

# Opstruktivna apneja u spavanju i plućna hipertenzija

---

Laslavić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:729635>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-02-28**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Laslavić**

**Opstruktivna apneja u spavanju  
i plućna hipertenzija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, pod vodstvom doc.dr.sc. Gordane Pavliše, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

AASM - Američka akademija za medicinu spavanja (eng. American academy of sleep medicine)

BMI - indeks tjelesne mase (eng. body mass index)

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (eng. continuous positive airway pressure)

CSA - centralna apneja u spavanju (eng. central sleep apnea)

CTEPH – kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

DISE – farmakološki inducirana fiberendoskopija (eng. drug-induced sleep endoscopy)

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest (eng. gastroesophageal reflux disease)

HST – kućni test sna (eng. home sleep test)

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

mPAP- srednji tlak u plućnoj aretriji (eng. mean pulmonary arterial pressure)

NAFLD- nealkoholna masna bolest jetre (eng. nonalcoholic fatty liver disease)

NREM- faza spavanja bez brzih pokreta očiju (eng. non rapid eye movement)

OSA – opstruktivna apneja u spavanju (eng. obstructive sleep apnea)

PAH – plućna arterijska hipertenzija (eng. pulmonary arterial hypertension)

PAP – plućni arterijski tlak (eng. pulmonary arterial pressure)

PH - plućna hipertenzija (eng. pulmonary hypertension)

PVP- plućna vaskularna rezistencija (eng. pulmonary vascular resistance)

PWR- plućni zaglavni tlak (eng. pulmonary wedge pressure)

RDI – indeks poremećaja disanja (eng. respiratory disturbance index)

REM – faza spavanja s brzim pokretima očiju (eng. rapid eye movement)

RERA – buđenje povezano s respiratornim naporom (eng. respiratory effort-related arousal)

SAVE – eng. Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints

SDB – poremećaji disanja u spavanju (eng. sleep disordered breathing)

sPAP – sistolički tlak u plućnoj arteriji (eng. pulmonary arterial systolic pressure)

STOP – **S**noring, **T**ired, **O**bserved, **P**ressure

UPPP – uvulopalatofaringoplastika (eng. uvulopalatopharyngoplasty)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. OPSTRUKTIVNA APNEJA U SPAVANJU .....	2
2.1. Definicija .....	2
2.2. Patofiziologija i čimbenici rizika .....	2
2.2.1. Pretilost .....	3
2.2.2. Spol .....	4
2.2.3. Dob .....	4
2.2.4. Rasa .....	4
2.3. Epidemiologija .....	5
2.4. Simptomi .....	5
2.5. Dijagnoza .....	6
2.5.1. Testovi probira .....	6
2.5.2. Klinički pregled .....	8
2.5.3. Polisomnografija .....	9
2.5.4. Kućni test sna .....	11
2.5.5. Fiberendoskopija gornjeg dišnog puta u farmakološki induciranom spavanju .....	12
2.6. Klasifikacija težine OSA-e .....	12
2.6.1. Blagi stupanj opstruktivne apneje tijekom spavanja .....	13
2.6.2. Umjereni stupanj opstruktivne apneje tijekom spavanja .....	13
2.6.3. Teški stupanj opstruktivne apneje tijekom spavanja .....	13
2.7. Terapijski pristup .....	14
2.7.1. Konzervativno liječenje .....	14
2.7.1.1. Liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putevima .....	16
2.7.2. Kirurško liječenje .....	16
2.8. Komplikacije .....	17
3. OPSTRUKTIVNA APNEJA U SPAVANJU I PLUĆNA HIPERTENZIJA .....	19
3.1. Utjecaj OSA-e na kardiovaskularni sustav .....	19
3.2. Plućna hipertenzija .....	20

3.3 .Promjene uslijed OSA-e .....	21
3.4 Epidemiologija i klinička slika plućne hipertenzije i OSA-e.....	22
3.5.Patofiziologija PH u OSA-i.....	22
3.5.1. Intermitentna hipoksija .....	22
3.5.2. Negativni pleuralni tlak .....	23
3.5.3. Disfunkcija endotela .....	23
3.6 Liječenje.....	24
3.7. Prognoza .....	24
4. ZAKLJUČAK.....	25
ZAHVALE .....	26
LITERATURA .....	27
ŽIVOTOPIS.....	32

## SAŽETAK

Opstruktivna apneja u spavanju i plućna hipertenzija, Ivana Laslavić

Opstruktivna apneja u spavanju najčešći je poremećaj disanja tijekom spavanja. Riječ je o relativno čestom, ali nedovoljno prepoznatom medicinskom problemu koji je povezan s brojnim kroničnim bolestima poput hipertenzije, metaboličkog sindroma, šećerne bolesti i slično. Opstrukcija dišnog puta tijekom spavanja dovodi do smanjenog ili odsutnog disanja što ometa respiracijsku funkciju i kvalitetu sna. Simptomi uključuju hrkanje, epizode prestanka disanja tijekom spavanja, dnevnu pospanost i umor. Najveći rizični čimbenici su starija životna dob, pretilost i određene anatomske anomalije. Na temelju anamneze, rješavanja dostupnih kratkih upitnika kao metoda probira i kliničkog pregleda možemo postaviti sumnju na postojanje poremećaja disanja vezanog uz spavanje, a definitivnu dijagnozu potvrdit će nalaz cjelonoćne polisomnografije. Zasad najčešća metoda liječenja je primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišne putove (CPAP) preko nazalne ili oronazalne maske. Za uspjeh liječenja najvažnija je kontinuirana i vremenski odgovarajuće duga primjena. U blažih slučajeva za poboljšanje simptoma može biti dostatna i samo promjena životnih navika, prvenstveno fizička aktivnost i gubitak tjelesne težine. Dugotrajni utjecaj hipoksemije i hiperkapnije prisutne u pacijenata s apnejama u spavanju dovode do promjena na plućnoj vaskulaturi i razvoja plućne hipertenzije. Procjenjuje se da oko 20% pacijenata s opstruktivnom apnejom u spavanju ima i plućnu hipertenziju. Primjena CPAP-a smanjuje tlak u plućnoj arteriji i plućni vaskularni otpor i time olakšava simptome i poboljšava prognozu bolesnicima s opstruktivnom apnejom u spavanju i plućnom hipertenzijom.

ključne riječi: opstruktivna apneja u spavanju, polisomnografija, kontinuirani pozitivni tlak u dišne putove, plućna hipertenzija



## **SUMMARY**

Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension, Ivana Laslavić

Obstructive sleep apnea is the most common sleep-related breathing disorder. This is a relatively common, but insufficiently recognized medical problem associated with many chronic diseases such as hypertension, metabolic syndrome, diabetes etc. Airway obstruction during sleep leads to reduced or absent breathing which interferes with respiratory function and sleep quality. Symptoms include snoring, episodes of sleep apnea, daytime sleepiness, and fatigue. The biggest risk factors are older age, obesity and certain anatomical anomalies. Based on the medical history, evaluation by the available short questionnaires as a method of screening and clinical examination, the existence of sleep-related breathing disorders could be suspected, and the definitive diagnosis will be confirmed by the finding of all-night polysomnography. So far, the most common method of treatment is the application of continuous positive pressure on the airways (CPAP) through the nasal or oronasal mask. Patient adherence is the most important to achieve positive treatment effects. In milder cases, a change in lifestyle, primarily physical activity and weight loss, may be sufficient to improve symptoms. The long-term effects of hypoxemia and hypercapnia present in patients with sleep apnea lead to changes in the pulmonary vasculature and the development of pulmonary hypertension. It is estimated that about 20% of patients with obstructive sleep apnea also have pulmonary hypertension. The use of CPAP reduces pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance and thus alleviates symptoms and improves the prognosis in patients with obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension.

Key words: obstructive sleep apnea, polysomnography, continuous positive pressure on the airways , pulmonary hypertension

## 1. UVOD

Poremećaji disanja u spavanju (eng. sleep disordered breathing, SDB) se prema Američkoj akademiji za medicinu spavanja (eng. American academy of sleep medicine, AASM) dijele u 4 skupine; sindromi opstruktivne apneje u spavanju (OSA), sindromi centralne apneje u spavanju (CSA), poremećaji hipoventilacije povezani sa spavanjem i poremećaj hipoksemije povezan sa spavanjem (1). OSA spada u najčešće poremećaje disanja u spavanju u svim dobnim skupinama (2).

Pojam apneje označava izostanak spontanog disanja. Povremena pojava apneje moguća je i tijekom normalnog spavanja u zdravih osoba, ali u ljudi s tzv. apnejom tijekom spavanja apneje traju 10 sekundi ili više i pojavljuju se svake noći nekoliko stotina puta. Mogu nastati zbog opstrukcije gornjih dišnih puteva, posebice ždrijela, što je slučaj kod opstruktivne apneje tijekom spavanja ili zbog poremećaja u poticanju disanja putem središnjeg živčanog sustava u tzv. središnjoj apneji tijekom spavanja (3).

OSA je često neprepoznat i nedijagnosticiran medicinski problem povezan s brojnim kroničnim bolestima i stanjima kao što su hipertenzija, koronarna bolest srca, srčana aritmija, moždani udar, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), pretilost, metabolički sindrom, šećerna bolest, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) (4). OSA utječe na nastanak i na razvoj već postojećih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti te time pridonosi ukupnom povećanju morbiditeta i mortaliteta (5).

Plućna hipertenzija je kronična bolest plućne cirkulacije, kvantitativno opisana kao stanje kontinuiranog srednjega tlaka višeg od 25 mmHg-a. Razlikujemo primarnu plućnu hipertenziju kojoj ne znamo uzrok i sekundarnu plućnu hipertenziju kojoj uzrok znamo, a može biti posljedica različitih stanja i bolesti. Jedan od bitnih uzroka sekundarne plućne hipertenzije je OSA (6).

U ovom radu opisat ću najvažnije značajke opstruktivne apneje u spavanju s naglaskom na njen utjecaj na kardiovaskularni sustav i nastanak plućne hipertenzije.

## **2. OPSTRUKTIVNA APNEJA U SPAVANJU**

### **2.1. Definicija**

OSA je poremećaj u kojem dolazi do ponavljajućeg kolapsa ždrijela tijekom spavanja. Kolaps ždrijela može biti potpun i tako uzrokovati apneju ili djelomičan kada uzrokuje hipopneju (7). Potpuni kolaps gornjeg dišnog sustava je definiran kao pad protoka zraka veći od 90% uz kontinuirani respiratorni napor koji traje najmanje 10 sekundi. Hipopneja se definira kao smanjenje protoka zraka za najmanje 30%, a koje traje najmanje 10 sekundi, uz buđenje i/ili konkomitantni pad saturacije kisika za 3% i više (2). Ponavljajuće epizode kolapsa gornjeg dišnog puta tijekom spavanja rezultiraju povremenim smanjenjima ili prestankom ventilacije dišnog puta i tako uzrokuju poremećenu izmjenu plinova u krvi tj. hipoksiju i hiperkapniju (7). Mozak reagira na smanjenu količinu kisika buđenjem bolesnika iz sna kako bi se disanje ponovno omogućilo. Epizode apneje ili hipopneje praćene su pojačanim dišnim radom, desaturacijom oksihemoglobina i/ili naglim buđenjem iz sna. Opetovana opstrukcija dišnog puta tijekom spavanja dovodi do isprekidanog sna i neadekvatnog odmora za vrijeme sna. Zbog toga se pacijenti s OSA-om žale na umor, pretjeranu pospanost tijekom dana, insomniju, jutarnje glavobolje, ali neki su i asimptomatski (8).

### **2.2. Patofiziologija i čimbenici rizika**

Patogeneza OSA-e nije u potpunosti razjašnjena. Najvjerojatnije je rezultat interakcije između takve anatomske građe gornjih dišnih puteva koja ima sklonost kolapsu i promjena u funkciji tog dijela dišnog sustava za vrijeme spavanja. Smanjenje aktivnosti mišića gornjeg dišnog puta za vrijeme spavanja je fiziološki fenomen koji u zdravih pojedinaca nema nikakvih negativnih posljedica, međutim u osjetljivih osoba može uzrokovati smanjenje promjera dišnog puta i posljedično kolaps i opstrukciju protoka zraka (Slika 1). Unatoč višestrukim fiziološkim promjenama u respiratornoj mehanici povezanim sa spavanjem i porastu parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida ( $\text{PaCO}_2$ ), ne razvijaju se kod svih pojedinaca potpune opstrukcije gornjeg dišnog puta. Pojedinci s povoljnom anatomijom gornjeg dišnog puta i plućnom mehanikom

mogu održavati ritmično disanje i normalnu izmjenu plinova, dok oni s jako ugroženim gornjim dišnim putovima mogu razviti potpunu opstrukciju (9).



Slika 1. Opstrukcija dišnog puta mekim nepcem i bazom jezika (prema 9)

U čimbenike rizika za razvoj OSA-e spadaju stanja koja smanjuju promjer ždrijela u mirovanju ili povećavaju urušivost diših puteva (10). Razlikujemo nepromjenjive (konstitutivne) i promjenjive (okolišne) čimbenike rizika. Faktori rizika koji se ne mogu mijenjati uključuju muški spol, dob i rasu. U nepromjenjive čimbenike spadaju i genetska predispozicija ili obiteljska anamneza OSA-e, kao i anatomija lica koja rezultira uskim dišnim putovima, mogu rezultirati povećanim rizikom za razvoj OSA-e. Promjenjivi faktori rizika uključuju pretilost, lijekove i substance koji uzrokuju opuštanje mišića i suženje dišnih putova (opijati, benzodiazepini, alkohol), endokrini poremećaji (hipotireoza, sindrom policističnih jajnika), pušenje i nazalna kongestija ili opstrukcija (11).

### **2.2.1. Pretilost**

Mehanizmi koji povezuju pretilost s OSA složeni su, premda uglavnom nastaju zbog izravnih mehaničkih učinaka na dišni sustav. To uključuje naslage masti u gornjim dišnim putovima i smanjenje volumena pluća (12). Prekomjerna tjelesna težina, odlaganjem masnog tkiva u okolne strukture gornjih dišnih putova, izravno djeluje na anatomske odnose sužavajući njihov promjer. Također, odlaganje masnog tkiva u

jezik dovodi do poremećaja funkcije genioglosalnog mišića bitnog za sprječavanje kolapsa gornjih dišnih puteva. Pretilost utječe i na plućni volumen smanjujući rezidualni kapacitet te na taj način respiraciju (4).

Porast tjelesne težine za 10% rezultira šestostrukim porastom umjerenog do ozbiljnog oblika OSA i povećava indeks apneje i hipopneje (AHI) za 32%, dok pad težine za 10% smanjuje AHI za 26% (13).

### **2.2.2. Spol**

Muškarci su u većem riziku od razvoja OSA-e nego žene, iako žene imaju rizik sličan muškarcima kada uđu u menopauzu. Utvrđeno je da žene u postmenopauzi na nadomjesnoj hormonskoj terapiji imaju niže stope OSA-e, što upućuje na to da gubitak hormona u menopauzi rezultira većim rizikom za razvoj OSA-e. Žene također imaju više epizoda OSA-e tijekom sna u fazi s brzim pokretima očiju (REM faza) i manje epizoda OSA-e kada spavaju u ležećem položaju, dok većina muškaraca ima OSA kada spavaju u ležećem položaju. OSA je manje ozbiljna u žena u usporedbi s muškarcima sličnog indeksa tjelesne mase (BMI) (11).

### **2.2.3. Dob**

Povećani rizik od razvoja OSA-e u starijih osoba može biti posljedica smanjenja trajanja faze dubokog sna (sporovalnog spavanja) povezanog sa starenjem, koja inače djeluje protektivno na razvoj poremećaja disanja tijekom spavanja i kolapsa dišnih putova. Međutim, starije osobe češće nemaju simptoma i također prijavljuju manju razinu dnevne pospanosti i umora (11).

### **2.2.4. Rasa**

Prospektivna kohortna studija "Sleep Heart Health Study" otkrila je neznatno povećan rizik od umjerene do ozbiljne OSA-e kod crne rase (20%) i američkih Indijanaca (23%) u usporedbi s bijelcima (17%). Te razlike među rasnim skupinama mogu biti posljedica varijacija u kraniofacijalnoj anatomiji (11).

## 2.3. Epidemiologija

Bolest se najčešće javlja nakon 30.godine života, ali može se pojaviti u bilo kojoj dobi pa čak i u djece.

U većini epidemioloških studija OSA se definira brojem epizoda opstruktivne apneje i epizoda hipopneje na sat spavanja, odnosno indeksom apneja-hipopneja (eng. apnea-hypopnea index, AHI), koji odražava stupanj odstupanja od normalne fiziologije disanja tijekom spavanja.

Wisconsin Sleep Cohort Study, jedna od prvih velikih populacijskih studija o prevalenciji OSA-e, pokazala je kako 10% muškaraca i 3% žena u dobi od 30 do 49 godina imaju barem umjereni OSA, dok 17% muškaraca i 9% žena u dobi od 50 do 70 godina imaju umjereni OSA. U 2002. godini prospektivna kohortna studija "Sleep Heart Health Study" otkrila je da 24% muškaraca i 9% žena ima barem blagi oblik OSA-e (8).

Novija istraživanja pokazuju kako je prevalencija OSA-e u općoj odrasloj populaciji (starijoj od 18 godina) izmjerena kao  $AHI \geq 5$  kreće se od 9% do 38%. U muškaraca prevalencija varira od 13% do 33% , a u žena od 6% do 19%. Međutim, u nekim starijim dobnim skupinama prevalencija je bila čak 84%, kao i čak 90% kod muškaraca. Pri  $AHI \geq 15$ , prevalencija u odrasle osobe (u dobi > 18 godina) kretala se od 6% do 17% iako je znatno veća (36%) u starijim dobnim skupinama (9). OSA je slabo i nedovoljno prepoznata. Procjenjuje se da u 82% muškaraca i 93% žena u SAD-u koji boluju od OSA, ona nije dijagnosticirana (11).

Sveukupno, prevalencija OSA-e veća je u muškaraca nego u žena, raste s dobi i učestalija je u osoba s povećanim indeksom tjelesne mase (eng. body mass index, BMI) (9). Također, prevalencija ovog poremećaja disanja je veća u populaciji pretilih ( $BMI > 30$ ) u uspoređi s populacijom ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom (10). S obzirom na kontinuirani porast debljine u svijetu i njenu povezanost s opstruktivnom apnejom u spavanju, pretpostavlja se kako će i prevalencija ovog poremećaja rasti u budućnosti (12).

## 2.4. Simptomi

Postoji nekoliko uobičajenih dnevnih simptoma i simptoma koji se javljaju prilikom spavanja, iako se pacijenti razlikuju po broju i kombinaciji prijavljenih simptoma (Tablica 1). Tijekom spavanja, hrkanje je jedan od najčešćih simptoma. Uobičajeni

dnevni simptomi OSA uključuju pretjeranu dnevnu pospanost i umor. Pretjerana dnevna pospanost znači da se pacijent osjeća vrlo pospano ili mamurno, dok se umor prezentira kao nedostatak energije i nemotiviranost. Osjećaj neosvježena unatoč spavanju preporučenih 7 do 9 sati sna također je simptom. Pacijenti se često bude s osjećajem suhih usta (15).

Tablica 1. (prema 15)

Noćni simptomi	Dnevni simptomi
hrkanje, dahtanje, hroptanje	pretjerana pospanost
prestanak disanja	umor
isprekidan san	jutarnje glavobolje
nemogućnost održavanja sna	poteškošće s pamćenjem
nokturija	promjene raspoloženja
mokrenje u krevet	razdražljivost
noćno znojenje,	smanjen libido

## 2.5. Dijagnoza

Dijagnoza OSA-e postavlja se na temelju anamneze, testova probira, kliničke slike i kliničkog pregleda. Posebno su važni anamnestički podaci o prekomjernoj dnevnoj pospanosti (ima li pospanost utjecaj na društveni život, gubitak pozornosti, utječe li na vožnju, javlja li se umor tijekom dana i kada). Heteroanamneza (razgovor s bračnim partnerom ili članom kućanstva) je korisna za prikupljanje podataka o bolesnikovim simptomima tijekom spavanja. Trebala bi sadržavati pitanja o hrkanju (koliko često, kada, u kojem položaju) i o zastojima disanja (koliko dugo traje zastoj, koliko puta tijekom noći) (13).

### 2.5.1. Testovi probira

Većina bolesnika s OSA-om nikada ne prijavi postojanje simptoma svome liječniku obiteljske medicine pa je opravdano vjerovati kako su metode probira od velike koristi u dijagnosticiranju bolesti. AASM preporučuje da se u probir uključe sve pretilo osobe jer je prekomjerna tjelesna težina odgovorna za 41% svih slučajeva OSA-e, zatim

osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom na OSA-u i osobe s retrognatijom. Bilo bi poželjno provjeriti i osobe čija su zanimanja vezana uz dugotrajnu vožnju (vozači kamiona i javnog prijevoza) te svakog pojedinca koji je u skorije vrijeme kao vozač sudjelovao u prometnoj nesreći koja bi se mogla pripisati umoru. Probir se također treba obaviti u populacijama bolesnika s bolestima koje se obično istodobno pojavljuju zajedno s OSA-om; na primjer, kod onih s hipertenzijom otpornom na liječenje, atrijskom fibrilacijom, zatajenjem srca, moždanim udarom i dijabetesom tipa 2 jer se prevalencija OSA-e u tim bolestima kreće u rasponu od 35% - 85%. (14).

Najčešće primijenjivani upitnici su Epworthova ljestvica pospanosti, Berlinski upitnik, a u novije vrijeme STOP / STOP BANG upitnik. Epworthova ljestvica pospanosti omogućuje subjektivno mjerenje pospanosti u svakodnevnim situacijama, ne zahtijeva posebne uvjete, a primjena je brza i jednostavna. Može se primijeniti kao početno sredstvo za mjerenje pospanosti ili za subjektivno mjerenje učinka terapije. Sastoji se od 8 pitanja/situacija, kod kojih postoji manja ili veća vjerojatnost da ispitanik zadrijema (0 – nikakva vjerojatnost, 1 – mala, 2 – umjerena, 3 – velika), a zbroj veći od 10 upućuje na prekomjernu dnevnu pospanost. Iako nalaz zbroja većeg od 10 donekle korelira s vjerojatnošću umjerene i teške OSA-e, nedostatak je ljestvice niska osjetljivost i specifičnost u otkrivanju bolesnika s OSA-om.

Berlinski upitnik sadržava tri kategorije pitanja: prvu u vezi s hrkanjem i prestancima disanja tijekom spavanja, drugu u vezi s dnevnom pospanošću te treću u vezi s komorbiditetom (hipertenzija i/ili pretilost). Ako ispitanik u kategoriji 1 ima dva i više potvrdna odgovora, kategorija se smatra pozitivnom. Isto vrijedi i za kategoriju 2. Kategorija 3 pozitivna je u slučaju jednog ili oba potvrdna odgovora (hipertenzija, pretilost). Za završnu procjenu vrijedi da dvije ili sve tri pozitivne kategorije upućuju na visok rizik za poremećaj disanja u spavanju. Berlinski upitnik u komparaciji s Epworthovom ljestvicom pospanosti pokazao je veću osjetljivost i specifičnost u otkrivanju osoba s rizikom za OSA-u.

STOP BANG upitnik je koncizan i jednostavan upitnik koji se primjenjuje u novije vrijeme za probir osoba s povišenim rizikom za opstruktivnu apneju u spavanju. Sastoji se od osam stavki koje uključuju informacije o hrkanju, umoru, primijećenim apnejama, krvnom tlaku, indeksu tjelesne mase (BMI), dobi, opsegu vrata i spolu



(eng. Snoring, Tiredness, Observed apneas, blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference, Gender). U dosadašnjim ispitivanjima pokazao je veću osjetljivost i specifičnost od Epworthova i Berlinskoga. Rezultat testa od triju i više pozitivnih odgovora označuje visok rizik za OSA-u (5).

S obzirom na rezultate ovih upitnika, pacijente s visokim rizikom za razvoj OSA-e treba uputiti u centar ili pak specijalizirani laboratorij za poremećaje spavanja na cjelonoćno polisomnografsko snimanje.

Tablica 1. STOP BANG upitnik (visok rizik za OSA-u: 3 ili više pozitivnih odgovora)

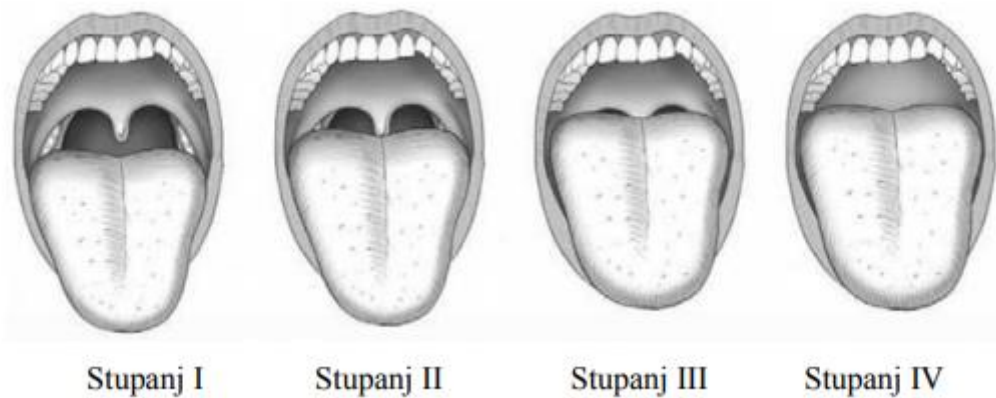
1. Hrkanje (Snoring) Hrčete li glasno (glasnije od govora ili da se čuje kroz zatvorena vrata)?	da / ne
2. Umor (Tired) Osjećate li se često umornim ili pospanim tijekom dana?	da / ne
3. Opažanje (Observed) Je li netko opazio da prestajete disati tijekom spavanja?	da / ne
4. Krvni tlak (Pressure) Imate li povećani krvni tlak ili se liječite zbog povišenog krvnog tlaka?	da / ne
5. Indeks tjelesne mase (BMI) Veći od 35kg/m <sup>2</sup>	da / ne
6. Dob (Age) Više od 50 godina?	da / ne
7. Opseg vrata (Neck circumference)* Više od 40cm?	da / ne
8. Spol (Gender) Muško?	da / ne

\*opseg vrata mjeri osoblje

### 2.5.2. Klinički pregled

Ne postoje fizikalni nalazi specifični za OSA-u, ali u slučaju pronalaska nekih od niže nabrojanih potrebno je razmotriti daljnju dijagnostičku obradu (16). Fizikalni pregled treba uključivati pregled respiratornog, kardiovaskularnog i neurološkog sustava.

Potrebno je odrediti BMI; BMI>30 ide u prilog postojanju OSA-e. Posebnu pozornost treba obratiti na znakove suženja gornjih dišnih putova; povećani opseg vrata (> 16 inča [40,64 cm] u žena i > 17 inča [43,2 cm] kod muškaraca), postojanje makroglosije, hipertrofije tonzila, povećane ili izdužene uvule, znakova začepjenja nosa (polipi, devijacija septuma) i prisutnost retrognatije (15). Pri pregledu valja odrediti i razred po Mallampati klasifikaciji. Ova klasifikacija inače se koristi za procjenu težine intubacije prije operacija s obzirom na anatomiju usne šupljine. Visok Mallampatijev razred povezan je s težom intubacijom i višom incidencijom apneje. Ako su vidljivi tvrdo nepce, meko nepce i baza uvule (razred III.) ili je vidljivo samo tvrdo nepce (razred IV.) trebali bismo posumnjati na mogućnost OSA-e (16).



Slika 2. Mallampati klasifikacija; III. i IV. razred povećavaju rizik za OSA-u

### 2.5.3. Polisomnografija

Zlatni standard za definitivnu dijagnozu opstruktivne apneje u spavanju je cjelonoćna polisomnografija (eng. polysomnography, PSG). Tom metodom mjeri se učestalost apneje i hipopneje tijekom spavanja. Opstruktivne apneje definirane su kao gotovo potpuni (> 90%) prestanci protoka zraka koji traju dulje od 10 sekundi u snu, unatoč ventilatornom naporu, a hipopneje se općenito definiraju kao smanjenje protoka zraka za više od 30% uz istovremeno smanjenje zasićenja oksihemoglobina za najmanje 3% ili uz buđenje iz sna (16). Obavlja se u specijaliziranom laboratoriju pod kontinuiranim audio/ videonadzorom tehničara educiranog u medicini spavanja, gdje se kontinuirano, digitalno, putem računala snimaju i precizno kvantificiraju različite

fiziološke varijable: električna moždana aktivnost preko elektroencefalograma (EEG), pokreti očiju pomoću elektrookulograma (EOG), mišićna aktivnost submentalnih mišića i udova preko elektromiograma (EMG), torakoabdominalni dišni rad pletizmografski, elektrokardiogram (EKG), protok zraka, pulsna oksimetrija, hrkanje, položaj tijela kod spavanja, pomaci nogu (5,16). Prije snimanja pacijentu treba savjetovati da izbjegava uzimanje alkohola i kave, preporučiti mu da uzme svoju kroničnu terapiju, uključujući hipnotike i psihofarmake. U slučaju anksioznosti, pred samo snimanje može uzeti zolpidem (10).

Dijagnoza OSA-e potvrđuje se ako je prisutan bilo koji od ova dva navedena kriterija:

- Kriterij 1. : Postoji 5 ili više pretežno opstruktivnih respiratornih događaja (opstruktivne i miješane apneje, hipopneje ili RERA (eng. respiratory effort-related arousals) po satu spavanja kod pacijenta s jednim ili više sljedećih simptoma:
  - pospanost, nekrepljujući san, umor ili simptomi nesanice
  - buđenje sa zadržavanjem daha, dahtanjem ili gušenjem
  - uobičajeno hrkanje, prekidi disanja ili oboje zabilježeno od strane partnera u krevetu ili drugog promatrača
  - hipertenzija, poremećaj raspoloženja, kognitivna disfunkcija, bolest koronarnih arterija, moždani udar, kongestivno zatajenje srca, atrijska fibrilacija ili šećerna bolest tipa 2
  
- Kriterij 2.: Postoji 15 ili više pretežno opstruktivnih respiratornih događaja (apneje, hipopneje ili RERA) po satu spavanja, bez obzira na prisutnost pridruženih simptoma ili popratnih bolesti (17).

Podaci dobiveni polisomnografijom mogu generirati dva indeksa kao kvantitativne mjere opstruktivnih događaja povezanih sa spavanjem po satu spavanja:

- Apneja-hipopneja indeks (eng. apnea-hypopnea index, AHI)  
 $AHI = [\text{broj apneja} + \text{broj hipopneja}] / \text{ukupan broj sati spavanja}$
- Indeks respiratornih smetnji (eng. respiratory disturbance index, RDI)  
 $RDI = [\text{apneje} + \text{hipopneje} + \text{RERAs}] / \text{ukupan broj sati spavanja}$

Zbog uključivanja RERA, RDI klasificira više pacijenata koji imaju OSA nego AHI, koristeći iste vrijednosti praga. Međutim, ne postoji konsenzus oko toga trebaju li AHI ili RDI biti zlatni standardni indeksi za dijagnozu. Postoje pretpostavke da AHI može bolje korelirati s kardiovaskularnim ishodima, dok RDI može dati više informacija o dnevnoj pospanosti i težini simptoma (17).

U slučaju PSG nalaza umjerene ili teške OSA-e ( $AHI \geq 15$ ) provodi se cjelonoćna PSG uz CPAP uz procjenu učinkovitosti i titriranje optimalnog tlaka ventiliranja (10).

#### 2.5.4. Kućni test sna

Dobro provjerena, jednostavnija i jeftinija alternativa polisomnografiji je kućni test sna (eng. home sleep test, HST). Za razliku od PSG-a obavlja se bez nadzora u kući pacijenta. HST-ovi koji se najčešće koriste u rutinskoj kliničkoj praksi imaju senzore koji mjere samo respiratorni protok zraka, respiratorni napor i zasićenje kisikom. Većina ovih testova ne uključuje EEG –monitoriranje pa se hiponeje i RERA karakterizirane buđenjem ne mogu pouzdano identificirati. Pacijent za kojeg se sumnja da ima OSA-u, a HST je negativan, treba se podvrgnuti PSG-u radi daljnje dijagnostičke procjene (16,17). Na temelju vremena monitoriranja dobivamo indeks respiratornih događaja, REI (eng. respiratory event index) koji se tipično koristi za utvrđivanje ozbiljnosti apneje utvrđene kućnim testom sna (15).

- Indeks respiratornih događaja, REI =  $[\text{apneje} + \text{hipopneje}] / \text{ukupno vrijeme monitoriranja u satima}$

### **2.5.5. Fiberendoskopija gornjeg dišnog puta u farmakološki induciranom spavanju**

U budnom stanju nije moguće dijagnosticirati kolaps gornjih dišnih putova, stoga se nalaz gornjih dišnih putova značajno razlikuje u budnom stanju i spavanju. Fiberendoskopijom gornjeg dišnog puta u farmakološki induciranom spavanju (eng. drug induced sleep endoscopy, DISE) možemo prikazati mjesto, konfiguraciju i težinu opstrukcije i kolapsa gornjeg dišnog puta. Najčešće korištena klasifikacija promjena gornjeg dišnog puta za vrijeme DISE je tzv. VOTE klasifikacija (eng. velum, oropharynx, tongue base, epiglottis). Težina opstrukcije bilježi se od 0 do 2, gdje 0 predstavlja odsutnost opstrukcije, 1 predstavlja djelomičnu, a 2 potpunu opstrukciju. Velum uključuje meko nepce, uvulu i lateralno tkivo ždrijela na razini velofarinksa, a koristi se i naziv retropalatum. Većina bolesnika ima višerazinsku opstrukciju, a razina retropalatum je najčešće mjesto opstrukcije. Obzirom da DISE značajno utječe na planiranje liječenja, posebno kirurškoga, ali i konzervativnoga, trebalo bi ga provesti kod svih bolesnika kod kojih će podatak o mjestu i težini opstrukcije utjecati na plan liječenja. Time su obuhvaćeni svi bolesnici s primarnim hrkanjem i s OSA-om, u kojih se planira kirurško liječenje. DISE nam daje uvid u uzroke neuspješnog liječenja: kirurškog, mandibularnim udlagama ili pak kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka. DISE bi se obavezno trebao provesti u svih bolesnika u kojih prethodno kirurško liječenje nije dalo željene rezultate, kako bi se točno odredilo mjesto opstrukcije i primijenila odgovarajuća daljnja kirurška ili konzervativna terapija (13).

### **2.6. Klasifikacija težine OSA-e**

Glavni parametar u klasifikaciji bolesti prema težini je AHI, pri čemu AHI od 5 do 15 označuje blagu, AHI od 15 do 30 umjerenu, a AHI veći od 30 tešku opstruktivnu apneju u spavanju (Tablica 1)(5). Na AHI mogu utjecati tjelesna težina, alkohol, lijekovi, dob, položaj spavanja (7).

Tablica 2. Apneja-hipopneja indeks. Klasifikacija za odrasle bolesnike

Težina apneje	Apneja-hipopneja indeks (AHI)
Normalna	< 5
Blaga	$5 \leq \text{AHI} < 15$
Umjerena	$15 \leq \text{AHI} < 30$
Teška	$\geq 30$

### 2.6.1. Blagi stupanj opstruktivne apneje tijekom spavanja (AHI 5–14)

U blagom stupnju bolesti oboljeli su često asimptomatski ili doživljavaju manje izraženu dnevnu pospanost koja ne utječe na kvalitetu života. Inicijalne promjene najčešće primjećuju članovi obitelji. Simptomi u ovom stupnju mogu regresirati ako osoba izgubi na tjelesnoj težini, apstinira od alkohola ili primjenjuje terapiju za OSA-u. Iako je blaga OSA asimptomatska, odnosno oligosimptomatska, povezana je s povećanim rizikom od arterijske hipertenzije, osobito u mlađoj životnoj dobi (24).

### 2.6.2. Umjereni stupanj opstruktivne apneje tijekom spavanja (AHI 15–30)

Oboljeli su često svjesni svoje pospanosti pa moraju paziti i izbjegavati situacije u kojem bi bilo neprikladno zaspati. Uspijevaju održavati dnevne aktivnosti, ali na smanjenoj razini te imaju povećanu incidenciju prometnih nesreća. Arterijska hipertenzija je prisutna kod većine oboljelih (24). San je isprekidan i poremećen, ali je postotak kvalitetnog spavanja ipak bolji u usporedbi s teškim stupnjem OSA-e.

### 2.6.3. Teški stupanj opstruktivne apneje tijekom spavanja (AHI >30)

Dnevna pospanost kod oboljelih je jako izražena i onemogućuje obavljanje normalnih dnevnih aktivnosti. Imaju tendenciju zaspati tokom dana u sjedećem položaju i različitim situacijama pa je povećan i rizik od slučajnih ozljeda. Također, ova skupina

bolesnika ima povećani rizik za razvoj negativnih kardiovaskularnih ishoda; arterijske hipertenzije, bolesti koronarnih arterija, srčane aritmije i smrti (17).

## **2.7. Terapijski pristup**

Cilj liječenja OSA-e je uklanjanje znakova i simptoma bolesti, poboljšanje kvalitete spavanja, normalizacija saturacije kisikom i AHI-ja (8). Liječenju treba pristupiti kao liječenju neke kronične bolesti koja zahtijeva dugoročan i multidisciplinarni pristup. Prije odluke o načinu liječenja pojedinog bolesnika, važno je definirati etiologiju nastanka OSA-e; odnosno saznati je li uzrok apneje opstrukcija ili kolaps dišnog puta. Opstrukcija je oznaka anatomskog deformiteta, prisutna je u budnom stanju, vidi se rutinskom kliničkom obradom, nazofaringealnom endoskopijom, cefalometrijom (npr. devijacija nosnog septuma) adenoidne vegetacije, hipertrofija palatinalnih tonzila, velika duga uvula, hipertrofija lingvalne tonzile itd. Opstruktivne promjene ne mijenjaju se značajnije u budnom/spavajućem statusu ili u položaju spavanja na leđima ili na boku i jasno su anatomske definirane. Kolaps uvijek označava neurološki deficit, prisutan je samo u spavanju bez jasne anatomske granice i njegova prisutnost potvrđuje se DISE-om. Opstrukcija ili kolaps međusobno se ne isključuju i prisutne su kod bolesnika u različitim proporcijama, npr. hipertrofija lingvalne tonzile i kolaps jezika ili kolaps palatofarinksa s hipertrofijom palatinalnih tonzila (13).

Metode liječenja najjednostavnije možemo podijeliti u dvije skupine: konzervativne i kirurške.

### **2.7.1. Konzervativno liječenje**

Konzervativno liječenje uključuje bihevioralne intervencije, primjenu kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (eng. continuous positive airway pressure, CPAP) i terapiju mandibularnim udlagama (7,13).

Bihevioralne intervencije obuhvaćaju promjene životnih navika i pozicijsku terapiju. Promjene životnih navika u svih bolesnika temelj su liječenja OSA i obuhvaćaju: higijenu spavanja, spavanje na boku kod pozicijske OSA-e, dijetetske mjere, redukciju tjelesne mase, tjelovježbu, prestanak pušenja i konzumiranja alkohola,

zatim smanjenje doze određenih lijekova, kao što su benzodiazepini, antidepresivi, antiepileptici, antihistaminici, opioidni analgetici, te liječenje drugih stanja koja doprinose razvoju i težini OSA-e, kao što su hipotireoza i gastroezofagealni refluks (13).

U studiji Sleep AHEAD (Action for Health in Diabetes), 264 bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću i dijabetesom melitusom tipa 2 i OSA-om podvrgnuti su intervenciji s ciljem gubitka kilograma dijetom i vježbanjem te edukacijom o boljoj kontroli DM2. Promjena životnog stila rezultirala je smanjenjem težine za 10,2 kg u prosjeku i smanjenjem AHI-ja za 9,7 događaja po satu. Nije točno određeno koliko mora biti gubitak na težini kako bi došlo do poboljšanja bolesti. Veći gubitak na težini udružen je s većim smanjenjem AHI-ja. (18).

Barijatrijska kirurgija također može značajno smanjiti težinu OSA-e u izrazito pretilih bolesnika. Vjerojatnost normalizacije AHI-ja barijatrijskom operacijom je mala, ali poboljšanja u simptomima OSA-e nisu zanemariva (14).

U većine bolesnika s OSA najlošiji nalaz je u položaju na leđima, što se može dokazati i za vrijeme DISE-a, a neki bolesnici imaju OSA samo u položaju na leđima, te se stoga bolesnicima s pozicijskom OSA savjetuje spavanje na boku. Danas na tržištu postoje uređaji koji se nose na leđima ili na vratu i prisiljavaju bolesnika da spava na boku: pasivne – „teniske loptice“, te aktivne – narukvice ili pojasevi koji odašilju vibracije koje bolesnika nesvjesno za vrijeme spavanja tjeraju u položaj u kojem nema apneju (13).

Intraoralne udlage (udlage za repositioniranje donje čeljusti) su naprave koje mijenjaju konfiguraciju gornjeg dišnog puta i sprječavaju kolaps mekih struktura tijekom spavanja. Djelotvorne su za liječenje blage do umjerene OSA-e (16). Za vrijeme DISE možemo ispitati učinak mandibularnih udlaga, te uočiti uzrok neučinkovitosti udlage (13).



### **2.7.1.1.Liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putevima**

„Zlatni standard“ u liječenju OSA-e je primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima u svrhu sprječavanja kolapsa gornjeg dišnog puta pomoću uređaja za potpomognuto disanje (eng. continuous positive airway pressure, CPAP). CPAP uređaji isporučuju zrak pod tlakom od 4-20 cm H<sub>2</sub>O preko nazalne maske ili rjeđe oronazalne maske koju bolesnik nosi tijekom spavanja (16). Mehanizam djelovanja CPAP-a je omogućavanje održavanja pozitivnog transmuralnog tlaka u ždrijelu tako da intraluminalni tlak premašuje okolni tlak. CPAP također stabilizira gornji dišni put kroz povećani volumen pluća na kraju izdisaja. Kao rezultat toga, sprječavaju se respiratorni događaji uslijed kolapsa gornjih dišnih putova odnosno apneja i hipopneja (7). CPAP normalizira AHI u više od 90% pacijenata koji ga koriste. Uspješnost ovakve terapije najviše ovisi o pridržavanju, odnosno korištenje više sati tijekom noći povezano je s većim poboljšanjem u kliničkoj slici. Preporuča se korištenje barem 4 sata tijekom noći tijekom najmanje 5 dana u tjednu (16). Problem u vezi s trajnom primjenom CPAP-a je visok postotak odustajanja od takva načina liječenja (20–40% slučajeva), osobito u bolesnika s OSA-om i preboljenim moždanim udarom. Neki bolesnici teško podnose masku uređaja te olako odustaju od takva načina liječenja. Zato je potrebno redovito praćenje uz učestale provjere korištenja CPAP-a (telefonski kontakt, uvid u podatke s memorijske kartice uređaja) barem svakih 6–12 mjeseci nakon inicijalne edukacije (19).

U bolesnika u kojih je neuspješno liječenje CPAP-om ili koji loše podnose CPAP potrebno je provesti DISE. Otkrivanje razine i težine opstrukcije moglo bi razjasniti uzrok slabe tolerancije, te se može provesti dodatna terapija, bilo konzervativna ili kirurška, nakon koje CPAP možda ne bi bio više potreban ili bi se učinak CPAP-a poboljšao, a značajno smanjile nuspojave (13).

### **2.7.2.Kirurško liječenje**

Pacijentima koji ne mogu tolerirati CPAP preporuča se kirurška modifikacija gornjeg dišnog puta (20). Prije dostupnosti CPAP-a za liječenje teške OSA-e koristila se traheotomija koja se, unatoč učinkovitosti, danas vrlo rijetko radi. Najčešći kirurški postupci u terapiji OSA-e uključuju modifikaciju mekog tkiva gornjeg dišnog puta, najčešće nepca, baze jezika, lateralne strane ždrijela. Najopsežnije opisan postupak

je uvulopalatofaringoplastika (UPPP) kojim se resećira uvula i dio mekog nepca (16). Opcija su i operacije smanjenja jezika i lateralna faringoplastika.

Za liječenje opstruktivne apneje u Sjedinjenim Državama odobren je baterijski stimulator živca hipoglosusa. Uređaj nalik na pacemaker usađuje se u prsa, gdje detektira usporavanje disanja i šalje električni impuls u hipoglosus. Impuls potiče živac da zadrži jezik u prednjem položaju, čime osigurava prohodnost dišnih putova (13).

## **2.8.Komplikacije**

Pacijenti s opstruktivnom apnejom u spavanju imaju povećan rizik za razvoj nekoliko nepovoljnih kliničkih ishoda: (17)

- Pospanost tijekom vožnje i posljedično prometne nesreće; pacijenti s OSA-om imaju 2 do 3 puta veću vjerojatnost da sudjeluju u prometnoj nesreći nego pojedinci bez OSA-e
- Neuropsihijatrijska disfunkcija; OSA može izazvati ili pogoršati nepažnju, pamćenje i uzrokovati kognitivni deficit, moguće su i promjene raspoloženja i razdražljivost, kao i depresija, psihoza i seksualna disfunkcija
- Kardiovaskularni i cerebrovaskularni morbiditet; pacijenti s OSA-om, pogotovi oni s umjerenom i teškom, a neliječenom OSA-om, u povećanom su riziku za razvoj sistemske hipertenzije, koronarne arterijske bolesti, srčanih aritmija, zatajenja srca i srčanog udara
- Plućna hipertenzija i zatajenje desnog srca; OSA je povezana s plućnom hipertenzijom, osobito ako koegzistira s nekim drugim uzrokom dnevne hipoksemije (npr. kronična plućna bolest)
- Metabolički sindrom i DM2; pacijenti s OSA-om imaju veću prevalenciju inzulinske rezistencije pa stoga i DM2 I komplikacija istog. U bolesnika s metaboličkim

sindromom OSA je povezana s povećanom razinom glukoze i triglicerida, kao i biljezima upale, arterijske ukočenosti i ateroskleroze

- Nealkoholna masna bolest jetre (eng. nonalcoholic fatty liver disease NAFLD); pacijenti s OSA-om, posebno oni s teškom, imaju dvostruko do trostruko veću prevalenciju NAFLD neovisnu o zajedničkim čimbenicima rizika poput pretilosti
- Giht; Pacijenti s OSA mogu imati povećani rizik od razvoja gihta u usporedbi s pacijentima koji nemaju OSA-u (4,9 naspram 2,5%)

### **3. OPSTRUKTIVNA APNEJA U SPAVANJU I PLUĆNA HIPERTENZIJA**

#### **3.1. Utjecaj OSA-e na kardiovaskularni sustav**

Tijekom spavanja u NREM fazi (eng. Non-Rapid Eye Movement NREM) dolazi do povećanja parasimpatičkog i smanjenja simpatičkog tonusa, smanjuje se krvni tlak, rad srca, udarni volumen i sistemski vaskularni otpor. Tijekom spavanja u REM fazi (eng. Rapid Eye Movement REM) dolazi do inverzije i fiziološke funkcije su slične kao za vrijeme budnosti (21). Osobe s OSA-om tijekom spavanja doživljavaju ponavljajuće epizode apneje/hipopneje zbog opstrukcija u gornjim dišnim putevima. Ti događaji rezultiraju povećanjem fiziološkog stresa uslijed cikličkih hipoksemija, hiperkapnija i centralnih aktivacija za buđenje. Uslijed pojave centralnih aktivacija za buđenje uspostavlja se prohodnost gornjih dišnih putova. Tijekom spavanja zbog abnormalnih respiratornih epizoda dolazi do hemodinamskih, autonomnih, upalnih i metaboličkih učinaka koji mogu doprinijeti patogenezi kardiovaskularnih bolesti (21,22).

OSA se povezuje sa značajnim porastom simpatičke aktivnosti tijekom spavanja. Povećana simpatička aktivnost javlja se aktivacijom raznih mehanizama, uključujući i stimulaciju kemorefleksa (povratna sprega koja aktivira kemoreceptore u karotidnom tijelu) uslijed intermitentne hipoksije i hiperkapnije, baroreceptorskih refleksa te aktivacije aferentnih plućnih vlakana. Svi ovi mehanizmi rezultiraju: sistemskom upalom, promjenama u srčanom udarnom volumenu, arterijskom hipertenzijom, metaboličkim poremećajima, srčanim aritmijama, abnormalnostima u koagulaciji i oštećenjem endotela (23). Ciklička hipoksemija, hiperkapnija i povećana razina kateholamina koje se javljaju u OSA-i dovode do povećane aktivacije trombocita i stvaraju podlogu za nastanak akutne tromboze, a posljedično tome stvaraju rizik za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti (24).

Eksperimentalna istraživanja pokazala su da je OSA značajan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti i poveznica je za kardiovaskularne ishode i prijevremeni smrtni ishod (25). U opservacijskom istraživanju pokazano je da muškarci oboljeli od teškog stupnja OSA-e imaju značajne povoljne učinke primjene terapijskog CPAP uređaja u smislu smanjenja kardiovaskularnih ishoda. Rezultati pokazuju da postoje

razlike između spolova. Žene s teškom OSA-om imaju veću razinu troponina u krvi, veće oštećenje lijeve klijetke, veći rizik za zatajenje srca i prijevremeni smrtni ishod u usporedbi s muškarcima (24).

Studija naziva The Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints (SAVE) provedena je 2016. godine. To je jedno od najvećih multicentričnih randomiziranih kliničkih istraživanja koje je uključivalo 2717 ispitanika s umjerenim do teškim stupnjem OSA-e. Cilj studije je bio ocijeniti terapijski učinak CPAP uređaja na kardiovaskularne ishode. Unatoč odličnim rezultatima u kojima se smanjio AHI sa 29 na 3.7, CPAP nije dokazao značajnu redukciju u smanjenju kardiovaskularnih ishoda u smislu akutnog infarkta miokarda, moždanog udara, hospitalizacije uslijed zatajenja srca, nestabilne angine, tranzitorne ishemijske atake ili iznenadne srčane smrti. Iako su osobe koje su koristile CPAP  $\geq 4$  sata tijekom spavanja imale manju incidenciju kardiovaskularnih ishoda, ti podaci nisu bili statistički značajni (26). Meta-analiza randomiziranih istraživanja pokazala je da primjena CPAP uređaja ne smanjuje kardiovaskularne ishode (akutne koronarne bolesti, moždani udar ili smrt), nevezano za stupanj težine OSA-e i dužine korištenja terapije (27).

### **3.2. Plućna hipertenzija**

Plućna hipertenzija definirana je kao stanje kontinuirano povišenog srednjeg tlaka u plućnoj arteriji (eng. mean pulmonary arterial pressure, mPAP) većeg od 25 mm Hg, zaglavnog tlaka (eng. pulmonary wedge pressure, PWP) manjeg od 15 mm Hg, odnosno plućnog vaskularnog otpora (eng. pulmonary vascular resistance, PVR) većeg od 3 Woodove jedinice (28). Najučinkovitija dijagnostička metoda probira danas je ultrazvuk srca, kojim se mogu indirektno izmjeriti tlakovi u plućnoj cirkulaciji te procijeniti funkcija desnoga srca. Završna dijagnostička metoda kojom se dokazuje plućna hipertenzija jest kateterizacija desnoga srca (6). Klinički se PH klasificira u pet skupina; plućnu arterijsku hipertenziju (eng. pulmonary arterial hypertension, PAH), plućnu hipertenziju zbog bolesti lijevog srca, plućnu hipertenziju zbog bolesti pluća ili hipoksije, kroničnu tromboembolijsku plućnu hipertenziju (eng. chronic thromboembolic pulmonary hypertension CTEPH), te plućnu hipertenziju nejasnog

mehanizma nastanka (28). PH u sklopu OSA-e spada u 3. skupinu (PH zbog bolesti pluća ili hipoksije) prema ovoj klasifikaciji.

Plućna cirkulacija pokazuje nekoliko posebnosti koje ju razlikuju od sistemske cirkulacije. Plućni arterijski tlak (eng. pulmonary arterial pressure, PAP) je mnogo niži od sistemskog tlaka. On, unatoč manjoj cirkulaciji prima jednaki protok krvi kao i sistemska cirkulacija. Manjak kisika, kao jedan od glavnih regulatornih čimbenika, ima direktan vazodilatacijski učinak na sistemske arteriole, dok na plućne arteriole djeluje kao jedan od najvažnijih vazokonstriktornih čimbenika (28). Taj mehanizam osigurava da se vazokonstrukcijom krv preusmjeri sa slabije ventiliranih alveola na bolje ventilirane dijelove pluća. (dm) Simpatički sustav ima vrlo važan utjecaj na sistemski, ali mali utjecaj na plućnu cirkulaciju. Međutim, neki humoralni faktori imaju isti efekt i na plućne i na sistemske žile; među njima su endotelin-1 kao vazokonstriktorni medijator i dušikovi oksid kao važan vazodilatacijski medijator (29).

### **3.3 .Promjene uslijed OSA-e**

Opstruktivne apneje, koje svojim učincima mogu dovesti do značajne hipoksemije i promjena u intratorakalnom tlaku, smatrale su se važnim čimbenicima koje mogu negativno djelovati na plućnu cirkulaciju još od prvih opisa samog sindroma OSA-e (29).

Dugotrajni utjecaj hipoksemije, hiperkapnije i acidoze na ljudski organizam dovodi do promjena na plućnoj muskulaturi. Razvija se hipertrofija glatke mišićne muskulature i vazokonstrukcija plućnih arterija što rezultira pojavom PH-e. Povećanje transmuralnog tlaka uzrokuje smanjenje minutnog volumena srca, povećava se potražnja miokarda za kisikom i plućni vaskularni otpor što rezultira porastom plućnog arterijskog tlaka kako bi se održao minutni volumen srca. Nakon svake respiratorne epizode tijekom spavanja dolazi do porasta vrijednosti plućnog arterijskog tlaka, a nakon uspostavljanja normalne respiracije vrijednosti plućnog arterijskog tlaka se stabiliziraju. Oscilacije koje se događaju u vrijednostima plućnog arterijskog tlaka nakon svake respiratorne epizode tijekom spavanja koreliraju s porastom negativnog intratorakalnog tlaka. Ciklička i kontinuirana prisutnost negativnog intratorakalnog

tlaka tijekom spavanja dovodi do porasta otpora u velikim krvnim žilama i desnom ventrikulu za 30 do 40% (30).

### **3.4 Epidemiologija i klinička slika plućne hipertenzije i OSA-e**

Procjenjuje se da je prevalencija plućne hipertenzije u pacijenata s umjerenom do teškom OSA-om približno 20%. U pacijenata koji nemaju koegzistirajuće plućne bolesti stupanj PH je tipično blag. Čimbenici rizika za plućnu hipertenziju identificirani u više studija uključuju komorbidnu bolest pluća, dnevnu hipoksemiju, porast indeksa hipopneje apneje (AHI) i hipoventilacijski sindrom pretilosti. Prisutnost PH je važan prognostički indikator u pacijenata s OSA-om (30).

Najčešći simptomi plućne hipertenzije su dispneja, vrtoglavica pri naporu, umor, bol u prsima, sinkopa, palpitacije i/ili edemi na donjim ekstremitetima (29). Ali, simptomi i znakovi plućne hipertenzije u sklopu OSA-e nisu specifični pa se stoga ne zna koliko tih pacijenta uopće ima simptome plućne hipertenzije. Međutim, pacijenti se mogu prezentirati sa kliničkom slikom zatajenja desnog srca kao prilično kasnom komplikacijom netretirane OSA-e. Ostaje nesigurno da li bi ranija dijagnoza i započeto liječenje CPAP-om smanjilo incidenciju ove kasne komplikacije (31).

### **3.5. Patofiziologija PH u OSA-i**

Temeljni patofiziološki mehanizmi PH u OSA-u su vrlo složeni i tek trebaju biti u potpunosti razjašnjeni. Intermitentna hipoksija, negativan transtorakalni tlak i endotelna disfunkcija neki su od sudionika u patogenezi PH u OSA-i. (30)

#### **3.5.1. Intermitentna hipoksija**

Studije na životinjama su pokazale da intermitentna hipoksija, uzrokujući vazokonstrikciju u plućnim žilama, može povećati PAP. Iwase i sur su proučavali učinak ponavljajućih opstrukcija dišnog puta u anestetiziranih pasa i pokazali da je hipoksija pluća tijekom ponavljajućih opstrukcija disanja glavni faktor u povećanju

PAP-a. Negativni pleuralni tlak, ometana ventilacija, acidoza i hiperkapnija nisu imale značajniji utjecaj na PAP. (31)

### **3.5.2. Negativni pleuralni tlak**

Iako prethodno navedeno istraživanje nije uspjelo dokazati učinak negativnog pleuralnog tlaka na PAP, vjeruje se da negativni transtorakalni tlak proizveden opetovanim opstrukcijama dišnog puta tijekom spavanja u pacijenata s OSA-om može rezultirati povećanim venskim povratom i dovesti do povećanog predopterećenja (preload) desnog srca. To pak uzrokuje hipertrofiju desne klijetke i eventualno povišen PAP (30).

### **3.5.3. Disfunkcija endotela**

Povišeni upalni medijatori (C-reaktivni protein, tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$ , interleukin-6, interleukin-8, intracelularne adhezijske molekule, selektini) prisutni su kod osoba s OSA-om. Prema jednom istraživanju oni mogu pridonijeti disfunkciji endotela u sistemskim žilama (25). Ti upalni medijatori mogu biti uzrok povećanog kardiovaskularnog rizika u osoba s OSA-om. Životinjska studija na miševima pokazala je da je PH uzrokovana kroničnom intermitentom hipoksijom povezana s povećanom razinom NADPH oksidaze i reaktivnim kisikovim radikalima. Reaktivni kisikovi radikali doprinose procesu plućnog vaskularnog remodeliranja i nastanku PH (31).

Za razliku od osoba bez respiratornih i kardiovaskularnih bolesti, gdje je mPAP približno iste vrijednosti u budnosti i za vrijeme spavanja, u osoba s OSA-om mPAP raste tijekom epizoda opstruktivne apneje (32).



### **3.6 Liječenje**

Rezultati nekih istraživanja ukazuju na to da primjena nazalnog CPAP-a u oboljelih s OSA-om može smanjiti sistolički tlak u plućnoj arteriji (eng. pulmonary arterial systolic pressure, sPAP) i plućni vaskularni otpor (eng. pulmonary vascular resistance, PVR) (33). Randomizirano kliničko istraživanje u trajanju od 12 tjedana uključilo je 23 ispitanika s OSA-om koji su koristili terapijski CPAP. CPAP je smanjio sistolički tlak u plućnoj arteriji s prosječnih 29 na 24 mmHg. Opseg smanjenja je bio najveći u pacijenta u kojih postoji dijagnoza i OSA-e i plućne hipertenzije (30).

### **3.7. Prognoza**

Zanimljivi su rezultati istraživanja u trajanju od 8 godina koje je uključivalo 83 pacijenta s OSA-om (odabrani na temelju kliničke slike plus  $AHI > 5$ ) kojima je provedena kateterizacija desnog srca. PH je definirana kao srednji plućni arterijski tlak veći od 25mmHg u mirovanju. Pokazano je da je PH nepovoljni faktor ishoda ovih bolesnika. Stopa preživljenja za prvu, četvrtu i osmu godinu bila je niža u pacijenata s PH (93, 75, 43%) u usporedbi s pacijentima bez PH (100,90,76%).

OSA udružena s PH-om povezana je sa smanjenjem funkcijskog kapaciteta pluća i također smanjenjem kvalitete života. Noćna hipoksija je značajni prognostički indikator smrtnog ishoda kod PH-e (30).

## 4. ZAKLJUČAK

Prema postojećim podacima plućna hipertenzija u pacijenata s opstruktivnom apnejom u spavanju nije rijetka. Naprotiv, s porastom prevalencije debljine u svijetu za očekivati je da će doći do porasta broja oboljelih od obje bolesti. U podlozi razvoja ovih bolesti su vrlo kompleksni patofiziološki mehanizmi koje je potrebno dodatno istražiti. Ipak, vjeruje se kako rana detekcija OSA-e i brzo uvođenje terapije CPAP-om može poboljšati PH povezanu s OSA-om. Što je teža klinička slika PH bolji je odgovor na terapiju CPAP-om. Iako se metode probira za plućnu hipertenziju u oboljelih od OSA-e ne preporučuju, nije na odmet pacijentu sa određenim kliničkim znakovima ponuditi da riješi neki od dostupnih upitnika kako bi potvrdili ili odbacili sumnju na postojanje bolesti jer je to vrlo brz i jednostavan način za dobivanje relevantnih podataka u daljnjoj evaluaciji pacijenta. U pacijenata u kojih nema poboljšanja nakon primjene CPAP-a, potrebno je istražiti mogućnost drugih uzroka PH i eventualno razmotriti uvođenje farmakološke terapije.

## **ZAHVALE**

Ovim putem htjela bih se zahvaliti svojoj mentorici, doc dr.sc. Gordani Pavliši, na pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem svojim kolegama i prijateljima koji su najbolje razumijeli kroz što prolazim i učinili studiranje lakšim i zabavnim.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji, mami, tati i bratu koji su omogućili i učinili sve da bih ovo postigla.

## LITERATURA

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014; 146:1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970. PMID: 25367475.
2. Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep-Disordered Breathing. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Aug;23(4, Sleep Neurology):1093-1116. doi: 10.1212/01.CON.0000522245.13784.f6. PMID: 28777178.
3. Guyton AC, Hall JE (2017) *Medicinska fiziologija udžbenik*, Zagreb, Medicinska naklada
4. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:893-900.
5. Puretić H, Pavliša G, Samaržija M. Opstruktivna apneja u spavanju. *Medix* 2014;109/110
6. Žuljević E, Jakopović M, Plućna arterijska hipertenzija – patofiziologija, dijagnostika i liječenje, *Medix*. 2014;20:109-111
7. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019 Apr 11;380(15):1442-1449. doi: 10.1056/NEJMcp1816152. PMID: 30970189.
8. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:70-81. doi: 10.1016/j.smr.2016.07.002. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27568340.
9. Badr MS. Pathophysiology of obstructive sleep apnea in adults. U: Collop N, Finlay G, urednici. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021 [cited 2021 Jun 23]. Dostupno: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of->

[obstructive-sleep-apnea-in-adults?search=Clinical%20presentation%20and%20diagnosis%20of%20obstructive%20sleep%20apnea%20in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&ui\\_sage\\_type=default&display\\_rank=2](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/search/clinical/presentation%20and%20diagnosis%20of%20obstructive%20sleep%20apnea%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=2~150&ui_sage_type=default&display_rank=2)

10. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014 Feb 22;383(9918):736-47. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23910433; PMCID: PMC3909558
11. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):2013-6. doi: 10.1001/jama.291.16.2013. PMID: 15113821.
12. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069
13. Včeva A i sur. Smjernice za opstruktivnu apneju u spavanju – *Med Jad* 2020;50(3):249-256
14. Patel SR. Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):ITC81-ITC96. doi:10.7326/AITC201912030
15. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019 Sep;86(9 Suppl 1):2-9. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.02. PMID: 31509498.
16. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514. PMID: 32286648.
17. Kline LR. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. U: Collop N, Finlay G, ur. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021 [cited 2021 Jun 24]. Dostupno: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-obstructive-sleep-apnea-in->

[adults?search=Clinical%20presentation%20and%20diagnosis%20of%20obstructive%20sleep%20apnea%20in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&ui\\_sage\\_type=default&display\\_rank=1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?search=Clinical%20presentation%20and%20diagnosis%20of%20obstructive%20sleep%20apnea%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&ui_sage_type=default&display_rank=1)

18. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, et al. 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):1619-1626. doi:10.1001/archinternmed.2009.266
19. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; 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 Jun 15;5(3):263-76. PMID: 19960649; PMCID: PMC2699173.
20. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep.* 2010;33(10):1408-1413. doi:10.1093/sleep/33.10.1408
21. Ismail K, Roberts K, Manning P, Manley C, Hill NS. OSA and pulmonary hypertension: time for a new look. *Chest.* 2015 Mar;147(3):847-861. doi: 10.1378/chest.14-0614. PMID: 25732450.
22. Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2002 Jun;6(3):175-93. doi: 10.1053/smr.2001.0185. PMID: 12531120.
23. Dredla BK, Castillo PR. Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Nov 9;21(11):137. doi: 10.1007/s11886-019-1228-3. PMID: 31707504.
24. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens.* 2015 Dec;29(12):705-12. doi: 10.1038/jhh.2015.15. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25761667.

25. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Mar-Apr;51(5):363-70. doi: 10.1016/j.pcad.2008.06.001. PMID: 19249442.
26. 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):156-166.
27. 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.
28. Prins KW, Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin*. NIH Public Access; 2016 Aug;34(3):363–74
29. Kholdani C, Fares WH, Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm Circ*. 2015 Jun;5(2):220-7. doi: 10.1086/679995. PMID: 26064448; PMCID: PMC4449234.
30. Mehra R. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease in adults. U: Collop N, Finlay G, urednici. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019 [cited 2021 Jun 23]. Dostupno: <https://www.uptodate.com/contents/obstructive-sleep-apnea-and-cardiovascular-disease-in-adults?search=Obstructive>
31. Wong HS, Williams AJ, Mok Y. The relationship between pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2017 Nov;23(6):517-521. doi: 10.1097/MCP.0000000000000421. PMID: 28786883.
32. Iwase N, Kikuchi Y, Hida W, Miki H, Taguchi O, Satoh M, Okabe S, Takishima T. Effects of repetitive airway obstruction on O2 saturation and systemic and

pulmonary arterial pressure in anesthetized dogs. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Dec;146(6):1402-10. doi: 10.1164/ajrccm/146.6.1402. PMID: 1456556.

33. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021 Jan 5;57(1):2002258. doi: 10.1183/13993003.02258-2020. PMID: 32747397



## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 15.10.1995. u Karlovcu. Odrasla sam u Dugoj Resi gdje sam završila osnovnu školu. Od 2010. do 2014. pohađam Opću gimnaziju Karlovac nakon koje upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom, a tijekom fakulteta učila sam francuski jezik. Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.