

Η Αποφρακτική Υπνική Άπνοια ως Παράγοντας Κινδύνου για την Εμφάνιση Κολπικής Μαρμαρυγής

ΧΡΗΣΤΟΣ Α. ΓΟΥΔΗΣ
ΙΩΑΝΝΗΣ Ε. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ
ΣΟΥΛΤΑΝΑ Χ. ΜΠΑΚΑΙΜΗ
ΘΩΜΑΣ Δ. ΚΩΤΣΗΣ

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συχνότερη αρρυθμία στην κλινική πράξη και σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Η αποφρακτική υπνική άπνοια είναι συχνή αναπνευστική διαταραχή και σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή. Παραμένει ασαφές αν η συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών κλινικών καταστάσεων οφείλεται σε κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η υπέρταση ή αν η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της αρρυθμίας. Η υποξία, οι απότομες μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης, η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η κολπική αναδιαμόρφωση και η συστηματική φλεγμονή, έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της αρρυθμίας και τη δυσχέρεια στην αντιμετώπισή της. Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια.

Εισαγωγή

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συχνότερη αρρυθμία στην κλινική πράξη και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα¹⁻⁴ και ελαττωμένη ποιότητα ζωής.⁵ Ο επιπολασμός της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι 5% στο γενικό πληθυσμό⁶ και συχνά συνυπάρχει με καρδιαγγειακά νοσήματα.^{7,8} Κολπική μαρμαρυγή παρατηρείται στο 3% των ασθενών με μέτριου έως σοβαρού βαθμού αποφρακτική υπνική άπνοια, ποσοστό τρεις φορές μεγαλύτερο από τον γενικό πληθυσμό⁹ και η σοβαρότητα του συνδρόμου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, όπως αυτή καθορίζεται από την μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά την διάρκεια του ύπνου, σχετίζεται με τον επιπολασμό της κολπικής μαρμαρυγής.¹⁰ Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής είναι αυξημένη σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια, ακόμη και απουσία υποκείμενης καρδιακής νόσου. Η μελέτη Sleep Heart έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με υπνική άπνοια (αποφρακτική και κεντρική) σε σχέση με ασθενείς χωρίς υπνική άπνοια.¹¹ Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν από τους Gamī και συν, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς κάτω των 65 ετών με αποφρακτική υπνική άπνοια, ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση οποιασδήποτε μορφής κολπικής μαρμαρυγής είναι τριπλάσιος σε χρονικό διάστημα πέντε ετών.¹² Από την άλλη μεριά, οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή φαίνεται πως έχουν περισσότερες πιθανότητες να πάσχουν από αποφρακτική υπνική άπνοια, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.¹³⁻¹⁵ Οι Gamī και συν. συμπέραναν ότι οι μισοί περίπου από

Λέξεις Ευρετηρίου:

Κολπική Μαρμαρυγή,
Αποφρακτική Υπνική Άπνοια



Χρήστος Γουδής
Επικουρικός Επιμελητής Καρδιολογίας

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Καρδιολογική Κλινική
Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών
51100, Γρεβενά, Ελλάδα
Τηλ.: +30 2462 350226
Κινητό: +30 6947 329919
E-mail: cgoudis@hotmail.com

τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι πιθανό να πάσχουν από αποφρακτική υπνική άπνοια μετά από προσαρμογή κριτηρίων για την περιφέρεια τραχήλου, το δείκτη μάζας σώματος, την υπέρταση και το σακχαρώδη διαβήτη.¹³ Παραμένει ασαφές εάν η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής ή αν η συσχέτιση της κολπικής μαρμαρυγής και της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας βασίζεται στην παρουσία κοινών παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία και η υπέρταση. Σε πρόσφατη μελέτη, οι Valenza και συν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια σοβαρού βαθμού χαρακτηρίζονται από την παρουσία περισσότερων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σχέση με άτομα χωρίς υπνική άπνοια.¹⁶ Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια.

Αποφρακτική Υπνική Άπνοια: Ορισμός, διάγνωση, παθοφυσιολογία

Η αποφρακτική υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, στα οποία παρατηρείται ελάττωση ή πλήρης διακοπή της ροής του αέρα παρά τη συνεχιζόμενη αναπνευστική προσπάθεια. Το υποπνοϊκό επεισόδιο πρέπει να πληρεί ένα τουλάχιστον από τα ακόλουθα κριτήρια: α) μείωση μεγαλύτερη από 50% της ροής του αέρα ή του αναπνεόμενου όγκου για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα β) μέτρια μείωση της ροής του αέρα (κάτω από 50%) με μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη από 3% ή γ) μέτρια μείωση της ροής του αέρα με ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ενδείξεις αφύπνισης.¹⁷ Η αφύπνιση ορίζεται ως παροδικό ξύπνημα με διάρκεια μικρότερη από 10 δευτερόλεπτα.¹⁸ Η σοβαρότητα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας προσδιορίζεται με το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (apnea-hypopnea index, AHI), που ορίζεται ως η συχνότητα των επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου. Δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας ≥ 5 χαρακτηρίζει την ήπια αποφρακτική υπνική άπνοια, ενώ δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας ≥ 15 τη μέτρια έως σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια.^{7,19} Η μελέτη ύπνου καταγράφει αναπνευστικές και υπνικές παραμέτρους σε εργαστήριο

ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας και αποτελεί τη μέθοδο εκλογής (gold-standard) για τη διάγνωση του συνδρόμου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.¹⁷

Κατά τη φυσιολογική αναπνοή, τα τοιχώματα των ανώτερων αεραγωγών δεν συμπίπτουν εξαιτίας της υπάρχουσας ανατομικής δομής και του μυϊκού τόνου του ρινοφάρυγγα. Στον ύπνο παρατηρείται φυσιολογικά μερική απώλεια του τόνου των μυών γύρω από το φάρυγγα με αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους του αυλού του και την αύξηση της αντίστασης στη ροή του αέρα. Σε άτομα με στενούς και ευένδοτους αεραγωγούς η μείωση του μυϊκού τόνου οδηγεί σε απόφραξη του φάρυγγα και εμφάνιση επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας.²⁰ Η παχυσαρκία αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας λόγω της στένωσης του αυλού του φάρυγγα.¹⁸

Οι εργώδεις αναπνευστικές προσπάθειες επί απόφραξης των αεραγωγών έχουν σαν αποτέλεσμα την απότομη πτώση της ενδοθωρακικής πίεσης, με επακόλουθη αύξηση του μεταφορτίου και ενίσχυση της φλεβικής επιστροφής στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, η οποία οδηγεί σε διάταση της δεξιάς κοιλίας και μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά.²¹ Η αύξηση του μεταφορτίου, η μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η μειωμένη πλήρωση της αριστερής κοιλίας οδηγούν σε ελάττωση του όγκου παλμού και προσωρινή μείωση της καρδιακής παροχής.¹⁸ Επίσης, η υποξία και η υπερκαπνία κατά τη διάρκεια των επεισοδίων άπνοιας υπόπνοιας, ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα διαμέσου κεντρικών και περιφερικών χημειοϋποδοχέων.²² Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προκαλεί περιφερική αγγειοσυσπασση και αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής σε Αποφρακτική Υπνική Άπνοια

Η υποξία και η υπερκαπνία που οφείλονται στην απόφραξη των αεραγωγών, οι μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης, η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η κολπική αναδιαμόρφωση και η συστηματική φλεγμονή αποτελούν τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

Υποξία

Η υποξία και η υπερκαπνία διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα περιφερική αγγειοσύσπαση και αρτηριακή υπέρταση,²² η οποία αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της αρρυθμίας.²³ Η σοβαρότητα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, όπως αυτή καθορίζεται από τα επεισόδια νυκτερινού αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης, συσχετίζεται με τον επιπολασμό της κολπικής μαρμαρυγής¹⁰ και ο βαθμός μείωσης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια των νυκτερινών επεισοδίων απόφραξης μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής εντός πέντε ετών από τη διάγνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.¹² Σε ασθενείς με μεγαλύτερες πτώσεις κορεσμού της αιμοσφαιρίνης παρατηρείται υψηλότερο ποσοστό υποτροπής της αρρυθμίας μετά από καρδιοανάταξη.²⁴

Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής είναι αυξημένη σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια. Η υποξία, οι απότομες μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης, η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η κολπική αναδιαμόρφωση και η συστηματική φλεγμονή ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής και τη δυσχέρεια στην αντιμετώπισή της.

Μεταβολές του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Οι μεταβολές της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχει αποδειχθεί ότι προηγούνται της εμφάνισης παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.²⁵ Αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ή μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος προηγείται της έναρξης της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής μετεγχειρητικά²⁶ ή κατά τη διάρκεια του ύπνου.²⁷ Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια νυκτερινών απνοιών σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια προκαλούν ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω χημειούποδοξεων η/και μείωση του τόνου του πα-

ρασυμπαθητικού.²⁸ Αποδείχθηκε ότι σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια, τα νυκτερινά επίπεδα νοραδρεναλίνης στο πλάσμα σχετίζονται με τη διάρκεια του αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης.²⁹ Επίσης, σε πειραματικά μοντέλα, εισήχθη κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια οξέων επεισοδίων άπνοιας και μειώθηκε σημαντικά η πυροδότηση της αρρυθμίας με αποκλεισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή κατάλυση των γαγγλιακών πλεγμάτων της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας.³⁰ Σε πρόσφατη μελέτη, οι Linz και συν απέδειξαν ότι τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των αεραγωγών προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά το τέλος των επεισοδίων, νεφρική υποαιμάτωση και αύξηση του πηλίκου πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων.³¹ Οι αλλαγές αυτές οφείλονται κυρίως στη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς εξασθενούν μετά από νεφρική συμπαθητική απονεύρωση.³¹

Παρά το γεγονός ότι η ελαττωμένη ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος χαρακτηρίζει τους ασθενείς με σοβαρού βαθμού αποφρακτική υπνική άπνοια, σε ορισμένους ασθενείς παρατηρούνται ενδείξεις αυξημένης ενεργοποίησής του προς το τέλος των επεισοδίων άπνοιας. Αυτό υποθετικά οφείλεται σε αντανακλαστικό διατήρησης ικανοποιητικών επιπέδων οξυγόνωσης (diving reflex) το οποίο εκλύεται από την προκαλούμενη από την άπνοια υποξαιμία και εκδηλώνεται με βαγοτονία.¹⁰ Η παρατηρούμενη βραδυκαρδία συνεπάγεται ελάττωση της ανερεθιστότητας του συστήματος αγωγής, γεγονός που πιθανά προδιαθέτει σε κολπικές εκπολώσεις στην περιοχή των πνευμονικών φλεβών και συντελεί στην εμφάνιση της αρρυθμίας.³² Σε πειραματικά μοντέλα η εφαρμογή αρνητικής ενδοτραχειακής πίεσης προκαλεί ελάττωση της δραστηρικής ανερέθιστης περιόδου και ευκολότερη εμφάνιση της αρρυθμίας.³³

Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι σε ασθενείς με μονήρη κολπική μαρμαρυγή, η εμφάνιση της αρρυθμίας σχετίζεται με τις μεταβολές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, παρά με την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού ή την ελαττωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.^{34,35} Οι Fujiki και συν. διαπίστωσαν έντονη κυκλική διακύμανση του καρδιακού ρυθμού πριν την έναρξη νυκτερινών επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής και πρότειναν ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια συμβάλει στην εμφάνιση της αρρυθμίας.³⁶

Κολπική αναδιαμόρφωση

Η αποφρακτική υπνική άπνοια συμβάλει στη δομική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του κολπικού μυοκαρδίου, χωρίς ωστόσο οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί να είναι πλήρως κατανοητοί.

νισμοί να έχουν επαρκώς κατανοηθεί.

Οι επαναλαμβανόμενες αποφράξεις των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου προκαλούν σημαντικές μεταβολές των ενδοθωρακικών πιέσεων με κλίση πίεσης που μπορεί να φτάσει έως - 65mmHg⁷. Αυτές οι κλίσεις πίεσης μεταδίδονται από το θώρακα στα λεπτά κολπικά τοιχώματα και η ασκούμενη διατοικωματική τάση φαίνεται πως οδηγεί σταδιακά σε διάταση και ίνωση των κόλπων και συνεπώς σε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της αρρυθμίας.³² Η διατοικωματική τάση φαίνεται πως είναι επίσης υπεύθυνη για την ιστική διάταση και αναδιαμόρφωση του κολπικού μυοκαρδίου στην περιοχική εκβολής των πνευμονικών φλεβών.³⁷

Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την ισχυρή συσχέτιση του συνδρόμου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της υπέρτασης.³⁸⁻⁴³ Οι Noda και συν. διαπίστωσαν ότι η υπερτροφία της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας παρατηρούνται πιο συχνά σε άνδρες με σοβαρού βαθμού αποφρακτική υπνική άπνοια παρά σε ήπιου βαθμού διαταραχή.²⁹ Αξίζει να σημειωθεί ότι στην παραπάνω μελέτη όλοι οι ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας έπασχαν από υπέρταση.²⁹ Οι μειώσεις του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια επεισοδίων άπνοιας σχετίζονται με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας⁴⁴ και υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και του βαθμού της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς.⁴⁵ Οι Otto και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι παχυσαρκίας, οι ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια εμφανίζουν πρόωρα διαστολική δυσλειτουργία που προδιαθέτει στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.⁴⁶ Σε άλλη μελέτη, οι Drager και συν. έδειξαν ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια και η υπέρταση σχετίζονται με αρτηριοσκλήρυνση και δομική καρδιακή αναδιαμόρφωση, με αθροιστικές επιδράσεις επί συνύπαρξης των δύο αυτών καταστάσεων.⁴⁷ Η αρτηριοσκλήρυνση στα μεγάλα αγγεία αυξάνει το μεταφορτίο ερμνεύοντας έτσι την καρδιακή αναδιαμόρφωση στους ασθενείς με υπέρταση και υπνική άπνοια.⁴⁷

Ο χειρισμός του Muller (εισπνευστική προσπάθεια με κλείσιμο ρινός και στόματος - το αντίστροφο του χειρισμού Valsalva) προσομοιώνει σε ικανοποιητικό βαθμό τις αλλαγές των ενδοθωρακικών πιέσεων που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του ύπνου σε άτομα με αποφρακτική υπνική άπνοια.⁴⁸ Οι Orban και συν. διαπίστωσαν ότι η πρόκληση αυξημένης αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης οδηγεί σε απότομη μείωση του όγκου του αριστερού κόλπου και της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας, γεγονός

που αντικατοπτρίζει την αύξηση του μεταφορτίου.⁴⁸ Οι Koshino και συν. κατέδειξαν επίσης ότι κατά τη διάρκεια του χειρισμού Muller, η παραμόρφωση και ο ρυθμός παραμόρφωσης κατά τον επιμήκη άξονα της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας ελαττώνονται σημαντικά.⁴⁹ Οι μεταβολές αυτές στον όγκο του αριστερού κόλπου και στη μηχανική των κοιλιών συνεισφέρουν ενδεχομένως στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

Σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια έχει περιγραφεί και ηλεκτρική κολπική αναδιαμόρφωση. Στους κόλπους των ασθενών με υπνική άπνοια παρατηρούνται εκτεταμένες περιοχές χαμηλών δυναμικών ή ηλεκτρική σιγή καθώς και διαταραχές της αγωγιμότητας, όπως αυτές εκφράζονται από την παρατεταμένη διάρκεια του κύματος P, την ελάττωση της ταχύτητας αγωγής και την παράταση του χρόνου ανάνηψης του φλεβοκόμβου.⁵⁰ Οι Baranchuk και συν. ανέφεραν ότι ο διακοπτικός αποκλεισμός, ο οποίος ορίζεται ως διάρκεια κύματος P \geq 120ms, είναι αυξημένος σε ασθενείς με μετρίου και σοβαρού βαθμού υπνική άπνοια.⁵¹ Σε άλλη μελέτη, οι Lim και συν. διαπίστωσαν ότι ο χρόνος κολπικής ηλεκτρομηχανικής ενεργοποίησης (atrial electromechanical activation time-EMAT), όπως αυτός υπολογίζεται με το ιστικό Doppler, ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με υπνική άπνοια συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.⁵² Ο χρόνος κολπικής ηλεκτρομηχανικής ενεργοποίησης παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τον δείκτη άπνοιας- υπόπνοιας, αντικατοπτρίζοντας έτσι τη σοβαρότητα του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, ανεξάρτητα από άλλες συμβατικές υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους.⁵² Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν από τους Yagmur και συν., οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η διακοπτική και ενδοκολπική ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση είναι παρατεταμένη σε ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού βαθμού αποφρακτική υπνική άπνοια.⁵³

Φλεγμονή

Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) καθώς και διαμεσολαβτών της φλεγμονής, όπως οι κυτοκίνες και τα μόρια προσκόλλησης, φαίνεται να αυξάνονται σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια⁵⁴⁻⁵⁶ και τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα συσχετίζονται με την σοβαρότητα του δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας.⁵⁴ Από την άλλη μεριά, τα επίπεδα της CRP είναι αυξημένα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή έχουν υψηλότερα επίπεδα CRP συγκριτικά με ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή.⁵⁷ Σε πειραματικά μοντέλα αποδείχθηκε ότι η αποφρακτι-

κή υπνική άπνοια προκαλεί κολπική ίνωση διαμέσου συστηματικής και τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης και ελαττωμένης αποδόμησης του κολλαγόνου. Η κολπική ίνωση αναστάλθηκε από τη μεταμόσχευση μεσεγχυματικών αρχέγονων κυττάρων, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα αρχέγονα αυτά κύτταρα μπορούν να εξισσοροπήσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση σε περιπτώσεις υπνικής άπνοιας.⁵⁸ Ίσως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κολπικής μαρμαρυγής, της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της συστηματικής φλεγμονής, αλλά ο ακριβής μηχανισμός παραμένει ασαφής.

Πλειάδα μελετών καταδεικνύει μια ισχυρή συσχέτιση της μεταξύ της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της κολπικής μαρμαρυγής. Η υποξία, οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η υπέρταση, η διαστολική δυσλειτουργία, η κολπική αναδιαμόρφωση και η συστηματική φλεγμονή φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της αρρυθμίας σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια.

Υποτροπή της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με Αποφρακτική Υπνική Άπνοια

Η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (continuous positive airway pressure-CPAP) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια.⁵⁹ Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της θεραπείας με CPAP στην πιθανότητα υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια. Οι Abe και συν ανέφεραν ότι η θεραπεία με CPAP μείωσε σημαντικά τις υποτροπές της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.⁶⁰ Οι Kanagala και συν έδειξαν ότι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CPAP είχαν μικρότερα ποσοστά υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής μετά από καρδιοανάταξη.²⁴ Σε πρόσφατη μεταανάλυση μελετήθηκε το ποσο-

στό υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής μετά από κατάλυση με υψίσυχο ρεύμα σε ασθενείς με και χωρίς αποφρακτική υπνική άπνοια και αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της θεραπείας με CPAP και της υποτροπής της αρρυθμίας.⁶¹ Οι ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια είχαν 31% μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής μετά από κατάλυση με υψίσυχο ρεύμα συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς υπνική άπνοια και η πιθανότητα υποτροπής άγγιζε το 57% στους ασθενείς με υπνική άπνοια που δεν ελάμβαναν θεραπεία με CPAP. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της κατάλυσης της αρρυθμίας με υψίσυχο ρεύμα στη μείωση των υποτροπών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών χωρίς υπνική άπνοια και των ασθενών με υπνική άπνοια που ελάμβαναν θεραπεία με CPAP.⁶¹

Συμπέρασμα

Παρά το γεγονός ότι η κολπική μαρμαρυγή και η αποφρακτική υπνική άπνοια έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου και περίπλοκες παθοφυσιολογικές διαδικασίες με ποικίλες δυναμικές αλληλεπιδράσεις είναι παρούσες, πλειάδα μελετών καταδεικνύει μια ισχυρή συσχέτιση της μεταξύ της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της κολπικής μαρμαρυγής. Η υποξία, οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η υπέρταση, η διαστολική δυσλειτουργία, η κολπική αναδιαμόρφωση και η συστηματική φλεγμονή φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της αρρυθμίας σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια. Οι ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια παρουσιάζουν επίσης συχνότερες υποτροπές της αρρυθμίας. Η συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στους ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια και είναι αποτελεσματική στη μείωση του φορτίου της κολπικής μαρμαρυγής. Περισσότερες μελέτες, με προσαρμογή των κριτηρίων για κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία και η υπέρταση, απαιτούνται προκειμένου να διευκρινιστεί εάν η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

Βιβλιογραφία

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke

- prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.
 3. Beyerbach DM, Zipes DP. Mortality as an endpoint in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2004;1:8–18.
 4. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
 5. Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19.
 6. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217–1239.
 7. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing council. *Circulation*. 2008;118:1080–1111.
 8. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management, and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;3:263–276.
 9. C. Guilleminault, S. J. Connolly, and R. A. Winkle. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *The American Journal of Cardiology*, vol. 52, no. 5, pp. 490–494, 1983.
 10. T. Tanigawa, K. Yamagishi, S. Sakurai, et al. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart*, vol. 92, no. 12, pp. 1854–1855, 2006.
 11. R. Mehra, E. J. Benjamin, E. Shahar, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 173, no. 8, pp. 910–916, 2006.
 12. A. S. Gami, D. O. Hodge, R.M. Herges, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, no. 5, pp. 565–571, 2007.
 13. A. S. Gami, G. Pressman, S. M. Caples, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*, vol. 110, no. 4, pp. 364–367, 2004.
 14. I. H. Stevenson, H. Teichtahl, D. Cunnington, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *European Heart Journal*, vol. 29, no. 13, pp. 1662–1669, 2008.
 15. B. Braga, D. Poyares, F. Cintra, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Medicine*, vol. 10, no. 2, pp. 212–216, 2009.
 16. Valenza MC, Baranchuk A, Valenza-Demet G, et al. Prevalence of risk factors for atrial fibrillation and stroke among 1210 patients with sleep disordered breathing. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 29. [Epub ahead of print]
 17. A. Malhotra and D. P. White. Obstructive sleep apnoea. *The Lancet*, vol. 360, no. 9328, pp. 237–245, 2002.
 18. T. D. Bradley and J. S. Floras. Sleep apnea and heart failure, part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*, vol. 107, no. 12, pp. 1671–1678, 2003.
 19. W. T. McNicholas. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 5, no. 2, pp. 154–160, 2008.
 20. R. L. Horner. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, vol. 28, no. 5, pp. 289–298, 2008.
 21. T. D. Bradley, M. J. Hall, S. I. Ando, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*, vol. 119, no. 6, pp. 1827–1835, 2001.
 22. V.K. Somers, A. L. Mark, D.C. Zavala, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *Journal of Applied Physiology*. vol. 67, no. 5, pp. 2101–2106, 1989.
 23. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.
 24. R. Kanagala, N. S. Murali, P. A. Friedman, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, vol. 107, no. 20, pp. 2589–2594, 2003.
 25. De Vos CB, Nieuwlaat R, Crijns HJ, et al. Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 29: 632–639, 2008.
 26. Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, et al. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1998 July 1;82(1):22–5.
 27. Coccagna G, Capucci A, Bauleo S, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in sleep. *Sleep* 1997 June;20(6):396–8.

28. Baranchuk A, Simpson CS, Redfearn DP, et al. It's time to wake up! Sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Europace* 2008; 6: 666-667.
29. A. Noda, T. Okada, F. Yasuma, et al. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, vol. 107, no. 6, pp. 1538–1544, 1995.
30. M. Ghias, B. J. Scherlag, Z. Lu, et al. The role of ganglionated plexi in apnea-related atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 22, pp. 2075–2083, 2009.
31. Linz D, Mahfoud F, Linz B, et al. Effect of Obstructive Respiratory Events on Blood Pressure and Renal Perfusion in a Pig Model for Sleep Apnea. *Am J Hypertens*. 2014 Mar 12. [Epub ahead of print]
32. Caples SM, Somers VK. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Mar-Apr;51(5):411-5.
33. D. Linz, U. Schotten, H. R. Neuberger, et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm*, vol. 8, no. 9, pp. 1436–1443, 2011.
34. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 743–749, 1999.
35. Tomita T, Takei M, Saikawa Y, et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 559–564, 2003.
36. Fujiki A, Sakabe M, Yoshioka R. High prevalence of cyclical variation in heart rate before nocturnal episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *Intern Med*. 2013;52(19):2169-72. Epub 2012 Mar 1.
37. M. Haïssaguerre, P. Jais, D. C. Shah, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England Journal of Medicine*, vol.339, no. 10, pp. 659–666, 1998.
38. K. M. Hla, T. B. Young, T. Bidwell, et al. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Annals of Internal Medicine*, vol. 120, no. 5, pp. 382–388, 1994.
39. T. Young, P. Peppard, M. Palta, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Archives of Internal Medicine*, vol. 157, no. 15, pp. 1746–1752, 1997.
40. D. C. Haas, G. L. Foster, F. J. Nieto, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*, vol. 111, no. 5, pp. 614–621, 2005.
41. P. E. Peppard, T. Young, M. Palta, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England Journal of Medicine*, vol.342, no. 19, pp. 1378–1384, 2000.
42. F. J. Nieto, T. B. Young, B. K. Lind, et al. Association of sleep-disordered breathing sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 14, pp. 1829–1836, 2000.
43. C. W. H. Davies, J. H. Crosby, R. L. Mullins, et al. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*, vol. 55, no. 9, pp. 736–740, 2000.
44. H. Kraiczi, K. Caidahl, A. Samuelsson, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*, vol. 119, no. 4, pp. 1085–1091, 2001.
45. J.W. H. Fung, T. S. T. Li, D. K. L. Choy, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*, vol. 121, no. 2, pp. 422–429, 2002.
46. M. E. Otto, M. Belohlavek, A. Romero-Corral, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *The American Journal of Cardiology*, vol. 99, no. 9, pp.1298–1302, 2007.
47. L. F. Drager, L. A. Bortolotto, A. C. Figueiredo, B. C, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*, vol. 131, no. 5, pp. 1379–1386, 2007.
48. M. Orban, C. J. Bruce, G. S. Pressman, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *The American Journal of Cardiology*, vol. 102, no. 11, pp. 1557–1561, 2008.
49. Y. Koshino, H. R. Villarraga, M. Orban, et al. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, vol. 123, no. 3, pp. 282–289, 2010.
50. H. Dimitri, M. Ng, A. G. Brooks, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, vol. 9, no. 3, pp. 321–327, 2012.
51. Baranchuk A, Parfrey B, Lim L, et al. Interatrial block in patients with obstructive sleep apnea. *Cardiol J* 2011; 18(2): 171-5.
52. H. E. Lim, Y. H. Kim, S. H. Kim, et al. Impact of obstructive sleep apnea on the atrial electromechanical activation time. *Circulation Journal*, vol. 73, no. 2, pp. 249–255, 2009.
53. J. Yagmur, O. Yetkin, M. Cansel, et al. Assessment of atrial electromechanical delay and influential factors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, vol. 16, no. 1, pp.83–88, 2012
54. A. S. M. Shamsuzzaman, M. Winnicki, P. Lanfranchi,

- et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, vol. 105, no. 21, pp. 2462–2464, 2002.
55. E. Ohga, T. Tomita, H. Wada, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *Journal of Applied Physiology*, vol. 94, no. 1, pp. 179–184, 2003.
56. L. Dyugovskaya, P. Lavie, and L. Lavie. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 165, no. 7, pp. 934–939, 2002.
57. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
58. Ramos P, Rubies C, Torres M, Batlle M, Farre R, Brugada J, Montserrat JM, Almendros I, Mont L1. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells. *Respir Res*. 2014 Apr 28;15(1):54.
59. R. C. Basner. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 17, pp. 1751–1758, 2007.
60. H. Abe, M. Takahashi, H. Yaegashi, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart and vessels*, vol. 25, no. 1, pp. 63–69, 2010.
61. Li L, Wang ZW, Li J, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014 Apr 2. [Epub ahead of print]