

**lek. Dariusz Górko**

**Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej**

**Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej**

**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Ocena częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego u  
pacjentów poddawanych rewaskularyzacji z powodu chorób  
tętnic obwodowych**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
w zakresie medycyny**

**Promotor: dr hab. n. med. Filip M. Szymański**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą II Wydziału Lekarskiego**

**Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Warszawa, 2018 rok**

## **Streszczenie w języku polskim**

**Wstęp:** Obturacyjny bezdech senny (obstructive sleep apnea, OSA) i choroby tętnic obwodowych (peripheral artery diseases, PADs) to dwa schorzenia szeroko rozpowszechnione w populacji ogólnej. Występowanie OSA wiąże się z narastaniem zmian hemodynamicznych, stresem oksydacyjnym i powstawaniem uszkodzeń śródbłonka, co wiąże się z postępowaniem remodelingu serca i naczyń krwionośnych. Wszystkie te procesy mogą, poprzez propagowanie miażdżycy mogą przyczyniać się do powstawania PADs, pogarszając rokowanie chorych i wpływając niekorzystnie na odległe wyniki zabiegów rewaskularyzacyjnych. Współwystępowanie OSA i PADs wpływa negatywnie na przebieg obu chorób, powodując ich wzajemne zaostrzanie się. Dlatego też pacjenci z PADs wymagają rutynowego wykonywania badań przesiewowych pod kątem występowania klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym zaburzeń oddychania podczas snu, takich jak OSA, ponieważ będą one wpływać na wybór strategii postępowania z leczonymi pacjentami. Niemniej jednak wydaje się, że współczesna diagnostyka nie jest w tej grupie wystarczająca, brakuje ciągle danych epidemiologicznych pokazujących jak często obie jednostki chorobowe współwystępują.

**Cele:** Celem badania było: /1/ ustalenie częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego w populacji pacjentów poddawanych pierwszemu w życiu zabiegowi rewaskularyzacji z powodu chorób tętnic obwodowych; /2/ ocena częstości występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z chorobami tętnic obwodowych oraz współistniejącym obturacyjnym bezdechem sennym; /3/ ustalenie zgodności stosowanej farmakoterapii przed hospitalizacją z aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych.

**Material i metody:** Do badania włączono 141 hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w celu wykonania zabiegu rewaskularyzacji z powodu PADs (w tym stentowania lub endarterektomii tętnic szyjnych i stentowania, endarterektomii lub pomostowania tętnic kończyn dolnych). Wszyscy włączeni do badania pacjenci zostali wcześniej zakwalifikowani do tego typu leczenia przez chirurgów naczyniowych zgodnie z obowiązującymi zaleceniami oraz najnowszą wiedzą medyczną, a obecność PADs została potwierdzona badaniami klinicznymi i obrazowymi. Oprócz typowych badań klinicznych i biochemicznych wykonywanych standardowo u każdego pacjenta kwalifikowanego do zabiegu u wszystkich osób przeprowadzono dodatkowo całonocne badanie snu mające na celu wykrycie OSA. Zgodnie z obowiązującymi obecnie rekomendacjami bezdech definiowano jako przerwę w przepływie powietrza trwającą 10 s, natomiast spłylenie oznaczało przejściowy spadek przepływu powietrza w drogach oddechowych o  $> 50\%$  w stosunku do wartości wyjściowych, trwający co najmniej 10 s z następczym spadkiem saturacji krwi o co najmniej 4%. Rozpoznanie OSA ustalano w momencie zarejestrowania u pacjenta wskaźnika AHI (apnea–hypopnea index)  $\geq 5$  na godzinę.

**Wyniki:** Kryteria włączenia i wyłączenia z badania spełniło 141 pacjentów (59,6% mężczyzn w średnim wieku  $69,6 \pm 9,5$  roku). Średni BMI w badanej grupie wyniósł  $27,3 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>, a jedynie 35,5% pacjentów miało prawidłową masę ciała. Pozostała grupa została sklasyfikowana jako dotknięta nadwagą lub otyłością. 73,8% pacjentów występowało nadciśnienie tętnicze, 19,9% przebyło w przeszłości zawał serca, 16,3% udar mózgu a u 12,1% występowała niewydolność serca. Cukrzyca była rozpoznawana u 33,3% pacjentów, 77,3% aktualnie paliło papierosy, a 30,5% miało dodatni wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych. Zgodne z aktualnymi zaleceniami leczenie było stosowane u 32,6% pacjentów w przypadku statyn, 75,9% w przypadku leków hipotensyjnych oraz 49,6% dla

leków przeciwplatek. OSA zarejestrowano u 68 (48,2%) chorych. W większości przypadków 39 (27,7%) OSA występował w postaci łagodnej, 21 (14,9%) pacjentów miało postać umiarkowaną, 8 (5,7%) postać ciężką. Pacjenci bez OSA mają istotnie niższe BMI ( $26,9 \pm 5,5$  vs.  $27,7 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ) niż pacjenci z OSA oraz częściej występuje u nich prawidłowa masa ciała (39,7% vs. 30,9%,  $p = 0,04$ ). Pacjenci bez obturacyjnego bezdechu sennego mają istotnie niższe stężenie markera martwicy mięśnia sercowego – troponiny ( $0,01 \pm 0,02$  vs.  $0,02 \pm 0,01$  ng/ml,  $p = 0,02$ ) oraz istotnie statystycznie niższe stężenie potasu w surowicy ( $4,7 \pm 0,5$  vs.  $6,6 \pm 16,5$  mmol/l,  $p = 0,05$ ) oraz istotnie wyższe stężenie cholesterolu całkowitego ( $196,8 \pm 131,9$  vs.  $176,4 \pm 40,7$ ,  $p = 0,04$ ). Pacjenci z OSA ponad dwukrotnie częściej byli leczeni statyną niż pacjenci bez tego schorzenia (47,1% vs. 19,2%;  $p < 0,0001$ ). Pacjenci ci również istotnie częściej otrzymywali leki przeciwcukrzycowe (23,5% vs. 9,6%,  $p = 0,02$ ).

**Wnioski:** Częstość występowania OSA w grupie pacjentów z PADs w populacji polskiej jest bardzo wysoka. OSA dotyka blisko połowy pacjentów z PADs, jednak w większości przypadków schorzenie występuje w postaci łagodnej lub umiarkowanej. Ciężka postać OSA dotyczyła jedynie 5,7% pacjentów z PADs. W omawianej grupie pacjentów częstość występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego jest bardzo wysoka i przewyższa tę odnotowywaną w populacji ogólnej. Jednymi z najczęściej występujących czynników są nadciśnienie tętnicze oraz nikotynizm, które dotykają około  $\frac{3}{4}$  wszystkich pacjentów z PADs poddawanych pierwotnej rewaskularyzacji tętniczej. Również powszechne występowanie cukrzycy czy dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób sercowo-naczyniowych niekorzystnie przyczynia się do pogorszenia profilu ryzyka omawianych pacjentów. Pomimo szerokiego rozpowszechnienia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji pacjentów z PADs, sposób leczenia farmakologicznego przed hospitalizacją, w tym zalecanego przez aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa

Kardiologicznego dotyczące rozpoznawania i leczenia PADs, m.in. stosowania statyn, leków hipotensyjnych oraz przeciwplatek jest niewystarczający i nie odzwierciedla częstości występowania danych jednostek chorobowych oraz podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów. Jedyne co trzeci pacjent jest leczony jakąkolwiek dawką statyny, co drugi otrzymuje leki przeciwplatekowe, a jeden na czterech pacjentów nie otrzymuje żadnego leczenia hipotensyjnego. Poprawa stosowania zaleceń farmakoterapii przed zabiegiem w tej grupie pacjentów potencjalnie mogłaby przyczynić się zarówno do odroczenia zabiegu, poprawy jakości życia badanych jak i poprawy rokowania tej grupy chorych.

**Słowa kluczowe:** choroby tętnic obwodowych, obturacyjny bezdech senny, miażdżyca, epidemiologia,

## **Streszczenie w języku angielskim / Summary in English**

**Introduction:** Obstructive sleep apnea (OSA) and peripheral artery diseases (PADs) are two diseases that are common in the general population. Presence of OSA is associated with an accumulation of hemodynamic changes, oxidative stress and the formation of endothelial damage, which is associated with the progression of remodeling of the heart and blood vessels. All these processes may, through the propagation of atherosclerosis, contribute to the formation of PADs, worsening the prognosis of patients and adversely affecting the distant results of revascularization procedures. The coexistence of OSA and PADs negatively affects the course of both diseases, causing their mutual aggravation. Therefore, patients with PADs require routine screening for classic and non-classical cardiovascular risk factors, including sleep disordered breathing such as OSA, as they will affect the choice of treatment strategies for treated patients. Nevertheless, it seems that contemporary diagnostics are not sufficient in this group, there is still no epidemiological data showing how often both diseases coexist.

**Aims:** The aim of the study was to: /1/ determine the prevalence of obstructive sleep apnea in the population of patients undergoing revascularization for the first time due to peripheral arterial diseases; /2/ assessment of the prevalence of other risk factors for cardiovascular disease in the group of patients with peripheral arterial disease and obstructive sleep apnea; /3/ determining the compliance to the pharmacotherapy used before hospitalization according to the current guidelines of scientific societies.

**Material and methods:** 141 patients hospitalized in the General and Endocrinological Surgery Clinic of the Medical University of Warsaw were included in the study in order to perform revascularization due to PADs (including carotid artery stenting or endarterectomy and stenting, endarterectomy or lower limb arterial bypass). All patients included in the study were previously qualified for this type of treatment by vascular surgeons in accordance with

current recommendations and the latest medical knowledge. The presence of PADs has been confirmed by clinical and imaging studies. In addition to typical clinical and biochemical tests performed as standard in every patient qualified for the procedure, all patients underwent an overnight sleep study to detect OSA. According to current recommendations, apnea was defined as a break in the air flow lasting 10 s, while hypopnea was a transient decrease of airflow in the airways by  $> 50\%$  compared to baseline, lasting at least 10 s with a subsequent decrease in blood saturation by at least 4%. The diagnosis of OSA was made when the patient was registered with the AHI index (apnea-hypopnea index)  $\geq 5$  per hour.

**Results:** The criteria for inclusion and exclusion from the study were met by 141 patients (59.6% men, aged  $69.6 \pm 9.5$  years). The mean BMI in the study group was  $27.3 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>, and only 35.5% of patients had normal body weight. The remaining group was classified as overweight or obese. 73.8% of patients had arterial hypertension, 19.9% had history of myocardial infarction, 16.3% had history of stroke and 12.1% had heart failure. Diabetes was diagnosed in 33.3% of patients, 77.3% currently smoked cigarettes, and 30.5% had a family history of cardiovascular diseases. In accordance with the current recommendations, statin treatment was used in 32.6% of patients, 75.9% received hypotensive drugs and 49.6% antiplatelet drugs. OSA was diagnosed in 68 (48.2%) patients. In the majority of cases, 39 (27.7%) OSA occurred in a mild form, 21 (14.9%) patients had moderate OSA and 8 (5.7%) had severe. Patients without OSA had significantly lower BMI ( $26.9 \pm 5.5$  vs  $27.7 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.01$ ) than patients with OSA and more often had normal body weight (39.7% vs. 30.9%,  $p = 0.04$ ). Patients without OSA had significantly lower levels of myocardial necrosis marker - troponin ( $0.01 \pm 0.02$  vs.  $0.02 \pm 0.01$  ng/ml,  $p = 0.02$ ) and statistically significantly lower serum potassium ( $4.7 \pm 0.5$  vs.  $6.6 \pm 16.5$  mmol/l,  $p = 0.05$ ) and significantly higher total cholesterol ( $196.8 \pm 131.9$  vs.  $176.4 \pm 40.7$ ,  $p = 0.04$ ). Patients with OSA more than twice as often were treated with statin than patients without this disease (47.1% vs. 19.2%,  $p$

<0.0001). These patients also significantly more often received antidiabetic drugs (23.5% vs. 9.6%,  $p = 0.02$ ).

**Conclusions:** The prevalence of OSA in patients with PADs in Polish population is very high. OSA affects nearly half of patients with PADs, however, in the majority of cases, the disease is in a mild or moderate form. The severe form of OSA is found only 5.7% of patients with PADs. In the discussed group of patients, the prevalence of other risk factors for cardiovascular diseases is very high and exceeds that reported in the general population. One of the most common risk factors are hypertension and nicotine use, which affects about  $\frac{3}{4}$  of all PADs patients undergoing primary arterial revascularization. Also, the prevalence of diabetes or a family history of cardiovascular diseases negatively contributes to the deterioration of the risk profile of these patients. Despite the wide prevalence of cardiovascular risk factors in the PADs population, pharmacological treatment prior to hospitalization, including that recommended by current European Society of Cardiology guidelines regarding the diagnosis and treatment of PADs, among others the use of statins, antihypertensive drugs and antiplatelet drugs is insufficient and does not reflect the incidence of given disease entities and the increased cardiovascular risk in this group of patients. Only every third patient is treated with any dose of statin, every second receives antiplatelet drugs, and one in four patients does not receive any antihypertensive treatment. Improvement in the application of pharmacotherapy prior to surgery in this group of patients could potentially contribute to postponing the treatment, improving the quality of life of the patients and improving the prognosis of this group of patients.

**Key words:** peripheral artery disease, obstructive sleep apnea, atherosclerosis, epidemiology,