

Rozprawa doktorska:

„Zaburzenia snu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów”

lek. Patryk Woytala

Streszczenie pracy doktorskiej:

Wstęp:

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest jedną z najczęstszych chorób autoimmunologicznych. Charakteryzuje się licznymi objawami jak bóle i obrzęki stawów, guzki reumatoidalne, włóknienie płuc, przewlekły stan zapalny, anemia czy neuropatie. Według dostępnej literatury 50- 97% chorych na RZS zgłasza dodatkowo występowanie zaburzeń snu. Niewiele wiadomo o patogenezie tych zaburzeń. Mogą być związane pierwotnie z przebiegiem choroby lub być wynikiem stosowanej terapii. Część badaczy opisuje występowanie związku między snem a układem immunologicznym. Zaburzenia i brak snu powodują zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych w osoczu krwi, co nasila stan zapalny i wywołuje zaostrzenie przebiegu RZS. Efekt zwiększonego stanu zapalnego opisywany jest zarówno przy krótkotrwałym jak i przewlekłym braku snu. W związku z czym istotne jest wczesne rozpoznawanie i leczenie występujących w RZS zaburzeń snu, co pozwoli na lepszą kontrolę przebiegu choroby, a przez to na zmniejszenie częstości i ciężkości zaostrzeń RZS.

Cele pracy:

1. Ocena częstości występowania zaburzeń snu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i uogólnioną chorobę zwyrodnieniową stawów (ChZ) na podstawie badań ankietowych oraz badania aktigraficznego.
2. Identyfikacja czynników warunkujących występowanie zaburzeń snu w badanych populacjach.
3. Określenie najczęstszych rodzajów zaburzeń snu u chorych na RZS lub ChZ na podstawie przeprowadzonych badań.
4. Ocena wpływu stosowanych w terapii RZS leków na występowanie zaburzeń snu.
5. Ocena przydatności badania aktigraficznego w diagnostyce zaburzeń snu u chorych na RZS i ChZ.

Material i metody:

Praca jest prospektywną analizą zaburzeń snu występujących u chorych na RZS i ChZ. W badaniu uczestniczyli chorzy hospitalizowani w Klinice Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Wszyscy chorzy zostali podzieleni na 2 grupy w zależności od rozpoznania: chorzy z rozpoznaniem RZS (na podstawie kryteriów ACR z 1987 roku lub ACR/EULAR z 2010 roku) oraz chorzy z rozpoznaną uogólnioną chorobą zwyrodnieniową stawów (tzn. kliniczne i radiologiczne zmiany zwyrodnieniowe w co najmniej 3 grupach stawów). W badaniu przeprowadzono ukierunkowany wywiad lekarski, uwzględniający występujące zaburzenia snu oraz inne choroby towarzyszące mogące mieć wpływ na sen. Oznaczano VAS bólu, VAS zmęczenia oraz VAS zaburzeń snu. Ponadto każda badana osoba wypełniała kwestionariusz Health Assessment Questionnaire, Epworth Sleepiness Scale oraz PSQI. Dodatkowo oznaczono wartość kwestionariusza KSS przed i po śnie. Każdy badany przed snem miał wykonany spoczynkowy pomiar ciśnienia tętniczego, spoczynkowy pomiar tętna oraz pomiar temperatury ciała. W badanych populacjach wykonywano oznaczanie wybranych parametrów z krwi żyłnej obwodowej, w tym: morfologię krwi uwzględniającą erytrocyty, leukocyty, limfocyty, neutrofile, trombocyty, hemoglobinę, hematokryt oraz OB, CRP, Alat, Aspat, kreatyninę, żelazo, kortyzol poranny, TSH, RF, przeciwciała anty-CCP. Krew do badań pobierano rano na czczo. U każdej osoby z grupy RZS wykonano oznaczenie wskaźnika DAS28 oraz klasyfikację ogólnej sprawności fizycznej. Badane osoby miały wykonane badanie aktigrafem. Najważniejszymi parametrami uzyskanymi z badania aktigraficznego były całkowity czas snu, wydajność snu, czas potrzebny do zaśnięcia, tzw. latencja snu, indeks fragmentacji snu, czyli procentowa ilość wybudzeń w trakcie snu, indeks wybudzeń, czyli średnia ilość wybudzeń przypadająca na godzinę snu oraz łączny czas wybudzeń podczas snu, tzw. wybudzenia wtrącone. Wszystkie uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej celem oceny ewentualnych zależności.

Wyniki:

W badaniu uczestniczyło 75 chorych z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz 30 chorych z rozpoznaną uogólnioną chorobą zwyrodnieniową stawów. Remisję RZS na podstawie wartości DAS28 stwierdzono u 5 osób, małą aktywność choroby stwierdzono u 10 chorych, umiarkowaną aktywność u 30 chorych, dużą aktywność również u 30 chorych. Około połowy badanych osób w każdej grupie (RZS 55% i ChZ 50%) zgłosiło w wywiadzie aktualnie występujące zaburzenia snu. Prawie dwie trzecie chorych w każdej

grupie (RZS 63% i ChZ 60%) zgłosiło występowanie w przeszłości zaburzeń snu trwających co najmniej 4 tygodnie. Średnie wartości kwestionariusza jakości snu Pittsburgh (PSQI) dla grupy RZS wyniosły 8,96 i były istotnie statystycznie większe od wartości zaznaczonych w grupie ChZ (6,16). Wartości ESS \geq 10, które interpretuje się jako występowanie istotnej klinicznie senności stwierdzono u 32% osób z RZS i 27% badanych z grupy ChZ. Całkowity czas snu w grupie RZS wynosił średnio 404 minuty (6,7 godziny) i był istotnie krótszy niż u chorych z grupy ChZ - 434 minuty (7,2 godziny). Czas snu krótszy niż 6 godzin w grupie RZS odnotowano u 19 osób (25%), natomiast w grupie ChZ u 5 (15%) osób. Średnia efektywność snu w grupie RZS wynosiła 80% i była istotnie mniejsza niż w grupie ChZ - 90%. Średni czas potrzebny do zaśnięcia w grupie RZS wynosił ok. 20 minut (0-135 minut) i był istotnie dłuższy niż w grupie ChZ - ok. 9 minut (0-31). Najczęstszą zgłaszaną przyczyną wybudzeń w obu grupach były bóle – 65% chorych z grupy RZS i 63% chorych z grupy ChZ podało taką przyczynę. Drugą przyczyną, która w obu grupach występowała z częstością 33% była nykturia.

Wnioski:

1. Zaburzenia snu często występują u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i uogólnioną chorobę zwyrodnieniową stawów. Na podstawie badań ankietowych oraz badania aktigraficznego potwierdzono występowanie długotrwałych zaburzeń snu u ponad połowy chorych w obu grupach.
2. W grupie RZS najczęściej występującymi zaburzeniami snu były znaczna fragmentacja snu, nadmierna senność w ciągu dnia, znacznie skrócony czas snu oraz wydłużony czas zaśnięcia. W grupie ChZ najczęstszymi stwierdzanymi zaburzeniami były nadmierna senność w ciągu dnia oraz skrócony czas snu.
3. Najczęstszą przyczyną zaburzeń snu w obu analizowanych populacjach był ból. Dodatkowo u chorych na RZS klinicznymi i laboratoryjnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia zaburzeń snu były zwiększone OB, CRP oraz DAS28. W badaniu wykazano szczególną zależność między dużą wartością DAS28 a zmniejszeniem wydajności snu, skróceniem całkowitego czasu snu, dłuższym czasem do zaśnięcia, większą ilością wybudzeń w nocy oraz większą fragmentacją snu.
4. Nie wykazano zależności występowania zaburzeń snu od stosowanych w leczeniu RZS leków, wieku chorych, czasu trwania choroby oraz stopnia sprawności fizycznej.
5. Badanie aktigraficzne wykazało dużą korelację z wywiadem i badaniami ankietowymi w wykrywaniu i ocenie zaburzeń snu. Analiza badania aktigraficznego pozwoliła na

dokładne sprecyzowanie występujących zaburzeń snu, co w ocenie autora potwierdziło przydatność tego badania w diagnostyce zaburzeń snu u chorych na RZS i ChZ.

Abstract:

Introduction:

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common autoimmune diseases. It is characterized by numerous symptoms like pain and swelling of joints, rheumatoid nodules, pulmonary fibrosis, chronic inflammation, anemia and neuropathy. According to the available literature around 50 - 97% of RA patients also reported the presence of sleep disorders. Little is known about the pathogenesis of these disorders. They may be associated primarily with the course of the disease, or be the result of the applied therapy. Some researchers describe that there is relationship between sleep and the immune system. Disorders and sleep deprivation increase the concentration of inflammatory cytokines in the blood plasma, which causes the inflammation and the RA exacerbation. The effect of increased inflammation is described in both situations: short time and chronic lack of sleep. Therefore, early diagnosis and treatment of the sleep disorders occurring in the course of the rheumatoid arthritis is very important. It will allow to control the course of the disease better and it will reduce the frequency and severity of RA exacerbations.

Goals:

1. Evaluation of the sleep disorders occurrence by patients with rheumatoid arthritis (RA) and generalized osteoarthritis (OA), based on the surveys and the actigraphy examination.
2. Identification of the factors determining the occurrence of the sleep disorders in the considered populations.
3. Identification of the most common types of sleep disorders by patients with RA or OA based on the conducted analysis.
4. Evaluation of the influence of drugs used during the RA therapy on the occurrence of sleep disorders.
5. Evaluation of the usefulness of actigraphy examination in the sleep disorders diagnosis by patients with RA and OA.

Material and methods:

This paper is a prospective analysis of sleep disorders occurring by patients with RA and OA. The studied group consisted of patients who were hospitalized in the Department of Rheumatology and Internal Medicine, University Hospital in Wrocław. All patients were divided into 2 groups according to the diagnosis: patients diagnosed with RA (based on ACR criteria from 1987 or based on ACR / EULAR criteria from 2010) and patients diagnosed with OA (ie. the clinical and radiological degenerative changes in at least 3 groups of joints). In the survey focused anamnesis was carried out. It took into account the occurring of the sleep disorders and other diseases accompanying that could have influence on sleep. Other parameters considered were: VAS of pain, VAS of tiredness and VAS of sleep. In addition, each person filled the questionnaires: Health Assessment Questionnaire, Epworth Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index and Karolinska Sleepiness Scale before and after sleep. For every patient following tests were made: blood pressure measurement at rest, pulse measurement at rest and body temperature, blood count, including erythrocytes, leukocytes, lymphocytes, neutrophils, platelets, hemoglobin, hematocrit and ESR, CRP, AST, ALT, creatinine, iron, morning cortisol, TSH, RF, anti-CCP. Blood samples were collected in the morning in the fasting state. DAS28 was marked for every patient from the RA group. Their overall physical fitness was also assessed. All patients were examined using actigraph. The most important parameters obtained from this examination were: total sleep time, sleep efficiency, sleep latency, fragmentation index, time of wakefulness during sleep. The data was analyzed using statistical methods in order to assess the significance of the relationships considered.

Results:

There were 135 patients who participated in this research. 75 patients were diagnosed with RA and 30 with OA. RA remission (based on DAS28 value) was observed by 5 patients, low disease activity was found by 10 patients, moderate activity by 30 patients and high disease activity by 30 patients. About half of the respondents in each group (RA: 55% , OA: 50%) reported the currently occurring sleep disorders in an anamnesis. Almost two thirds of patients in each group (RA: 63%, OA:60%) reported occurrence of sleep disorders in the past which lasted at least 4 weeks. The average value of PSQI for the RA group equaled 8.96 and it was significantly greater than the average value obtained in the OA group (6.16). 32% of the patients from RA group and 27% of the patients from OA group had ESS greater or equal 10 (which is interpreted as clinically significant sleepiness). An average of TST in the RA

group equaled 404 minutes (6.7 hours) and was significantly shorter than in the OA group (434 minutes which is 7.2 hours). 19 patients (25%) with RA had sleep time shorter than 6 hours, while there were just 5 such patients (15%) in the group with OA. An average SE in the RA group equaled 80% and it was significantly lower than in the OA group (90%). An average SL in RA group was about 20 minutes (0-135 minutes) and it was significantly longer than in the OA group (9 minutes; 0-31 minutes). Pain was the most common wakebouts reason in both groups considered (RA: 65% of patients, OA – 63%). Second reason was nocturia which occurred in both groups in the same frequency (33%).

Conclusions:

1. Sleep disorders are common by patients with rheumatoid arthritis and generalized osteoarthritis. The surveys conducted and actigraphy examination confirmed the existence of long-term sleep disorders by more than half of the patients in both groups.
2. In the RA group common sleep disorders were significant fragmentation of sleep, excessive daytime sleepiness, significantly reduced sleep time and prolonged sleep latency. In the OA group common disorders were excessive daytime sleepiness and reduced sleep time.
3. Pain was the most common cause of sleep disorders in both analyzed populations. In addition, clinical and laboratory factors that increase the risk of sleep disorders by patients with RA were higher level of ESR, CRP, and DAS28. The study proved that high values of DAS28 correlate with low values of sleep efficiency, short total sleep time, long time to fall asleep, more awakenings at night and greater sleep fragmentation.
4. The study did not prove the existence of the relationship between sleep disorders and drugs used in the RA treatment, age of the patients, disease duration and the degree of physical fitness.
5. The results of the actigraphy examination were highly correlated with the anamnesis and with the results obtained from the applied questionnaires. The analysis of this results allowed to specify occurring sleep disorders accurately. In the author's opinion it proved the usefulness of this method in the diagnosis of sleep disorders by patients suffering from RA and OA.