

# Terapie poruch dýchání ve spánku u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním

 **FAKULTNÍ  
NEMOCNICE  
BRNO**



 **FNUSA**  
**ICRC**

Vysoká prevalence SDB u nemocných s KVO

Poddiagnostikovanost SDB u nemocných s KVO

SDB – nezávislý rizikový faktor vzniku KVO

Vliv na morbiditu a mortalitu u nemocných s KVO

SDB lze ovlivnit léčbou

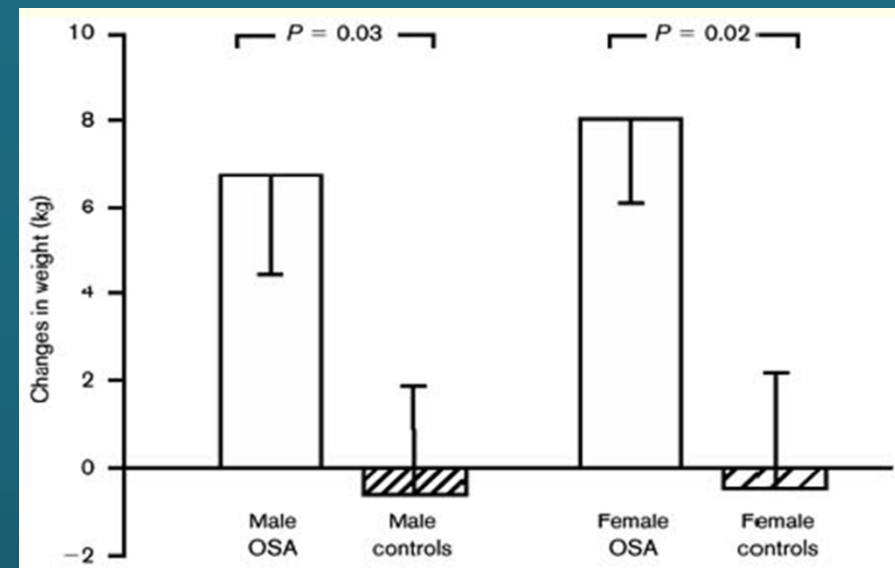
# Režimová opatření

snížení hmotnosti

- obezita často ale rezistentní k dietě

změna polohy těla ve spánku

vyvarování se alkoholu a sedativ před spánkem



**ACP** Clinical Practice<sup>®</sup>  
American College of Physicians  
**GUIDELINES**

CLINICAL GUIDELINE

## Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians

Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Jon-Erik C. Hofty, MD, MS; Douglas K. Owens, MD, MS; Paul Dallas, MD; Melissa Starkey, PhD; and Paul Shekelle, MD, PhD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians\*

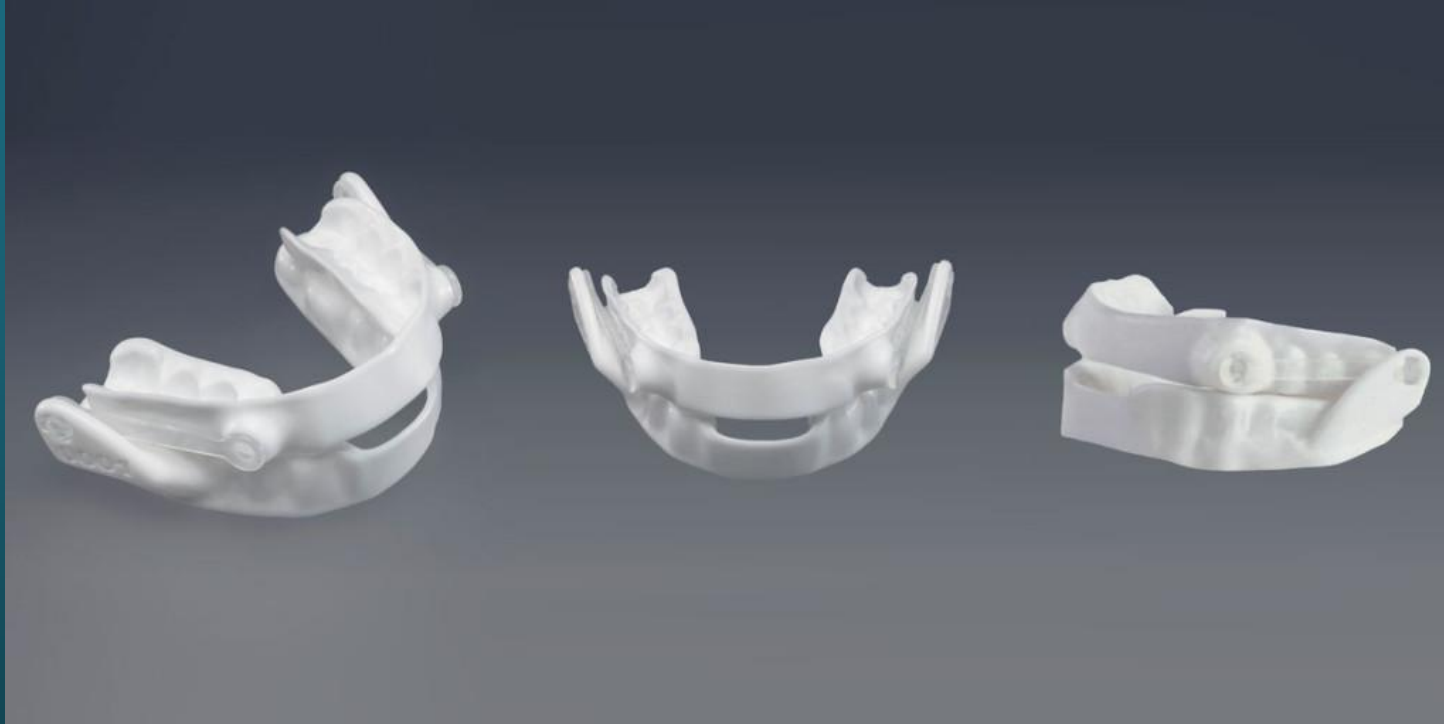
**Description:** The American College of Physicians (ACP) developed this guideline to present the evidence and provide clinical recommendations on the management of obstructive sleep apnea (OSA) in adults.

**Recommendation 1:** ACP recommends that all overweight and obese patients diagnosed with OSA should be encouraged to lose weight. (Grade: strong recommendation; low-quality evidence)

Redukce hmotnosti o 10% vede ke snížení AHI o 26%

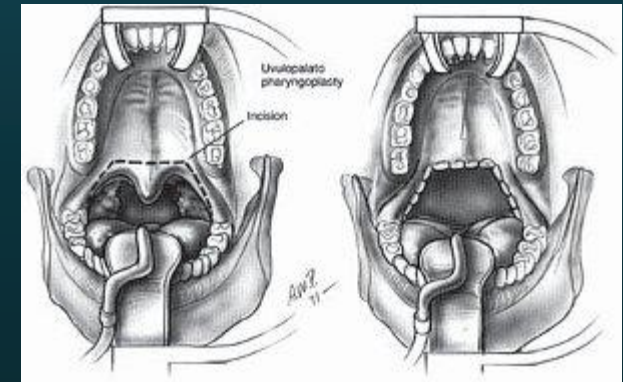
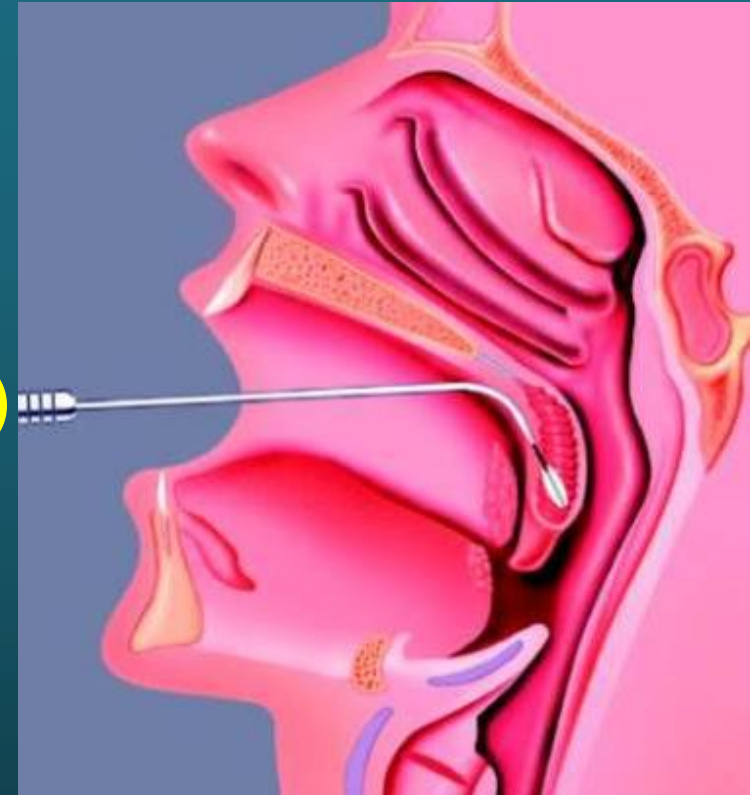
Pepard PE, JAMA 2000

# Ústní zařízení



# Chirurgická

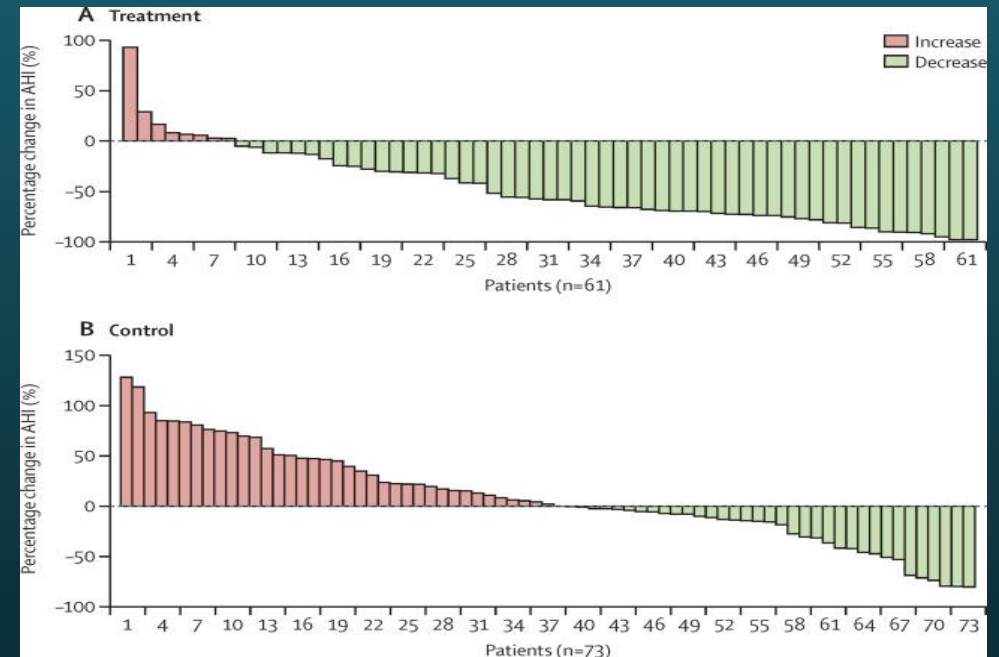
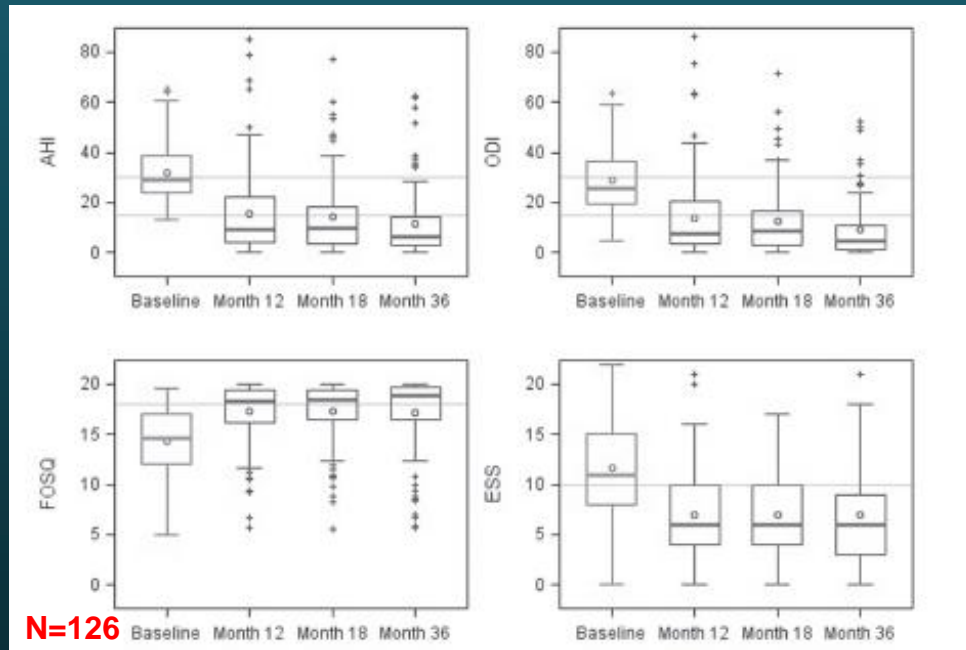
- Operace měkkého patra
  - uvulo-palato-faryngoplastika (kasická, radiofrekvenční, laserová)
- Tonsilektomie, adenotomie
- Operace baze jazyka
  - posun, redukce objemu
- Vícetupňová rekonstrukce HCD
- Maxilo-faciální rekonstrukční operace
- Bariatrické operace



# Neurostimulační léčba

## *Stimulation Therapy for Apnea Reduction* - stimulace n. hypoglossus (OSA)

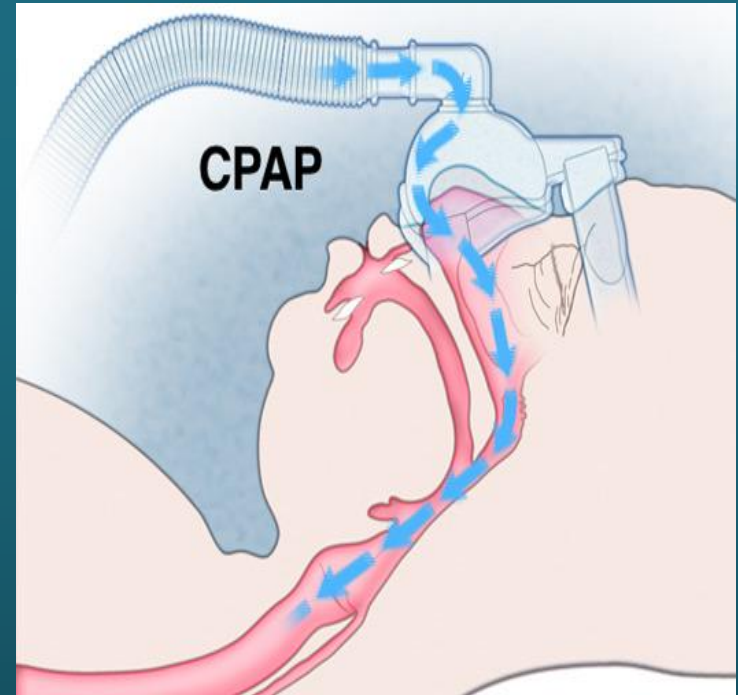
### *Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial (CSA)*




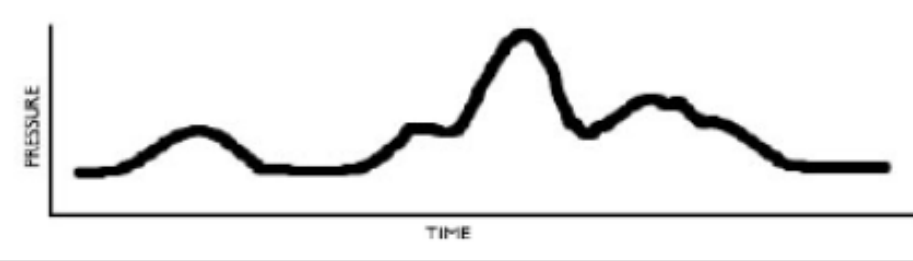

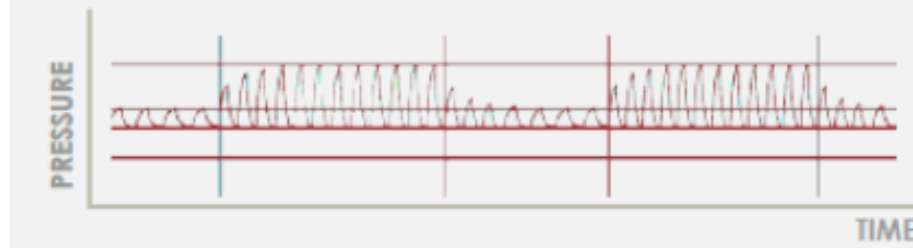


# PAP léčba

- CPAP
- BiPAP
- ASV
- ...



# PAP therapie

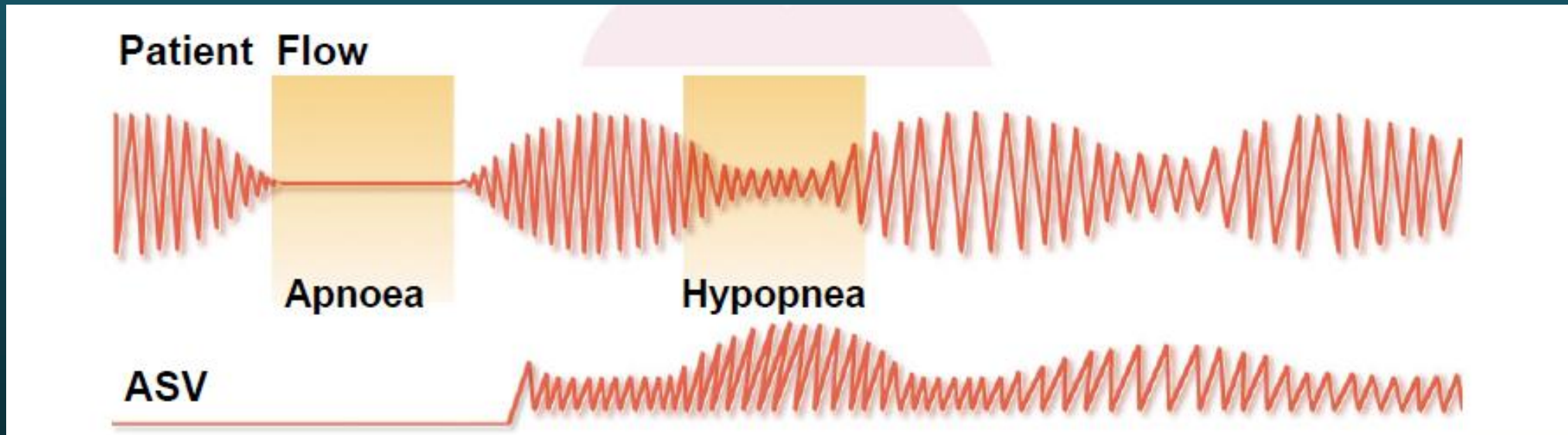
THERAPY	AIM	FEATURES	PRESSURE PROFILE
CPAP	Maintain upper airways open	Fixed or automatically adjusted expiratory pressure	
APAP	Maintain upper airways open	Continually adjusting expiratory pressure to optimal level for specific patient needs	
BPAP	Support breathing in lung disease-related respiratory insufficiency	Fixed expiratory pressure and pressure support at inspiration, usually with fixed backup rate	
ASV	Maintain upper airways open	Continually adjusting expiratory pressure to optimal level according to specific patient needs	

APAP, auto-adjusting positive airway pressure; ASV, adaptive servoventilation; BPAP, bilevel positive airway pressure; CPAP, continuous positive airway pressure.



# Co je ASV?

- Adaptivní servoventilace (ASV) je neinvazivní ventilační terapie, která podporuje inspiraci při snížení amplitudy dýchání a zajišťuje dostatečnou respiraci při nepřítomnosti dýchání (variabilní IPAP)
- Průchodnost HCD je zajištěna pomocí end-expiračního tlaku (fixní nebo variabilní EPAP)



# Indikace PAP

- **CPAP** - AHI  $\geq 15$ /hod. (IA), tlak  $> 8$  cm H<sub>2</sub>O + špatná tolerance léčby pro subjektivně nepříjemně vnímaný přetlak – indikace EPR (C)
- **BPAP** - při nedostatečném účinku nebo netoleranci CPAP (IIA), pro léčbu chronické alveolární hypoventilace (IA), BPAP S (spontaneous), ST (spontaneous-timed) nebo T (timed) modu či pomocí BiPAP s objemovou podporou (IA)
- **APAP nebo ABPAP** – u významné asociace apnoí na REM spánek a/nebo na polohu na zádech, když při titraci není dosaženo dobré tolerance a efektu léčby pomocí CPAP/BPAP (IIA)
- **ASV** - centrální spánková apnoe (CSA) při nedostatečném efektu jednodušších vhodných typů PAP, pro léčbu syndromu komplexní spánkové apnoe, pro léčbu CSB (IIA), KI u pac. s HFrEF.

# Kontraindikace PAP

**komunikace dýchacích cest s nitrolebním prostorem, pneumocefalus, likvorea, fraktura báze lebni a nejasná zranění obličeje a dýchacích cest**

**rekurentní sinusitidy a mediootitidy**

**alergie na hmotu masky a jiné materiály přístroje**

**neschopnost obsluhy přístroje bez spolehlivého zabezpečení takové péče jinou osobou**

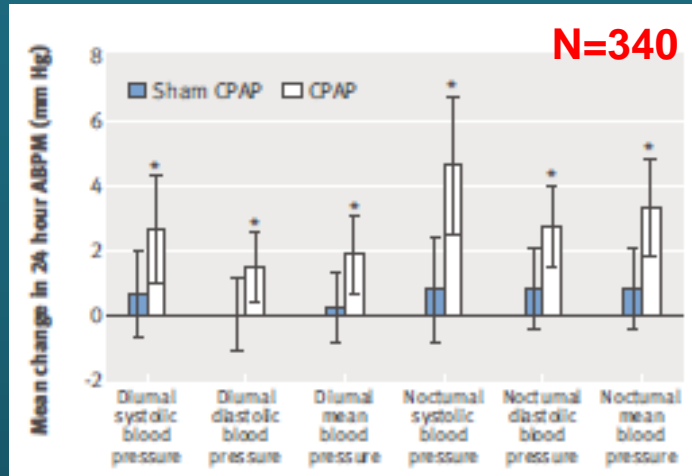
**nezájem o léčbu ze strany nemocného**

**non-compliance nemocného**

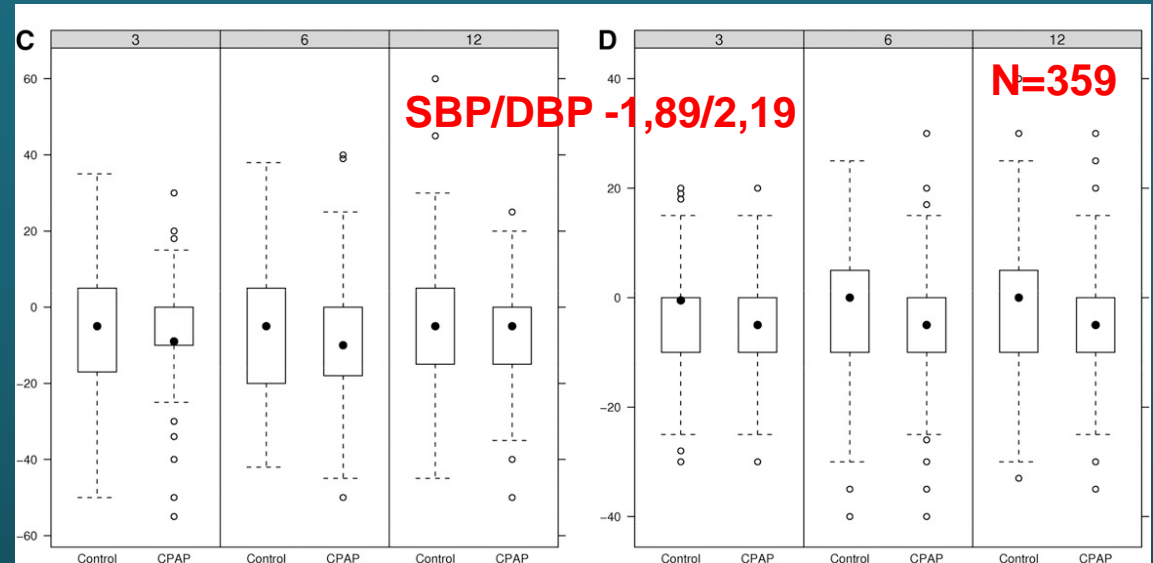
# Efektivita léčby SDB pomocí CPAP

- **výborný efekt** – AHI < 5/hod.
- **dobrý efekt** – AHI 5–10/hod.
- **dostatečný efekt** – není dosaženo hodnoty AHI < 10/hod., je však dosaženo minimálně 75 % poklesu výchozího indexu AHI (pacienti s těžkou SA) nebo je dosaženo hodnot výborné nebo dobré compliance během spánku s výjimkou doby strávené v REM spánku v poloze na zádech
- **nedostatečný efekt** – nutná retitrace léčby, eventuálně změna typu PAP nebo přidání oxygenoterapie při hypoventilaci, ale pouze v případě, že nedochází k retenci CO<sub>2</sub> (zvýšení pCO<sub>2</sub> o  $\geq 1$  kPa – 8 mmHg)
- hranice **dostatečné doby užívání PAP** je definována jako průměrné trvání užívání PAP > 4 hodiny denně
- efektivitu léčby hypoventilace hodnotíme podle t90

# Léčba OSA pomocí CPAP a hypertenze



Duran-Cantolla J, BMJ 2010



Barbé F, Am J Respir Crit Care Med 2010

**N=106**

Blood Pressures	Control Group (n=60) Mean (SD)		CPAP Group (n=46) Mean (SD)		Adjusted* Difference Between CPAP and Control Mean (95% CI)	P Value
	Baseline	6 Mo	Baseline	6 Mo		
<b>Systolic BPs, mm Hg</b>						
Clinic	149.8 (27.5)	148.0 (25.1)	151.4 (26.0)	146.3 (25.0)	-2.4 (-10.7 to +6.0)	0.58
24 h	130.5 (16.5)	130.1 (16.7)	126.7 (16.4)	127.5 (15.9)	-0.5 (-5.1 to +4.1)	0.82
Daytime	132.2 (16.4)	132.6 (16.7)	129.5 (16.9)	130.5 (16.1)	-0.3 (-4.7 to +4.1)	0.89
Night-time	121.6 (18.1)	123.4 (16.2)	119.2 (17.5)	120.4 (17.9)	-1.7 (-7.0 to +3.6)	0.52
Nocturnal fall (%)	8.0 (8.0)	6.7 (8.4)	7.8 (7.6)	7.7 (7.9)	1.1 (-1.8 to +4.0)	0.45
<b>Diastolic BPs, mm Hg</b>						
Clinic	83.3 (16.6)	80.7 (17.1)	86.5 (15.9)	82.3 (15.4)	-0.2 (-5.2 to +4.9)	0.95
24 h	75.7 (12.1)	75.2 (11.8)	74.7 (11.5)	74.5 (10.9)	-0.2 (-3.1 to +2.8)	0.92
Daytime	77.2 (12.0)	77.0 (12.4)	76.7 (12.1)	76.6 (10.9)	0.1 (-3.0 to +3.1)	0.98
Night-time	69.0 (12.0)	70.0 (11.7)	69.2 (11.0)	69.8 (12.1)	-0.4 (-3.7 to +3.0)	0.84
Nocturnal fall (%)	10.4 (9.8)	8.7 (10.0)	9.4 (8.3)	9.0 (9.0)	0.3 (-3.2 to +3.8)	0.87

Muxfeldt ES, Hypertension 2015

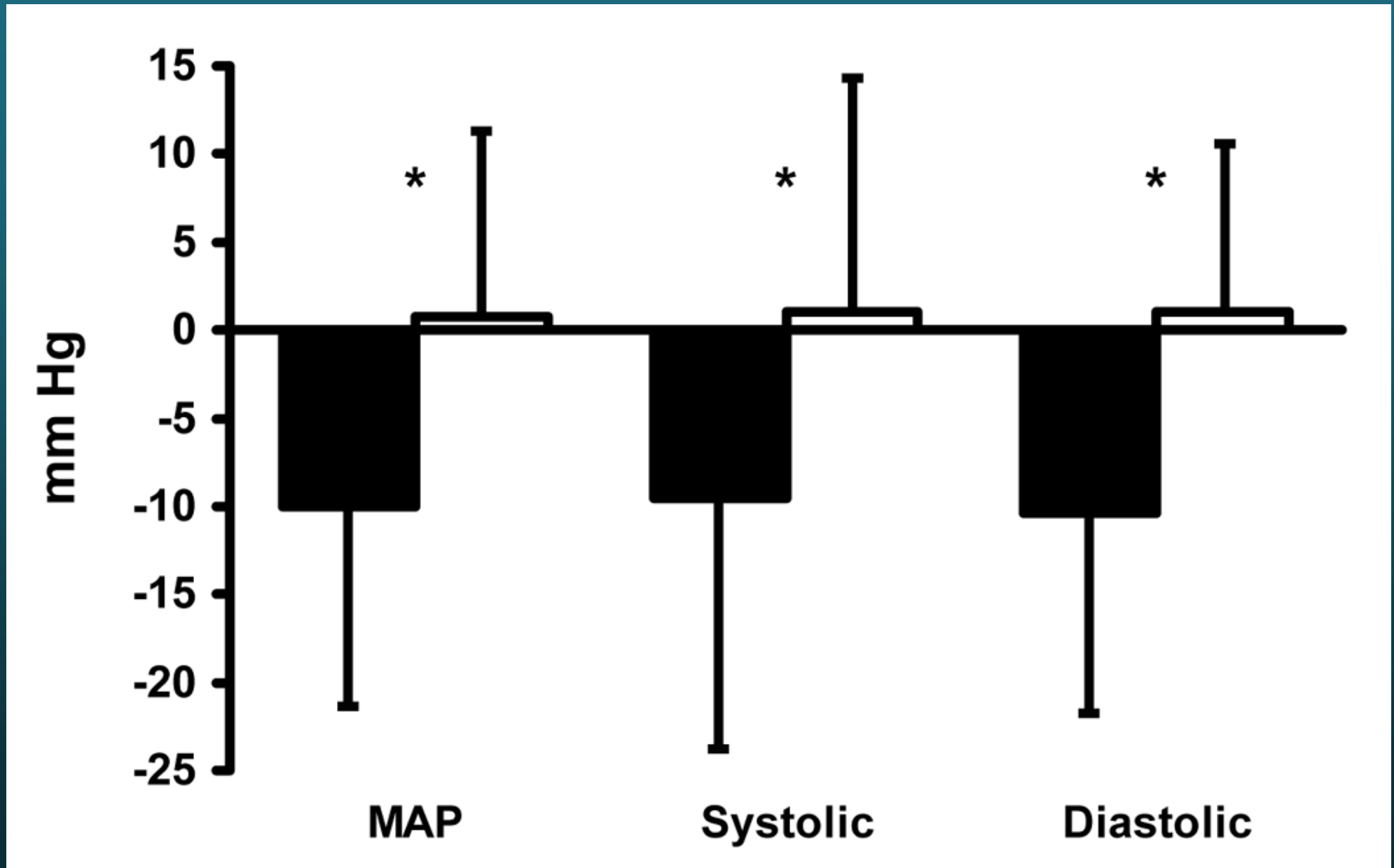
**N=194**

BP variables, mm Hg <sup>a</sup>	CPAP Group (n = 98)		Control Group (n = 96)		Intergroup Crude <sup>b</sup> Differences (95% CI)	P Value
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up		
<b>BP variables, mm Hg<sup>a</sup></b>						
24-h mean BP	103.9 (9.6)	99.8 (14.6)	102.9 (9.6)	102.1 (18.2)	3.1 (0.6 to 5.6)	.02
24-h SBP	144.9 (11.7)	140.2 (13.1)	143.5 (13.2)	142.3 (17.1)	3.1 (-0.6 to 6.7)	.10
Diurnal	147.2 (12.1)	144.0 (13.7)	145.1 (13.3)	142.5 (16.2)	-0.3 (-4.0 to 3.5)	.89
Nocturnal	141.2 (15.8)	134.6 (16.4)	140.4 (16.8)	137.8 (19.4)	3.7 (-0.8 to 8.2)	.11
24-h DBP	83.4 (11.1)	79.5 (11.5)	82.6 (10.0)	82.1 (12.7)	3.2 (1.0 to 5.4)	.005
Diurnal	85.7 (11.6)	82.7 (12.5)	84.6 (10.4)	83.2 (13.2)	1.5 (-0.8 to 3.9)	.20
Nocturnal	78.5 (12.4)	75.4 (11.7)	78.6 (11.1)	77.5 (13.5)	2.1 (-0.6 to 4.7)	.13

Martínez-García MA, JAMA 2013



# Léčba OSA pomocí CPAP a hypertenze



# Léčba OSA pomocí CPAP a hypertenze

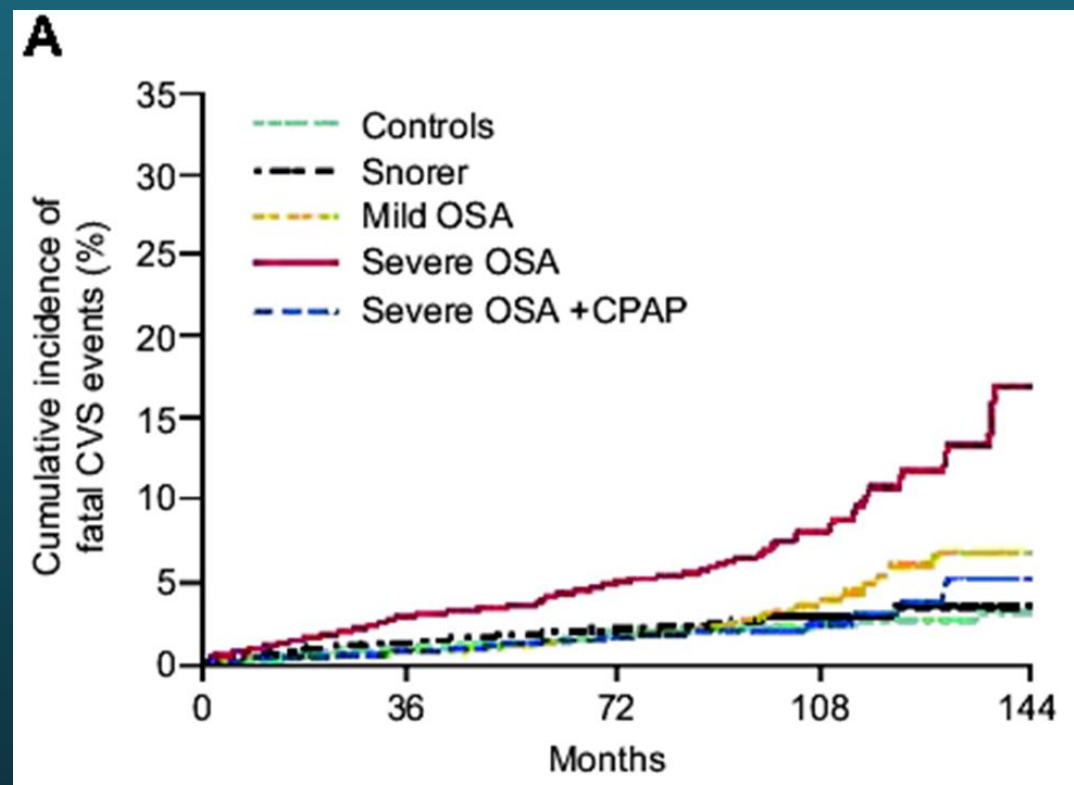
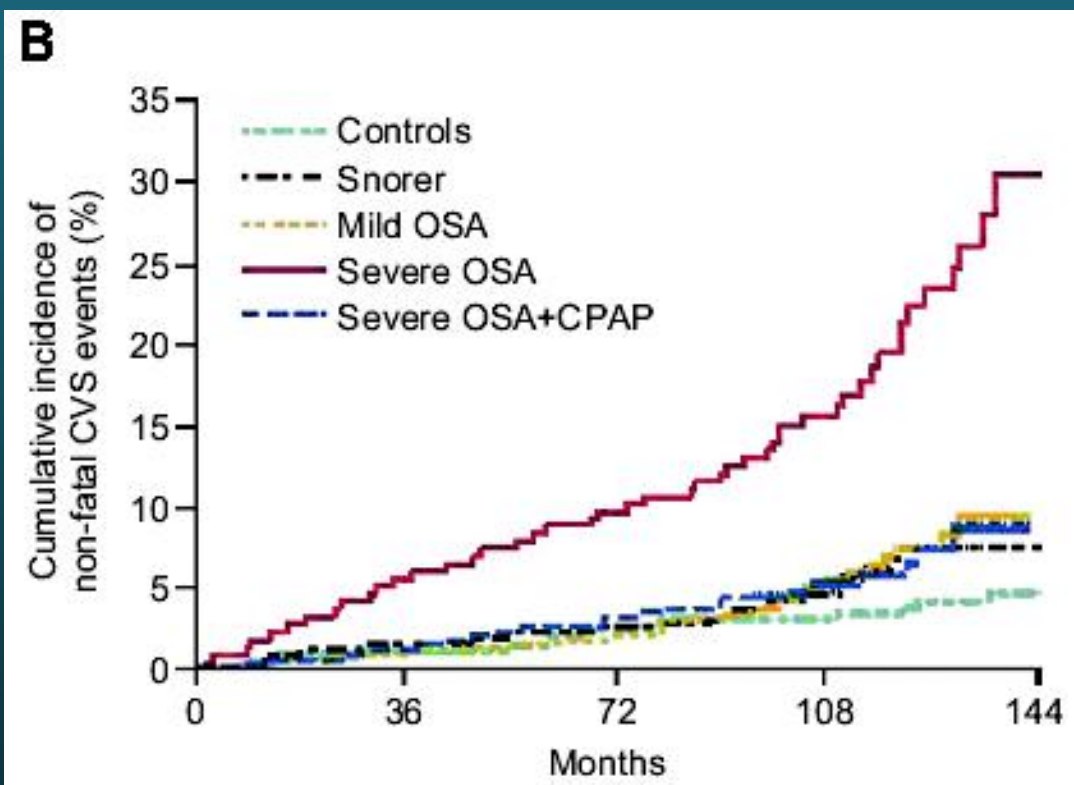
## 4 metaanalýzy randomizovaných studií

- **Bazzano et al. - 16 studií (818 osob), změna systolického TK o 2,46 mm Hg, změna diastolického TK o 1,83 mm Hg**
- **Alajmi et al. - 10 studií (587 osob), změny malé a nesignifikantní**
- **Mo et al. - 7 studií (471 osob), změny malé, signifikantní pouze pro 24 hod diastolický TK**
- **Haentjens et al. - 12 studií (572 osob), signifikantní změny pouze pro střední a systolický TK v noci, závislost na tíži apnoe a na adherenci k terapii**

# Léčba OSA pomocí CPAP a hypertenze

- Může vést ke snížení TK, **výsledky studií ale nejednoznačné**
- Lepší účinek **u mladších hypertoniků** (primárně zvýšený tonus SNS, bez strukturálních změn v cévách), **u pacientů s těžšími formami OSA**, u pacientů, kde je léčba CPAP provázena současně **redukcí hmotnosti**
- Léčba u hypertoniků s OSA by měla být zahájena u všech pacientů s  $AHI \geq 15$ , neboť i když nedojde po léčbě CPAP k signifikantnímu poklesu TK (například u starších hypertoniků s již pokročilými změnami cévní stěny), vede léčba CPAP ke zlepšení kvality života a může snížit či oddálit riziko závažných komplikací
- Nejúčinnější antihypertenziva u pacientů s OSA - **betablokátory**, zejména lipofilní s dlouhodobým účinkem (blokují zvýšenou aktivitu sympatiku na centrální i periferní úrovni)

# Nefatální (IM,CMP,CABG,SKG) a fatální (úmrtí na IM nebo CMP) kardiovaskulární příhody



Controls	264
Snorers	377
Mild OSAH	403
Severe OSAH	235
OSA with CPAP	372

odds ratio, 3.2; 95% CI, 1.1 – 7.5

odds ratio, 2.9; 95% CI, 1.2 - 7.5

# Léčba pomocí CPAP

pokles CRP a IL-6, ET-1, leptinu

Yokoe T, Circulation 2003, Jordan, Peptides 2005, Shimizu K, Thorax 2002

snížení frekvence ekg změn

snížení frekvence nočních stenokardií

Franklin KA, Lancet 1995

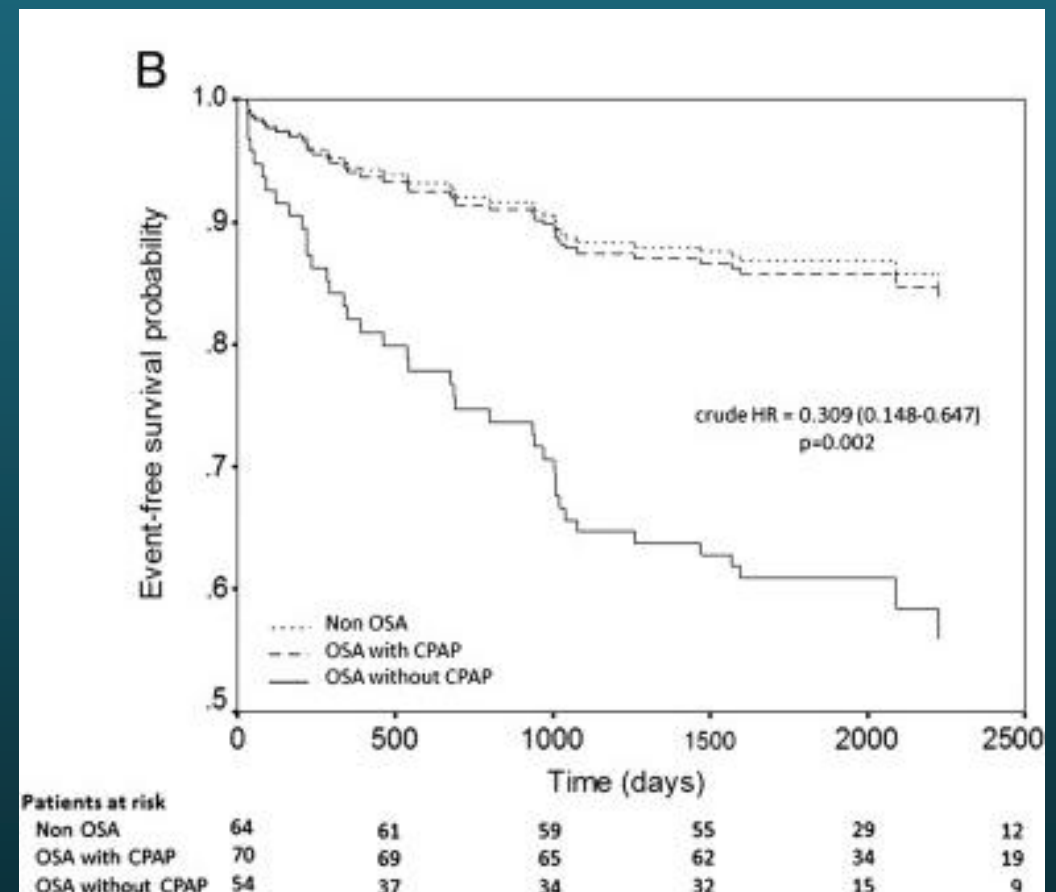
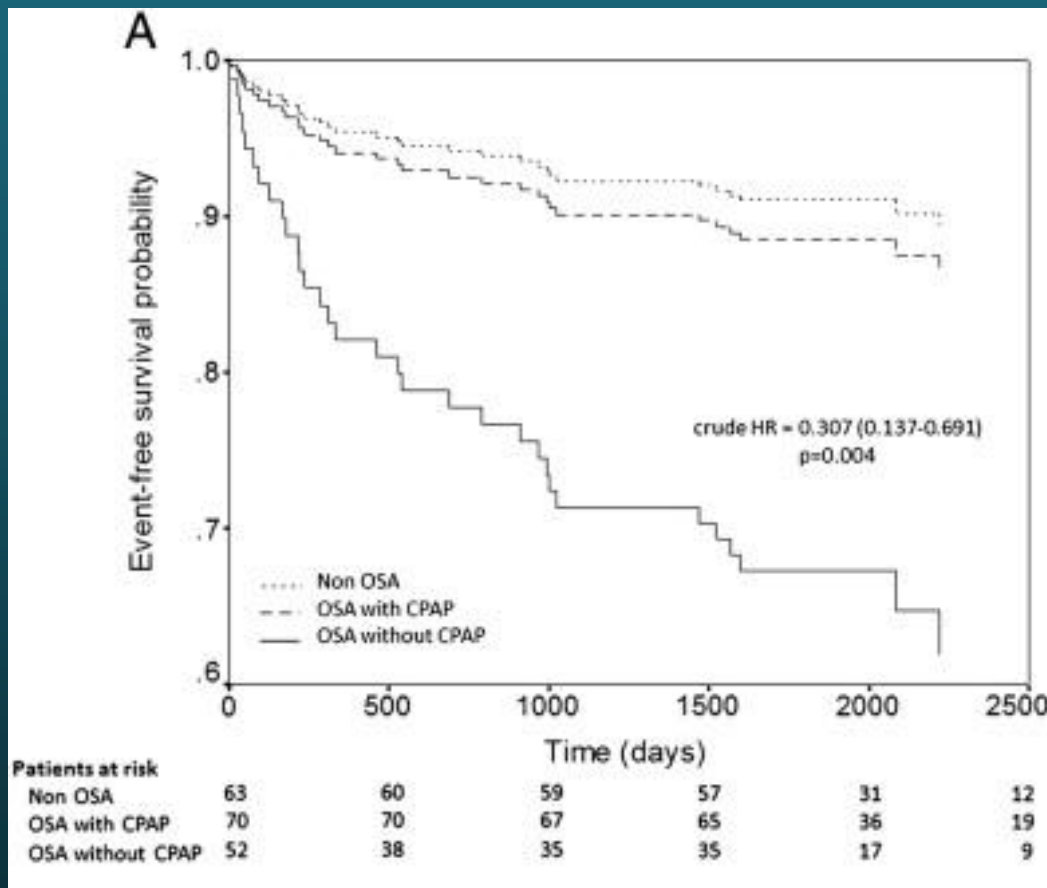
Philip P, Sleep 1993

u pac. s CAD (70% stenoza alespoň jedné tepny) + AHI  $\geq$   
15 – 76% redukce kompozitního endpointu (CV úmrtí,  
ACS, hospit. pro SS, revaskularizace)

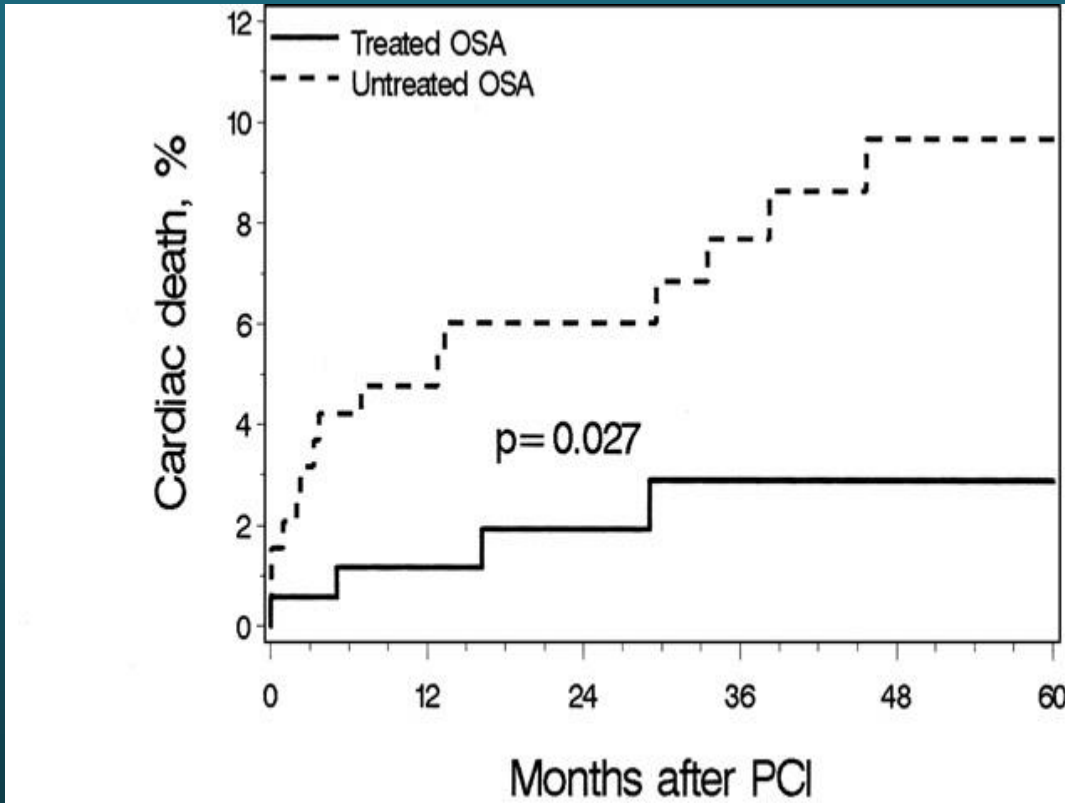
Milleron O, Eur Heart J 2004



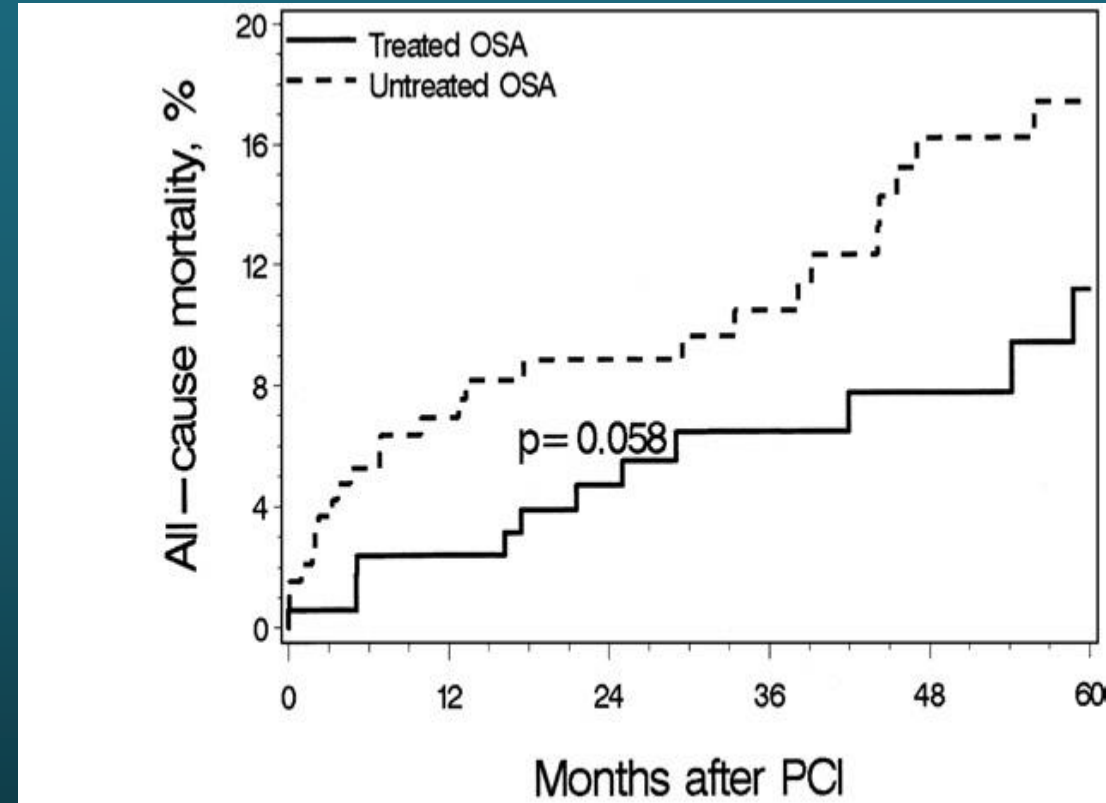
# Vliv léčby OSA po AIM na rekurenci IM a na nutnost rePCI



# Vliv léčby OSA (AHI<sub>≥</sub>15) na mortalitu po PCI



Treated OSA	175	151	118	94	69	49
Untreated OSA	196	161	139	107	85	68



Treated OSA	175	151	118	94	69	49
Untreated OSA	196	161	139	107	85	68

# The Sleep Apnea CardioVascular Endpoints

- Age 45-75 years
  - Coronary or cerebrovascular disease
  - Moderate-severe OSA
    - ApneaLink™, ResMed; 4% oxygen desaturation index, ODI,  $\geq 12$  events/hr<sup>1</sup>
  - Able to use CPAP mask
    - Av. >3hrs/night during 1-week sham-CPAP run-in
  - Able and willing to give informed consent
- Severe sleepiness or risk of fall-asleep accident
    - Epworth sleepiness score >15; fall-asleep or near miss accident last 12 months; or commercial driver
  - Severe oxygen desaturation
    - >10% recording time with SaO<sub>2</sub> <80%
  - Heart Failure NYHA Class III-IV
  - Cheyne Stokes respiration
  - Prior CPAP use
  - Other condition which in opinion of investigator made patient unsuitable

1. Ganter D et al. Respirology 2010;15:952-60

**SAVE**  
SLEEP APNEA CARDIOVASCULAR ENDPOINTS STUDY

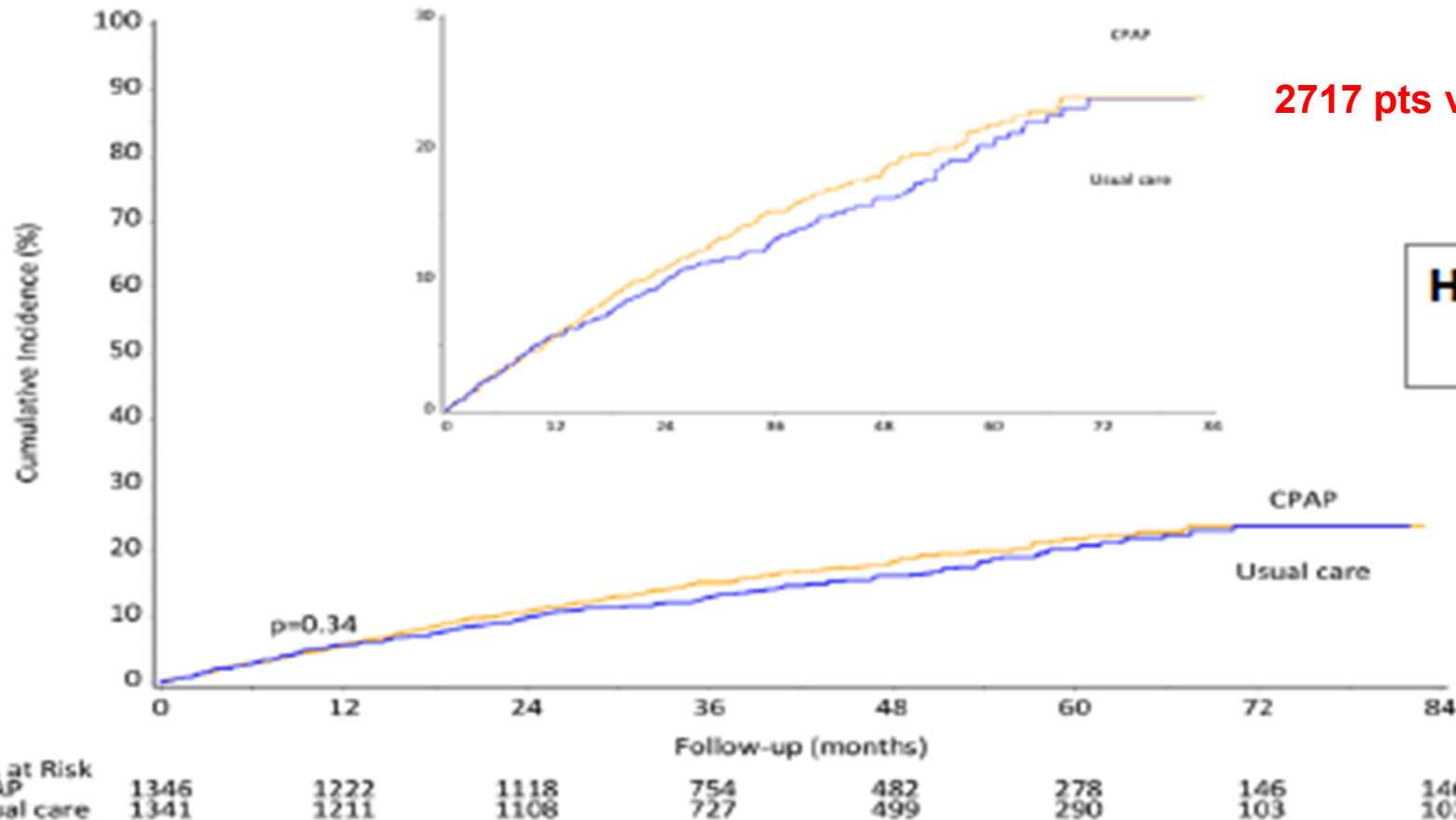
**The Sleep Apnea cardioVascular Endpoints study (SAVE)**

R. Doug McEvoy  
Professor of Medicine, Adelaide Institute for Sleep Health  
Flinders University, AUSTRALIA  
[doug.mcevoy@flinders.edu.au](mailto:doug.mcevoy@flinders.edu.au)

For the SAVE Investigators and Coordinators, on behalf of the SAVE Executive, Operations, and Advisory Committees

ESC CONGRESS ROME 2016 Hot Line presentation [www.escardio.org/ESC2016](http://www.escardio.org/ESC2016)

2717 pts v období 12/2008 – 12/2015



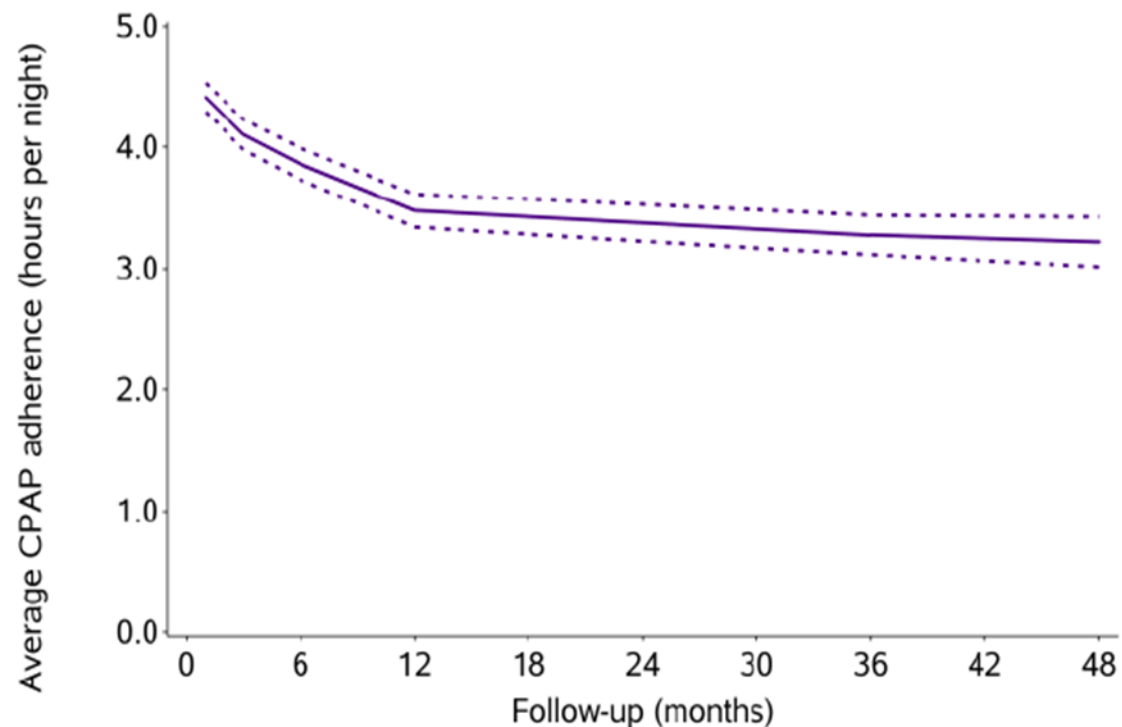
**Hazard ratio (95% CI)**  
**1.10 (0.91 - 1.32)**

ESS (p<0,001)  
Anxieta (p=0,002)  
Deprese (p<0,001)  
SF36 - komponenta fyzická (p=0,002)  
mentální (p<0,001)

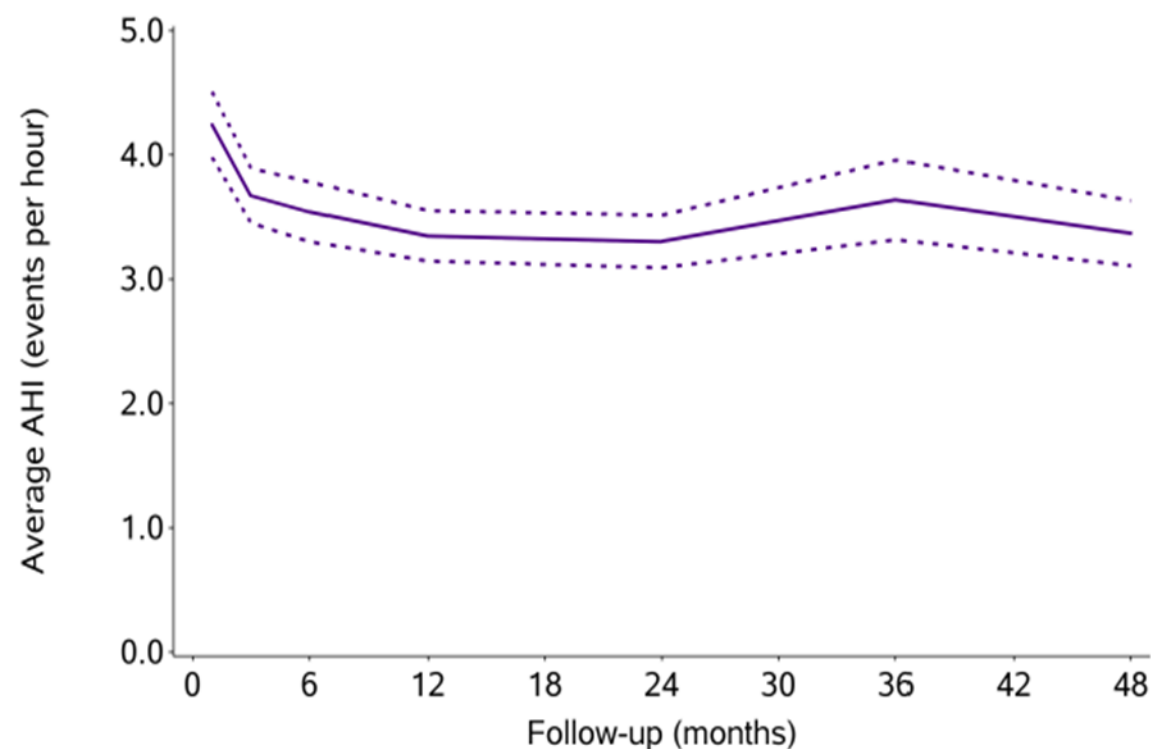
**Primární cíl** (IM, CMP, hospitalizace pro NAP, TIA nebo SS a KV úmrtí) - **neutrální**

# SAVE adherence k léčbě CPAP a kontrola OSA

Average nightly adherence in hours (Mean and 95%CI) over time



Average nightly Apnea-Hypopnea Index (Mean and 95%CI) over time



# SAVE závěr

Přidání terapie CPAP k běžné léčbě nevede k redukci KV událostí u pacientů s OSA po koronární nebo cerebrovaskulární příhodě.

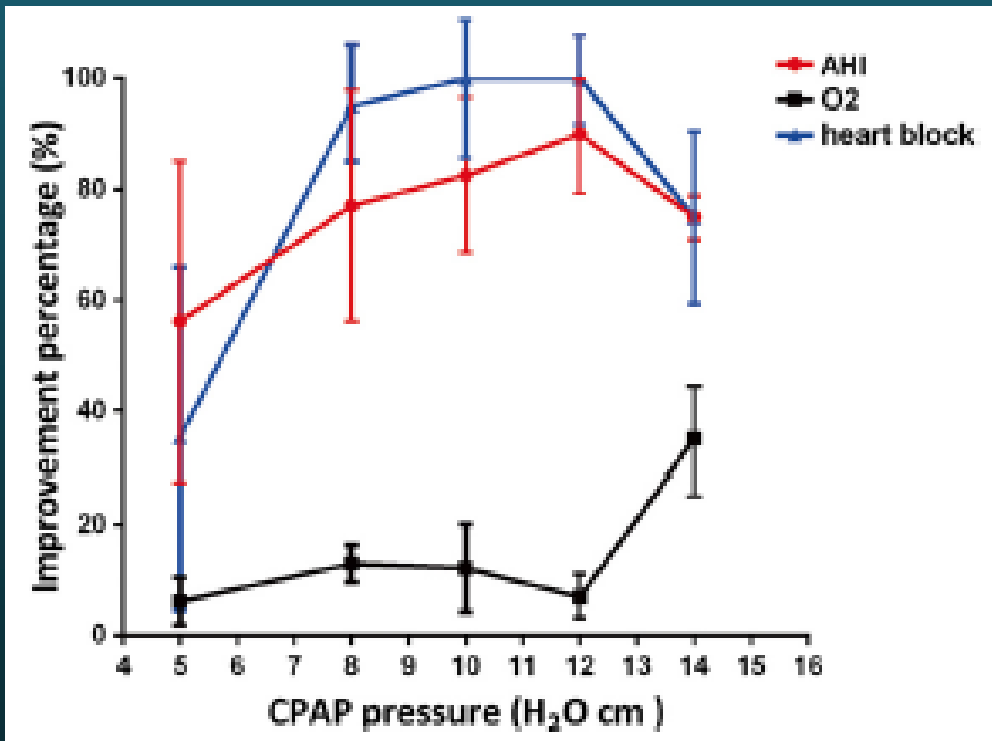
Léčba CPAP výrazně zlepšila denní bdělost, náladu, QOL a redukovala počet dnů volna z důvodu pracovní neschopnosti.



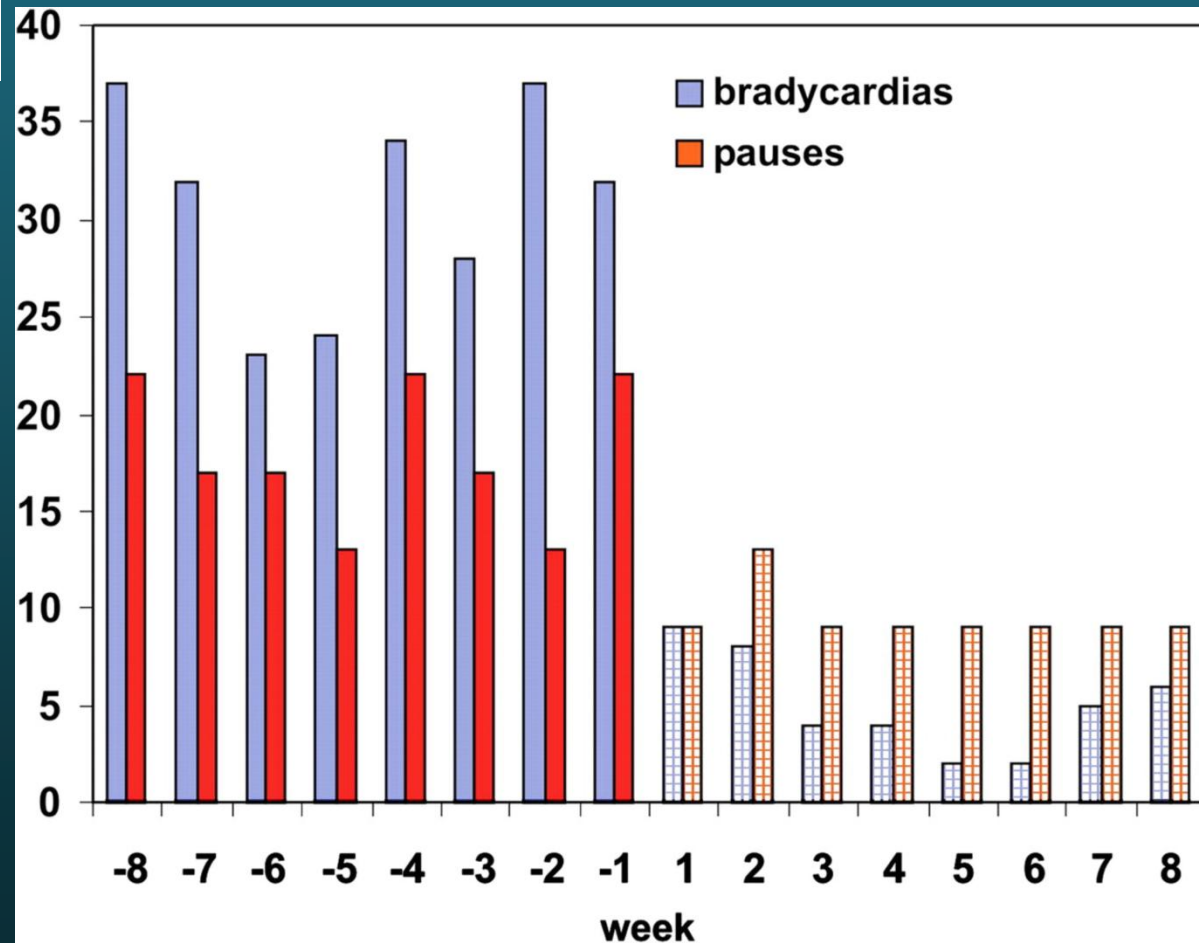
# Vliv CPAP na bradyarytmie

Patient No.	Age, yr	AHI, h	Before nCPAP	After nCPAP
1	40	54	Multiple sinus pauses: 5/h >2 s; 10/h of 3 to 5.5 s, and 1/h of 10-s duration	No pathologic dysrhythmia
2	32	48	3 sinus pauses/h, lasting 2 to 3 s	No pathologic dysrhythmia
3	42	68	Frequent ventricular extrasystoles, 2 salvoes of 3 PVCs	No pathologic dysrhythmia
4	44	109	2 sinus pauses/h, lasting 2.5 to 3 s	No pathologic dysrhythmia
5	51	55	2 sinus pauses/h, lasting 2.5 to 3 s	No pathologic dysrhythmia
6	69	21	8 sinus pauses of 2- to 3-s duration	No pathologic dysrhythmia
7	35	53	1 episode of second-degree atrioventricular block, lasting 4.5 min; 1 sinus pause of 4 s	No pathologic dysrhythmia

Harbison, Chest 2000



Wu X, Respiratory Research 2016



Simantirakis EN, EHJ 2004

# Spánková apnoe a fibrilace síní - rekurence po KV a RFA

**Table 1** Summary of studies investigating the effect of CPAP treatment for sleep apnea on recurrence of AF after ablation therapy

Study	Design	Population	Baseline SDB	AF therapy	Results	Conclusions	Limitations
Kanagala <i>et al.</i> 2003 (51)	Prospective, single center; 1-year FU	118 pts analyzed (39 received CPAP)	OSA; mean AHI 45/h (treated group) or 34/h (untreated group)	CV	Recurrence of AF at 12 months: 82% of untreated OSA pts vs. 42% of treated OSA pts (P=0.013) and 53% of controls (P=0.009)	Appropriate treatment with CPAP in OSA pts is associated with less AF recurrence	Small sample; no information on device used; no information on CPAP compliance
Patel <i>et al.</i> 2010 (23)	Retrospective, multicenter; mean 32-month FU	3,000 pts; (315 OSA + CPAP, 325 untreated OSA)	OSA; AHI >15/h	RFCA	Early AF recurrence rate: 33% in CPAP group vs. 55% in untreated pts Free of AF at end of FU: 68% (CPAP) vs. 79% (untreated) (P=0.003)	OSA was an independent predictor for pulmonary vein antrum isolation (PVAI) failure; treatment with CPAP improved PVAI success	Retrospective; no information on device used
Naruse <i>et al.</i> 2013 (47)	Prospective, single center, mean 18.8-month FU	153 pts	OSA; AHI >5/h: 9.6% of pts overall; 12.7% in AF recurrence group; 8.7% in no AF recurrence group (P=0.042)	RFCA	116 (76%) pts had OSA on PSG; 82 (54%) received CPAP therapy; AF recurrence rate: 53% in the no-CPAP group, 22% in the no-OSA group and 30% in the CPAP group (P<0.01)	Untreated OSA pts have higher AF recurrence of AF after ablation; appropriate CPAP treatment in pts with OSA reduces AF recurrence	Small sample; CPAP treatment not randomized
Fein <i>et al.</i> 2013 (53)	Retrospective, single center; 1-year FU	114 pts; (32 CPAP user, 30 CPAP non-user, 30 control, 22 CPAP user treated medically)	OSA; AHI >15/h	PVI	AF-free survival rate: 71.9% in CPAP users vs. 36.7% in CPAP non-users (P=0.01); AF-free survival off anti-arrhythmic drugs or repeat ablation: 65.6% in CPAP users vs. 33.3% in CPAP non-users (P=0.02); AF recurrence rate in CPAP users similar to that in pts without OSA (HR: 0.7; P=0.46); AF recurrence rate in CPAP non-users significantly higher (HR: 2.4, P<0.02) and similar to that in OSA pts managed medically without ablation (HR: 2.1, P=0.68)	CPAP is an important therapy in OSA pts undergoing PVI that improves arrhythmia-free survival; PVI offers limited value to OSA pts not treated with CPAP	Retrospective study; No information on device used
Bazan <i>et al.</i> 2013 (54)	Prospective, single center; 1-year FU	56 pts	OSA; AHI >5/h (82%) AHI >30/h (45%)	CTI catheter ablation	AF recurrence: n=21 (38%); freedom from AF prior to ablation and CPAP initiation in pts without previously documented AF at inclusion were associated with a reduction of AF episodes during follow-up (P=0.019 and P=0.025, respectively); CPAP did not prevent AF recurrence when AF was documented prior to ablation (P=0.25)	Treatment with CPAP is associated with a lower incidence of newly-diagnosed AF after CTI ablation	Small size
Neilan <i>et al.</i> 2013 (52)	Prospective, single center, observational; 3.5-year FU	720 pts	SA diagnosed using AASM criteria	PVI	AF recurrence: n=245 (34%); cumulative incidence of AF recurrence: 51% in pts with SA, 30% in pts without SA, 68% in pts with untreated SA, 35% in pts with treated SA; in a multivariable model, the presence of SA (HR: 2.79, 95% CI, 1.97–3.94; P<0.0001) and untreated SA (HR: 1.61, 95% CI, 1.35–1.92, P<0.0001) were highly associated with AF recurrence	CPAP therapy is associated with a lower risk of AF recurrence after PVI	No data about AHI

AASM, American Academy of Sleep Medicine; AF, atrial fibrillation; AHI, apnea-hypopnea index; CI, confidence interval; CPAP, continuous positive airway pressure; CTI, cavo-tricuspid isthmus; CV, cardioversion; FU, follow-up; HR, hazard ratio; OSA, obstructive sleep apnea; PSG, polysomnography; pts, patients; PVI, pulmonary vein isolation; RFCA, radiofrequency catheter ablation; SA, sleep apnea.

# Spánková apnoe a komorové arytmie

**TABLE 2. Effects of CPAP on Ventricular Arrhythmias, Arousals, and Oxyhemoglobin Saturation During Sleep in Heart Failure Patients With Sleep Apnea**

	CPAP-Nonresponsive			CPAP-Responsive		
	Baseline	CPAP	<i>P</i>	Baseline	CPAP	<i>P</i>
PVCs, n/h	223±357	192±321	0.1	66±117	18±20	0.054
Couplets, n/hr	4.7±9	5±8	0.2	3.2±6	0.2±0.2	0.031
VT, n/hr	0.4±1	0.9±2	0.3	1.1±3.2	0.05±0.1	1.0
Baseline SaO <sub>2</sub>	96±1	95±3	0.5	95±2	97±1	0.016
Lowest SaO <sub>2</sub> , %	74±12	86±6	0.04	79±5	91±3	0.008
SaO <sub>2</sub> <90%, %TST	31±17	12±17	0.2	10±9	0.06±0.2	0.008
Arl, n/hr	31±25	36±31	0.5	19±13	9±6	0.023

PVCs indicates premature ventricular contractions; VT, ventricular tachycardias; SaO<sub>2</sub>, saturation measured by pulse oximetry; TST, total sleep time; ArI, arousal index. Two patients in the CPAP-responsive group had OSA, and the remaining patients had CSA; n=8 in each group. Values are mean±SD.

Javaheri S, Circulation 2000

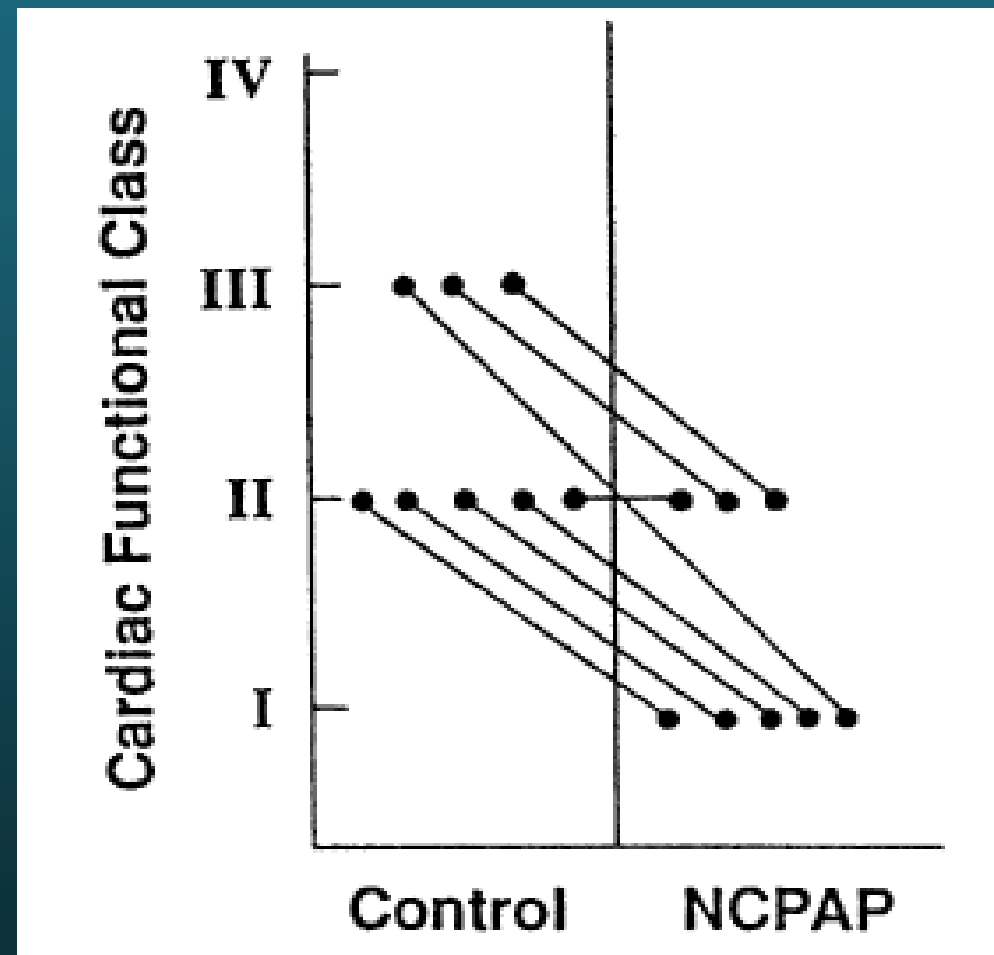
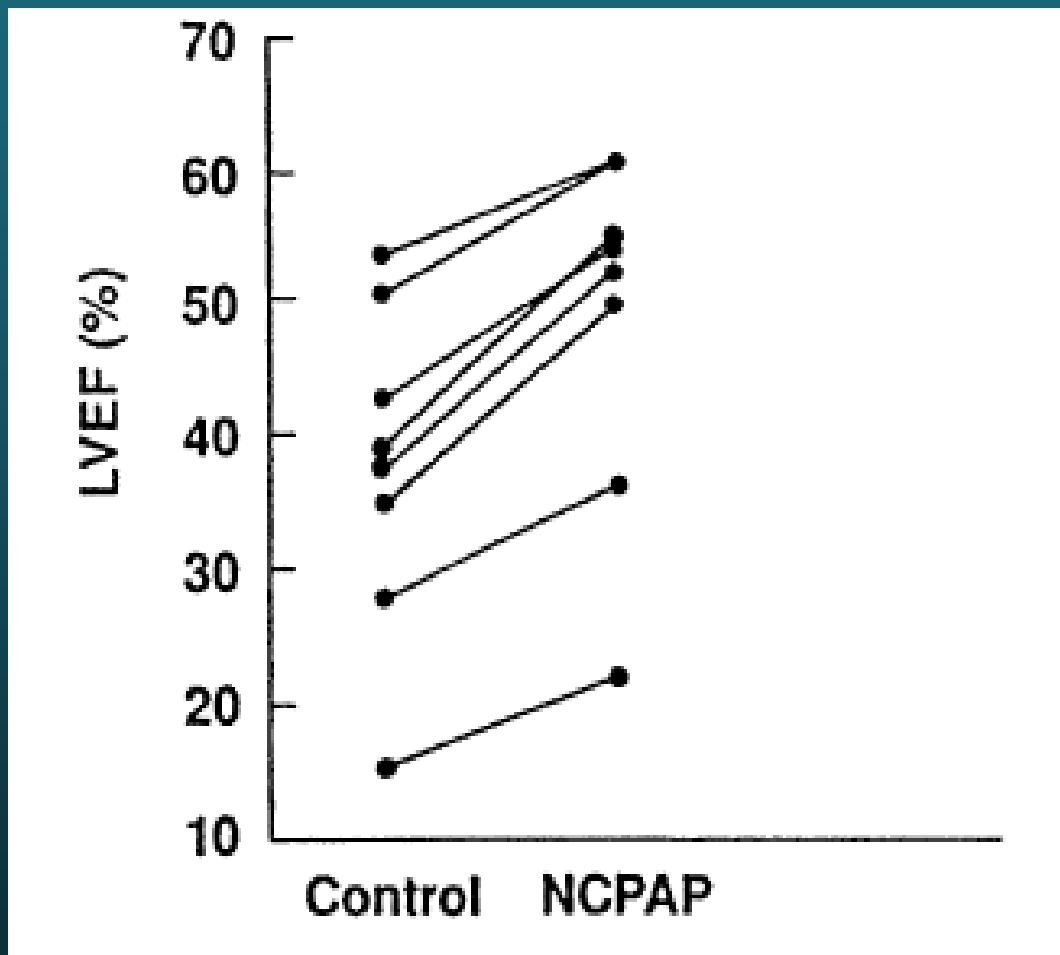
**TABLE 3: The chances of frequency of PVC, Tp-e, QTc, QTc dispersion, and Tp-e/QTc ratio during the follow-up period in both groups.**

	Study group			Control group			Study group versus control group	
	Baseline	6th month	<i>p</i> value*	Baseline	6th month	<i>p</i> value*	Baseline <i>p</i> value	6th month <i>p</i> value
Frequency of PVC	1290 (865–1665)	945 (685–1330)	<0.001	1360 (960–1765)	1325 (990–1740)	0.57	0.82	0.004**
Tp-e interval (ms)	79.7 ± 7.02	71.85 ± 6.07	<0.001	79.18 ± 8.01	79.13 ± 7.97	0.89	0.76	<0.001
QTc interval (ms)	410.05 ± 11.2	397.2 ± 11.64	<0.001	410.43 ± 12.11	414.25 ± 11.56	0.004	0.89	<0.001
QTc dispersion	53.28 ± 8.51	37.95 ± 8.31	<0.001	55.48 ± 9.97	54.83 ± 9.58	0.16	0.29	<0.001
Tp-e/QTc ratio	194.18 ± 14.99	180.48 ± 13.89	<0.001	192.15 ± 15.03	190.48 ± 16.81	0.13	0.55	<0.001

\*Two-way repeated measures ANOVA was used; \*\*frequency of premature ventricular contractions were compared between the groups using Mann-Whitney *U* test; PVC: premature ventricular contractions; Tp-e: T-peak to T-end interval; QTc: corrected QT interval.

Seyis S, Canadian Respiratory Journal 2018

# Změny EF LK a NYHA u pacientů s CHSS a OSA při léčbě pomocí CPAP



# CANPAP

- 258 pac. léčených pomocí CPAP vs 130 neléčených
- **Zlepšení EF LK, AHI, BNP, 6MWT při CPAP**
- Předčasně ukončena
- **U pac. léčených pomocí CPAP časný vzestup mortality**
- Bez rozdílu v počtu hospitalizací, době přežití bez transplantace, kvalitě života
- **Limitace – AHI na léčbě 19/hod., AHI pod 15/hod. jen 57%**
- Post-hoc analýza ukázala, že CPAP může zlepšit mortalitu, pokud bude AHI při léčbě pod 15/hod. u pac. s CHSS a EF LK < 40%



# Treatment of Sleep-Disordered Breathing With Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive Servo Ventilation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction





The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

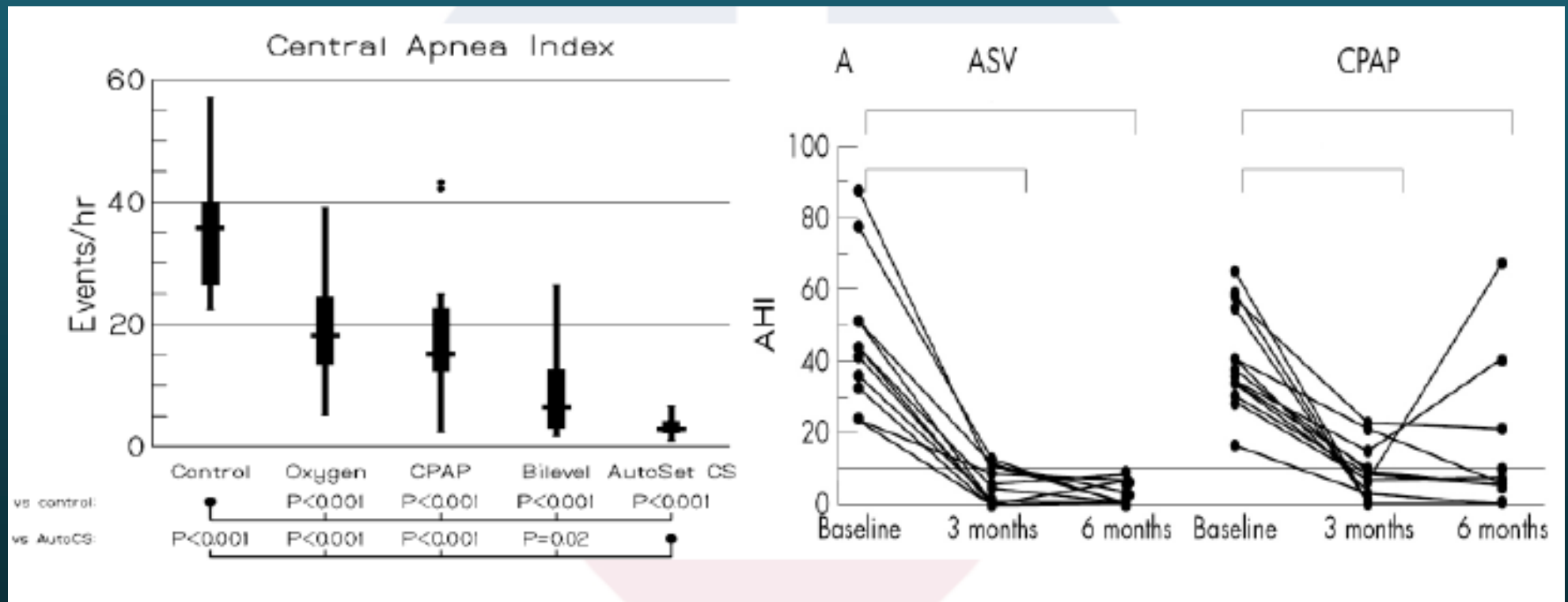
## Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure

Martin R. Cowie, M.D., Holger Woehrle, M.D., Karl Wegscheider, Ph.D.,  
Christiane Angermann, M.D., Marie-Pia d'Ortho, M.D., Ph.D.,  
Erland Erdmann, M.D., Patrick Levy, M.D., Ph.D., Anita K. Simonds, M.D.,  
Virend K. Somers, M.D., Ph.D., Faiez Zannad, M.D., Ph.D.,  
and Helmut Teschler, M.D.

*NEJM 2015; e-pub 1 September*

# SERVE-HF background

- ASV má větší efektivitu při léčbě CSA/CSR než CPAP
- **Pacientům s CHSS lépe vyhovuje ASV oproti CPAP**
- Pacienti s CHSS preferují ASV před CPAP či BiPAP



# ASV u pac. s CHSS a CSA

- **Menší RCTs u pac. s CHSS a CSA/CSR ukazují**
  - snížení AHI, NT-proBNP, LVDd a NYHA
  - zlepšení 6MWD a EF LK
- **Léčba pomocí ASV u pacientů s CHSS a CSA/CSR spojena se snížením mortality**

# Cíl studie SERVE-HF

- Zjistit vliv léčby poruch dýchání ve spánku s **predominancí centrální spánkové apnoe** (AHI  $\geq 15$ /hod., cAHI/AHI  $\geq 50$  % a cAI  $\geq 10$ /hod.) pomocí adaptabilní servo-ventilace (ASV) u pacientů **se srdečním selháním** (NYHA III, IV a II s  $\geq 1$  hospitalizací pro srdeční selhání v posledních 24 měsících, EF LK  $\leq 45$ % - HFrEF) na přežití a kardiovaskulární výsledky (outcomes).

# SERVE-HF prim. a sek. cíle

- **Primární složený:** vznik první události z následujících: úmrtí z jakékoli příčiny, život zachraňující kardiovaskulární intervence (OTS, dlouhodobá VAD, KPR pro náhlou srdeční zástavu, adekvátní ICD léčba) nebo neplánovaná hospitalizace pro zhoršené CHSS
- **Sekundární:**
  - stejný jako primární, jen místo úmrtí z jakékoli příčiny CV úmrtí
  - stejný jako primární, jen místo neplánované hospitalizace pro zhoršené CHSS všechny neplánované hospitalizace
  - čas do úmrtí, čas do KV úmrtí, změna NYHA, změna v 6MVD, změna v QoL



# SERVE-HF pazienti

## Inclusion Criteria

- Age  $\geq 22$  years
- Chronic stable HF (ESC guidelines, no hospitalization within 4 weeks)
- LV dysfunction
  - LVEF  $\leq 45\%$
- NYHA class III or IV
  - Or NYHA class II with  $\geq 1$  hospitalization for HF in previous 24 months
- Predominant CSA (AHI  $>15/h$  with  $\geq 50\%$  central events and central AHI  $\geq 10/h$ )

## Exclusion Criteria

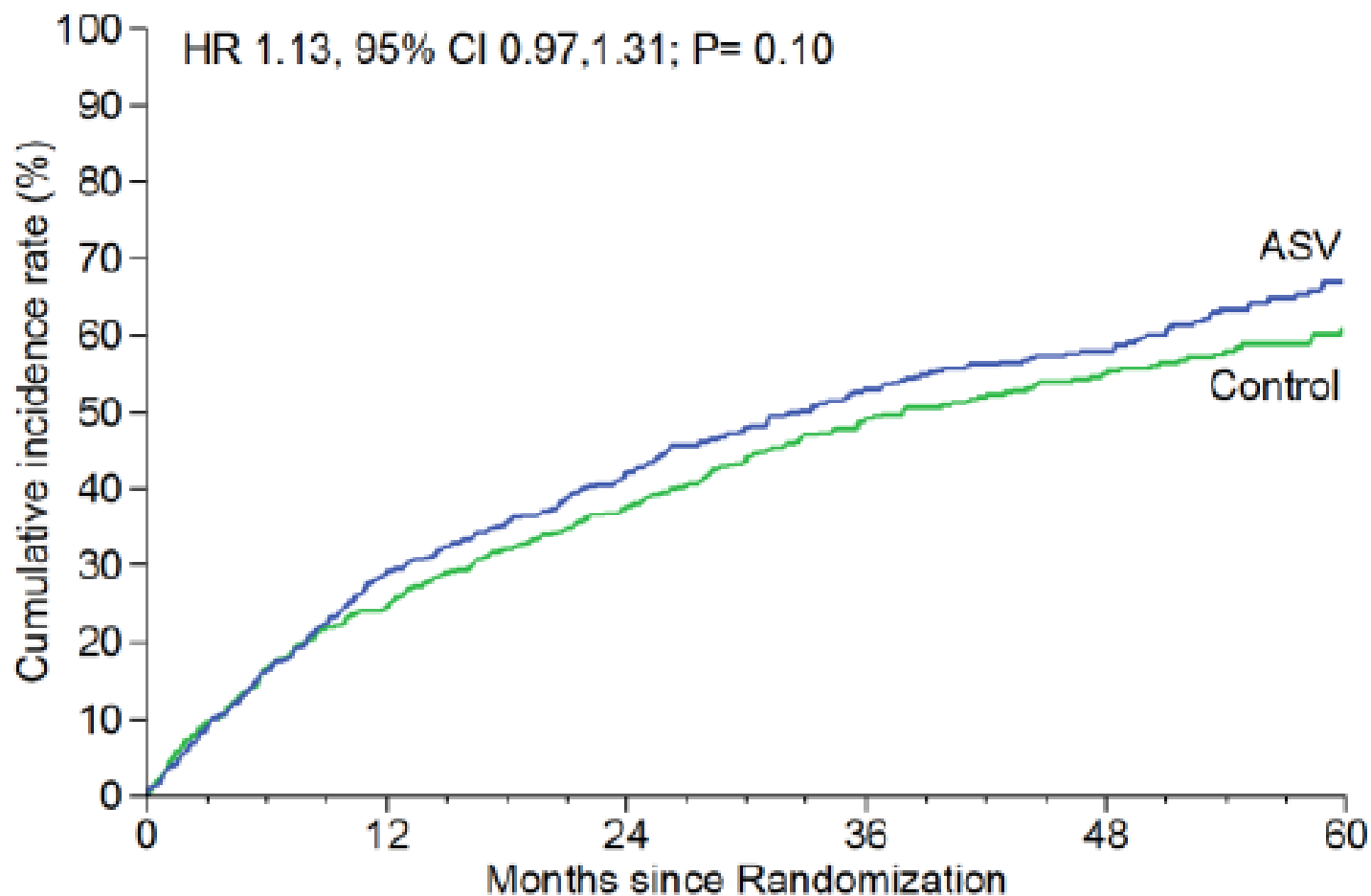
- Significant COPD
- Oxygen saturation  $<90\%$  at rest during the day
- Current use of positive airway pressure therapy
- Cardiac surgery or resynchronization therapy within the previous 6 months
- TIA or stroke in previous 3 months
- Significant valvular heart disease
- Contraindications to ASV

1325 patients enrolled between Feb 2008 and May 2013

# SERVE-HF adherence k terapii

- AHI z **31,2/hod.** na **6,2-6,8/hod.** v průběhu 48 měsíců (p<0,001)
- cAHI z **25,2/hod.** na **3,2-4/hod.** v průběhu 48 měsíců (p<0,001)
- ODI z **32,1/hod.** na **8,6-9,9/hod.** v průběhu 48 měsíců (p<0,001)
- **60%** pacientů užívalo ASV  $\geq 3$  hod./noc
- Průměrná doba použití ASV byla **3,9** a **3,7** hod./noc v **3** a **48** měs.

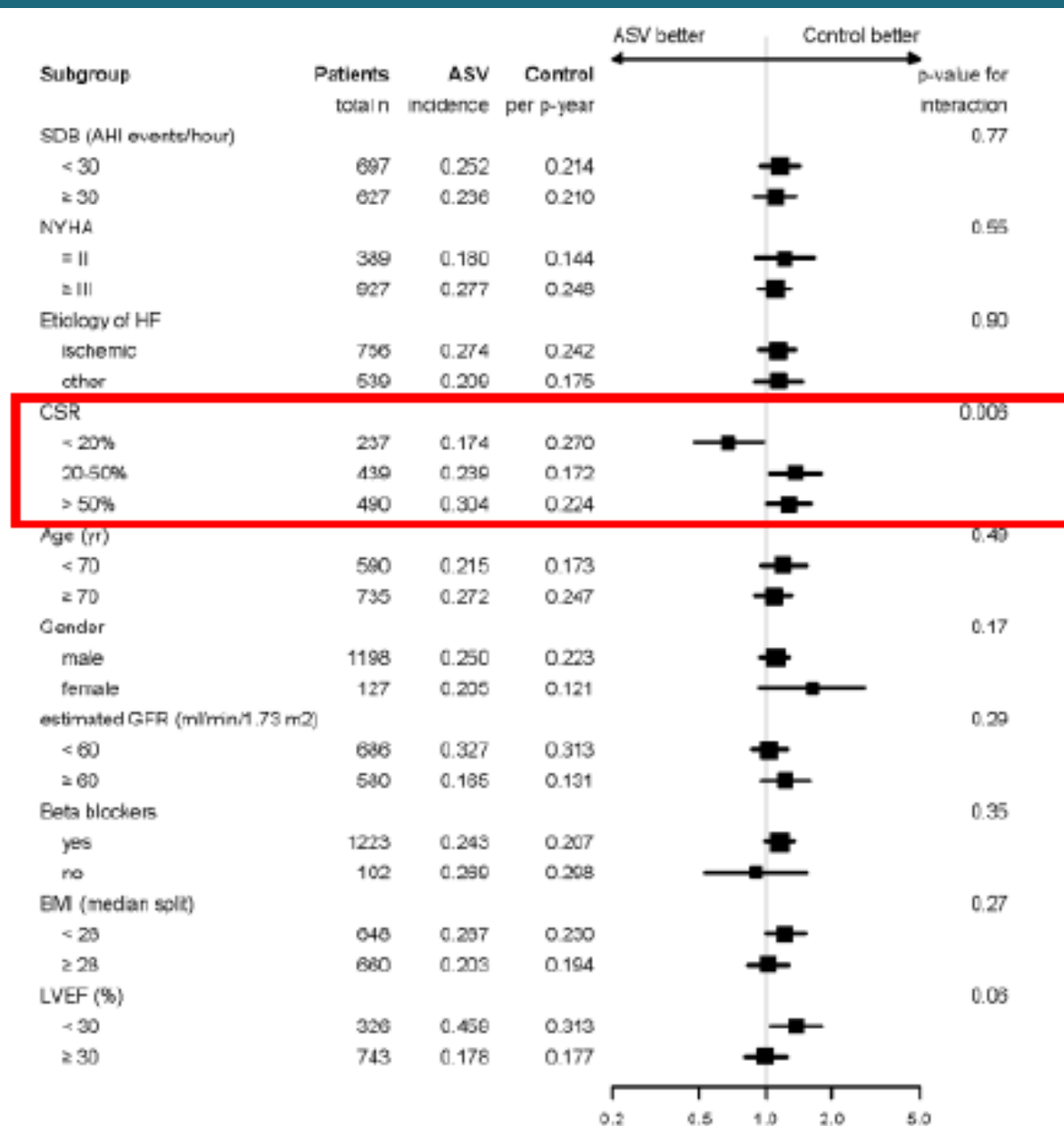
# SERVE-HF primární cíl - neutrální



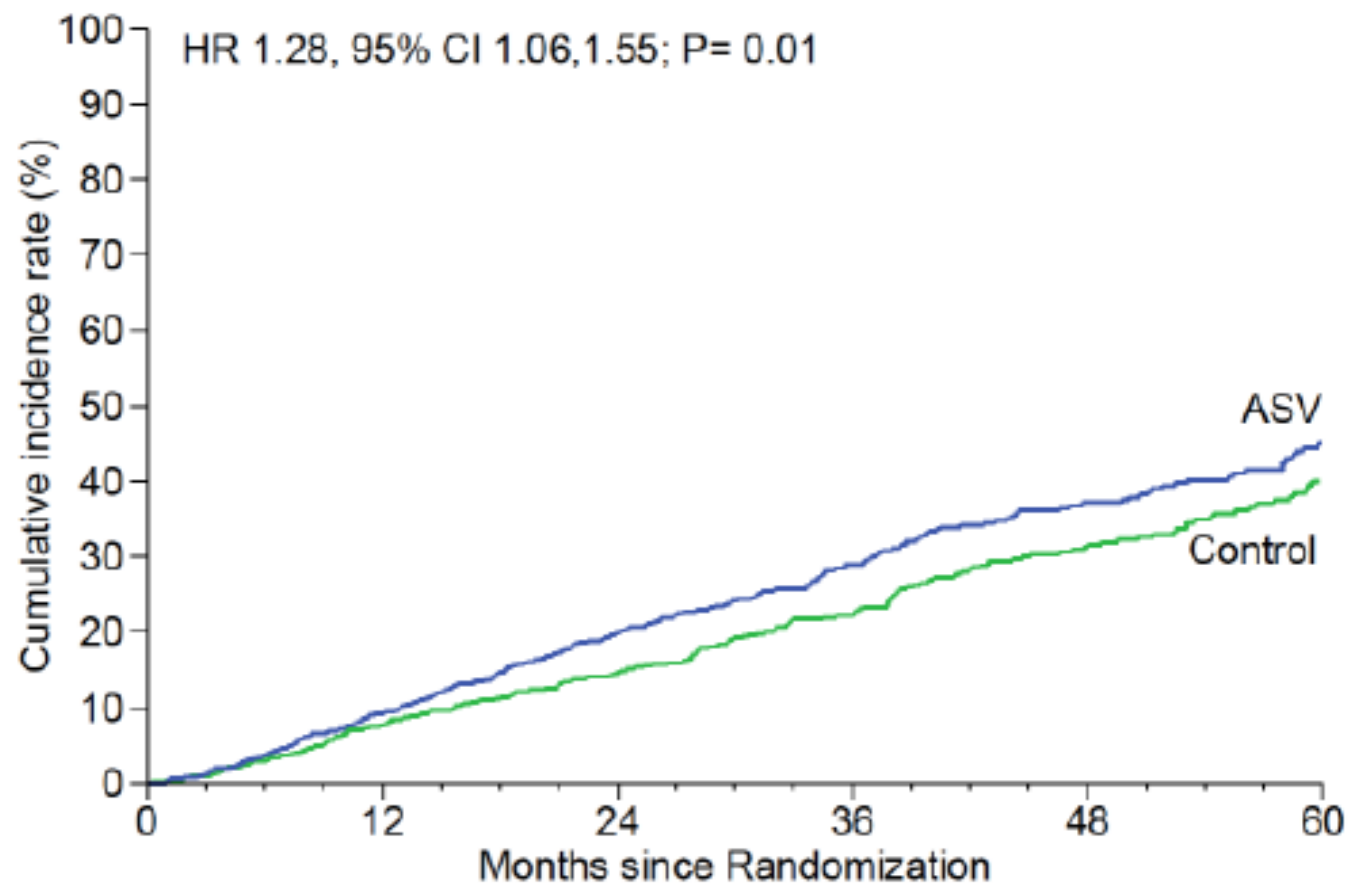
## No. at Risk

Control	659	463	365	222	136	77
ASV	666	435	341	197	122	52

# SERVE-HF subgroup analýza prim. cíl



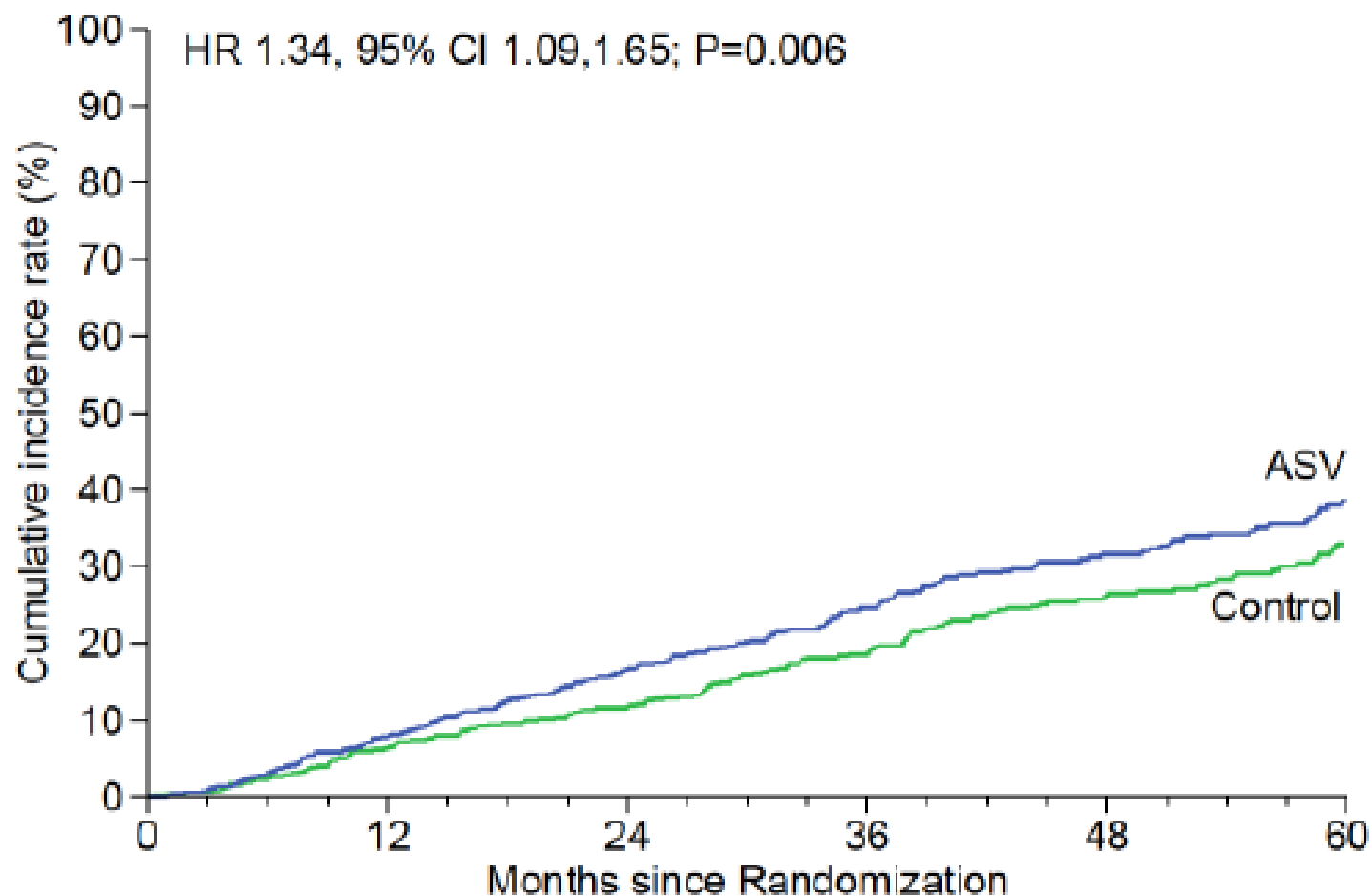
# SERVE-HF úmrtí ze všech příčin



## No. at Risk

Control	659	563	493	334	213	117
ASV	666	555	466	304	189	97

# SERVE-HF CV úmrtí

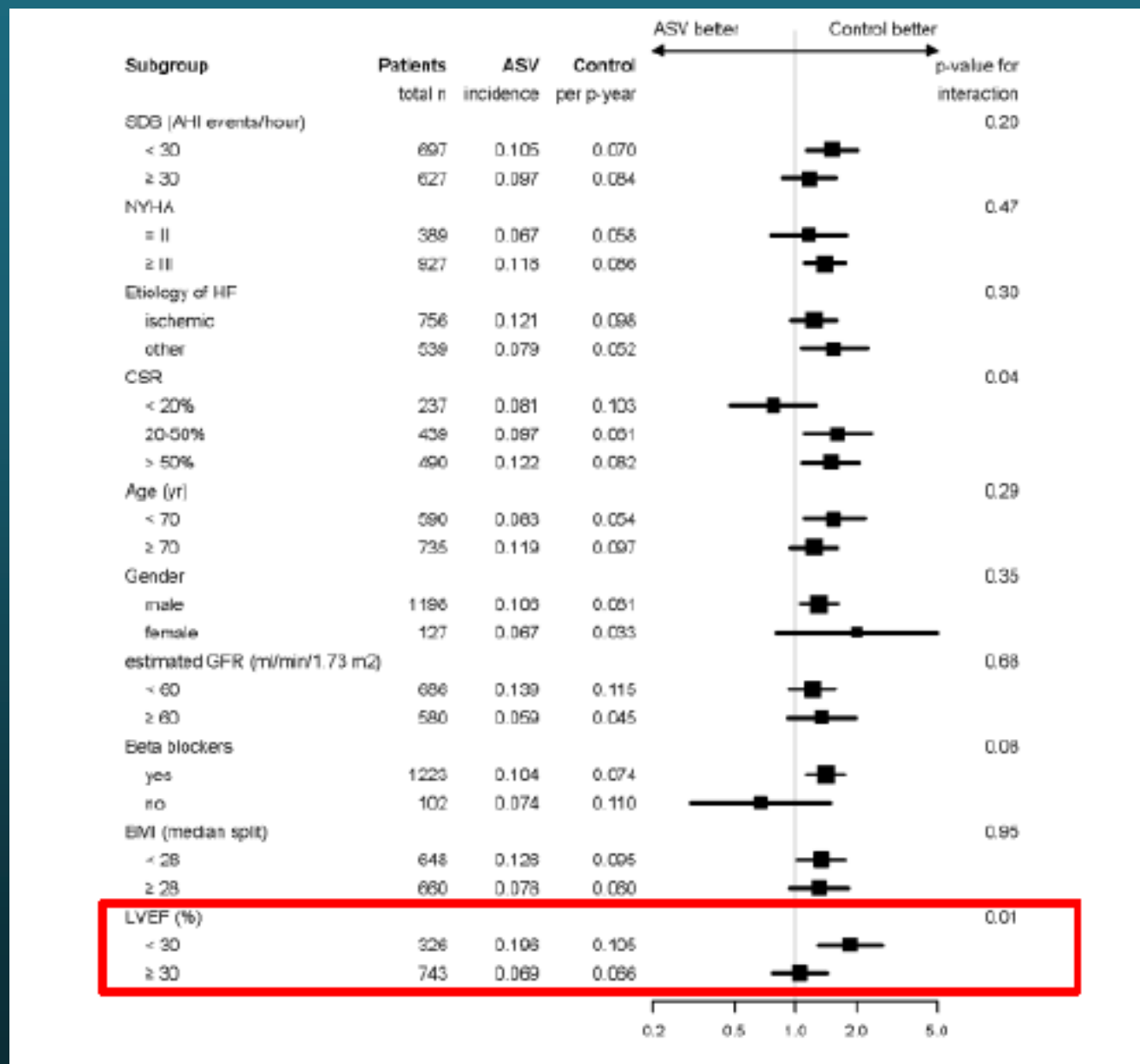


## No. at Risk

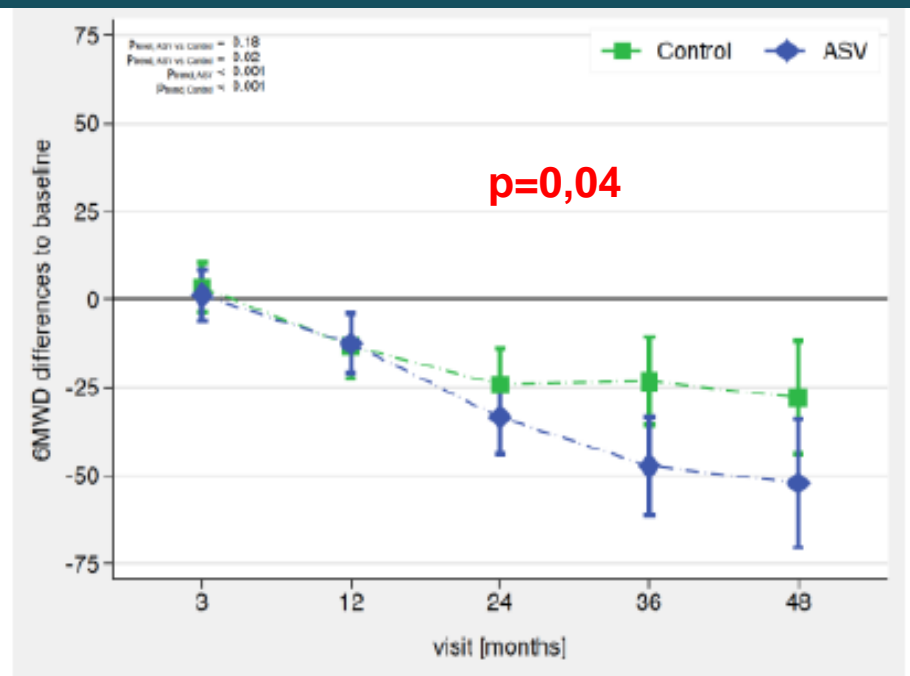
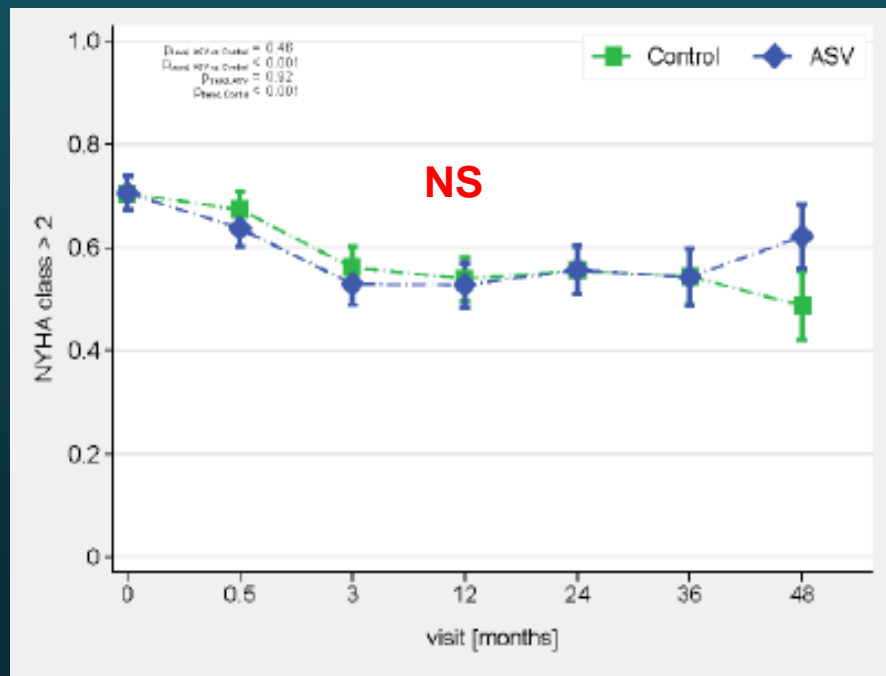
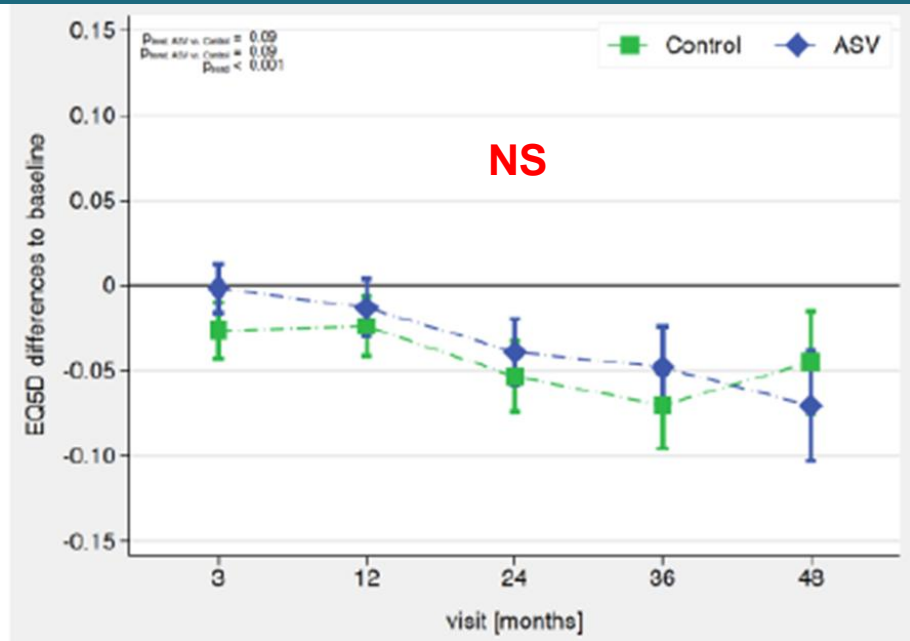
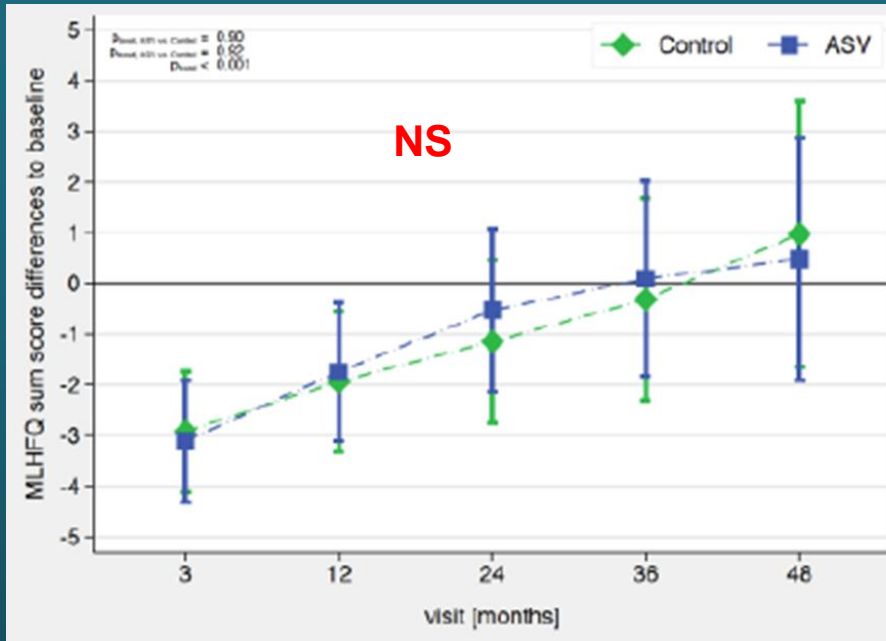
Control	659	563	493	334	213	117
ASV	666	555	466	304	189	97



# SERVE-HF subgroup analysis CV úmrtí



# SERVE-HF QoL + symptom



# SERVE-HF

- Studie nezahrnovala osoby s CSA bez SS nebo s HFpEF, pacienty s převládající OSA a nezahrnovala žádné další způsoby léčby, např. CPAP, APAP.
- Studie neidentifikovala žádnou výhodu terapie ASV pro pac. s CHSS.
- Terapie ASV je nyní u těchto rizikových pacientů kontraindikována.
- U všech pacientů je třeba posoudit riziko SS. V případě příznaků a projevů SS je třeba provést objektivní hodnocení EF LK.

# Budoucnost

- Requirement for large RCTs to show true effect of therapies
- Value of surrogate endpoints questionable?
- Mechanism of increased CV death
  - Pathophysiology of increased cardiovascular mortality remains to be elucidated
  - CSR as a compensatory mechanism?

# CRT, OTS a další v terapii CSA, OSA, CSR u pac. se SS

- CRT zlepšuje srdeční výdej, což vede ke snížení AHI.
- Zlepšení SDB po OTS.
- Při podávání O<sub>2</sub> zlepšení AHI, zvýšení SpO<sub>2</sub> v noci, zlepšení QoL, snížení NYHA, zvýšení EF LK.
- Při podávání CO<sub>2</sub> v průběhu inspiria dochází k redukci množství CSA a AHI.
- Teofylin?(snížení SDB, proarytmogenní), acetazolamid – snížení AHI (diuretikum, navozuje metab. acidózu, která stimuluje dýchání)

# Závěr

SDB – nezávislý rizikový faktor vzniku KVO

Vliv na morbiditu a mortalitu u nemocných s KVO

SDB lze ovlivnit léčbou

**Chybí algoritmy diagnostiky a léčby (Guidelines) u nemocných s KVO**