

Krónikus obstruktív tüdőbetegség és obstruktív alvási apnoe szindróma együttes előfordulása: az „overlap” szindróma

Kunos László dr. ■ Varga Judit dr. ■ Horváth Gábor dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az obstruktív alvási apnoe szindróma a felnőtt lakosság számottevő részét érintő, súlyos cardiovascularis szövőd-ményekkel járó és a betegek életminőségét jelentősen rontó megbetegedés. A krónikus obstruktív tüdőbetegség szintén a középkorú korosztály legmagasabb prevalenciájú megbetegedései között szerepel. E két, népbetegségként számon tartott légúti szindróma együttes fennállása súlyos, kombinált alvás alatti légzésszabályozási zavar eredményez. Krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegek esetében az alvási apnoe fennállásának mielőbbi felismerése és a kevert légzésszabályozási zavar adekvát kezelése alapvető fontosságú. *Orv. Hetil., 2012, 153, 892–897.*

Kulcsszavak: obstruktív alvási apnoe, OSA, COPD, overlap szindróma, hypoventilatio, polysomnográfia, NIPPV

Simultaneous occurrence of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome

Obstructive sleep apnea syndrome is a common disorder in adults associated with several cardiovascular diseases and impaired quality of life. Chronic obstructive pulmonary disease is also a common clinical condition in middle-aged adults. The combination of these two conditions can eventuate a severe combined sleep-related breathing disorder. It is important to recognize coexisting sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease in time and to treat it appropriately. *Orv. Hetil., 2012, 153, 892–897.*

Keywords: obstructive sleep apnea, OSA, COPD, overlap syndrome, hypoventilation, polysomnography, NIPPV

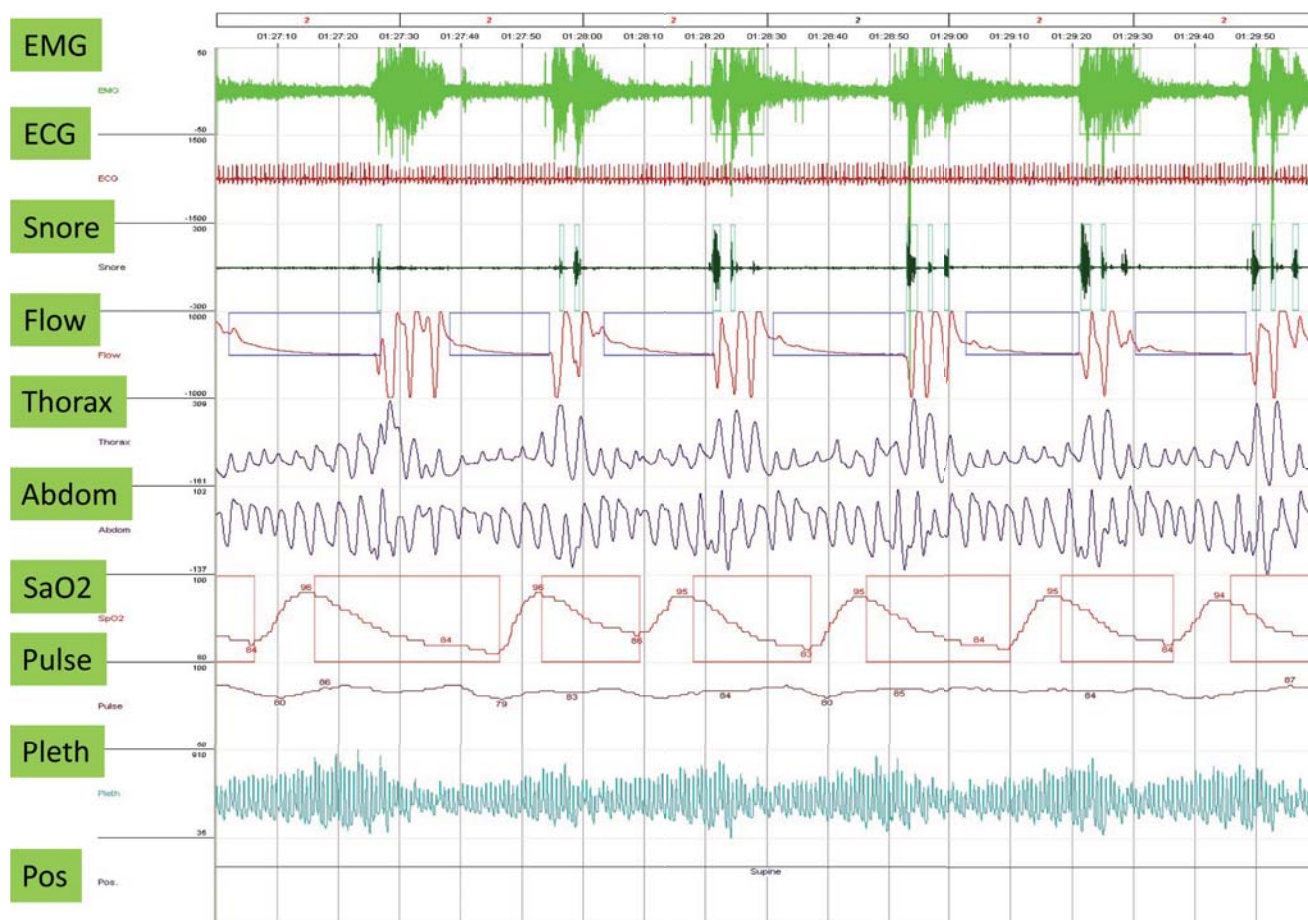
(Beérkezett: 2012. április 4.; elfogadva: 2012. április 26.)

Rövidítések

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; EMG = elektromiográfia; NIPPV = noninvazív légzéstartogatás; NREM = non-rapid eye movement; OSA = obstructive sleep apnoe; REM = rapid eye movement

Az alvás alatti légzésszabályozás és a légzésmechanika alvás során megfigyelhető változásai teremtik meg. Az alvás során kialakuló – többek között a légzőizmokat és a garatfeszítő

izmokat is érintő – izomrelaxáció a garat alvás során bekövetkező ismételt kollapszusát, azaz obstruktív alvási apnoét eredményezhet, míg a légzőpumpa csökkent működése és a légúti ellenállás fokozódása krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) fennállása esetén alvás alatti hypoventilatiót hozhat létre. A két kórállapot együttes fennállása a súlyos, elhúzódó alvás alatti oxigén-deszaturációval és hypercapniával járó, a beteg életminőségét és életkilátásait jelentősen rontó, úgynevezett overlap szindrómát eredményezi.



1. ábra Poliszomnogram, OSA (Somnomedics, Németország; SE Pulmonológiai Klinika anyaga)

Az alvásvizsgálatból kiemelt háromperces felvételen 40 s időtartamú légzésszünetek – obstruktív apnoék – láthatók (Flow), amelyek alatt fokozódó hasi légzőmozgáskísérletek figyelhetők meg (Abdom). Az apnoékat oxigénészaturációk (SaO₂) és a végtagi EMG-érzékelőkben izomtónus-fokozódás (EMG) kísérik. Az apnoék során bradycardia, az apnoeterminációt követően pulzusemelkedés (Pulse) látható. Mivel a OSA-hoz nem társul hypoventilatio, az apnoék közötti hyperventilatio hatására az oxigénészaturáció intermittálisan normalizálódik.

A légzés jellemzőinek változása alvás alatt

Alvás során a kemoreceptor-érzékenység, azaz a hypoxiára és hypercapniára adott légzési válasz mértéke az ébrenléthez képest egészen egyének esetében is csökken. A csökkenés mértéke „non-rapid eye movement” (NREM) fázisban mérsékelt, „rapid eye movement” (REM) fázisban viszont kifejezetté válik, az éber állapotot jellemző értékek (0,6–1 L/min/ $\Delta 1\% \text{SaO}_2$) akár 50–30%-ra is mérséklődik [1].

A periventiláció az elalvást rövidebb követő NREM 2-es fázisban átlagosan 13%-kal, az NREM 3–4-es fázisban 15%-kal alacsonyabb az átlagos ébrenléti értéknél, ennek hátterében pedig főként a tidal volume csökkenése áll, kevésbé a légzésszám változása. REM-fázisban rövid hyperventilációkkal járó irreguláris légzési szakaszok is megfigyelhetők, összességében azonban a periventiláció ebben az alvásfázisban tovább mérséklődik, a légzés felületessé válása jellemző.

Alvás során a felső légúti ellenállás emelkedése szintén megfigyelhető, amiért a pharyngealis-hypopharyngealis régió keresztmetszet-változása tehető leginkább felelőssé. Ennek hátterében a garat keresztmetszetét leginkább meghatározó izmok (m. tensor veli palatini, m. genioglossus, m. geniohyoideus) fázikus és tónusos aktivitásának csökkenése áll.

NREM-alvás során emelkedő pCO₂-szint mellett a légzőizmok közül az intercostalis izomzat elektromiográfiás (EMG) aktivitása fokozódik, míg konstans pCO₂ esetén a rekesz aktivitásához hasonlóan változatlan marad vagy csökkenést mutat. Az alvásidő körülbelül 25%-át kitevő REM-fázisban erőteljes motoneuron-gátlás lép fel, így a bordaközi izmok és a súlyos COPD-s betegek esetében komoly szerephez jutó légzési segédizmok működése is kiesik, a légzőpumpát a mérsékelt EMG-aktivitás-csökkenést elszorító rekeszizom biztosítja. Az alveoláris ventiláció a REM-fázisok egyes (fázikus) időszakaiban mindezek miatt az ébrenléti érték 60%-ára esik vissza.

1. táblázat | Obstruktív alvási apnoés betegek tünetei

Nappali	Éjszakai
Aluszékonyosság	Horkolás
Fásultság	Megfigyelt légzésleállások, fulladozás
Memóriazavarok	Gyakori felébredés
GERD-tünetek	Izzadás
Reggeli fejfájás	Szívdobogásérzés
Depressziós tünetek	Bevizelés
Impotencia, csökkent libidó	

A percventiláció alvás alatt kialakuló csökkenését összességében tehát a felső légúti ellenállás növekedése, a légzési pumpa működésének csökkenése és a kemoreceptor-érzékenység mérséklődése együtt magyarázza. A csökkenő légzési perctérfogat az alveoláris ventiláció romlásával is együtt jár, ennek következtében – a csökkenő oxigénfelhasználás és CO₂-termelés ellenére – egészséges egyénekben is 5–10 Hgmm-es artériás pCO₂-emelkedés és hasonló mértékű pO₂-csökkenés figyelhető meg [1].

Obstruktív alvási apnoe (OSA)

Az alvás alatt fellépő változások közül az OSA-szindróma kialakulása szempontjából a felső légutak átjárhatóságát biztosító garatfeszítő izmok tónusvesztése és a légzésszabályozó rendszer hypo- és hyperventilációs epizódokkal járó instabilitása bír a legnagyobb jelentőséggel. Míg előbbi az alvás REM-fázisában a legkifejezettebb, utóbbi az instabilnak is nevezett NREM 1–2. fázisaiban jellemző leginkább. A garatfeszítő izmok aktivitásának csökkenésében feltehetően a garat – neuropathia vagy a légzésszavar kiváltotta lokális gyulladás kapcsán kialakuló – denervációja is komoly szerepet játszhat [2].

Hajlamosító tényezőként a légzésszavar kialakulásában a peripharyngealis szöveti nyomást növelő és feltehetően a leptinrezisztencián keresztül is szerepet játszó obesitas (az OSA-betegek körülbelül 40%-ára jellemző), a csontosan és/vagy a lágy szövetek torlódása miatt szűk garat, illetve a főként szívélgtelenség kapcsán jelentkező szöveti folyadékterhelés emelendő ki.

Az alvás alatt szükségszerűen bekövetkező változások és az esetlegesen társuló hajlamosító tényezők hatására az OSA-betegeknél alvás alatt repetitív oxigén-deszaturációkkal járó garatszűkületek (hypopnoe) és garatkollapszusok (apnoe) alakulnak ki (1. ábra).

A légzésszünetek közötti hyperventilatio során a beteg vérgázparaméterei normalizálódnak, a nappali CO₂-retenció kialakulása OSA önálló fennállása esetén nem jellemző. A légzésszavar mindazonáltal kifejezett alvászfragmentációt és ennek megfelelő nappali tüneteket okoz (1. táblázat).

COPD okozta alvászfüggő hypoventilatio

Krónikus alsó légúti obstruktív ventilációs zavarban szenvedő betegek esetén a légzésben alvás alatt bekövetkező változások a vérgázparaméterek kifejezett alvászfüggő romlását vonhatják maguk után.

Alvás során általánosságban a kis légúti ellenállás fokozódása figyelhető meg az alvásra jellemző paraszimpatikus dominancia kapcsán. Az alvás során csökkenő légzéstérfogat, felületessé váló légzés és a kemoreceptor-érzékenység mérséklődése apnoék megjelenése nélkül is a nappali vérgázértékekhez képest hypoxiát és emelkedő pCO₂-szintet eredményez. A bordaközi izmok funkcióvesztése miatt a hypoventilatio jellemzően a REM-fázisokhoz köthetően válik a legkifejezettebbé. Ezen alvásszakaszok során a hiperinflált, rossz légzésmechanikájú mellkas melletti gázcserét kizárólag a szintén sérült EMG-aktivitású rekeszizom próbálja biztosítani (2. ábra).

Egy 803 COPD-s beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálat adatai alapján a nappal 95% körüli oxigénszaturációval rendelkező betegek 5%-a az alvásidő több mint 30%-át 90% alatti oxigénszaturáció mellett tölti [3].

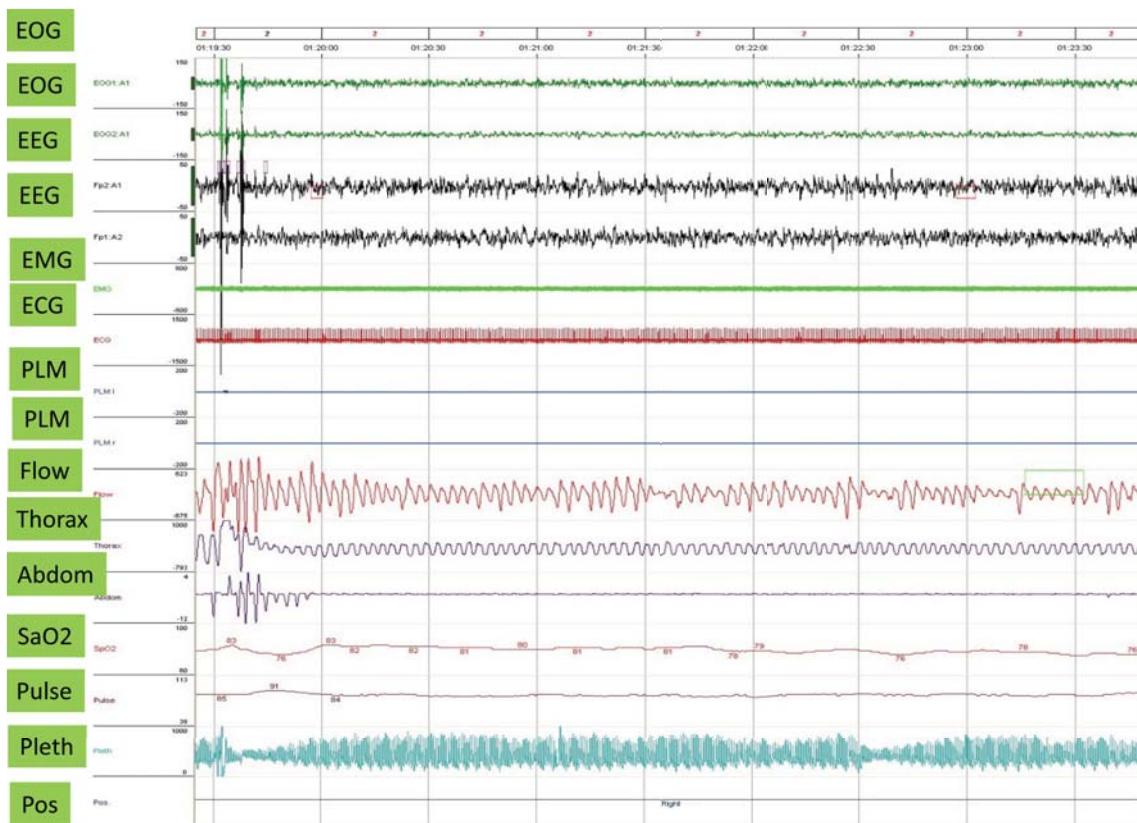
Az éjszaka kialakuló, elhúzódó hypercapnia feltehetően szerepet játszik a kemoreceptor-érzékenység további, idővel nappalra is áttevődő csökkenésében. Ebben az esetben a korábban csak éjszaka kialakuló globális légzési elégtelenség már nappal is megfigyelhetővé válik. A jelenséget feltehetően a légzőközpont idővel csökkenő CO₂-érzékenysége magyarázza.

Az overlap szindróma

COPD-ben szenvedő betegek csoportjában az obstruktív alvási apnoe előfordulása nem gyakoribb, mint a nem COPD-s egyének között, azaz 5% körülire tehető. Mindazonáltal a betegcsoportnál kialakuló kombinált légzésszavar mielőbbi felismerésével és a megfelelő kezelés beállításával ezen páciensek életminősége és életkilátásai jelentősen javíthatók.

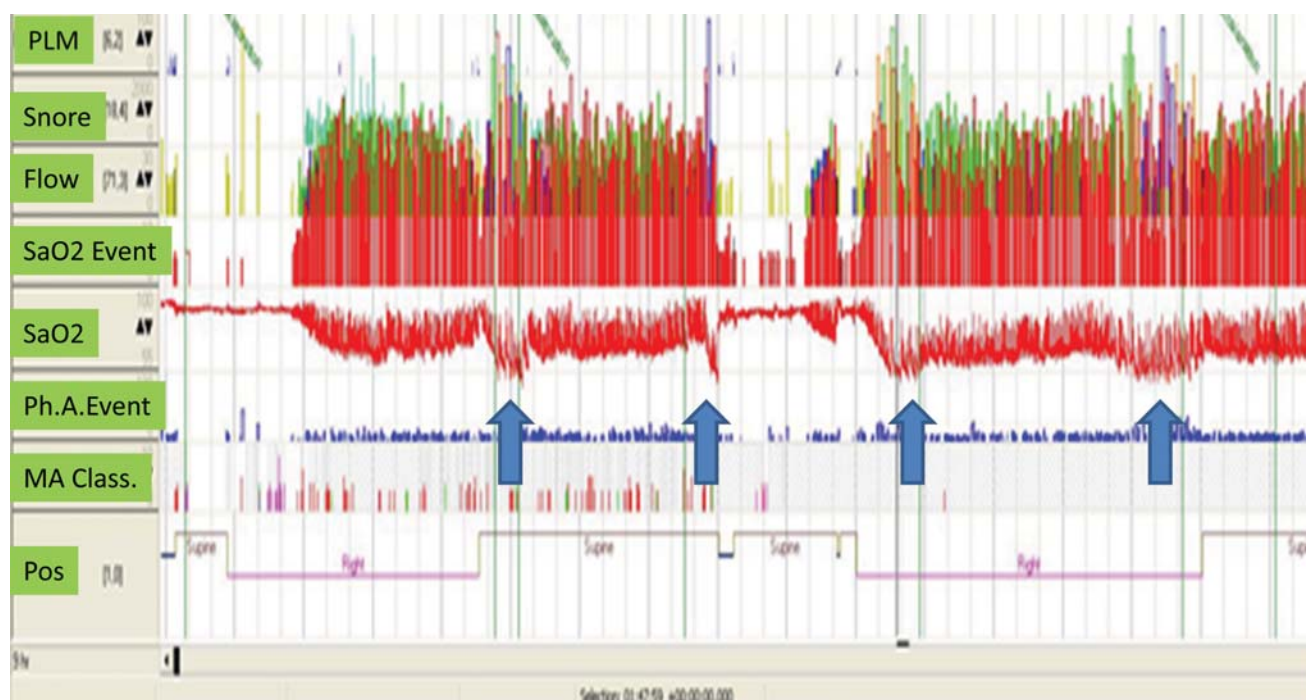
A betegek jellemző a főként REM-fázisokhoz köthető hypoventilatio mellett az obstruktív apnoék/hypopnoék kialakulása. A hypoventilatio miatt az apnoék közötti időszakokban a beteg nem képes kompenzatorikus hyperventilációra, így az apnoék okozta vérgázeltérések az apnoetermináció után nem normalizálódnak, a hypoxia és hypercapnia jellemzően fokozatosan mélyülő tendenciát mutat (3. és 4. ábra).

Megfelelő terápia beállítása nélkül az overlap szindrómás betegek esetében jóval gyakrabban alakul ki pulmonalis hypertonia, cor pulmonale és nappali hypercapnia, mint OSA, illetve hypoventilatio önálló fennállása esetén. Kezeletlen esetekben az éjszakai hypoventilatio a REM-fázisok mellett fokozatosan az NREM-időszakokban is megfigyelhetővé válik, majd az éjszakai légzésszavar progressziójával párhuzamosan a



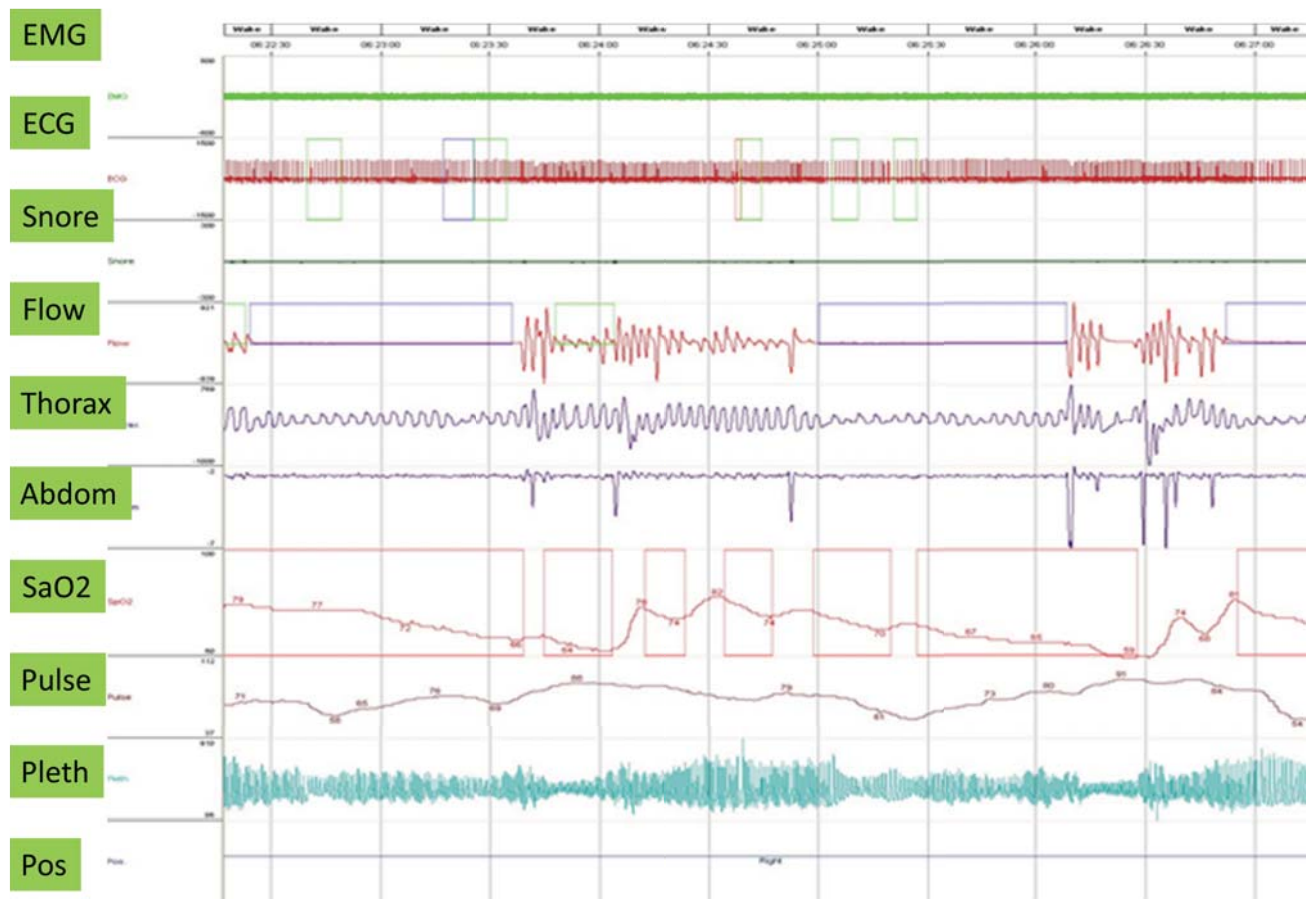
2. ábra Poliszomnogram, Alvás alatti hypoventilatio (Somnomedics, Németország; SE Pulmonológiai Klinika anyaga)

A kép felső részén a teljes éjszakai vizsgálat adatain láthatóak az időszakos, főként REM-fázishoz köthető, elhúzóódó oxigén-deszaturációs időszakok (SaO_2). A kép alsó részén 15 perces időablakban apnoés epizódok nélkül (Flow), fokozatosan mélyülő, majd stagnáló oxigén-deszaturáció képe látszik



3. ábra Poliszomnogram, OSA+COPD okozta hypoventilatio (Somnomedics, Németország; SE Pulmonológiai Klinika anyaga)

Az ábra felső ablakában egy teljes alvászvizsgálat adatai láthatóak. A saturációs görbén (SaO_2) megfigyelhető fűrészfogszerű mintázat az obstruktív apnoék által okozott repetitív oxigén-deszaturációk következménye. Főként a nyilakkal jelölt időszakokban (REM-fázisok) az OSA hypoventilációval szövődik, ennek következtében mélyülő oxigén-deszaturáció figyelhető meg



4. ábra

Poliszomnogram, OSA+CPD okozta hypoventilatio (Somnomedics, Németország; SE Pulmonológiai Klinika anyaga)

A 3. ábrán szereplő páciens anyagából kiemelt háromperces ablakon jól látható, hogy az obstruktív apnoe/hypopnoe (Flow, Thorax, Abdomen) kifejezett oxigén-deszaturációkat okoznak. A társuló hypoventilatio miatt az obstruktív epizódok közötti hyperventilatio nem kellő mértékű, az oxigénszaturáció (SaO_2) nem tér vissza az apnoe előtti szintre, a hypoxia fokozatosan mélyül

hypoventilatio fokozatosan áttevődik a nappali, ébrenléti időszakra is, a krónikus légzési elégtelenség fennállása klinikailag is egyértelművé válik. Ekkor már nappali hypoxia és hypercapnia, bikarbonátretenció is megfigyelhető, a krónikus hypoxaemia pedig a betegek nagy részénél (57–70%) emelkedett pulmonalis nyomás kialakulását eredményezi [4]. A légzési elégtelenség progresszióját a gyakori légúti infekciók gyorsíthatják, beavatkozás nélkül pedig a fokozódó szén-dioxid-retenció, a hypercapniára adott válasz további mérséklődése, a nappali aluszékonyosság és inaktivitás fokozódása terápiás beavatkozás nélkül ördögi körként vezethet a szén-dioxid-narkózishoz, invazív lélegeztetéshez vagy halálhoz.

Az overlap szindróma kezelése

COPD-s betegek esetén az alvásminőség romlása, nappali aluszékonyosság, stagnáló légzésfunkciós paraméterek mellett romló nappali vérgázértékek, illetve az OSA

jellemző tüneteinek fennállása esetén erre akkreditált alvászabotáriumban alvászvizsgálat (poliszomnográfia) elvégzésére van szükség. Amennyiben a vizsgálat overlap szindrómát igazol, úgy a páciens részére éjszakai pozitív nyomású noninvaszív légzéstartamogatás (NIPPV) – szükség esetén oxigénpótlás mellett – beállítására kerül sor.

A beállított NIPPV-kezeléssel megelőzhető a garat szintjén fellépő légútkollapszusok kialakulása, emellett adekvát nyomástamogatás (belégzési és kilégzési nyomás különbsége) alkalmazásával az alvás alatti hypoventilatio mértéke is jelentősen csökkenthető.

Az éjszakai hypoxia/hypercapnia mérséklése mellett az NIPPV-kezelés jelentősen csökkentheti az alvásfragmentáció mértékét, így a betegek nappali aluszékonyosságát és inaktivitását is érdemben tudja mérsékelni. Mindez az overlap szindrómás betegek esetében igazolt életminőség-javulást és túlélési előnyt biztosít, segít megelőzni, illetve késleltetni a nappali manifeszt krónikus légzési elégtelenség kialakulását és a szövődeményeknek létrejöttét [5].

Irodalom

- [1] Kryger, M., Roth, T., Dement, C.: Principles and practice of sleep medicine. W. B. Saunders, 1994, Chapter 72, 758–769.
- [2] Lévy, P., Tamisier, R., Pépin, J.-L. et al.: Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future directions. Eur. Respir. Rev., 2011, 20, 134–146.
- [3] Augusti, A., Hedner, J., Rennard, S., et al.: Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. Eur. Respir. Rev., 2011, 20, 183–194.
- [4] McEvoy, R. D., Pierce, R. J., Hillman, D., et al.: Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. Thorax, 2009, 64, 561–566.
- [5] Casey, K. R., Cantillo, K. O., Brown, L. K., et al.: Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. Chest, 2007, 131, 1936–1948.

(Kunos László dr.,
Budapest, Diós árok 1/C, 1125
e-mail: kunos@pulm.sote.hu)

Pályázati felhívás

A Markhot Ferenc Kórház Kft. (3300 Eger, Széchenyi u. 27–29.) pályázatot hirdet

ügyvezető igazgatói (főigazgatói) munkakör betöltésére.

A jogviszony időtartama: 5 éves, határozott időre szól, 3 hónapos próbaidő kikötésével.

A munkakör betölthetőségének kezdő napja várhatóan: **2012. augusztus 1.**

Feladat: A gazdasági társasági formában működő intézmény teljes munkaidőben történő vezetése. Ennek keretében a vezetése alatt álló intézmény irányítása, szervezése és ellenőrzése – a jogszabályi előírások megtartásával és a gazdasági társaság létesítő okiratában, valamint az intézmény szervezeti és működési szabályzatában meghatározottak figyelembe vételével.

Pályázati feltételek:

- orvostudományi (vagy egyéb) egyetemi szintű végzettség,
- egészségügyi (szak)menedzseri képesítéssel vagy eü. menedzsmint szakirányú továbbképzési szakon szerzett képesítés,
- legalább öt éves vezetői gyakorlat,
- büntetlen előélet,
- cselekvőképesség,
- széles körű informatikai ismeretek.

Munkabér: a gazdasági társaságok takarékosabb működéséről szóló 2009. évi CXXII. tv. alapján, differenciáltan.

A pályázat részeként benyújtandó iratok:

- a végzettséget igazoló okiratok másolatai,
- a pályázó személy adatait tartalmazó részletes, fényképes szakmai önéletrajz,
- motivációs levél,
- az intézmény vezetésére, fejlesztésére vonatkozó program,
- 3 hónapnál nem régebbi hatósági bizonyítvány,
- hozzájáruló nyilatkozat a pályázati anyagban foglalt személyes adatok kezeléséhez,
- nyilatkozat, hogy hozzájárul-e a teljes pályázati anyagának a véleményező és a döntéshozók részére történő sokszorosításához, továbbításához,
- a pályázati feltételként előírt vezetői beosztásban szerzett gyakorlat igazolása.

Előnyt jelent:

- több típusú kórházban szerzett vezetői tapasztalat,
- orvosi szakvizsga megléte,
- idegen nyelv ismerete,
- válságmenedzselésben, illetve változásmenedzsmint területén szerzett tapasztalat.

A pályázat benyújtásának határideje: Az Eü. Közlönyben történő megjelenést követő 45 nap.

A pályázat benyújtásának módja:

- postai úton a fenti címre küldhető, és a borítékon feltüntetendő: „ÉMR/MF/01, főigazgatói pályázat”,
- elektronikus úton: humanpolitika8@gyemszi.hu e-mail címre várjuk.

A pályázattal kapcsolatban érdeklődni lehet: vezetoi-palyazat@gyemszi.hu