



Derleme / Review Article

Journal of Medical Topics & Updates (Journal of MTU)

Doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6502840>

Tedaviyle ortaya çıkan santral uyku apnesi (Te-Csa)

Treatment-emergent central sleep apnea (Te-Csa)

Ayşegül ALTINTOP GEÇKİL 

Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.

ÖZET

Tedaviyle ortaya çıkan santral uyku apnesi (TE-CSA), obstrüktif uyku apne (OSA) tanısı ile tedavi başlanan hastalarda, tedavi sürecinde obstrüktif apneler kontrol altına alınmasına rağmen, santral uyku apnesinin (CSA) ortaya çıkmasıdır. OSA hastalarının yaklaşık %2-20'sinde TE-CSA görülmekte olup TE-CSA prevalansı kardiyak komorbiditeleri olan hastalarda daha yüksektir. TE-CSA hastalarında, uygun tedavi seçilmediği takdirde, klasik OSA'lı hastalara kıyasla pozitif havayolu basınç (PAP) tedavisi kullanımının ve tedavi uyumunun zayıf olduğu saptanmıştır. TE-CSA tanılı hastaların değerlendirilmesi ve uygun tedavilerin başlanması, uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda, semptom kontrolünü ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: TE-CSA, ASV, BPAP

ABSTRACT

Treatment-emergent central sleep apnea (TE-CSA) is the occurrence of central sleep apnea (CSA) in patients who were started to be treated with the diagnosis of obstructive sleep apnea (OSA), although the obstructive apnea was taken under control during the treatment process. TE-CSA is observed in approximately 2-20% of OSA patients, and the prevalence of TE-CSA is higher in patients with cardiac comorbidities. In patients with TE-CSA, the use of positive airway pressure (PAP) therapy and treatment compliance were found to be less effective compared to patients with classical OSA, unless appropriate therapy was chosen. Evaluation of patients diagnosed with TE-CSA and initiation of appropriate treatments may improve the control of symptoms and quality of life in patients with sleep-disordered breathing.

Keywords: TE-CSA, ASV, BPAP

Geliş Tarihi / Received: 17.04.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 27.04.2022

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayşegül ALTINTOP GEÇKİL, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye. e-mail aysegul.altintop@gmail.com

GİRİŞ

Tedaviyle ortaya çıkan santral uyku apnesi (TE-CSA), obstrüktif uyku apne (OSA) tanısı ile tedavi başlanan hastalarda, tedavi sürecinde obstrüktif apneler kontrol altına alınmasına rağmen, santral uyku apnesinin (CSA) ortaya çıkmasıdır. Önceden “Kompleks Uyku Apne Sendromu” olarak bilinen TE-CSA, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması (ICSD-3)’na göre; sürekli pozitif hava yolu basınç (CPAP) tedavisi sırasında santral apne hipopne indeksi (CAHİ) ≥ 5 /saat ve toplam solunum olaylarının ≥ 50 'sinin santral olması şeklinde tanımlanmaktadır (AASM, 2014). Bu tanımlamaya ek olarak santral apneler; Cheyne-Stokes Solunumu (CSS) ile birlikte CSA, opioid kullanımı ile ilişkili CSA veya periyodik solunum gibi başka bir bozukluk ile açıklanmamalıdır (Cassel ve ark., 2011). OSA hastalarının yaklaşık %2-20'sinde TE-CSA görülmektedir (AASM, 2014). TE-CSA, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon gibi CSA'ya yakınlık oluşturan durumlarla ilişkili olup hastaların %30 kadarı bu komorbiditeler olmadan başvurmaktadır (Kuzniar ve ark., 2013). TE-CSA saptanan hastalarda, uygun tedavi yöntemi seçilmediği takdirde, klasik OSA'lı hastalara göre pozitif havayolu basınç (PAP) tedavisi kullanımının ve tedavi uyumunun daha zayıf olduğu saptanmıştır (Liu ve ark., 2017).

TE-CSA'lı hastalar klasik OSA ve CSA hastalarında görülen gündüz aşırı uyku hali (GAUH), uykusuzluk, kötü uyku kalitesi, yorgunluk ve nörobilişsel şikayetler gibi semptomlar ile başvurmaktadır. Klasik OSA hastaları ile karşılaştırıldığında TE-CSA hastalarının daha yaşlı olduğu ve daha düşük vücut kitle indeksine sahip olduğu saptanmıştır (Nigam ve ark., 2016). TE-CSA, genellikle hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği hastalarında saptanır ve fizik muayene bulguları ilişkili olduğu komorbiditeler ile uyumludur (Kuzniar ve ark., 2012). Polisomnografide TE-CSA'nın en karakteristik özelliği, solunum olaylarının ve uyku bölünmelerinin NREM baskınlığıdır ve tedaviyle ortaya çıkan olaylar, neredeyse sadece yavaş dalgalı olmayan NREM uykusunda meydana gelir. Yüksek apne hipopne indeksi (AHİ ≥ 30 /saat) ve yüksek CAHİ (≥ 5 /saat) ile birlikte REM uykusu sırasında periyodik solunumun görülmesi TE-CSA'yı düşündürülen önemli özelliklerdir (Nigam ve ark., 2016; Moro ve ark., 2016).

TE-CSA tanısından önce, yetersiz veya aşırı agresif CPAP titrasyonu (maske kaçığı benzeri nedenlerden dolayı santral olaylar meydana gelebilir) mutlaka ekarte edilmelidir (Montesi ve ark., 2013). CPAP sonrası santral olaylar çok fazla görülmezken, hipokapniyi indüklemeye eğiliminin yüksek olması nedeniyle bilevel PAP (BPAP) TE-CSA'nın ortaya çıkmasında önemli bir faktördür (Moro ve ark., 2016).

TE-CSA'nın 3 aylık seyrine bakıldığında vakaların yaklaşık %50'sinde hastalığın düzeldiği, %25'inde hastalığın kalıcı olduğu, %25'inde ise hastalığın geç

ortaya çıktığı (tedavi başlangıcından haftalar sonra) saptanmıştır (Nigam ve ark., 2018). TE-CSA dinamik bir süreçtir ve hastaların sadece titrasyon çalışması ile değerlendirilmesi pek çok hastanın gözden kaçmasına neden olabilir. PAP verilerinin sürekli izlenmesi, tedaviden fayda görecektir kişiler saptanmasına yardımcı olabilir. TE-CSA hastalarında tedavi modalitesini hastaya göre uyarlamak uyku kalitesini iyileştirebilir ve tedavi uyumunu artırabilir (Allem ve ark., 2007, Liu ve ark., 2017).

TEDAVİ

TE-CSA'da tedavi yönetiminde bir konsensüs yoktur, hastaların çoğu CPAP tedavisi ile düzelse de, TE-CSA hastalarında tedavi uyumsuzluğu ve tedaviyi bırakma riski daha yüksektir (Liu ve ark., 2017). TE-CSA, PAP tedavisinin yetersiz veya fazla titrasyonundan, aşırı kaçaktan ve pozisyonel etkilerden oluşabileceği için, titrasyonun yeterliliği, maske uyumu ve pozisyonel tedavinin etkisi mutlaka değerlendirilmelidir. Başarılı bir tedavi için semptomların yakından izlenmesi, PAP verilerinin indirilmesi ve endikasyon varsa titrasyon polisomnografisinin tekrarlanması gerekir. TE-CSA tedavisinde kilo kontrolü, uyku hijyeni uygulamaları, altta yatan komorbiditelerin tedavisi, opioid kullanan hastalarda ilaç dozunun azaltılması veya opioid olmayan tedavilerin başlanması da önemlidir (Javaheri ve ark., 2019).

1-PAP Tedavileri

Sürekli/Bilevel PAP (CPAP/BPAP)

CPAP tedavisi altında uykululukta düzelme olmasına rağmen TE-CSA devam edebilir; bu nedenle diğer uyku bozukluğu ile ilişkili semptomların (uykusuzluk, yorgunluk, GAUH) takibi ve CPAP verilerinin değerlendirilmesi çok önemlidir (Javaheri ve ark., 2019). BPAP tedavisi; titrasyon sonrası düşük CAHİ saptanan hastalarda ve kalp yetmezliği/opioid öyküsü olmayan hastalarda daha uygun olabilir (Kuzniar ve ark., 2012). Bu hastalarda artan ventilasyon santral apneleri ve periyodik solunumu arttırabileceğinden dolayı back-up rate özelliği olan BPAP cihazları önerilmemektedir (Nigam ve ark., 2018). Back-up rate özelliği olmayan BPAP, CSA'yı azaltabilir, ancak zaman içinde CSA yeniden ortaya çıkabilmektedir, bu yüzden TE-CSA tedavisinde diğer ventilasyon modları (örneğin ASV) daha etkindir.

Adaptif Servo Ventilatör (ASV)

CPAP tedavisi denenmemişse, TE-CSA için birinci basamak tedavi ASV tedavisidir. ASV cihazları, kalp yetmezliği ve CSS hastalarında olduğu gibi, öncelikle hipokapnik CSS tedavisi için tasarlanmıştır. Tüm ASV'ler ekspiratuvar ve inspiratuvar basınç desteği ve ortalama 3-4 dakika boyunca ventilasyon veya akım ölçümleri tarafından yönlendirilen back-up rate imkanı sunmaktadır. Retrospektif çalışmalar ASV'nin

back-up rate özelliği ile TE-CSA'da AHİ'yi, desatürasyonları, arousalları ve REM uykusunu iyileştirdiğini ve CPAP/BPAP'a göre daha başarılı olduğunu göstermektedir (Allam ve ark., 2007; Morgenthaler ve ark., 2014). CPAP'tan ASV'ye geçişten sonra rezidüel solunum olaylarının azaldığı ve tedavi uyumunun arttığı saptanmıştır. Ancak uzun vadeli semptomlar, yaşam kalitesi ve diğer sonuçlara ilişkin kanıtlar yeterli değildir (Allam ve ark., 2007). ASV tedavisi kalp yermezliği olan (hem sistolik hem de diyastolik) TE-CSA hastalarında, kardiyak parametreleri de iyileştirmektedir (Heider ve ark., 2018). Ancak, ejeksiyon fraksiyonu düşük (<%45) TE-CSA hastalarında kardiyovasküler mortalitede artışa neden olduğu için ASV tedavisi kontrendikedir (Cowie ve ark., 2015).

2-Diğer Tedaviler

Oksijen Tedavisi

Oksijen tedavisi loop gaini (solunum merkezi duyarlılığı) azaltır ve CO₂ rezervini artırır. Özellikle kalp yetmezlikli ve CSA-CSS'li hastalarda etkilidir (Xie ve ark., 2013). Retrospektif bir analizde CPAP ve oksijen ile tedavi edilen hastalarda tek başına CPAP ile tedavi edilen hastalara göre AHİ'nin daha çok azaldığı saptanmıştır (Allam ve ark., 2007).

Hipokapni Minimizasyonu

Hipokapni minimizasyonu, özellikle CO₂ rezervi düşük ve loop gaini yüksek olan TE-CSA hastalarında solunumu stabilize edebilir (Xie ve ark., 2013). PaCO₂'yi apne eşiğinin üzerinde tutmanın başka bir yolu da ölü boşluk yeniden solumasını kullanmaktır. Yeniden soluma yönteminin özellikle kalp yetersizliği olan CSA-CSS hastalarında, apnelerde ve arousallarda iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (Khayat ve ark., 2003). Ancak, kalp yetmezlikli CSA-CSS hastalarında, sempatik aktivasyon artışı ve ölü boşluk ile uyku bölünmelerinde artış gibi yan etkiler de bildirilmiştir (Andreas ve ark., 1998).

Karbonik Anhidraz İnhibisyonu

Bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid, bir solunum uyarıcısıdır ve loop gaini azaltarak ventilasyon instabilitesini iyileştirir (Edwards ve ark., 2012). OSA hastaları arasında yapılan randomize bir çalışmada günde üç kez 250 mg asetazolamid CPAP kombinasyonunun tek başına CPAP tedavisi ve tek başına asetazolamid tedavisi ile karşılaştırılması sonucunda kombinasyon tedavisinin en belirgin iyileşmeyi sağladığı görülmüştür (Eskandari ve ark., 2018). Asetazolamid tedavisine en iyi adaylar loop gaini yüksek olan hastalar olabilir ve çalışmalar 125 mg gibi düşük dozların da etkili olabildiğini göstermiştir (Eskandari ve ark., 2018; Quadri ve ark., 2009). En yaygın yan etkiler parestezi, dispepsi, diyare ve noktüridir. Asetazolamid genellikle iyi tolere edilir ancak asidozu indüklemesi nedeniyle böbrek hastalıklarında dikkatli olunmalıdır.

Sedatif Hipnotikler

Sedatif hipnotikler, NREM uyku oranının artırarak ve arousal kaynaklı hipokapniyi azaltarak etki etmektedir. CSA tedavisinde zolpidem, OSA tedavisinde ise eszopiklon daha önce kullanılmıştır (Eckert 2011 ve ark.). 160 OSA hastası ile yapılan bir çalışmada, eszopiklon tedavisi daha az rezidüel solunum olayı ve daha az inkomplet titrasyon ile iyileşmeyi kolaylaştırmıştır, ancak bu bulgular genellenemez değildir (Lettieri ve ark., 2008; Park ve ark., 2013). Sedatif hipnotikler kullanılırken özellikle yaşlı, düşme riski olan, hipoventilasyonu olan alkol/opiooid kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

SONUÇ

TE-CSA tanı hastaların değerlendirilmesi ve uygun tedavilerin başlanması, uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda, semptom kontrolünü ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.

Finansal Kaynak: Çalışmaya finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazar çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKÇA

Allam, J.S., Olson, E.J., Gay, P.C. & Morgenthaler, T.I. (2007). Efficacy of adaptive servo ventilation in treatment of complex and central sleep apnea syndromes. *Chest.*, 132, 1839–46.

American Academy of Sleep Medicine. (2014).

Andreas, S., Weidel, K., Hagenah, G. & Heindl, S. (1998). Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. *Eur Respir J.*, 12, 414–9.

Cassel, W., Canisius, S., Becker, H.F., Leistner, S., Ploch, T., Jerrentrup, A., Vogelmeier, C., ... & Heitmann, J. (2011). A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea. *Eur Respir J.*, 38, 329–37.

Cowie, M.R., Woehrle, H., Wegscheider, K., Angermann, C., d'Ortho, M., Erdmann, E., Levy, P., ... & Teschler, H. (2015). Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med.*, 373, 1095–105.

Eckert D.J., Owens R.L., Kehlmann G.B., Wellman, A., Rahangdale, S., Yim-Yeh, S., White D.P., ...& Malhotra, A. (2011). Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci.*, 120, 505–14.

Edwards, B.A., Sands, S.A., Eckert, D.J., White, D.P., Butler, J.P., Owens, R.L., Malhotra & Wellman, A.A. (2012). Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol.*, 590, 1199–211.

Eskandari, D., Zou, D., Grote, L., Hoff, E. & Hedner, J. (2018). Acetazolamide reduces blood pressure and sleep-disordered breathing in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med.*, 14, 309–17.

Heider, K., Arzt, M., Lerzer, C., Kolb, L., Pfeifer, M., Maier, L.S., Gfüllner, F. & Malfertheiner, M.V. (2018). et al. Adaptive servo-ventilation and sleep quality in treatment emergent central sleep apnea and central sleep apnea in patients with heart disease and preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol.*, 107, 421–9.

Javaheri, S., Smith, J. & Chung, E. (2009). The prevalence and natural history of complex sleep apnea. *J Clin Sleep Med.*, 5, 205–11.

Khayat, R.N., Xie, A., Patel, A.K., Kaminski, A. & Skatrud, J.B. (2003). Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea. *Chest.*, 123, 1551–60.

Kuzniar, T.J. & Morgenthaler, T.I. (2012). Treatment of complex sleep apnea syndrome. *Chest*, 142, 1049–57.

Kuzniar, T.J., Kasibowska-Kuzniar, K., Ray, D.W. & Freedom, T. (2013). Clinical heterogeneity of patients with complex sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 17, 1209–14.

Lettieri, C.J., Quast, T.N., Eliasson, A.H. & Andrada, T. (2008). Eszopiclone improves overnight polysomnography and continuous positive airway pressure titration: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Sleep*, 31, 1310–6.

Liu, D., Armitstead, J., Benjafield, A., Shao, S., Malhotra, A., Cistulli, P.A., Pepin, J.L. & Woehrle, H. (2017). Trajectories of emergent central sleep apnea during CPAP therapy. *Chest*, 152, 751–60.

Montesi, S.B., Bakker, J.P., Macdonald, M., Hueser, L., Pittman, S., White D.P. & Malhotra, A. (2013). Air leak during CPAP titration as a risk factor for central apnea. *J Clin Sleep Med.*, 9, 1187–91.

Morgenthaler, T.I., Kuzniar, T.J., Wolfe, L.F., Willes, L., McLain, W.C. 3rd, & Goldberg, R. (2014). The complex sleep apnea resolution study: a prospective randomized controlled trial of continuous positive airway pressure versus adaptive servo ventilation therapy. *Sleep*, 37, 927–34.

Moro, M., Gannon, K., Lovell, K., Merlino, M., Mojica, J. & Bianchi, M.T. (2016). Clinical predictors

of central sleep apnea evoked by positive airway pressure titration. *Nat Sci Sleep*, 8, 259–66.

Nigam, G., Pathak, C. & Riaz, M. (2016). A systematic review on prevalence and risk factors associated with treatment-emergent central sleep apnea. *Ann Thorac Med.*, 11, 202–10.

Nigam, G., Riaz, M., Chang, E.T. & Camacho, M. (2018). Natural history of treatment-emergent central sleep apnea on positive airway pressure: a systematic review. *Ann Thorac Med.*, 13, 86–91.

Park, J.G., Olson, E.J. & Morgenthaler, T.I. (2013). Impact of zaleplon on continuous positive airway pressure therapy compliance. *J Clin Sleep Med.*, 9, 439–44.

Quadri, S., Drake, C. & Hudgel, D.W. (2009). Improvement of idiopathic central sleep apnea with zolpidem. *J Clin Sleep Med.*, 5, 122–9.

Xie, A., Teodorescu, M., Pegelow, D.F., Teodorescu, M.C., Gong, Y., Fedie, J.E. & Dempsey J.A. (2013). Effects of stabilizing or increasing respiratory motor outputs on obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.*, 115, 22–33.