

# Utjecaj prvotne primjene kontinuiranoga pozitivnoga tlaka zraka u dišnim putevima na REM spavanje u bolesnika sa sindromima apneje u spavanju

---

Puretić, Hrvoje

Doctoral thesis / Disertacija

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:264237>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Hrvoje Puretić**

**Utjecaj prvotne primjene kontinuiranoga  
pozitivnoga tlaka zraka u dišnim  
putevima na REM spavanje u bolesnika  
sa sindromima apneje u spavanju**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Hrvoje Puretić**

**Utjecaj prvotne primjene kontinuiranoga  
pozitivnoga tlaka zraka u dišnim  
putevima na REM spavanje u bolesnika  
sa sindromima apneje u spavanju**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2023.

Doktorski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Voditelj rada: prof. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.

Zahvaljujem mojemu mentoru prof. dr. sc. Marku Jakopoviću na sugestijama i poticajima

Zahvaljujem mojoj obitelji, bez čije potpore ovaj rad ne bi bio ostvaren, i svima onima koji su mi pomogli pri izradi ovoga istraživanja

Doktorski rad posvećujem mojemu ocu Zvonimiru koji mi je trajni uzor u medicini

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD I SVRHA RADA.....  | 1  |
| 1.1. Spavanje .....  | 1  |
| 1.2. Analiza spavanja .....  | 3  |
| 1.2.1. Tehnika snimanja i stadiji spavanja .....                     | 3  |
| 1.2.2. Uloga REM spavanja – pamćenje i snovi .....                   | 5  |
| 1.3. Klasifikacija poremećaja spavanja .....                         | 6  |
| 1.3.1. Poremećaji disanja u spavanju.....                            | 6  |
| 1.4. Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) .....                      | 7  |
| 1.4.1. Epidemiologija .....  | 7  |
| 1.4.2. Čimbenici rizika .....  | 7  |
| 1.4.3. Patofiziologija.....  | 7  |
| 1.4.4. Klinička slika.....   | 8  |
| 1.4.5. Dijagnostika.....   | 9  |
| 1.4.5.1. Upitnici probira.....                                       | 9  |
| 1.4.5.2. Polisomnografija.....                                       | 11 |
| 1.4.5.3 Kriteriji dijagnoze i stupnja težine poremećaja .....        | 15 |
| 1.4.6. Liječenje .....   | 16 |
| 1.4.6.1. Promjena životnih navika .....                              | 17 |
| 1.4.6.2. Liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (CPAP)..... | 17 |
| 1.5. Centralna apneja u spavanju (CSA) .....                         | 20 |
| 1.5.1. Epidemiologija i čimbenici rizika .....                       | 20 |
| 1.5.2. Patogeneza.....   | 20 |
| 1.5.3. Klinička slika.....   | 22 |
| 1.5.4. Dijagnostika.....   | 22 |
| 1.5.4.1. Polisomnografija.....                                       | 22 |
| 1.5.4.2. Kriteriji dijagnoze.....                                    | 23 |
| 1.5.5. Liječenje .....   | 24 |
| 1.5.5.1. Hiperventilacijska CSA .....                                | 25 |
| 1.5.5.2. Hipoventilacijska CSA .....                                 | 26 |
| 1.6. Svrha rada.....   | 27 |

|   |    |
|---|----|
| 2. HIPOTEZA .....   | 28 |
| 3. CILJEVI RADA .....   | 29 |
| 4. ISPITANICI I METODE .....  | 30 |
| 4.1. Principi obrade i liječenja u Laboratoriju za poremećaje disanja u spavanju.....     | 30 |
| 4.2. Ispitanici.....  | 31 |
| 4.3. Način obrade ispitanika.....   | 32 |
| 4.4. Plan istraživanja .....  | 33 |
| 4.5. Statistička analiza.....   | 34 |
| 5. REZULTATI.....   | 35 |
| 6. RASPRAVA .....   | 50 |
| 6.1. Učinak CPAP-a na somnološke i respiracijske parametre svih ispitanika.....           | 50 |
| 6.1.1. Somnološki i respiracijski parametri ispitanika po skupinama prije CPAP-a .....    | 50 |
| 6.1.2. Učinak CPAP-a na somnološke i respiracijske parametre ispitanika po skupinama..... | 52 |
| 6.2. Demografski podatci i komorbiditet.....  | 56 |
| 7. ZAKLJUČCI.....   | 66 |
| 8. SAŽETAK .....  | 68 |
| 9. SUMMARY .....  | 69 |
| 10. LITERATURA .....  | 70 |
| 11. ŽIVOTOPIS.....  | 92 |

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AASM – (American Academy of Sleep Medicine) Američka akademija za medicinu spavanja

AHI – (apnea-hypopnea index) apneja-hipopneja indeks

AI – (apnea index) apneja indeks

ARAS – ascendentni retikularni aktivacijski sustav

ArI – (arousal index) broj buđenja po satu spavanja

ASV – adaptivna servoventilacija

BMI – (body mass index) indeks tjelesne mase

BPAP – (bilevel positive airway pressure) dvorazinski pozitivni tlak zraka na dišne puteve

CA – (central apnea) centralna apneja

CAD – (coronary artery disease) koronarna bolest

CH – (central hypopnea) centralna hipopneja

CPAP – (continuous positive airway pressure) kontinuirani pozitivni tlak zraka na dišne puteve

CSA – (central sleep apnea) sindrom(i) centralne apneje u spavanju

CVI – cerebrovaskularni inzult, moždani udar

DM – dijabetes melitus

EEG – elektroencefalografija

EF – ejekcijska frakcija

EKG – elektrokardiografija

EMG – elektromiografija

EOG – elektrookulografija

ESADA – (European Sleep Apnea Database) Europska baza podataka apneje u spavanju

ESS – (Epworth Sleepiness Scale) Epworthova ljestvica pospanosti

FA – fibrilacija atrijska

GABA – (gamma-aminobutyric acid) gama-aminomaslačna kiselina

GDP – gornji dišni putevi

GERB – gastroezofagijska refluksna bolest

GERB/ulk – gastroezofagijska refluksna bolest/ulkusna bolest

HI – (hypopnea index) hipopneja indeks

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

ICSD – (International Classification of Sleep Disorders) Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest  
MA – (mixed apnea) mješovita apneja  
NREM – non-rapid eye movement  
O<sub>2</sub> – kisik  
OA – (obstructive apnea) opstruktivna apneja  
ODI – (oxyhemoglobin desaturation index) indeks desaturacije oksihemoglobina  
OHS – (obesity hypoventilation syndrome) sindrom hipoveilacije u pretilih, Pickwickov sindrom  
Op R/U PPP – septoplastika/uvulopalatofaringoplastika  
ORL – otorinolaringologija  
OSA – (obstructive sleep apnea) sindrom opstruktivne apneje u spavanju  
PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi  
PO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika  
PaCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi  
PCO<sub>2</sub> – parcijalni tlak ugljikovog dioksida (mjereno npr. transkutano)  
proBNP – (proB-type Natriuretic Peptide) biomarker srčanog zatajenja  
PSG – polisomnografija  
PTSP – posttraumatski stresni poremećaj  
RDI – (respiratory disturbance index) indeks respiracijske poremećenosti  
REM – rapid eye movement  
RERA – (respiratory effort-related arousal) buđenje povezano s dišnim naporom  
RNS/DNS/TF – rinosinuitis/devijacija nosnog septuma/tonzilofaringitis  
rtg – rendgenogram  
SpO<sub>2</sub> – saturacija oksihemoglobina (mjerena pulsni oksimetrom)  
STP – (short-term potentiation) kratkotrajna potencijacija  
sur. – suradnici  
SŽS – središnji živčani sustav  
TIA – tranzitorna ishemijska ataka  
TIB – (time in bed) vrijeme boravka u krevetu  
TRT – (total recording time) ukupno vrijeme snimanja  
TST – (total sleep time) ukupno vrijeme spavanja



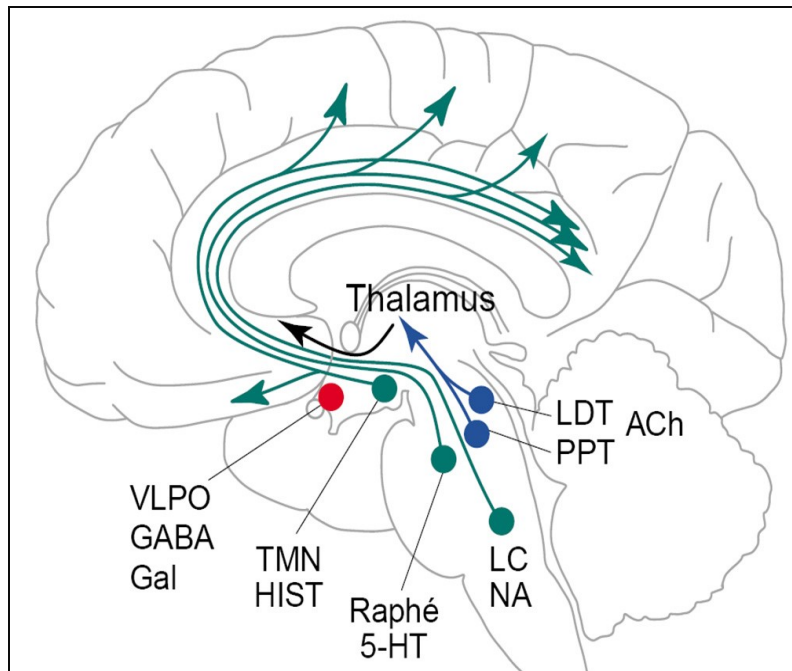
# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. Spavanje

Spavanje je reverzibilno stanje smanjenoga odgovora organizma na podražaje iz okoline (1). No, tijekom spavanja odvijaju se u organizmu kompleksne aktivnosti: snižava se tjelesna temperatura, suprimira aktivnost simpatičkog živčanog sustava (a periodički aktivira parasimpatički), smanjuje sekrecija nekih hormona (kortizol i tireotropin), a povećava drugih (antidiuretski hormon, hormon rasta, melatonin, prolaktin), odstranjuju se potencijalno štetne tvari (adenozin) i neurotoksini (2, 3).

Postoji više teorija o ulozi spavanja. Najprihvaćenija je ona da procesi tijekom spavanja obnavljaju tkiva i pripremaju tijelo i mozak za idući dan („restoracijska“ teorija), dok su ostale: teorija pohrane energije i teorija konsolidacije pamćenja. Za vrijeme spavanja mijenjaju se putevi stvaranja i potrošnje energije, antioksidansa, transporta elektrona. Funkcionalne metode prikaza mozga tijekom spavanja pokazale su postojanje neuroplastičnih procesa koji dovode do razvoja novih neuralnih sklopova tijekom procesa učenja, osobito učenja motoričkih vještina (4). Spavanje nakon učenja stabilizira pamćenje primljenih informacija koje se potom teže zaboravljaju, čak i nakon pojave novih sadržaja (5).

Ključnu ulogu u ciklusu budnosti i spavanja imaju putevi koji polaze od moždanog debla preko talamusa do kortikalnih centara. Spavanje nastaje inhibicijom ascendentnog retikularnog aktivacijskog sustava (ARAS), sklopa neurona smještenih u pontinoj i mezencefaličkoj retikularnoj formaciji, stražnjem dijelu hipotalamusa, talamusu i bazalnom dijelu frontalnog režnja. Neurotransmiteri ključni za budnost su glutamat, noradrenalin, serotonin, dopamin, acetilkolin, hipokretin, a za spavanje GABA (gama-aminomaslačna kiselina), galanin i melatonin. Za cirkadijani ritam spavanja odgovoran je prednji dio hipotalamusa koji predstavlja „biološki sat“ s radom u 24-satnom ritmu, neovisno o umoru i količini spavanja, a ovisno o svjetlu i temperaturi (slika 1) (2, 6).



Slika 1. Neuronske veze i neurotransmiteri u procesima kontrole spavanja i budnosti (6)

Posljedice kronične nenaspavanosti subjektivno se i objektivno primjećuju u padu dnevne učinkovitosti (7) i remećenju budnosti mikrosnapanjima (upadi kratkih – po nekoliko sekundi – epizoda spavanja u budnost kad je osoba fizički neaktivna), što može ozbiljno utjecati na zdravlje i život (npr. tijekom rada na poslu visokog rizika ili za volanom). Kronična nenaspavanost može dovesti i do promjena u kognitivnim funkcijama odnosno ponašanju (simptomi depresije i anksioznosti) (8, 9, 10, 11) te i do dugotrajnih neurobioloških promjena. Daljnje posljedice kronične nenaspavanosti mogu biti: smanjenje kvalitete života (drijemanje u društveno/obiteljski/radno neprihvatljivim situacijama), kardiovaskularni morbiditet (12, 13), slabljenje bubrežne funkcije (14), lučenje proinflamacijskih čimbenika (15), imunosupresija/imunodeficijencija (16), pretilost i poremećaji metabolizma (dijabetes melitus) (17). No, prema dosadašnjim istraživanjima, negativan utjecaj kronične nenaspavanosti na ukupnu smrtnost nije potvrđen (18).

Spavanje može biti narušeno kvantitativno (trajanje spavanja) i/ili kvalitativno (cjelovitost spavanja) zbog učestalih kraćih buđenja kojih osoba ne mora biti svjesna. Da su i kvantiteta i kvaliteta spavanja neophodne za adekvatno spavanje, vidljivo je u činjenici da nakon prolaznog perioda manjkavog ili uskraćenog spavanja dolazi do kompenzacijski duljeg i cjelovitijeg spavanja (rebound sleep).

Velike su individualne i dobne varijacije u svezi s potrebom za dovoljno sna (19), a da se osoba naspavala, vidljivo je u osjećaju svježine pri buđenju te pozornosti tijekom budnosti, čak i u monotonim situacijama. Preporuke su Američke akademije za medicinu spavanja (American Academy of Sleep Medicine, AASM) i Društva za istraživanje spavanja (Sleep Research Society) sedam i više sati redovitog noćnog spavanja za odrasle osobe u svrhu optimalnog zdravlja (20).

## 1.2. Analiza spavanja

O moždanoj aktivaciji različitih kortikalnih područja za vrijeme spavanja, a ne pasivnom stanju mozga, svjedoči i električna aktivnost zabilježena elektroencefalografijom (2).

### 1.2.1. Tehnika snimanja i stadiji spavanja

Polisomnografija je standard u dijagnostici poremećaja spavanja, osobito poremećaja disanja u spavanju, a uključuje - između ostalog - elektroencefalografiju (EEG), elektrookulografiju (EOG) i elektromiografiju (EMG) mišića brade, koje su neophodne za određivanje stadija spavanja.

Spavanje se polisomnografski analizira kroz 30-sekundne epohe od kojih svaka može pripadati REM (rapid eye movement) stadiju ili NREM (non-rapid eye movement) stadijima spavanja.

NREM se tradicionalno dijeli u 4 stadija: N1 – stadij uspavljivanja (theta valovi, za razliku od alfa valova u budnosti; prisutni su spori pokreti očiju u stranu; svi se skeletni mišići relaksiraju), N2 – stadij plitkog spavanja (theta valovi uz pojavu vretena i K-kompleksa; nema očnih kretnji; tonus mišića je snižen), te N3 i N4 – stadiji dubokog ili sporovalnog spavanja (delta valovi; nema očnih kretnji; snižen je tonus mišića) (21). No, razvojem tehnologije i polisomnografije te potrebom za pojednostavnjenjem obrade, prema novijim su kriterijima N3 i N4 stadiji spojeni u zajednički N3 stadij spavanja (22).

REM stadij karakteriziran je niskovoltaznim i visokofrekventnim EEG obrascem nalik obrascu budnosti, brzim pokretima očiju i atonijom cjelokupne voljne muskulature (direktna inhibicija alfa motoneurona), osim ekstraokularnih mišića i dijafragme (23). Sumacija REM i NREM stadija tijekom jednog spavanja predstavlja ukupno vrijeme spavanja (total sleep time, TST), osnovnu mjernu jedinicu za somnološku procjenu.

Arhitekturu (strukturu) spavanja čine ciklusi spavanja s različitim udjelima NREM i REM spavanja tijekom jedne noći. U odrasle se osobe REM i NREM stadiji pojavljuju u 4-5 ciklusa, pojedinačnog trajanja 90 do 120 minuta. Tijekom prvog ciklusa osoba prolazi kroz N1, N2 i N3 stadij, a nakon 70-100 minuta javlja se prvi REM koji može kratko trajati. Kroz sljedeće se cikluse udio dubokog spavanja (N3) smanjuje (najveći je u prvoj polovici noći) dok udio REM-a raste. Tako se u drugoj polovici noći izmjenjuju N2 i REM dok su ostali stadiji uglavnom odsutni.

N1 čini 5 do 10 % (ili čak manje) TST-a. Povećan udio N1 sugerira fragmentirano spavanje (npr. u sklopu opstruktivne apneje u spavanju) ili psihološki „utjecaj prve noći“ monitoriranja u laboratoriju (24, 25).

N2 čini 45 do 55 % TST-a. Njegov udio u strukturi spavanja povećavaju neki lijekovi (npr. benzodijazepini).

N3 čini 10 do 20 % TST-a. Pojavljuje se u prvoj polovici noći, i to u početku (homeostatski poriv za spavanjem – maksimalno izražen nakon perioda budnosti i nakon velikih psihičkih i fizičkih napora), osoba se iz njega teško budi, smanjuje se s dobi, a ima ključnu ulogu u procesima obnavljanja energije i budnosti (2).

REM čini 20 do 25 % TST-a. Tijekom REM-a predominira stanje parasimpatikusa (vagusa), odnosno tonička komponenta REM-a. Ona može biti remećena manje ili više učestalim faznim izbijanjima, s brzim pokretima očiju, kratkim i brzim (elektromiografski vidljivim) trzajevima voljne muskulature i simpatičkom aktivnošću s mogućom pojavom naglog povećanja arterijskog tlaka, srčane ishemije, srčanih aritmija (tahikardija), nepravilnog disanja, moždane ishemije. Nedostatno REM spavanje može biti klinički neznčajno – u sklopu „utjecaja prve noći“ hospitalne obrade ili značajno – u sklopu poremećaja spavanja (npr. narkolepsija), poremećaja disanja u spavanju (fragmentiranost spavanja), medicinskih stanja (depresija može skratiti latenciju do nastupa REM-a) i lijekova (ustezanje), poremećaja ritma spavanje/budnost (rad u smjenama, habitualna nehigijena spavanja). Može se i kompenzacijski povećati (REM rebound, oporavak REM-a), zajedno s N3 stadijem, po prestanku perioda akutnog ili kroničnog manjka spavanja – što upućuje na njegovu važnost u arhitekturi spavanja. REM može biti suprimiran ili odgođen konzumacijom alkohola, sedativa, hipnotika, barbiturata i drugih antiepileptika, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina te stimulansa (26).

### 1.2.2. Uloga REM spavanja – pamćenje i snovi

REM spavanje ima značajnu ulogu u procesima pamćenja (27). REM je i stadij spavanja u kojem najviše sanjamo. Sve osobe sanjaju, pa čak i one koje se ne sjećaju svojih snova. Snove se pokušavalo tumačiti još od davnih vremena Mezopotamije, Egipta, Grčke i Rima (kad su im pridavana proročanska svojstva i utjecaj na svakidašnjost) do današnjih vremena psihoanalize snova (Sigmund Freud: snovi su „kraljevski put u nespješnost“; Carl Gustav Jung: snovi mogu sadržavati univerzalne percepcije i imaginacije - arhetipove, ponekad i mistične elemente, ali i odražavati „individualno nespješnost“, mogu proširiti individualnu percepciju i poslužiti kao izvor rješavanja problema) te i najnovijim spoznajama da san poboljšava pronicljivost (kvalitetu neophodnu za velika otkrića) ili da pozitivno utječe na motoričke i percepcijske vještine. Tri su danas najzastupljenije teorije o svrsi snova: teorija obrnutog učenja (snovi nemaju neko posebno značenje, nego eliminiraju nepotrebne informacije nakupljene tijekom prethodnog perioda budnosti), teorija „snovi za opstanak“ (zadaca je snova da informacije bitne za naš opstanak iznova obrađujemo i doradujemo ih tijekom spavanja) i teorija aktivacije i sinteze (aktivacija skupina neurona u moždanom deblu tijekom REM spavanja podražuje/mobilizira impulsima električne energije neke elemente iz pamćenja – što se u budnosti nastoji oblikovati u priču) (28).

Kako su snovi svojevrsan način na koji naš mozak obrađuje brojne vanjske podatke pohranjene tijekom budnosti, tako može doći i do poremećaja ponašanja tijekom burnih snova u nedovoljno atoničkom REM-u, u vidu samoozljeđivanja ili ozljeđivanja partnera u krevetu (REM parasomnije) (29).

### 1.3. Klasifikacija poremećaja spavanja

Jedan od najčešćih uzroka kronične nenaspavanosti, odnosno kronično poremećenoga spavanja, poremećaji su spavanja koji se prema zadnjoj Međunarodnoj klasifikaciji (International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition, ICSD-3) svrstavaju u sedam glavnih kategorija: insomnije, poremećaji disanja u spavanju, hipersomnije centralnog podrijetla, poremećaji cirkadijanog ritma spavanje-budnost, parasomnije, poremećaji pokreta u spavanju i ostali poremećaji spavanja (30).

#### 1.3.1. Poremećaji disanja u spavanju

Od svih poremećaja spavanja, poremećaji disanja u spavanju su najčešći i najzahtjevniji za dijagnosticiranje i liječenje. Poremećaji disanja u spavanju javljaju se u odraslih i djece, a dijele se prema ICSD-u 3 u četiri kategorije: sindrom opstruktivne apneje u spavanju (Obstructive sleep apnea, OSA), sindromi centralne apneje u spavanju (Central sleep apnea, CSA), hipoventilacije u spavanju i hipoksemija u spavanju. U prethodnoj klasifikaciji (ICSD-2), hipoventilacije i hipoksemija u spavanju bile su spojena kategorija (31).

Sindrom OSA podrazumijeva OSA-u u odraslih i OSA-u u djece.

U sindrome CSA-e ubrajaju se: primarna CSA, primarna CSA prematurusa, primarna CSA rane dječje dobi, CSA s Cheyne-Stokesovim disanjem, CSA zbog medicinskih stanja bez Cheyne-Stokesovog disanja, CSA zbog lijekova ili narkotika, CSA nastala u određenih bolesnika s OSA-om liječenih pozitivnim tlakom zraka na dišne puteve (Treatment-emergent CSA), CSA zbog visinskog periodičnog disanja.

U hipoventilacije u spavanju ulaze: sindrom hipoventilacije u pretilih (Obesity hypoventilation syndrome, OHS ili, poznatije, Pickwickov sindrom), sindrom kongenitalne centralne alveolarne hipoventilacije, centralna hipoventilacija s hipotalamičkom disfunkcijom kasnog nastanka, idiopatska centralna alveolarna hipoventilacija, hipoventilacija u spavanju zbog medicinskih stanja, hipoventilacija u spavanju zbog lijekova ili narkotika. U ICSD-u 3, za razliku od ICSD-a 2, navedeni su dijagnostički kriteriji sindroma hipoventilacije u pretilih.

Posebne podjele hipoksemije u spavanju nema.

ICSD-3 usko je povezan s redovito obnavljanim Priručnikom za skoriranje spavanja i povezanih događaja Američke akademije za medicinu spavanja (32).

#### 1.4. Opstruktivna apneja u spavanju (OSA)

OSA-u čine potpuni (apneja) ili djelomični (hipopneja) prestanci disanja tijekom spavanja praćeni pojačanim dišnim radom, a nastaju zbog opetovanoga (epizodičnoga) kolapsa/opstrukcije velo/oro/hipofaringealnog područja gornjih dišnih puteva. Time dovode do prolazne poremećene izmjene plinova u krvi (hiperkapnija i hipoksemija) i isprekidanoga spavanja (33, 34).

##### 1.4.1. Epidemiologija

Od svih poremećaja disanja u spavanju, OSA je najčešći. Prevalencija OSA-e u određenoj populaciji ovisi o dijagnostičkim kriterijima i učestalosti čimbenika rizika. U Sjevernoj Americi zahvaća oko 20-30 % muškaraca i 10-15 % žena prema polisomnografskom kriteriju AHI (apnea-hypopnea index, apneja-hipopneja indeks)  $\geq 5$  bez pridružene simptomatologije ili komorbiditeta, odnosno oko 15 % muškaraca i 5 % žena prema pravim kriterijima definicije: AHI  $\geq 5$  uz prekomjernu dnevnu pospanost/druge simptome i komorbiditet ili AHI  $\geq 15$  neovisno o prisutnosti simptoma i komorbiditeta. Porast prevalencije u Americi uvjetovan je epidemijom pretilosti, a OSA je zastupljenija i u određenoj rasi (češća u afroamerikanaca nego bijelaca - neovisno o pretilosti) (35, 36). Za naglasiti je da preko 85 % osoba s klinički značajnom i potencijalno lječivom OSA-om nije nikad dijagnosticirano (37).

##### 1.4.2. Čimbenici rizika

Čimbenici su rizika za OSA-u dob (37, 38), muški spol (39), pretilost (40), kraniofacijalna struktura (OSA češća u azijata) (41) i deformacije mekog tkiva u ždrijelu. Potencijalni su čimbenici rizika pušenje, nazalna kongestija, menopauza i nasljeđe (oko 25 % svih OSA) (42).

##### 1.4.3. Patofiziologija

U spavanju nastaju brojne fiziološke promjene važne za disanje. Osim smanjenoga odgovora organizma na vanjske podražaje i smanjenoga metabolizma, smanjuje se i podražaj na disanje (prisutan u budnosti) koji utječe na cjelokupnu dišnu muskulaturu, osobito gornjih

dišnih puteva. Disanje tijekom spavanja također je ovisnije o stimulaciji kemoreceptora i mehanoreceptora nego tijekom budnosti, što dodatno dovodi do opstrukcije gornjih dišnih puteva (43).

Tijekom REM spavanja izraženiji je kolaps gornjih dišnih puteva (GDP) zbog hipotonije/atonije m. genioglosusa pod utjecajem REM-a (44), a također je poremećena i ventilacija u bolesnika s kroničnim plućnim ili neuromuskularnim bolestima, kod kojih disanje ovisi o interkostalnoj i drugoj pomoćnoj respiracijskoj muskulaturi (inhibirane tijekom REM-a) (45). Postoje i dokazi da OSA tijekom REM spavanja može dovesti do pogoršanja kardiovaskularnoga i metaboličkoga stanja (46, 47).

Drugi patofiziološki čimbenici koji utječu na težinu OSA-e su: anatomija gornjih dišnih puteva (48), vaskularni čimbenici (premještanje tekućine iz nogu prema glavi u horizontalnome položaju kod kardijalne dekompenzacije, terminalne bubrežne insuficijencije ili rezistentne hipertenzije) (49), tonus mišića GDP područja (50), prag razbuđivanja, stabilnost ventilacijske kontrole (51) i dob (u mlađih je češći poremećaj kontrole disanja dok u starijih kolaps puteva) (52).

#### 1.4.4. Klinička slika

Glasno hrkanje (osjetljivost simptoma 80-90 %, no specifičnost < 50 % za dijagnozu OSA-e) i prekomjerna dnevna pospanost (stvarna pospanost, za razliku od dnevnog umora i adinamije) česti su, no prilično nepouzdana simptomi i znakovi OSA-e, za razliku od gušenja ili isprekidanoga disanja tijekom spavanja (osjetljivost 52 %, no specifičnost 84 % za dijagnozu OSA-e) (53). OSA se u žena manifestira više nesanicom, pospanošću i promjenama raspoloženja, nego glasnim hrkanjima i osvjedočenim (partner u krevetu) prestancima disanja. Od ostalih simptoma mogu biti prisutni burni snovi, neokrepljujuće spavanje, noćni nemir, nikturija, jutarnje glavobolje (u 10 do 30 % neliječenih OSA) (54), manjak koncentracije, poremećaj pamćenja, promjene raspoloženja, depresija, smanjen libido/potencija.

Preko 50 % bolesnika s OSA-om ima arterijsku hipertenziju, najčešće ranojutarnju (55) ili onu koja nema fiziološki pad tijekom spavanja (56). OSA je, pak, ustanovljena kod 38 % reguliranih hipertenzija i 71 % rezistentnih hipertenzija (57). Od drugih komorbiditeta i stanja možemo u bolesnika zateći srčane aritmije (fibrilaciju atrijsku (FA), tahiaritmije, ventrikulske aritmije, asistolije, bradiaritmije), srčano zatajenje, koronarnu bolest (CAD), cerebrovaskularne bolesti (tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), moždani udar (CVI)), kronične



plućne bolesti (kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) i astmu), dijabetes melitus (DM), hipotireozu, akromegaliju, bubrežnu insuficijenciju, gastroezofagijsku refluksnu bolest (GERB), policistične jajnike, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP), utjecaj različitih lijekova i sredstava ovisnosti (alkohol, benzodijazepini, narkotici).

U fizikalnom pregledu dominira sužen ulaz u ždrijelo (mikrognacija, retrognacija, hipertrofija nepčanih tonzila, makroglosija, mlohavo meko nepce, elongirana ili hipertrofična uvula) (58), nosna patologija (devijacija nosnoga septuma, nosni polipi odnosno hipertrofija nosnih školjki), širok opseg vrata (u muškaraca  $\geq 43$  cm, u žena  $\geq 41$  cm) (59) i/ili kratak vrat i pretilost. Mogu se naći i znakovi plućne hipertenzije ili plućnoga srca (distenzija vratnih vena, edemi potkoljenica), no pretežno u OSA-e udružene s KOPB-om ili Pickwickovim sindromom (90-95 % osoba s Pickwickovim sindromom ima OSA-u, a 20-30 % bolesnika s OSA-om ima Pickwickov sindrom (60, 61)).

#### 1.4.5. Dijagnostika

Kako klinički dojam nije dovoljno osjetljiva ni specifična metoda za postavljanje dijagnoze OSA-e (53, 62), razvijane su druge metode probira na suspektu OSA-u u općoj populaciji.

##### 1.4.5.1. Upitnici probira

Mnogi su od njih validirani (63, 64), no, zbog manjka dokaza o njihovoj vrijednosti u općoj asimptomatskoj populaciji, nisu preporučljivi za postavljanje dijagnoze OSA-e ni prema smjernicama AASM-a ni prema Radnoj skupini Američke službe za prevenciju: testovi su osjetljivi no nespecifični i načelno visoke negativne prediktivne vrijednosti (65, 66).

Za subjektivnu procjenu prekomjerne dnevne pospanosti upotrebljava se Epworthova ljestvica pospanosti (Epworth Sleepiness Scale, ESS) (67), dostupan i pouzdan upitnik koji se brzo i lako rješava. Njime se mjeri manja ili veća vjerojatnost da će neka osoba zaspati u svakidašnjim životnim situacijama, a pozitivan je rezultat (skor) veći od 10. Trebamo imati na umu da prekomjerna dnevna pospanost može, ali ne mora, biti povezana s OSA-om, odnosno iako veći rezultat testa upućuje na veću vjerojatnost umjerene i teške OSA-e, ESS nije dovoljno osjetljiv ni specifičan probir na OSA-u (68).

Berlinski upitnik (69) sastoji se od 10 stavaka koje se odnose na hrkanje, prestanke disanja, prekomjernu dnevnu pospanost, pospanost za volanom i komorbiditet (hipertenziju i pretilost), a raspodijeljene su u tri kategorije. I. i II. kategorija su pozitivne ako su dva i više odgovora po kategoriji pozitivna, III. je pozitivna ako bolesnik ima hipertenziju i/ili pretilost, a dvije pozitivne kategorije znače pozitivan test, odnosno visok rizik za OSA-u. Test ima osjetljivost od 80 % i specifičnost od 46 % za blagu OSA-u, dok 91 % i 37 % za umjerenu i tešku OSA-u (64).

Još se u praktičnome radu služimo STOP-Bang upitnikom (70), s osvrtom na hrkanje, umor, osvjedočene apneje, hipertenziju, indeks tjelesne mase (body mass index, BMI), dob, opseg vrata i spol. Rezultat 3 i viši upućuje na blagu OSA-u, s osjetljivošću od 84 % i specifičnošću od 56 %, a na umjerenu i tešku OSA-u s osjetljivošću od 93 % i specifičnošću od 43 %. Iako mu je osjetljivost viša od ostalih upitnika, specifičnost ostaje niska (64).

Postoje još i Sleep Apnea Clinical Score i NoSAS Score, no njih se rjeđe upotrebljava jer nisu dovoljno validirani.

#### 1.4.5.2. Polisomnografija

Na temelju anamneze, pregleda i upitnika odabiru se bolesnici za objektivnu dijagnostičku obradu – cjelonoćnu videonadziranu polisomnografiju (PSG) u specijaliziranom laboratoriju – koja predstavlja zlatni standard u dijagnostici i određivanju težine OSA-e (66). No, koliko god je smatrali zlatnim standardom, moramo biti svjesni da se osjetljivost jednonoćne pretrage za postavljanje dijagnoze ( $AHI > 5$ ) kreće od 75 do 88 % (71) i da negativan PSG nalaz ne isključuje temeljito suspektnu OSA-u (varijabilnost od noći do noći) (72). U takvim slučajevima AASM preporučuje ponavljanje PSG obrade.

Indikacije za PSG bile bi: neobjašnjiva prekomjerna dnevna pospanost ili hrkanje u osobe koja ima posao visokog rizika (piloti, vozači kamiona i autobusa), prisutnost barem dviju kliničkih značajki OSA-e, suspektna blaga OSA i suspektna komplicirana OSA (s kardiopulmonalnim, neurološkim ili metaboličkim komorbiditetom) koje nisu pogodne za kućno poligrafsko testiranje, drugi suspektni poremećaji disanja u spavanju (centralna apneja u spavanju, hipoventilacije i hipoksemija u spavanju) i suspektni poremećaji spavanja (insomnije, hipersomnije, parasomnije itd.). U slučaju izostanka navedenih indikacija, PSG se može razmotriti u bolesnika s izoliranom rezistentnom hipertenzijom, neobjašnjivom plućnom hipertenzijom, sekundarnom policitemijom (osobito u pretilih) (73). Polisomnografijom se također služimo pri inicijalnoj titraciji pozitivnoga tlaka zraka u liječenju, reevaluaciji stanja OSA-e (nakon mjera mršavljenja ili kirurškoga zahvata) i reevaluaciji učinkovitosti liječenja pozitivnim tlakom zraka (71).

Bolesnik prije pretrage ne smije konzumirati alkohol ni kofein (utječu na strukturu spavanja), a treba nastaviti s dosadašnjim lijekovima (uključujući lijekove za spavanje i opioide) koje se mora zabilježiti u povijest bolesti radi kasnije adekvatne interpretacije nalaza.

Cjelonoćna laboratorijska polisomnografska obrada izvodi se u kontroliranim i videonadziranim uvjetima, pri čemu je bolesnik spojen pomoću elektroda na PSG sustav koji mjeri sve relevantne bolesnikove fiziološke signale za vrijeme spavanja. Računalo povezano s PSG-om automatski obrađuje skupljene podatke (stadije spavanja i budnost, fiziološke događaje) koje potom tehnolog (medicinski tehničar/sestra s edukacijom iz medicine spavanja) manualno provjerava, ispravlja i označava (skoriranje). Sve relevantne podatke iz PSG izvještaja u konačnici analizira, integrira i interpretira liječnik specijalist educiran u medicini spavanja – u svrhu procjene tipa apneje u spavanju (OSA, CSA), stupnja težine te procjene adekvatnog terapijskog pristupa.

Prva službena pravila za skoriranje stadija spavanja potječu još od Rechtshaffena i Kalesa iz 1968. godine (21), a od 2007. godine većina laboratorija za medicinu spavanja primjenjuje terminologiju i pravila skoriranja spavanja i povezanih događaja prema Priručniku Američke akademije za medicinu spavanja, koji se redovito obnavlja (22, 32, 74). Prema zadnjim pravilima AASM-a, obvezatno se tijekom PSG-a monitoriraju i procjenjuju: stadiji spavanja (cerebralna aktivnost: EEG-om; pokreti očiju: EOG-om; submentalna mišićna aktivnost: EMG-om), protok zraka kroz nos i usta (nazalnim tlačnim senzorom/kanilom za detekciju hipopneja i oronazalnim termistorom za detekciju apneja), hrkanje (mikrofonom ispod brade), dišni rad (respiracijskom indukcijskom pletizmografijom za pomake toraksa i abdomena, u svrhu razlikovanja opstruktivnih, mješovitih i centralnih događaja), saturacija oksihemoglobina (pulsnom oksimetrijom), srčani ritam (elektrokardiografski (EKG): elektrodom za II. odvod).

Prema AASM-u preporučuje se i monitoriranje položaja tijela (pozicijskim senzorom ili videom) i pokreta udova (EMG elektrodom na m. tibialis anterior obje noge). Monitoriranje ventilacije (najčešće transkutanom PCO<sub>2</sub> mjerачem) je opcionalno za odrasle, no preporučljivo za djecu, služi za detekciju hiperkapnije u određenih bolesnika.

Pri cjelonoćnom monitoriranju bolesnika neophodan je kontinuirani videonadzor s infracrvenim senzorom i sustav za dvosmjernu verbalnu komunikaciju između tehnologa (u kontrolnoj sobi) i bolesnika (u vlastitoj sobi).

Podaci dobiveni cjelonoćnim PSG snimanjem navedenih fizioloških signala su:

- ukupno vrijeme snimanja ili vrijeme boravka u krevetu (total recording time, TRT ili time in bed, TIB) – vrijeme snimanja bolesnika od gašenja do paljenja svjetla u minutama
- ukupno vrijeme spavanja (TST) – stadiji N1+N2 (plitko spavanje)+N3 (duboko spavanje)+REM u minutama
- učinkovitost spavanja – TST/TRT ili TST/TIB izražen u postotcima
- udio stadija spavanja – trajanje određenog stadija/TST izraženo u postotku TST-a
- latencija uspavlivanja – vrijeme od početka snimanja do prve epohe spavanja u minutama
- latencija do određenog stadija spavanja – vrijeme od početka spavanja do početka određenog stadija spavanja u minutama
- buđenja (arousals) – 3-sekundne EEG promjene dubljeg spavanja u pliće ili prava razbuđivanja izražena brojem buđenja po satu spavanja (arousal index, Ari)
- apneja – epizoda pada protoka zraka za  $\geq 90\%$  u odnosu na bazalni, trajanja barem 10 sekunda (opstruktivna - praćena pojačanim dišnim radom, centralna - bez popratnoga dišnog rada, mješovita - početno centralnoga izgleda, a potom opstruktivnoga)
- hipopneja – epizoda pada protoka zraka za  $\geq 30\%$  u odnosu na bazalni, trajanja barem 10 sekunda i praćenoga desaturacijom oksihemoglobina za  $\geq 3\%$  i/ili buđenjem (arousal) ili, alternativno, epizoda pada protoka zraka za  $\geq 30\%$  u odnosu na bazalni, trajanja barem 10 sekunda i praćenoga desaturacijom oksihemoglobina za  $\geq 4\%$
- buđenje povezano s dišnim naporom (respiratory effort-related arousal, RERA) – događaj s padom protoka zraka nedostatnim za kriterij apneje ili hipopneje, trajanja barem 10 sekunda i praćen buđenjem. Skoriranje RERA-e prema Priručniku AASM-a je opcionalno, a sleep laboratoriji razlikuju dva oblika PSG rezultata: AHI (apneje+hipopneje po satu spavanja) i RDI (apneje+hipopneje+RERA-e po satu spavanja)
- Cheyne-Stokesovo disanje – ciklusi krešendo-dekrešendo obrasca disanja praćenoga centralnom apnejom ili hipopnejom, s time da trajanje pojedinoga ciklusa mora iznositi barem 40 sekunda.

Iz snimljenih varijabli izračunavaju se indeksi (učestalost respiracijskog događaja po satu spavanja):

- apneja indeks (AI) – broj apneja po satu spavanja
- hipopneja indeks (HI) – broj hipopneja po satu spavanja
- apneja-hipopneja indeks (AHI) – broj apneja i hipopneja po satu spavanja
- indeks respiracijske poremećenosti (respiratory disturbance index, RDI) – broj apneja, hipopneja i RERA po satu spavanja
- indeks desaturacije oksihemoglobina (oxyhemoglobin desaturation index, ODI) – broj desaturacija za  $\geq 4\%$  (ODI-4) ili za  $\geq 3\%$  (ODI-3) u odnosu na bazalnu vrijednost po satu spavanja

Težina hipoksemije – izražava se najnižom perifernom saturacijom oksihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) tijekom spavanja u postotcima, prosječnim SpO<sub>2</sub> tijekom REM-a i NREM-a u postotcima ili vremenom provedenim ispod SpO<sub>2</sub> od 90 % (ili SpO<sub>2</sub> od 85 %) u minutama ili u postotku TST-a („hipoksemijsko opterećenje“).

### 1.4.5.3 Kriteriji dijagnoze i stupnja težine poremećaja

Dijagnoza OSA-e postavlja se na temelju jednoga od dva kriterija (30):

1. PSG nalaz 5 i više pretežno opstruktivnih događaja (opstruktivne i mješovite epizode apneje, hipopneje ili RERA-e) po satu spavanja u bolesnika s barem još jednom značajkom:

- osvjedočeno redovito hrkanje i/ili osvjedočeni prestanci disanja u spavanju
- noćna buđenja s osjećajem gušenja ili nedostatka zraka
- neokrepljujuće spavanje, prekomjerna dnevna pospanost, umor ili nesanica
- arterijska hipertenzija, srčano zatajenje, fibrilacija atrija, koronarna bolest, moždani udar, dijabetes melitus tip 2, promjena raspoloženja ili kognitivna disfunkcija

ili

2. PSG nalaz 15 i više pretežno opstruktivnih događaja po satu spavanja, neovisno o prisutnosti gore navedenih značajki.

Dijagnosticirana OSA se prema težini, na temelju AHI-ja i simptoma (AHI sam po sebi nije dovoljan pretkazatelj težine simptomatologije, komplikacija i prognoze), dijeli na:

- blagu – AHI 5-14, stadiji spavanja su očuvani (osobito N3), bolesnici mogu biti asimptomatski ili pospani u mirnome sjedećem položaju bez utjecaja na dnevno funkcioniranje, nema kardiovaskularnih sekvela
- umjerenu – AHI 15-29, spavanje je fragmentirano, ali očuvanije strukture nego kod teškog stupnja, bolesnici su svjesni prekomjerne dnevne pospanosti i pokušavaju je izbjeći (popodnevnim drijemanjima ili izbjegavanjem vožnje na dulje relacije), dnevno funkcioniranje je smanjeno (moguće su prometne nesreće za volanom ili ozljede na radu), moguća je arterijska hipertenzija
- tešku – AHI  $\geq$  30, spavanje je fragmentirano i narušene strukture, prekomjerna dnevna pospanost remeti dnevne aktivnosti (bolesnik zaspi u društveno neprihvatljivim situacijama ili sjedeći), veći je rizik prometnih nesreća za volanom ili ozljeda na radu, veći rizik za kardiovaskularne i cerebrovaskularne morbiditete i ukupni mortalitet.

Neke bolesti i stanja fragmentiranjem spavanja dovode do prekomjerne dnevne pospanosti i time mogu nalikovati opstruktivnoj apneji u spavanju, no prema definiciji nisu OSA (30):

nehigijena spavanja, smjenski rad dan-noć, obično/habitualno hrkanje (u općoj populaciji prisutno u 44 % muškaraca i 28 % žena u dobi između 30 i 60 godina (75)), centralna apneja u spavanju, narkolepsija ("sleep attacks"), periodični pokreti udova u spavanju, plućne bolesti (KOPB, astma, restriktivne bolesti), neuromuskularne bolesti, noćna gušenja zbog aspiracije ili GERB-a, poremećaji gutanja, noćni epileptični napadi, panične atake.

#### 1.4.6. Liječenje

OSA-u je potrebno liječiti jer je ona kronični poremećaj s povećanim rizikom za razne neželjene događaje i posljedice: prometne nesreće i ozljede na radu (2-3 puta češće u bolesnika s OSA-om) (76), depresiju (dvostruko češća) (77), poremećaj pamćenja (78), seksualnu disfunkciju (79), arterijsku hipertenziju (80), plućnu hipertenziju blagoga stupnja (učestalost umjerene do teške OSA-e oko 20 %) (81), srčane aritmije (tahiaritmije, FA, ventrikulske aritmije, asistolije, bradiaritmije) (82, 83, 84), zatajenje srca i koronarnu bolest (85, 86, 87), kroničnu i terminalnu bubrežnu insuficijenciju (dvaput češća u bolesnika s OSA-om) (88, 89), vensku tromboemboliju (2-3 puta veći rizik) (90), TIA-u i moždani udar (prevalencija OSA-e oko 5 puta veća) (91, 92, 93, 94), dijabetes melitus tip 2 (30 % veći rizik u bolesnika s teškom OSA-om) (95, 96). Veći je i rizik iznenadne srčane smrti (97), odnosno rizik ukupne smrtnosti (2-3 puta veći) kod neliječene teške OSA-e, osobito u muškaraca i mlađih – neovisno o pretilosti i kardiovaskularnim bolestima (98, 99, 100). Neliječena teška OSA također ekonomski opterećuje zdravstveni sustav u cijelosti: potreba za učestalim hospitalizacijama i premještajima u jedinice intenzivnoga liječenja, sklonost postoperativnim komplikacijama itd. (38, 101).

Stoga su ciljevi liječenja OSA-e: normalizacija poremećenih respiracijskih parametara (AHI i saturacija oksihemoglobina), poboljšanje kvalitete spavanja, regresija prekomjerne dnevne pospanosti i simptoma/znakova OSA-e, poboljšanje dnevne učinkovitosti, smanjenje kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta te smanjenje zdravstvenih troškova povezanih s OSA-om i njezinim posljedicama.

OSA, kao kroničan i kompleksan poremećaj, zahtijeva multidisciplinarni pristup u liječenju pa su u tu svrhu razvijene smjernice nadležnih društava (102, 103, 104, 105). Zajednička preporuka im je promjena životnih navika (osobito mršavljenje u pretilih i fizička aktivnost) i



primjena uređaja s pozitivnim tlakom zraka na dišne puteve (continuous positive airway pressure, CPAP) tijekom spavanja. Uspjesi obiju metoda potvrđeni su brojnim istraživanjima (106, 107, 108) te ih treba raspraviti s bolesnikom u sklopu edukacije o čimbenicima rizika, tijeku OSA-e i njezinim posljedicama na ukupno zdravlje (102).

#### 1.4.6.1. Promjena životnih navika

Brojna istraživanja pokazala su da mršavljenje (smanjenjem kalorijskoga unosa, povećanjem fizičke aktivnosti, lijekovima, psihološkim savjetovanjem ili barijatrijskom kirurgijom) može dovesti do sveobuhvatnoga pozitivnoga zdravstvenog učinka u bolesnika s OSA-om i regresije težine poremećaja (109, 110). S druge, pak, strane, sama fizička aktivnost može ublažiti težinu OSA-e, i bez značajnijega mršavljenja (111). Također je potrebno da bolesnici s OSA-om izbjegavaju alkohol i određene lijekove (osobito benzodijazepine, no i antiepileptike, sedirajuće antidepressive, antihistaminike, opijate).

Određeni bolesnici (mlađi, manje pretili, s blažom OSA-om) pokazuju teži stupanj OSA-e tijekom spavanja na leđima, pa im treba osigurati bočni položaj (112). Osim tradicionalnih metoda zadržavanja bočnoga položaja (jastuci, tenis loptice ušivene u pidžamu), na raspolaganju su i elektronički uređaji s istom namjenom (sleep position trainer) iako su dokazi o njihovu dugoročnom učinku i adherenciji za sada manjkavi (113).

#### 1.4.6.2. Liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (CPAP)

Od Sullivanova izuma CPAP-a 1981. godine (114), uređaj je doživio mnoge inovacijske promjene (mogućnost odabira fiksnoga ili automatskoga načina rada na istome uređaju, brojne funkcije za olakšanje primjene i podnošenja), no i dalje mu je osnovni zadatak – sprečavanje kolapsa lumena GDP-a pri inspiriju (stvaranjem pozitivnoga intraluminalnog tlaka koji nadjačava pritisak okolnih struktura) te kolapsa lumena GDP-a pri kraju ekspirija (povećanjem plućnoga rezidualnog volumena) (115). Američka akademija za medicinu spavanja i Američko torakalno društvo preporučuju ponuditi CPAP svim bolesnicima s OSA-om (102, 116).

S obzirom na tehnologiju, razlikujemo fiksni CPAP, koji zadanu razinu pozitivnoga tlaka isporučuje kontinuirano tijekom inspirija i ekspirija, te autoCPAP, koji samostalno određuje razinu tlaka tijekom primjene (ovisno o softverskome algoritmu pojedinoga proizvođača) s tendencijom najnižem tlaku potrebnom za održavanje GDP-a otvorenim (117).

Fiksni CPAP primarni je izbor u liječenju OSA-e jer mu je učinkovitost dokazana brojnim istraživanjima i metaanalizama, kao i kliničkim iskustvom s brojnim bolesnicima. Dakle, smanjuje učestalost negativnih respiracijskih događaja tijekom spavanja, poboljšava kvalitetu spavanja - čak i nakon jednonoćne primjene (118), smanjuje prekomjernu dnevnu pospanost, smanjuje rizik od prometnih nesreća za volanom.

Pozitivno djeluje na hipertenziju u bolesnika s OSA-om: premda skromno (snižava sistolički tlak za 2,6 mmHg (119)), ipak klinički značajno (smanjenje tlaka za 1 do 2 mmHg povezano je sa smanjenjem velikih kardiovaskularnih događaja, moždanoga udara i srčanoga zatajenja (120)). Bolje pak utječe na rezistentnu hipertenziju (121) i na bazično nekontroliranu hipertenziju (neovisno o težini OSA-e) (122), te na hipertenziju i kardiovaskularni ishod u pospanih OSA bolesnika (123). CPAP također povoljno utječe na srčanu insuficijenciju (124), smanjuje progresiju koronarne bolesti (125), smanjuje učestalost bradiaritmija i ventrikulske ekstrasistolije (126, 127), smanjuje rizik od iznenadne srčane smrti (128), djeluje povoljno, iako skromno, i na plućnu hipertenziju nakon višemjesečne primjene (129, 130) i općenito poboljšava kvalitetu života (106). Opservacijska istraživanja pokazala su utjecaj CPAP-a na smanjenje mortaliteta (131, 132, 133), no za sada nema dovoljno randomiziranih studija o tome. Neke, pak, studije i metaanalize nisu dokazale korist od CPAP-a na neželjen ishod (134, 135, 136).

Već je dulje vrijeme autoCPAP ekvivalentan fiksnome CPAP-u. Prednost mu je u jednostavnijoj titraciji tlaka i ugodnijem liječenju dok je stupanj učinkovitosti podjednak fiksnome (137, 138, 139, 140, 141). Da nema značajnije razlike između fiksnoga i autoCPAP-a, s obzirom na učinkovitost (AHI), regresiju simptoma i adherenciju u bolesnika s umjerenom i teškom nekompliciranom OSA-om, potvrdile su i metaanalize (142, 143, 144). AutoCPAP se prvenstveno preporučuje kod lošega podnašanja visokoga fiksnog tlaka, a čije snižavanje s vremenom očekujemo (npr. mršavljenjem kod pretilih, spavanjem u dominantno bočnome položaju, rješavanjem nosne neprohodnosti, dugotrajnim korištenjem). Također se preporučuje za kućnu autotitraciju u slučaju nedostupnosti laboratorijske (145). No, primjenu autoCPAP-a treba oprezno procijeniti kod određenih podskupina bolesnika (kardijalno dekompenziranih, s KOPB-om, CSA-om, OHS-om, neuromuskularnim bolestima), koje bi bile pouzdanije liječene fiksnim CPAP-om (146).

Optimalnu terapijsku razinu tlaka za liječenje CPAP-om određujemo titracijom u laboratoriju (manualnim ili, rjeđe, automatskim načinom) ili u kućnim uvjetima (automatskim načinom). Cilj je titracije pronaći tlak kojega bolesnik podnaša, a koji sprječava sve opstruktivne događaje i buđenja, u svim stadijima spavanja i svim položajima, te omogućuje kvalitetnije spavanje (147).

Manualna titracija tlaka fiksnim CPAP-om tijekom cjelonoćne videonadzirane polisomnografije u specijaliziranom laboratoriju zlatni je standard u titraciji (66, 102). Pretežno je rezervirana za bolesnike s OSA-om teškoga stupnja i bolesnike s OSA-om i komorbiditetima (hipoventilacija, kardijalna dekompenzacija, KOPB). Izvodi je tehnolog daljinski iz kontrolne sobe postupnim podizanjem tlaka na CPAP-u prema potrebi bolesnika. Na temelju smjernica AASM-a (148) titracija se klasificira kao:

- optimalna – kad je postignut  $AHI < 5$  tijekom barem 15 minuta, uključujući REM spavanje na leđima, bez spontanih buđenja
- dobra – kad je postignut  $AHI \leq 10$  ili smanjen za 50 % u odnosu na početni tijekom barem 15 minuta, uključujući REM spavanje na leđima, bez spontanih buđenja
- adekvatna – kad nije postignut  $AHI \leq 10$ , ali je smanjen za 75 % u odnosu na početni ili kad postignut AHI odgovara kriterijima optimalne ili dobre titracije, no bez REM spavanja na leđima
- neadekvatna – kad nije ispunjen nijedan od navedenih kriterija.

Postoje dokazi da terapijski tlak određen jednonoćnom titracijom može biti adekvatan i ubuduće, ako je titracija bila pravilno i uspješno izvedena u laboratorijski nadziranim uvjetima (149).

Za razliku od manualne, titracija tlaka autoCPAP-om pretežno je rezervirana za bolesnike s umjerenom i teškom OSA-om bez komorbiditeta (146). Provodi se tijekom cjelonoćne nadzirane polisomnografije u specijaliziranom laboratoriju ili, češće, u nenadziranim kućnim uvjetima. Pri autotitraciji prvo odaberemo širi raspon tlaka na autoCPAP-u (npr. od 4 do 20 cm H<sub>2</sub>O) unutar kojega uređaj sam pronalazi optimalan tlak za eliminaciju svih detektiranih opstruktivnih događaja tijekom 90 % ili 95 % vremena primjene (taj tlak može biti i polaznica za buduće liječenje fiksnim načinom). Učinkovitost nenadzirane titracije autoCPAP-om procjenjuje se na temelju regresije simptoma i podataka iz uređaja: korištenje barem 6 h kroz noć,  $AHI \leq 10$ , nema znatnijeg propuštanja zraka mimo maske ili na usta (150).

## 1.5. Centralna apneja u spavanju (CSA)

CSA je heterogena skupina poremećaja disanja u spavanju karakteriziranih opetovanim potpunim (apneja) ili djelomičnim (hipopneja) prestancima disanja bez popratnoga dišnog rada. CSA može biti primarnoga podrijetla (idiopatska), no najčešće je sekundarnoga: povezana s Cheyne-Stokesovim disanjem, medicinskim stanjima bez Cheyne-Stokesova disanja, uzimanjem lijekova ili narkotika, visinskim periodičnim disanjem (30). CSA povezana s Cheyne-Stokesovim disanjem osobito je česta, i to u bolesnika sa srčanim zatajenjem ili moždanim udarom.

CSA-u se može klasificirati kao hiperventilacijsku – većina CSA osim apneje zbog lijekova ili narkotika, i hipoventilacijsku – u stanjima s teškom alveolarnom hipoventilacijom (bolesti središnjega živčanog sustava (SŽS), neuromuskularne bolesti, kifoskolioza, lijekovi i narkotici koji suprimiraju SŽS) gdje CSA čini manje važnu komponentu.

### 1.5.1. Epidemiologija i čimbenici rizika

Prevalencija simptomatske CSA-e (sindromi CSA-e) niska je u općoj populaciji (oko 1 %) no viša u starijih osoba (> 65 godina) (151), zbog češćeg komorbiditeta povezanoga s dobi, u muškaraca (152), u bolesnika sa srčanim zatajenjem (153, 154,155), fibrilacijom atrijske (156), preboljenim moždanim udarom (91, 94, 157), bubrežnim zatajenjem (158), akromegalijom, traumatskom tetraplegijom, primarnom mitohondrijskom bolešću, bolesnika pod lijekovima (kronično uzimanje opioida).

### 1.5.2. Patogeneza

#### Hiperventilacijska CSA

Disanje tijekom spavanja (NREM) ovisi isključivo o kemijskom utjecaju, osobito o parcijalnom tlaku ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi ( $\text{PaCO}_2$ ). Epizoda centralne apneje (CA) nastaje ako  $\text{PaCO}_2$  padne ispod visokoosjetljivog „apnoičnog praga“ (159). CA tako predstavlja krajnji ishod slijeda događaja u kojemu početna hipoksija (npr. zbog sekrecije u dišnim putevima ili smanjenog plućnog volumena) izaziva hiperpneju tijekom spavanja (160), koja pretjeranom ventilacijom i posljedičnom hipokapnijom (sniženje  $\text{PaCO}_2$ ) inducira CA-u. CA pak dovodi do porasta  $\text{PaCO}_2$  i ponovne uspostave disanja (s ili bez buđenja) nakon kojeg

slijedi hiperpneja, pa pretjeranom ventilacijom hipokapnija i ponovno CA (161). Na taj način centralna apneja u spavanju sama sebe perpetuira.

Kako su mnoge zdrave osobe u spavanju prolazno hiperpnoične, to jest hipokapnične, a ipak ne razviju CA-u, sama hipokapnija očito nije presudna za nastanak apneje tijekom NREM-a. U zdravih osoba hiperpneja izaziva neurološki fenomen zvan kratkotrajna potencijacija (short-term potentiation, STP) koji ublažava ventilacijsku nestabilnost, odnosno pretjeranu ventilaciju, nakon određenoga podražaja (162). No, u bolesnika s centralnom apnejom, prolongirana hiperventilacija, prolongirana hipoksija ili istovremeni inhibicijski čimbenici neutraliziraju učinke STP-a i time dopuštaju nastanak apneje kad PaCO<sub>2</sub> padne ispod „apnoičnog praga“ (163).

Cikličnost slijeda događaja, koja podržava centralnu apneju, može biti pojačana refleksima GDP-a. Poznato je da tijekom CA-e dolazi do suženja/okluzije farinksa (164). Ponovnom uspostavom disanja nadjačavaju se privlačne sile tkiva i gravitacije, no negativan tlak pri udisaju deformira GDP čime pak dovodi do apneje. Navedeno se pretpostavlja prema animalnim modelima (165), no da slično vjerojatno vrijedi i za ljude, govore činjenice da CA najčešće nastaje na leđima, ublažava se na boku, a prevenira CPAP-om (166, 167, 168).

Tijekom REM spavanja hiperventilacijske CA-e nisu uobičajena pojava – vjerojatno zbog stabilnije centralne ventilacijske kontrole u odnosu na NREM (169). No, REM pak smanjuje alveolarnu ventilaciju inaktivacijom interkostalne i druge pomoćne dišne muskulature (osobito u plućnih i neuromuskularnih bolesnika) – što onda otežava razlikovanje centralnoga (centralna apneja) od perifernoga zbivanja (hipoventilacijska apneja).

### Hipoventilacijska CSA

Hipoventilacija predstavlja rjeđi uzrok centralne apneje, redovito je sekundarne etiologije: u bolesnika s oslabljenom ventilacijom zbog bolesti SŽS-a (centralno podrijetlo) ili zbog neuromuskularnih bolesti i poremećene plućne mehanike (periferno podrijetlo). Rijetko se može raditi o primarnoj alveolarnoj hipoventilaciji – zbog oslabljenoga odgovora kemoreceptora (170). Za naglasiti je da u kontekstu hipoventilacije (stanje) centralna apneja (epizodična pojava) čini manje važnu komponentu poremećenoga disanja.

Tijekom NREM spavanja nestaje ekscitacijski ulazni podražaj za centar za disanje u mozgu (prisutan u budnosti) pa nastaje alveolarna hipoventilacija. Buđenjima iz sna, uslijed hiperkapnije, disanje se ponovno uspostavlja, no povratkom u san ponovno jenjava tako da to

zbivanje zapravo ne odgovara definiciji centralne apneje – ni po odsutnome dišnom radu (koji može biti i perifernoga podrijetla) ni po trajanju događaja (koje može biti i prolongirano, neepizodično).

### 1.5.3. Klinička slika

U bolesnika s centralnom apnejom u spavanju mogu biti prisutni simptomi fragmentiranoga spavanja (slaba kvaliteta spavanja, nesanica, prekomjerna dnevna pospanost, smanjena pozornost i koncentracija) i simptomi opetovanih noćnih desaturacija oksihemoglobina (paroksizmalna noćna dispneja, noćna angina, jutarnje glavobolje). Simptomi mogu biti vodeći ili pak neznatni, usput spomenuti tijekom sistematskoga pregleda. Na CSA-u se u hospitaliziranih i monitoriranih bolesnika može posumnjati na temelju pauzi u disanju praćenih padovima u saturaciji oksihemoglobina i/ili aritmijama tijekom spavanja. Prekomjerna dnevna pospanost česta je značajka CSA-e no, zbog kroniciteta, podmuklo neupadljiva ili podcijenjena, u otkrivanju nam pomažu upitnici (osobito ESS). Suprotno tome, prisutna može biti i nesanica zbog učestalih noćnih buđenja. Važna je anamneza osvjedočenih (partner u krevetu) nepravilnosti disanja po obrascu hiperpneja/hipopneja/apneja tijekom spavanja. S obzirom da je CSA tipično sekundarnoga podrijetla, bit će u bolesnika prisutni simptomi i znakovi osnovne bolesti npr. srčanoga zatajenja (dispneja u naporu, ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja). Fizikalni pregled nije specifičan za CSA-u, odgovara komorbiditetu s kojim je povezana.

### 1.5.4. Dijagnostika

#### 1.5.4.1. Polisomnografija

Zlatni standard u dijagnostici centralne apneje u spavanju također je cjelonoćna videonadzirana polisomnografska obrada u kontroliranim laboratorijskim uvjetima. Indicirana je u bolesnika s prekomjernom dnevnom pospanošću i čimbenicima rizika, odnosno anamnezom tipičnom za CSA-u (srčano zatajenje, preboljeni moždani udar, kronično uzimanje opioida), i u bolesnika s više od jednoga simptoma/znaka koji upućuje na CSA-u (osvjedočene pauze u disanju tijekom spavanja, nesanica, noćna angina, jutarnje glavobolje). PSG snimanje se izvodi prema istim principima kao za opstruktivnu apneju u spavanju. Kućna polisomnografska/poligrafska obrada nije validirana za CSA-u pa se ne preporučuje.

#### 1.5.4.2. Kriteriji dijagnoze

Za dijagnozu primarne CSA-e potrebna su četiri uvjeta:

- PSG nalaz 5 i više epizoda centralne apneje (CA) ili centralne hipopneje (CH) po satu spavanja, broj CA i CH mora biti veći od 50 % ukupnoga broja apneja i hipopneja, nema Cheyne-Stokesova disanja
- simptomi/znakovi: buđenja s gušenjem, hrkanje, osvjedočene apneje, nesanica, prekomjerna dnevna pospanost
- nema dokaza dnevne ili noćne hipoventilacije
- nema drugoga objašnjenja za CSA-u, poput npr. ostalih poremećaja spavanja, medicinskog ili neurološkog uzroka, lijekova.

Za dijagnozu CSA-e s Cheyne-Stokesovim disanjem potrebna su četiri uvjeta:

- PSG nalaz barem 5 ciklusa krešendo-dekrešendo obrasca disanja praćenog centralnom apnejom ili hipopnejom (pojedinačnoga trajanja ciklusa barem 40 sekunda) po satu spavanja, broj CA i CH mora biti veći od 50 % ukupnoga broja apneja i hipopneja
- simptomi/znakovi: buđenja s gušenjem, hrkanje, osvjedočene apneje, nesanica, prekomjerna dnevna pospanost
- obrazac disanja povezan s FA-om, srčanim zatajenjem, neurološkim poremećajem
- nema drugoga objašnjenja za CSA-u, poput npr. ostalih poremećaja spavanja ili lijekova.

Za dijagnozu CSA-e zbog visinskoga periodičnog disanja potrebna su četiri uvjeta:

- penjanje na visine (tipično iznad 2500 metara, no kod nekih osoba i iznad 1500 metara)
- simptomi/znakovi: buđenja s gušenjem, hrkanje, osvjedočene apneje, nesanica, prekomjerna dnevna pospanost
- simptomi koji se mogu pripisati penjanju na visine ili PSG nalaz opetovanih CA i CH dominantno tijekom NREM spavanja i učestalosti  $\geq 5$  po satu spavanja
- nema drugoga objašnjenja za CSA-u, poput npr. ostalih poremećaja spavanja, medicinskog ili neurološkog uzroka, lijekova.

Za dijagnozu CSA-e zbog lijekova ili narkotika potrebna su četiri uvjeta:

- bolesnik uzima opioide ili druge lijekove koji deprimiraju disanje

- simptomi/znakovi: buđenja s gušenjem, hrkanje, osvjedočene apneje, nesanica, prekomjerna dnevna pospanost
- PSG nalaz 5 i više CA ili CH po satu spavanja, broj CA i CH mora biti veći od 50 % ukupnoga broja apneja i hipopneja, nema Cheyne-Stokesova disanja
- nema drugoga objašnjenja za CSA-u (30, 74).

U diferencijalnu dijagnozu CSA-e ulaze druga stanja koja mogu izazvati fragmentirano spavanje i prekomjernu dnevnu pospanost, a razlikujemo ih pomoću polisomnografije: OSA, periodični pokreti udova u spavanju, smjenski rad dan-noć, narkolepsija, kronične respiracijske bolesti (KOPB, astma ili restriktivna bolest pluća), neuromuskularne bolesti.

#### 1.5.5. Liječenje

Neliječena CSA remeti spavanje i time može dovesti do jutarnjih glavobolja, slabe koncentracije i prekomjerne dnevne pospanosti, te posljedično povećanoga rizika za ozljede na radu ili prometne nesreće za volanom.

Ciljevi su liječenja CSA-e: normalizacija poremećenoga disanja tijekom spavanja (eliminacija apneja i hipopneja, poboljšanje saturacije oksihemoglobina), poremećenoga spavanja i dnevnih simptoma i učinkovitosti.

Kako se većina CSA javlja kao posljedica medicinskih stanja, bolesti i utjecaja lijekova, liječenje CSA-e ovisi o uspješnosti zbrinjavanja tih uzroka.

U bolesnika s blagim simptomima i posljedicama CSA-e prvenstveno se preporučuje optimizirati medikamentno liječenje osnovne bolesti (npr. srčanog zatajenja), koja je i dovela do njezine pojave. Ukoliko to ne bude dovoljno (CSA perzistira ili se srčano stanje ne može uspješnije liječiti), preostaje specifično liječenje CSA-e: primjena pozitivnoga tlaka zraka na dišne puteve (poglavito CPAP).

U bolesnika s teškim posljedicama CSA-e (npr. prolongiranim desaturacijama oksihemoglobina koje precipitiraju ishemijsku miokarda ili noćne aritmije) liječenje prvenstveno započinje primjenom pozitivnoga tlaka zraka, uz optimizirano medikamentno liječenje osnovne bolesti.

S druge pak strane, učinkovitije medikamentno zbrinjavanje osnovnih bolesti i stanja može s vremenom dovesti do manje potrebe za liječenjem CPAP-om ili barem do smanjenja tlaka na uređaju.



### 1.5.5.1. Hiperventilacijska CSA

CPAP čini prvu liniju liječenja simptomatskih bolesnika s hiperventilacijskom CSA-om, među kojima je najbolje istražena subpopulacija sa srčanom insuficijencijom (171). Brojna su istraživanja pokazala da CPAP u tih bolesnika smanjuje učestalost epizoda centralne apneje i poboljšava noćnu saturaciju oksihemoglobina iako ne utječe na kvalitetu života, učestalost hospitalizacija ili preživljavanje do transplantacije srca (osim onih bolesnika koji su optimalno titrirani CPAP-om) (172, 173, 174). Utjecaj CPAP-a na druge, nekardijalne, hiperventilacijske CSA-e nije dovoljno istražen, no sugerira se kao opcija.

CPAP pozitivnim tlakom prevenira okluziju GDP-a tijekom centralne apneje, smanjuje bolesniku potrebu za stvaranjem negativnoga tlaka pri udisaju i svih štetnih posljedica (deformacija dišnog puta koja trigerira pretjeranu ventilaciju s hipokapnijom i time izaziva CA-u), te tako smanjuje pojavnost apneje. Navedeni mehanizam djelovanja CPAP-a uočljiv je u porastu PaCO<sub>2</sub> iznad „apnoičnog praga“ po njegovoj primjeni (175).

Kao i u OSA-e, cilj je titracije tlaka CPAP-om u CSA-e pronaći najniži tlak koji je dovoljan za eliminaciju svih epizoda centralne apneje i hipopneje, kao i ostalih respiracijskih događaja povezanih sa spavanjem, u svim stadijima i položajima.

Za CSA-u ne postoje smjernice za titraciju tlaka, za razliku od OSA-e, ni jasno definirane ciljne vrijednosti AHI-ja koje želimo postići. Titracija je u ovome slučaju izazovna pa se većinom provodi uz cjelonoćni polisomnografski nadzor u specijaliziranom laboratoriju. Situaciju dodatno otežava spoznaja da primjena viših tlakova može u ventilacijski nestabilne CSA-e dovesti do hiperventilacije i hipokapnije, te pogoršanja centralne apneje („tlačna toksičnost“) (176). Takva jatrogeno pogoršana CSA može pak rezultirati fragmentiranošću spavanja i lošom dugotrajnom adherencijom. Dakle, PSG-om nadzirana laboratorijska titracija nam pomaže da CSA-u ne korigiramo „predobro“, već da finom prilagodbom tlaka ipak dopustimo minimalan broj preostalih CA.

Titraciju izvodimo po sličnim principima manualne titracije kao u OSA-e, s time da tlak postupno povećavamo od 5 pa sve do 10 cm H<sub>2</sub>O (većina stručnjaka ne preporučuje više od toga). Učinkovitost titracije tlaka procjenjujemo na temelju eliminacije centralnih epizoda, eliminacije eventualno prisutnih opstruktivnih i neizazivanja novih centralnih epizoda – što onda nazivamo „optimalan tlak“ (177). Ako CA perzistira pri tome tlaku, može se uz CPAP dodati kisik u niskome protoku.

Titracija tlaka CPAP-om može se u CSA-e nastaviti i vanbolnički iako je to manje uobičajeno („aklimatizacijska“ CPAP titracija): empirijski tlak od 5 cm H<sub>2</sub>O, početno zadan u bolnici, postupno se vanbolnički manualno podiže za 1-2 cm sve do 10 cm H<sub>2</sub>O, s ciljem „prilagodbe“ CSA-e na CPAP (178). Treba naglasiti da se većina stručnjaka ipak odlučuje za laboratorijsku manualnu titraciju, zbog kompleksnosti titracije same CSA-e. Potpuno automatska titracija CSA-e (autoCPAP uređajem) nije validirana, pogotovo ne za nenadzirane kućne uvjete, pa se ne preporučuje (171).

U slučaju neuspjeha liječenja CSA-e CPAP-om (rezidualni AHI  $\geq 5$ , s više od 50 % epizoda centralne apneje i hipopneje) u bolesnika sa srčanim zatajenjem i ejekcijskom frakcijom (EF)  $> 45$  %, postoje druge opcije poput adaptivne servoventilacije (ASV) (179, 180) ili, manje preporučljivo, dvorazinskoga pozitivnog tlaka na dišne puteve (bilevel positive airway pressure, BPAP) s osiguranom podrškom frekvenciji disanja (S/T način rada) (181).

U srčanih bolesnika s EF  $\leq 45$  % i CSA-om neuspješno liječenom CPAP-om primjena ASV-a se, prema Američkoj akademiji za medicinu spavanja, ne preporučuje kao alternativno rješenje (182). Studija SERVE-HF pokazala je da ASV, unatoč tome što smanjuje AHI, ne poboljšava ni simptome ni EF, a povećava ukupnu i kardiovaskularnu smrtnost u odnosu na standardno kardijalno liječenje (183). Primjena BPAP-a u S/T načinu rada može biti sljedeća opcija, no uz oprez s obzirom na mehanizam djelovanja sličan ASV-u.

Primjena kisika tijekom spavanja indicirana je u bolesnika s hiperventilacijskom CSA-om i popratnom hipoksemijom, zajedno sa CPAP-om ili samostalno – u slučaju neuspjeha/nepodnašanja CPAP-a. Istraživanja sugeriraju da kisik ispravlja ne samo hipoksemiju u sklopu CSA-e nego i AHI (184).

#### 1.5.5.2. Hipoventilacijska CSA

U hipoventilacijskih CSA povezanih s bolestima SŽS-a, neuromuskularnim bolestima, plućnim i skeletnim bolestima i s lijekovima depresorima SŽS-a, prva linija liječenja pozitivnim tlakom je BPAP uređaj u S/T načinu rada.

Praćenje bolesnika s CSA-om liječenih CPAP-om važno je jer se potreba za CPAP-om može mijenjati ovisno o uspješnosti medikamentnoga liječenja osnovne bolesti/stanja. Također je važno praćenje potencijalne „tlačne toksičnosti“ CPAP-a. Dakle, inicijalna bi ambulantna kontrola trebala biti za 4-6 tjedana po uvođenju CPAP-a, radi procjene

simptoma, podnašanja/propuštanja maske, adherencije i učinkovitosti na temelju AHI-ja očitano iz uređaja.

## 1.6. Svrha rada

Primijetili smo, na temelju vlastitoga iskustva na velikom broju bolesnika s polisomnografski dijagnosticiranom apnejom u spavanju i liječenih CPAP-om, da već nakon prvotne primjene CPAP-a dolazi do poboljšanja REM spavanja, uz korekciju i respiracijskih događaja. Nismo znali ovisi li ta promjena REM-a (ujedno i kvalitete spavanja) o tipu apneje u spavanju (sindrom OSA, sindromi CSA), stupnju težine apneje, korekciji respiracijskih događaja ili komorbiditetu. U literaturi se na tu temu, do završetka perioda uključivanja naših ispitanika, spominjala populacija uglavnom iz Kine i Australije, dok europska nije bila zastupljena.

Također smo u radu s bolesnicima uočili da je među bolesnicima s dijagnosticiranom OSA-om velik broj onih s predominacijom mješovitih epizoda apneje nad opstruktivnima, no nismo shvaćali značaj te činjenice.

Stoga smo, iz istraživačke znatiželje i na temelju vlastite pilot studije na 90 bolesnika, odlučili kreirati tri tipa apneje u spavanju, umjesto opće poznatih sindroma OSA i CSA, te ispitanike razdijeliti u pripadajuće skupine: OSA ispitanike u skupinu opstruktivne apneje u spavanju s predominacijom opstruktivnih epizoda apneje (OA) i skupinu opstruktivne apneje u spavanju s predominacijom mješovitih epizoda apneje (MA) – radi međusobne usporedbe i procjene opravdanosti ovakve dihotomije, te ih usporediti sa skupinom centralne apneje u spavanju s predominacijom centralnih epizoda apneje (CA).

Potom smo odlučili procijeniti utjecaj prvotne primjene CPAP-a na REM spavanje u svih ispitanika s apnejom u spavanju zajedno (sindromi apneje u spavanju) te prema tipu (OA, MA, CA).

Po istome smo principu trodijelne podjele odlučili istražiti i hipopneje, koje su kod nekih ispitanika imale značajno veći udio u stvaranju AHI-ja od apneja. Uporište za razvrstavanje hipopneja prema tipu našli smo, osim u našem istraživačkom radu, i u Priručniku AASM-a iz 2007. godine po kojemu su bili skorirani svi naši ispitanici (22).

## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza ovog istraživanja je da se prvotnom primjenom CPAP-a kod apneje u spavanju osim korekcije respiracijskog poremećaja postiže i normalizacija poremećene arhitekture spavanja povećanjem udjela REM-a u ukupnom spavanju. Veći utjecaj CPAP-a na povećanje REM-a očekuje se u bolesnika s opstruktivnom apnejom (osobito u podskupini s predominacijom mješovitih epizoda apneje), a manji u bolesnika s centralnom apnejom neovisno o učinkovitosti CPAP-a na kriterij respiracijske korekcije (smanjenje AHI-ja).

### 3. CILJEVI RADA

Opći cilj: objektivno ustanoviti povećanje udjela REM-a u ukupnom vremenu spavanja (TST) u bolesnika s apnejom u spavanju nakon prvotne primjene CPAP-a te odnos tog povećanja s poboljšanjem respiracijskih parametara.

Specifični ciljevi:

1. Ustanoviti učinkovitost CPAP-a na respiracijsku korekciju stupnja težine apneje u spavanju (smanjenje AHI-ja te stupnja desaturacije oksihemoglobina u REM-u i NREM-u) u bolesnika s apnejom u spavanju te prema tipu apneje u spavanju (opstruktivna apneja, opstruktivna s predominacijom mješovitih epizoda apneje, centralna apneja).
2. Ustanoviti povećanje udjela REM-a u bolesnika s apnejom u spavanju te prema tipu apneje u spavanju nakon prvotne primjene CPAP-a.
3. Ustanoviti odnos učinkovitosti CPAP-a na povećanje REM-a s učinkovitošću u korekciji respiracijskih polisomnografskih parametara (poboljšanje AHI-ja te porast saturacije oksihemoglobina u REM-u i NREM-u) u bolesnika s apnejom u spavanju te prema tipu apneje.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Principi obrade i liječenja u Laboratoriju za poremećaje disanja u spavanju

U Laboratoriju za poremećaje disanja u spavanju Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“ Kliničkog bolničkog centra Zagreb obrađuju se odrasle osobe sa sumnjom na poremećaj disanja u spavanju, osobito apneju u spavanju (opstruktivnog i centralnog tipa). Pri hospitalnom prijemu svaki bolesnik potpisuje informirani pristanak za standardiziranu obradu koja uključuje anamnezu, pregled, internističko-pulmološku obradu (krvne pretrage, plinsku analizu arterijske krvi, EKG, rtg srca i pluća, spirometriju, ispunjavanje upitnika probira na apneju u spavanju (Epworthova ljestvica pospanosti i Berlinski upitnik)) te polisomnografsku dijagnostičku obradu, kao i dijagnostičko-terapijsku (uz primjenu CPAP-a), prema kriterijima Američke akademije za medicinu spavanja (71). Stručno osoblje Laboratorija čine liječnik specijalist internist – pulmolog educiran u medicini spavanja, i viša medicinska sestra/tehničar educiran u medicini spavanja. Laboratorij ima certifikat Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) za izvođenje dijagnostičko-terapijskih postupaka u osoba s poremećajem disanja u spavanju i za propisivanje CPAP uređaja za trajnu primjenu na teret zdravstvenog osiguranja. Principi obrade i liječenja u Laboratoriju su konstantni i standardizirani tijekom cijeloga njegova rada: kod osoba upućenih pod sumnjom na apneju u spavanju prvu se noć provodi cjelonoćna videonadzirana polisomnografska obrada (dijagnostička noć) te, u slučaju pozitivnoga nalaza, drugu noć provodi terapijska titracija tlaka CPAP-om uz istovjetnu cjelonoćnu videonadziranu PSG verifikaciju (dijagnostičko-terapijska noć).

## 4.2. Ispitanici

Ovo retrospektivno istraživanje obuhvatilo je odrasle bolesnike oba spola kojima je u periodu od 1. siječnja 2009. do 1. lipnja 2013. godine u našem Laboratoriju bila postavljena dijagnoza opstruktivne ili centralne apneje u spavanju umjerenog (AHI 15-29) i teškog stupnja (AHI  $\geq$  30), prema dijagnostičkim kriterijima AASM-a (31), te primijenjen CPAP uređaj uz zadovoljavajuće podnašanje, prema kliničkoj indikaciji i smjericama Radne skupine AASM-a za evaluaciju, liječenje i dugotrajnu skrb odraslih bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju (102).

U istraživanje su uključeni i bolesnici prethodno podvrgnuti kirurškom rješavanju opstruktivne apneje u spavanju s neuspješnim ishodom (AHI  $\geq$  30), te kod kojih je provedeno testiranje CPAP-om sa zadovoljavajućom tolerancijom.

Iz istraživanja su isključeni bolesnici s nepotpunom medicinskom dokumentacijom, bolesnici kod kojih dijagnostička polisomnografska obrada nije tehnički uspjela, bolesnici koji nisu podnašali primjenu CPAP-a iz bilo kojeg razloga, bolesnici na oksigenoterapiji (nepredvidljiv utjecaj kisika na skoriranje događaja i time PSG rezultat), bolesnici s teškim metaboličkim, kardiovaskularnim, respiracijskim, cerebrovaskularnim komorbiditetima i kroničnom bubrežnom insuficijencijom težeg stupnja (čija bi ukupna težina kliničke slike mogla nepredvidljivo utjecati na PSG obradu i odgovor na CPAP), bolesnici pod trajnom kombiniranom terapijom sedativima ili antidepresivima (što bi moglo značajno utjecati na REM stadij spavanja) i bolesnici s alergijskim/vazomotornim rinitisom koji, unatoč liječenju uobičajenim dozama antihistaminika/nazalnih dekongestiva, nisu podnašali primjenu CPAP-a.

#### 4.3. Način obrade ispitanika

Ispitanici uključeni u istraživanje bili su polisomnografski obrađeni uređajem Alice 5 LE tvrtke Philips Respironics Murrysville PA, USA, tehnološki opremljenim za potpunu polisomnografsku evaluaciju (tip I uređaja prema AASM-u) sljedećih fizioloških signala: stadija spavanja (EEG s parnim frontalnim, centralnim i okcipitalnim odvodima; EOG; submentalni EMG), protoka zraka (nazalni tlačni senzor/kanila te oronazalni termistor), hrkanja (mikrofon na vratu ispod brade), dišnog rada toraksa i abdomena (respiracijska indukcijska pletizmografija), saturacije oksihemoglobina (pulsni oksimetar), srčanog ritma (EKG s elektrodom za II. odvod), položaja tijela (pozicijski senzor i videomonitoring) i pokreta udova (EMG elektrode na m. tibialis anterior obje noge) (slika 2).



Slika 2. Priprema bolesnika za PSG obradu u Laboratoriju za poremećaje disanja u spavanju Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“ KBC-a Zagreb (iz fotografske arhive Laboratorija)

Dijagnoza OHS-a (Pickwickov sindrom) bila je postavljena na temelju nalaza dnevnog parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi ( $\text{PaCO}_2$ )  $> 45$  mmHg uz  $\text{BMI} \geq 30$   $\text{kg/m}^2$ , bez jasnog drugog uzroka hiperkapnije, dok se monitoring hipoventilacije u spavanju



transkutanim PCO<sub>2</sub> mjeracem nije provodio (nije bio uvjet za odrasle, a tehnički je zahtjevan zbog česte kalibracije).

Cjelokupno PSG snimanje bilo je kontinuirano videonadzirano. Ispitanicima s postavljenom dijagnozom apneje u spavanju druge je noći, uz istovjetan PSG nadzor, bio primijenjen CPAP uređaj REMstar Auto A-Flex tvrtke Philips Respironics New Kensington PA, USA s opcijom automatske (146) ili manualne titracije (direktno na uređaju). Učinkovitost titracije bila je procijenjena prema važećim smjernicama za manualnu titraciju (148). Obrada cjelokupnoga zabilježenog spavanja i svih respiracijskih događaja prve (PSG) i druge noći (PSG uz CPAP), bila je obavljena digitalno putem računala, manualno korigirana od strane medicinske sestre/tehničara (skoring) – prema pravilima i kriterijima AASM-a (22) te, po dobivenom PSG izvještaju u tabličnom obliku, završno evaluirana od strane nadležnoga liječnika.

#### 4.4. Plan istraživanja

U sklopu istraživanja proveli smo detaljnu analizu dokumentacije ispitanika u svrhu obrade osobnih i demografskih podataka, podataka iz anamneze, statusa, internističko-pulmološke obrade i upitnika probira te detaljnu analizu izvještaja PSG obrade, kao i PSG obrade uz CPAP.

Od parametara spavanja procjenjivali smo ukupno vrijeme spavanja (TST) u minutama, udio REM-a u ukupnoj arhitekturi spavanja (u postotku TST-a) prije prve primjene CPAP-a i nakon nje, a od respiracijskih parametara apneja-hipopneja indeks (AHI), saturaciju oksihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) u postotcima i indeks desaturacije oksihemoglobina (ODI) tijekom REM-a i NREM-a prije prve primjene CPAP-a i nakon nje. Potom smo iste parametre analizirali prema tipu apneje u spavanju (opstruktivna, opstruktivna s predominacijom mješovitih epizoda apneje, centralna).

Kriteriji definicije sindroma OSA i CSA, epizode apneje (pad u protoku zraka za  $\geq 90$  % od bazalnog kroz  $\geq 10$  s) i hipopneje (pad u protoku zraka za  $\geq 30$  % od bazalnog uz desaturaciju od  $\geq 4$  % kroz  $\geq 10$  s) opstruktivnog, mješovitog i centralnog tipa (prisutan/odsutan dišni rad), AHI-ja, saturacije oksihemoglobina i ODI-ja ( $\geq 4$  % desaturacija, ODI-4) bili su u skladu s kriterijima AASM-a (22, 31).

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

#### 4.5. Statistička analiza

Potrebna veličina uzorka ( $n=260$ , 244 bolesnika s opstruktivnom apnejom (uključujući podtip opstruktivne od 61 bolesnika s predominacijom mješovitih epizoda apneje), 16 bolesnika s centralnom apnejom) izračunata je na osnovi pretpostavke o povećanju REM-a od 17, 22 i 12 % u tipovima apneje u spavanju (opstruktivni, mješoviti, centralni) uz  $\sigma=12$  te  $\alpha=0,05$  i statističku snagu od 80 %. Navedene su promjene te veličine tipova planirane na temelju populacijskih podataka o učestalosti pojedinog tipa te vlastitog pilot ispitivanja provedenog na 90 ispitanika.

Statističke analize provedene su korištenjem statističkog programskog paketa STATISTICA verzija 12 (StatSoft Inc., USA). Kao statistički značajna koristila se dvostrana razina pogreške od  $\alpha=0,05$  ( $P=0,05$ ) za sve provedene testove. Za opis kontinuiranih varijabli koristila se aritmetička sredina (AS) i standardna devijacija (SD) te medijan, interkvartilni raspon (IQR) i raspon ovisno o normalnosti raspodjele pojedinih varijabli. Prije daljnjih analiza provela se normalizacija varijabli koje nisu imale normalnu raspodjelu na temelju rezultata Kolmogorov-Smirnov testa. Kategorijske varijable prikazane su kao broj te udio (%). Promjena pojedinih varijabli nakon primjene CPAP-a testirala se analizom varijance za ponovljena mjerenja (ANOVA) uz post-hoc analizu uz Bonferronijevu korekciju za višestruke usporedbe. Razlike raspodjele kategorijskih varijabli među tipovima testirale su se hi-kvadrat ili Fisherovim egzakt testom, Wilcoxonovim testom parova te Kruskal-Wallis ANOVA testom. Razinu povezanosti pojedinih varijabli testirali smo korelacijskom te regresijskom analizom, a promjenu REM-a nakon prve primjene CPAP-a korištenjem multivarijatne analize kovarijance (ANCOVA), korištenjem samo varijabli koje su bile statistički značajno univarijatno povezane sa zavisnom varijablom.

## 5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 260 ispitanika, od čega 244 ispitanika s opstruktivnom apnejom (61 s predominacijom mješovitih epizoda apneje) i 16 ispitanika s centralnom apnejom (Tablica 1). Prosječna (SD) dob uključenih ispitanika bila je 57,9 (10,8) godina uz najstariju populaciju u skupini centralne apneje (61,6±9,2 godina), ali razlika nije dosegla statističku značajnost ( $p=0,194$ ). Zabilježena je značajna predominacija muškaraca (78,5 %), ali se učestalost među skupinama nije statistički značajno razlikovala ( $p=0,092$ ). Prosječni (SD) BMI od 35,7 (6,5)  $\text{kg/m}^2$  ukazuje na značajnu pretilost (Tablica 1 i Grafikon 1) u ispitivanoj skupini uz najveću vrijednost u skupini opstruktivne apneje (36,4±6,7  $\text{kg/m}^2$ ) iako ista nije dosegla statističku značajnost ( $p=0,060$ ). Posebno je visoka učestalost Pickwickova sindroma u skupini s opstruktivnom apnejom u odnosu na ostale dvije skupine (16,9 % prema 6,6 odnosno 6,3 %,  $p=0,084$ ).

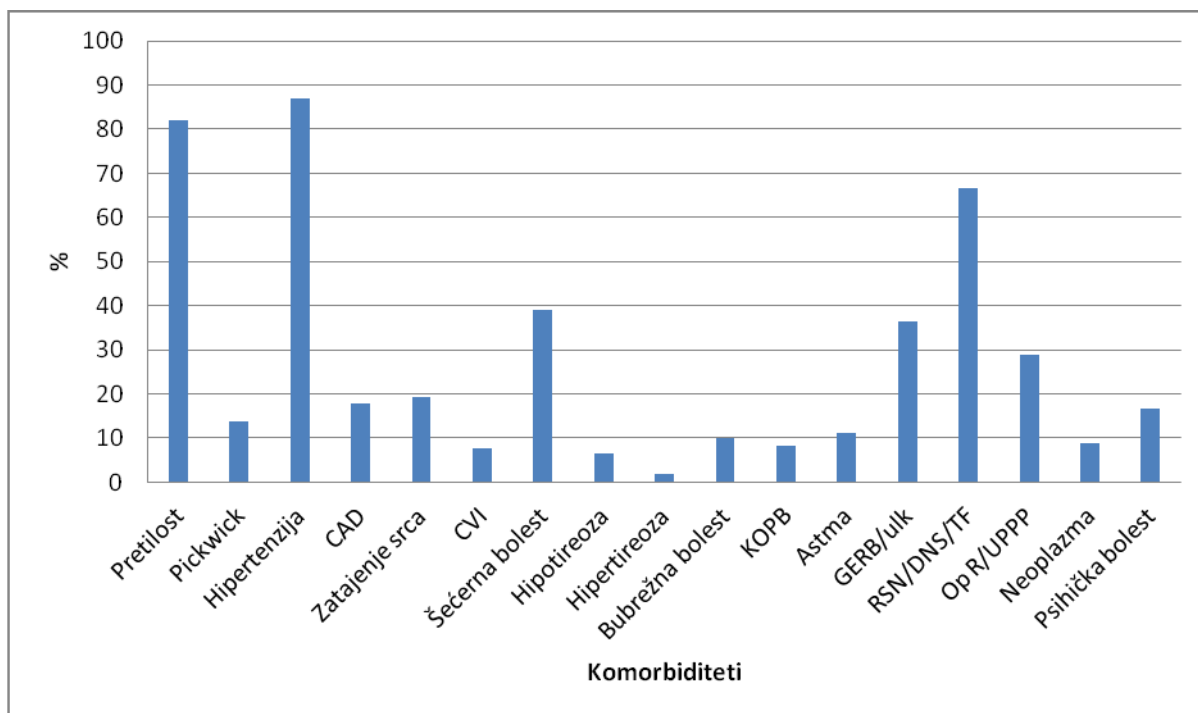
U Tablici 1 i na Grafikonu 1 prikazana je učestalost komorbiditeta iz čega je vidljivo da su najučestaliji komorbiditeti arterijska hipertenzija (86,9 %), pretilost (81,9 %) i kronične tegobe gornjih dišnih puteva (66,5 %), a potom šećerna bolest (38,9 %) i GERB/ulkus (36,5 %). Arterijska hipertenzija je jedini od komorbiditeta za koji je utvrđena statistički značajna razlika među skupinama ( $p=0,009$ ) uz najvišu učestalost u skupini opstruktivne apneje (90,7 %), a najnižu u skupini s predominacijom mješovitih epizoda apneje (75,4 %). Iako u skupini s centralnom apnejom nije zabilježen niti jedan slučaj psihičke bolesti, navedena razlika nije dosegla statističku značajnost ( $p=0,096$ ).

Tablica 1. Demografske karakteristike ispitanika i učestalost komorbiditeta u svih ispitanika te prema skupinama apneje: opstruktivna apneja (OA), opstruktivna apneja s predominacijom mješovitih epizoda (MA) i centralna apneja (CA)

|                                   | Svi (n=260) | OA (n=183)  | MA (n=61)   | CA (n=16)  | Statistika     | p-vrijednost |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|----------------|--------------|
| Dob (god.), AS (SD)               | 57.9 (10.8) | 58.1 (10.4) | 56.3 (12.1) | 61.6 (9.2) | F=1.650        | 0.194        |
| Muškarci (%)                      | 204 (78.5)  | 138 (75.4)  | 54 (88.5)   | 12 (75.0)  | $\chi^2=4.777$ | 0.092        |
| BMI (kgm <sup>-2</sup> ), AS (SD) | 35.7 (6.5)  | 36.4 (6.7)  | 34.2 (5.6)  | 34.8 (6.7) | F=2.849        | 0.060        |
| Pretilost (%)                     | 213 (81.9)  | 155 (84.7)  | 46 (75.4)   | 12 (75.0)  | $\chi^2=3.218$ | 0.200        |
| Pickwick (%)                      | 36 (13.9)   | 31 (16.9)   | 4 (6.6)     | 1 (6.3)    | $\chi^2=4.959$ | 0.084        |
| Hipertenzija (%)                  | 226 (86.9)  | 166 (90.7)  | 46 (75.4)   | 14 (87.5)  | $\chi^2=9.427$ | 0.009        |
| CAD (%)                           | 46 (17.7)   | 36 (19.7)   | 7 (11.5)    | 3 (18.8)   | $\chi^2=2.124$ | 0.346        |
| Zatajenje srca (%)                | 50 (19.2)   | 35 (19.1)   | 10 (16.4)   | 5 (31.3)   | $\chi^2=1.806$ | 0.405        |
| CVI (%)                           | 20 (7.7)    | 13 (7.1)    | 4 (6.6)     | 3 (18.8)   | $\chi^2=2.955$ | 0.228        |
| Šećerna bolest (%)                | 101 (38.9)  | 77 (42.1)   | 17 (27.9)   | 7 (43.8)   | $\chi^2=4.060$ | 0.131        |
| Hipotireoza (%)                   | 17 (6.5)    | 13 (7.1)    | 2 (3.3)     | 2 (12.5)   | $\chi^2=2.972$ | 0.563        |
| Hipertireoza (%)                  | 5 (1.9)     | 3 (1.6)     | 2 (3.3)     | 0 (0)      |                |              |
| Bubrežna bolest (%)               | 26 (10.0)   | 14 (7.7)    | 9 (14.8)    | 3 (18.8)   | $\chi^2=4.016$ | 0.134        |
| KOPB (%)                          | 21 (8.1)    | 15 (8.2)    | 3 (4.9)     | 3 (18.8)   | $\chi^2=3.278$ | 0.194        |
| Astma (%)                         | 29 (11.2)   | 23 (12.6)   | 5 (8.2)     | 1 (6.3)    | $\chi^2=1.296$ | 0.523        |
| GERB/ulk (%)                      | 95 (36.5)   | 70 (38.3)   | 18 (29.5)   | 7 (43.8)   | $\chi^2=1.891$ | 0.389        |
| RNS/DNS/TF (%)                    | 173 (66.5)  | 118 (64.5)  | 46 (75.4)   | 9 (56.2)   | $\chi^2=3.265$ | 0.195        |
| Op R/UPPP (%)                     | 75 (28.9)   | 49 (26.8)   | 20 (32.8)   | 6 (37.5)   | $\chi^2=1.427$ | 0.490        |
| Neoplazma (%)                     | 23 (8.9)    | 15 (8.2)    | 6 (9.8)     | 2 (12.5)   | $\chi^2=0.435$ | 0.805        |
| Psihička bolest (%)               | 43 (16.7)   | 35 (19.3)   | 8 (13.1)    | 0 (0)      | $\chi^2=4.683$ | 0.096        |

Legenda: AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, BMI – indeks tjelesne mase, CAD – koronarna bolest, CVI – moždani udar, KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest, GERB/ulk – gastroezofagijska refluksna bolest/ulkusna bolest, RNS/DNS/TF – rinosinuitis/devijacija nosnog septuma/tonzilofaringitis, Op R/UPPP – septoplastika/uvulopalatofaringoplastika

Grafikon 1. Učestalost komorbiditeta u svih ispitanika (n=260)



Legenda: CAD – koronarna bolest, CVI – moždani udar, KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest, GERB/ulk – gastroezofagijska refluksna bolest/ulkusna bolest, RNS/DNS/TF – rinosinitis/devijacija nosnog septuma/tonzilofaringitis, Op R/UPPP – septoplastika/uvulopalatofaringoplastika

U Tablici 2 prikazani su rezultati Epworthova i Berlinskoga upitnika za probir pacijenata za apneju u spavanju. Iz Tablice 2 vidljivo je da nije utvrđena statistički značajna razlika među skupinama ni za jedan od parametara (skor ili pozitivnost) oba primijenjena upitnika za probir ( $p > 0,114$  za sve). Vidljivo je i da Berlinski upitnik pokazuje značajno veću osjetljivost (87,7 % prema 50 %,  $Z=9,421$ ,  $p < 0,001$ ). Specifičnost nije bilo moguće ocijeniti jer nismo imali kontrolnu skupinu.

Tablica 2. Rezultati Epworthova i Berlinskoga upitnika u svih ispitanika te prema skupinama apneje: opstruktivna apneja (OA), opstruktivna apneja s predominacijom mješovitih epizoda (MA) i centralna apneja (CA)

|                           | <b>Svi<br/>(n=260)</b> | <b>OA<br/>(n=183)</b> | <b>MA<br/>(n=61)</b> | <b>CA<br/>(n=16)</b> | <b>Statistika</b> | <b>p-<br/>vrijednost</b> |
|---------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|--------------------------|
| <b>Epworth<br/>(skor)</b> | 9.8 (5.3)              | 9.5 (5.6)             | 10.9 (4.7)           | 8.9 (3.7)            | F=1.788           | 0.169                    |
| <b>Epworth + (%)</b>      | 130 (50)               | 87 (47.5)             | 37 (60.7)            | 6 (37.5)             | $\chi^2=4.213$    | 0.122                    |
| <b>Berlin I</b>           | 3.6 (1.5)              | 3.6 (1.6)             | 3.9 (1.2)            | 3.1 (1.6)            | F=2.184           | 0.115                    |
| <b>Berlin I + (%)</b>     | 230 (88.5)             | 159 (86.9)            | 58 (95.1)            | 13 (81.3)            | $\chi^2=3.880$    | 0.144                    |
| <b>Berlin II</b>          | 1.2 (1.1)              | 1.2 (1.1)             | 1.2 (1.1)            | 0.9 (1.1)            | H=1.604           | 0.448                    |
| <b>Berlin II + (%)</b>    | 118 (45.4)             | 84 (45.9)             | 28 (45.9)            | 6 (37.5)             | $\chi^2=0.428$    | 0.808                    |
| <b>Berlin III</b>         | 1.9 (0.4)              | 1.9 (0.4)             | 1.9 (0.4)            | 1.8 (0.5)            | F=0.652           | 0.522                    |
| <b>Berlin III + (%)</b>   | 249 (95.8)             | 176 (96.2)            | 59 (96.7)            | 14 (87.5)            | $\chi^2=2.911$    | 0.233                    |
| <b>Berlin + (%)</b>       | 228 (87.7)             | 158 (86.3)            | 57 (93.4)            | 13 (81.3)            | $\chi^2=2.795$    | 0.247                    |

Legenda: + - test ili dio testa je pozitivan

Tablica 3. Parametri (udio REM-a i respiracijski parametri) studije spavanja prije, uz prvu primjenu CPAP-a te promjena uz CPAP za sve ispitanike

| Variable         |               | SVI (n=260)           |             | p-vrijednost |
|------------------|---------------|-----------------------|-------------|--------------|
|                  |               | AS±SD / medijan (IQR) | Raspon      |              |
| Početno          | TST (min)     | 298±53                | 179-444     | -            |
|                  | REM (%)       | 7.5 (2.2-11.8)        | 0-35.4      | -            |
|                  | AHI           | 57.7±23.9             | 15.4-122.4  | -            |
|                  | OA (n)        | 93 (44-191)           | 0-581       | -            |
|                  | MA (n)        | 22 (3-87.5)           | 0-392       | -            |
|                  | CA (n)        | 9.5 (2-28.5)          | 0-194       | -            |
|                  | H (n)         | 59.5 (15-101)         | 0-294       | -            |
|                  | SpO2 NREM (%) | 90.0±5.8              | 55-97       | -            |
|                  | SpO2 REM (%)  | 84.0±15.6             | 0-98        | -            |
|                  | ODI NREM      | 58.2±25.6             | 6.8-120.3   | -            |
|                  | ODI REM       | 53.1±27.9             | 0-120       | -            |
| Uz CPAP          | TST (min)     | 296±47.1              | 136-455     | -            |
|                  | REM (%)       | 22.7±11.5             | 0-71        | -            |
|                  | AHI           | 2.1 (0.9-4.7)         | 0-25.1      | -            |
|                  | OA (n)        | 0 (0-0)               | 0-6         | -            |
|                  | MA (n)        | 0 (0-0)               | 0-5         | -            |
|                  | CA (n)        | 2 (0-7)               | 0-90        | -            |
|                  | H (n)         | 5 (1-13)              | 0-104       | -            |
|                  | SpO2 NREM (%) | 93.7±3.4              | 74-98       | -            |
|                  | SpO2 REM (%)  | 93.5±3.9              | 73-100      | -            |
|                  | ODI NREM      | 2.4 (1-6)             | 0-41.7      | -            |
|                  | ODI REM       | 3.1 (0.9-8.8)         | 0-101       | -            |
| Promjena uz CPAP | TST (min)     | -1.8±59.9             | -242-187    | 0.823        |
|                  | REM (%)       | 14.5±11.7             | -19.7-66    | <0.001       |
|                  | AHI           | 54.1±23.3             | 7.3-114.6   | <0.001       |
|                  | H (n)         | 60±66                 | -102-278    | <0.001       |
|                  | ODI NREM      | 53.2±23.9             | -0.1-109.5  | <0.001       |
|                  | ODI REM       | 46.2±27.6             | -37.1-117.9 | <0.001       |

Legenda: AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, IQR – interkvartilni raspon, TST – ukupno vrijeme spavanja, AHI – apneja-hipopneja indeks, OA – opstruktivna apneja, MA – mješovita apneja, CA – centralna apneja, H – hipopneja, n – broj epizoda, SpO2 – periferna saturacija oksihemoglobina, NREM – non-rapid eye movement spavanje, REM – rapid eye movement spavanje, ODI – indeks desaturacije oksihemoglobina

U Tablici 3 prikazani su parametri (udio REM-a i respiracijski parametri) studije spavanja prije, uz prvu primjenu CPAP-a te promjena uz CPAP za sve ispitanike. Iz Tablice 3 vidljivo je da nakon prve primjene CPAP-a nije utvrđena statistički značajna razlika u ukupnom vremenu spavanja ( $p=0,823$ ), ali je utvrđeno statistički značajno poboljšanje udjela REM-a (s

7,5 na 22,7 %,  $p < 0,001$ ), smanjenje AHI-ja (s 57,7 na 2,1,  $p < 0,001$ ), epizoda hipopneje (s 59,5 na 5,  $p < 0,001$ ) te smanjenje ODI-ja tijekom NREM-a (s 58,2 na 2,4,  $p < 0,001$ ) i ODI-ja tijekom REM-a (s 53,1 na 3,1,  $p < 0,001$ ).

U Tablici 4 prikazani su navedeni parametri studije spavanja prije, uz prvu primjenu CPAP-a te promjena uz CPAP prema pojedinim skupinama apneje. Iz Tablice 4 vidljivo je da se ni početno ukupno vrijeme spavanja ni % REM-a ne razlikuju statistički značajno među skupinama apneje ( $p = 0,207$ ,  $p = 0,846$ ). Utvrđeno je da se AHI skor statistički značajno razlikuje ( $p < 0,001$ ), s time da je najviši ( $AS \pm SD$ ) u skupini s predominacijom mješovitih epizoda apneje ( $65,9 \pm 19,4$ ), a najniži u skupini s centralnom apnejom ( $38,8 \pm 18,8$ ). Nasuprot tome broj epizoda hipopneje statistički je značajno najveći (medijan, IQR) u skupini s centralnom apnejom (77, 50-99,5), a najmanji u skupini s predominacijom mješovitih epizoda apneje (24, 9-60) ( $p < 0,001$ ). Očekivano se broj opstruktivnih, mješovitih i centralnih epizoda apneje statistički značajno razlikuje među skupinama jer je to i kriterij za kategorizaciju u skupine ( $p < 0,001$  za sve). Iako je najniža ( $AS \pm SD$ ) saturacija oksihemoglobina tijekom NREM-a utvrđena u skupini s opstruktivnom apnejom ( $89,7 \pm 6,0$ ), a najviša u skupini s centralnom apnejom ( $91,3 \pm 5,2$ ), nije utvrđena statistički značajna razlika među skupinama ( $p = 0,388$ ). Za razliku od toga, saturacija oksihemoglobina tijekom REM-a bila je prosječno ( $AS \pm SD$ ) niža u svim skupinama u odnosu na NREM spavanje uz istovjetni obrazac; statistički značajno najniža u skupini s opstruktivnom apnejom ( $82,4 \pm 17,8$ ), a najviša u skupini s centralnom apnejom ( $90,5 \pm 6,5$ ) ( $p = 0,035$ ). Za razliku od toga, indeks desaturacije oksihemoglobina (ODI) statistički je značajno bio različit među skupinama apneje tijekom NREM-a i REM-a, uz najviše vrijednosti ( $AS \pm SD$ ) u skupini s predominacijom mješovitih epizoda apneje ( $64,7 \pm 21,5$ ,  $57,8 \pm 25,3$ ), a najniže vrijednosti u skupini s centralnom apnejom ( $40,7 \pm 20,4$ ,  $34,0 \pm 27,4$ ) ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,017$ ).

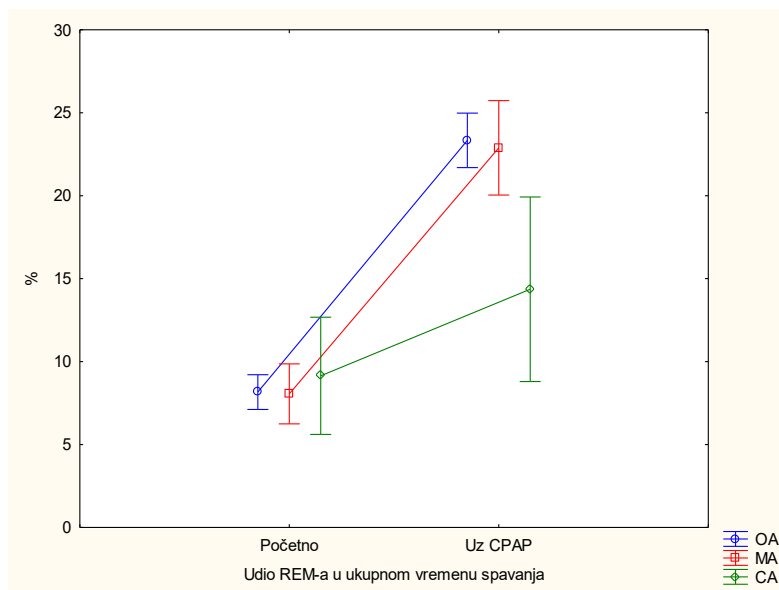


Tablica 4. Parametri (udio REM-a i respiracijski parametri) studije spavanja prije, uz prvu primjenu CPAP-a te promjena uz CPAP prema skupinama apneje

| Varijable        | Opstruktivna apneja   |                | Apneja s predominacijom mješovitih epizoda |                | Centralna apneja      |                | p-vrijednost |        |
|------------------|-----------------------|----------------|--|----------------|-----------------------|----------------|--------------|--------|
|                  | AS±SD / medijan (IQR) | Raspon         | AS±SD / medijan (IQR)                      | Raspon         | AS±SD / medijan (IQR) | Raspon         |              |        |
| Početno          | TST (min)             | 296±52         | 179-444                                    | 308±53         | 184-397               | 286±56         | 183-399      | 0.207  |
|                  | REM (%)               | 7.6 (1.9-12.2) | 0-31.6                                     | 6.7 (3.9-10.2) | 0-35.4                | 8.2 (3.7-13.5) | 0-26.3       | 0.846  |
|                  | AHI                   | 56.6±24.6      | 15.7-122.4                                 | 65.9±19.4      | 19-108.4              | 38.8±18.8      | 15.4-86.6    | <0.001 |
|                  | OA (n)                | 122 (60-251)   | 3-581                                      | 63 (36-116)    | 5-251                 | 17 (6-42)      | 0-74         | <0.001 |
|                  | MA (n)                | 12 (1-35)      | 0-319                                      | 166 (124-253)  | 23-392                | 12.5 (4-27.5)  | 0-75         | <0.001 |
|                  | CA (n)                | 6 (1-18)       | 0-125                                      | 25 (12-49)     | 0-172                 | 45 (23-100.5)  | 12-194       | <0.001 |
|                  | H (n)                 | 68 (20-126)    | 0-294                                      | 24 (9-60)      | 0-254                 | 77 (50-99.5)   | 5-168        | <0.001 |
|                  | SpO2 NREM (%)         | 89.7±6-0       | 55-97                                      | 90.6±5.1       | 65-97                 | 91.3±5.2       | 73-95        | 0.388  |
|                  | SpO2 REM (%)          | 82.4±17.8      | 0-98                                       | 86.9±7.7       | 60-97                 | 90.5±6.5       | 69-95        | 0.035  |
|                  | ODI NREM              | 57.6±26.5      | 6.8-120.2                                  | 64.7±21.5      | 10.8-120.3            | 40.7±20.4      | 11.5-75.1    | 0.003  |
|                  | ODI REM               | 53.1±28.3      | 0-120                                      | 57.8±25.3      | 0-120                 | 34.0±27.4      | 0-80         | 0.017  |
| Uz CPAP          | TST (min)             | 296±48         | 137-454.5                                  | 301±44         | 135.5-374.0           | 275±52         | 202.5-385.0  | 0.140  |
|                  | REM (%)               | 23.3±11.6      | 0.4-71                                     | 22.9±11.2      | 0-55.8                | 14.4±6.8       | 4.5-27.5     | 0.010  |
|                  | AHI                   | 1.8 (0.8-4.2)  | 0-25.1                                     | 2.2 (0.9-6.0)  | 0.3-23.9              | 3.3 (1.6-5.1)  | 0-15.9       | 0.226  |
|                  | OA (n)                | 0 (0-0)        | 0-6  | 0 (0-0)        | 0-4                   | 0 (0-0)        | 0-5          | 0.719  |
|                  | MA (n)                | 0 (0-0)        | 0-4  | 0 (0-0)        | 0.5                   | 0 (0-0)        | 0-0          | 0.005  |
|                  | CA (n)                | 2 (0-6)        | 0-55                                       | 3 (1-10)       | 0-54                  | 4 (2-9.5)      | 0-90         | 0.087  |
|                  | H (n)                 | 5 (1-13)       | 0-70                                       | 4 (1-14)       | 0-104                 | 6.5 (1-15.5)   | 0-30         | 0.621  |
|                  | SpO2 NREM (%)         | 93.5±3.5       | 74-98                                      | 94.6±2.5       | 88-98                 | 92.6±4.6       | 81-97        | 0.042  |
|                  | SpO2 REM (%)          | 93.2±4.0       | 73-98                                      | 94.5±3.2       | 86-100                | 92.4±5.3       | 78-97        | 0.047  |
|                  | ODI NREM              | 2.1 (0.8-5.8)  | 0-41.7                                     | 2.8 (1.1-7.4)  | 0-33                  | 4.3 (2-10.7)   | 0-22.5       | 0.365  |
|                  | ODI REM               | 3.2 (0.9-9.5)  | 0-74.9                                     | 2.6 (0.8-7.5)  | 0-101                 | 1.9 (0.4-10.6) | 0-15.1       | 0.698  |
| Promjena uz CPAP | TST (min)             | 0.4±63.6       | -241.5-186.5                               | -6.2±52.2      | -165.5-106.5          | -10.8±43.1     | -101.5-61.0  | 0.626  |
|                  | REM (%)               | 15.2±12.2      | -7.1-66                                    | 14.8±10.5      | -19.7-40.4            | 5.2±6.3        | -6.5-14.4    | 0.001  |
|                  | AHI                   | 53.4±23.9      | 7.3-114.6                                  | 61.4±19.2      | 7.3-93.5              | 34.5±17.3      | 13.9-82.0    | <0.001 |
|                  | H (n)                 | 70.2±69.6      | -39-278                                    | 29.1±51.4      | -102-254              | 69±38          | 5-147        | <0.001 |
|                  | ODI NREM              | 52.9±24.7      | 2.1-109.5                                  | 59.0±20.2      | -0.1-97.6             | 34.0±17.5      | 10.7-67.5    | <0.001 |
|                  | ODI REM               | 46.1±28.0      | -21-117.9                                  | 50.8±25.7      | -37.1-101.4           | 28.9±24.5      | -1.9-78.5    | 0.029  |

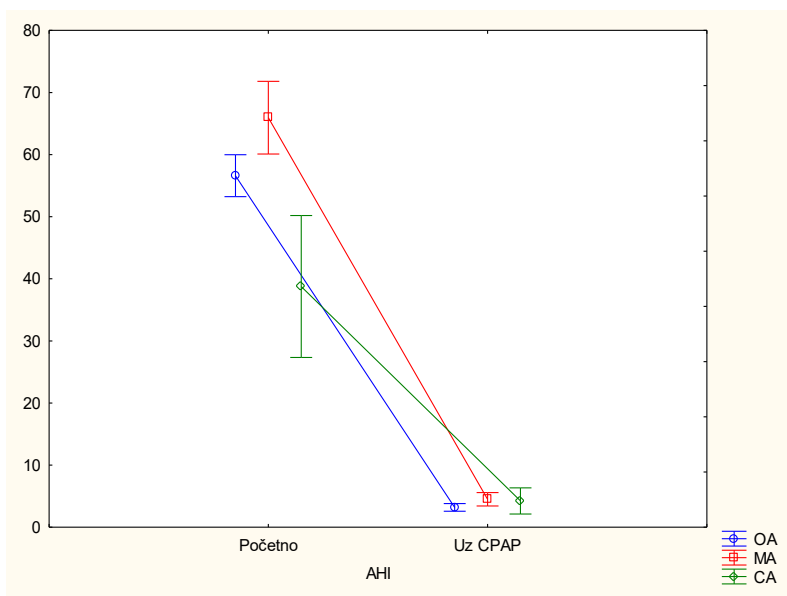
Legenda: AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, IQR – interkvartilni raspon, TST – ukupno vrijeme spavanja, AHI – apneja-hipopneja indeks, OA – opstruktivna apneja, MA – mješovita apneja, CA – centralna apneja, H – hipopneja, n – broj epizoda, SpO2 – periferna saturacija oksihemoglobina, NREM – non-rapid eye movement spavanje, REM – rapid eye movement spavanje, ODI – indeks desaturacije oksihemoglobina

Uz prvu primjenu CPAP-a promjena u ukupnom vremenu spavanja bila je bez značajne razlike među skupinama ( $p=0,140$ ,  $p=0,626$ , Tablica 4). S druge strane, u skupini s opstruktivnom i u skupini s predominacijom mješovitih epizoda apneje utvrđeno je statistički značajno povećanje udjela REM-a ( $15,2\pm 12,2$  %,  $14,8\pm 10,5$  %,  $p<0,001$  za obje skupine) dok u skupini s centralnom apnejom utvrđeno povećanje ( $5,2\pm 6,3$  %) nije doseglo statističku značajnost ( $p=0,458$ ) ( $F=5,526$ ,  $p=0,004$  za interakciju povećanje REM-a i skupine, ANOVA za ponovljena mjerenja, Grafikon 2).

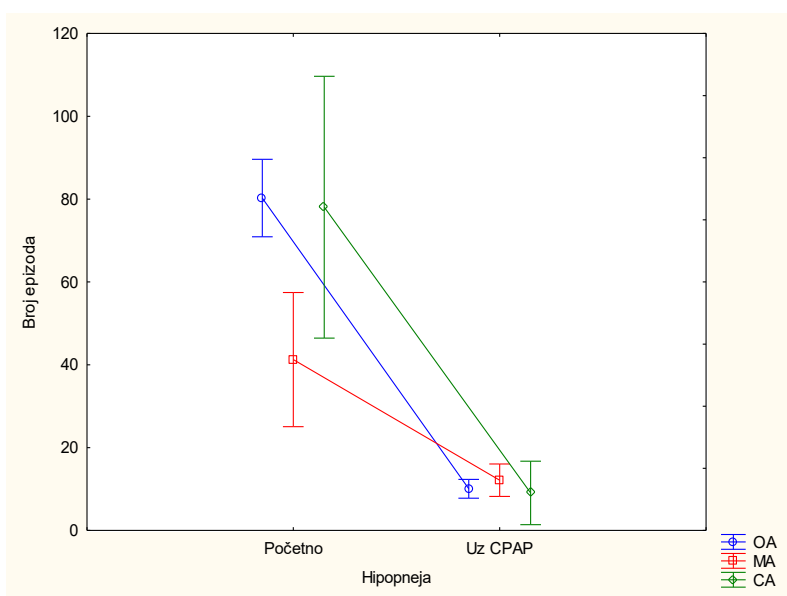


Grafikon 2. Udio REM-a (%) u ukupnom vremenu spavanja početno te uz primjenu CPAP-a prema skupinama apneje: opstruktivna apneja (OA), opstruktivna apneja s predominacijom mješovitih epizoda (MA) te centralna apneja (CA); ( $F=5,526$ ,  $p=0,004$  za interakciju povećanje REM-a i skupine, ANOVA za ponovljena mjerenja)

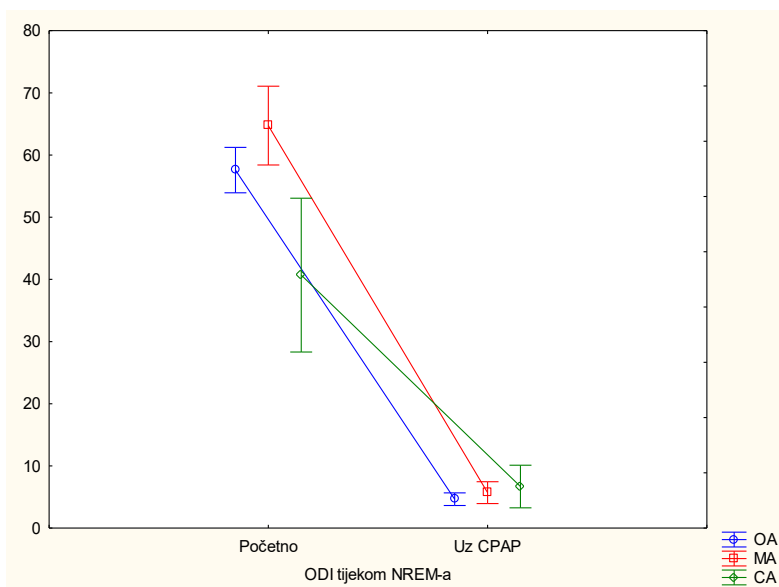
Iz Tablice 4 i Grafikona 3-6 vidljivo je da je već prva primjena CPAP-a dovela do značajnih korekcija svih respiracijskih parametara (AHI, H, ODI tijekom REM-a i NREM-a), bez obzira na skupinu apneje ( $p=0,226$ ,  $p=0,621$ ,  $p=0,365$ ,  $p=0,698$ ). Utvrđene promjene respiracijskih parametara statistički su se značajno razlikovale među skupinama apneje kao posljedica njihove razlike u početnim mjerenjima među skupinama ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,029$ ) te dostizanja platoa nakon prve primjene CPAP-a u svim skupinama.



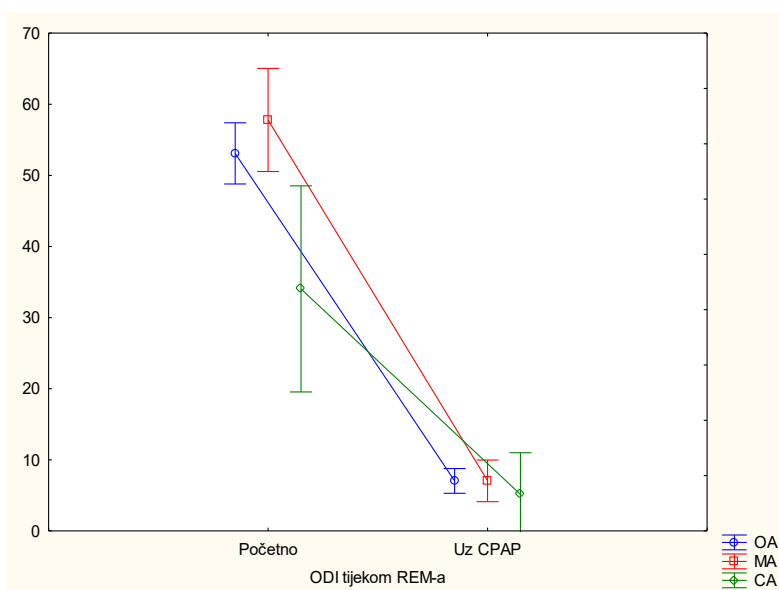
Grafikon 3. Apneja-hipopneja indeks (AHI) početno te uz primjenu CPAP-a prema skupinama apneje: opstruktivna apneja (OA), opstruktivna apneja s predominacijom mješovitih epizoda (MA) te centralna apneja (CA); ( $p < 0,001$ , ANOVA za ponovljena mjerenja)



Grafikon 4. Hipopneje početno te uz primjenu CPAP-a prema skupinama apneje: opstruktivna apneja (OA), opstruktivna apneja s predominacijom mješovitih epizoda (MA) te centralna apneja (CA); ( $p < 0,001$ , ANOVA za ponovljena mjerenja)



Grafikon 5. Indeks desaturacije oksihemoglobina (ODI) tijekom NREM spavanja početno te uz primjenu CPAP-a prema skupinama apneje: opstruktivna apneja (OA), opstruktivna apneja s predominacijom mješovitih epizoda (MA) te centralna apneja (CA); ( $p < 0,001$ , ANOVA za ponovljena mjerenja)



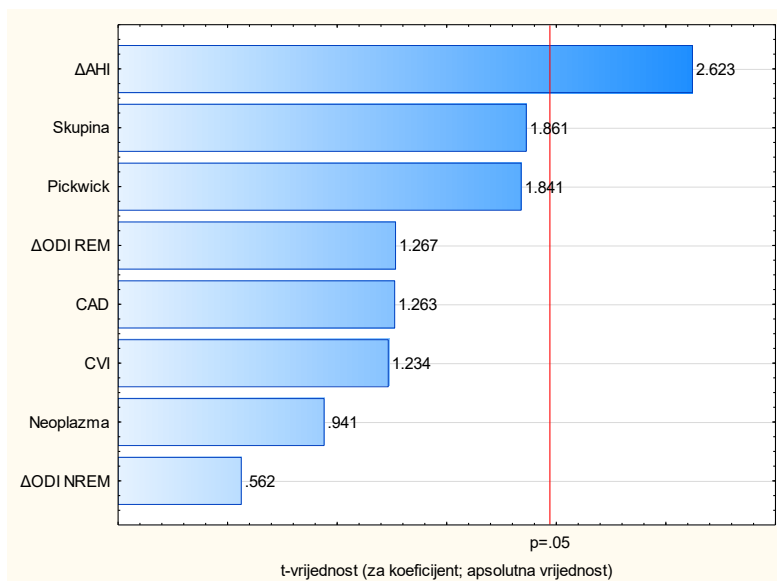
Grafikon 6. Indeks desaturacije oksihemoglobina (ODI) tijekom REM spavanja početno te uz primjenu CPAP-a prema skupinama apneje: opstruktivna apneja (OA), opstruktivna apneja s predominacijom mješovitih epizoda (MA) te centralna apneja (CA); ( $p = 0,029$ , ANOVA za ponovljena mjerenja)

U Tablici 5 prikazani su rezultati analize kovarijance za promjenu udjela REM-a nakon prve primjene CPAP-a iz koje je vidljivo da je povećanje udjela REM-a statistički značajno povezano samo s promjenom AHI-ja ( $F=6,880$ ,  $p=0,009$ ), ali ne i sa skupinom apneje, ostalim respiracijskim parametrima ili komorbiditetima ( $R=0,483$ ,  $p<0,001$  za model). Marginalna povezanost utvrđena je za skupinu apneje ( $p=0,064$ ) i za Pickwickov sindrom ( $p=0,067$ ) (Tablica 5 i Grafikon 7).

Tablica 5. Rezultati analize kovarijance (ANCOVA) za promjenu udjela REM-a nakon prve primjene CPAP-a

| Učinak            | SS       | df  | MS     | F     | p-vrijednost |
|-------------------|----------|-----|--------|-------|--------------|
| Odsječak          | 1.44     | 1   | 1.44   | 0.014 | 0.907        |
| $\Delta$ AHI      | 716.44   | 1   | 716.44 | 6.880 | 0.009        |
| $\Delta$ ODI NREM | 57.80    | 1   | 57.80  | 0.553 | 0.458        |
| $\Delta$ ODI REM  | 135.78   | 1   | 135.78 | 1.298 | 0.256        |
| Skupina           | 361.80   | 1   | 361.80 | 3.474 | 0.064        |
| CAD               | 210.84   | 1   | 210.84 | 2.016 | 0.157        |
| CVI               | 148.13   | 1   | 148.13 | 1.417 | 0.235        |
| Pretilost         | 84.52    | 1   | 84.52  | 0.808 | 0.370        |
| Pickwick          | 352.85   | 1   | 352.85 | 3.388 | 0.067        |
| Neoplazma         | 83.04    | 1   | 83.04  | 0.794 | 0.374        |
| Error             | 22796.95 | 218 | 104.57 |       |              |

Legenda: SS – suma kvadrata, df – stupnjeva slobode, MS – srednji kvadrat,  $\Delta$ AHI – promjena apneja-hipopneja indeksa,  $\Delta$ ODI REM – promjena indeksa desaturacije oksihemoglobina tijekom REM-a,  $\Delta$ ODI NREM – promjena indeksa desaturacije oksihemoglobina tijekom NREM-a, CAD – koronarna bolest, CVI – moždani udar



Grafikon 7. Pareto grafikon t-vrijednosti za koeficijente korelacije regresijske analize (analiza kovarijance) za povećanje udjela REM-a u ukupnom vremenu spavanja nakon prve primjene CPAP-a; okomita crvena crta prikazuje razinu statističke značajnosti na razini  $p=0,05$

Legenda:  $\Delta$ AHI – promjena apneja-hipopneja indeksa,  $\Delta$ ODI REM – promjena indeksa desaturacije oksihemoglobina tijekom REM-a,  $\Delta$ ODI NREM – promjena indeksa desaturacije oksihemoglobina tijekom NREM-a, CAD – koronarna bolest, CVI – moždani udar

Univarijatna povezanost pojedinih varijabli prikazana je u Tablici u Prilogu 1. Crveno su označene povezanosti uz vrijednost koeficijenta korelacije  $>0,20$  (blaga biološka povezanost,  $p<0,001$ ). Početni udio REM-a bio je statistički značajno povezan inverzno s AHI-jem ( $p<0,001$ ), brojem epizoda OA ( $p<0,001$ ), upravo proporcionalno s SpO2 tijekom REM-a ( $p<0,001$ ) te inverzno s ODI-jem tijekom NREM-a ( $p<0,001$ ). AHI je očekivano statistički značajno bio povezan s BMI-jem ( $p<0,001$ ), brojem epizoda OA ( $p<0,001$ ) i MA ( $p<0,001$ ), ali zanemarivo s CA ( $p=0,004$ ) te inverzno s dobi ( $p<0,001$ ), SpO2 tijekom REM-a i NREM-a ( $p<0,001$  za obje varijable), te upravo proporcionalno s ODI-jem tijekom REM-a i NREM-a ( $p<0,001$  za obje varijable) i rezultatom na Epworthovoj skali ( $p<0,001$ ). H (broj epizoda hipopneje) bio je statistički značajno povezan s BMI-jem ( $p<0,001$ ) te inverzno s brojem epizoda MA ( $p<0,001$ ). Promjena udjela REM-a uz prvu primjenu CPAP-a bila je statistički značajno inverzno povezana s početnim udjelom REM-a ( $p<0,001$ ), upravo proporcionalno s početnim AHI-jem ( $p<0,001$ ) i brojem epizoda OA ( $p<0,001$ ), inverzno s početnim SpO2 tijekom REM-a i NREM-a ( $p<0,001$  za obje varijable), upravo proporcionalno s početnim ODI-jem tijekom REM-a i NREM-a ( $p<0,001$  za obje varijable), s promjenom AHI-ja ( $p<0,001$ ), ODI-ja tijekom REM-a i NREM-a ( $p<0,001$  za obje varijable) te s BMI-jem ( $p<0,001$ ).

# Prilog 1

Tablica: Univarijatna povezanost varijabli u svih ispitanika (n=260)

|            | Dob               | TST               | REM (%)           | AHI               | OA (n)            | MA (n)            | CA (n)           | H (n)            | SpO2NREM          | SpO2 REM          |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| TST        | -.1584<br>p=.011  |                   |                   |                   |                   |                   |                  |                  |                   |                   |
| REM (%)    | .0392<br>p=.530   | -.1556<br>p=.012  |                   |                   |                   |                   |                  |                  |                   |                   |
| AHI        | -.2605<br>p<0.001 | .0268<br>p=.667   | -.2675<br>p<0.001 |                   |                   |                   |                  |                  |                   |                   |
| OA (n)     | -.1356<br>p=.029  | .2714<br>p<0.001  | -.2929<br>p<0.001 | .6419<br>p<0.001  |                   |                   |                  |                  |                   |                   |
| MA (n)     | -.1984<br>p=.001  | .1808<br>p=.003   | -.0683<br>p=.273  | .4490<br>p<0.001  | -.0476<br>p=.445  |                   |                  |                  |                   |                   |
| CA (n)     | -.0027<br>p=.965  | .1319<br>p=.034   | .0029<br>p=.963   | .1785<br>p=.004   | -.1934<br>p=.002  | .3127<br>p<0.001  |                  |                  |                   |                   |
| H (n)      | -.0913<br>p=.142  | .0344<br>p=.580   | .0112<br>p=.858   | .0410<br>p=.511   | -.2018<br>p=.001  | -.3944<br>p<0.001 | -.0732<br>p=.239 |                  |                   |                   |
| SpO2 NREM  | .1458<br>p=.019   | .0508<br>p=.415   | .1060<br>p=.088   | -.4718<br>p<0.001 | -.3104<br>p<0.001 | -.1191<br>p=.055  | .0566<br>p=.363  | -.1515<br>p=.014 |                   |                   |
| SpO2 REM   | .1432<br>p=.030   | .0137<br>p=.837   | .2521<br>p<0.001  | -.2667<br>p<0.001 | -.2695<br>p<0.001 | .0098<br>p=.883   | .1149<br>p=.082  | -.0794<br>p=.230 | .5108<br>p<0.001  |                   |
| ODI NREM   | -.3231<br>p<0.001 | .0382<br>p=.540   | -.2547<br>p<0.001 | .9134<br>p<0.001  | .5559<br>p<0.001  | .3575<br>p<0.001  | .1199<br>p=.053  | .1854<br>p=.003  | -.5383<br>p<0.001 | -.3675<br>p<0.001 |
| ODI REM    | -.1047<br>p=.114  | -.0363<br>p=.584  | -.1503<br>p=.023  | .5091<br>p<0.001  | .2117<br>p=.001   | .2362<br>p<0.001  | .0538<br>p=.418  | .1990<br>p=.002  | -.3316<br>p<0.001 | .0049<br>p=.942   |
| ΔTST       | .0432<br>p=.488   | -.6568<br>p<0.001 | .1407<br>p=.023   | .0268<br>p=.667   | -.1702<br>p=.006  | -.1007<br>p=.105  | -.0914<br>p=.141 | .0480<br>p=.441  | -.0978<br>p=.116  | -.0974<br>p=.141  |
| ΔREM (%)   | -.0268<br>p=.667  | .1461<br>p=.018   | -.3423<br>p<0.001 | .4077<br>p<0.001  | .3925<br>p<0.001  | .0806<br>p=.195   | -.0622<br>p=.318 | .1021<br>p=.100  | -.4079<br>p<0.001 | -.3283<br>p<0.001 |
| ΔAHI       | -.2800<br>p<0.001 | .0346<br>p=.579   | -.2780<br>p<0.001 | .9838<br>p<0.001  | .6581<br>p<0.001  | .4286<br>p<0.001  | .1404<br>p=.024  | .0341<br>p=.584  | -.4419<br>p<0.001 | -.2602<br>p<0.001 |
| ΔH         | -.1053<br>p=.090  | .0434<br>p=.486   | .0313<br>p=.615   | -.0258<br>p=.678  | -.2194<br>p<0.001 | -.4296<br>p<0.001 | -.0977<br>p=.116 | .9726<br>p<0.001 | -.0670<br>p=.281  | -.0440<br>p=.507  |
| ΔODI NREM  | -.3580<br>p<0.001 | .0529<br>p=.395   | -.2601<br>p<0.001 | .8949<br>p<0.001  | .5769<br>p<0.001  | .3463<br>p<0.001  | .0800<br>p=.198  | .1589<br>p=.010  | -.4646<br>p<0.001 | -.3365<br>p<0.001 |
| ΔODI REM   | -.0753<br>p=.256  | -.0075<br>p=.910  | -.1197<br>p=.071  | .4235<br>p<0.001  | .2023<br>p=.002   | .2148<br>p=.001   | .0428<br>p=.520  | .1199<br>p=.070  | -.1974<br>p=.003  | .0908<br>p=.171   |
| BMI        | -.2298<br>p<0.001 | -.0534<br>p=.391  | -.1755<br>p=.005  | .2583<br>p<0.001  | .1130<br>p=.069   | -.0642<br>p=.303  | -.0784<br>p=.207 | .3586<br>p<0.001 | -.3311<br>p<0.001 | -.3581<br>p<0.001 |
| Epworth    | -.2455<br>p<0.001 | .0499<br>p=.424   | -.1047<br>p=.093  | .2890<br>p<0.001  | .1536<br>p=.013   | .2528<br>p<0.001  | .0469<br>p=.453  | -.0348<br>p=.577 | -.1983<br>p=.001  | -.1495<br>p=.023  |
| Berlin I   | -.2424<br>p<0.001 | .0833<br>p=.181   | -.0151<br>p=.809  | .1734<br>p=.005   | .1018<br>p=.102   | .1601<br>p=.010   | .0740<br>p=.236  | -.0126<br>p=.840 | -.0651<br>p=.297  | -.0342<br>p=.606  |
| Berlin II  | -.2427<br>p<0.001 | .1592<br>p=.010   | -.0720<br>p=.249  | .1494<br>p=.016   | .0977<br>p=.117   | .1651<br>p=.008   | .0084<br>p=.894  | .0211<br>p=.735  | -.1457<br>p=.019  | -.0925<br>p=.162  |
| Berlin III | .0042<br>p=.947   | -.1526<br>p=.014  | .0398<br>p=.524   | .0833<br>p=.182   | -.0440<br>p=.481  | .0580<br>p=.353   | -.0482<br>p=.440 | .0616<br>p=.323  | -.1467<br>p=.018  | -.0997<br>p=.132  |



Tablica (nastavak). Univarijatna povezanost varijabli u svih ispitanika (n=260)

| ODI NREM         | ODI REM          | ΔTST             | ΔREM (%)         | ΔAHI             | ΔH               | ΔODI NREM        | ΔODI REM        | BMI              | Epworth          | Berlin I         | Berlin II        |            |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------|
| .5212<br>p<0.001 |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                 |                  |                  |                  |                  | ODI REM    |
| .0510<br>p=.413  | .0532<br>p=.423  |                  |                  |                  |                  |                  |                 |                  |                  |                  |                  | ΔTST       |
| .3861<br>p<0.001 | .2783<br>p<0.001 | -.0532<br>p=.393 |                  |                  |                  |                  |                 |                  |                  |                  |                  | ΔREM (%)   |
| .8907<br>p<0.001 | .4852<br>p<0.001 | .0450<br>p=.470  | .4077<br>p<0.001 |                  |                  |                  |                 |                  |                  |                  |                  | ΔAHI       |
| .1077<br>p=.083  | .1287<br>p=.052  | .0455<br>p=.465  | .0777<br>p=.212  | .0010<br>p=.987  |                  |                  |                 |                  |                  |                  |                  | ΔH         |
| .9627<br>p<0.001 | .4876<br>p<0.001 | .0656<br>p=.292  | .3729<br>p<0.001 | .9119<br>p<0.001 | .1277<br>p=.040  |                  |                 |                  |                  |                  |                  | ΔODI NREM  |
| .4011<br>p<0.001 | .9203<br>p<0.001 | .0291<br>p=.661  | .2661<br>p<0.001 | .4332<br>p<0.001 | .0984<br>p=.137  | .4238<br>p<0.001 |                 |                  |                  |                  |                  | ΔODI REM   |
| .3662<br>p<0.001 | .2465<br>p<0.001 | .0673<br>p=.280  | .1586<br>p=.010  | .2345<br>p<0.001 | .2974<br>p<0.001 | .3271<br>p<0.001 | .1091<br>p=.100 |                  |                  |                  |                  | BMI        |
| .2498<br>p<0.001 | .1856<br>p=.005  | .0218<br>p=.727  | .2396<br>p<0.001 | .2705<br>p<0.001 | -.0585<br>p=.348 | .2289<br>p<0.001 | .1225<br>p=.064 | .0491<br>p=.431  |                  |                  |                  | Epworth    |
| .1417<br>p=.023  | .0158<br>p=.812  | .0487<br>p=.435  | .0947<br>p=.128  | .1915<br>p=.002  | .0149<br>p=.812  | .1639<br>p=.008  | .0412<br>p=.535 | .0272<br>p=.663  | .3810<br>p<0.001 |                  |                  | Berlin I   |
| .1306<br>p=.036  | .1272<br>p=.055  | -.0108<br>p=.863 | .1470<br>p=.018  | .1535<br>p=.013  | .0222<br>p=.722  | .1253<br>p=.044  | .1179<br>p=.075 | .0931<br>p=.135  | .5618<br>p<0.001 | .3453<br>p<0.001 |                  | Berlin II  |
| .1200<br>p=.054  | .0559<br>p=.400  | .1844<br>p=.003  | .0619<br>p=.321  | .0818<br>p=.190  | .0450<br>p=.471  | .1122<br>p=.072  | .0186<br>p=.780 | .2434<br>p<0.001 | -.0068<br>p=.914 | -.1069<br>p=.086 | -.0087<br>p=.889 | Berlin III |

Crveno su označene vrijednosti koeficijenta korelacije >0,200 uz koji je p<0,001.

Legenda: TST – ukupno vrijeme spavanja, AHI – apneja-hipopneja indeks, OA – opstruktivna apneja, MA – mješovita apneja, CA – centralna apneja, H – hipopneja, n – broj epizoda, SpO<sub>2</sub> – periferna saturacija oksihemoglobina, REM – udio REM spavanja u TST-u, NREM – udio NREM spavanja u TST-u, ODI – indeks desaturacije oksihemoglobina, Δ – promjena nakon prve primjene CPAP-a, BMI – indeks tjelesne mase, Epworth – skor na Epworthovom upitniku probira za apneju, Berlin I – skor na prvom dijelu Berlinskoga upitnika probira za apneju, Berlin II – skor na drugom dijelu Berlinskoga upitnika probira za apneju, Berlin III – skor na trećem dijelu Berlinskoga upitnika probira za apneju

## 6. RASPRAVA

### 6.1. Učinak CPAP-a na somnološke i respiracijske parametre svih ispitanika

Rezultati istraživanja potvrdili su hipotezu da je kod svih ispitanika s apnejom u spavanju, nakon prve primjene CPAP-a, došlo do značajnoga povećanja udjela REM-a u ukupnom vremenu spavanja (u literaturi: REM rebound) iako im se trajanje spavanja nije produljilo. Dakle, ispitanicima s umjerenom i teškom apnejom u spavanju poboljšala se kvaliteta, iako ne i kvantiteta, spavanja nakon prve primjene CPAP-a.

Potvrdili smo u svih ispitanika i značajno poboljšanje svih respiracijskih parametara koje smo istraživali (AHI, epizode hipopneje, indeks desaturacije oksihemoglobina tijekom REM-a i NREM-a) nakon prve primjene CPAP-a, što smo i očekivali s obzirom na dobro poznatu učinkovitost CPAP-a u korekciji respiracijskih parametara, i u OSA-e (106, 114, 117) i u CSA-e (171, 174, 175).

#### 6.1.1. Somnološki i respiracijski parametri ispitanika po skupinama prije CPAP-a

Analizirajući ispitanike s apnejom u spavanju po skupinama (OA, MA, CA) tijekom prve (PSG) noći, primjetno je da im se kvantiteta i kvaliteta spavanja nisu međusobno značajno razlikovale. Spavanje je bilo podjednakoga trajanja među skupinama, uz podjednako manjkavo REM spavanje: udjeli REM-a u strukturi spavanja iznosili su 7 do 8 % među skupinama (spram uobičajenih 20 do 25 % kod zdrave populacije (19)). Možemo konstatirati da smanjen udio REM-a u strukturi spavanja ispitanika tijekom dijagnostičke noći nije ovisio o tipu apneje u spavanju (opstruktivni, mješoviti, centralni).

Manjkav REM u bolesnika s apnejom u spavanju posljedica je poremećenoga spavanja zbog učestalih buđenja (arousals) povezanih s epizodama apneje i hipopneje (185, 186), kako u bolesnika sa sindromom OSA (187, 188) tako i u bolesnika sa sindromima CSA-e (33, 34).

S obzirom da je ustanovljeni manjak REM-a tijekom dijagnostičke noći bio univerzalan u ispitanika, neovisno o tipu apneje odnosno sindromu, taj se manjak ne može olako pripisati „utjecaju prve noći“ (niže opisan), nego nekvalitetnom spavanju u bolesnika s umjerenom i teškom apnejom u spavanju.

Iako je prosječan AHI tijekom dijagnostičke noći bio teškoga stupnja u sve tri skupine apneje (OA, MA, CA), one su se međusobno značajno razlikovale po svojoj težini: najviši AHI ustanovljen je u skupini s predominacijom mješovitih epizoda (MA), nešto niži u skupini s opstruktivnima (OA), dok najmanje visok u skupini s centralnim epizodama apneje (CA). S obzirom da se skupine prema demografskim i komorbiditetnim karakteristikama nisu međusobno značajno razlikovale, mogli bismo pretpostaviti, na temelju našega uzorka ispitanika, da bolesnici sa sindromom OSA (OA i MA skupine) načelno imaju težu apneju u spavanju, uzimajući u obzir AHI, nego bolesnici sa sindromima CSA (CA skupina). Također primjećujemo da podjednako manjkav REM među skupinama nije proporcionalan težini apneje u spavanju (AHI), koja se razlikovala među skupinama. Dakle, manjkav REM u bolesnika s apnejom u spavanju ne ovisi ni o stupnju težine apneje ni o tipu apneje.

Ako među skupinama analiziramo odnos broja apneja prema hipopnejama u temeljnome AHI skoru prve noći, uočavamo da je najveći broj hipopnoičnih epizoda ustanovljen u skupini s centralnom apnejom (koja ima najniži AHI), dok najmanji u skupini s predominacijom mješovitih epizoda apneje (koja ima najviši AHI).

Možemo konstatirati da CA skupina, u odnosu na MA skupinu, načelno tendira manje teškom stupnju težine i predominaciji hipopneja nad apnejama u AHI skoru – što može imati praktične posljedice npr. za titraciju tlaka CPAP-om u bolesnika s centralnom apnejom (potreban niži tlak) u odnosu na one s opstruktivnom s predominacijom mješovitih epizoda. Da su pri titraciji dovoljne općenito niže vrijednosti tlaka za rješavanje centralne apneje, potvrdile su i velike studije s CSA bolesnicima liječenima CPAP-om (173, 189).

Saturacija oksihemoglobina tijekom REM-a dijagnostičke noći bila je po skupinama prosječno niža od saturacije tijekom NREM spavanja, sa značajno najnižom vrijednošću u skupini opstruktivne apneje, nešto manje dubokom u skupini s predominacijom mješovitih epizoda, dok najmanje dubokom u skupini s centralnom apnejom.

Logično objašnjenje toga može biti u samoj razlici težine apneje između OA i MA skupine s jedne strane (viši AHI) i CA skupine s druge strane (niži AHI), odnosno da dubina desaturacije ovisi o težini apneje u spavanju. No da to nije tako jednoznačno povezano, vidimo pri usporedbi OA i MA skupine gdje skupina s opstruktivnom apnejom i manje teškim AHI-jem ima nižu vrijednost saturacije tijekom REM-a nego skupina s predominacijom mješovitih epizoda i težim AHI-jem.

Objašnjenje nalaza, da je desaturacija oksihemoglobina općenito izraženija tijekom REM nego NREM spavanja, može se pronaći u već dobro poznatome utjecaju REM-a na suženje gornjih dišnih puteva u zdravih spavača (190). No, REM utječe na desaturaciju ovisno o tipu apneje u spavanju: poznat je negativan utjecaj REM-a u OSA-i, dok REM pak pridonosi stabilnosti ventilacijske kontrole u CSA-i (34, 44, 51).

Za razliku od saturacije oksihemoglobina, uočili smo da je indeks desaturacije oksihemoglobina (ODI) značajno različit među skupinama, i tijekom REM spavanja i tijekom NREM spavanja, te podudaran s AHI-jem među tipovima apneje. To je i bio razlog zašto smo se u statističkoj analizi oksigenacije bolesnika, prije primjene CPAP-a i nakon nje, odlučili za ODI-ja, a ne za manje pouzdanu saturaciju oksihemoglobina.

#### 6.1.2. Učinak CPAP-a na somnološke i respiracijske parametre ispitanika po skupinama

Kako kod svih ispitanika, tako smo i po skupinama apneje u spavanju potvrdili povećanje udjela REM-a u ukupnome vremenu spavanja nakon prve primjene CPAP-a. S time da je u skupini s opstruktivnom apnejom i skupini s predominacijom mješovitih epizoda apneje došlo do značajnoga poboljšanja REM-a, za razliku od primjetnoga, no statistički nedovoljno značajnoga, poboljšanja u skupini s centralnom apnejom. Tako smo potvrdili dio hipoteze da razlika u poboljšanju REM-a nakon prve primjene CPAP-a ovisi o tipovima apneje u spavanju.

Nakon prve primjene CPAP-a, ustanovili smo i značajno poboljšanje svih respiracijskih parametara (AHI, HI, ODI tijekom REM-a i NREM-a) u sve tri skupine apneje, s razlikama u stupnju poboljšanja proporcionalnima njihovim početnim međusobnim razlikama.

Još 1986. godine Issa i sur. ustanovili su kompletnu regresiju opstruktivnih epizoda apneje, i povećanje REM-a i dubokog stadija spavanja (tada N3 i N4), u 12 bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om nakon prve primjene CPAP-a, u odnosu na dijagnostičku noć, te se isti učinak zadržao i tijekom sljedeće dvije noći (118). Brillante i sur. na značajno su većem uzorku australskih bolesnika (n 335) s klinički značajnom OSA-om (AHI  $40,7 \pm 26,1$ ) također ustanovili da i kratkotrajna (titracijska) primjena CPAP-a poboljšava strukturu spavanja s porastom REM-a, odredili da je kompenzacijsko povećanje REM-a (REM rebound) od 20 % značajno, te naveli AHI i početan udio (%) REM-a za pretkazatelje toga povećanja (191).

Za primijetiti je da su naši ispitanici, u odnosu na australske, bili nešto stariji, deblji, težega AHI stupnja, manjega početnog udjela REM-a i kraćega TST-a.

Rezultati australske studije podudarni su s podacima drugih, uglavnom izvaneuropskih, istraživanja: REM nakon prve primjene CPAP-a ovisi o AHI-ju, početnome manjkavom udjelu REM-a i BMI-ju (192); REM rebound (za 69 %) povezan je s početnom desaturacijom oksihemoglobina i učinkovitošću korekcije RDI-ja (AHI-ja) (193); za manjkav REM, ustanovljen tijekom dijagnostičke noći, odgovorna su respiracijska buđenja, s poboljšanjem nakon prve primjene CPAP-a (194); porast udjela dubokoga spavanja i REM-a u strukturi spavanja bolesnika s OSA-om, nakon prve primjene CPAP-a, praćen je i subjektivnim poboljšanjem spavanja u odnosu na nereaktivne bolesnike (195). Neke su pak studije pokazale da jednonoćni CPAP popravlja respiracijske parametre, no ne poboljšava strukturu spavanja u OSA-e (196).

Našim smo istraživanjem ustanovili da povećanje udjela REM-a u strukturi spavanja bolesnika s apnejom u spavanju, uz prvu primjenu CPAP-a, značajno ovisi o poboljšanju respiracijskih parametara (AHI i ODI) – što je podudarno s ranije navedenim studijama, no u suprotnosti s pretpostavkom u našoj hipotezi.

U hipotezi rada nadalje smo pretpostavili, na temelju vlastite pilot studije i podataka iz literature, veće povećanje REM-a uz CPAP u skupini opstruktivne apneje s predominacijom mješovitih epizoda (MA), u odnosu na skupinu opstruktivne s predominacijom opstruktivnih epizoda (OA), no to, prema rezultatima našega istraživanja, nismo potvrdili: CPAP je u objema skupinama bio podjednako učinkovit u poboljšanju REM-a. Koji je razlog izostale pretpostavljene razlike (dihotomije) između OA i MA skupine? Možda u činjenici da se naše OA i MA skupine nisu međusobno znatno razlikovale, ni po demografskim i komorbiditetnim obilježjima (osim neznajno učestalijega Pickwickova sindroma i značajno učestalije hipertenzije u OA skupini) ni po somnološkom i respiracijskom odgovoru na prvu primjenu CPAP-a (premda je MA skupina odgovorila nešto većim poboljšanjem REM-a i respiracijskih parametara od OA skupine).

Studije s idejom razlikovanja i međusobne usporedbe „OA i MA tipova“ opstruktivne apneje u spavanju (bez obzira na to što oba „tipa“ pripadaju istome sindromu OSA) nisu brojne, uglavnom su uključivale manji broj ispitanika, poglavito iz azijske populacije. Podudarale su se s našim istraživanjem jedino u tome da je MA skupina imala prosječno viši AHI od OA skupine. No, MA skupine iz drugih studija imale su teže kliničke karakteristike u odnosu na

OA skupine, za razliku od našega istraživanja. U studiji južnokorejskih istraživača, jednoj od rijetkih s većim brojem ispitanika (n 195: OA 126, MA 69), ispitanici MA skupine bili su starije dobi, pretežno muškarci, pretili i pospani, s višim AHI-jem, i potrebom za zahtjevnijom titracijom CPAP-a (197). Slično je ustanovljeno i u nedavnoj kineskoj studiji (više muških, pretilih i pospanih, s višim AHI-jem u MA skupini nego u OA skupini), te je iznesena teorija da su mješovite epizode apneje povezane s (ne)stabilnošću ventilacijske kontrole u OSA bolesnika (198). Patofiziološko objašnjenje nastanka mješovitih epizoda apneje u OSA-e ponudili su još 1986. godine Iber i sur. na temelju studije s traheotomiranim OSA bolesnicima: hiperventilacija s hipokapnijom, po završetku opstruktivne apneje, mogla bi biti odgovorna za oslabljen dišni rad (respiratory effort), kojim onda započinje sljedeći ciklus opstrukcije (199).

Nadalje smo u hipotezi rada pretpostavili da će utjecaj CPAP-a na REM biti manje izražen u skupini bolesnika s centralnom apnejom (CA), nego u OA i MA skupini, no porast REM-a u naše CA-e nije dosegao statističku značajnost. Zašto kod centralne apneje u spavanju nije došlo do značajnijeg povećanja REM-a, odnosno poboljšanja kvalitete spavanja, unatoč značajnoj korekciji svih respiracijskih parametara nakon prve primjene CPAP-a?

Analizirajući demografske i komorbiditetne karakteristike naših ispitanika, nismo našli značajne razlike između OA i CA skupine iako su neke karakteristike bile učestalije u određenoj skupini (Pickwickov sindrom u OA skupini, zatajenje srca u CA skupini), a neke podjednako učestale (dob, spol – muškarci, koronarna bolest, arterijska hipertenzija).

Donovan i sur. istraživali su prevalenciju CSA-e i uspoređivali karakteristike CSA-e i OSA-e u kohorti od 5804 sudionika Sleep Heart Health studije: CSA-u i Cheyne-Stokesovo disanje ustanovili su u 1,3 % ispitanika, koji su bili stariji, pretežno muškarci, nižega BMI-ja i manje pospani (niži ESS skor) od OSA ispitanika; među bolesnicima s dijagnozom srčanoga zatajenja OSA je bila neočekivano češća nego CSA (55,1 % vs. 4,1 %) (155). Skupina japanskih istraživača, koja je proučavala prevalenciju i kliničke karakteristike 197 starijih nepretilih bolesnika (dob  $60 \pm 9$ , BMI  $25,0 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$ ) s fibrilacijom atrijske, poligrafski je ustanovila  $\text{AHI} \geq 10$  u njih 68,5 %, a ti su bolesnici imali veći BMI, učestaliju hipertenziju, više vrijednosti markera zatajenja srca (proBNP) i veći lijevi atrij od ostalih; opstruktivnu apneju imalo je 60,9 %, dok centralnu 7,6 % bolesnika, a u OA skupini bilo je značajno više hipertenzije nego u CA skupini (48,3 % vs. 20,0 %) (200).

Kako smo do sada utvrdili da se naše OA i CA skupine nisu međusobno značajno razlikovale prema demografsko/komorbiditynim karakteristikama, te karakteristike zasigurno nisu mogle biti razlog premaloga porasta REM-a u sindromu CSA, u odnosu na sindrom OSA, nakon prve primjene CPAP-a.

Osim drugih potencijalnih objašnjenja za statistički nedovoljan oporavak REM-a u CSA-e nakon prve primjene CPAP-a, možda se jednostavno radilo o premalome uzorku naših CA ispitanika za postizanje statističke značajnosti ili prekratkoj izloženosti CPAP-u.

Hetzenecker i sur. ustanovili su kod 82 CSA bolesnika starije dobi, sa srčanim zatajenjem i sniženim EF-om, pozitivan odgovor na CPAP u značajnome broju bolesnika (n 48). Kad su usporedili PSG nalaze CPAP pozitivne skupine sa CPAP negativnom, koja je naknadno stavljena na ASV, ustanovili su značajnije poboljšanje i respiracijskih (AHI, buđenja) i somnoloških (REM) parametara u ASV skupini u odnosu na CPAP pozitivnu skupinu (201). S obzirom da je naša CA skupina odgovorila značajnim poboljšanjem respiracijskih parametara na prvu primjenu CPAP-a, ali ne i očekivanim povećanjem REM-a, malo je vjerojatno da bi ASV u toj namjeni bio superiorniji od CPAP-a.

S druge pak strane, studija Ruttanaumpawana i sur. (189), s ispitanicima regrutiranim iz velike kanadske studije o utjecaju CPAP-a na kardiovaskularni ishod u bolesnika sa srčanim popuštanjem i CSA-om (173), pokazala je rezultate podudarne našima. 205 CSA bolesnika ( $AHI \geq 15$ ) sa srčanim popuštanjem randomizirano je na CPAP ili na ostalo liječenje; uspoređujući inicijalni PSG s PSG-om nakon 3 mjeseca, značajno je manji AHI nađen u CPAP skupini spram kontrolne, no ne i manja učestalost buđenja (arousals) i poboljšana struktura spavanja (REM). Autori su pokušali objasniti da se učestala buđenja, uzroci nekvalitetnoga spavanja/manjkavoga REM-a karakteristični i za OSA-u i za CSA-u (185, 186), međusobno ipak razlikuju po funkciji: dok su buđenja u OSA-e zaštitni mehanizam okončanja epizoda apneje (buđenje uspostavlja disanje) i CPAP uspješno smanjuje njihovu učestalost, u CSA-e buđenja nastaju pri već uspostavljenome disanju, a ne kao zaštitni mehanizam protiv gušenja (202), i CPAP ovdje nije učinkovit u smanjenju njihove učestalosti i poboljšanju spavanja (povećanju REM-a).

Pri našem se istraživanju nismo odlučili za analiziranje buđenja (arousals) iz PSG izvještaja ispitanika s obzirom na poznatu nepouzdanost tehnologa u njihovu skoriranje (individualna varijabilnost) (203, 204). Tako nismo mogli ni potvrditi ni opovrgnuti objašnjenje kanadske studije.

Manje poznato i kompliciranije objašnjenje nedostatnoga oporavka REM-a u CSA-e nakon jednonoćne primjene CPAP-a moglo bi biti „somnološka“ plastičnost mozga, kao što je to poznato za respiracijsku plastičnost (205). Respiracijska plastičnost mozga znači promjene izazvane u respiracijskoj mreži moždanoga debla koje traju dulje od čimbenika koji ih je izazvao (npr. intermitentna hipoksija u apneji u spavanju). Sukladno takvome respiracijskom pamćenju dolazi do trajnih promjena (nepravilnosti) u obrascu disanja (206, 207).

Na temelju te spoznaje možemo pretpostaviti sljedeće: kako je u CSA-e potrebna dugotrajnija primjena CPAP-a za „resetiranje“ zapamćenih nepravilnih obrazaca disanja, tako vjerojatno i za „resetiranje“ somnoloških (povećanje REM-a u strukturi spavanja).

Na kraju ovoga dijela možemo utvrditi da je, prema rezultatima našega istraživanja i podacima iz literature, povećanje REM-a nakon prve primjene CPAP-a značajno povezano s respiracijskom korekcijom apneje u spavanju (smanjenje AHI-ja), te granično povezano s tipom apneje u spavanju - iako to može biti klinički signifikantno. Značajan oporavak REM-a uz jednonoćni CPAP ustanovili smo u sindromu opstruktivne apneje u spavanju (193), dok nedovoljno značajan u sindromu centralne apneje u spavanju, unatoč značajnoj respiracijskoj korekciji obaju (predmnijevani višestruki, poznati i manje poznati, utjecaji na REM u CSA-e). Time je naša hipoteza u svezi s tipovima apneje u spavanju i REM-om nakon CPAP-a djelomice potvrđena.

## 6.2. Demografski podatci i komorbiditet

Iako su ispitanici po skupinama bili širokoga dobnog raspona (OA skupina od 30 do 84 godine, MA skupina od 32 do 78 godina, CA skupina od 35 do 73 godine), najviša je prosječna dob ustanovljena u CA skupini. Naši podatci o dobnj prevalenciji OSA-e (porast od mlade dobi prema šestoj i sedmoj dekadi, kad se postiže plato) podudarni su s podacima iz velikih američkih i europskih epidemioloških studija (37, 38), također i o dobnj prevalenciji CSA-e (češća u starijih od 65 godina zbog češće povezanosti s komorbiditetima: srčanim zatajenjem, cerebrovaskularnim bolestima, procesom starenja ili spavanja) (151).

Od naših ispitanika u CA skupini prema dobi se jedino nije uklapao bolesnik star 35 godina, kod kojega je revizijom PSG nalaza u računalu potvrđena predominacija centralnih epizoda apneje nad opstruktivnima i mješovitima, a od komorbiditeta ustanovljena samo pretilost i



hipertenzija - moguće se radilo o primarnoj CSA-i s naknadno „stečenom“ hipertenzijom i pretilošću.

Učestalost je OSA-e u Americi u porastu (iznosi preko 25 %) (38, 75), no i u Europi (do 20 %) (37), premda ti podatci ovise o kriterijima definicije među studijama:  $AHI \geq 5$ , ili pravi kriteriji prema AASM-u:  $AHI \geq 5$  uz simptome/znakove odnosno  $AHI \geq 15$  neovisno o simptomima/znakovima (30).

Što se tiče spolne zastupljenosti, u našoj istraživanoj srednjoeuropskoj populaciji ispitanika s OSA-om (OA i MA skupine) ustanovili smo, na temelju kriterija  $AHI \geq 15$ , značajno veću učestalost muškaraca u odnosu na žene 3-5 prema 1, dok taj odnos prema velikim američkim studijama, na temelju istoga AHI kriterija, iznosi oko 2-3 prema 1 (39). Razlog tolike predominacije muškaraca u našem istraživanju najvjerojatnije je ipak kulturološke prirode: u Hrvatskoj se muškarce češće upućuje na PSG obradu, s obzirom na hrkanje (predominatno u muškoga spola) i javno mnijenje o učestalijem kardiovaskularnome riziku u odnosu na žene.

Epidemija pretilosti kao razlog porasta prevalencije OSA-e, kako u američkoj (35, 40) tako i europskoj populaciji (37), ustanovljena je i kod 82 % naših ispitanika, najviše u OA skupini iako bez značajne razlike u odnosu na ostale skupine. Podatci drugih studija o povezanosti OSA-e sa spolom i pretilošću (OSA prisutna u preko 60 % pretilih muškaraca i u preko 20 % pretilih žena) (40, 208) podudarni su s podacima našega istraživanja (većina ispitanika su muškarci i većina pretila).

Slično vrijedi i za Pickwickov sindrom (OHS) koji je ustanovljen u 14 % naših ispitanika, s predominacijom u OA skupini iako ne značajno u odnosu na MA i CA skupinu. Podatci na svjetskoj razini o zastupljenosti OHS-a u općoj populaciji, a osobito među OSA bolesnicima, variraju (oko 20-30 %) jer ovise o općoj pretilosti određene populacije i činjenici da svaka pretila osoba, čak i ekstremno pretila ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ), nema razvijenu trajnu dnevnu hiperkapniju, odnosno OHS (60, 209).

Hipertenzija je bila najčešći komorbiditet među našim ispitanicima (87 %), s najvišom učestalošću u OA skupini - što je podudarno i sa svjetskim studijama (55, 210). No, začuđuje visoka učestalost hipertenzije u skupini naših ispitanika s centralnom apnejom jer, prema literaturi, hipertenzija nije uobičajen kardijalni komorbiditet u CSA bolesnika (za razliku od srčanoga zatajenja ili aritmije).

Povezanost OSA-e i koronarne bolesti (CAD) dobro je poznata iz svjetskih studija (85, 86), a također i CSA-e (povezanost sa srčanim zatajenjem kao čestom posljedicom koronarne bolesti) (155), što smo i mi potvrdili nalazom CAD-a u gotovo petine naših ispitanika: s najvišom učestalošću u OA i CA skupini, za razliku od iznenađujuće niske u MA skupini, iako bez statistički značajne međusobne razlike.

Teška neliječena OSA utječe na zatajenje srca, no i zatajenje srca može pogoršati otprije prisutnu OSA-u (87, 124). CSA je, pak, češće posljedica nego uzrok srčanoga popuštanja (153, 154). Dijagnoza srčanoga zatajenja ustanovljena je u oko petine naših ispitanika, očekivano učestalije u CA skupini nego u OA i MA skupini, iako bez značajne međusobne razlike.

Dijagnoza preboljene cerebrovaskularne bolesti (pretežno moždani udar, ali i subarahnoidalno krvarenje) nije bila česta u naših ispitanika (u oko 8 %), no učestalija u CA skupini (sindrom CSA) nego u OA i MA skupini (sindrom OSA), bez značajne međusobne razlike.

Apneja u spavanju vrlo je česta u bolesnika s preboljenim moždanim udarom (osobito u muškaraca i osoba s recidivirajućim moždanim udarom), neovisno o vrsti incidenta (ishemijski/hemoragijski/TIA) i vremenu nastanka. Tipično se radi o OSA-i, rijetko CSA-i (94, 157). Velika američka longitudinalna studija kohorte (Sleep Heart Health Study), koja je godinama nakon inicijalne polisomnografije pratila svoje sudionike s OSA-om, ustanovila je snažnu povezanost inicijalnoga AHI-ja s budućim novonastalim ishemijskim moždanim udarom u muškaraca s blagom do umjerenom OSA-om (93).

S druge strane, prevalencija OSA-e u akutnoj cerebrovaskularnoj bolesti je visoka: oko 65 % u TIA-i i moždanome udaru u odnosu na 12 % u zdravih (91). Za razliku od OSA-e, koja prema studijama češće prethodi akutnome neurološkom zbivanju (93, 136), CSA (uključujući Cheyne-Stokesovo disanje) najčešće je posljedica toga zbivanja i samoograničavajuća: u prvih 48-72 sata po inzultu, ili TIA-i, gotovo trećina bolesnika imala je AHI teškoga stupnja, s time da je Cheyne-Stokesovo disanje nađeno u 26 % bolesnika; poslije 3 mjeseca učestalost se nalaza opstruktivne apneje nije smanjila, dok centralne jest (sa 26 % na 7 %) (136, 211).

Kako se dijabetes melitus (DM) tip II (vrlo učestali komorbiditet u naših ispitanika) povezuje s debljinom u OSA bolesnika – osobito muških (212), začuđuje niža učestalost u MA skupini spram OA i CA skupine, s obzirom da su sve tri skupine podjednako pretile i dominantno muške. Podatci našega istraživanja o učestalosti DM-a u bolesnika s OSA-om

podudarni su s drugim europskim (incidencija novonastaloga DM-a u OSA-e teškoga stupnja procjenjuje se na 30 %) (96) i američkim studijama (95).

Za CSA-u nema relevantnih literaturnih podataka o povezanosti s DM-om iako se slično očekuje, s obzirom na načelno stariju populaciju opterećenu raznim komorbiditetom (osobito debljinom).

Hipotireoza može prouzročiti OSA-u ili pridonijeti težini apneje (u sklopu metaboličkoga sindroma). No, s obzirom na relativno nisku učestalost hipotireoze u OSA-e (oko 16 %, a u naših ispitanika do 7 %) i bolju povezanost s pretilošću nego težinom OSA-e (213), mnogi stručnjaci smatraju da hormone štitnjače u OSA-e ne treba rutinski određivati. Osobito zato što nadoknada hormona ionako ne bi značajno utjecala na liječenje teške OSA-e. Hipotireoza utječe na CSA-u multifunkcionalno, osobito prigušenjem ventilacijskoga odgovora na hipoksiju i hiperkapniju (214), pa ovdje možemo očekivati poboljšanje apneje uz nadoknadu tiroksina.

Hipertireoza nije značajna u etiopatogenezi OSA-e i CSA-e, a i rijetke je pojavnosti (u 2 % naših ispitanika), pa je ne treba posebno raspraviti.

Bubrežna insuficijencija ustanovljena je u manjeg broja naših ispitanika (10 %), učestalije u CA skupini nego u ostalima, iako bez značajne međusobne razlike (u istraživanje nismo uključili bolesnike s teškom insuficijencijom i bolesnike na dijalizi zbog nepredvidljivoga utjecaja njihova stanja na rezultate istraživanja).

Prema podacima iz literature, učestalost CSA-e u kroničnoj bubrežnoj insuficijenciji iznosi do 10 % (158) i ovdje je CSA više posljedica nego uzrok bubrežnoga zatajenja, za razliku od OSA-e (noćna hipoksija je neovisan čimbenik progresivnoga bubrežnog zatajenja (89)). Iako je kronična i terminalna bubrežna insuficijencija u azijskih OSA bolesnika dva puta češća u odnosu na kontrolu (88), učestalost umjerene do teške kronične bubrežne insuficijencije u europskih OSA bolesnika je niska (kao i u naših ispitanika) i više ovisi o ostalome komorbiditetu nego samoj OSA-i (215).

Začuđuje podatak da je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) (rijetka u naših ispitanika: 8 %) najučestalija u CA skupini s obzirom da se KOPB ne povezuje s CSA-om (osim u slučaju hipoventilacije, koja je dominantniji poremećaj od same centralne apneje). Za razliku od OSA-e i relativno čestoga sindroma preklapanja OSA-KOPB (216, 217).

Podaci velike europske kohorte sa suspektnom OSA-om (European Sleep Apnea Database, ESADA) pokazali su da učestalost astme u OSA-i prije svega ovisi o pretilosti, a ne težini OSA-e (218).

Kako je astma u naših OSA ispitanika (OA i MA skupine) bila češća nego u spomenutoj populaciji (8-12 % vs. 5 %), vjerojatno je naša skupina bila deblja od ESADA-ine, što se i potvrdilo usporedbom naše skupine s ESADA-inom iz studije Escourroua i sur. (219).

Povezanost astme i OSA-e preko debljine pokazala je i metaanaliza kineskih autora (220).

Gastroezofagijska refluksna bolest (GERB)/ulkusna bolest jedan je od učestalih komorbiditeta među našim ispitanicima (u preko trećine), neovisno o tipu apneje.

Dok se o povezanosti GERB-a i CSA-e malo zna, GERB i OSA povezani su uzročno (refluks upalom ždrijela pogoršava OSA-u) i posljedično (OSA napadima gušenja pogoršava refluks) (221). Iako neke studije niječu tu povezanost, pretpostavljajući da se radi o koegzistiranju dvaju zbivanja koja samo dijele zajedničke čimbenike rizika (222), druge su potvrdile regresiju refluksa u OSA bolesnika koji se adekvatno i redovito liječe CPAP-om (223, 224).

Bolest gornjih dišnih puteva u vidu rinitisa/sinuitisa, devijacije nosnoga septuma i tonzilofaringitisa ustanovljena je u oko 2/3 naših ispitanika, češće u sindromu OSA nego CSA iako bez značajne međusobne razlike. Problemi s nosnom prohodnošću mogu posredno znatno utjecati na OSA-u i njezinu težinu, dok su patološke strukture u području farinksa neposredno povezane s OSA-om (225, 226), te su i jedno i drugo razlog za kiruršku terapijsku intervenciju u odabranih bolesnika. Pojedininim OSA bolesnicima, dijagnosticiranim u našem Laboratoriju, koji nisu podnašali CPAP, bila je prema indikaciji učinjena septoplastika nosa (s konhotomijom ili bez nje), tonzilektomija ili uvulopalatofaringoplastika. One bolesnike s umjerenom i teškom apnejom u spavanju zaostalom po ORL zahvatu, i koji su potom prema smjernicama uspješno bili podnijeli CPAP (102), uključili smo u naše istraživanje (oko 1/3 svih ispitanika).

S obzirom na nisku učestalost neoplazme među našim ispitanicima (oko 9 %) i njezinu raznovrsnost (tumor hipofize; karcinom kolona, štitnjače, uterusa, prostate, mokraćnog mjehura, pluća, dojke, bubrega; kavernom epifarinksa; gastrointestinalni stromalni tumor želuca; meningeom; tumor nadbubrežne žlijezde; Schwannom), nismo otkrili uzročno-posljedičnu vezu s apnejom u spavanju (ni s tipom apneje) iako se o toj povezanosti, osobito s OSA-om, puno piše i istražuje.

Od psihičkih bolesti (depresija, psihoza, bipolarni poremećaj, anksioznost, PTSP, psihoorganski sindrom) ustanovljenih u OA i MA skupini (sindrom OSA), ni jednu nismo našli u CA skupini (sindrom CSA). Iako su studije istraživale depresiju u OSA-i (dvostruko veći rizik u dominantno ženskih bolesnika s OSA-om nego onih bez OSA-e (227)), za razliku

od CSA-e, ne možemo tvrditi da je OSA više povezana s psihičkim morbiditetom nego CSA – s obzirom na naš znatno veći broj OSA ispitanika u odnosu na CSA-u.

Na kraju ovoga dijela možemo utvrditi da se skupine ispitanika s apnejom u spavanju (OA, MA, CA) nisu međusobno statistički značajno razlikovale po učestalosti komorbiditeta (osim hipertenzije) te napomenuti da je statistički granična povezanost promjene REM-a uz prvu primjenu CPAP ustanovljena jedino za Pickwickov sindrom - iako to može biti klinički značajno.

### Prednosti istraživanja

Vrijednost ovoga istraživanja je u tome da smo potvrdili i objektivno kvantificirali povećanje REM-a (odnosno poboljšanje strukture spavanja), nakon prve primjene CPAP-a, u velike reprezentativne skupine bolesnika sa sindromima opstruktivne i centralne apneje u spavanju umjerenoga i teškoga stupnja. S time da je naša studija uključila srednjoeuropsku populaciju, rijetko zastupljenu u istraživanjima ove vrste.

Novost rada je u tome da smo međusobno usporedili opstruktivnu apneju u spavanju s predominacijom opstruktivnih epizoda apneje (OA skupinu) s podtipom opstruktivne apneje s predominacijom mješovitih epizoda apneje (MA skupinom), a te skupine, prema učinku CPAP-a na REM i respiracijske parametre, do sada nisu studiozno istraživane. Pogotovo ne u srednjoeuropskoj populaciji. Rezultati našega istraživanja pokazali su da nema potrebe za razdvajanjem sindroma OSA na ta dva pretpostavljena tipa apneje, ni na temelju demografsko/komorbiditetnih karakteristika (nema značajne razlike između tipova) ni na temelju respiracijskoga (smanjenje AHI-ja) i somnološkoga odgovora (povećanje udjela REM-a u strukturi spavanja) uz prvu primjenu CPAP-a (podjednako uspješan odgovor).

Novost je i u tome da smo OA i MA skupinu (sindrom OSA) usporedili sa CA skupinom (sindrom CSA) što do sada, koliko nam je poznato, nije istraživano. Dobiveni rezultati pokazuju da CSA, iako učinkovito respiracijski korigirana jednonoćnom primjenom CPAP-a, ne mora statistički značajno odgovoriti i poboljšanjem kvalitete spavanja (odnosno povećanjem udjela REM-a) - iako to klinički može biti značajno. Stoga smo pretraživanjem dostupne (oskudne) literature pretpostavili druge neovisne čimbenike koji bi bili odgovorni za manjkav REM rebound (kompenzacijski oporavak) po prvoj primjeni CPAP-a u CSA-e: preslabi respiracijski i somnološki odgovor na CPAP (ASV – superiornija alternativa u liječenju?), nesposobnost CPAP-a u eliminaciji učestalih buđenja (uzroci manjkavog REM-a)

u CSA-e unatoč njegovu respiracijskom učinku, te „somnološka“ plastičnost mozga koja bi zahtijevala dugotrajnije liječenje CPAP-om za „resetiranje“ kvalitete spavanja.

Prednost istraživanja je u tome da su naši ispitanici, iako ih nismo uspoređivali s odgovarajućom kontrolnom skupinom po dobi, spolu, komorbiditetu i ostalim karakteristikama (ove varijable ispitanika usporedne su s onima iz drugih europskih (219) i američkih studija (155)), sami sebi bili kontrolna skupina po svim karakteristikama. Ako uspoređujemo parametre njihove dijagnostičke (PSG) noći s dijagnostičko-terapijskom noći (PSG uz CPAP) prema postavljenoj hipotezi – promjena REM-a i respiracijskih parametara uz prvu primjenu CPAP-a. Time smo smanjili utjecaj nepredvidljivih varijabli na našu hipotezu i rezultate.

### Manjkavosti istraživanja

Moguća manjkavost istraživanja je retrospektivni dizajn, sa svim ograničenjima ili pristranostima koja on može sadržavati. U obranu retrospektivnosti navodimo da su ispitanici, uključeni u naše istraživanje, nasumice odabrani (neovisno o dobi, spolu, tjelesnoj masi, komorbiditetu, nalazima internističke obrade, nalazima polisomnografske obrade i učinkovitosti liječenja CPAP-om) među svim bolesnicima koji su bili obrađeni i liječeni u našem Laboratoriju u četiri i pol godišnjem periodu. U obranu retrospektivnosti navodimo i argument da obradu i liječenje – koje su tada bili prošli naši odabrani ispitanici – na isti način i u istome opsegu provodimo tijekom cijeloga vremena, sve do danas. Time postizemo visoku razinu reproducibilnosti i konstantnosti metodologije rada i rezultata u našem Laboratoriju.

Pri inicijalnome PSG snimanju u laboratorijskim uvjetima, kao i pri bilo kojoj prvoj hospitalizaciji, moguć je „utjecaj prve noći“ na kvalitetu spavanja, s posljedično smanjenim REM-om (24). No, iako je prema nekim studijama ustanovljena ta povezanost „prve noći“ sa spavanjem, redovito se promatralo zdravu i mladu populaciju ili psihijatrijske bolesnike (depresija, nesаница) s očekivano poremećenim spavanjem (25). Populacija s apnejom u spavanju nije istraživana u tom smislu, pogotovo ne nakon intervencije (primjene CPAP-a). Iako su možda neki od naših ispitanika tijekom dijagnostičke (PSG) noći bili izloženi tom fenomenu, smatramo da posljedice istoga na kvalitetu spavanja i na REM nisu bile značajne. Logično gledajući, ako su naši ispitanici tijekom PSG noći imali poremećen san i time manjkav REM samo zbog spojenosti na brojne elektrode, drugu noć bismo ponovno očekivali manjkav REM u ispitanika (a što se nije pokazalo) jer su, osim spojenosti na PSG uređaj, bili po prvi put izloženi i nimalo ugodnoj titraciji CPAP uređaja. Zato smatramo da su podatci o

udjelu REM-a u strukturi spavanja ispitanika prve (PSG) i druge noći (PSG uz CPAP) bili vjerodostojni, međusobno usporedivi i time valjani za dokazivanje naše hipoteze.

Slično vrijedi i za prekratko ukupno vrijeme spavanja (TST) nekih ispitanika prve noći. No, gledajući uopćeno, TST se ni uz primjenu CPAP-a nije značajnije produljio, i što se tiče zajedničke skupine i što se tiče pojedinih skupina apneje, pa su podaci iz nalaza prve i druge noći također bili međusobno usporedivi i time valjani za analizu.

Za razliku od epizode apneje, čija se definicija s vremenom nije mijenjala, definicija epizode hipopneje ovisi o pravilu po kojemu je skorirana. Najveća je razlika u definiciji hipopneje između Priručnika AASM-a iz 2007. godine, prema čijem su preporučenom pravilu bili skorirani svi naši ispitanici (pad u protoku zraka za  $\geq 30\%$  u odnosu na bazalni, trajanja  $\geq 10$  s te praćen desaturacijom za  $\geq 4\%$ ) (2), i revidirane verzije iz 2012. godine (prema tome preporučenom pravilu hipopneja je praćena desaturacijom za  $\geq 3\%$  ili buđenjem) (74). Definicija hipopneje iz 2007. godine zasnivala se na analizi velikih kohorti (Wisconsin i Sleep Health Study) koje su pokazale da desaturacije i za  $\geq 4\%$  i za  $\geq 3\%$  nose rizik od kardiovaskularnih posljedica (82, 228). Potom su Punjabi i sur. identificirali desaturaciju za  $4\%$ , a ne  $3\%$  ili buđenja, kao pretkazatelja kardiovaskularnoga rizika (229). Na temelju naknadne analize spomenutih velikih studija (228) i novijih saznanja (93) o riziku desaturacije za  $3\%$ , kao i saznanja o važnosti skoriranja buđenja (arousals) koja remećenjem spavanja izazivaju prekomjernu dnevnu pospanost, nastala je u 2012. godini promjena definicije hipopneje koja vrijedi nadalje (32).

No, treba imati na umu da se uvođenjem pravila desaturacije za  $3\%$  umjesto  $4\%$  u definiciju hipopneje AHI skor povećava gotovo dvostruko, dok se uvođenjem buđenja (arousals) u definiciju AHI povećava za  $50\%$  (203) – što utječe i na dijagnostički kriterij apneje i na određivanje stupnja težine (230). Osobito u slučajevima kada hipopneje brojčano dominiraju nad apnejama u zajedničkom AHI skor. Stoga, neujednačenost u primjeni pravila skoriranja, osobito u Europi, može rezultirati značajnom razlikom među bolesnicima s istim AHI-jem. Na primjer, svi naši ispitanici bili su skorirani prema preporučenom („strožem“) kriteriju (hipopneja s desaturacijom za  $\geq 4\%$ ), za razliku od većine OSA bolesnika regrutiranih iz velike ESADA-ine kohorte (219) koji su skorirani prema alternativnomu („blažem“) kriteriju (hipopneja s desaturacijom za  $\geq 3\%$  ili buđenjem) istoga Priručnika iz 2007. godine. Na temelju te razlike u skoriranju AHI-ja između naših i ESADA-inih OSA bolesnika, naši su bili težega stupnja (AHI 56 vs. 31) i s ozbiljnijim kliničkim značajkama (stariji, deblji, s učestalijom kardijalnom dekompenzacijom, moždanim udarom, koronarnom bolešću,

hipertenzijom, KOPB-om i dijabetesom melitusom). Dakle, kompleksniji od ostale europske populacije s OSA-om.

Za procjenu desaturacije krvi kisikom naših ispitanika tijekom spavanja upotrebljavali smo ODI-4 (broj desaturacija oksihemoglobina za  $\geq 4$  % po satu spavanja) iz PSG izvještaja. Iako je taj indeks prema Priručniku iz 2007. (22) i revidiranoj verziji iz 2012. godine (ODI-3, broj desaturacija za  $\geq 3$  %) (74) opcionalan za monitoriranje, kasnije je u velikim studijama prepoznat (intermitentna noćna hipoksemija) kao značajan pretkazatelj kardiovaskularnoga rizika/ishoda u OSA bolesnika, pouzdaniji od AHI-ja (koji je kompleksniji indeks) (231). Iako smo upotrebom strožega kriterija (ODI-4) vjerojatno „podcijenili“ težinu intermitentne noćne hipoksemije u naših ispitanika u odnosu na one iz drugih istraživanja (ODI-3), svi naši ispitanici bili su obje noći skorirani prema istomu kriteriju. I time njihovi podatci iz oba PSG izvještaja međusobno usporedivi i valjani za istraživanje.

Uobičajena laboratorijska/hospitalna praksa u Hrvatskoj je automatska, a ne manualna, titracija tlaka CPAP-om u korekciji novodijagnosticirane apneje u spavanju. Slična je situacija i u drugim dijelovima Europe iako postoje razlike. Sklonost autotitraciji tlaka može se objasniti time što je tehnički manje zahtjevna (manji je angažman tehnološkoga kadra, osobito u slučaju titracije više osoba iste noći) i ne ovisi toliko o opremljenosti laboratorija koja značajno varira u Europi. Za razliku od Europe, u Americi svi laboratoriji s akreditacijom AASM-a uglavnom provode manualnu titraciju - osobito u kompleksnih OSA bolesnika (s KOPB-om, OHS-om, srčanim zatajenjem) i CSA bolesnika, dok je autotitracija prihvatljivija za jednostavne OSA-e (102).

S obzirom da CPAP uređaj kojim provodimo titraciju u našem Laboratoriju ima opciju manualne i automatske titracije, bolesnike tijekom dijagnostičko-terapijske noći titriramo na jedan ili drugi način, češće automatski, no s jedinom svrhom: postići optimalnu supresiju svih negativnih respiracijskih događaja. Na taj su nasumičan, ali terapijski opravdan, način bili titrirani svi naši ispitanici čime smo za istraživanje izbjegli pristranost u izboru CPAP-a i moguć nepredvidljiv utjecaj na rezultate među skupinama ili unutar skupine apneje u spavanju. Koliko je takav nasumičan pristup titraciji tlaka CPAP-om učinkovit i opravdan, pokazuje subanaliza našega istraživanja. Od svih 260 ispitanika (bez analize po skupinama) 77,7 % bilo je optimalno, 13,1 % dobro, 5,4 % adekvatno i 3,8 % neadekvatno titrirano – prema kriterijima titracije AASM-a (148). Za usporedbu, post hoc analiza randomizirane studije Sua i sur. pokazala je da se fiksnim CPAP-om u OSA bolesnika postiglo 52,6 % optimalnih, 0,5 % dobrih, 38,9 % adekvatnih i 7,9 % neadekvatnih titracija (232).



Nadalje, prema studiji Fietzea i sur. učinkovitost je jednonoćne nadzirane autotitracije (kao u našim prilikama) usporediva, pa čak i bolja, što se tiče postignute kvalitete spavanja, od jednonoćne manualne (139). I prema drugim studijama vrijedi isto za većinu bolesnika s OSA-om (137, 138, 233).

Na kraju rasprave možemo sažeti da već prva primjena CPAP-a bolesnicima s umjerenom i teškom apnejom u spavanju omogućuje ne samo značajno poboljšanje respiracijske funkcije tijekom spavanja (i bolesnicima sa sindromom OSA i sindromima CSA) nego i kvalitetnije spavanje (više bolesnicima sa sindromom OSA nego CSA), s više lijepih snova (234), te kvalitetnije psihosocijalno funkcioniranje (235).

## 7. ZAKLJUČCI

1. Ovo istraživanje je pokazalo da je manjkav udio REM-a u strukturi spavanja odraslih bolesnika sa sindromima apneje u spavanju umjerenoga i teškoga stupnja odraz poremećenoga disanja tijekom spavanja, i ne mora biti proporcionalan stupnju težine apneje u spavanju (AHI) niti povezan s tipom apneje (opstruktivna, centralna).
2. Istraživanjem smo potvrdili hipotezu da je u bolesnika sa sindromima apneje u spavanju došlo do značajnoga poboljšanja respiracijskog poremećaja nakon prvotne primjene CPAP-a (smanjenje AHI-ja).
3. Također smo potvrdili hipotezu da je u bolesnika sa sindromima apneje u spavanju došlo do normalizacije poremećene strukture spavanja povećanjem udjela REM-a u ukupnom spavanju nakon prvotne primjene CPAP-a, i da ono ovisi o poboljšanju respiracijskih parametara (smanjenje AHI-ja).
4. Prema rezultatima istraživanja ustanovili smo očekivano veći utjecaj CPAP-a na povećanje REM-a u skupini bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju, iako ne značajniji u podskupini s predominacijom mješovitih epizoda apneje.
5. Pretpostavljene razlike u utjecaju CPAP-a na REM između skupina bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju (opstruktivna, opstruktivna s predominacijom mješovitih epizoda apneje) nisu potvrđene, najvjerojatnije zbog međusobne sličnosti demografskih i komorbiditetnih karakteristika ispitanika između skupina te podjednako dobrog odgovora na CPAP (smanjenje AHI-ja).
6. Na temelju ovoga istraživanja, a suprotno nekim literaturnim podacima, smatramo da nema potrebe za razdvajanjem bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju na zasebne skupine (opstruktivna, opstruktivna s predominacijom mješovitih epizoda apneje) u namjeri međusobnoga razlikovanja.
7. Očekivano manji utjecaj prvotne primjene CPAP-a na povećanje REM-a ustanovili smo u skupini bolesnika s centralnom apnejom u spavanju, no, suprotno našoj pretpostavci, nedovoljno statistički značajan. Unatoč učinkovitoj respiracijskoj korekciji centralne apneje CPAP-om (smanjenje AHI-ja).

8. Kako je statistički značajno poboljšanje REM-a uz prvotni CPAP kod centralne apneje u spavanju izostalo unatoč respiracijskom poboljšanju poremećaja, predloženi su drugi potencijalni mehanizmi (neurofiziološki, metodološki) odgovorni za REM kod centralne apneje u spavanju.
9. Suprotno našoj pretpostavci, rezultati istraživanja pokazali su da je povećanje udjela REM-a u strukturi spavanja bolesnika s apnejom u spavanju snažno povezano s učinkovitošću CPAP-a prema osnovnom kriteriju respiracijske korekcije (smanjenje AHI-ja) – ne i prema drugim respiracijskim parametrima, dok marginalno povezano s tipom apneje u spavanju (opstruktivna, centralna).
10. Osim značajnoga poboljšanja respiracijskog poremećaja nakon prvotne primjene CPAP-a u bolesnika s apnejom u spavanju (neovisno o tipu apneje: opstruktivni, centralni), ovim istraživanjem smo dokazali pozitivan utjecaj CPAP-a na poboljšanje kvalitete spavanja, omogućivši bolesnicima snivanje – značajnije onima s opstruktivnom apnejom u spavanju nego onima s centralnom apnejom u spavanju.

## 8. SAŽETAK

Na temelju dosadašnjih istraživanja postavili smo hipotezu da prvotna primjena kontinuiranoga pozitivnoga tlaka zraka u dišnim putevima (CPAP) dovodi do normalizacije respiracijskih parametara i oporavka REM-a u bolesnika s apnejom u spavanju. Centralna apneja u spavanju (CSA) do sada nije istraživana u tome smislu. Pretpostavili smo veći učinak CPAP-a na REM u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju (OSA), osobito u podskupini OSA-e s predominacijom mješovitih epizoda, a manji u bolesnika s CSA-om. Retrospektivno smo analizirali demografske i komorbiditetne podatke te usporedili polisomnografske izvještaje prije i nakon CPAP-a u odraslih bolesnika s umjerenom i teškom apnejom u spavanju evaluiranih u našem laboratoriju. U studiju je uključeno dvjestošezdeset bolesnika (183 s predominacijom opstruktivnih epizoda apneje, 61 s predominacijom mješovitih epizoda, 16 s predominacijom centralnih epizoda). Hipertenzija je bila jedina značajna razlika u karakteristikama među trima skupinama. Statistički značajan oporavak REM-a nakon CPAP-a ustanovljen je u svih bolesnika s apnejom u spavanju, osobito u opstruktivnoj i mješovitoj skupini (bez značajne međusobne razlike), no nedovoljan u centralnoj – usprkos uspješnoj korekciji apneja-hipopneja indeksa (AHI) u sve tri skupine. Predloženi su drugi čimbenici odgovorni za nedovoljan oporavak REM-a u CSA-e nakon CPAP-a. Zaključujemo da je povećanje REM-a u apneje u spavanju nakon prvotne primjene CPAP-a snažno povezano s korekcijom AHI-ja.

Ključne riječi: REM, apneja u spavanju, polisomnografija, CPAP, AHI

## 9. SUMMARY

### INFLUENCE OF THE INITIAL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE TREATMENT ON REM SLEEP IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA SYNDROMES

Hrvoje Puretić, 2023.

Regarding former studies, we hypothesized that initial continuous positive airway pressure (CPAP) treatment is leading to the respiratory normalization and rapid eye movement (REM) rebound in patients with sleep apnea. Central sleep apnea (CSA) was not evaluated in this regard so far. We anticipated better effect of CPAP on REM in obstructive sleep apnea (OSA) patients, especially in OSA with mixed apnea-predominant subgroup, and lesser in CSA patients. We retrospectively analyzed data regarding demographics and comorbidities and compared polysomnography reports before and after initial CPAP of moderate and severe sleep apnea patients evaluated in our sleep lab. Two hundred and sixty patients (183 obstructive apnea-predominant, 61 mixed apnea-predominant, 16 central apnea-predominant) were included in the study. Hypertension was the only significantly different characteristic among three groups. Statistically significant REM rebound after CPAP was found in all sleep apnea patients, especially in obstructive and mixed apnea groups (without the difference between the groups), but insignificant in central apnea group – regardless of successful apnea-hypopnea index (AHI) reduction in all three groups. Other factors responsible for lack of REM rebound in CSA after CPAP were proposed. We conclude that REM rebound in sleep apnea following first CPAP usage strongly correlated with AHI reduction.

Key words: REM, sleep apnea, polysomnography, CPAP, AHI

## 10. LITERATURA

1. Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10:747-53.
2. Ropper AH, Brown RH. *Adam's and Victor's Principles of Neurology*. 8th Edition. United States of America: McGraw-Hill Companies Inc; 2005.
3. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, i sur. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013; 342:373-8.
4. Yang G, Lai CS, Cichon J, Ma L, Li W, Gan WB. Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science*. 2014; 344:1173-8.
5. Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med*. 2007; 8: 331-43.
6. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001; 24(12):726-31.
7. Martin SE, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:1328-32.
8. Goel N, Rao H, Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2009; 29:320-39.
9. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):519-28.
10. Akerstedt T, Fredlund P, Gillberg M, Jansson B. A prospective study of fatal occupational accidents - relationship to sleeping difficulties and occupational factors. *J Sleep Res*. 2002; 11(1):69-71.
11. Gottlieb DJ, Ellenbogen JM, Bianchi MT, Czeisler CA. Sleep deficiency and motor vehicle crash risk in the general population: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2018;16(1):44. doi: 10.1186/s12916-018-1025-7.
12. Sabanayagam C, Shankar A. Sleep duration and cardiovascular disease: results from the National Health Interview Survey. *Sleep*. 2010; 33(8):1037-42.
13. Lao XQ, Liu X, Deng HB, Chan TC, Ho KF, Wang F, i sur. Sleep quality, sleep duration, and the risk of coronary heart disease: a prospective cohort study with 60,586 adults. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):109-17.

14. McMullan CJ, Curhan GC, Forman JP. Association of short sleep duration and rapid decline in renal function. *Kidney Int.* 2016; 89(6):1324-30.
15. Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. *Nat Sci Sleep.* 2013; 5:93-107.
16. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012; 463:121-37.
17. Deng HB, Tam T, Zee BC, Chung RY, Su X, Jin L, i sur. Short Sleep Duration Increases Metabolic Impact in Healthy Adults: A Population-Based Cohort Study. *Sleep.* 2017; 40(10). doi: 10.1093/sleep/zsx130.
18. Kurina LM, McClintock MK, Chen JH, Waite LJ, Thisted RA, Lauderdale DS. Sleep duration and all-cause mortality: a critical review of measurement and associations. *Ann Epidemiol.* 2013;23(6):361-70.
19. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep.* 2004; 27(7):1255-73.
20. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, i sur. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep.* 2015; 38(6):843-4.
21. Rechtschaffen A, Kales A, ur. A manual of standardized terminology and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service - National Institutes of Health National Institute of Neurological Diseases and Blindness Neurological Information Network; 1968. 4-12.
22. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, ur. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specification. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007. 17-47.
23. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.* 1953; 118(3062): 273-4.
24. Agnew HW Jr, Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology.* 1966; 2(3): 263-6.

25. Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, Carelli G, Lainey E, Jacqmin A, i sur. First night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep*. 1995; 18(6): 463-9.
26. Proctor A, Bianchi MT. Clinical pharmacology in sleep medicine. *ISRN Pharmacol*. 2012; 2012: 914168. doi.10.5402/2012/914168.
27. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014; 81(1):12-34.
28. Muzur A. Tajne mozga. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
29. Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics*. 2012; 9(4): 753-75.
30. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3. izd. Darien,IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
31. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2. izd. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
32. Berry RB, Albertario CL, Harding SM for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2018. Dostupno na: [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org)
33. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010; 90(1):47-112.
34. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1363-70.
35. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9):1006-14.
36. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:186-92.
37. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2009; 33(4): 907-14.
38. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 2009; 108(5):246-9.



39. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004; 98(10):984-9.
40. Povitz M, James MT, Pendharkar SR, Raneri J, Hanly PJ, Tsai WH. Prevalence of sleep-disordered breathing in obese patients with chronic hypoxemia. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12(6):921-7.
41. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope.* 2000;110(10 Pt 1):1689-93.
42. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2000; 4(6):583-602.
43. Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983; 55(3):813-22.
44. Conwell W, Patel B, Doeing D, Pamidi S, Knutson KL, Ghods F. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Breath.* 2012; 16(2):519-26.
45. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008; 31(1):204-12.
46. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E i sur. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(10):1158-67.
47. Puretić H, Pavliša G, Samaržija M. Opstruktivna apneja u spavanju. *Medix.* 2014; 109/110: 188-193.
48. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, i sur. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest.* 2002; 122(3):840-51.
49. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2014; 32(3):673-80.
50. Wheatley JR, Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep on genioglossus muscle activation by negative pressure in normal men. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148(3):597-605.

51. Landry SA, Andara C, Terrill PI, Joosten SA, Leong P, Mann DL, i sur. Ventilatory control sensitivity in patients with obstructive sleep apnea is sleep stage dependent. *Sleep*. 2018;41(5). doi: 10.1093/sleep/zsy040.
52. Edwards BA, Wellman A, Sands SA, Owens RL, Eckert DJ, White DP, i sur. Obstructive sleep apnea in older adults is a distinctly different physiological phenotype. *Sleep*. 2014; 37(7):1227-36.
53. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013; 310(7):731-41.
54. Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014; 34(10):752-5.
55. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 342(19):1378-84.
56. Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, i sur. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2014; 32(2):267-75.
57. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, i sur. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007; 132(6):1858-62.
58. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 148(4):540-7.
59. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*. 1991; 46(2):85-90.
60. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2007;11(2):117-24.
61. Puretić H. Obesity hypoventilation syndrome – positive airway pressure therapy. 4th Meeting of Three Respiratory Societies, Bled, 22-23 May 2015. *Book of Abstracts*, 2015;8.
62. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993; 16(2):118-22.

63. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010; 57(5):423-38.
64. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YS, i sur. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57-70.
65. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr i sur. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017; 317(4):407-14.
66. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, i sur. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(3):479-504.
67. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6):540-5.
68. Kendzerska TB, Smith PM, Brignardello-Petersen R, Leung RS, Tomlinson GA. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014; 18(4):321-31.
69. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999; 131(7):485-91.
70. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, i sur. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008; 108(5):812-21.
71. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, i sur. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
72. Meyer TJ, Eveloff SE, Kline LR, Millman RP. One negative polysomnogram does not exclude obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993; 103(3):756-60.
73. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P, i sur. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014; 161(3):210-20.

74. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8(5):597-619.
75. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328 (17): 1230-5.
76. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(11):1259-66.
77. Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, Croft JB. Sleep disordered breathing and depression among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. *Sleep.* 2012; 35(4):461-7.
78. Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep.* 2013; 36(2):203-20.
79. Liu L, Kang R, Zhao S, Zhang T, Zhu W, Li E, et al. Sexual dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2015; 12(10):1992-2003.
80. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012; 307(20):2169-76.
81. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1995; 8(4):537-41.
82. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(8):910-6.
83. Raghuram A, Clay R, Kumbam A, Tereshchenko LG, Khan A. A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias. *J Clin Sleep Med.* 2014; 10(10):1155-60.

84. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, i sur. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015; 148(4):945-952.
85. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, i sur. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010; 122(4):352-60.
86. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ, i sur. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2015; 38(5):677-84.
87. Uchôa CHG, Pedrosa RP, Javaheri S, Geovanini GR, Carvalho MMB, Torquato ACS, i sur. OSA and Prognosis After Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: The OSA-CARE Study. *Chest*. 2017; 152(6):1230-8.
88. Lee YC, Hung SY, Wang HK, Lin CW, Wang HH, Chen SW, i sur. Sleep apnea and the risk of chronic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. *Sleep*. 2015; 38(2):213-21.
89. Ahmed SB, Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Tsai WH, Manns BJ, Tonelli M, i sur. Nocturnal hypoxia and loss of kidney function. *PLoS One*. 2011;6(4):e19029. doi: 10.1371/journal.pone.0019029.
90. Lippi G, Mattiuzzi C, Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2015; 114(5):958-63.
91. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep*. 1999; 22(2): 217-23.
92. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP, i sur. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 2003; 34(12): 2916-21.
93. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, i sur. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(2):269-77.
94. Puretić MB, Puretić H. Poremećaji spavanja nakon moždanog udara. U: Sinanović O, Trkanjec Z, ur. Nemotorni simptomi nakon moždanog udara. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. 141-156.

95. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004; 160(6):521-30.
96. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pépin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, i sur. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest.* 2014; 146(4):982-90.
97. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, i sur. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(7):610-6.
98. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep.* 2008; 31(8):1079-85.
99. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, i sur. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6(8): e1000132. doi: 10.1371/journal.pmed.1000132.
100. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2009; 18(4):397-403.
101. Puretić H. Poremećaji disanja u spavanju – dimenzije problema u RH. U: Današnje mogućnosti i liječenja teških oblika astme i KOPB. Knjiga sažetaka simpozija Hrvatskoga društva za alergologiju i kliničku imunologiju HLZ-a, Hrvatskog pulmološkog društva HLZ-a i Hrvatskog torakalnog društva, Zagreb: 2014. 14.
102. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, i sur; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5(3):263-76.
103. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P, i sur. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013; 159(7):471-83.
104. Netzer NC Chair, Ancoli-Israel S Co-Chair, Bliwise DL, Fulda S, Roffe C, Almeida F, i sur. Principles of practice parameters for the treatment of sleep disordered breathing in the elderly and frail elderly: the consensus of the International Geriatric Sleep Medicine Task Force. *Eur Respir J.* 2016; 48(4):992-1018.

105. Gurubhagavatula I, Sullivan S, Meoli A, Patil S, Olson R, Berneking M, i sur. Management of Obstructive Sleep Apnea in Commercial Motor Vehicle Operators: Recommendations of the AASM Sleep and Transportation Safety Awareness Task Force. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(5):745-58.
106. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1): CD001106.
107. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, i sur; Sleep AHEAD Research Group of Look AHEAD Research Group. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med.* 2009; 169(17):1619-26.
108. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, i sur. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2013; 36(10):1553-62.
109. Mitchell LJ, Davidson ZE, Bonham M, O'Driscoll DM, Hamilton GS, Truby H. Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2014; 15(10):1173-83.
110. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, i sur. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 308(11):1142-9.
111. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung.* 2014; 192(1):175-84.
112. de Vries GE, Hoekema A, Doff MH, Kerstjens HA, Meijer PM, van der Hoeven JH, i sur. Usage of positional therapy in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(2):131-7.
113. Beyers J, Dieltjens M, Kastoer C, Opdebeeck L, Boudewyns AN, De Volder I, i sur. Evaluation of a Trial Period With a Sleep Position Trainer in Patients With Positional Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14(4):575-83.
114. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 1(8225):862-5.

115. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014; 383(9918):736-47.
116. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, i sur. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(9):37-54.
117. Berthon-Jones M, Lawrence S, Sullivan CE, Grunstein R. Nasal continuous positive airway pressure treatment: current realities and future. *Sleep*. 1996; 19(9 Suppl):S131-5.
118. Issa FG, Sullivan CE. The immediate effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986; 63(1): 10-7.
119. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, i sur. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014; 145(4):762-71.
120. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362 (9395): 1527-35.
121. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, i sur. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(22):2407-15.
122. Bakker JP, Edwards BA, Gautam SP, Montesi SB, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, i sur. Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity. *J Clin Sleep Med*. 2014; 10(4):365-9.
123. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, i sur. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307(20):2161-8.
124. Holt A, Bjerre J, Zareini B, Koch H, Tønnesen P, Gislason GH, i sur. Sleep Apnea, the Risk of Developing Heart Failure, and Potential Benefits of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(13): e008684. doi: 10.1161/JAHA.118.008684.



125. Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, i sur. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2004; 25(9):728-34.
126. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, i sur. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J.* 2004; 25(12):1070-6.
127. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2005; 60(9):781-5.
128. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest.* 2005; 127(6):2076-84.
129. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(2):152-8.
130. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J.* 2006; 27(9):1106-13.
131. Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, i sur. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J.* 2002; 20(6):1511-8.
132. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365(9464):1046-53.
133. Campos-Rodriguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, i sur. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest.* 2005; 128(2): 624-33.
134. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, i sur. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016; 375(10):919-31.

135. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, i sur. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017; 318(2):156-66.
136. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, i sur. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161 (2 Pt 1):375-80.
137. Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, i sur. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(11):1218-24.
138. Nussbaumer Y, Bloch KE, Genser T, Thurnheer R. Equivalence of autoadjusted and constant continuous positive airway pressure in home treatment of sleep apnea. *Chest*. 2006; 129(3):638-43.
139. Fietze I, Glos M, Moebus I, Witt C, Penzel T, Baumann G. Automatic pressure titration with APAP is as effective as manual titration with CPAP in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2007; 74(3):279-86.
140. Vennelle M, White S, Riha RL, Mackay TW, Engleman HM, Douglas NJ. Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep*. 2010; 33(2):267-71.
141. Bloch KE, Huber F, Furian M, Latshang TD, Lo Cascio CM, Nussbaumer-Ochsner Y, i sur. Autoadjusted versus fixed CPAP for obstructive sleep apnoea: a multicentre, randomised equivalence trial. *Thorax*. 2018; 73(2):174-84.
142. Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D, i sur. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep*. 2004; 27(2):249-53.
143. Xu T, Li T, Wei D, Feng Y, Xian L, Wu H, i sur. Effect of automatic versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: an up-to-date meta-analysis. *Sleep Breath*. 2012; 16(4):1017-26.
144. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M, i sur. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev*. 2012; 1:20. doi: 10.1186/2046-4053-1-20.

145. Berry RB, Sriram P. Auto-adjusting positive airway pressure treatment for sleep apnea diagnosed by home sleep testing. *J Clin Sleep Med*. 2014; 10(12):1269-75.
146. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2008; 31:141-7.
147. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006; 29(3):375- 80.
148. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008; 4(2):157-71.
149. Jokic R, Klimaszewski A, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Continuous positive airway pressure requirement during the first month of treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *Chest*. 1998; 114(4):1061-9.
150. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(5):613-20.
151. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(1):144-8.
152. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3Pt 1):608-13.
153. Javaheri S. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact and treatment. *Sleep*. 1996; 19 (10 Suppl):229-31.
154. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107(13):1822-6.

155. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep*. 2016; 39(7):1353-9.
156. Leung RS, Huber MA, Rogge T, Maimon N, Chiu KL, Bradley TD. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. *Sleep*. 2005; 28(12):1543-6.
157. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6(2):131-7.
158. Nigam G, Pathak C, Riaz M. A systematic review of central sleep apnea in adult patients with chronic kidney disease. *Sleep Breath*. 2016;20(3):957-64.
159. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992; 13(3):493-505.
160. Badr MS, Skatrud JB, Dempsey JA. Determinants of poststimulus potentiation in humans during NREM sleep. *J Appl Physiol (1985)*. 1992; 73(5):1958-71.
161. Khoo MC. Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol*. 2000; 122(2-3):167-82.
162. Eldridge FL, Gill-Kumar P. Central neural respiratory drive and afterdischarge. *Respir Physiol*. 1980; 40(1):49-63.
163. Badr MS, Kawak A. Post-hyperventilation hypopnea in humans during NREM sleep. *Respir Physiol*. 1996; 103(2):137-45.
164. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*. 1995; 78(5):1806-15.
165. Harms CA, Zeng YJ, Smith CA, Vidruk EH, Dempsey JA. Negative pressure-induced deformation of the upper airway causes central apnea in awake and sleeping dogs. *J Appl Physiol (1985)*. 1996; 80(5):1528-39.
166. Sahlin C, Svanborg E, Stenlund H, Franklin KA. Cheyne-Stokes respiration and supine dependency. *Eur Respir J*. 2005; 25(5):829-33.
167. Szollosi I, Roebuck T, Thompson B, Naughton MT. Lateral sleeping position reduces severity of central sleep apnea / Cheyne-Stokes respiration. *Sleep*. 2006; 29(8):1045-51.
168. Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest*. 1986; 90(2):165-71.
169. Orem J, Lovering AT, Dunin-Barkowski W, Vidruk EH. Tonic activity in the respiratory system in wakefulness, NREM and REM sleep. *Sleep*. 2002; 25(5):488-96.

170. Gothi D, Joshi JM. Late onset hypoventilation syndrome: is there a spectrum of idiopathic hypoventilation syndromes? *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2005; 47(4):293-7.
171. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep.* 2012; 35(1): 17-40.
172. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD, et al. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(1):92-7.
173. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 353(19):2025-33.
174. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation.* 2007; 115(25):3173-80.
175. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO<sub>2</sub> in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150(6Pt 1):1598-604.
176. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11(6):485-93.
177. Morgenthaler TI, Kuzniar TJ, Wolfe LF, Willes L, McLain WC 3rd, Goldberg R. The complex sleep apnea resolution study: a prospective randomized controlled trial of continuous positive airway pressure versus adaptive servoventilation therapy. *Sleep.* 2014; 37(5):927-34.
178. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, Anduleit N, Treml M, Kehl V, et al. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2012; 142(2):440-7.
179. Kuzniar TJ, Golbin JM, Morgenthaler TI. Moving beyond empiric continuous positive airway pressure (CPAP) trials for central sleep apnea: a multi-modality titration study. *Sleep Breath.* 2007; 11(4):259-66.

180. Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2012; 142(5):1211-21.
181. Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest*. 2005; 128(4):2141-50.
182. Aurora RN, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Mallea JM, et al. Updated Adaptive Servo-Ventilation Recommendations for the 2012 AASM Guideline: "The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses". *J Clin Sleep Med*. 2016; 12(5):757-61.
183. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015; 373(12):1095-105.
184. Bordier P, Lataste A, Hofmann P, Robert F, Bourenane G. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a systematic review. *Sleep Med*. 2016; 17:149-57.
185. Collard P, Dury M, Delguste P, Aubert G, Rodenstein DO. Movement arousals and sleep-related disordered breathing in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154(2 Pt 1):454-9.
186. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(4):1101-6.
187. Bianchi MT, Cash SS, Mietus J, Peng C-K, Thomas R. Obstructive Sleep Apnea Alters Sleep Stage Transition Dynamics. *PLoS One*. 2010; 5(6):e11356. doi:10.1371/journal.pone.0011356.
188. Fraigne JJ, Grace KP, Horner RL, Peever J. Mechanisms of REM sleep in health and disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20(6):527-32.
189. Ruttanaumpawan P, Logan AG, Floras JS, Bradley TD; CANPAP Investigators. Effect of continuous positive airway pressure on sleep structure in heart failure patients with central sleep apnea. *Sleep*. 2009; 32(1):91-8.
190. Rowley JA, Sanders CS, Zahn BR, Badr MS. Effect of REM sleep on retroglossal cross-sectional area and compliance in normal subjects. *J Appl Physiol*. (1985) 2001; 91(1):239-48.

191. Brillante R, Cossa G, Liu PY, Laks L. Rapid eye movement and slow-wave sleep rebound after one night of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2012; 17(3):547-53.
192. Osuna SE, Siddiqui F, Vanegas MA, Walters Arthur S, Chokroverty Sudhansu. Prevalence and factors affecting REM and slow wave sleep rebound on CPAP titration study in patients with obstructive sleep apnea. *Rev Fac Med*. 2008; 56(1):4-10.
193. Aldrich M, Eiser A, Lee M, Shipley JE. Effects of continuous positive airway pressure on phasic events of REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1989; 12(5):413-9.
194. Fietze I, Quispe-Bravo S, Hansch T, Röttig J, Baumann G, Witt C. Arousals and sleep stages in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: changes under nCPAP treatment. *J Sleep Res*. 1997; 6:128-33.
195. Verma A, Radtke RA, VanLandingham KE, King JH, Husain AM. Slow wave sleep rebound and REM rebound following the first night of treatment with CPAP for sleep apnea: correlation with subjective improvement in sleep quality. *Sleep Med*. 2001; 2(3):215-23.
196. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1999; 116(6):1545-9.
197. Lee SA, Lee GH, Chung YS, Kim WS. Clinical, polysomnographic, and CPAP titration features of obstructive sleep apnea: Mixed versus purely obstructive type. *J Neurol Sci*. 2015; 355(1-2):150-4.
198. Yang X, Xiao Y, Han B, Lin K, Niu X, Chen X. Implication of mixed sleep apnea events in adult patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep Breath*. 2019; 23(2): 559-65.
199. Iber C, Davies SF, Chapman RC, Mahowald MM. A possible mechanism for mixed apnea in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1986; 89(6):800-5.
200. Kohno T, Kimura T, Fukunaga K, Yamasawa W, Fujisawa T, Fukuoka R, et al. Prevalence and clinical characteristics of obstructive- and central-dominant sleep apnea in candidates of catheter ablation for atrial fibrillation in Japan. *Int J Cardiol*. 2018; 260:99-102.

201. Hetzenecker A, Roth T, Birner C, Maier LS, Pfeifer M, Arzt M. Adaptive servo-ventilation therapy of central sleep apnoea and its effect on sleep quality. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105(3):189-95.
202. Simms T, Brijbassi M, Montemurro LT, Bradley TD. Differential timing of arousals in obstructive and central sleep apnea in patients with heart failure. *J Clin Sleep Med.* 2013; 9(8):773-9.
203. Whitney CW, Gottlieb DJ, Redline S, Norman RG, Dodge RR, Shahar E, i sur. Reliability of scoring respiratory disturbance indices and sleep staging. *Sleep.* 1998; 21:749-57.
204. Bonnet MH, Doghramji K, Roehrs T, Stepanski EJ, Sheldon SH, Walters AS, i sur. The scoring of arousal in sleep: reliability, validity, and alternatives. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(2):133-45.
205. Morris KF, Baekey DM, Nuding SC, Dick TE, Shannon R, Lindsey BG. Invited review: Neural network plasticity in respiratory control. *J Appl Physiol (1985).* 2003; 94(3):1242-52.
206. Mitchell GS, Baker TL, Nanda SA, Fuller DD, Zabka AG, Hodgeman BA, i sur. Invited review: Intermittent hypoxia and respiratory plasticity. *J Appl Physiol (1985).* 2001; 90(6):2466-75.
207. Mitchell GS, Johnson SM. Neuroplasticity in respiratory motor control. *J Appl Physiol (1985).* 2003;94(1):358-74.
208. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000; 284(23):3015-21.
209. Puretić H. Sindrom hipoventilacije u pretilih – načini liječenja. U: Konačni program i knjiga sažetaka 47. stručno – znanstvenog skupa hrvatskih pulmologa s međunarodnim sudjelovanjem. Hrvatsko pulmološko društvo Hrvatskog liječničkog zbora, Vodice, 15-18. listopada 2015., sažetak 2.
210. Pavliša G, Puretić H, Džubur F, Samaržija M. Opstruktivna apneja u spavanju i arterijska hipertenzija. *Medix.* 2018; 130/131:198-203.
211. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, i sur. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2011; 37(5):1128-36.



212. Celen YT, Hedner J, Carlson J, Peker Y. Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: a 16-year follow-up. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6(3):244-50.
213. Bruyneel M, Veltri F, Poppe K. Prevalence of newly established thyroid disorders in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2019; 23(2):567-73.
214. Ladenson PW, Goldenheim PD, Ridgway EC. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *Am J Med*. 1988; 84:877-83.
215. Marrone O, Battaglia S, Steiropoulos P, Basoglu OK, Kvamme JA, Ryan S, i sur; ESADA study group. Chronic kidney disease in European patients with obstructive sleep apnea: the ESADA cohort study. *J Sleep Res*. 2016; 25(6):739-45.
216. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care*. 2010; 55(10):1333-44.
217. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, i sur. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(8):1219-25.
218. Bonsignore MR, Pepin JL, Anttalainen U, Schiza SE, Basoglu OK, Pataka A, i sur. Clinical presentation of patients with suspected obstructive sleep apnea and self-reported physician-diagnosed asthma in the ESADA cohort. *J Sleep Res*. 2018; 27(6):e12729. doi: 10.1111/jsr.12729.
219. Escourrou P, Grote L, Penzel T, McNicholas WT, Verbraecken J, Tkacova R, i sur. The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2015; 24(6):730-8.
220. Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):4088. doi: 10.1038/s41598-017-04446-6.
221. Gilani S, Quan SF, Pynnonen MA, Shin JJ. Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux: A Multivariate Population-Level Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 154(2):390-5.
222. Morse CA, Quan SF, Mays MZ, Green C, Stephen G, Fass R. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(9):761-8.

223. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.* 2003; 163(1):41-5.
224. Tamanna S, Campbell D, Warren R, Ullah MI. Effect of CPAP Therapy on Symptoms of Nocturnal Gastroesophageal Reflux among Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2016; 12(9):1257-61.
225. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004; 291(16):2013-6.
226. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, i sur. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(5):522-30.
227. Chen YH, Keller JK, Kang JH, Hsieh HJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. *J Clin Sleep Med.* 2013; 9(5):417-23.
228. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, i sur. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(2):169-200.
229. Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(10):1150-5.
230. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep.* 2009; 32(2):150-7.
231. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, i sur. European Sleep Apnoea Database study collaborators. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J.* 2014; 44(4):931-41.
232. Su CS, Liu KT, Panjapornpon K, Andrews N, Foldvary-Schaefer N. Functional outcomes in patients with REM-related obstructive sleep apnea treated with positive airway pressure therapy. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8(3):243-7.

233. Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT, Ryan CF. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med.* 2007; 146(3):157-66.
234. Carrasco E, Santamaria J, Iranzo A, Pintor L, De Pablo J, Solanas A, i sur. Changes in dreaming induced by CPAP in severe obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Sleep Res.* 2006; 15(4):430-6.
235. McFadyen TA, Espie CA, McArdle N, Douglas NJ, Engleman HM. Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J.* 2001; 18(6):996-1002.

## 11. ŽIVOTOPIS

Hrvoje Puretić rođen je 1971. g. u Zagrebu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1996. godine. Specijalizaciju iz interne medicine započinje 2000. g. u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“, a specijalistički ispit polaže 2004. g. od kada u istoj ustanovi radi u Intenzivnoj skrbi pulmologije. 2007. g. polaže supspecijalistički ispit iz pulmologije. Od 2011. g. samostalno vodi Laboratorij za poremećaje disanja u spavanju u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“. Znanstveni poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravlje“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2004. g. Stručno se usavršavao na domaćim i međunarodnim poslijediplomskim tečajevima iz područja hitne i intenzivne medicine te medicine spavanja. 2015. g. stječe naziv primarijusa. Od 2010. g. član je Radne skupine MZSS RH za izradu nacionalnih smjernica za liječenje sistemnih gljivičnih infekcija, 2011. g. imenovan je nacionalnim ekspertom za paneuropsku KOPB studiju (1st European COPD audit), a 2016. g. član je Radne skupine za izradu nacionalnih smjernica za neinvazivnu mehaničku ventilaciju u liječenju kronične respiracijske insuficijencije.

Autor je i koautor više znanstvenih i stručnih radova, kongresnih priopćenja i poglavlja u knjigama te aktivni sudionik znanstvenih skupova. Od akademske godine 2017/2018. predaje na predmetu „Poremećaji disanja u spavanju“ na poslijediplomskom specijalističkom studiju Pulmologija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Oženjen je i otac dvoje djece.