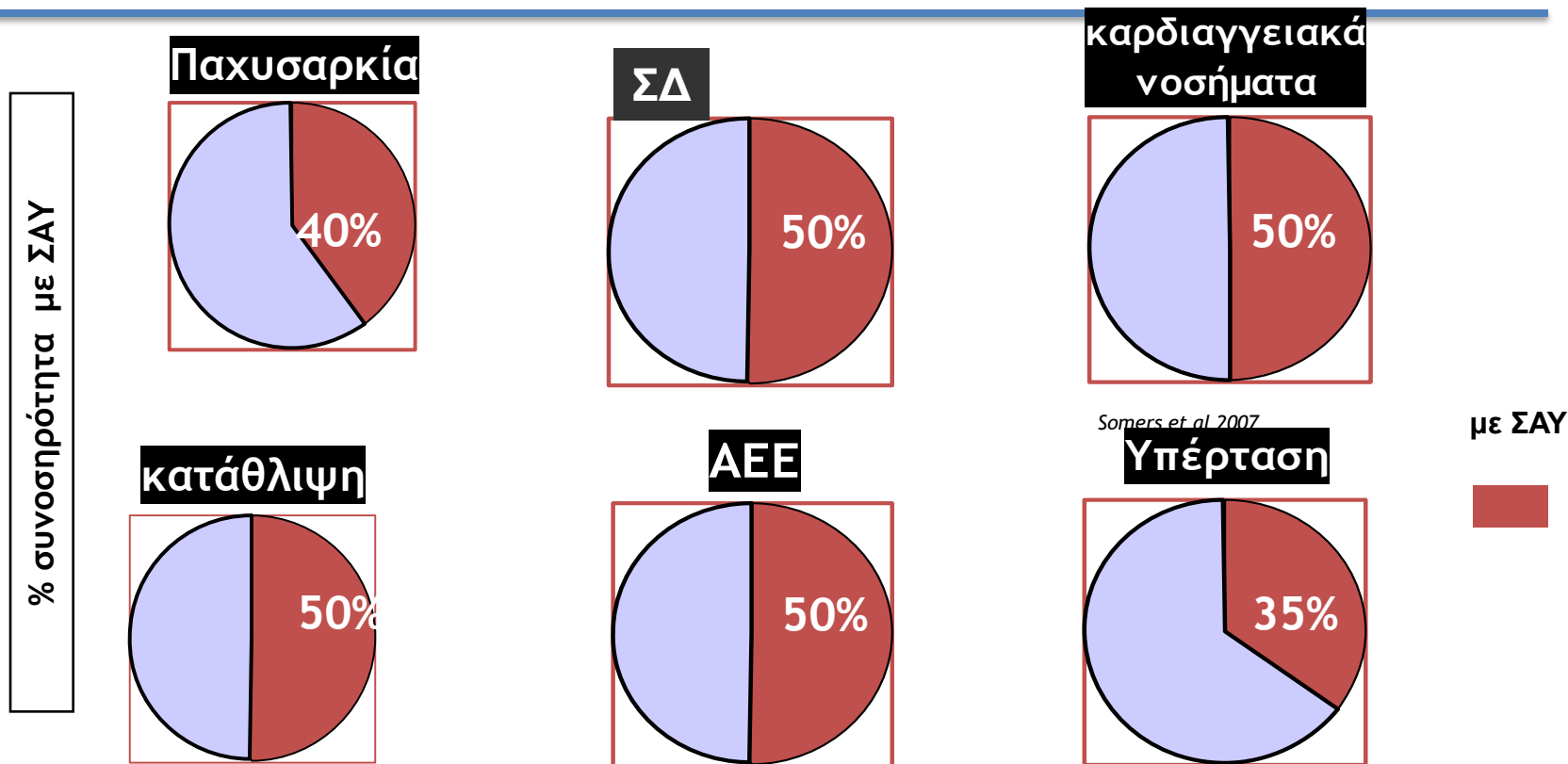


Unadjusted Kaplan-Meier survival curves for AHI clinical categories, by sex and event type.



συνοσηρότητα

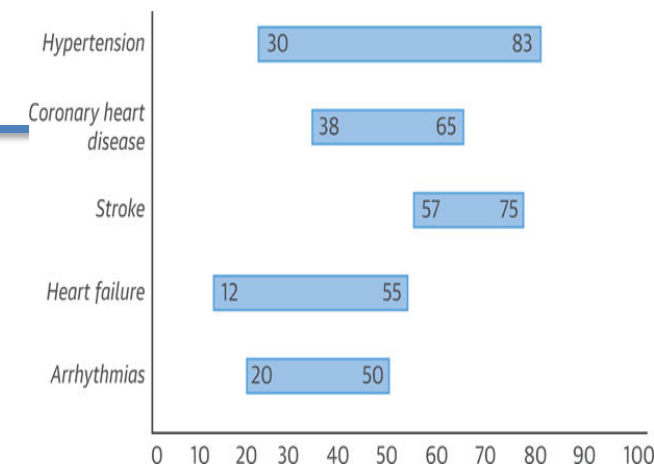
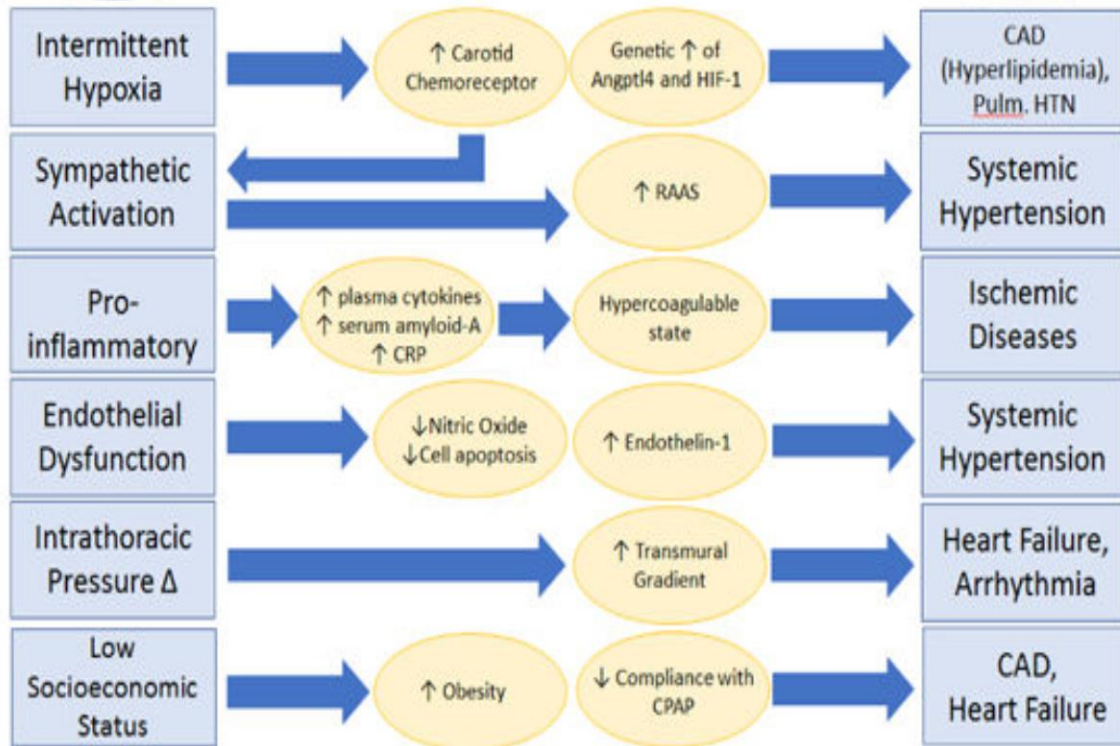
- ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και ΣΔ II



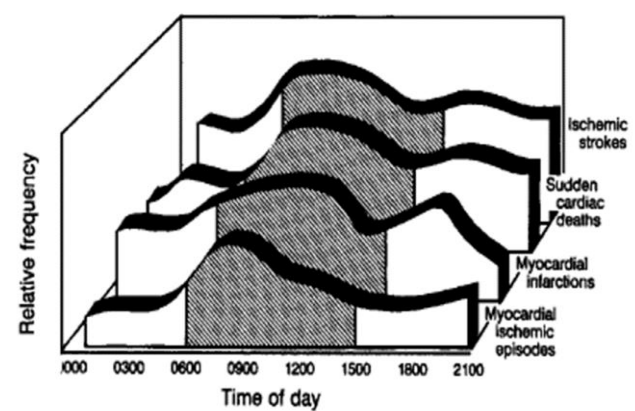
- αδιάγνωστο ΣΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ x2 και τον κίνδυνο θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων x5, όπως και τον κίνδυνο σοβαρών τροχαίων ατυχημάτων

Obstructive Sleep Apnea

Cardiovascular diseases



ΣΑΥ , ΔΑΥ ≥15 – ΔΑΥ >5 / ώρα ύπνου



Stroke 2001; 32: 1271-1278



CVD	Association with OSA	Literature
Systemic Hypertension	Positive, dose-dependent relationship with AHI	Wisconsin cohort (2000)
	Sympathetic activation	Sleep Heart Health (2000)
	RAAS activation	
	More frequent in resistant hypertension	
Ischemic Heart Disease	Higher risk of myocardial infarction (AHI>30)	Lancet (2005)
Coronary Artery Disease (CAD)	Positive relationship between atherosclerotic volume and AHI	American College of Cardiology (2008)
	Increased nocturnal MIs	International Journal of Cardiology (2009)
	Nocturnal hypoxia	
Heart Failure	High degree of association (50–70%)	European Journal of Heart Failure (2007)
	Initial central apnea causing sympathetic stimulation	Nature Reviews: Cardiology (2010)
	HTN, tachycardia causing cardiac remodeling	
	RAAS activation	



CVD	Association with OSA	Literature
Arrhythmias	Moderate degree of association (40–50%)	American College of Cardiology (2014)
	Intrathoracic pressure change causing stretching of atria	Sleep Medicine (2010)
	Atrial remodeling disturbing conduction pathways	
	Sympatho-vagal imbalance from apneic episodes	
Strokes (CVA)	Risk independent of other CVD risk factors	Lancet (2004)
	Dose-dependent relationship with AHI	American Thoracic Society (2010)
	Altered cerebral autoregulation	
	Endothelial dysfunction	
	Pro-thrombic/inflammatory state	
Pulmonary Hypertension	Evidence of association (20%)	American Journal of Cardiology (2009)
	Obesity-hypoventilation syndrome	

- αυξημένη συχνότητα υπέρτασης σε ασθενείς με άπνοια ύπνου από 30-83%
- υπνική άπνοια ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης προοπτικά κατά 48%
- συσχέτιση δοσοεξαρτώμενη – όσο βαρύτερη η άπνοια, τόσο συχνότερη η υπέρταση, ειδικά σε ηλικίες κάτω των 60 ετών - η πιθανότητα αυξάνει κατά 1% για κάθε επεισόδιο άπνοιας ανά ώρα ύπνου και κατά 13% για κάθε αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης >10%

Υπάρχουν δύο κατηγορίες υπερτασικών ασθενών που έχουν απόλυτη ένδειξη για μελέτη ύπνου: 1) ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, που επιμένει παρά τη χορήγηση 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων σε μέγιστες δόσεις, καθώς το ποσοστό ΣΑΑΥ σε αυτή την κατηγορία είναι 83% και 2) ασθενείς με 'non-dipping' πρότυπο και πτώση της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης κατά λιγότερο από 10% της ημερησίας.



πνευμονική υπέρταση

- η συχνότητα της πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με υπνική άπνοια κυμαίνεται από 15-70%
- η άπνοια του ύπνου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, συνήθως ήπιας και μη σημαντικής κλινικά, εφόσον δε συνυπάρχουν άλλα αναπνευστικά νοσήματα
- πνευμονική καρδιά μπορεί να δημιουργηθεί σε βαρύ ΣΑΑΥ, αν συνυπάρχει υπερκαπνία
- επί μη θεραπείας, μειώνεται το προσδόκιμο επιβίωσης



στεφανιαία νόσος

- η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με υπνική άπνοια κυμαίνεται από 38-65%
- αν και δεν προκύπτει σαφής αιτιολογική συσχέτιση, ασθενείς με βαρύ ΣΑΑΥ και Δείκτη Απνοιών / Υποπνοιών ανά ώρα ύπνου >30 έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ή έμφραγμα μυοκαρδίου
- χαρακτηριστικό ότι 1 στους 2 ασθενείς, όταν συνυπάρχουν τα δύο νοσήματα, εμφανίζουν έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τις ώρες του ύπνου (22.00μμ-6.00πμ), σε αντίθεση με τους υπόλοιπους που εμφανίζουν τις πρώτες πρωινές ώρες (6.00πμ-11.00πμ)
- η άπνοια συσχετίζεται με αυξημένο αθηροσκληρυντικό φορτίο.



αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

- η συχνότητα του ΑΕΕ σε ασθενείς με υπνική άπνοια κυμαίνεται από 57-75%
- βαρύ ΣΑΑΥ χωρίς θεραπεία διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ, ιδίως σε νέους ή μέσης ηλικίας ασθενείς, ανεξάρτητα από το φύλο-αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, ο κίνδυνος φαίνεται να είναι αυξημένος και σε ασθενείς όπου συνυπάρχει στεφανιαία νόσος ή κοιλιακή μαρμαρυγή, με πιθανή εξαίρεση τους υπερήλικες
- το 30% των ασθενών με ΑΕΕ εμφανίζει βαρύ ΣΑΑΥ με δείκτη απνοιών / υποπνοιών ανά ώρα >30, χωρίς όμως σαφή αξιολόγηση των πιθανών προδιαθεσικών παραγόντων - δεν υπάρχουν επίσης δεδομένα συσχέτισης των ειδικών χαρακτηριστικών του ΑΕΕ (βαρύτητα, τύπος, ανατομική θέση, αιτιολογία) και της άπνοιας (βαρύτητα, τύπος), ούτε και μακροχρόνια στοιχεία για την εξέλιξη της άπνοιας επί ΑΕΕ
- η υπνική άπνοια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για επανάληψη ΑΕΕ, ενώ συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα από όλες τις αιτίες και με επιδείνωση της νευρολογικής συμπτωματολογίας



- η συχνότητα των αρρυθμιών σε ασθενείς με υπνική άπνοια κυμαίνεται από 20-50% - συχνότερες αρρυθμίες είναι η κοιλιακή παύση, η κοιλιακή ταχυκαρδία, ο 2ου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, η κοιλιακή μαρμαρυγή και οι πρώιμες κοιλιακές συστολές
- ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν αρρυθμίες και η συχνότητα αυξάνεται όσο πιο πολλά είναι τα επεισόδια άπνοιας και όσο πιο βαριά η επαγόμενη υποξαιμία
- παρατεταμένη άπνοια και υποξαιμία κινητοποιεί το βαγοτονικό αντανακλαστικό και σοβαρή βραδυαρρυθμία. Χαρακτηριστικό των ασθενών αυτών είναι ότι τα επεισόδια εμφανίζονται μόνο κατά τις νυχτερινές ώρες, στον ύπνο (και κυρίως στο REM), ενώ ο ρυθμός είναι φυσιολογικός κατά την εγρήγορση, την ημέρα και ότι θεραπεία της άπνοιας επιλύει το πρόβλημα.

- σε ασθενείς με βηματοδότη η συχνότητα του ΣΑΑΥ ανέρχεται σε 59% γι' αυτό προτείνεται ο έλεγχος με μελέτη ύπνου πριν την τοποθέτηση
- η άπνοια φαίνεται να συσχετίζεται με την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και όταν παραμένει αθεράπευτη προκαλεί υποτροπή στο 82% των ασθενών
- οι κοιλιακές αρρυθμίες φαίνεται ότι είναι πιο συχνές σε ΣΑΑΥ και συνυπάρχουσα καρδιακή δυσλειτουργία και παρατηρούνται κυρίως στη φάση του υπεραερισμού, μετά το πέρας του αναπνευστικού επεισοδίου

καρδιακή ανεπάρκεια

- η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με υπνική άπνοια κυμαίνεται από 12-55% - συσχέτιση μεταξύ των δύο νοσημάτων αμφίδρομη
- το 1/3 των ασθενών με ΚΑ πάσχουν από αποφρακτική άπνοια του ύπνου, που συμβάλλει στην εμφάνιση και τη σταδιακή επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, ενώ το 1/3 των ασθενών με ΚΑ πάσχουν από κεντρική άπνοια του ύπνου, που προκαλείται από την καρδιακή δυσλειτουργία λόγω τροποποίησης των μηχανισμών της αναπνοής



καρδιακή ανεπάρκεια

- στα **αρχικά στάδια** της ΚΑ, τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια απνοιών / υποπνοιών προκαλούν αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας λόγω αυξημένων αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων, αυξομείωσης της αρτηριακής πίεσης και διάτασης των κοιλοτήτων της καρδιάς
- επιτείνονται από την ύπτια θέση στον ύπνο λόγω των μετατόπισης υγρών και συσσώρευσής τους στον ανώτερο αεραγωγό μειώνοντας το εύρος του και αυξάνοντας τη συγκλεισιμότητα
- συμβάλουν επίσης η υποξαιμία, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και οι εναλλαγές βράδυ- τάχυ-αρρυθμιών



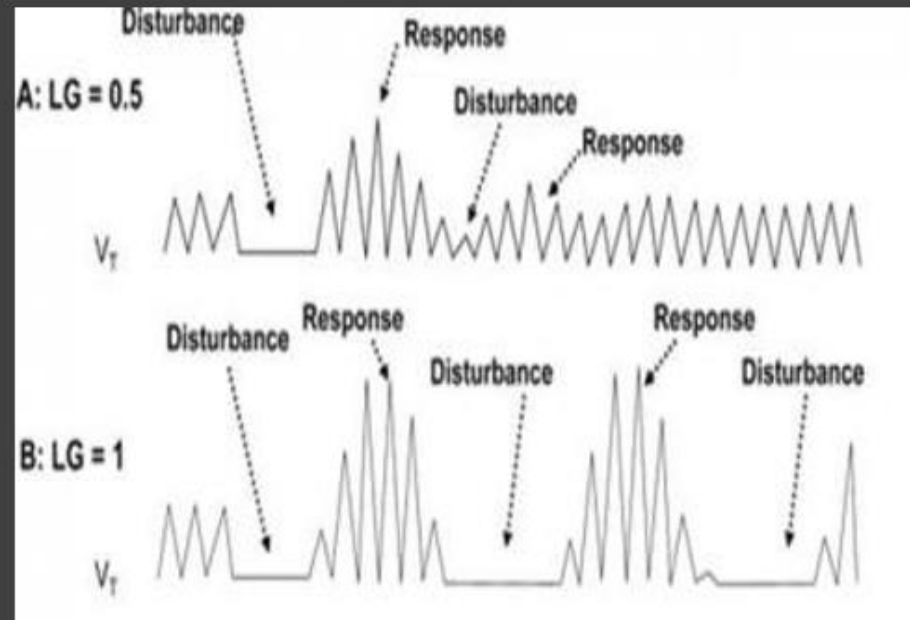
καρδιακή ανεπάρκεια

- **όσο η ΚΑ επιδεινώνεται**, ο όγκος παλμού μειώνεται και δημιουργείται συμφόρηση στα πνευμονικά αγγεία με αποτέλεσμα υπεραερισμό, αυξημένο έργο αναπνοής και υποκαπνία σε επίπεδα κάτω από το όριο πρόκλησης άπνοιας
- η PaCO₂ αποτελεί το οδηγό ερέθισμα για το κέντρο ελέγχου της αναπνοής στον ύπνο – η ρύθμιση του CO₂ προκύπτει ως αποτέλεσμα των χαρακτηριστικών του συστήματος (πνεύμονες, καρδιαγγειακό, ιστοί), της ταχύτητας της κυκλοφορίας του αίματος (χρόνος που μεσολαβεί από την ανταλλαγή των αερίων ως την πρόσμιξη με ό,τι υπάρχει) και της ευαισθησίας των χημειούποδοχέων
- **“Loop Gain”** (LG) και αντικατοπτρίζει το λόγος του μεγέθους της απάντησης – μεταβολή αερισμού – προς το μέγεθος της διαταραχής – διαταραχή αερισμού σε σχέση με τη βασική τιμή - <1 οδηγεί σε μείωση του εύρους της μεταβολής και σταθερότητα, ενώ αν είναι >1 οδηγεί σε αύξηση του εύρους μεταβολής και προοδευτική αστάθεια
- η αστάθεια συμβάλλει στη δημιουργία περιοδικής αναπνοής και αναπνοής Cheyne-Stokes και στη δημιουργία κεντρικής άπνοιας του ύπνου.



υπερευαίσθητο σύστημα ελέγχου αερισμού

- μέτρο σταθερότητας του συστήματος ελέγχου αερισμού = Loop Gain (LG)
- LG ο λόγος του μεγέθους της απάντησης - μεταβολή αερισμού - προς το μέγεθος της διαταραχής - διαταραχή αερισμού σε σχέση με τη βασική τιμή
- < 1 μείωση εύρους μεταβολής και σταθερότητα
- > 1 αύξηση εύρους μεταβολής και προοδευτική αστάθεια



- η αναπνοή κατά τον ύπνο ρυθμίζεται κυρίως από το CO_2
- η ρύθμιση του CO_2 προκύπτει ως αποτέλεσμα των χαρακτηριστικών του συστήματος (πνεύμονες, καρδιαγγειακό, ιστοί), της ταχύτητας της κυκλοφορίας του αίματος (χρόνος που μεσολαβεί από την ανταλλαγή των αερίων ως την πρόσμιξη με ό,τι υπάρχει) και της ευαισθησίας των χημειούποδοχών
- διακυμάνσεις του CO_2 προκύπτουν είτε λόγω στένωσης του αεραγωγού, είτε λόγω αφύπνισης

↓ LG ήπια αντίδραση στη μεταβολή και σταθερότητα

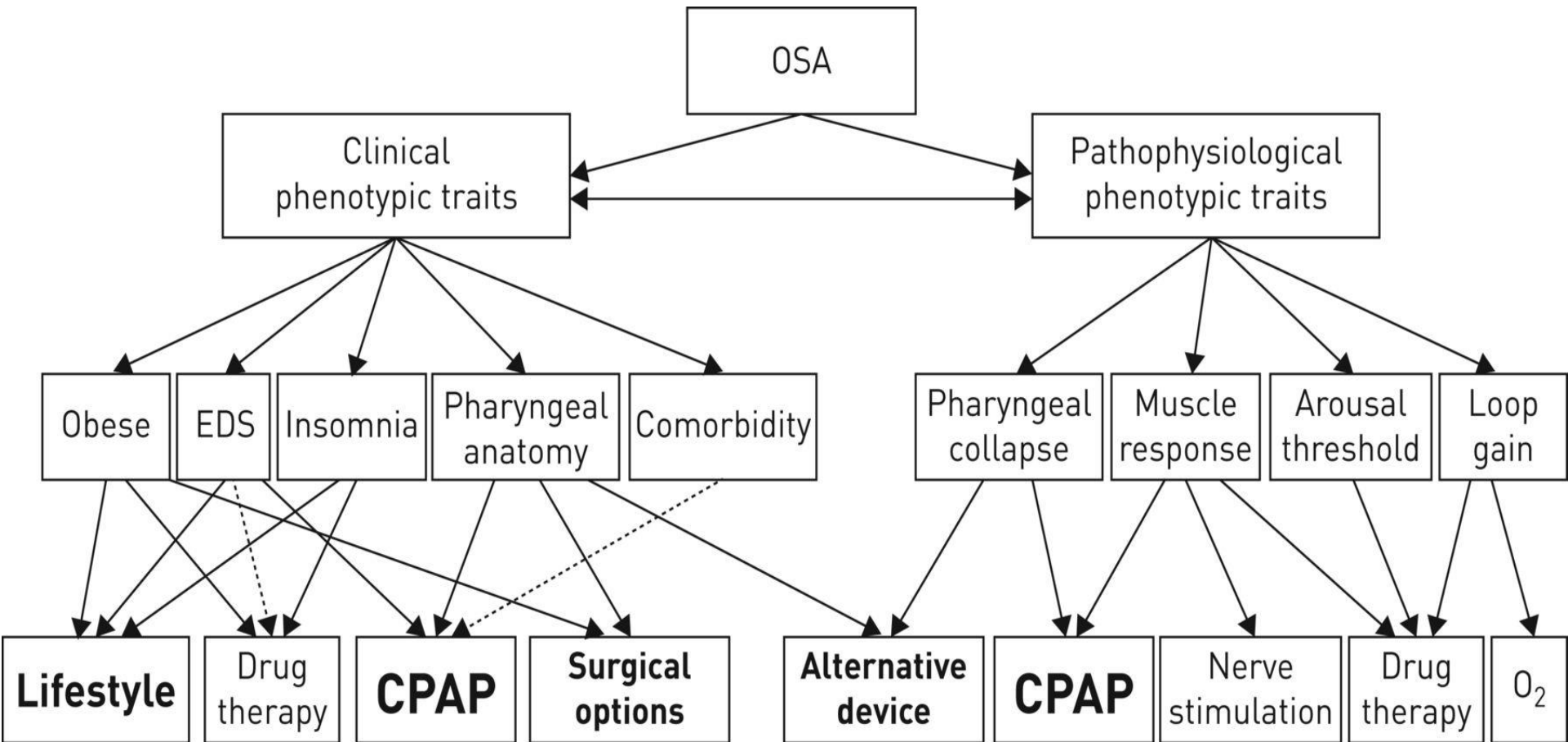
↑ LG υπεραντίδραση (ταχείες, ρηχές αναπνοές) και άπνοια ± αφύπνιση

↓ ↓ LG υποαερισμός

Tenill 2015



Role of clinical and pathophysiological traits in treatment selection for obstructive sleep apnoea (OSA).

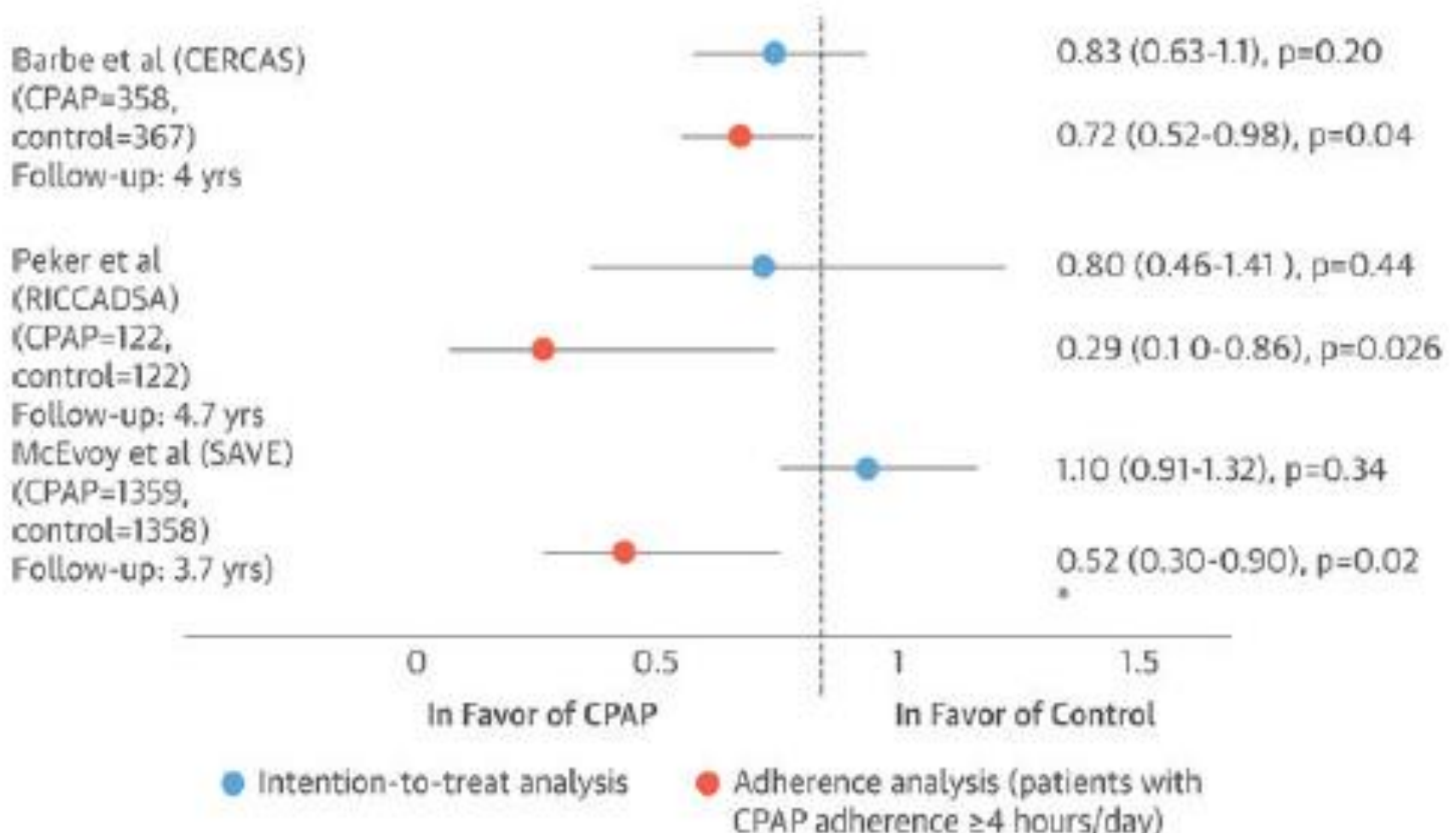


Winfried Randerath et al. Eur Respir J 2018;52:1702616

©2018 by European Respiratory Society



CPAP και καρδιαγγειακός κίνδυνος



J Am Coll Cardiol. 2017 February 21; 69(7): 841–858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069.



ORIGINAL ARTICLE

Received: 2012.04.27
 Accepted: 2012.09.25
 Published: 2012.12.01

Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea

Authors' Contribution:
A Study Design
B Data Collection
C Statistical Analysis
D Data Interpretation
E Manuscript Preparation
F Literature Search
G Funds Collection

Athanasios Panoutsopoulos^{1ABCDEF}, Anastasios Kallianos^{2ABCDEF},
 Konstantinos Kostopoulos^{2DEF}, Charalampos Seretis^{3G}, Eleni Koufogiorga^{2DEF},
 Athanasios Protogerou^{2DEF}, Georgia Trakada^{2G}, Charalampos Kostopoulos^{2DEF},
 Nikolaos Zakopoulos^{2DG}, Ioannis Nikolopoulos^{2DG}

¹ Department of Internal Medicine, General Hospital of Argos, Argos, Greece
² Department of Clinical Therapeutics, Alexandra Hospital, University of Athens Medical School, Athens, Greece
³ Department of Emergency Medicine, 401 General Military Hospital of Athens, Athens, Greece

Source of support: Departmental sources

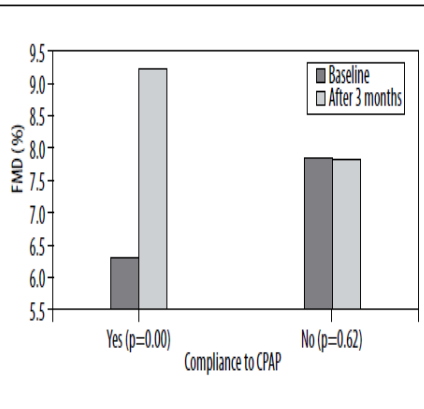


Figure 1. Bar charts represent mean value of FMD at baseline and 3 months after in OSA patients compliant and none compliant with CPAP.

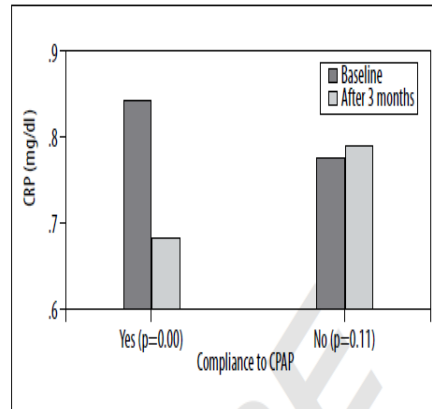
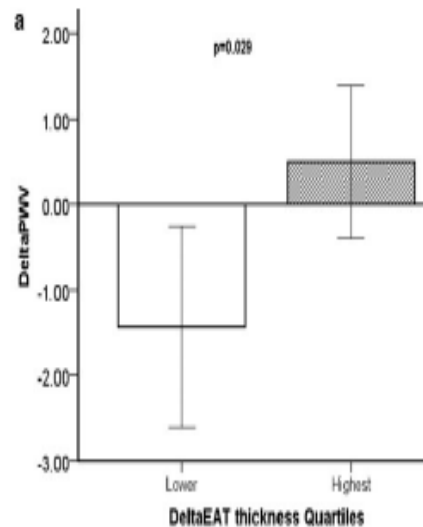


Figure 2. Bar charts represent mean value of CRP at baseline and 3 months after in OSA patients compliant and none compliant with CPAP.

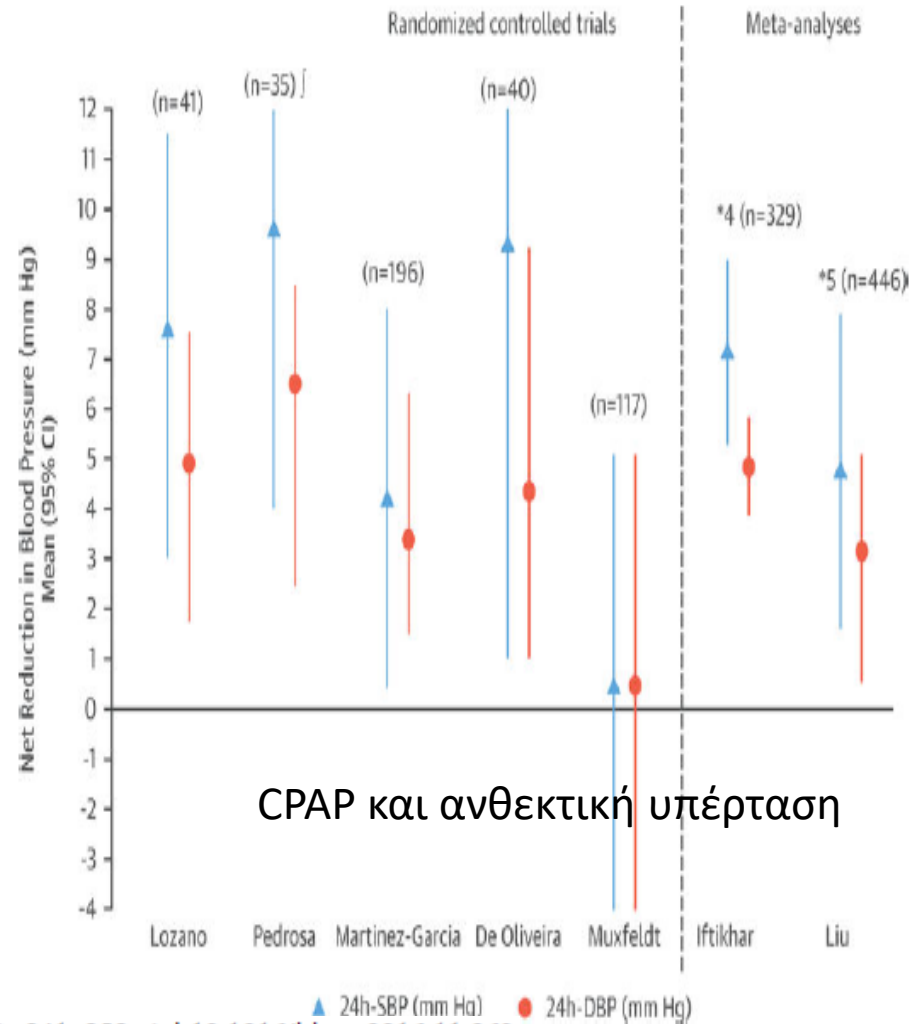
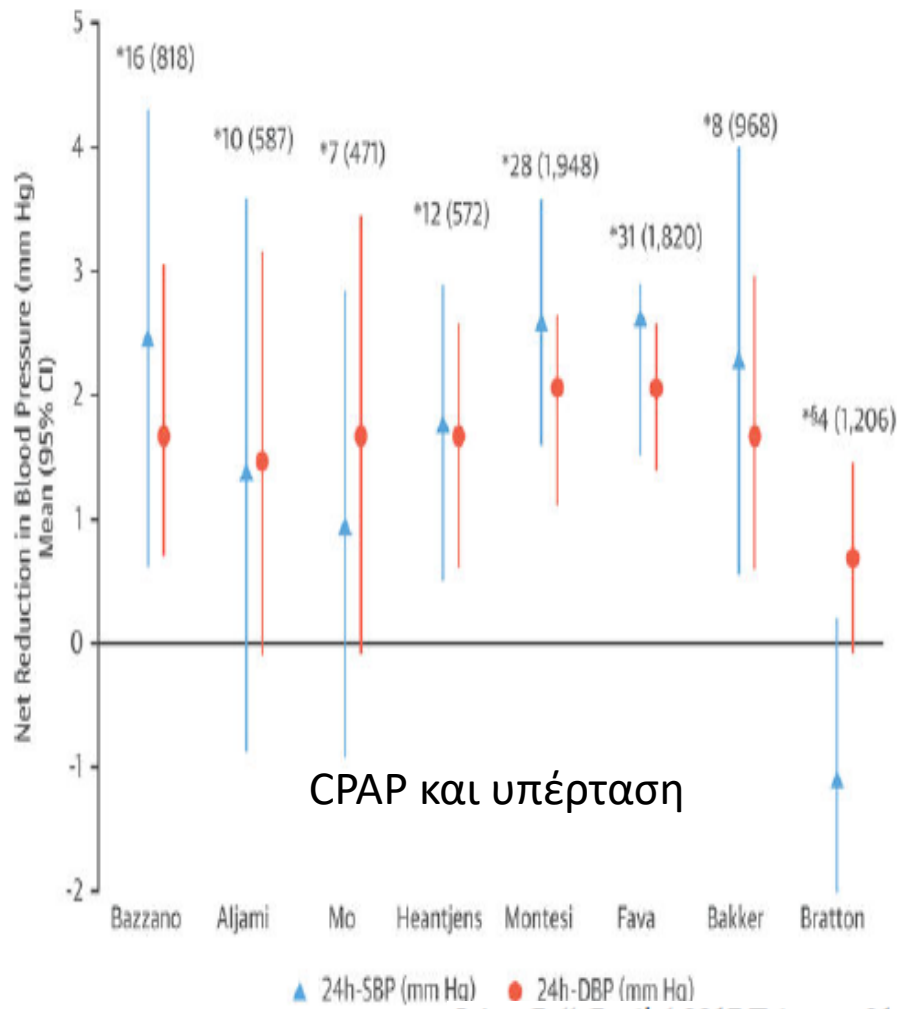
CPAP therapy induces favorable short-term changes in epicardial fat thickness and vascular and metabolic markers in apparently healthy subjects with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)

Konstantinos Kostopoulos¹ · Emmanouil Alhanatis¹ · Konstantinos Pampoukas¹ ·
 Georgios Georgiopoulos¹ · Andromahi Zourla¹ · Athanasios Panoutsopoulos¹ ·
 Anastasios Kallianos¹ · Lemonia Velentza¹ · Paul Zarogoulidis^{2,3} · Georgia Trakada¹



	PWV Standardized coefficient (p value)	FMD Standardized coefficient (p value)	SBP Standardized coefficient (p value)
Fixed-effect parameters			
Age	0.067 (0.734)	-0.135 (0.640)	0.121 (0.543)
Gender	0.273 (0.566)	-0.99 (0.145)	0.512 (0.296)
SBP	0.013 (0.908)	-0.118 (0.093)	NA
Epicardial fat	0.302 (0.026)	-0.232 (0.057)	-0.01 (0.955)
BMI	0.613 (0.019)	-0.074 (0.770)	0.578 (0.025)





J Am Coll Cardiol. 2017 February 21; 69(7): 841–858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069.



Θεραπεία ΚΑ ↔ Θεραπεία ΑΑΥ

- **Θεραπεία ΚΑ:** αυξημένος όγκος παλμού μειώνει την κατακράτηση υγρών, τη μετατόπισή τους, το οίδημα και την αυξημένη συγλεισιμότητα του ανώτερου αεραγωγού, περιορίζοντας έτσι ενδεχομένως την ΑΑΥ
- **Θεραπεία ΑΑΥ :** ΜΕΜΑ αυξάνει την καρδιακή λειτουργία



- CPAP σε ΑΑΥ επί ΚΑ με αρτηριακή υπέρταση, μειώνει την πίεση, με χρήση >6ώρες/νύχτα και ΔΑΥ <5
(126+/-6 mm Hg to 116+/-5 mm Hg, p=0.02, Kaneko Y, et al, 2004)

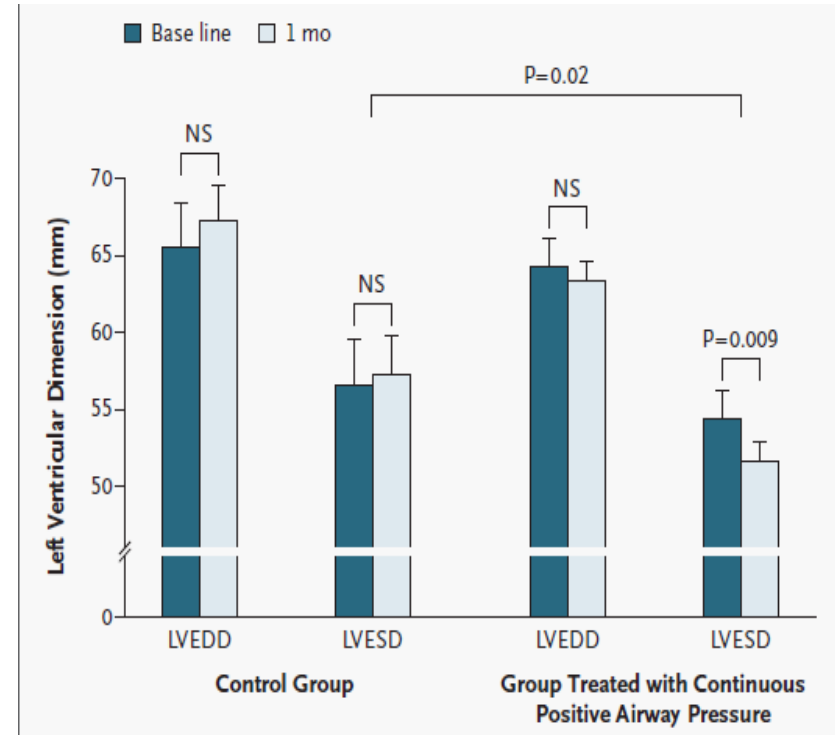
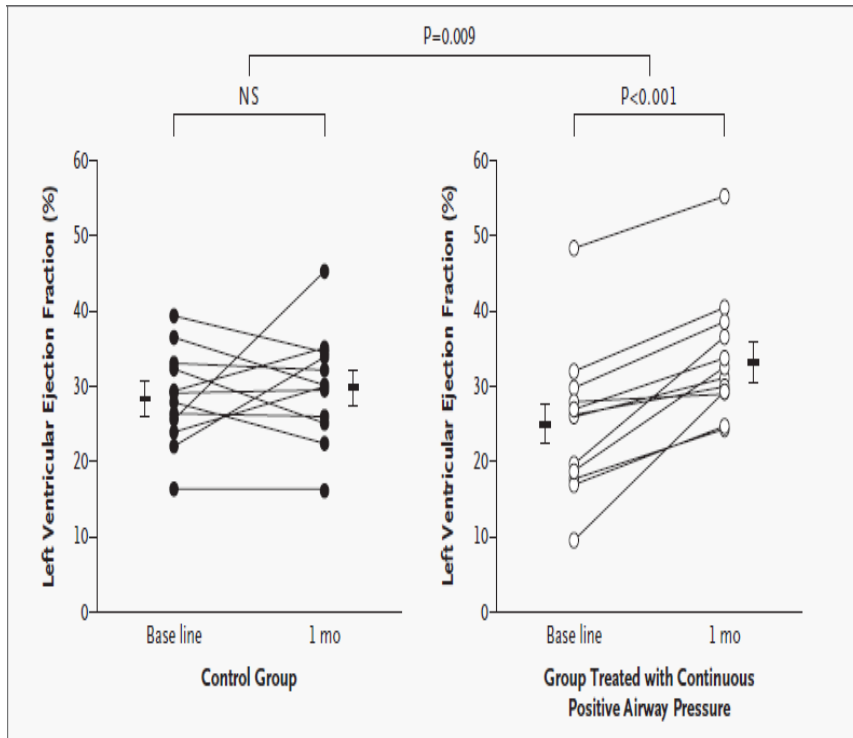
Table 3. Heart Rate and Blood Pressure.*

Variable	Control Group			Group Receiving Continuous Positive Airway Pressure		
	Base Line	1 Mo	P Value	Base Line	1 Mo	P Value
Heart rate (beats/min)	67±4	67±4	NS	68±3	64±3	0.007†
Systolic blood pressure (mm Hg)	128±7	134±8	NS	126±6	116±5	0.02‡
Diastolic blood pressure (mm Hg)	60±4	58±3	NS	62±4	59±2	NS

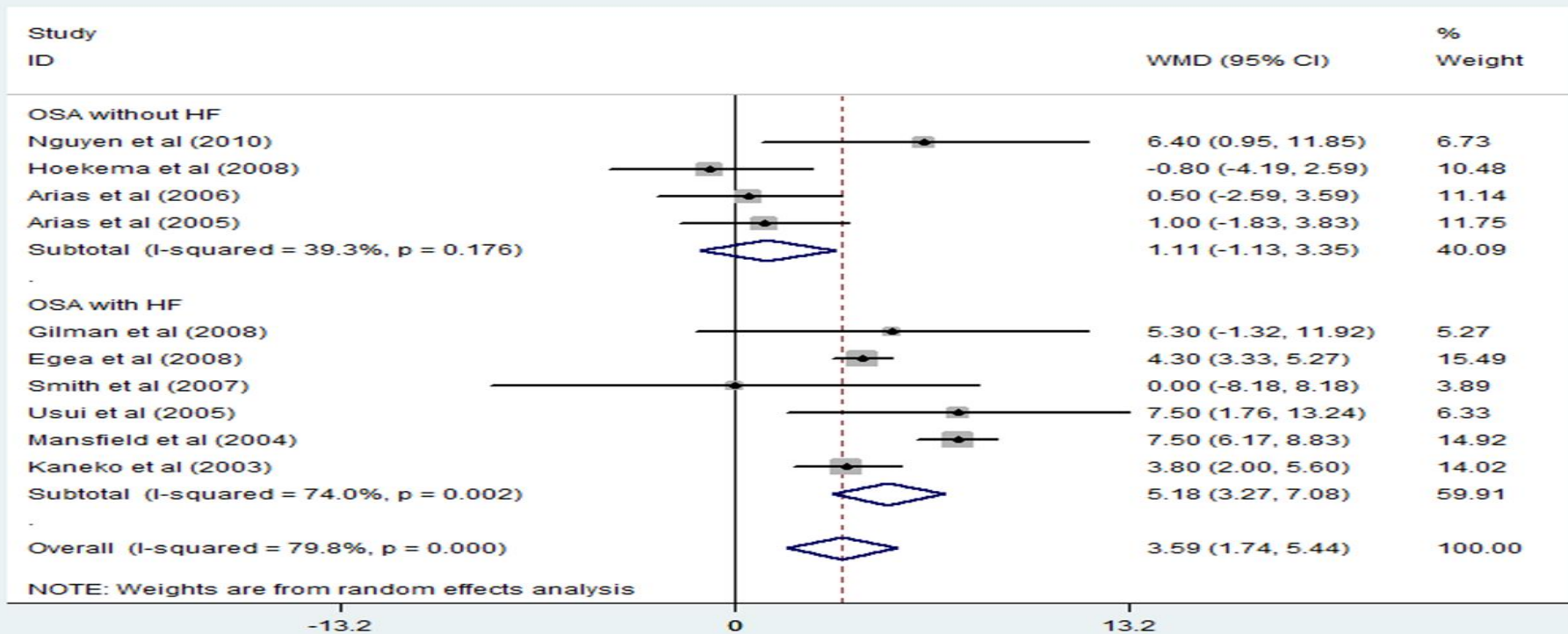


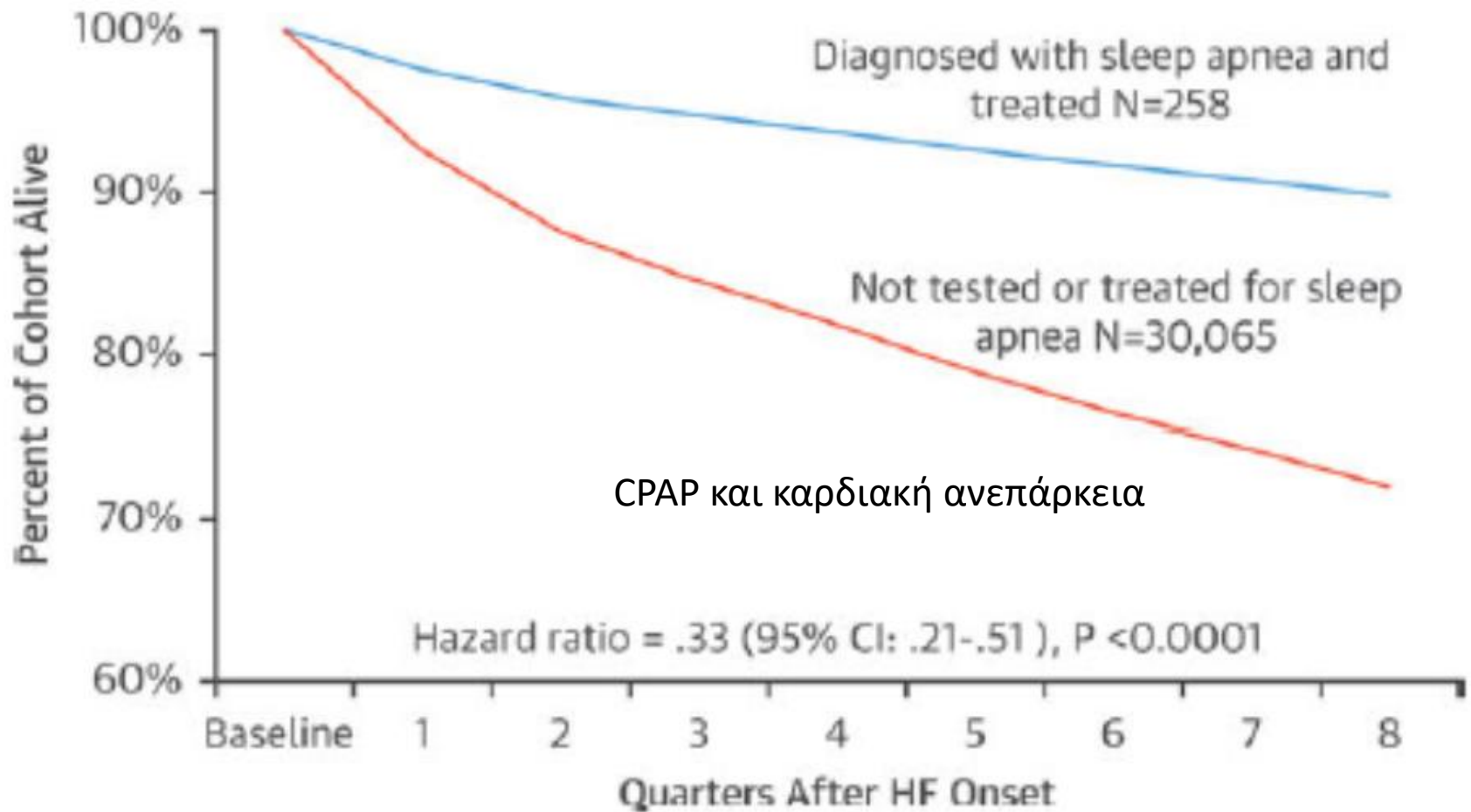
- CPAP σε ΑΑΥ επί ΚΑ για 1 μήνα, αυξάνει το ΚΕ και μειώνει τις διαστάσεις της ΑΚ

(9% absolute increase and 35% relative increase in left ventricular ejection, Kaneko Y, et al, 2004)



- CPAP σε ΑΑΥ επί ΚΑ για 1-3 μήνες, αυξάνει το ΚΕ της ΑΚ
(5.18% improvement in the LVEF, Hao Sun, et al, 2013)





J Am Coll Cardiol. 2017 February 21; 69(7): 841–858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069.

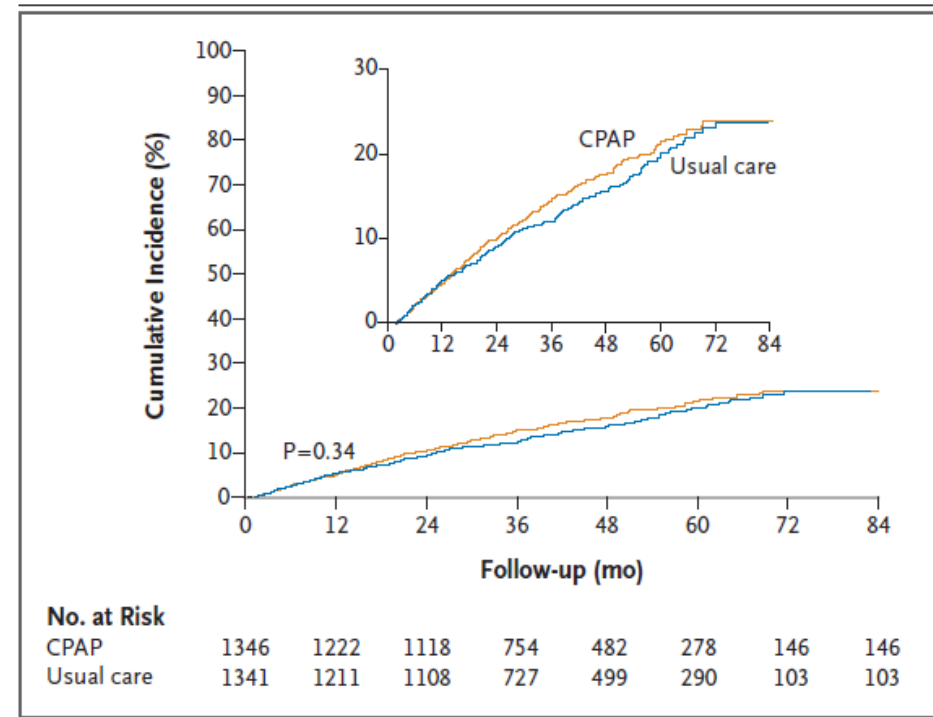
- CPAP σε ΑΑΥ επί ΚΑ, βελτιώνει υπνηλία, άγχος, κατάθλιψη, φυσική δραστηριότητα και ποιότητα ζωής (Save, 2016)

Outcome	CPAP Group (N=1346)					Usual-Care Group (N=1341)					Adjusted Difference in Change from Baseline (95% CI) [†]	P Value
	Baseline		End of Study		Change from Baseline	Baseline		End of Study		Change from Baseline		
	no. of patients with data	value	no. of patients with data	value		no. of patients with data	value	no. of patients with data	value			
Blood pressure — mm Hg												
Systolic	1341	132±16	1166	132±16	0.7±17‡	1333	131±16	1158	132±16	1.5±17	-0.4 (-1.5 to 0.8)	0.55
Diastolic	1341	80±11	1166	79±16	-0.9±11	1333	79±11	1158	79±10	-0.1±11	-0.7 (-1.4 to 0.0)	0.05
Epworth Sleepiness Scale score	1346	7.3±3.6	1221	4.2±3.5	-3.1±4.1	1341	7.5±3.6	1188	6.8±4.4	-0.7±4.3	-2.5 (-2.8 to -2.2)	<0.001
Hospital Anxiety and Depression Scale												
Anxiety score	1341	4.6±3.7	1220	3.8±3.6	-0.8±3.6	1336	4.6±3.6	1190	4.2±3.6	-0.4±3.5	-0.4 (-0.6 to -0.2)	0.002
Depression score	1341	5.1±3.9	1220	4.3±3.6	-0.8±4.0	1336	5.2±3.9	1190	5.1±3.8	-0.1±3.8	-0.8 (-1.0 to -0.5)	<0.001
SF-36§												
Physical-component summary score	1335	45.4±7.7	1218	46.9±8.0	1.3±7.5	1332	45.1±7.8	1189	45.9±8.1	0.6±7.6	0.9 (0.3 to 1.4)	0.002
Mental-component summary score	1332	52.6±8.6	1218	53.6±8.0	1.0±8.9	1332	52.3±8.7	1189	52.4±8.8	0.0±8.9	1.2 (0.6 to 1.8)	<0.001
EQ-5D utility score¶	—	—	1252	0.8±0.3	—	—	—	1229	0.8±0.3	—	0.02 (0.00 to 0.05)	0.03



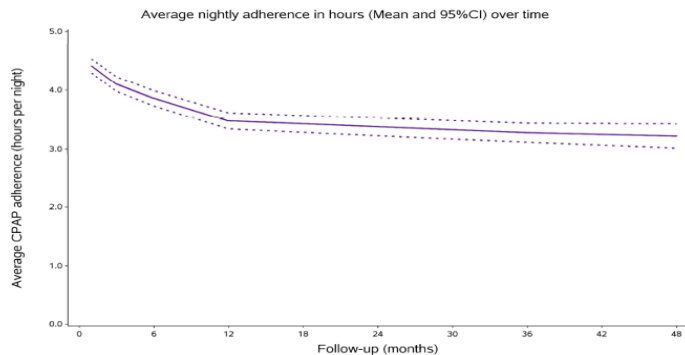
- CPAP σε ΑΑΥ επί ΚΑ, δεν τροποποιεί το προσδόκιμο επιβίωσης (Save, 2016)

End Point	CPAP Group (N=1346)	Usual-Care Group (N=1341)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. (%)</i>			
Primary composite end point*	229 (17.0)	207 (15.4)	1.10 (0.91–1.32)	0.34
Secondary end points				
Components of primary end point				
Death from cardiovascular causes	25 (1.9)	20 (1.5)	1.22 (0.68–2.20)	0.50
Myocardial infarction	42 (3.1)	39 (2.9)	1.06 (0.68–1.64)	0.80
Stroke	67 (5.0)	68 (5.1)	0.97 (0.69–1.35)	0.84
Hospitalization for heart failure	17 (1.3)	17 (1.3)	0.98 (0.50–1.92)	0.96
Hospitalization for unstable angina	99 (7.4)	90 (6.7)	1.09 (0.82–1.45)	0.56
Hospitalization for transient ischemic attack	16 (1.2)	9 (0.7)	1.75 (0.77–3.95)	0.18
Other vascular end points				
Composite of ischemic cardiovascular events†	207 (15.4)	191 (14.2)	1.07 (0.88–1.31)	0.49
Composite of major cardiovascular events‡	117 (8.7)	120 (8.9)	0.96 (0.74–1.23)	0.72
Composite of cerebral events§	80 (5.9)	74 (5.5)	1.06 (0.77–1.45)	0.72
Composite of cardiac events¶	167 (12.4)	157 (11.7)	1.06 (0.85–1.31)	0.62
Revascularization procedures	99 (7.4)	74 (5.5)	1.33 (0.98–1.79)	0.07
Death from any cause	40 (3.0)	43 (3.2)	0.91 (0.59–1.40)	0.67
New-onset atrial fibrillation	22 (1.6)	15 (1.1)	1.46 (0.76–2.81)	0.26
Newly diagnosed diabetes	66 (4.9)	76 (5.7)	0.85 (0.61–1.19)	0.35



- μέση συμμόρφωση 3.3 ώρες/νύχτα

- μόνο 42% καλή συμμόρφωση (> 4 ώρες/νύχτα)



- ηREM έναντι REM
- κυρίως μη συμπτωματικοί ασθενείς με άπνοια
- κυρίως ασθενείς με εγκατεστημένη από ετών καρδιακή ανεπάρκεια
- ποιότητα μελετών ύπνου

Save, 2016 – μήπως ο βασιλιάς είναι γυμνός;



Θεραπεία ΚΑ ↔ Θεραπεία ACS/ΚΑΥ

- **άμεση θεραπεία:** ομαλοποίηση αερισμού
- **έμμεση θεραπεία:** ομαλοποίηση καρδιακής λειτουργίας

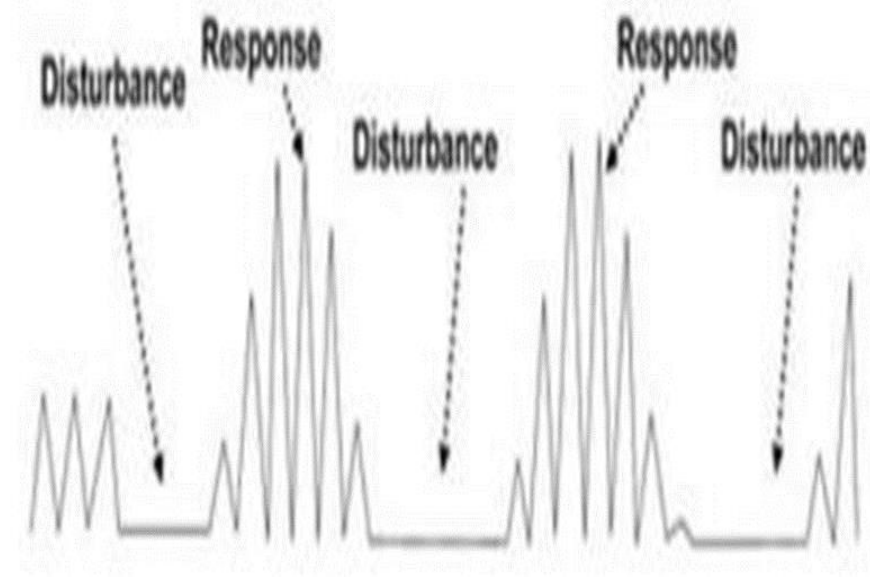
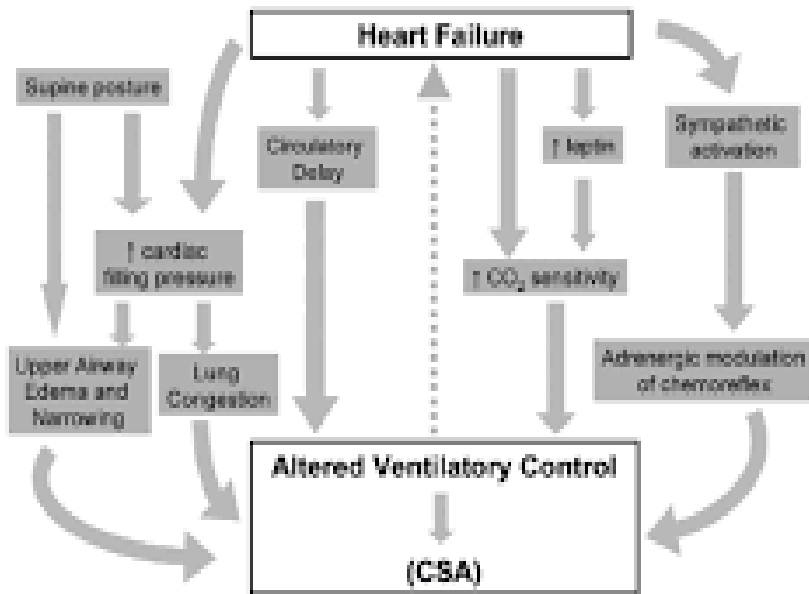


Table 3—Summary of quality and findings for CPAP

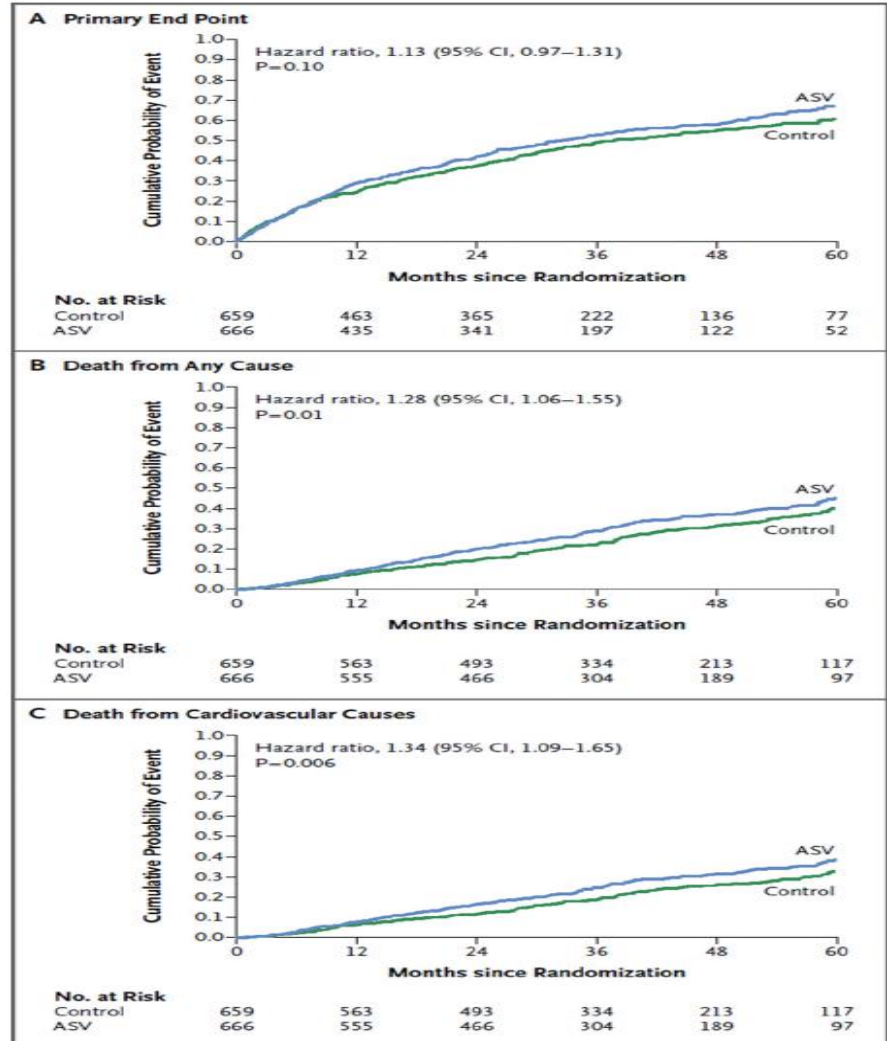
Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Importance
							CPAP	Control	Absolute (95% CI)	Quality	
Transplant-free survival (follow-up mean 2 years; event rates)											
3 ^{29,30,33*}	randomized trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	Serious	Not titrated	71	125	9-33% event rate for suppressed CPAP vs. 24-56% event rate for controls	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
LVEF (follow-up 1-3 months; measured with: %; range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)											
6 ^{30,32-34,38,39} 1 ⁴³	randomized trials; non-randomized trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	Serious	Not titrated	191	186	MD 6.4 higher (2.4 to 10.5 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
AHI (follow-up 1-3 months; measured with: No./hr; Better indicated by lower values)											
4 ^{30,32,38,39} 1 ⁴³	randomized trials; non-randomized trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	Not titrated	139	143	MD 21 lower (25 to 17 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
AHI (follow-up 1-84 days; measured with: No./hr; Better indicated by lower values)											
8 ^{30-32,37-39,42,43}	Before-after trial data	very serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	Not titrated	19	0	MD 30 lower (23 to 37 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

*2 analyses were performed on the same study data (Bradley and Arzt).



- αυξημένη θνητότητα σε θεραπεία με ASV, όταν $KE < 45\%$
- συμμόρφωση 3.4 ώρες/νύχτα
- 29% εγκατέλειψαν

μήπως τελικά η ΚΑΥ σε ΚΑ αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό;





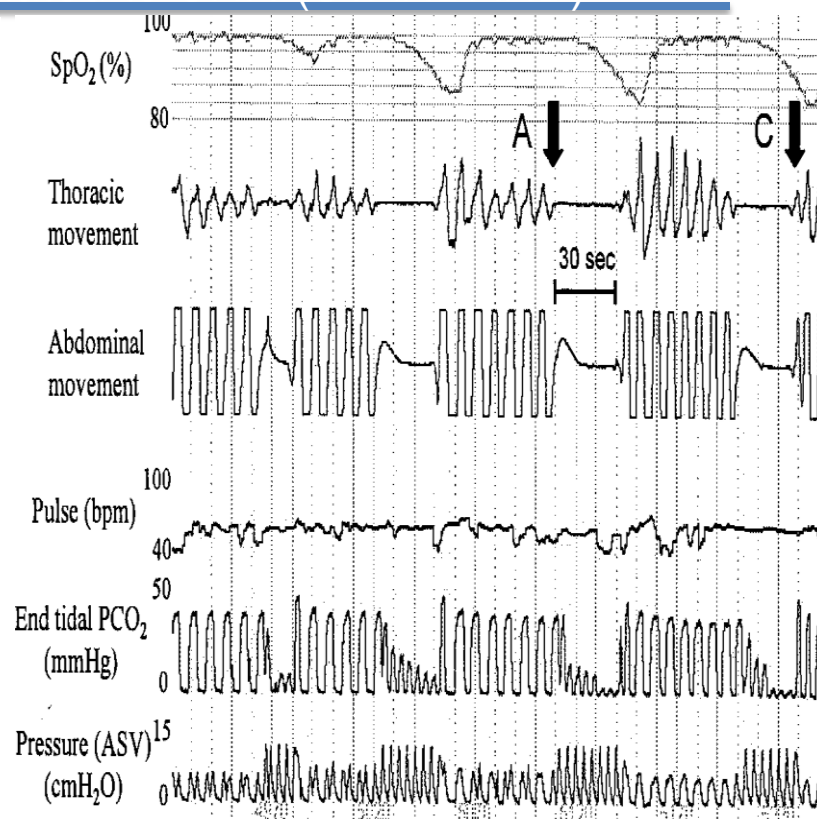
American Academy of Sleep Medicine

- CPAP therapy targeted to normalize the apnea-hypopnea index (AHI) is indicated for the initial treatment of CSAS related to CHF. (STANDARD)
- Nocturnal oxygen therapy is indicated for the treatment of CSAS related to CHF. (STANDARD)
- BPAP therapy in a spontaneous timed (ST) mode targeted to normalize the apnea-hypopnea index (AHI) may be considered for the treatment of CSAS related to CHF only if there is no response to adequate trials of CPAP, ASV, and oxygen therapies. (OPTION)
- The following therapies have limited supporting evidence but may be considered for the treatment of CSAS related to CHF after optimization of standard medical therapy, if PAP therapy is not tolerated, and if accompanied by close clinical follow-up: acetazolamide and theophylline. (OPTION)



Recommendation 1: Adaptive servo-ventilation (ASV) targeted to normalize the apnea-hypopnea index (AHI) should not be used for the treatment of CSAS related to CHF in adults with an ejection fraction $\leq 45\%$ and moderate or severe CSA predominant, sleep-disordered breathing. (STANDARD AGAINST)

Recommendation 2: Adaptive servo-ventilation (ASV) targeted to normalize the apnea-hypopnea index (AHI) can be used for the treatment of CSAS related to CHF in adults with an ejection fraction $> 45\%$ or mild CHF-related CSAS. (OPTION)



Heart failure progression (Years)



OSA and diastolicHF
OSA and systolicHF
CSR-CSA and systolicHF

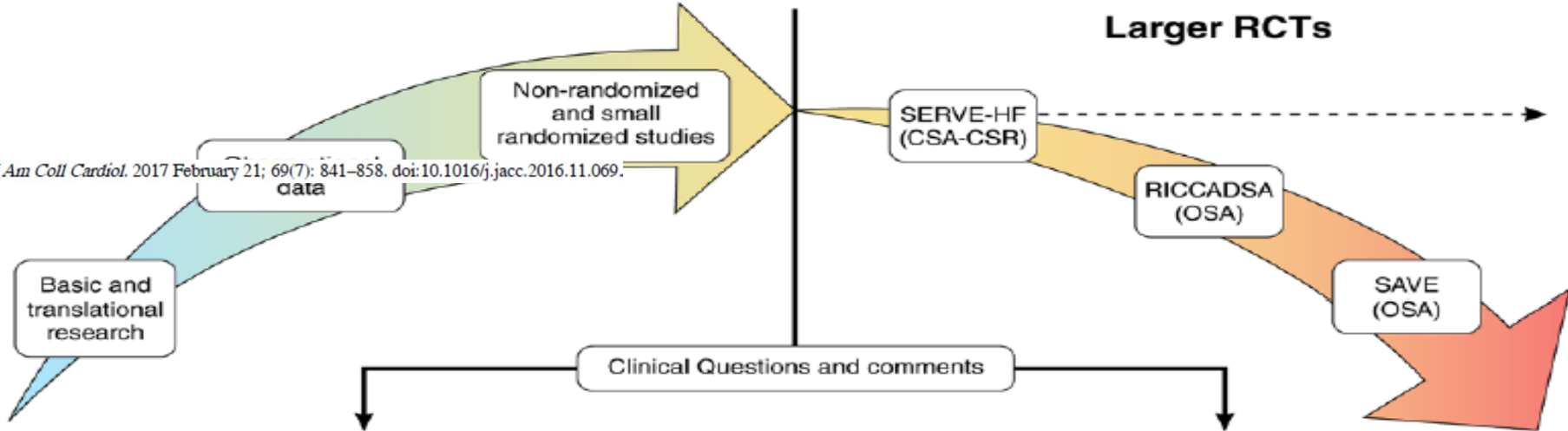
• Males (%)	60	60	95
• Heart failure (DvS)	+	++	+++
• Obesity	+++	++	+
• UAW (snore)	+++	++	(+)
• Loop gain	(+)	++	+++
• Vent control	+	++	+++
• PaCO ₂	High	N	Low
• Hypoxaemia	+++	++	+
• Work of breathing	+++	++	++
• Efficiency of breathing (+)	(+)	++	+++

αρχικά
θεραπεύουμε επιθετικά κυρίως την ΑΑΥ,
στη συνέχεια
θεραπεύουμε την ΑΑΥ και την ΚΑ
και στο τέλος
θεραπεύουμε επιθετικά κυρίως την ΚΑ



Larger RCTs

J Am Coll Cardiol. 2017 February 21; 69(7): 841–858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069.



OSA

CSA-CSR

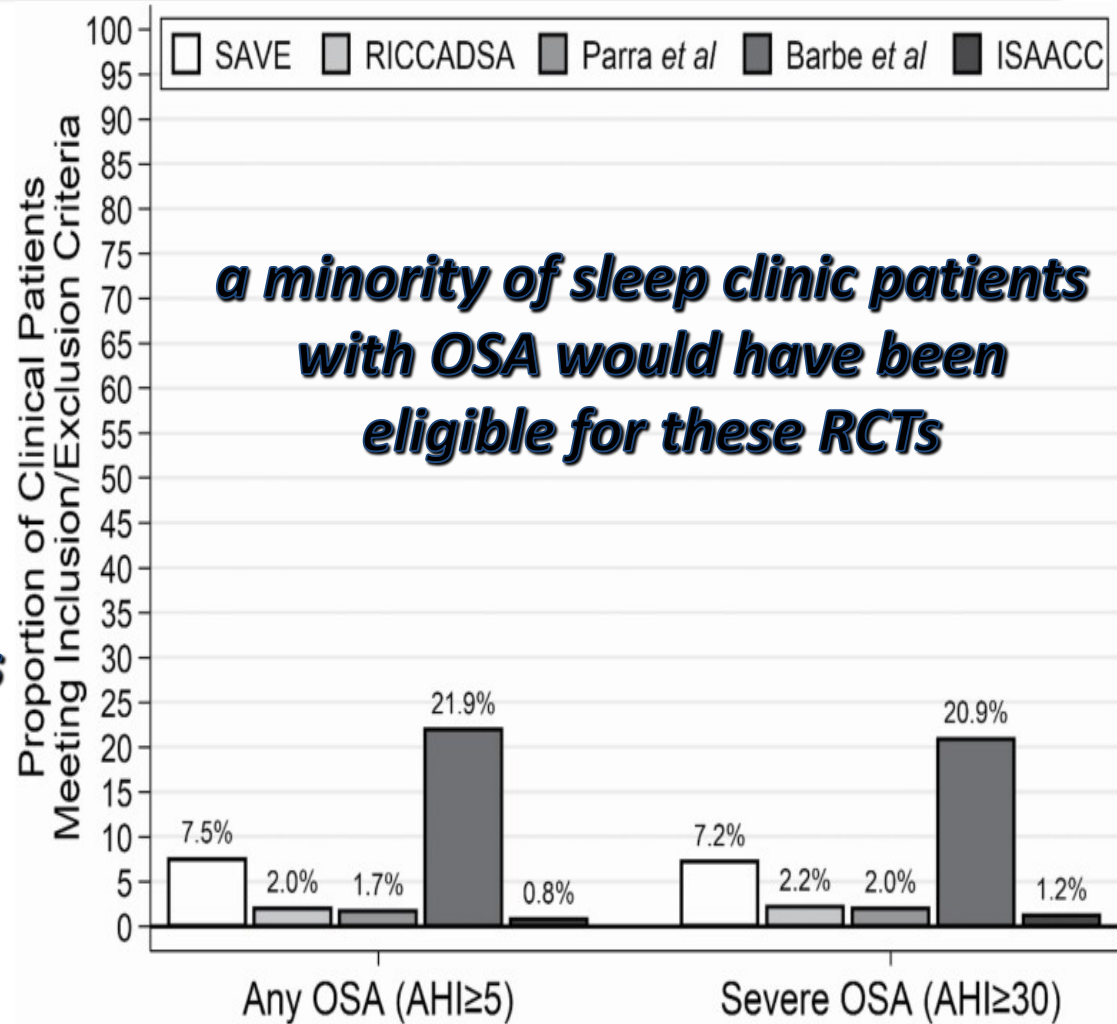
- Role of OSA treatment on primary CV prevention.**
 - Observational studies that OSA treatment prevent CV events in men, women and the elderly;
 - Definitive evidence on primary prevention still needed.
- Role of OSA treatment on secondary CV prevention.**
 - Advanced disease and comorbidities may mitigate the impact of CPAP as a secondary cardiovascular intervention;
 - Current studies not well powered to detect clinically significant improvements in important population subsets;
 - Additional evidence in secondary prevention from other CV diseases still needed.
- Role of CPAP adherence on trial results/clinical impact**
 - Per protocol analyses in good users suggest some CV benefits. Future interventions need to consider not only duration of CPAP but when in the night CPAP is used
 - However, current studies define CPAP by average hours used, not pattern of use. CPAP use often decreases in the 2nd part of the night. Respiratory events during REM sleep (commonly in the 2nd part of the night) may have greater CV impact.

- Role of CSR as a compensatory mechanism in heart failure**
 - Despite promoting hypoxia and sleep fragmentation, CSA-CSR may have beneficial effects of hyperventilation-related increases in end-expiratory lung volume, intrinsic positive airway pressure, improved stroke volume, mitigation of hypercapnic acidosis, among others.
- Role of specific machine algorithms on study results/effectiveness**
 - Relatively high default pressures were used, possibly inducing hyperventilation and lower cardiac output;
 - Additional studies using different machines/ algorithms are necessary.
- Role of low ASV adherence and drop out on study results**
 - HF patients are usually not sleepy;
 - In SERVE-HF, 76% used full face mask, which is less well tolerated than nasal ones; 29% of patients randomized to ASV dropped out and 16% from control swapped to ASV, impairing 'intention to treat' analysis



clinical trials do not represent real life

- the characteristics of study populations in RCTs differ considerably from the characteristics of consecutive sleep clinic patients with OSA
- ***the findings of these RCTs and meta-analyses of these studies are not generalizable to sleep clinic populations***



Scenario	What Can We Tell Our Patients?	Challenges and Future Research Agenda
OSA:		
Primary prevention	<p>CPAP lowers blood pressure and may improve insulin sensitivity.</p> <p>Good adherence to CPAP likely prevents incident hypertension and may reduce the occurrence of adverse cardiovascular events in patients with moderate to severe OSA.</p> <p>Patients should not expect weight loss with OSA treatment.</p>	<p>While sleep apnea is highly prevalent among patients seen in cardiology practices, only a small portion of patients are diagnosed, and symptomatic patients may present with atypical symptoms. Tools are needed to improve screening.</p> <p>Hard end points such as mortality require large sample sizes and long periods of follow-up. Large pragmatic trials evaluating the end points of hypertension, stroke, myocardial infarction, arrhythmias (eg, atrial fibrillation), and preserved and reduced ejection fraction heart failure are needed. This will require international collaboration.</p>
Secondary prevention	<p>CPAP treatment improves blood pressure, including measurements made in the office and overnight blood pressure.</p> <p>In patients with previous coronary or cerebrovascular disease, CPAP treatment does not improve survival, but adherent patients may have a lower risk of stroke. Overall quality of life, mood, and work productivity are improved with CPAP therapy.</p> <p>In heart failure, CPAP therapy does not lead to longer survival.</p> <p>Small nonrandomized studies suggest that OSA treatment can prevent atrial fibrillation recurrence.</p>	<p>Improved strategies to improve CPAP adherence are needed, and existing strategies should be incorporated into studies.</p> <p>Development of biomarkers to identify individuals likely to respond to treatment or to be at increased risk for cardiovascular disease may improve trial power.</p> <p>It is difficult to estimate the duration of sleep apnea before the initiation of therapy. Duration of untreated disease may modify response to treatment. Tools for estimating duration of sleep apnea are needed.</p> <p>For ethical reasons, some trials excluded sleepy patients, limiting our ability to assess the impact of OSA treatment on cardiovascular events in these patients.</p> <p>Women are underrepresented in clinical trials of sleep apnea despite an increase in prevalence of sleep apnea after menopause and high rates of heart failure and stroke in older women.</p> <p>Patients with severe hypoxemia are excluded from many trials, limiting inferences for patients who may be at the highest risk for cardiovascular complications.</p> <p>Mild OSA is frequently excluded in randomized trials of cardiovascular end points. Most observational data suggest stronger associations between cardiovascular end points and moderate to severe OSA compared with mild OSA. However, OSA severity can be underappreciated in some patients using routine sleep studies, especially home-based sleep apnea testing.</p>

J Am Coll Cardiol. 2017 February 21; 69(7): 841–858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069.



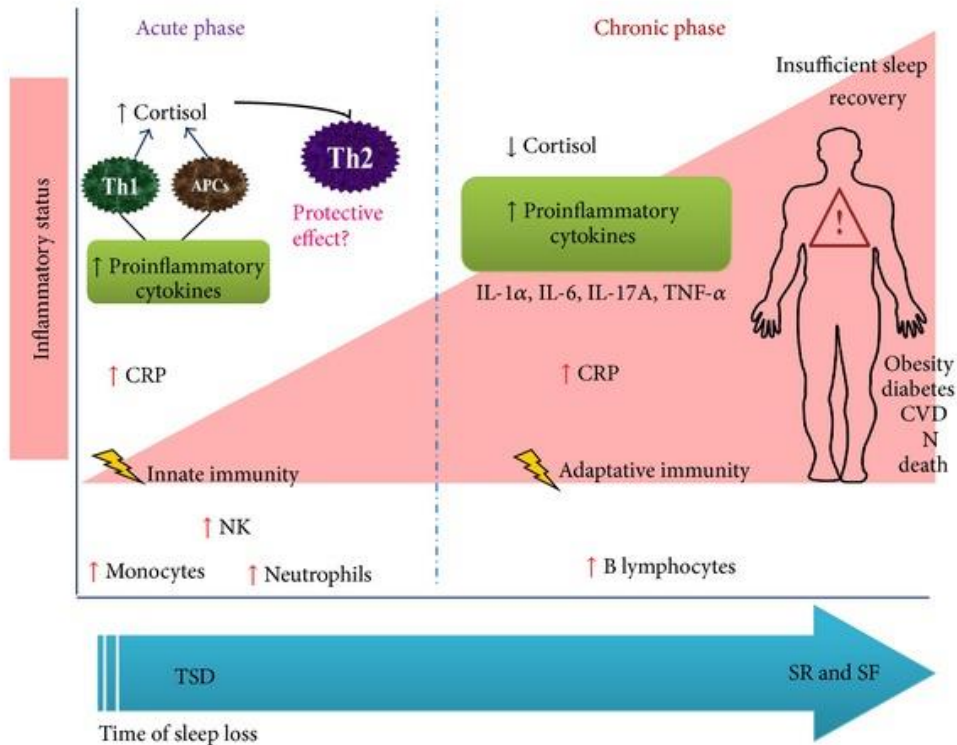
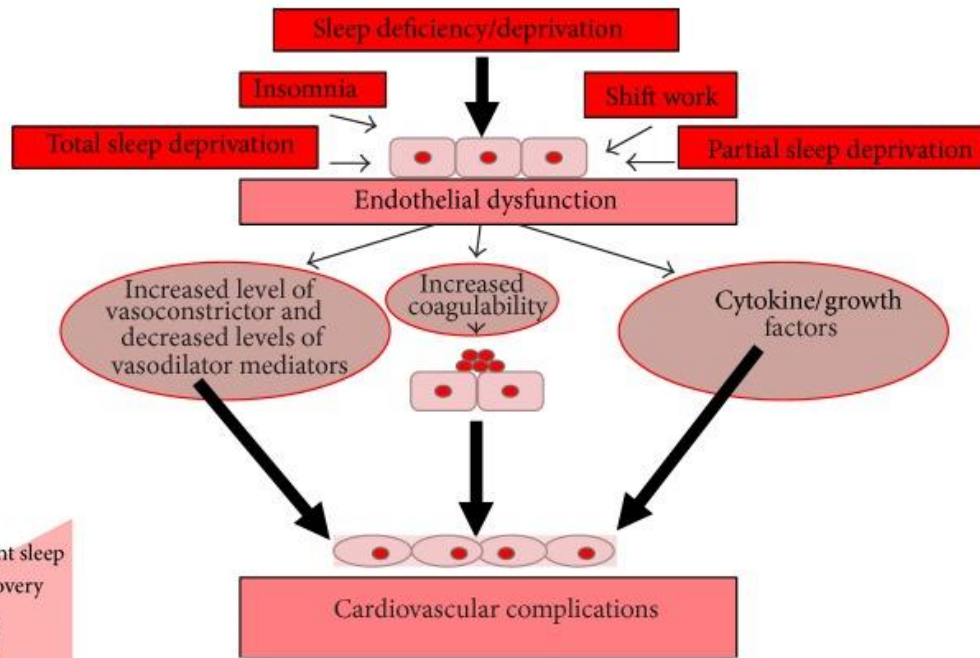
A health-economic analysis of diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure in relation to cardiovascular disease. The Greek experience.

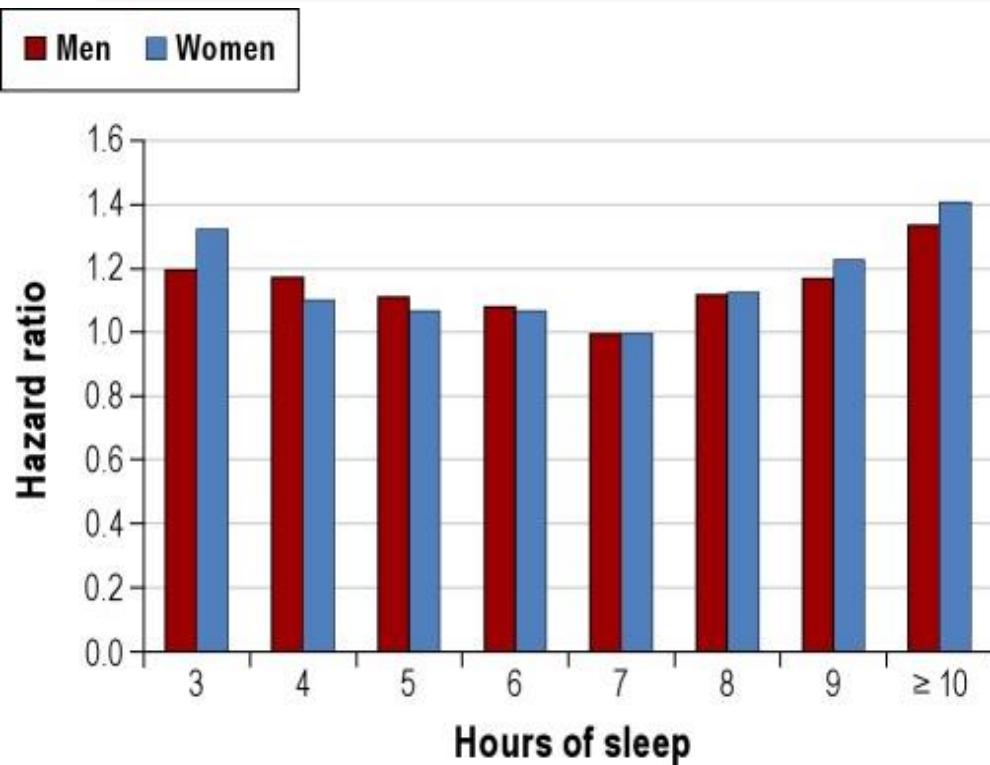
Georgia Trakada • Nicholas-Tiberio Economou • Evangelia Nena • Athanasia Trakada • Pavlos Zarogoulidis • Paschalis Steiropoulos

Received: 10 March 2014 / Revised: 27 July 2014 / Accepted: 10 August 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

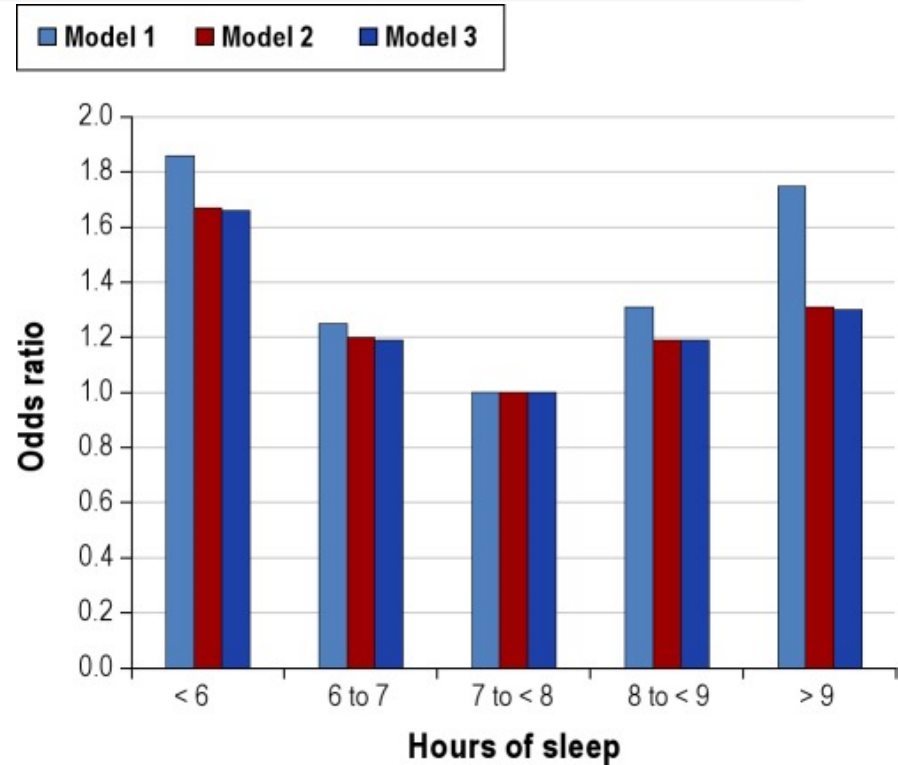
Males	Life years (without discount rate)	Life years (with discount rate)	Cost (with discount rate)
Group A (under CPAP therapy)	37.095	21.07	17,105
Group B (no therapy)	36.763	20.94	21,783
Difference	0.332	0.13	-4,678.03







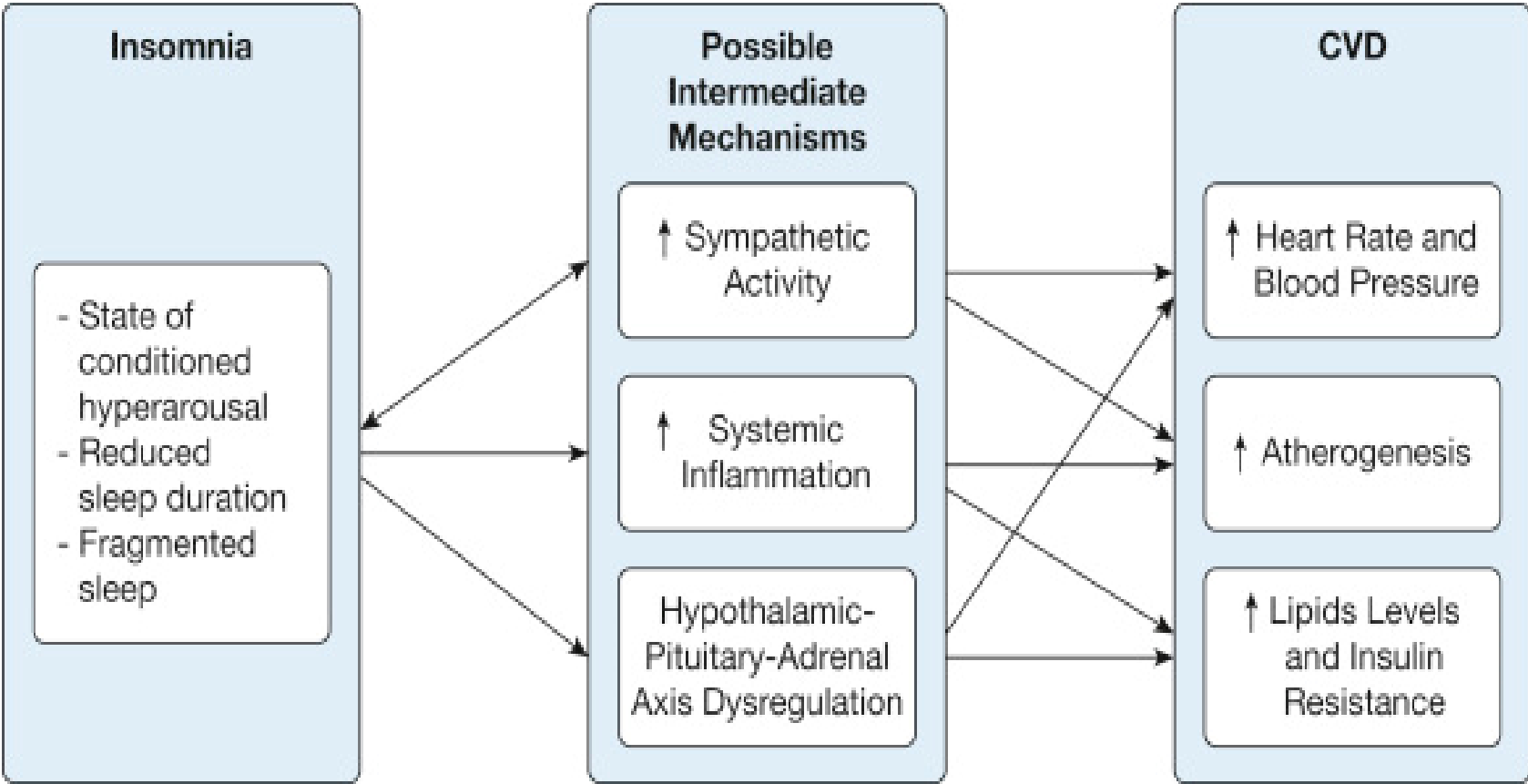
mortality hazard ratios for various reported sleep durations for 636,095 men and 480,841 women

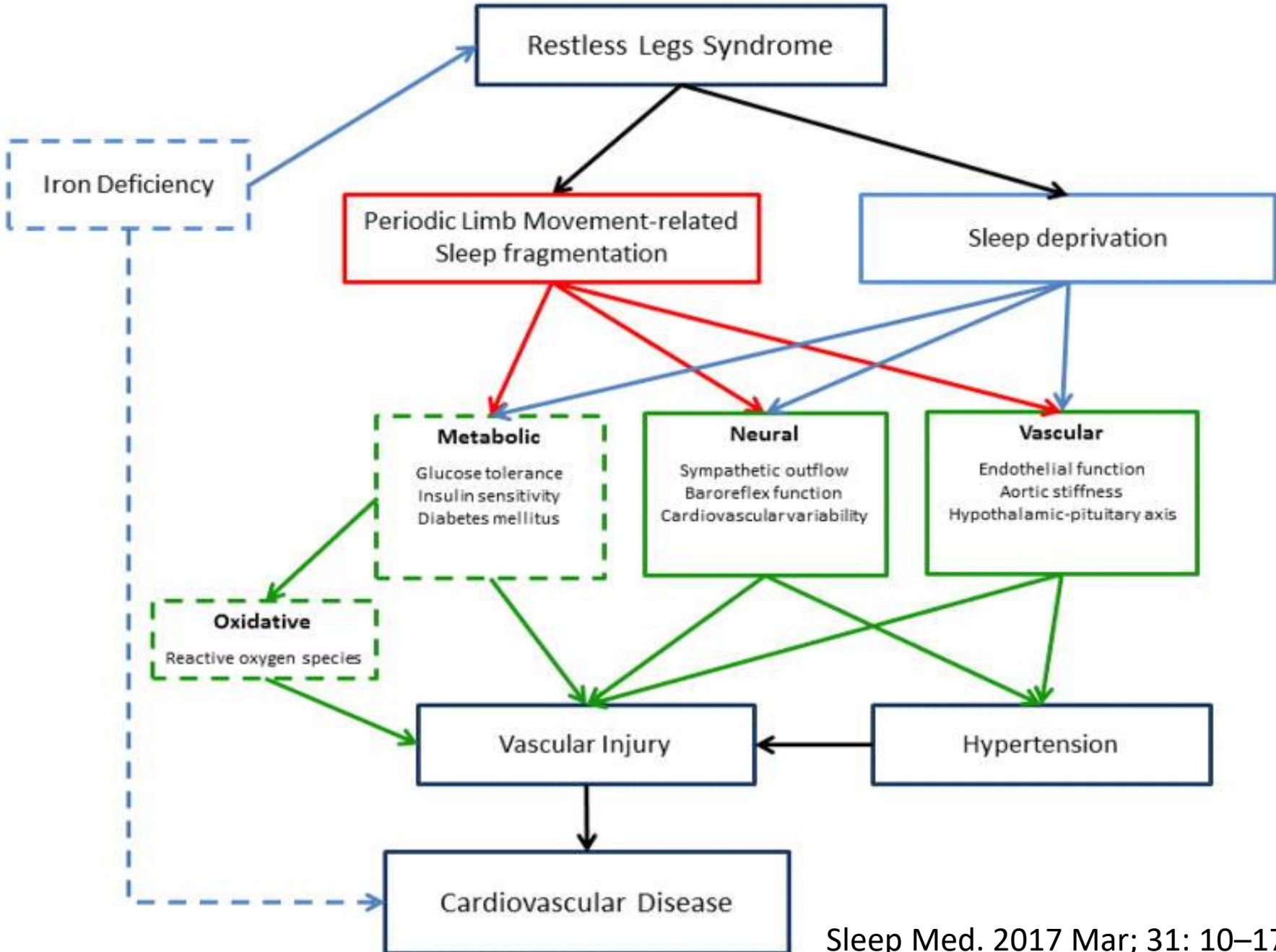


relationship between sleep duration and prevalence of hypertension from the Sleep Heart Health Study



existing data suggest that insomnia, especially when accompanied by short sleep duration, is associated with increased risk for HTN, CHD and recurrent acute coronary syndrome, and HF: dysregulation of the hypothalamic-pituitary axis, increased sympathetic nervous system activity, and increased inflammation CHEST 2017; 152(2):435-444

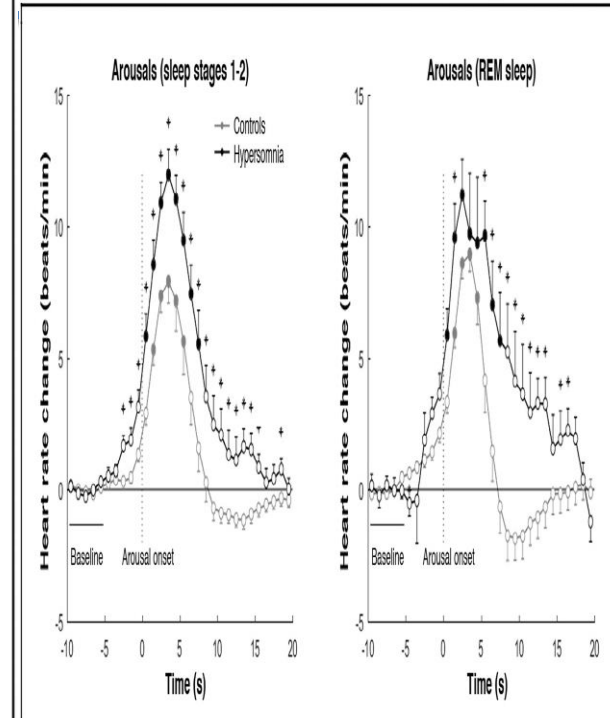
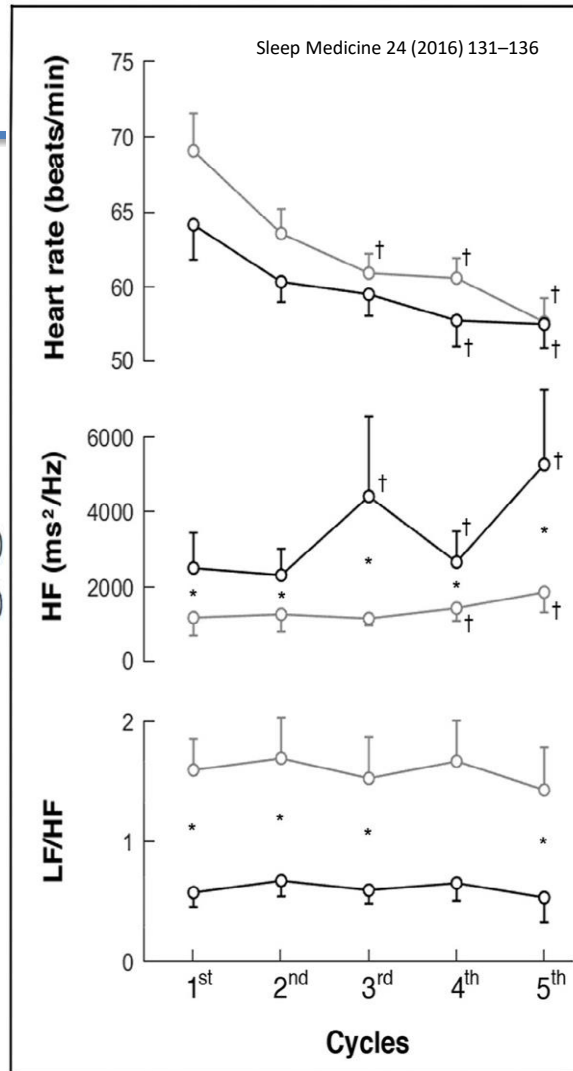
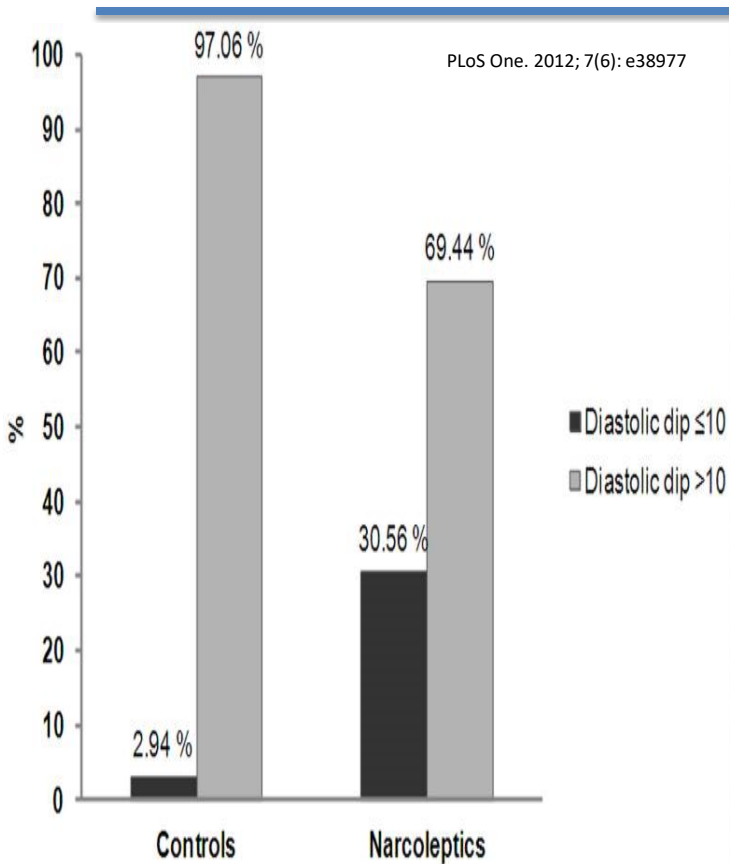




Sleep Med. 2017 Mar; 31: 10–17



Non-dipping blood pressure profile in narcolepsy with cataplexy.



Diurnal and nocturnal cardiovascular variability and heart rate arousal response in idiopathic hypersomnia.



