

OBEZITÁS-HIPOVENTILÁCIÓ SZINDRÓMA PÁCIENSEK AZONOSÍTÁSA ÉS HOSSZÚ TÁVÚ KEZELÉSE

Doktori értekezés

Baglyas Szabolcs

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lorx András, PhD., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Eszes Noémi, PhD., egyetemi adjunktus

Dr. Balogh Ádám, PhD., egyetemi adjunktus

A komplex vizsgabizottság:

Elnök: Dr. Losonczy György, MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Székely Andrea, MTA doktora, egyetemi tanár

Dr. Nardai Gábor, M.D., PhD, egyetemi docens

Budapest
2024

1. BEVEZETÉS

Az obezitás növekvő prevalenciájával együtt nő az elhízással összefüggő komplex metabolikus és respiratórikus kórképek jelentősége is. Az obezitás-hypoventiláció szindróma (OHS) diagnózisa az aktuális ajánlások szerint akkor állítható fel, ha az obezitáshoz (testtömegindex [BMI] $\geq 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) nappali hiperkapnia (artériás széndioxid parciális nyomása $\geq 45 \text{ Hgmm}$), vagy alvás alatt romló széndioxid elimináció társul (artériás széndioxid parciális nyomásának emelkedése $\geq 10 \text{ Hgmm}$) és egyéb alveoláris hypoventilációt okozó kórkép (krónikus kislégúti betegség, neuromuszkuláris betegség) kizárható. Ma ez a kórkép a tartós otthoni noninvazív légzéstámogatás leggyakoribb indikációja.

A szindróma pontos gyakorisága nem ismert, becslések szerint a magyarországi elhízás adatok alapján akár 28.000 beteg is érintett lehet. A páciensek jelentős része rendszeresen megjelenik az egészségügyi ellátórendszerben és ezen belül az intenzív osztályokon légzőrendszeri, kardiovaszkuláris és endokrin kórképek kezelése kapcsán. A betegek jelentős része azonban továbbra sem kerül felismerésre. A kórkép általában jól reagál az incíális kórházi ellátásra, ugyanakkor a betegek a hiperkapnia és a beszűkült légzésfunkció miatt gyakran tévesen krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) diagnózisát kapják, mely a továbbiakban stigmaként határozza meg a rövid- és hosszútávú kezelésüket, valamint a betegség kimenetelét.

Magyarországon ma még kevés az adatunk az OHS előfordulásáról és kimeneteléről, bár a tartós otthoni

légzéstámogatás finanszírozási és terápiás lehetőségei közel egy évtizede elérhetőek.

Az OHS kórélettanában számos kérdéses pont van még. Az aktuális nemzetközi ajánlások pedig sok esetben hiányosak az OHS hosszú távú kezelésével kapcsolatban.

2. CÉLKITŰZÉS

Disszertációm célja az OHS diagnosztizálásának és kezelésének optimalizálása. Annak érdekében, hogy képet kapjunk az OHS jelentőségéről a magyar ellátórendszerben, intenzív osztályon kezelt páciensek körében mértük fel az OHS rizikófaktorok gyakoriságát.

A tartós lélegeztetés hatékonyságát és az OHS páciensek hosszútávú kimenetelét egy Magyarországon működő, otthoni légzéstámogatást biztosító program keretein belül vizsgáltuk.

Annak érdekében, hogy az optimalizált terápiabeállítás lehetőségeit felmérjük, OHS páciensek kislégúti dinamikus, légzescikluson belüli impedanciaváltozásait vizsgáltuk oszcillometria segítségével. A testhelyzet és megemelt légúti nyomás (CPAP) hatását mértük fel egy noninvazív ágy melletti vizsgálóberendezés segítségével.

3. MÓDSZEREK

Első vizsgálatunk során egy multicentrikus, keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk magyarországi intenzív osztályok bevonásával. Tizenegy vegyes populációt ellátó intenzív osztályt kértünk fel a vizsgálatra, öt osztály szolgáltatott adatokat. A vizsgálatban résztvevő klinikusok szűrték ki a teljes intenzív osztályos betegpopulációból azokat, akik OHS rizikófaktorral

rendelkeztek. A bevonási időszak 2020.10.01 és 2020.11.30. valamint 2021.10.01 és 2021.11.30 között zajlott. Ezalatt rögzítettük a teljes intenzív osztályos populáció létszámát és mortalitási adatait, valamint a COVID-19 fertőzöttek számát. A vizsgálatba azok az OHS gyanús betegek kerültek bevonásra, akik elhízottak voltak ($BMI \geq 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) és legalább egy rizikófaktoralal rendelkeztek (1. Táblázat).

1. Táblázat - OHS rizikófaktorai

- Nappali álmoság
- Jobbszívfél elégtelenség tünetei
- Nappali hipoxia körlevegőn (Sat 92 - 95%)
- Éjszakai hipoxia körlevegőn (Sat <90%)
- Hangos horkolás
- Megfigyelt légzéskimaradás

A bevont betegek esetében vizsgálatuk az OHS tüneteinek jelenlétét, antropometriai adatokat, az intenzív osztályos kezelés hosszát, a lélegeztetési időt és artériás vérgáz értékeket (SE RKEB 52/2020).

Második vizsgálatunk során prospektív utánkövetéssel OHS páciensek kezelését elemeztük. Megfigyeltük a tartós noninvaszív légzéstámogatás hatékonyságát, valamint a kezelés hatását a kimenetelre. Azok a betegek kerültek bevonásra, akik a Semmelweis Egyetem Otthoni Lélegeztetési Program keretein belül 2018.01.01 és 2023.01.30 között OHS indikációjával tartós, személyre szabott légzéstámogatásban részesültek és elfogadták a vizsgálatban történő részvételt. Bevonáskor rögzítettük a

betegek antropometriai adatait, társbetegségeit, vérgázértékeit és a polisznomnográfias értékeket. Hathónapos kontrollvizsgálat során vizsgáltuk a lélegeztetőgép adatait, a betegek gázcsereadatait és az esetleges kórházi felvételekre vonatkozó adatokat. Elemeztük továbbá a teljes ötéves vizsgálati időszakra vonatkozó mortalitási adatokat is (SE RKEB 251/2017).

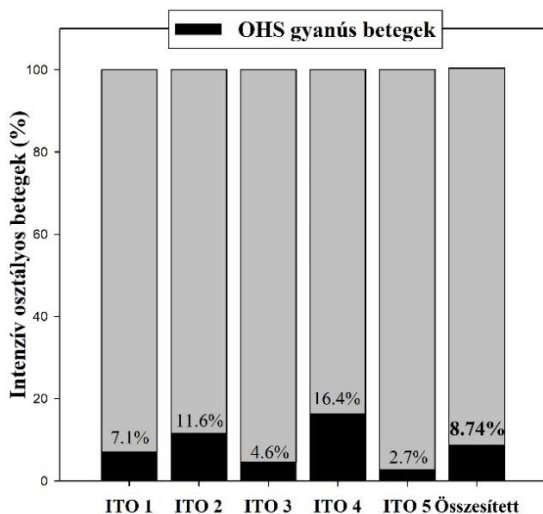
Harmadik, obszervációs, keresztmetszeti vizsgálatunk során légzészikluson belüli oszcillometria segítségével vizsgáltuk a testhelyzet és a CPAP hatását az OHS betegek kislégúti dinamikus impedancia változásaira, kilégzési áramláslimitációra (tEFL). A vizsgálatba 2021.05.01 és 2022.01.31 között válogattunk be OHS pácienseket. Antropometriai adatgyűjtést, vérgázvizsgálatot és forszírozott spirometriát végeztünk. Méréseink során egyedileg készített oszcillométer segítségével 10 Hz mérőjellel vizsgáltuk a páciensek légzőrendszeri impedancia értékeit (Z_{rs}) ülő és fekvő testhelyzetben, majd egy második mérés során fekvő testhelyzetben emelkedő CPAP szintek mellett (5-10-15-20 vízcm). Az adatok értékelésénél a Z_{rs} két komponensét (rezisztencia [R_{rs}] és reaktancia [X_{rs}]) a légzési térfogat, valamint áramlás függvényében ábrázoltuk. Annak érdekében, hogy a felső és alsó légutak viselkedését egymástól elkülönítve tudjuk értékelni, valamint az alsó légutak változásait pontosabban karakterizálhassuk, számos légzészikluson belüli változót elemeztünk (ReE , ReI , ΔR , XeE , XeI , ΔX), régi és új tEFL mutatókat kalkuláltunk (ΔX_{mean} , AXV és AXV') (SE RKEB 239/2018).

4. EREDMÉNYEK

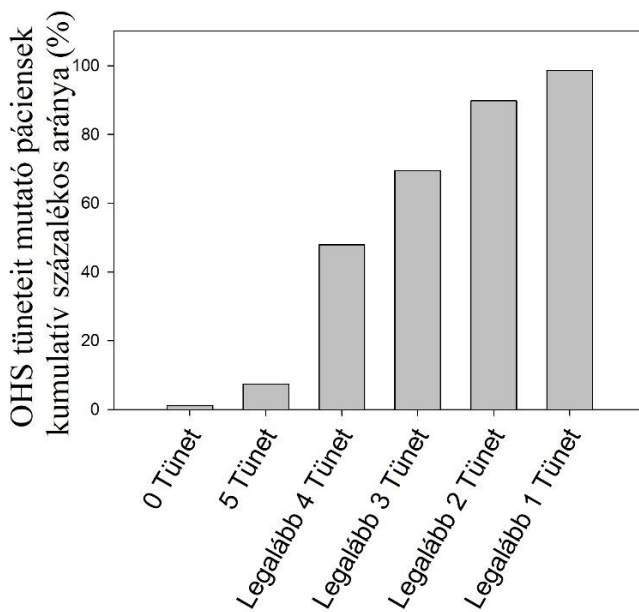
OHS rizikófaktorok gyakorisága intenzív osztályon

A vizsgálati időszak alatt öt intenzív osztályon összesen 904 intenzív osztályos beteg szűrése történt, 79 (8,74 ± 5,53%) páciens esetében volt kimutatható OHS gyanú (1. Ábra).

A bevont betegcsoport 72,2%-ban férfiakból állt, a populáció átlagos életkora 62,94 (±11,91) év volt. Az OHS tünetei közül a horkolás (86,1%), nikturia (69,6%) és alszárödéma (65,8%) volt a három leggyakoribb. A betegek 69%-a mutatott legalább három OHS-hez kapcsolható tünetet már a kórházi felvételt megelőzően (2. Ábra).

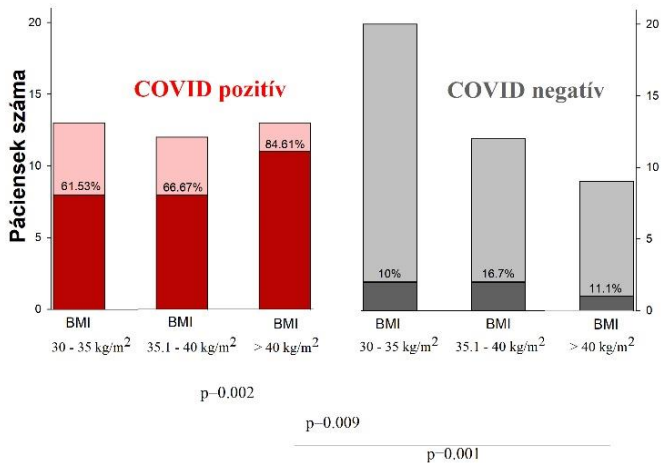


1. Ábra OHS gyanús páciensek gyakorisága az intenzív osztályon ITO = Intenzív Terápiás Osztály, OHS = Obesitias-hipoventiláció szindróma



2. *Ábra* OHS tünetet mutató páciensek kumulatív aránya

A COVID-19 fertőzés és pneumónia szignifikánsan emelte a bevont páciensek mortalitását (OR 17,67; 95% CI 5,49-56,88; $p < 0,001$, valamint OR 11,28; 95% CI 3,39-37,50; $p < 0,001$) és az invazív lélegeztetés szükségességét (OR 7,47; 95% CI 1,97-28,39; $p = 0,001$, és OR 4,33; 95% CI 1,43-13,1; $p = 0,007$). A COVID-19 pozitivitás BMI kategóriától függetlenül jelentős mortalitási rizikót jelentett (3. *Ábra*).



3. Ábra COVID-19 fertőzés hatása az OHS gyanús páciensek mortalitására

OHS kimenetele otthoni tartós lélegeztetés mellett

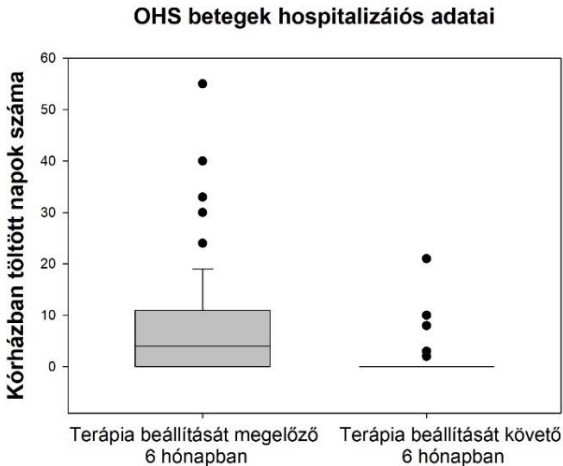
A 63 bevont páciens adatait a 2. Táblázat tartalmazza. A tartós lélegeztámogatás 25 esetben (40%) elektíven, 38 esetben (60%) pedig akut-a-kronikusan légzési elégtelenséget követően került beállításra.

Hat hónap terápiát követően átlagos 7,5 ($\pm 3,0$) óra napi géphasználat mellett a betegek 85,7%-ban normokapnia volt elérhető. A terápia megkezdését követően a páciensek hospitalizációja jelentősen csökkent átlagos 7,57 napról 0,7 napra (4. Ábra).

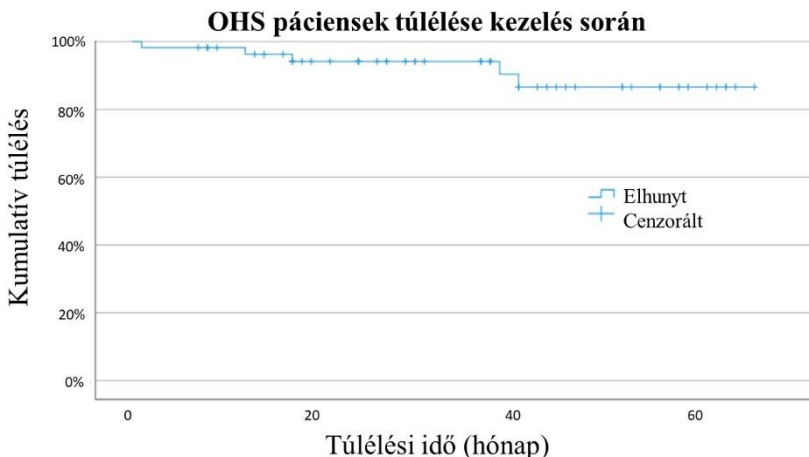
A teljes megfigyelési idő alapján kalkulált prediktív ötéves túlélés 86,7% volt (5. Ábra).

2. Táblázat A vizsgálatba bevont OHS páciensek adatai (n=63) (mean ± SD / n, %) OSA= Obstruktív Alvási Apnoe, AHI = Apnoe Hipopnoe Index, IPAP = Belégzési Pozitív Légúti Nyomás, EPAP = Kilézési Pozitív Légúti Nyomás

Életkor (év)	55,4 (±9,7)
Nő	21 (33,3%)
Férfi	42 (66,7%)
OSA (AHI > 30 / óra)	38 (60,3%)
Átlagos napi lélegeztetőgép használat (óra)	7,5 (±3,0)
IPAP (H ₂ Ocm)	22,4 (±4,1)
EPAP (H ₂ Ocm)	12,7 (±3,0)
Normokapnia hat hónap kezelést követően	54 (85,7%)



4. Ábra OHS páciensek hospitalizációs adatai a tartós légzéstartámogatás megkezdése előtt és azt követően



5. *Ábra* OHS páciensek prediktív túlélési görbéje

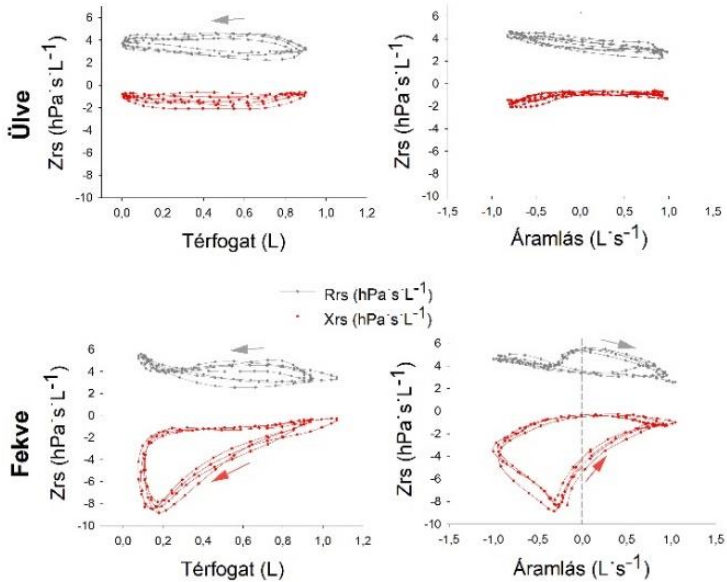
Légzészikluson belüli oszcillometria

A 35 bevont OHS beteg átlagos BMI értéke $49,34 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ($32,33 - 91,05 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$), életkora pedig $56,31 (\pm 8,63)$ volt.

Az 5. *Ábra* egy reprezentatív OHS páciens mérési eredményét mutatja. Ülő testhelyzetben a légzőrendszeri impedancia nem változott jelentősen a légzési cikluson belül. Hanyatt fekvő testhelyzetben a kilégzés alatt a légzőrendszeri reaktancia (X_{rs}) fokozatos csökkenést mutatott, majd belégzés során értéke ismét javult. Az X_{rs} -áramlás és X_{rs} -térfogat diagrammokon így létrejött jellegzetes hurok a kilégzési áramláslimitáció (tEFL) jele.

Méréseink alapján az tEFL már ülő helyzetben kimutatható az OHS betegek több mint felénél (54,3%) és minden betegnél fekvő

testhelyzetben. A hanyatt fekvő testhelyzet jelentős és egyénenként eltérő mértékben fokozza a tEFL-t (3. Táblázat).



5. Ábra Légzőrendszeri impedancia (Zrs) légzészikluson belüli változása egy reprezentatív OHS páciens esetében.

Ülő testhelyzetben nem látunk jelentős rezisztencia (Rrs) és reaktancia (Xrs) változást spontán légzés során. Hanyatt fekvő helyzetben egy kifejezett térfogat és áramlásfüggő 'hurok' figyelhető meg az Xrs -térfogat és az Xrs -áramlás diagrammon, ami a kislégúti áramláslimitáció megjelenését mutatja.

Zrs = Légzőrendszeri Impedancia; Rrs = Légzőrendszeri Rezisztencia; Xrs = Légzőrendszeri Reaktancia

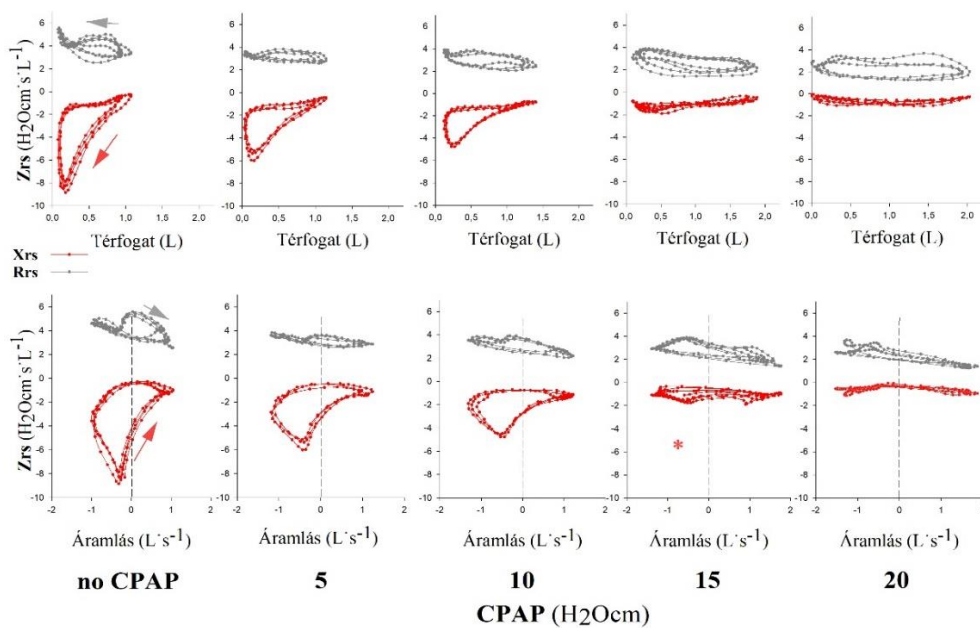
3. Táblázat Az OHS páciensek kilégzési áramláslimitációval összefüggő impedancia értékei ülő és fekvő testhelyzetben. Vt = légzési térfogat, X = reaktancia, AXV = X és térfogat hurok területe. AXV' = X és áramlás hurok területe

	Ülve	Fekve	p
Vt (L)	0.92 (± 0.30)	0.95 (± 0.26)	0.10
Légzésszám (min ⁻¹)	16.49 (± 4.10)	16.72 (± 4.53)	0.77
ΔXmean (cmH ₂ O·s·L ⁻¹)	1.19 (± 1.24)	3.33 (± 2.11)	<0.001
XeE (cmH ₂ O·s·L ⁻¹)	-1.85 (± 1.89)	-4.17 (± 2.22)	<0.001
XeI (cmH ₂ O·s·L ⁻¹)	-0.58 (± 0.46)	-0.61 (± 0.58)	0.71
AXV (cmH ₂ O)	0.93 (± 0.81)	2.53 (± 1.40)	<0.001
AXV' (cmH ₂ O·s·L ⁻¹)	-1.52 (± 1.92)	-4.95 (± 2.89)	<0.001

Elsőként került leírásra, hogy OHS betegekben a tEFL nőknél jelentősebb mértékű. A kilégzési áramláslimitáció a beteg AHI és BMI értékeitől, valamint az poligráfia során beállított EPAP/CPAP értéktől független.

Méréseink során a légúti nyomás lépcsőzetes emelésével javuló reaktancia (Xrs) értékek és csökkenő hurokterületek voltak megfigyelhetők az Xrs-térfogat, valamint az Xrs-áramlás diagramon, ami a tEFL csökkenését, majd megszűnését mutatja (6. Ábra). Ezáltal kislégúti dinamika szempontjából egy optimális CPAP érték határozható meg.

A mérések során a légzéscikluson belüli, felső légúti Zrs változások elkülöníthetőek voltak az alsó légúti dinamikától.



6. Ábra - Légzőrendszeri impedancia (Z_{rs}) légzészikluson belüli változása CPAP hatására egy reprezentatív OHS páciens esetében. A CPAP lépcsőzetes emelésével párhuzamosan az X_{rs} -tértfogal és az X_{rs} -áramlás hurok területe fokozatos csökkenést mutat, ezáltal jelezve a kilégzési áramláslimitáció csökkenését. Jelen esetben a 10 vízcml CPAP értéknél az X_{rs} csökkenése csak a kilégzés második felében indult el, valamint 10 és 15 vízcml között a tEFL lényegében megszűnik. Ezáltal a kislégúti dinamika szempontjából egy optimális CPAP érték határozható meg (*).

Z_{rs} = Légzőrendszeri Impedancia; R_{rs} = Légzőrendszeri Rezisztencia; X_{rs} = Légzőrendszeri Reaktancia

KÖVETKEZTETÉSEK

1. A magyar intenzív osztályos betegpopulációban az OHS rizikófatorainak gyakorisága átlagosan 8,74%.
2. Az OHS gyanús páciensek több mint kétharmada (69%) a kórházba kerülését megelőzően legalább három olyan tünettől rendelkezett, ami OHS-hez köthető.
3. Az intenzív osztályos kezelést követően elbocsátott OHS gyanús betegek közel egyharmadánál indikált lehet tartós légzéstámogatás az elbocsátáskor mért végértékek alapján.
4. Eredményeink rámutatnak az intenzív osztályok kiemelkedően fontos szerepére az OHS kiszűrésében és diagnosztizálásában.
5. A COVID-19 fertőzés a BMI-től függetlenül jelentősen emelte az OHS gyanús betegcsoport mortalitását.
6. A Magyarországon végzett, protokoll alapú, személyre szabott és szorosan kontrollált tartós légzéstámogatás kiváló páciens adherenciát eredményez.
7. Személyre szabott tartós noninvazív lélegeztetés mellett az OHS betegek 85.7%-ban teljes mértékben rendezhető a gázcsere, valamint 90%-kal csökkenthető a kórházban töltött napok száma.
8. Személyre szabott tartós lélegeztetés mellett 86.7%-os 5 éves túlélés várható Magyarországon az OHS betegpopulációban.
9. Eredményeink alapján a személyre szabott terápia, normalizált gázcsere és magas adherencia feltehetően a

nemzetközi túlélési adatokhoz képest is kedvező túlélést biztosít az OHS betegeknél.

10. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy az OHS korai felismerése a betegek részére minőségi életéveket biztosít, egyben pozitív gazdasági hatásokkal is járhat a munkában töltött aktív évek növelésével és az egészségügyi ellátórendszer terhelésének csökkentésével.
11. Az OHS betegek kislégúti kilégzési áramláslimitációt mutatnak ülő (54,3%) és fekvő (100%) testhelyzetben, mely légzéscikluson belüli oszcillometriával kimutatható.
12. A hanyatt fekvő testhelyzet jelentős és egyénenként eltérő mértékben fokozza a kilégzési áramláslimitációt OHS betegekben. A kilégzési áramláslimitáció a beteg AHI és BMI értékeitől, valamint az poligráfia során beállított EPAP/CPAP értéktől független, de nőknél jellegzetesen nagyobb.
13. Emelkedő CPAP szinttel a kilégzési áramláslimitáció csökkenthető az OHS pácienseknél és azonosítható egy egyénre szabott, optimális CPAP érték, ahol a kilégzési áramláslimitáció megszüntethető. Az oszcillometria alapján mért optimális CPAP érték átlagosan $14,84 \pm 4,11$ vízcml.
14. Eredményeink alapján az oszcillometriás mérés jelentős hozzáadott információkkal szolgálhat az OHS betegek CPAP kezelésének optimalizálásában.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Baglyas S, Valkó L, Donka D, Fodor G, Hansági E, Méhész I, et al. Prevalence of suspected obesity hypoventilation syndrome in Hungarian Intensive Care Units during the COVID-19 pandemic. *The clinical respiratory journal*. 2023;17(8):771-9. **IF 1.7**

Baglyas S, Valkó L, Móró V, Podmaniczky E, Czövek D, Makan G, et al. Using intra-breath oscillometry in obesity hypoventilation syndrome to detect tidal expiratory flow limitation: a potential marker to optimize CPAP therapy. *BMC pulmonary medicine*. 2023;23(1):477. **IF 3.1**

Baglyas S, Valkó L, Sklultéti D, Podmaniczky E, Gál J, Lorx A. Treatment and long-term follow-up of obesity hypoventilation syndrome in Hungary [Obesitas-hypoventilacio szindróma kezelése és utánkövetése Magyarországon]. *Orvosi Hetilap*. 2024; 165 (10):385-392. **IF 0.6**

Egyéb közlemények

Baglyas, S., Valkó, L., Gyarmathy, V. A., LaPradd, M., Gal, J., & Lorx, A. (2022). Implementation of a Comprehensive Testing Protocol for a Rapidly Manufactured Mechanical Ventilator. *OPEN RESPIRATORY ARCHIVES*, 4(3). <http://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100189>

Lorx, A., **Baglyas, S.**, Podmaniczky, E., Valkó, L., Gál, J., & Suki, B. (2022). Lung mechanics during recovery of a non-invasively ventilated patient with severe COVID-19 pneumonia. *RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY*, 306. <http://doi.org/10.1016/j.resp.2022.103960>

Valkó, L., **Baglyas, S.**, Podmaniczky, E., Prohászka, Z., Gál, J., & Lorx, A. (2022). Exploring red cell distribution width as a biomarker for treatment efficacy in home mechanical ventilation. *BMC PULMONARY MEDICINE*, 22(1). <http://doi.org/10.1186/s12890-022-01916-0>

Valkó, L., **Baglyas, S.**, Gyarmathy, V. A., Gál, J., & Lorx, A. (2020). Home mechanical ventilation: quality of life

patterns after six months of treatment. BMC PULMONARY MEDICINE, 20(1). <http://doi.org/10.1186/s12890-020-01262-z>

Valkó, L., **Baglyas, S.**, Kunos, L., Terray-Horváth, A., Lorx, A., Gál, J., & Windisch, W. (2020). Validation of the Hungarian version of the SRI Questionnaire. BMC PULMONARY MEDICINE, 20(1). <http://doi.org/10.1186/s12890-020-1171-5>

Csósza, G., Valkó, L., **Baglyas, S.**, Losonczy, G., Lorx, A., Gál, J., & Karlócai, K. (2019). Mellkasdeformitás okozta pulmonalis hipertónia oki kezelése. CARDIOLOGIA HUNGARICA, 49(3), 184–187. <http://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.3.184>

Valkó, L., Lorx, A., **Baglyas, S.**, Vincze, K., Müller, V., & Gál, J. (2019). Idiopathias pulmonalis fibrosis intenzív terápiás és aneszteziológiai vonatkozásai. MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST), 72(5), 268–274.

Valkó, L., **Baglyas, S.**, Tamáska, E., Lorx, A., & Gál, J. (2018). Nem invazív lélegeztetés alkalmazása kritikus

állapotú betegekben. ORVOSI HETILAP, 159(45), 1831–1837. <http://doi.org/10.1556/650.2018.31052>

Valkó, L., **Baglyas, S.**, Gál, J., & Lorx, A. (2018). National survey: current prevalence and characteristics of home mechanical ventilation in Hungary. BMC PULMONARY MEDICINE, 18(1), 190. <http://doi.org/10.1186/s12890-018-0754-x>

Valkó, L., **Baglyas, S.**, Lorx, A., Losonczy, G., & Gál, J. (2015). A Semmelweis Egyetem Otthoni Lélegeztetési Programja. Életminőség változása a program hatására. ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA, 45(Suppl. 1), 19–19.