



# ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Διπλωματική Εργασία  
Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών  
«Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»  
Ιούλιος 2015



# Ορισμοί

- Σύνδρομο Άπνοιας – Υπόπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΥ): κοινή διαταραχή: 13% των ανδρών – 6% των γυναικών μέσης ηλικίας
- Αναλογία ανδρών γυναικών 2:1
- Επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλήρους ή μερικής απόφραξης της ροής αέρα στη διάρκεια του ύπνου
  - Άπνοιες
  - Υπόπνοιες



# Ταξινόμηση

- Νυχτερινή πολυπνογραφία
- Δείκτης Απνοιών-Υποπνοιών ανά ώρα ύπνου (Apnea – Hypopnea Index-AHI)

Ήπιας Βαρύτητας :  $5 < \text{AHI} < 15$

Μέτριας Βαρύτητας :  $15 < \text{AHI} < 30$

Σοβαρό :  $30 < \text{AHI}$

*Medicine AAsS (2007). AASM manual for the scoring of sleep and associated events. edn. American Academy of Sleep Medicine.*



# Διάγνωση

- Επεισόδια μη ηθελημένου ύπνου στην εγρήγορση, ημερήσια υπνηλία, μη αναζωογονητικό ύπνο, κόπωση ή αϋπνία
- Αφυπνίσεις με δύσπνοια ή αίσθηση πνιγμονής
- Έντονο ροχαλητό και/ή διαταραχές στην αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου από το/τη σύντροφο

ΚΑΙ

- 5 ή περισσότερα αναπνευστικά γεγονότα ανά ώρα ύπνου

Ή

>15 επεισόδια ανά ώρα ύπνου, χωρίς αναφερόμενα συμπτώματα



# Κλινική Εικόνα

Νυχτερινά Συμπτώματα	Ημερήσια Συμπτώματα
<ul style="list-style-type: none"><li>ο Ροχαλητό</li><li>ο Διακοπές της αναπνοής</li><li>ο Αφυπνίσεις</li><li>ο Αίσθημα πνιγμονής</li><li>ο Νυκτερινή πολυουρία</li><li>ο Νυκτερινή υπεριδρωσία</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>ο Υπνηλία</li><li>ο Πρωινή κεφαλαλγία</li><li>ο Διαταραχές μνήμης</li><li>ο Αδυναμία συγκέντρωσης</li><li>ο Εμπλοκή σε τροχαία και εργατικά ατυχήματα</li><li>ο Κατάθλιψη</li><li>ο Σεξουαλική δυσλειτουργία</li><li>ο Ανικανότητα</li></ul>



# Παράγοντες κινδύνου

- Άρρεν φύλο
- Ηλικία
- Παχυσαρκία ( $BMI > 30\text{kg}/\text{m}^2$ )
- Φυλή
- Μειωμένο εύρος στο επίπεδο του ανώτερου αεραγωγού
- Κατανάλωση αλκοόλ πριν την κατάκλιση
- Χρήση ηρεμιστικών φαρμάκων
- Κάπνισμα

*Peppard PE et al (2000). JAMA 284(23):3015-321*

*Punjabi NM (2008). Proc Am Thorac Soc 5(2): 136-143*



# Θεραπεία

- Γενικά μέτρα
- Συσκευές συνεχούς θετικής πίεσης  
(Continuous Positive Airway Pressure – CPAP)
- Ενδοστοματικές συσκευές (?)
- Χειρουργική θεραπεία
- Φαρμακολογική θεραπεία → ανεπιτυχής



# Συννοσηρότητες - 1

- Σύνδεση του ΣΑΥ με ποικίλες συννοσηρότητες

## **What Are Obstructive Sleep Apnea Patients Being Treated for Prior to This Diagnosis?\***

*Robert Smith, MD; John Ronald, MD; Kenneth Delaive, BSc; Randy Walld, BSc; Jure Manfreda, MD; and Meir H. Kryger, MD, FCCP*

*Smith R et al. Chest 2002;121(1): 164-172*





## Συννοσηρότητες - 2

- ανθεκτική στην αγωγή αρτηριακή υπέρταση
- διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων
- διαταραχές στο γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών
- μεταβολικό Σύνδρομο



**Αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος**



<b>3. Risk factors</b>
a) Family and personal history of hypertension and CVD
b) Family and personal history of dyslipidaemia.
c) Family and personal history of diabetes mellitus (medications, blood-glucose levels, polyuria).
d) Smoking habits.
e) Dietary habits.
f) Recent weight changes; obesity.
g) Amount of physical exercise
h) Snoring; sleep apnoea (information also from partner).
i) Low birth-weight.
<b>4. History and symptoms of organ damage and cardiovascular disease.</b>
a) Brain and eyes: headache, vertigo, impaired vision, TIA, sensory or motor deficit, stroke, carotid revascularization.
b) Heart: chest pain, shortness of breath, swollen ankles, myocardial infarction, revascularization, syncope, history of palpitations, arrhythmias, especially atrial fibrillation.
c) Kidney: thirst, polyuria, nocturia, haematuria.
d) Peripheral arteries: cold extremities, intermittent claudication, pain-free walking distance, peripheral revascularization.
e) History of snoring/chronic lung disease/sleep apnoea.
f) Cognitive dysfunction.

*Mancia, Giuseppe, et al. Blood pressure 22.4 (2013): 193-278.*



# Σκοπός της μελέτης

- Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η καταγραφή των συνοσηροτήτων ασθενών με νεοδιαγνωσθέν ΣΑΥ, καθώς και η φαρμακολογική θεραπεία που λαμβάνουν
  - Συγκρίσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών



# Υλικό και Μέθοδοι

- Συμπεριελήφθησαν 689 άτομα, 511 άνδρες και 178 γυναίκες με συμβατό ιστορικό για ΣΑΥ
- Πραγματοποιήθηκε καταγραφή
  - Πλήρους ιατρικού ιστορικού
  - Φαρμακευτικής αγωγής (σύστημα ταξινόμησης ATC)



# Αποτελέσματα - 1

- Ήπιας βαρύτητας ΣΑΥ διαγνώστηκε σε 142 άτομα, μέτριας σε 105 και σοβαρό ΣΑΥ σε 303 άτομα, ανάλογα με το δείκτη απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα ύπνου
- 139 άτομα εμφάνισαν AHI <5/ώρα και αποτελέσαν την ομάδα ελέγχου

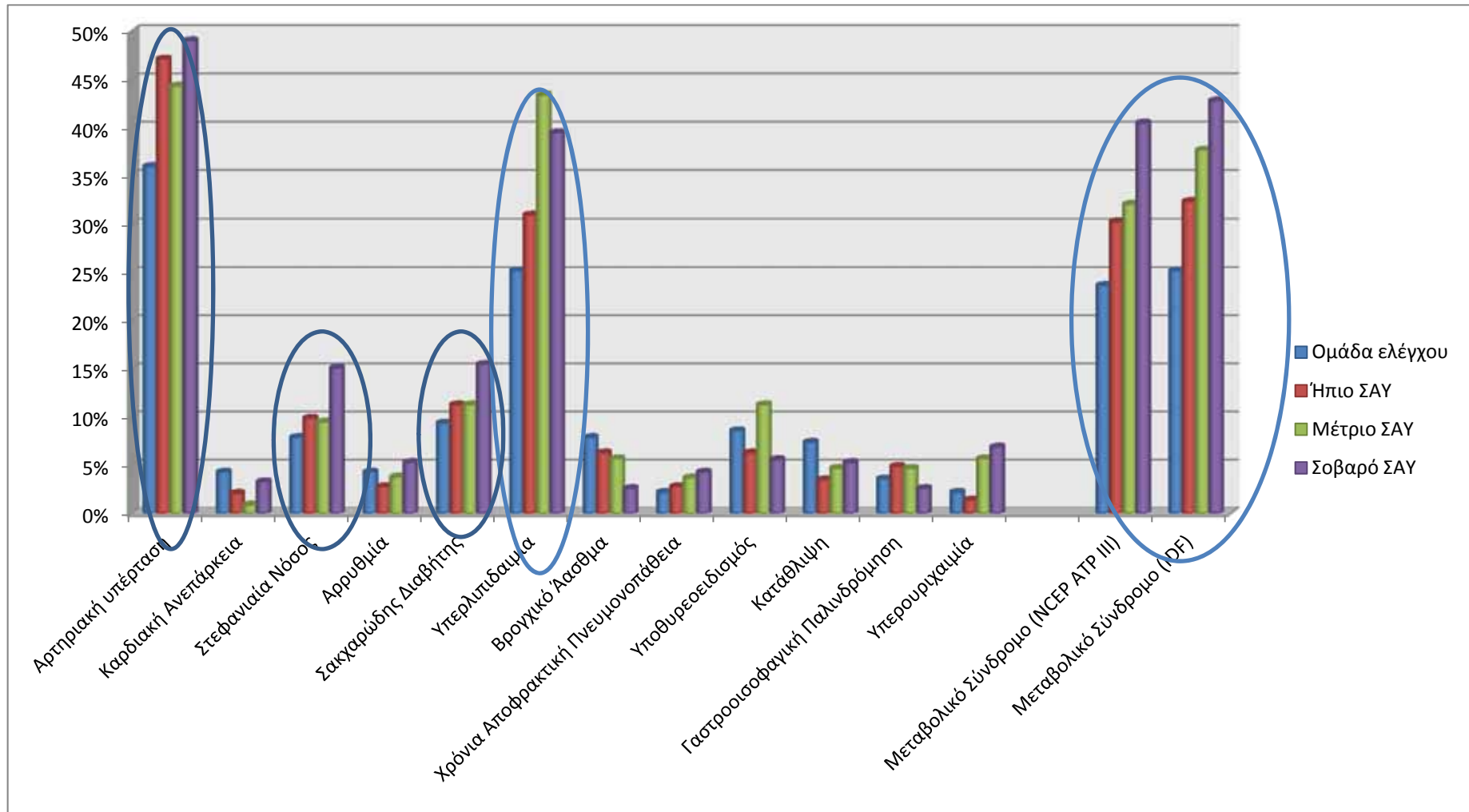


## Αποτελέσματα - 2

	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ		ΗΠΙΟ ΣΑΥ		ΜΕΤΡΙΟ ΣΑΥ		ΣΟΒΑΡΟ ΣΑΥ	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
Ηλικία	47,51	52,05	54,79	55,88	53,05	59,33	54,09	59,02
BMI	29,61	32,73	32,23	35,31	32,58	37,17	35,29	40,63
AHI	2,22	2,12	9,82	8,95	21,81	20,68	64,44	20,84



# Αποτελέσματα - 3





# Αποτελέσματα - 4

- Έπιο ΣΑΥ
  - 10,6% ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II + διουρητικό
  - 11,3% Καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές
  - 23,2% Αναστολείς HMG-CoA
  - 14,1% Αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων





# Αποτελέσματα - 5

- Μέτριο ΣΑΥ
  - 16% ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II + διουρητικό
  - 29,2% Αναστολείς HMG-CoA
  - 11,3% Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή/β2 διεγέρτες/συνδυασμοί



# Αποτελέσματα - 6

- Σοβαρό ΣΑΥ
  - 11,5% ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II + διουρητικό
  - 14,8% Καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές
  - 10,9% Αμιγείς αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης
  - 29,3% Αναστολείς HMG-CoA
  - 23% Αναστολείς συγκόλλησης αιμοπεταλίων

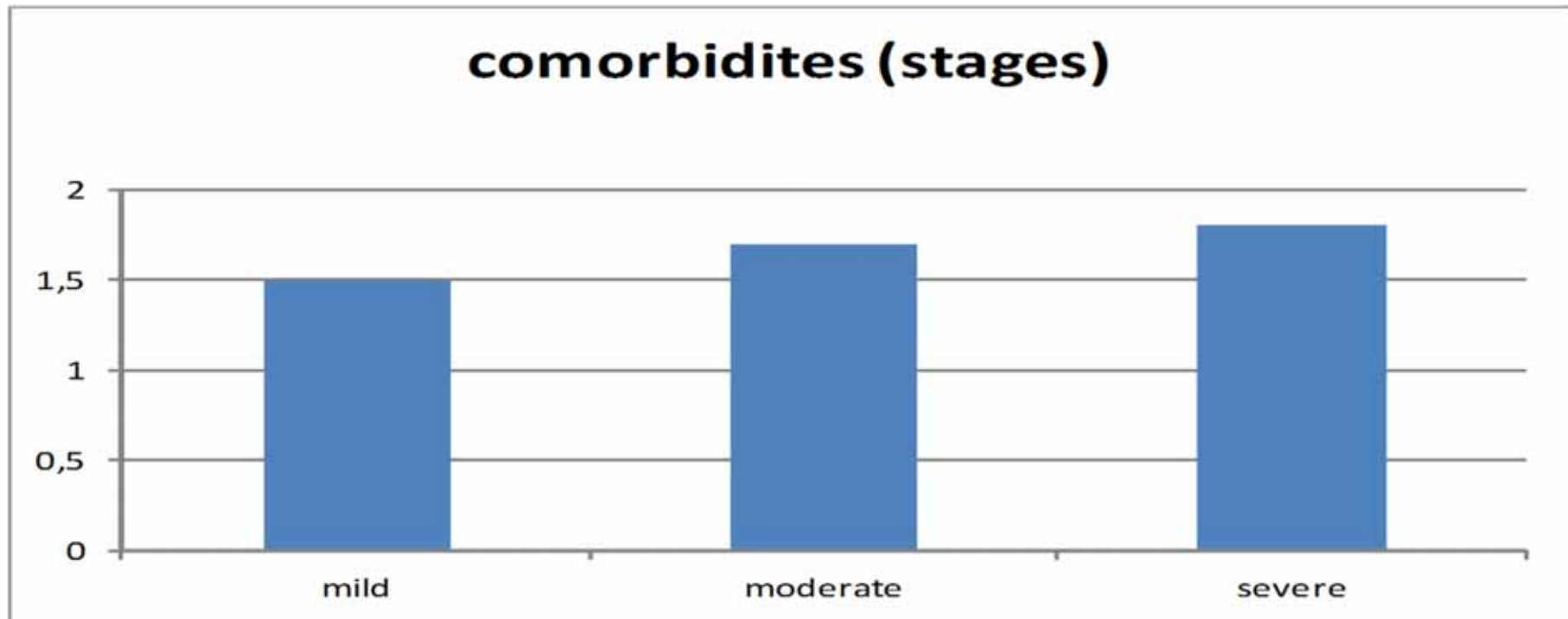


## Αποτελέσματα - 7

- Ο μέσος αριθμός συννοσηροτήτων αύξανε ανάλογα με τη βαρύτητα του ΣΑΥ ( $1,5 \pm 1,3$  σε ασθενείς με ήπιο,  $1,7 \pm 1,4$  σε μέτριο και  $1,8 \pm 1,6$  σε σοβαρό ΣΑΥ,  $p=0,048$ ).



# Αποτελέσματα - 8





## Αποτελέσματα - 9

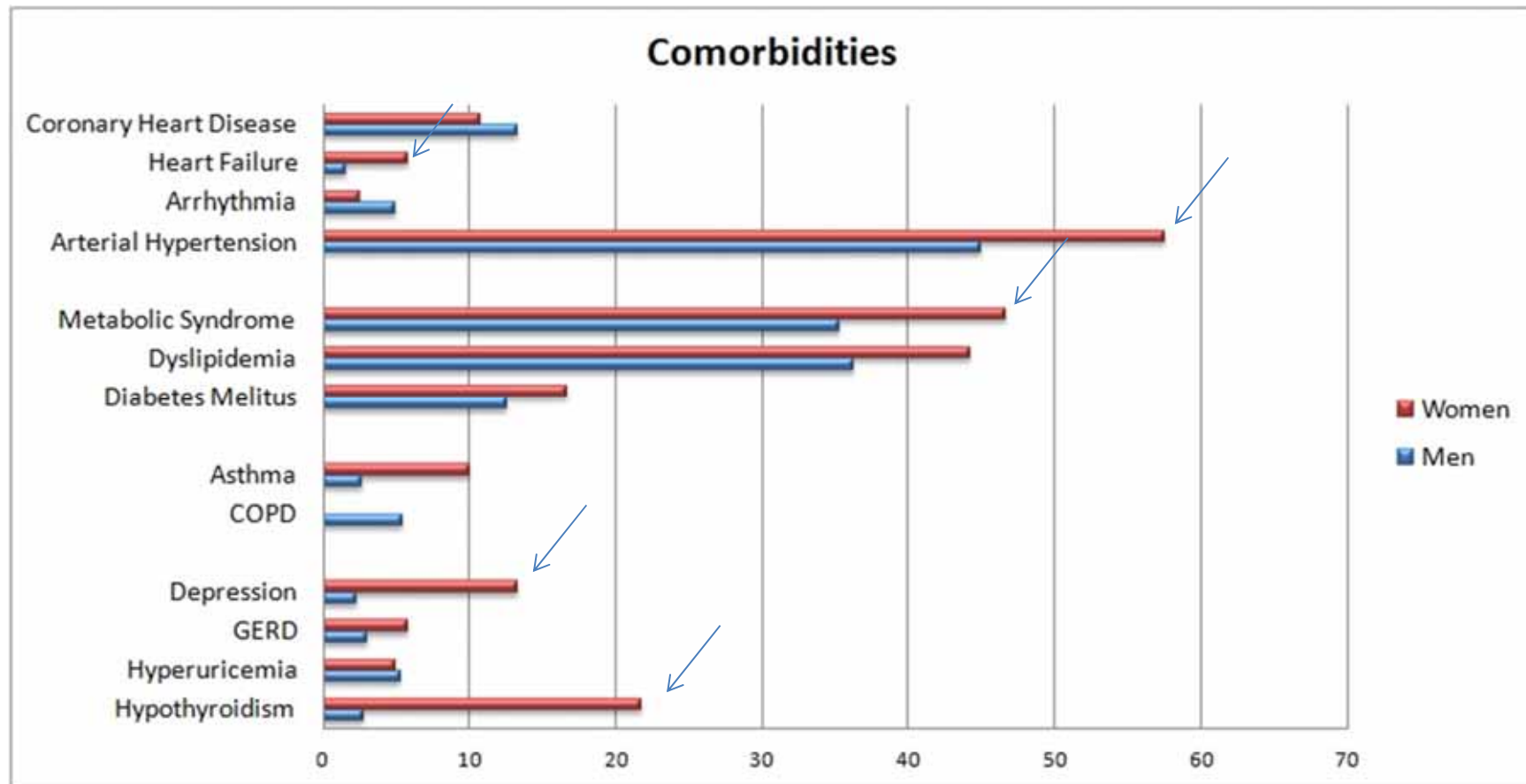
- Μεταξύ των ασθενών με ΣΑΥ, οι γυναίκες ήταν μεγαλύτερης ηλικίας ( $56,2 \pm 10,9$  έναντι  $52,8 \pm 13,3$  χρόνων,  $p=0,001$ ) και περισσότερο παχύσαρκες όπως φαίνεται από το δείκτη μάζας σώματος (BMI) ( $36 \pm 8,7$  έναντι  $32,9 \pm 5,9$  Kg/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ) και εμφάνιζαν μεγαλύτερο αριθμό συννοσηροτήτων ( $2,3 \pm 1,6$  έναντι  $1,6 \pm 1,4$ ,  $p<0,001$ )
- Η διαφορά αυτή δε φάνηκε μεταξύ ανδρών και γυναικών στην ομάδα ελέγχου



## Αποτελέσματα - 10

- Επιμέρους σύγκριση των συννοσηροτήτων μεταξύ των δύο φύλων σημαντικά μεγαλύτερος επιπολασμός στις γυναίκες ασθενείς με ΣΑΥ σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς
  - **Αρτηριακής υπέρτασης** (58,1 % έναντι 45,7%,  $\chi^2$  5,677,  $p=0,021$ ),
  - **καρδιακής ανεπάρκειας** (6% έναντι 1,7%,  $\chi^2$  6,490,  $p=0,019$ )
  - **υποθυρεοειδισμού** (21,4% έναντι 2,9%,  $\chi^2$  48,145,  $p<0,001$ )
  - **κατάθλιψης** (13,7% έναντι 1,9%,  $\chi^2$  29,239,  $p<0,001$ )

# Αποτελέσματα - 11



# Αποτελέσματα - 12

- Διαφορές στη φαρμακευτική αγωγή προέκυψαν μεταξύ γυναικών και ανδρών ασθενών, κυρίως στη λήψη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων



## Αποτελέσματα – 13

Στους ασθενείς με ήπιας βαρύτητας ΣΑΥ οι γυναίκες ασθενείς κάνουν συχνότερη χρήση εκλεκτικών αναστολεών επαναπρόσληψης σεροτονίνης (15,2% έναντι 1,8%,  $\chi^2$  0,585  $p=0.008$ )

# Αποτελέσματα - 14

## Μέτριας βαρύτητας ΣΑΥ

Κατηγορία φαρμάκου	Άνδρες	Γυναίκες	χ <sup>2</sup>	p
Ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων	0,00%	13,30%	10,396	0,006
Μη κατηγοριοποιημένα αντιεπιληπτικά	0,00%	10,00%	7,721	0,022
Μη κατηγοριοποιημένα αντικαταθλιπτικά	1,30%	20,00%	12	0,002
Αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου Α (HMG CoA)	22,70%	46,70%	5,932	0,019
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης	4,00%	20,00%	7	0,015
Φαινοθειαζίνη	2,70%	23,30%	11,679	0,002

# Αποτελέσματα - 15

## Σοβαρό ΣΑΥ

Κατηγορία φαρμάκου	Άνδρες	Γυναίκες	χ <sup>2</sup>	p
Παράγωγα οξεικού και συγγενείς ενώσεις	0,00%	3,50%	8,689	0,035
Φυσικά αλκαλοειδή του οπίου	0,00%	5,30%	13,077	0,006
Ινσουλίνες και ανάλογα ενέσιμα	0,80%	5,30%	5,647	0,048
Ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων	1,60%	8,80%	8,199	0,014
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης	5,30%	19,30%	12,461	0,001
Παράγωγα βενζοδιαζεπίνης	5,70%	15,80%	6,728	0,015
Διφωσφονικά	0,00%	3,50%	8,689	0,035

# Συμπεράσματα

Το ΣΑΥ αποτελεί μια διαταραχή που συνοδεύεται από πολλές συνοσηρότητες, οι οποίες επιβαρύνουν τη γενική κατάσταση υγείας των ασθενών και συνδέονται με *αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο*

## Συμπεράσματα - 2

Οι γυναίκες ασθενείς με ΣΑΥ εμφανίζουν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, μεγαλύτερο αριθμό και αυξημένη συχνότητα συννοσηροτήτων σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς

## Συμπεράσματα - 3

Η σχέση μεταξύ ΣΑΥ και συννοσηροτήτων χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, όπως και η μελέτη της επίδρασης της θεραπείας με CPAP τόσο στις συννοσηρότητες όσο και στην πιθανή τροποποίηση της φαρμακολογικής θεραπείας τους



# Ευχαριστώ πολύ

