

Utjecaj kontinuiranoga pozitivnoga tlaka zraka na dišne puteve bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju na vrijednost inhibitora plazminogenetskoga aktivatora-1

Friščić, Tea

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:752168>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tea Friščić

**Utjecaj kontinuiranoga pozitivnoga
tlaka zraka na dišne puteve bolesnika
s opstruktivnom apnejom u spavanju
na vrijednost inhibitora
plazminogenskoga aktivatora-1**

DISERTACIJA



Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tea Friščić

**Utjecaj kontinuiranoga pozitivnoga
tlaka zraka na dišne puteve bolesnika
s opstruktivnom apnejom u spavanju
na vrijednost inhibitora
plazminogenskoga aktivatora-1**

DISERTACIJA

Zagreb, 2024.

Disertacija je izrađena u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničke bolnice Sveti Duh Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Edvard Galić, prim. dr. med.

Zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za bolesti srca i krvnih žila i Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Sveti Duh, Klinike za psihijatriju Vrapče (osobito doc. dr. sc. Domagoju Vidoviću, dr. med.) te Laboratorija za molekularnu imunologiju Hrvatskog instituta za istraživanje mozga (voditeljica doc. dr. sc. Nataša Kovačić). Hvala mentoru na pomoći tijekom izrade disertacije. Također zahvaljujem medicinskim sestrama Dnevne kardiološke bolnice Kliničke bolnice Sveti Duh. Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci. Disertaciju posvećujem Ružici.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1. Opstruktivna apneja u spavanju	1
1.1.1. Definicija i epidemiologija	1
1.1.2. Patofiziologija	2
1.1.3. Dijagnoza	3
1.1.4. Fenotip i endotip	4
1.1.5. Liječenje	6
1.2. OSA i kardiovaskularni sustav	6
1.3. OSA i metabolički sindrom	7
1.4. Oksidativni stres i proupalno stanje	7
1.5. OSA i arterijska hipertenzija	9
1.6. OSA i srčano zatajivanje.....	10
1.7. OSA i koronarna arterijska bolest	10
1.8. OSA i aritmije	11
1.9. OSA i moždani udar	12
1.10. Koagulacija i fibrinoliza	13
1.11. Smanjenje kardiovaskularnog rizika upotrebom CPAP-a	16
1.12. Srčana varijabilnost	19
1.13. OSA i srčana varijabilnost	22
2. HIPOTEZA	23
3. CILJEVI RADA	24
3.1. Opći cilj	24
3.2. Specifični ciljevi	24
4. MATERIJALI I METODE	25
4.1. Ispitanici	25
4.2. Obrada ispitanika	26
4.3. Etička načela	27
4.4. Statističke metode analize podataka	28
5. REZULTATI	29
6. RASPRAVA	52
7. ZAKLJUČAK	62
8. SAŽETAK	64
9. ABSTRACT	65
10. POPIS LITERATURE	66
11. ŽIVOTOPIS	81

POPIS OZNAKA I KRATICA

AGEs – engl. advanced glycosylation end products

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

AKS – akutni koronarni sindrom

ALT – alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

AOPPs – engl. advanced oxidation protein products

AP-1 – aktivator proteina-1

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AŽS – autonomni živčani sustav

CA – centralna apneja

CAD – koronarna arterijska bolest (engl. coronary artery disease)

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak zraka (engl. continuous positive airway pressure)

CRP – C reaktivni protein

DISE - endoskopija uz medikamentnu sedaciju (engl. drug induced sedation endoscopy)

DKS – diferencijalna krvna slika

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. deoxyribonucleic acid)

EF – ejekcijska frakcija

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate)

ELISA – enzimski imunotest (engl. enzyme-linked immunosorbent assay)

eNOS – endotelna sintaza dušičnog oksida (engl. endothelial nitric oxide synthase)

ESS – Epworthova ljestvica pospanosti (engl. Epworth sleepiness scale)

FRAP – engl. ferric reducing antioxidant potential

FS – frakcija skraćanja

GGT – gama-glutamil transferaza

GUK – glukoza u krvi

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

HDL – lipoprotein velike gustoće (engl. high-density lipoprotein)

HF – engl. absolute power of the high-frequency band (0.15–0.4 Hz)

HFpEF - srčano zatajivanje s očuvanom ejeckijskom frakcijom (engl. heart failure with preserved ejection fraction)

HFrEF – srčano zatajivanje s reduciranom ejeckijskom frakcijom (engl. heart failure with reduced ejection fraction)

HIF1- α – engl. hypoxia inducible factor-1 α

HIF2- α - engl. hypoxia inducible factor-2 α

HRV – srčana varijabilnost (engl. heart rate variability)

IBS – ishemijska bolest srca

ICAM-1 – engl. intercellular adhesion molecule 1

IGF-1 – somatomedin C (engl. insulin-like growth factor-1)

IL - interleukin

INR – engl. international normalized ratio

IVS – debljina intraventrikulskog septuma (engl. intraventricular septal thickness)

ITM – indeks tjelesne mase

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

KVB – kardiovaskularne bolesti

LDL – lipoprotein male gustoće (engl. low-density lipoprotein)

LF – engl. absolute power of the low-frequency band (0.04–0.15 Hz)

LViD – unutarnji promjer lijeve klijetke u dijastoli (engl. left ventricular internal diameter in end-diastole)

LViS – unutarnji promjer lijeve klijetke u sistoli (engl. left ventricular internal diameter in end-systole)

LVPW – debljina stražnje stijenke lijeve klijetke (engl. left ventricular posterior wall thickness)

MACCE – veliki kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaj (engl. major adverse cardiovascular and cerebrovascular event)

MACE – veliki kardiovaskularni događaj (engl. major adverse cardiovascular event)

MAPK – mitogen aktivirana protein kinaza (engl. mitogen-activated protein kinase)

MCH – srednji korpuskularni hemoglobin (engl. mean corpuscular hemoglobin)

MCHC – srednja koncentracija korpuskularnog hemoglobina (engl. mean corpuscular hemoglobin concentration)

MCV – srednji korpuskularni volumen (engl. mean corpuscular volume)

MPV – srednji volumen trombocita (engl. mean platelet volume)

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (engl. messenger ribonucleic acid)

NADPH – engl. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NE – noradrenalin (engl. norepinephrine)

NF- κ B – engl. nuclear factor kappa B

NO – dušikov oksid

NTproBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (engl. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)

OA – opstruktivna apneja

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

OSAS – sindrom opstruktivne apneje u spavanju (engl. obstructive sleep apnea syndrome)

PAI-1 – plazminogen aktivator inhibitor-1

PAI-2 – plazminogen aktivator inhibitor-2

pNN50 – engl. percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms

PSG - polisomnografija

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

PV – protrombinsko vrijeme

PV AT – vrijeme ubrzanja nad pulmonalnim zaliskom (engl. acceleration time across the pulmonary valve)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

RDW – širina raspodjele crvenih stanica (engl. red cell distribution width)

REM - engl. rapid eye movement

rMSSD – engl. root mean square of the successive differences

RNA - ribonukleinska kiselina (engl. ribonucleic acid)

ROS – reaktivni oblici kisika (engl. reactive oxygen species)

SDANN Indeks – engl. mean of the standard deviations of the average NN intervals

SDNN – engl. standard deviation of the NN (R-R) intervals

SHSS – engl. Sleep Heart Health Study

SVES – supraventrikulska ekstrasistola

TAPSE – engl. tricuspid annular plane systolic excursion

TBARS – engl. thiobarbituric acid reactive substances

TGF β – engl. transforming growth factor beta

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

TNF α – tumor-nekrotizirajući faktor α (engl. tumor necrosis factor α)

tPA – tkivni aktivator plazminogena (engl. tissue plasminogen activator)

uPA – urokinaza (engl. urokinase plasminogen activator)

VCAM-1 – engl. vascular cell adhesion molecule-1

VEGF – čimbenik rasta vaskularnog endotela (engl. vascular endothelial growth factor)

VES – ventrikulska ekstrasistola

VLF – engl. absolute power of the very-low-frequency band (0.0033–0.04 Hz)

VT – ventrikulska tahikardija

WSCS – engl. Wisconsin Sleep Cohort Study

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Opstruktivna apneja u spavanju

1.1.1. Definicija i epidemiologija

Opstruktivna apneja u spavanju (engl. obstructive sleep apnea, OSA) je poremećaj uzrokovan potpunom ili djelomičnom opstrukcijom gornjih dišnih puteva tijekom spavanja. Promjene mišićnog tonusa dišnih puteva dovode primarno do inspiratornog kolapsa gornjih dišnih puteva što rezultira intermitentnom hipopnejom ili apnejom (1).

Težina bolesti određena je apneja-hipopneja indeksom (engl. apnea-hypopnea index, AHI), koji označava broj apneja i hiponeja tijekom jednog sata pri spavanju. Dijagnoza OSA je potvrđna ukoliko je $AHI \geq 5$, srednje teški stupanj bolesti ako je $AHI \geq 15$, a teški stupanj ako je $AHI \geq 30$. OSA sindromom (OSAS) naziva se stanje u kojem postoji dnevna pospanost uz $AHI \geq 5$ (1).

OSA je još uvijek nedovoljno dijagnosticiran poremećaj, no procjenjuje se kako prevalencija iznosi u prosjeku 22% (9-37%) kod muškaraca i 17% (4-50%) kod žena (2, 3). Uzimajući u obzir prevalencije iz 16 država (među kojima su Sjedinjene Američke Države, Kina, Brazil, Indija, Njemačka, Francuska, Rusija) Benjafield i sur. (4) procjenjuju kako 936 milijuna (95% CI 903–970) ljudi u svijetu u dobnoj skupini od 30 do 69 godina boluje od OSA-e, od čega 425 milijuna (95% CI 399–450) ima $AHI \geq 15$ (srednji i teži stupanj) te da je u Europi broj nedijagnosticiranih slučajeva oko 30 milijuna. Procjena prevalencije OSA-e za Hrvatsku u dobnoj skupini od 30 do 69 godina iznosi 20,5%, a za srednji i teški stupanj OSA-e 12,5% (4). Unazad zadnja dva desetljeća prevalencija je u porastu između 14 i 55%, sukladno povećanju prevalencije pretilosti. Muškarci obolijevaju u prosjeku dva puta češće od žena. Mogući razlog tome je razlika u anatomiji gornjih dišnih puteva, distribuciji masnog tkiva i hormonalnom statusu. Istraživanje Franklin KA i sur. (5) procjenjuje da 50% žena između 20 i 70 godina imaju OSA-u, 20% ima srednje tešku, a 6% tešku OSA-u, no stupanj same OSA-e nije povezan s intenzitetom dnevne pospanosti već s dobi, pretilošću i arterijskom hipertenzijom. Prevalencija se povećava sa životnom dobi, ali je zanimljivo da nakon 65. godine života prevalencija pada (3, 6-8). S obzirom na to da kod žena i u starijim dobnim skupinama OSA nije praćena simptomom dnevne pospanosti, kod tih skupina potrebna je posebna pozornost prilikom postavljanja sumnje na OSA-u.

Čimbenici rizika uključuju: pretilost, opseg vrata veći od 43 cm u muškaraca i 38 cm u žena, muški spol, dob stariju od 50 godina, menopauzu, neuropatiju ili miopatiju koje zahvaćaju mišiće gornjeg dišnog puta (osobito m. genioglossus), određene kraniofacijalne anatomske strukture (osobito u azijskoj populaciji), akromegaliju uz makroglosiju, opterećenost u obiteljskoj anamnezi, pušenje i nazalnu kongestiju (9).

Koristeći podatke iz *Winsconsin Sleep Cohort Study*, Peppard i sur. (7) pokazali su model predikcije prevalencije OSA u grupama kreiranim prema vrijednostima ITM-a (ITM, indeks tjelesne mase), dobi i spolu. Kod muškaraca i žena svih dobnih skupina prevalencija OSA-e bila je veća pri većem ITM-u, a procjenjuje se kako je prevalencija OSA u grupi s $\text{ITM} > 40 \text{ kg/m}^2$ između 40 i 90%.

Povećan opseg vrata je neovisni čimbenik rizika za OSA-u (OR: 1.55. 95% CI: 1.09–2.21. $p=0.01$), a povezan je ne samo s učestalošću već i s težinom OSA-e (10).

1.1.2. Patofiziologija

Osnovni, pojednostavljeni patofiziološki mehanizam nastanka OSA-e je ponavljajući potpuni ili nepotpuni kolaps struktura ždrijela tijekom spavanja, što dovodi do povremene hipoksije i fragmentacije sna. Kolaps struktura ždrijela i stabilnost prohodnosti gornjih dišnih puteva ovisi o više čimbenika kao što su debljina, abnormalnosti mekih česti maksilofacijalnog područja i ždrijela, neuropatija u području ždrijela, poremećaj refleksa gornjih dišnih puteva te rostralni pomak tekućine u kranijalnom smjeru u ležećem položaju (3).

Nestabilnost centralne kontrole respiratornog sustava može uzrokovati smanjenu aktivnost mišića koji dilatiraju donji dišni put te tako doprinijeti razvoju OSA-e kod nekih bolesnika (11). Povećano nakupljanje masnog tkiva u predjelu gornjih dišnih puteva, kao jedan od mogućih mehanizama utjecaja pretilosti na pojavu OSA-e, dovodi do veće sklonosti kolapsu dišnih puteva i smanjenja neuromuskularne kontrole u održavanju prohodnosti gornjih dišnih puteva. Moguću ulogu ima i povećan napor pri disanju te povećana metabolička potražnja i centralna uloga adipokina (12).

Volumen pluća i promjer gornjih dišnih puteva su proporcionalno povezani što znači da ukoliko je volumen pluća smanjen, dišni put je manjeg promjera i lakše kolabira. Gornji i donji dišni putevi su mehanički povezani te se povećanjem volumena pluća medijastinalne strukture pomiču kaudalno dovodeći do dilatacije ždrijela. Pri većem volumenu pluća veće zalihe kisika i ugljikovog dioksida umanjuju nagle promjene njihovih razina u krvi, što dovodi do stabilizacije centralne

kontrole respiratornog sustava. Smanjen volumen pluća jedan je od patofizioloških mehanizama nastanka OSA-e kod pretilih bolesnika (11).

Čimbenici koji ometaju anatomske građu i funkciju gornjih dišnih puteva doprinose njihovom kolapsu, odnosno nastanku opstrukcije. Umor, ozljeda živca ili miopatija mogu uzrokovati poremećaj funkcije m. genioglossusa, najvećeg mišića koji dilatira gornje dišne puteva (11).

U stanjima kod kojih postoji suvišak izvanstanične tekućine, kao što su srčano zatajivanje, terminalna bubrežna bolest i arterijska hipertenzija, pomak tekućine prema rostralno, odnosno prema području vrata, dovodi do smanjenja površine dišnih puteva i povećane sklonosti njihovog kolapsa (11).

1.1.3. Dijagnoza

Prema aktualnim preporukama Američke akademije za medicinu spavanja (American Academy of Sleep Medicine) zlatni standard u dijagnostici OSA-e je polisomnografija (PSG) koju bi trebali učiniti svi bolesnici s visokom kliničkom sumnjom na temelju anamnestičkih podataka ili nakon procjene nekim od upitnika, kao što su Berlin upitnik, STOP, STOP-Bang i Epworthova ljestvica pospanosti. Najbolju osjetljivost za detekciju blagog i teškog stupnja OSA pokazao je Stop-Bang upitnik (81.08%-97.55%; 69.2%- 98.7%), a za detekciju srednje teškog stupnja STOP upitnik (41.3%-100%) (13, 14).

PSG obuhvaća kontinuirani monitoring neurofizioloških i kardiorespiratornih parametara, većinom tijekom noći, a u svrhu analize normalnih i patoloških obrazaca spavanja. Elektroencefalografski, elektrookulografski i elektromiografski kanali temelj su stupnjevanja zapisa u epizode budnosti, REM (engl. Rapid Eye Movement) i non-REM spavanja. Detekcija protoka zraka kroz nos i usta, neinvazivno mjerenje periferne zasićenosti krvi kisikom, analiza načina disanja putem senzora postavljenih na prsni koš i abdomen te zvučni i elektrokardiografski zapisi omogućuju procjenu normalnih i patoloških događaja tijekom spavanja (15).

Kućni poligrafi mogu se koristiti umjesto polisomnografije u odraslih bolesnika koji temeljem znakova i simptoma imaju visoku vjerojatnost OSA-e srednjeg ili teškog stupnja (14) te nemaju značajne komorbiditete. Parametar koji se najčešće koristi u dijagnostici i određivanju težine bolesti je AHI.

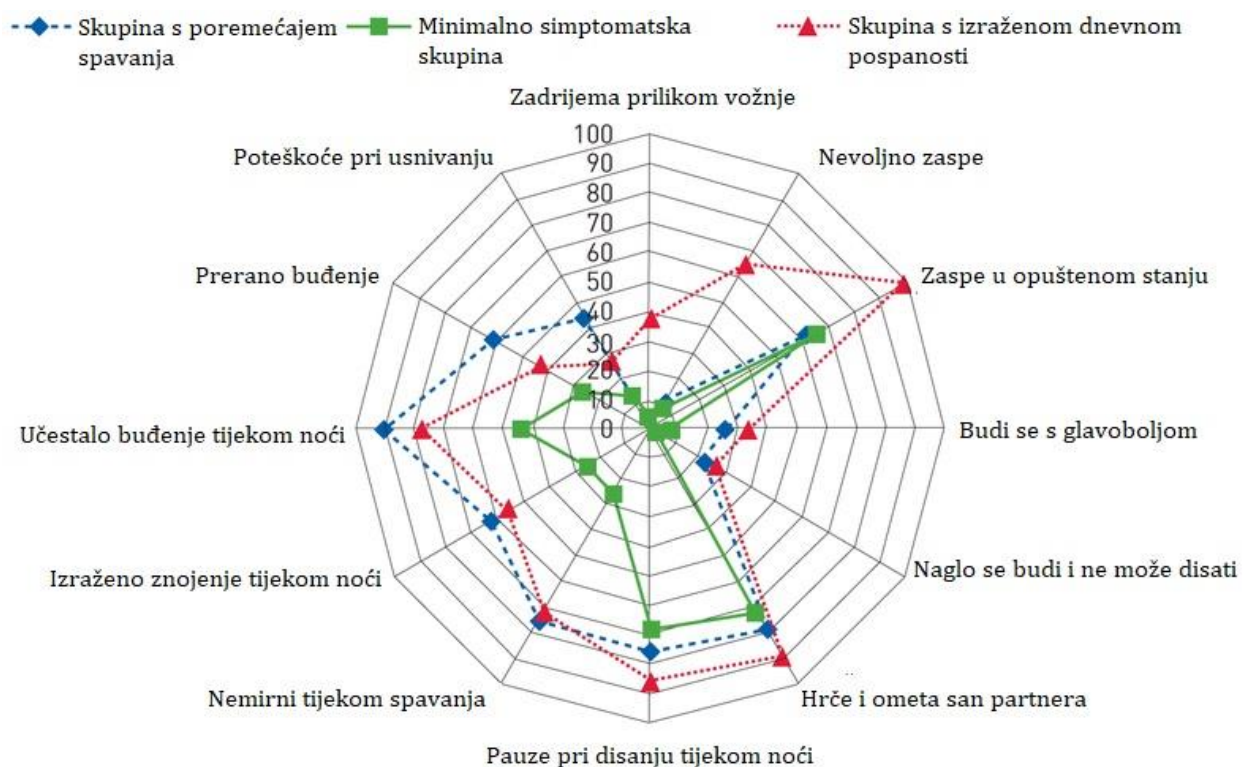
Pregled gornjeg dišnog puta s ciljem određivanja mjesta opstrukcije koristan je pri planiranju individualizirane terapije u smislu eventualnog kirurškog pristupa. Endoskopija uz medikamentnu sedaciju (engl. drug induced sedation endoscopy, DISE) metoda je koja se najčešće koristi pri procjeni razine opstrukcije gornjeg dišnog puta. Metoda je razvijena nakon što se pokazalo kako postoji značajna razlika u prohodnosti dišnog puta u budnom stanju i spavanju. Opstrukcija gornjeg dišnog puta većinom je višerazinska, najčešće u području retropalatuma, orofarinksa i hipofarinksa (16). U usporedbi s endoskopijom u budnom stanju, tijekom DISE retropalatalna opstrukcija je težeg stupnja, a uočava se više opstrukcija na razini orofarinksa, hipofarinksa i retrolingvalno. Osim kod bolesnika kod kojih se planira kirurško liječenje, DISE je korisna i kod bolesnika kod kojih CPAP terapija ne dovodi do željenih rezultata ili je bolesnici teško podnose. Primjer su bolesnici s opstrukcijama na razini nosa, deformacijom nosne pregrade ili nosnom polipozom, kod kojih su nakon kirurškog rješavanja opstrukcije dovoljni manji CPAP tlakovi za održavanje dišnog puta (17, 18).

1.1.4. Fenotip i endotip

Postavljanje dijagnoze OSA-e u većini se slučajeva temelji na vrijednosti AHI-a dobivene polisomnografijom ili poligrafijom, no mehanizmi nastanka bolesti i klinička ekspresija su raznoliki. Prema novijim istraživanjima postoji više endotipova i fenotipova OSA-e (19). Vrste endotipova ovise o podložećem patološkom mehanizmu koji dovodi do hipopneja, apneja i buđenja. Najvažniji mehanizam je anatomska barijera, ali značajnu ulogu ima i oslabljena funkcija mišića dilatatora ždrijela, nestabilna kontrola ventilacije i niski prag buđenja (20). Volumen pluća na kraju inspirija, intenzitet buđenja i redistribucija tjelesne tekućine također su dio patofiziološkog mehanizma (19). Vrste endotipova važne su za razumijevanje patološkog mehanizma nastanka bolesti kod svakog pojedinog bolesnika i sukladno tome mogu biti vodilja za vrstu terapije te prediktor uspješnosti pojedine terapije. Također, vrste endotipova povezane su s rizičnim čimbenicima za OSA-u. Tako bolesnici koji boluju od posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) imaju endotip OSA-e povezan s niskim pragom buđenja (21). Oni koji boluju od neuromuskularnih bolesti imaju endotip koji je povezan s oslabljenom funkcijom mišića dilatatora ždrijela (19).

Klinički simptomi OSA-e važni su prilikom probira potencijalnih bolesnika, no nisu patognomonični. Uključuju umor, prekomjernu dnevnu pospanost, hrkanje, epizode prestanka disanja tijekom spavanja, nagla buđenja uz osjećaj gušenja ili otežanog disanja, jutarnju glavobolju, promjene

raspoloženja, depresiju, razdražljivost, probleme s koncentracijom, smanjen libido. S obzirom na ranije navedenu heterogenost endotipova, predloženi su fenotipovi OSA-e koji su neovisni o spolu, ITM-u i AHI-u. Osnovna su tri fenotipa: (1) poremećaj spavanja uključujući nesanicu, (2) minimalno simptomatski i (3) ekscesivno dnevno pospani (Slika 1.1.). Vjerojatnost komorbiditeta, u smislu arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti (KVB), najveća je kod minimalno simptomatskih bolesnika. Objašnjenje takve pojave je povećana vjerojatnost da će se OSA kod tih bolesnika kasnije dijagnosticirati upravo zbog minimalnih simptoma pospanosti, no za to vrijeme će OSA utjecati na razvoj komorbiditeta (22).



Slika 1.1. Vjerojatnost simptoma ovisno o fenotipu. Prilagođeno prema (22).

1.1.5. Liječenje

Prva linija terapije OSA-e je primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka zraka (CPAP) tijekom spavanja, no ostali modaliteti liječenja mogu biti korisni kod pažljivo odabranih bolesnika. Kirurško liječenje hrkanja moguće je minimalno invazivnim procedurama, a kompleksnijim procedurama liječe se opstrukcije dišnog puta koje su praćene blagim i umjerenim stupnjem OSA. Minimalno invazivne procedure u području uvule i mekog nepca obuhvaćaju resekciju palatinalne uvule, injiciranje sklerozirajućeg sredstva (engl. snoreplasty) u meko nepce, ugradnju palatalnih implantata, radiofrekvencijsko koagulacijsko liječenje hrkanja (radiofrekvencijska somnoplastika), resekciju uvule laserom, uvulopatalni režanj, prednju palatoplastiku i *barbed Roman blinds technique*. Kod nekih bolesnika s teškim stupnjem OSA potrebno je kirurško liječenje s ciljem pripreme anatomskih struktura za normalno ili poboljšano funkcioniranje CPAP terapije. Jedna od najčešćih kirurških procedura u liječenju OSA je uvulopalatofaringoplastika (23).

Učinak CPAP terapije na prognozu i ishode KVB-a u bolesnika s OSA-om još nije dovoljno istražen. Klinička randomizirana studija SAVE provedena na više od 2700 bolesnika sa srednjim i teškim stupnjem OSA-e pokazala je pozitivan učinak CPAP terapije na neurokognitivnu funkciju (anksioznost, dnevna pospanost), no nije pokazala značajan učinak na incidenciju kardiovaskularnih događaja (24). Kod pretilih bolesnika smanjenje tjelesne mase i povećanje fizičke aktivnosti dovodi do poboljšanja simptoma OSA-e te smanjenja kardiovaskularnog rizika. Također se preporučuje prestanak pušenja te konzumacije alkohola i sedativa prije spavanja (25). U liječenju blagog i umjerenog stupnja OSA-e mogu se koristiti udlage za gornju i donju čeljust (26).

1.2. OSA i kardiovaskularni sustav

Brojna istraživanja pokazala su povezanost između OSA-e i kardiovaskularnog morbiditeta te mortaliteta. Uzročno-posljedičnu vezu teže je dokazati zato što su kardiovaskularni čimbenici rizika ujedno i rizični čimbenici za OSA-u i obrnuto. Međutim, uvidom u patofiziološke promjene u kardiovaskularnom sustavu do kojih dolazi kod bolesnika s OSA-om, izgledno je kako dolazi do pokretanja značajnih patoloških procesa. Patofiziološke promjene započinju intermitentnom hipopnejom i apnejom koje dovode do intermitentne hipoksije, hiperkapnije te fragmentacije sna, što dovodi do aktivacije simpatičkog živčanog sustava, poremećaja hipotalamo-hipofizne-nadbubrežne

osovine, lučenja sistemskih upalnih medijatora, stvaranje reaktivnih oblika kisika i oksidativnog stresa te fibroze i ubrzane stanične senescencije. Krajnja posljedica svih ovih promjena je endotelna i metabolička disfunkcija, neurokognitivni deficit i razvoj ateroskleroze što doprinosi razvoju kardiovaskularnih bolesti (27). OSA je neovisni rizični čimbenik za razvoj KVB-a, uključujući ishemijsku bolest srca (IBS), ishemijski moždani udar i infarkt miokarda (28).

1.3. OSA i metabolički sindrom

Istraživanja su pokazala povezanost između metaboličkog sindroma i OSA-e (29). Prevalencija inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa 2 je veća kod bolesnika s OSA-om, neovisno o ITM-u. Također, stupanj inzulinske rezistencije povezan je s noćnom hipoksijom kod bolesnika s OSA-om koji nisu pretili, moguće putem proupalnog odgovora masnog tkiva (30). Poremećaj metabolizma lipida, uključujući hiperkolesterolemiju, povišenu vrijednost triglicerida, sniženu vrijednost HDL-a i peroksidaciju lipida, povezan je s kroničnom intermitentnom noćnom hipoksijom (31).

1.4. Oksidativni stres i proupalno stanje

Oksidativni stres igra ključnu ulogu u patofiziologiji kardiovaskularnih posljedica OSA-e. Nastaje kao posljedica stvaranja reaktivnih oblika kisika (ROS, engl. Reactive oxygen species) uslijed ciklusa hipoksije i reoksigenacije induciranih intermitentnom hipopnejom i apnejom. Neravnoteža između oksidativnog stresa i nedovoljno učinkovitih antioksidansa dovodi do aktivacije proupalne kaskade čiji se učinci mogu indirektno validirati povišenim razinama upalnih biomarkera kao što su molekule nastale oksidacijom nukleinskih kiselina, proteina i lipida te ekspresijom gena koji se aktiviraju kao odgovor na stanično oštećenje. Također, ROS uzrokuje povećanje ekspresije proupalnih citokina i adhezijskih molekula koji u interakciji s aktiviranim leukocitima i endotelnim stanicama dovode do endotelne disfunkcije, a ona ima jednu od ključnih uloga u patogenezi kardiovaskularnih i neurodegenerativnih oboljenja (32). Važni biomarkeri koji odražavaju učinak OSA-e na kardiovaskularni sustav prikazani su u Tablici 1.1.

Tablica 1.1. Biomarkeri koji odražavaju učinak OSA-e na kardiovaskularni sustav. Prilagođeno prema (32).

Biomarkeri oksidativnog stresa	↑ROS (peroksidi, superoksidi, hidroksi radikali, NADPH) ↑Liperoksidacijski produkti ↑AOPPs ↑Slobodno cirkulirajuća DNA ↑8-Hidroksi-2-deoksigvanozin ↑HIF1-α ↑ HIF2-α ↑AGEs
Proupalni biomarker i citokini	↑ IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 ↓IL-10 ↑TNF-α ↑CRP
Biomarkeri endotelne disfunkcije	↑E-selektin, ↑ P-selektin, ↑ICAM-1, ↑VCAM-1, ↑PAI-1, ↓NO
Biomarkeri antioksidativnog sustava	↓ superoksid dizmutaza, peroksidaza, katalaza ↓ glutation ↓FRAP ↓Vitamin C ↓Vitamin E ↓Vitamin B11, B12
Adrenergička aktivacija	↑NE, vagalni refleksi
Hiperkoagulabilnost	↑trombociti ↑VEGF ↑eritropoetin ↑ceruloplazmin
Metabolička disregulacija	↑leptin ↓adiponektin ↑grelin ↑TBARS ↑peroksidaze ↓paraksonaza-1
Endokrina aktivacija	↑kortizol ↑RAAS ↓testosteron

AGEs – engl. Advanced glycosylation end products, AOPPs – engl. Advanced oxidation protein products, CRP - C reaktivni protein, DNA – deoksiribonukleinska kiselina, FRAP – engl. Ferric reducing antioxidant potential, HIF1- α – engl. Hypoxia inducible factor-1 α , HIF2- α - engl. Hypoxia inducible factor-2 α , ICAM-1 – engl. Intercellular adhesion molecule 1, IL-2, -4, -6, -8, -10 – interleukin -2, -4, -6, -8, -10, NADPH – engl. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NE - noradrenalin, NO – dušikov oksid, PAI-1 - plazminogen aktivator inhibitor-1, RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, ROS - reaktivni oblici kisika, TBARS – engl. Thiobarbituric acid reactive substances, TNF- α - tumor-nekrotizirajući faktor α , VCAM-1 – engl. Vascular cell adhesion molecule-1, VEGF – čimbenik rasta vaskularnog endotela

Studije su pokazale da OSA stimulira bijelo masno tkivo na lučenje proupalnih medijatora i tako podržava kronično upalno stanje niskog stupnja (33).

1.5. OSA i arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija i OSA imaju međusobno ovisnu patofiziologiju u smislu istih rizičnih čimbenika za oba stanja, kao što je adipozitet. Oba entiteta su rizični čimbenici za KVB te je uz to OSA neovisan rizični čimbenik za razvoj arterijske hipertenzije. Više studija je pokazalo povezanost OSA-e i dnevne arterijske hipertenzije neovisno o ITM-u (34, 35). Velika prospektivna studija na više od 1800 ispitanika pokazala je povezanost OSA i arterijske hipertenzije neovisno o dobi i adipozitetu te povećanje kumulativne incidencije arterijske hipertenzije ovisno o težini OSA-e (36). U studiji provedenoj na više od 6000 ispitanika prevalencija arterijske hipertenzije iznosila je 59% kod OSA-e blagog stupnja, 62% kod srednjeg stupnja i 67% kod teškog stupnja (35). U slučaju nedostatne regulacije krvnog tlaka unatoč kombinaciji tri antihipertenzivna lijeka (rezistentna hipertenzija) čak više od 70% bolesnika ima i neki stupanj OSA-e (37). U usporedbi s općom populacijom, kod bolesnika s OSA-om češća je maskirana hipertenzija (38). Patofiziološki mehanizmi razvoja arterijske hipertenzije u bolesnika s OSA-om obuhvaćaju poremećaj autonomnog živčanog sustava (AŽS) s prekomjernom aktivacijom simpatikusa koji zajedno s intermitentnom hipoksijom i povećanim inspiratornim radom dovode do povećane aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) (9). Fiziološki pad vrijednosti krvnog tlaka prilikom spavanja (barem za 10% dnevne vrijednosti – engl. dipper) također je umanjen kod bolesnika s OSA-om (39). Status non-dippera povezan je s povećanom incidencijom kardiovaskularnih događaja, neovisno o prisustvu dnevne hipertenzije (40). Metaanaliza Montesija i sur. (41) na gotovo 2000 ispitanika pokazala je značajnu redukciju vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka kod bolesnika liječenih CPAP-om, osobito kod onih koji su bili mlađe životne dobi, imali teži stupanj OSA, bili pospaniji tijekom dana te kod onih koji su imali bolju adherenciju terapije (41).

1.6. OSA i srčano zatajivanje

Slično kao i kod istovremene prisutnosti arterijske hipertenzije i OSA-e, patofiziološki mehanizmi nastanka srčanog zatajivanja i OSA-e su isprepleteni, a poneki su i dvosmjerni. U kohortnoj studiji na 316 ispitanika s kroničnim srčanim zatajivanjem, njih čak 81% imalo je poremećaj spavanja, od toga 70% OSA-u (42). Gong i sur. (43) pokazali su da je omjer šanse za razvoj srčanog zatajivanja s očuvanom (HFpEF) i reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFrEF) 2,4 (95% CI 1,3-4,6 za HFpEF, 1,1-5,1 za HFrEF) za bolesnike s OSA-om. Dobro poznate primarne patofiziološke posljedice kolapsa dišnog puta u vidu intermitentne hipoksije, negativnog intratorakalnog tlaka, promocije proupalnog odgovora i aktivacija simpatičkog sustava i RAAS-a doprinose razvoju lijevostranog srčanog zatajivanja patološkim procesom remodelacije srčanog mišića. Specifično za razvoj srčanog zatajivanja je upravo povišen negativni intratorakalni tlak koji dovodi do povećanja tlaka u plućnim kapilarama i doprinosi stvaranju intersticijskog edema. Usto, aktivacija RAAS-a dovodi do vazokonstrikcije i retencije tekućine te tako dovodi do pogoršanja arterijske hipertenzije i srčanog zatajivanja. Srčano zatajivanje može pogoršavati i klinički sliku OSA-e mehanizmom rostralne redistribucije tekućine u ležećem položaju iz područja donjih ekstremiteta prema području glave i vrata dovodeći do pogoršanja stupnja opstrukcije gornjih dišnih puteva. Hipoksija u srčanom zatajivanju dovodi do pojačane aferentne aktivnosti jukstakapilarnih receptora što uzrokuje aktivaciju ventilacijskog centra u moždanom deblu rezultirajući hiperventilacijom. Hiperventilacija pak dovodi do smanjenja parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida u krvi što potiče hipopneju i apneju (41).

1.7. OSA i koronarna arterijska bolest

Velike OSA studije Sleep Heart Health Study (SHHS) i Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS) doprinijele su novim saznanjima o povezanosti koronarne arterijske bolesti (engl. coronary artery disease, CAD) i OSA-e. Ispitanici u WSCS-u bili su mlađi i imali su jaču povezanost između CAD-a i OSA-e, a kod teškog stupnja OSA-e rizik za CAD bio je dva puta veći. U SHHS-u omjer šanse za razvoj CAD-a kod muškaraca s OSA-om mlađih od 70 godina iznosio je 1,68 (44, 45).

Prema nekim autorima bolesnici s OSA-om imaju povećani rizik za akutni infarkt miokarda i veći kardiovaskularni morbiditet unatoč kontroli ostalih rizičnih čimbenika, kao što su šećerna bolest, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje i konzumacija alkohola (46). Prema Porto F i sur., postoji povezanost između OSA-e i infarkta miokarda kod muškaraca (47). Studija Nakashime i sur. pokazala je kako bolesnici s OSA-om imaju lošiji oporavak funkcije lijeve klijetke nakon akutnog infarkta miokarda, osobito pri težim stupnjevima OSA-e (48).

1.8. OSA i aritmije

Aritmogeni potencijal kod bolesnika s OSA-om ostvaruje se putem direktnih i indirektnih mehanizama. Direktni mehanizmi uključuju akutne fiziološke promjene koje su posljedica intermitentne hipoksemije i hiperkapnije, promjene simpatičkog i parasimpatičkog tonusa i fluktuacije torakalnog tlaka. Indirektni mehanizmi uključuju razvoj KVB-a kao što je arterijska hipertenzija, srčano zatajivanje i CAD. Aritmogene promjene u smislu abnormalnog automatizma uzrokovane su promjenama simpatičkog i parasimpatičkog tonusa, trigerirana aktivnost potaknuta je hipoksemijom, acidemijom i povišenim simpatičkim tonusom, a kružni mehanizmi (engl. re-entrant) potaknuti su remodelacijom miokarda (49).

Fibrilacija atriya je najčešća aritmija povezana s OSA-om. Prevalencija fibrilacije u bolesnika s poznatom OSA-om iznosi 5%, a prevalencija OSA-e kod bolesnika s fibrilacijom atriya procjenjuje se između 50 i 80%. (49, 50). OSA doprinosi pojavnosti fibrilacije atriya i njenoj perzistenciji (51). Težina OSA-e korelira s povećanom incidencijom fibrilacije atriya i moguć je prediktor rekurencije fibrilacije atriya nakon kardioverzije i ablacije (52, 53). Također, OSA je povezana s povećanom incidencijom fibrilacije atriya kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem, koronarnom arterijskom bolesti i hipertrofijskom kardiomiopatijom (9). Patofiziološki mehanizmi koji dovode do fibrilacije atriya ponovno počinju intermitentnom hipoksijom, hiperkapnijom, apnejom i hipopnejom koji dovode do tahikardije i hipertenzije zbog čega dolazi do povećane potrebe miokarda za kisikom. Posljedično dolazi do ozljede miokarda i fibroze što postaje potencijalno mjesto nastanka aritmije (50). Oksidativni stres dovodi do patološke remodelacije miokarda. Repetitivni ciklusi negativnog intratorakalnog tlaka dovode to rastezanja atriya (51). OSA je povezana s

uvećanjem lijevog atrija, smetnjama provodnog sustava i produženim oporavkom sinusnog čvora (54) što zajedno s gore navedenim mehanizmima doprinosi nastanku fibrilacije atrija. Prema recentnim smjernicama Europskog kardiološkog društva, OSA je rizični čimbenik za nastanak fibrilacije atrija čije liječenje doprinosi manjoj rekurenciji epizoda, tj. očuvanju sinusnog ritma (55). Hipoksija koja se javlja kod OSA-e povezana je s povećanim kardioembolijskim rizikom kod bolesnika s fibrilacijom atrija (56). Izuzev fibrilacije atrija, OSA je povezana s većom učestalosti ventrikulske tahikardije (VT) i fibrilacije, ventrikulske ekstrasistolije (VES), supraventrikulske ekstrasistolije (SVES), sinus bradikardije i bolesti sinusnog čvora. Bradiaritmije su potencirane povišenim tonusom vagusa uslijed hipoksije, slično kao kod refleksa ronjenja (57). Terapija CPAP-om smanjuje broj bradikardih epizoda i pauza u formiranju QRS kompleksa (58).

1.9. OSA i moždani udar

OSA je neovisni rizični čimbenik za nastanak moždanog udara. Velike epidemiološke studije i metaanalize pokazale su povećanje rizika za nastanak moždanog udara za dva do tri puta kod OSA-e srednjeg i teškog stupnja (59, 60). Sveukupna prevalencija OSA-e srednjeg i teškog stupnja kod bolesnika s moždanim udarom/TIA-om iznosi oko 40% (61). Pojavnost OSA-e češća je kod starijih bolesnika s moždanim udarom, muškaraca, bolesnika sa šećernom bolesti i makroangiopatijom te kod bolesnika kod kojih dolazi do moždanog udara tijekom noćnih sati. Također, OSA je povezana s povećanim mortalitetom nakon moždanog udara. Zanimljivo je kako se tijekom prelaska iz akutne u subakutnu fazu moždanog udara poremećaj u disanju često popravlja, osobito centralna apneja (62). Poremećaji spavanja u periodu nakon moždanog udara utječu na rehabilitaciju, kvalitetu života, a ukoliko se ne liječe, mogu dovesti i do ponovljenog moždanog udara (63).

Isto tako, čak 30% bolesnika s moždanim udarom i teškim stupnjem OSA-e neće biti pravodobno dijagnosticirano ukoliko se probir temelji samo na anamnestičkim podacima. Iz tog razloga u recentnim smjernicama američkih organizacija za srčane bolesti i moždani udar preporučuje se analiza spavanja u bolesnika s moždanim udarom/TIA-om zbog visoke prevalencije apneje u spavanju i dokazima da liječenje apneje u spavanju dovodi do boljih ishoda (61).

1.10. Koagulacija i fibrinoliza

Koagulacijski sustav obuhvaća tzv. primarnu hemostazu koja uključuje adheziju i agregaciju aktiviranih trombocita te sekundarnu hemostazu koja uključuje koagulacijsku kaskadu stvaranja fibrinske mreže. Koagulacijska kaskada predstavlja susljednu proteolizu kojom serinske proteaze aktiviraju proenzime na površini aktiviranih trombocita. Tradicionalna podjela koagulacijske kaskade na unutarnju i vanjsku (intrinzičnu i ekstrinzičnu) u novije je vrijeme zamijenjena podjelom procesa koagulacije na inicijacijsku, amplifikacijsku, propagacijsku i stabilizacijsku fazu (64).

Proces fibrinolize odvija se pomoću plazmina nakon aktivacije plazminogena tkivnim aktivatorom plazminogena (engl. tissue plasminogen activator, tPA) ili urokinazom (engl. urokinase plasminogen activator, uPA) na površini tromba ili stanice endotela koju potiče trombin. Glavni aktivator plazminogena u plazmi je tPA uslijed jačeg afiniteta vezanja, dok uPA ima dominantnu ulogu u ekstravaskularnoj aktivaciji prilikom migracije stanica ili cijeljenja rana. Endotelne stanice, uz fibrin kao kofaktor, dominantno luče tPA, a uPA se stvara u monocitima i urinarnom epitelu. Plazminogen se također može aktivirati kalikreinom, aktiviranim faktorom XII i aktiviranim faktorom XI (65).

Aktivatori plazminogena inhibirani su plazminogen aktivator inhibitorom-1 (PAI-1), plazminogen aktivator inhibitorom-2 (PAI-2), inhibitorom C1 esteraze i proteaza neksinom-1. Najvažniji inhibitor tPA i uPA je PAI-1 koji se oslobađa iz endotelnih stanica i trombocita te sprječava prekomjernu fibrinolitičku aktivnost (66). Trombociti mogu sintetizirati PAI-1 *de novo* jer sadrže aktiviranu PAI-1 glasničku ribonukleinsku kiselinu (engl. messenger ribonucleic acid, mRNA), a sinteza se dodatno može ubrzati aktivacijom trombocita. Otprilike 10 % sintetiziranog PAI-1 cirkulira krvlju ili je u subendotelnom matriksu dok je ostatak u trombocitima (67). PAI-1 se sintetizira u aktivnom obliku, ali se spontano konvertira u latentni oblik s vremenom poluživota od dva do tri sata, a izlučuje se putem jetre. Koncentracija cirkulirajućeg PAI-1 u svom aktivnom obliku iznosi 5-50 ng/mL uz velike intrapersonalne i interpersonalne razlike te cirkadijalne varijacije (27).

Njegovo oslobađanje potaknuto je trombinom, proinflamatornim citokinima kao što su TNF- α , IL-6, CRP i TGF- β te inzulinom, glukagonom i kortizolom (68). Novija istraživanja pokazala su ekspresiju PAI-1 ne samo u endotelnim i glatkim mišićnim stanicama (vaskulatura), već

i u skeletnim mišićnim stanicama, imunološkim stanicama, srcu, jetri, bubregu, masnom tkivu i nekim vrstama karcinoma. Transdukcija *Serpine1* (gen koji kodira PAI-1) potaknuta je profibrotskim (TGF β), proupalnim (TNF, interleukini) i hormonskim signalima (inzulin, IGF-1, glukagon) (68). Usto, promotorska regija PAI-1 posjeduje element koji je osjetljiv na glukokortikoide i mjesto koje na prisutnost aldosterona odgovara povećanjem ekspresije PAI-1 (69).

Mutacija umetanjem/brisanjem jednog nukleotida u promotorskoj regiji PAI-1 dovodi do polimorfizma (4G/5G). Genotip 4G/4G povezan je s povišenim vrijednostima PAI-1 i većim rizikom za infarkt miokarda (omjer šansi 1.2, 95% CI 1,04-1,39, P=0.04) (70).

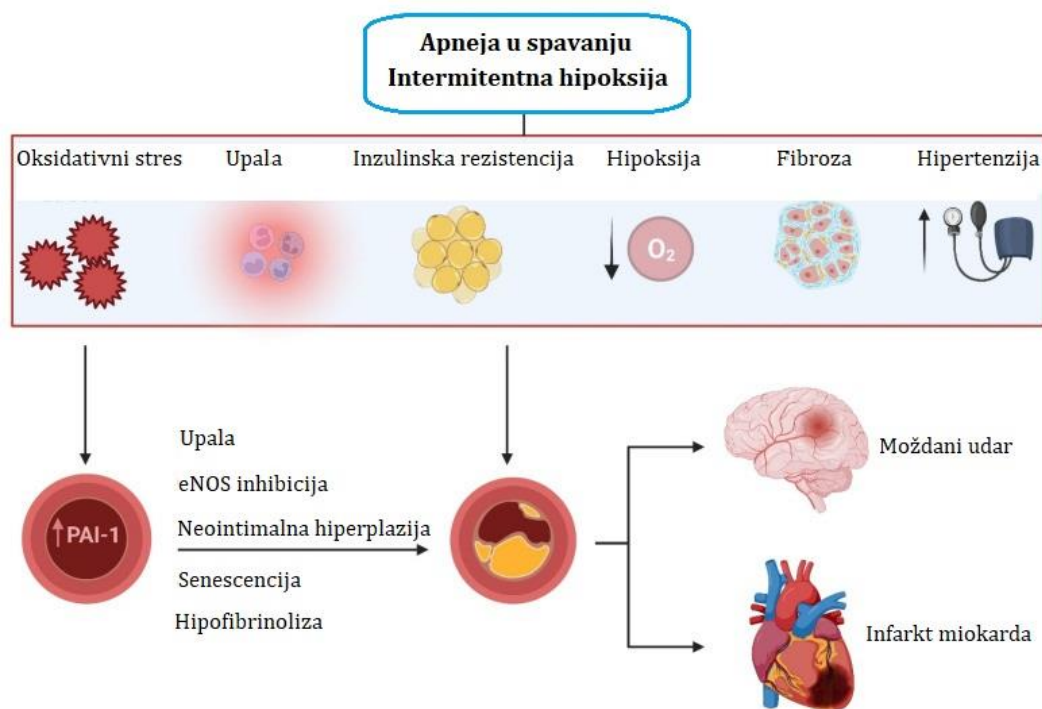
Povišene vrijednosti PAI-1 povezane su s manjom fibrinolitičkom aktivnosti kod trombotskih događaja, kao što su infarkt miokarda i moždani udar (71). Također, povišene vrijednosti PAI-1 nađene su kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2, inzulinskom rezistencijom i metaboličkim sindromom (69). Povišene vrijednosti PAI-1 povezane su i s pojavnošću koronarne bolesti što je pokazala studija kod koje je kvantila ispitanika s najvišim vrijednostima PAI-1 imala veći rizik za koronarnu bolest s omjerom šansi 2.17 (95% CI: 1.53- 3.07) u odnosu na kvantilu ispitanika s najnižim vrijednostima PAI-1 (72). Istraživanja provedena u zadnja dva desetljeća pokazala su postojanje uloge PAI-1 u regulaciji mehanizama i sudjelovanje u procesima koji nisu direktno povezani s antifibrinolitičkom aktivnosti. Uključuju regulaciju aterosklerotskih procesa, hiperplaziju intime, migraciju stanica, mioendotelni spoj, odgovor na ozljedu skeletnih mišića, inzulinsko signaliziranje, adipozitet, Alzheimerovu bolest, multiplu sklerozu, stanično starenje, karcinome te upalni odgovor na ishemiju i reperfuziju (73).

Reaktivni oblici kisika signalizacijom preko TGF-a utječu na transkripciju *Serpine1* gena, a usto stimuliraju aktivator proteina-1 (AP-1), hipoksija inducirajući faktor-1 (engl. hypoxia-inducing factor-1; HIF-1) i p53. Signaliziranje TGF putem također dovodi do dužeg vremena poluraspada mRNA za *Serpine1* gen tako povećavajući translaciju PAI-1 (68). Isto tako, ROS povećavaju transkripciju i ekspresiju PAI-1 aktivacijom mitogen aktiviranom protein kinazom (engl. mitogen-activated protein kinase, MAPK) i NF- κ B (engl. nuclear factor kappa B) putem koji su dio profibrotskih i proupalnih mehanizama (74).

Uloga PAI-1 u patološkim mehanizmima koji dovode do razvoja KVB-a je višestruka, a ponajprije uključuje promjene u vaskularnom sustavu. Istraživanja su pokazala ulogu PAI-1 u indukciji endotelne disfunkcije i aterosklerotskog procesa proupalnim mehanizmima koji

uključuju indukciju infiltracije makrofaga i facilitaciju adhezije neutrofila (75), inhibiciju sinteze endotelnog dušikovog oksida (76), neointimalnu hiperplaziju (77) i vaskularnu senescenciju (78).

OSA višestrukim mehanizmima dovodi do povišenih vrijednosti PAI-1 i razvoja KVB-a. Tako OSA dovodi do povišenih vrijednosti PAI-1 uslijed povećanja koncentracije ROS-a, poticanja upalnog miljea, konkomitantne inzulinske rezistencije i adipoziteta, hipoksije, fibroze i arterijske hipertenzije. Veća sinteza i lučenje PAI-1 dovode do endotelne disfunkcije i aterogeneze mehanizmima daljnjeg poticanja upale, inhibicije endotelne sintaze dušičnog oksida (engl. endothelial nitric oxide synthase, eNOS), neointimalne hiperplazije, senescencije i hipofibrinolize (27) (Slika 1.2).



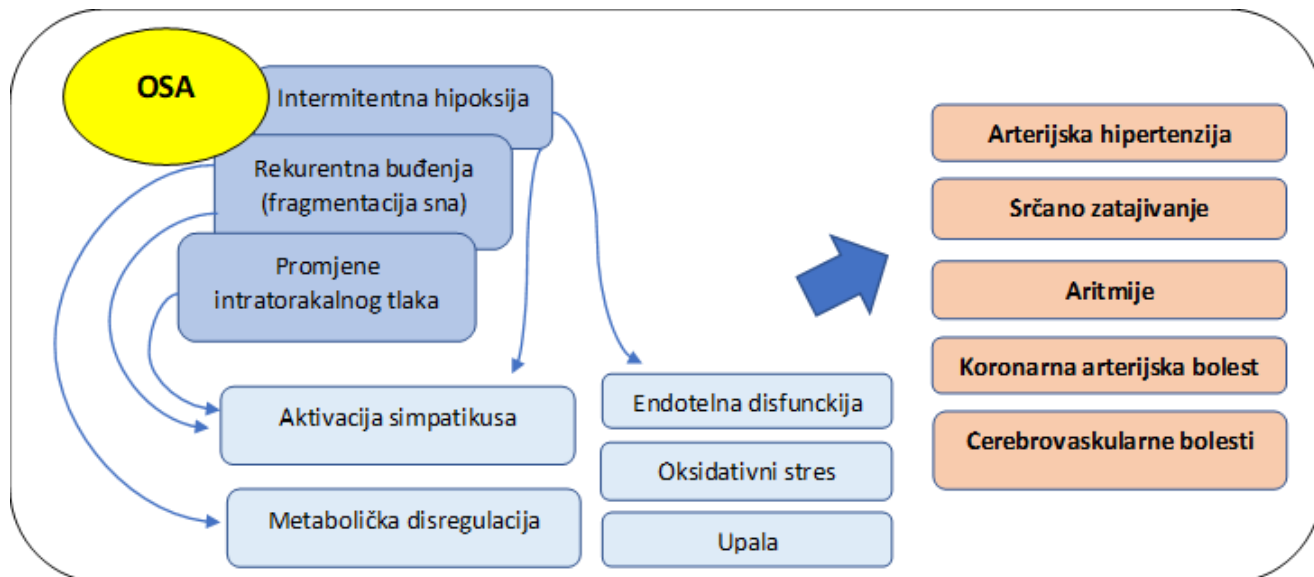
Slika 1.2. Uloga PAI-1 u razvoju kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s OSA-om. Prilagođeno prema (27); eNOS - endotelna sintaza dušičnog oksida

Unatoč tome što bolesnici s OSA-om imaju kronično povišene vrijednosti PAI-1, PAI-1 kao biomarker ili promotor KVB-a u takvih bolesnika nije dovoljno istražen u kliničkoj praksi. S obzirom da su povišene razine PAI-1 neovisni rizični čimbenik za KVB te da je njegova koncentracija povišena kod bolesnika s OSA-om i činjenicu da prema velikim studijama dosadašnja terapija OSA-e CPAP-om nije dovela do smanjenja rizika od KVB-a, bilo bi zanimljivo vidjeti utjecaj ciljane antiPAI-1 terapije na kardiovaskularne ishode. Ciljana antiPAI-1 terapija još je u eksperimentalnoj

fazi. Obuhvaća različite tipove molekula, od sintetskih peptida, preko RNA (ribonukleinska kiselina) aptamera, sve do monoklonalnih protutijela s mehanizmima koji obuhvaćaju blokiranje stvaranja kompleksa između plazminogen aktivatora i PAI-1, ubrzanje pretvorbe aktivnog oblika PAI-1 u latentni oblik i ometanje stvaranja finalnog inhibitornog kompleksa (79). Eksperimentalne studije pokazale su kako PAI-1 inhibitori poboljšavaju metaboličku disregulaciju, poboljšavaju endotelnu disfunkciju i preveniraju aterosklerozu (27, 80).

1.11. Smanjenje kardiovaskularnog rizika upotrebom CPAP-a

Negativan utjecaj OSA-e na kardiovaskularni sustav je neupitan (Slika 1.3.). Mnogobrojne studije pokazale su da je OSA rizični čimbenik za razvoj KVB-a te da je povezana s većom učestalošću arterijske hipertenzije, aritmija, srčanog zatajivanja, koronarne arterijske bolesti i cerebrovaskularne bolesti. Mehanizmi koji dovode do razvoja KVB-a u OSA-i nisu u potpunosti istraženi, no postoji mnoštvo plauzibilnih dokaza koji imaju logično uporište. Unatoč tome što standardna terapija OSA-e CPAP-om uklanja primarnu noksu svih patofizioloških zbivanja, tj. epizode apneje i hipopneje, velike randomizirane studije nisu uspjele potvrditi smanjenje kardiovaskularnog rizika upotrebom CPAP-a (24, 81-83). Ishodi, dizajn i rezultati spomenutih studija detaljnije su opisani u Tablici 1.2. Zajednički nazivnik svim ovim studijama je relativno loša adherencija terapije, a usto i nedovoljna primjenjivost na opću populaciju s obzirom da su bolesnici u studijama većinom imali manji ITM i bili su manje pospani. Recentna metaanaliza pokazala je kako korištenje CPAP-a više od 4 sata tijekom noći dovodi do kliničkog i statističkog smanjenja velikih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (engl. Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event; MACCE) (84).



Slika 1.3. OSA i posljedice na kardiovaskularni sustav. Prilagođeno prema (85).

Tablica 1.2. Utjecaj CPAP terapije na KVB. Prilagođeno prema (85).

Studija	Ishodi	Liječenje	Dizajn, broj ispitanika	Median praćenja, godine	Rezultati
Sanchez de la Torre i sur., 2020. (ISAACC)	Prevalencija kompozitnog ishoda (kardiovaskularni mortalitet i ne-fatalni događaji)	CPAP+uobičajena terapija /uobičajena terapija	2834 ispitanika hospitalizirani zbog AKS-a, nakon učinjene PSG uključenje u ispitivanu skupinu ukoliko AHI>15, kontrolna skupina bez OSA	3.35	Bez razlike u incidenciji ponovljenih KVD između skupina. OSA je povezana s povišenim rizikom od rekurentnih KVD kod ispitanika bez ranije bolesti srca i kod prvog AKS-a.
McEvoy i sur., 2016. (SAVE)	Kompozitni ishod (kardiovaskularni mortalitet, infarkt miokarda, moždani udar, hospitalizacija zbog nestabilne angine pektoris, srčanog zatajivanja, TIA)	CPAP+uobičajena terapija /uobičajena terapija	2717 ispitanika s minimalnom pospanošću, OSA srednjeg/teškog stupnja i KVB	3.7	Bez razlike u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda i sekundarnih ishoda. Sekundarna analiza ispitanika koji su koristili CPAP>4 sata/noć pokazala je manji rizik za KV smrt i moždani udar.
Peker i sur., 2016. (RICCADSA)	Prvi događaj ili ponovljena revaskularizacija, infarkt miokarda, moždani udar, kardiovaskularni mortalitet	CPAP/bez CPAP-a	244 ispitanika s OSA srednjeg/teškog stupnja, bez dnevne pospanosti s učinjenom koronarnom revaskularizacijom prije randomizacije	4.75	Bez razlike u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda. Manji kardiovaskularni rizik kod ispitanika koji su koristili CPAP>4sata/noć.
Barbe i sur., 2012.	Incidencija arterijske hipertenzije ili KVD	CPAP/bez CPAP-a	725 ispitanika s AHI>20, bez dnevne pospanosti i ranijih KVB.	4	Bez razlike u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda. Redukcija relativnog rizika za primarni ishod od 28% kod ispitanika koji su koristili CPAP>4sata/noć (post-hoc analiza).

AHI – apneja-hipopneja indeks, AKS – akutni koronarni sindrom, CPAP –kontinuirani pozitivni tlak, KVB – kardiovaskularne bolesti, KVD – kardiovaskularni događaj, PSG – polisomnografija

1.12. Srčana varijabilnost

Srčana varijabilnost (engl. heart rate variability, HRV) pojam je koji opisuje fluktuacije vremenskih intervala između dva susljedna otkucaja srca (tzv. R-R interval). Parametri HRV su odraz interakcije srca i mozga te autonomnog živčanog sustava (AŽS). Kompleksne oscilacije srčanog ritma zdravog srca omogućuju brzu prilagodbu kardiovaskularnog sustava u skladu s fizičkim i psihičkim potrebama (86). Srčana varijabilnost odražava regulaciju AŽS-a, krvnog tlaka, izmjenu plinova, tonus crijeva, srca i vaskulature (87). Zdravo srce nije metronom. Oscilacije srčanog ritma su kompleksne i ne-linearne te bi se mogle opisati kao matematički kaos (88). Zdravi biološki sustavi pokazuju prostornu i vremensku kompleksnost dok patološki procesi dovode do gubitka ili povećanja te kompleksnosti (89). S obzirom na to da AŽS utječe na rad svih organskih sustava, parametri srčane varijabilnosti brzo su postali neinvazivni prediktori mnogih patoloških stanja. Studijama je pokazana povezanost između srčane varijabilnosti i KVB-a kao što su infarkt miokarda, moždani udar, angina, CAD i nagla srčana smrt. U općoj populaciji snižene vrijednosti HRV koreliraju s CAD i smrtnim ishodom (90).

Parametri srčane varijabilnosti matematičkim modelima mogu se podijeliti na linearne i nelinearne. Široko je rasprostranjena uporaba linearnih parametara koji se pak dijele u dvije domene, vremensku i frekvencijsku (Tablica 1.3. i 1.4.). Parametri vremenske domene ovise o obje komponente AŽS-a, te se o zastupljenosti simpatičke i parasimpatičke aktivnosti može tek djelomično zaključivati. Odvojena analiza učinka simpatikusa i parasimpatikusa moguća je u frekvencijskoj domeni koja se dobiva metodom spektralne analize, tj. razlaganjem vremenske domene matematičkim algoritmima na frekvencijska područja. Vrijednosti parametara srčane varijabilnosti i njihova interpretacija razlikuju se ovisno o dužini zapisa na temelju kojeg su vrijednosti dobivene (npr. 5 minuta ili 24 sata) (91).

Komponente AŽS-a, simpatikus i parasimpatikus, predstavljaju različiti parametri HRV-a, što ima uporište u brzini njihova djelovanja. Aktivacija simpatikusa otpuštanjem norepinefrina dovodi do povećanja propusnosti membrane sino-atrijskog čvora za ione natrija, kalcija i kalija te posljedičnog ubrzanja srčane frekvencije. Inaktivacija norepinefrina je relativno spor proces. Nakon aktivacije simpatikusa potrebne su do četiri sekunde da dođe do povećanja srčane frekvencije, a barem 20 sekundi do povratka srčane frekvencije na početnu razinu. Upravo zbog ovako sporih promjena,

simpatička aktivnost utječe na nisko frekvencijsko područje spektralne analize (engl. low frequency, LF) od 0,04-0,15 Hz (91). Parasimpatikus smanjuje srčanu frekvenciju ispuštanjem acetilkolina koji dovodi do bržih promjena na membrani sino-atrijskog čvora u trajanju od 0,5 sekundi. Zbog toga se aktivnost parasimpatikusa reflektira na područje viših frekvencija spektralne analize, 0,15-0,4 Hz. Eferentna aktivnost vagusa čini veliku komponentu visoko frekvencijskog područja (engl. high frequency, HF) što je pokazano kliničkim i eksperimentalnim studijama, uključujući električnu stimulaciju vagusa, blokadu muskarinskih receptora i vagotomiju (91). Interpretacija komponenata LF područja kompleksnija je u toliko što je ono pod većinskim utjecajem simpatičkog tonusa, no uz određen upliv parasimpatičkog utjecaja. To potvrđuju neka stanja koja su povezana sa simpatičkom ekscitacijom, a koja dovode do pada vrijednosti snage LF područja. Važno je napomenuti kako tijekom simpatičke aktivacije i posljedične tahikardije značajno pada i vrijednost ukupne snage, a suprotno se događa kod parasimpatičke stimulacije (91). Omjer snaga spektra na niskom i visokom području frekvencija (LF/HF omjer) koristi se kao pokazatelj simpatičko-parasimpatičke ravnoteže, a implicira da aktivacija jedne komponente prati inhibicija druge. Postoje cirkadijalne varijacije vrijednosti LF/HF koje su najniže noću (između ponoći i 05:00), a najviše danju (između 06:00 i 09:00 te 16:00 i 18:00) (92). Snaga područja vrlo niske frekvencije (engl. very low frequency, VLF) snažnije je povezana sa sveukupnim mortalitetom nego LF i HF snaga. Niska snaga VLF povezana je s aritmijskim mortalitetom, PTSP-om, upalom i niskim vrijednostima testosterona. Fiziološki mehanizmi koji doprinose VLF snazi nisu u potpunosti poznati no zna se kako određenu ulogu ima fizička aktivnost, termoregulacija i RAAS (86).

Tablica 1.3. Definicije parametara vremenske domene HRV i korelacije s frekvencijskom domenom u 24 satnom Holteru EKG-a. Prilagođeno prema (91).

Parametar	Mjerna jedinica	Definicija	Korelacija s frekvencijskom domenom
SDNN	ms	Standardna devijacija svih NN intervala	Ukupna snaga
SDANN	ms	Standardna devijacija prosječnih NN intervala u 5 minutnim segmentima cijelog zapisa	ULF
rMSSD	ms	Drugi korijen srednjeg zbroja korijena razlike između susljednih NN intervala	HF
SDNN indeks	ms	Srednja standardna devijacija svih NN intervala za sve 5 minutne segmente cijelog zapisa	Srednja vrijednost 5 minutne ukupne snage
SDSD	ms	Standardna devijacija razlike između susljednih NN intervala	HF
NN50		Broj parova susljednih NN intervala koji se razlikuju za više od 50 ms u cijelom zapisu	HF
pNN50	%	NN50 podijeljen s ukupnim brojem NN intervala	HF

NN interval – vrijeme između dva susljedna QRS kompleksa nastala depolarizacijom sinusnog čvora

Tablica 1.4. Definicije parametara frekvencijske domene u 24 satnom Holteru EKG-a. Prilagođeno prema (91).

Parametar	Mjerna jedinica	Definicija
Ukupna snaga	ms^2	Varijanca svih NN intervala; $\leq 0-4$ Hz
ULF	ms^2	Snaga u ultra niskom frekvencijskom području; $\leq 0-003$ Hz
VLF	ms^2	Snaga u jako niskom frekvencijskom području; $0-003-0-04$ Hz
LF	ms^2	Snaga u niskom frekvencijskom području; $0-04-0-15$ Hz
HF	ms^2	Snaga u visokom frekvencijskom području; $0-15-0-4$ Hz

1.13. OSA i srčana varijabilnost

Disregulacija AŽS-a kod bolesnika s OSA-om jedan je od najvažnijih patoloških mehanizama kardiovaskularnog komorbiditeta. Više studija je pokazalo kako repetitivna opstrukcija dišnog puta te intermitentna hipoksija i hiperkapnija dovode do aktivacije kemoreceptora koji su odgovorni za prekomjernu aktivaciju simpatikusa. Aktivnost simpatikusa akutno je povišena tijekom epizoda apneje i hiponeje, a s vremenom dolazi i do kronično povišene aktivnosti tijekom cijelog dana (93). Analiza ukupno 12 studija koje su uspoređivale parametre srčane varijabilnosti kod ispitanika s OSA-om potvrđuje povišenu aktivnost simpatikusa i smanjenu aktivnost parasimpatikusa u usporebi sa zdravom populacijom. Komponenta VLF snage bila je veća kod ispitanika s OSA-om. Većina studija pokazala je veće vrijednosti LF snage, omjera LF/HF i manje vrijednosti HF snage kod ispitanika s OSA-om, no rezultati nisu bili jednoznačni. Analizirajući parametre vremenske domene, ispitanici s OSA-om imali su niže vrijednosti SDNN, SDANN, rMSSD, također uz rezultate koji nisu bili jednoznačni (94). Nastalek i sur. pokazali su poboljšanje parametara srčane varijabilnosti kod ispitanika s OSA-om nakon korištenja CPAP terapije (95).

2. HIPOTEZA

Primjena terapije kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka na dišne puteve kod bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju dovodi do redukcije vrijednosti inhibitora plazminogen aktivatora-1 (PAI-1).

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Istražiti učinak terapije kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka na dišne puteve kod bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju na vrijednosti PAI-1 s očekivanim padom vrijednosti PAI-1 za 25% nakon 6 mjeseci terapije CPAP uređajem u odnosu na inicijalne vrijednosti.

3.2. Specifični ciljevi

1. Istražiti učinak terapije kontinuiranim pozitivnim tlakom na dišne puteve kod bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju na vrijednosti N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NTproBNP).

2. Istražiti učinak terapije kontinuiranim pozitivnim tlakom kod bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju na vrijednosti krvnog tlaka tijekom noćnih sati.

3. Istražiti učinak terapije kontinuiranim pozitivnim tlakom kod bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju na varijabilnost srčanog ritma i dužinu QTc intervala.

4. MATERIJALI I METODE

Provedeno istraživanje je prema dizajnu prospektivo, kontrolirano i kohortno.

4.1. Ispitanici

Ispitanici kod kojih je utvrđena OSA teškog stupnja ($AHI \geq 30$) temeljem cijelonoćne polisomnografije u Klinici za psihijatriju Vrapče, uključeni su u istraživanje ukoliko nisu imali ni jedan od isključnih kriterija (mlađi od 18 godina, trudnice, teška kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), teška kronična renalna insuficijencija, fibrilacija atrijsa, akutno srčano zatajivanje, cerebrovaskularni inzult ili tranzitorna ishemijska ataka u zadnjih 6 mjeseci, akutni koronarni sindrom u zadnjih 6 mjeseci, kronična antikoagulantna terapija).

Polisomnografija je učinjena uređajima Respironics :1. Alice 5 : Alice Sleepware Version 2.8.78, 2. Alice 6 : Sleepware G3 3.7.3, 3. Stardust : Stardust v 2.0.20, Natus Medical: 1. NicoletOne nEEG v5.91.0.248. praćenjem sljedećih parametara: frontalna, centralna i okcipitalna elektroencefalografija, elektrookulografija, submentalna i prednja tibijalna elektromiografija, protok zraka kroz usta i nos, položaj tijela, elektrokardiografija. Torakalni i abdominalni pokreti praćeni su pletizmografijom, a saturacija periferne krvi kisikom praćena je pulsним oksimetrom.

Apneja i hipopneja definirane su prema najnovijim smjernicama Američke akademije medicine spavanja. Apnejom se smatra potpuni zastoj disanja, tj. redukcija signala za $\geq 90\%$ u trajanju ≥ 10 sekundi. Hipopnejom se smatra djelomični zastoj disanja, tj. redukcija signala $\geq 30\%$ u trajanju ≥ 10 sekundi uz pad saturacije kisika za $\geq 3\%$ ili buđenje (96).

Ispitanici su uključeni u istraživanje u razdoblju od srpnja 2019. do studenog 2020. godine. Nakon potpisanog i prethodno objašnjenog informiranog pristanka za sudjelovanje u istraživanju, svima je uzeta anamneza i status, s osobitim naglaskom na podatke o arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti, dislipidemiji, KOPB-u, srčanom i bubrežnom zatajivanju, fibrilaciji atrijsa, uzimanju antikoagulantne terapije te ranijim kardiovaskularnim događajima. Antropometrijska mjerenja obuhvaćala su mjerenje visine i težine, te opsega struka i vrata. Ispitanicima su nakon mjerenja osnovnih vitalnih parametara venepunkcijom uzeti uzroci potrebni za analizu laboratorijskih

parametra koji su uključivali kompletnu krvnu sliku, C-reaktivni protein, ureju, kreatinin, kalij, natrij, glukozu u krvi, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), kompletan lipidogram i koagulogram, NT-proBNP, PAI-1.

4.2. Obrada ispitanika

Uzorkovanje je provedeno u jutarnjim satima (između 7 i 11 sati), natašte, nakon najmanje 12 sati posta. Svi su uzorci analizirani unutar 30 minuta od venepunkcije, izuzev uzoraka za analizu PAI-1 koji su centrifugirani (1000 okretaja/min, u trajanju od 15 minuta) i zamrznuti pri temperaturi od $\leq -20^{\circ}\text{C}$. Biokemijska analiza uzoraka učinjena je u laboratoriju KB Sveti Duh, izuzev uzoraka za PAI-1. Za određivanje parametara kompletne krvne slike korišten je automatizirani hematološki brojač (optička protočna citometrija - Advia 2120i (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)). Analiza vrijednosti natrija i kalija učinjena je indirektnom potencijometrijom (AU680 - Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA), ureje kinetičkom UV metodom (AU680 - Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA), kreatinina Jeffe-ovom kinetičkom metodom (AU680 - Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA), CRP-a lateks imunoturbidimetrijskom analizom (AU680 - Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA), D-dimera imunoturbidimetrijskom analizom (BCS XP - Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany), PV, INR i APTV koagulometrijom (BCS XP - Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany), fibrinogena modificiranom Clauss metodom (BCS XP - Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), lipidograma enzimskom metodom (AU680 - Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA), a NTproBNP-a elektrokemoiluminiscentom imunoanalizom (Cobas e411 - Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), albumina i ukupnih proteina fotometrijom (AU680 - Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) i jetrenih enzima kinetičkom metodom (AU680 - Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA). Nakon prikupljanja svih uzoraka učinjena je enzimska imunoanaliza (engl. enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) Human Serpin E1/PAI-1 kitom (Quantikine ELISA, Catalog Number DSE100) za određivanje vrijednosti PAI-1 prema uputama proizvođača. ELISA je učinjena u Laboratoriju za molekularnu imunologiju Hrvatskog instituta za istraživanje mozga.

Ispitanicima je učinjen 24-satni holter elektrokardiograma (holter EKG), holter krvnog tlaka (holter RR) i ehokardiografija. Holter EKG-a rađen je na uređaju Diagnostic Monitoring Software –

DMS300-4L, a obrađen programom Cardioscan DMSoftware v. 12.5.0078a. Holter RR rađen je na uređaju DMS – ABP – Ambulatory Blood Pressure Monitor – model Oscar 2B/222B, a obrađen programom MGY-ABP1 monitor v. 1.1.0031a, Suntech, USA. Ehokardiografija rađena je na GE Vivid E9 uređaju; application SW v.112, rev 1.7, system SW v 104.3.6, platform: HW:BEPY3. Svi ispitanici ispunili su upitnik Epworthovu ljestvicu pospanosti (engl. Epworth Sleepiness Scale; ESS).

Sva mjerenja i uzorkovanja učinjena su prije nego što su ispitanici počeli koristiti terapiju uređajem koji isporučuje kontinuirani pozitivni tlak (engl. continuous positive airway pressure; CPAP) tijekom noći. Nakon što je proteklo najmanje 6 mjeseci od početka terapije CPAP uređajem ispitanicima su se ponovila sva inicijalna mjerenja i uzorkovanja. Podaci prikupljeni od ispitanika kojima je je uvidom u memoriju CPAP uređaja utvrđeno korištenje terapije od prosječno najmanje 4 sata tijekom noći uvršteni su u statističku analizu.

4.3. Etička načela

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Sveti Duh (ur. broj: 01-388), Etičkog povjerenstva Klinike za psihijatriju Vrapče (ur. broj: 23-574/1-18) te Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Istraživanje je bilo usklađeno s posljednjom revidiranom verzijom Helsinške deklaracije i načelima dobre kliničke prakse. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak. Svi podaci pohranjeni su i obrađivani u elektroničkom obliku.

4.4. Statističke metode analize podataka

Potreban broj ispitanika utvrđen t-testom za parne uzorke uz snagu testa 80 % i razinu značajnosti od 0,05 iznosi 34 uz očekivani pad vrijednosti PAI-1 za 25 % nakon 6 mjeseci terapije CPAP uređajem s obzirom na inicijalne vrijednosti istog (analiza je provedena pomoću programa G*Power for Windows, verzija 3.1.9.2.).

Podaci su prikazani tablično i grafički. Analiza normalnosti raspodjele numeričkih podataka učinjena je Shapiro-Wilk testom te su se shodno dobivenim rezultatima primijenili odgovarajuće parametrijske i/ili neparametrijske statističke metode i načini prikaza podataka. Kvantitativni podaci prikazani su kroz raspone, aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno medijane i interkvartilne raspone u slučajevima neparametrijske raspodjele. Kategorijski podaci prikazani su kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele. Razlike u kvantitativnim vrijednostima između pojedinih mjerenja procijenile su se zavisnim t-testom, odnosno Wilcoxonovim testom. Odgovarajući koeficijenti korelacije između promatranih kliničkih varijabli dobiveni su Pearsonovim koeficijentom korelacije i Mann-Whitney U testom. Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrale su se značajnima. U analizi je korištena programska podrška Python verzija 3.8.

5. REZULTATI

U istraživanje je inicijalno uključeno 58 ispitanika od kojih je jedan naknadno izuzet zbog novootkrivene fibrilacije atrijske pri prvom pregledu. Nakon najmanje 6 mjeseci CPAP terapije kod 37 ispitanika je uvidom u memoriju CPAP uređaja utvrđena zadovoljavajuća adherencija, odnosno prosječno korištenje samog uređaja u trajanju dužem od 4 sata tijekom noći. Podaci tih 37 ispitanika uključeni su u daljnju analizu.

Demografske i kliničke karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 5.1. Srednja dob ispitanika je bila 53 ± 10 godina. Većina ispitanika bila je muškog spola (78%), a 27% njih bili su pušači. Najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija (51%), zatim šećerna bolest (16%). Ispitanici općenito nisu imali prethodnih kardiovaskularnih bolesti, samo je jedan ispitanik imao akutno srčano zatajivanje više od 6 mjeseci prije uključivanja u istraživanje. Također, samo je dvoje ispitanika imalo blaži stupanj KOPB-a.

Tablica 5.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Dob (godine)	53 ± 10
Muški/ženski spol	29/8
ITM (kg/m^2)	34.4 ± 6.1
Pušači (broj/%)	10/27
Komorbiditeti	
Arterijska hipertenzija (broj/%)	19/51
Kardiovaskularne bolesti (broj)	1*
KOPB (broj)	2**
Šećerna bolest (broj/%)	6/16
HbA1c (%)	6.31 ± 1.1
Kronična bubrežna bolest	1*
eGFR	91.8 ± 13.4

ITM – indeks tjelesne mase, KVB – kardiovaskularne bolesti – uključujući akutni koronarni sindrom, moždani udar /TIA, srčano zatajenje, KOPB – kronična opstruktivna bolest pluća, eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije, HbA1c – glikozilirani hemoglobin

*anamnestički podatak o srčanom zatajenju i blagom stupnju bubrežne bolesti kod jednog ispitanika

** isključuje teški stupanj bolesti

Polisomnografski parametri, procjena pospanosti i trajanje CPAP terapije prikazani su u Tablici 5.2. Prosječan AHI ispitivane skupine bio je 53.2. Polisomnografija potvrđuje pretežito opstruktivnu komponentu u epizodama apneje (OA 33.35 naspram CA 1.3). Srednje trajanje apneje bilo je 24.2 ± 6.1 sekundi, a srednja najniže mjerena saturacija kisika tijekom spavanja bila je 74.03 ± 11.36 %. Srednji rezultat Epworthove ljestvice pospanosti bio je 10.6 ± 5.2 . Srednje trajanje CPAP terapije bilo je 290.49 ± 56.7 dana.

Tablica 5.2. Polisomnografski parametri, procjena pospanosti i trajanje CPAP terapije.

Polisomnografski parametri	
AHI (događaji/sat)	53.2
CA (događaji/sat)	1.3
OA (događaji/sat)	33.35
Hipopneja (događaji/sat)	11.15
Srednje trajanje apneje (sekunde)	24.2 ± 6.1
Najniža saturacija O ² (%)	74.03 ± 11.36
ESS	10.6 ± 5.2
Prosječno vrijeme korištenja CPAP uređaja tijekom noći (minute)	322.3 ± 51.3
Trajanje CPAP terapije (dani)	290.49 ± 56.7

AHI - apneja-hipopneja indeks, CA – centralna apneja, CPAP - kontinuirani pozitivni tlak, ESS - Epworthova ljestvica pospanosti - rezultat, OA – opstruktivna apneja

Parametri krvne slike, biokemije, koagulograma, lipidograma, PAI-1 i ostalih mjerenja prije i nakon CPAP terapije prikazani su u Tablicama 5.3., 5.4. i 5.5. Parametri krvne slike kod kojih je pronađena značajna statistička razlika između vrijednosti mjerenih prije i nakon CPAP terapije su širina raspodjele crvenih stanica (engl. red cell distribution width, RDW) (porast), postotak limfocita u diferencijalnoj krvnoj slici (DKS) (porast), postotak neutrofila u DKS-i (pad) i apsolutan broj neutrofila (pad). Kod biokemijskih parametara nađen je statistički značajan porast vrijednosti albumina i pad vrijednosti NTproBNP-a. Također, kod komponenta lipidograma nađen je statistički značajan pad vrijednosti ukupnog kolesterola i porast vrijednosti lipoproteina male gustoće (engl. low-density lipoprotein, LDL).

Tablica 5.3. Parametri krvne slike, biokemije i lipidograma prije i nakon CPAP terapije

	Prije CPAP terapije	Nakon CPAP terapije	P
Parametri kompletne krvne slike			
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7.389 ± 2.034	7.287 ± 2.3	0.6329
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4.952 ± 0.381	4.904 ± 0.391	0.2482
Hemoglobin (g/L)	150 (141-155)	150 (142-154)	0.401
Hematokrit L/L)	0.446 ± 0.034	0.444 ± 0.037	0.6261
MCV (fL)	90.189 ± 4.339	90.784 ± 4.626	0.064
MCH (pg)	30 (29-32)	30 (29-32)	0.8672
MCHC (g/L)	336.486 ± 7.633	333.27 ± 8.566	0.0463
RDW (%)	12.9 (12.5-13.6)	13.3 (12.9-13.7)	0.0004
MPV (fL)	8 (7.6-8.3)	8 (7.5-8.5)	0.5502
Trombociti ($\times 10^9/L$)	248.459 ± 52.909	239.649 ± 59.237	0.1696
Limfociti, %	0.305 ± 0.067	0.331 ± 0.084	0.0009
Limfociti ($\times 10^9/L$)	2.24 (1.77-2.51)	2.2 (1.88-2.58)	0.1868
Neutrofili, %	0.6 ± 0.073	0.569 ± 0.09	0.0007
Neutrofili ($\times 10^9/L$)	4.07 (3.14-5.83)	3.83 (2.82-5.11)	0.0214
Biokemijski parametri			
CRP (mg/L)	4.9 (1.9-8.8)	4.4 (1.1-8.9)	0.1698
Ureja	5.4 (4.9-6.5)	5.9 (5-7)	0.592
Kreatinin	74 (68-84)	75 (67-83)	0.2062
eGFR	96.5 (82.75-100)	97 (86.75-100)	0.5487
Natrij	138 (137-140)	140 (139-141)	0
Kalij	4.359 ± 0.34	4.422 ± 0.362	0.3067
AST	25.5 (18-30.5)	22.5 (18-28)	0.4281
ALT	28 (18-43.25)	31 (23-40.25)	0.1697
GGT	37 (24.5-56)	32 (23-47)	0.1008
Ukupni proteini (g/L)	72.946 ± 4.02	71.568 ± 4.207	0.0839
Albumin (g/L)	42.595 ± 2.713	43.811 ± 3.017	0.0025
GUK (mmol/L)	6.1 (5.5-6.8)	6.3 (5.7-6.8)	0.6804
HbA1c (%)	6 (5.7-6.5)	6.3 (5.8-6.6)	0.1435
NTproBNP (ng/L)	45.27 (28.33-93.81)	35 (30.99-59.88)	0.0427

Lipidogram			
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5.408 ± 0.98	5.052 ± 0.87	0.005
Trigliceridi (mmol/L)	1.48 (1.12-2.12)	1.2 (0.92-2.27)	0.338
HDL (mmol/L)	1.2 (1.09-1.47)	1.2 (1.09-1.42)	0.5495
LDL (mmol/L)	3.52 (3.18-4.28)	3.59 (2.92-3.77)	0.0012

ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, CPAP - kontinuirani pozitivni tlak, CRP – C reaktivni protein, eGFR - procijenjena brzina glomerularne filtracije, GGT – gama-glutamil transferaza, GUK – glukoza u krvi, HbA1c – glikozilirani hemoglobin, HDL – lipoprotein velike gustoće, LDL – lipoprotein male gustoće, MCH – srednji korpuskularni hemoglobin, MCHC – srednja koncentracija korpuskularnog hemoglobina, MCV – srednji korpuskularni volumen, MPV – srednji volumen trombocita, NTproBNP – N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida, RDW – širina raspodjele crvenih stanica

Analiza vrijednosti komponenata koagulograma pokazala je statistički značajan porast vrijednosti INR-a i D-dimera, a pad fibrinogena. Vrijednosti koncentracije PAI-1 prije i nakon CPAP terapije nisu se statistički značajno razlikovale. Učinjena je i normalizacija koncentracije ukupnim proteinima i albuminima (PAI-1 koncentracija/uk. proteini, tj. PAI-1 koncentracija/albumini), međutim bez statistički značajne razlike.

Tablica 5.4. Parametri koagulograma i PAI-1 prije i nakon CPAP terapije

	Prije CPAP terapije	Nakon CPAP terapije	P
Koagulogram/			
PV	1.15 (1.08-1.22)	1.12 (1.06-1.19)	0.3337
INR	0.94 (0.91-0.97)	0.98 (0.93-1)	0.0033
APTV	23.15 (21.95-24.6)	23.45 (22.5-24.85)	0.4511
D-dimeri	415 (316.5-537.5)	499 (327-652)	0.0282
Fibrinogen (g/L)	3.665 ± 0.752	3.365 ± 0.771	0.0075
PAI-1			
PAI-1 (ng/mL)	17.35±7.01	17.42±6.99	0.9367
PAI-1 norm. proteini	0.24±0.1	0.24±0.1	0.6638
PAI-1 norm. albumini	0.41±0.17	0.4±0.16	0.6376

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, CPAP - kontinuirani pozitivni tlak, INR – engl. International normalized ratio, PAI-1 - plazminogen aktivator inhibitor-1, PV – protrombinsko vrijeme

Statistički su značajno pale vrijednosti AHI i rezultat ESS.

Tablica 5.5. Parametri ostalih mjerenja prije i nakon CPAP terapije

	Prije CPAP terapije	Nakon CPAP terapije	P
AHI (događaji/sat)	53.2 (40.8-75.5)	4 (2.9-5)	0
ESS	9 (7-15)	4 (3-6)	0
opseg struka (cm)	116.16±16.44	115.19±14.19	0.4057
opseg vrata (cm)	45.65±4.6	45.46±4.5	0.4814
Tjelesna masa (kg)	105.92±23.37	103.97±20.25	0.1268
ITM (kg/m ²)	34.4 ± 6.1	33.835 ± 5.163	0.1107
Sistolički krvni tlak (mmHg)*	135.05±16.22	139±16.34	0.1374
Dijastolički krvni tlak (mmHg)*	82.03±9.83	82.7±9.66	0.7189

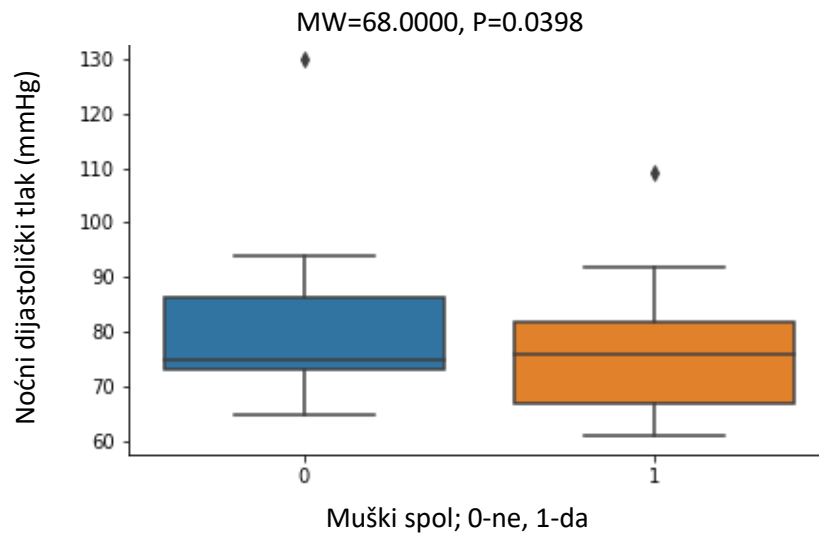
AHI - apneja-hipopneja indeks, CPAP - kontinuirani pozitivni tlak, ESS - Epworthova ljestvica pospanosti - rezultat, ITM – indeks tjelesne mase

Parametri Holtera krvnog tlaka prije i nakon CPAP terapije prikazani su u Tablici 5.6. Od svih mjerenih parametra jedino je pad vrijednosti prosječnog noćnog dijastoličkog tlaka postigao statističku značajnost.

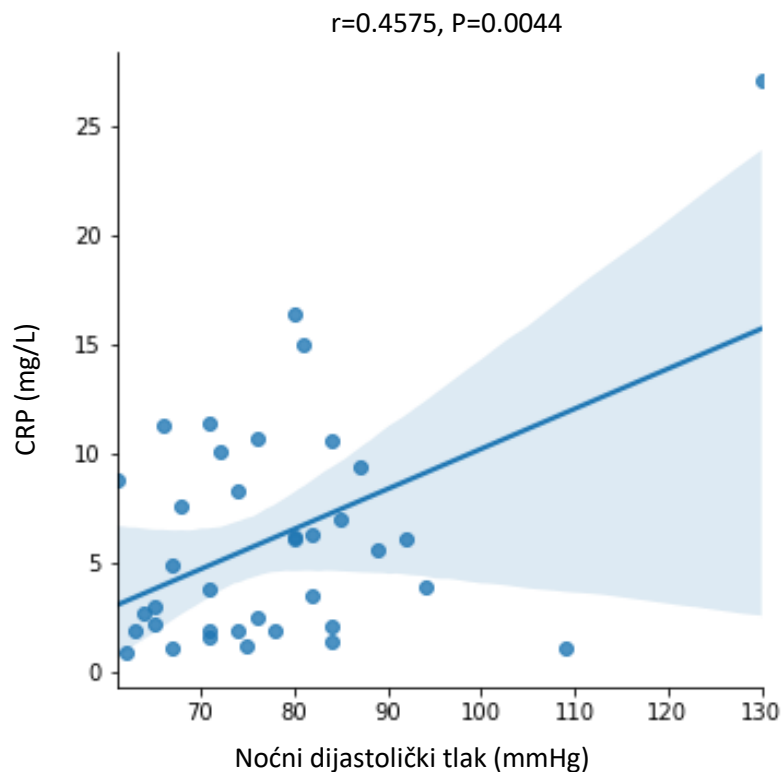
Tablica 5.6. Parametri Holtera krvnog tlaka prije i nakon CPAP terapije

	Prije CPAP terapije	Nakon CPAP terapije	P
Prosječni sistolički tlak - dnevni (mmHg)	147 (131-156)	139 (131-156)	0.7833
Prosječni sistolički tlak - noćni (mmHg)	137 (129-150)	130 (117-146)	0.0853
Prosječni sistolički tlak (mmHg)	145 (128-153)	139 (125-154)	0.3814
Najviši sistolički tlak (mmHg)	176.81±26.35	177.43±22.85	0.9027
Prosječni dijastolički tlak - dnevni (mmHg)	82 (76-90)	80 (73-89)	0.4319
Prosječni dijastolički tlak - noćni (mmHg)	76 (68-84)	74 (63-80)	0.0439
Prosječni dijastolički tlak (mmHg)	81 (73-88)	78 (72-85)	0.141
Najviši dijastolički tlak (mmHg)	107 (96-118)	107 (96-119)	0.8621
Noćni sistolički pad tlaka (mmHg)	4.57±7.97	7.31±7.67	0.0706
Noćni dijastolički pad tlaka (mmHg)	9.3 (2.9-15.8)	10.5 (4.2-18.7)	0.1818

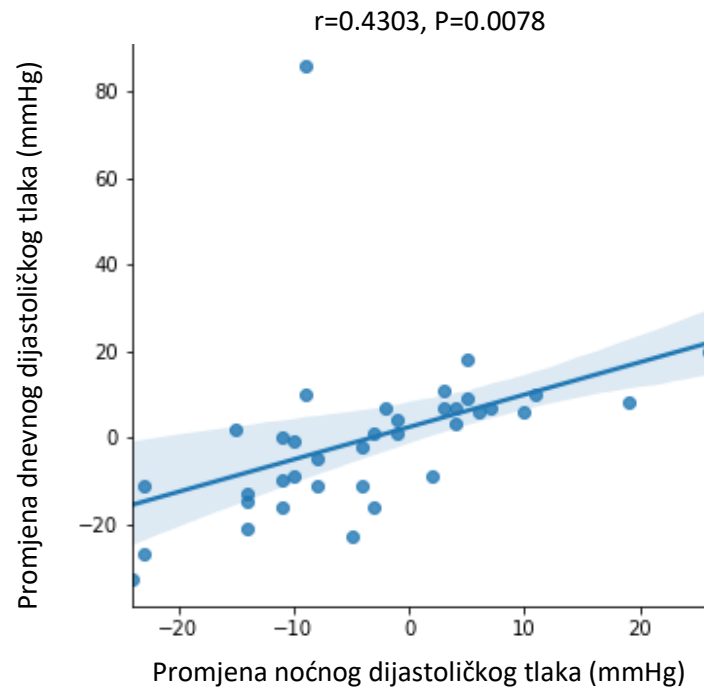
Slike 5.1.-5.8. prikazuju značajne korelacije dobivene statističkom analizom parametara holtera krvnog tlaka.



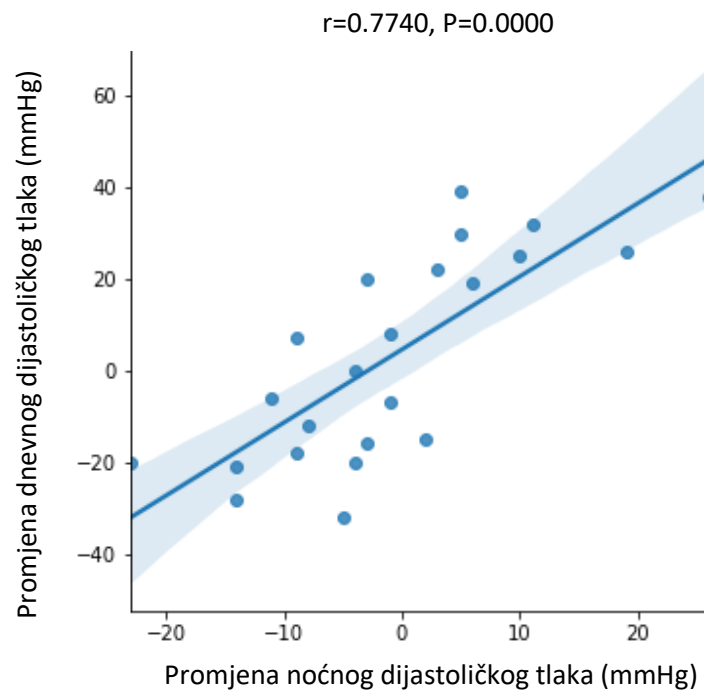
Slika 5.1. Značajna korelacija između muškog spola i prosječne noćne vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka prije terapije, Mann–Whitney U test



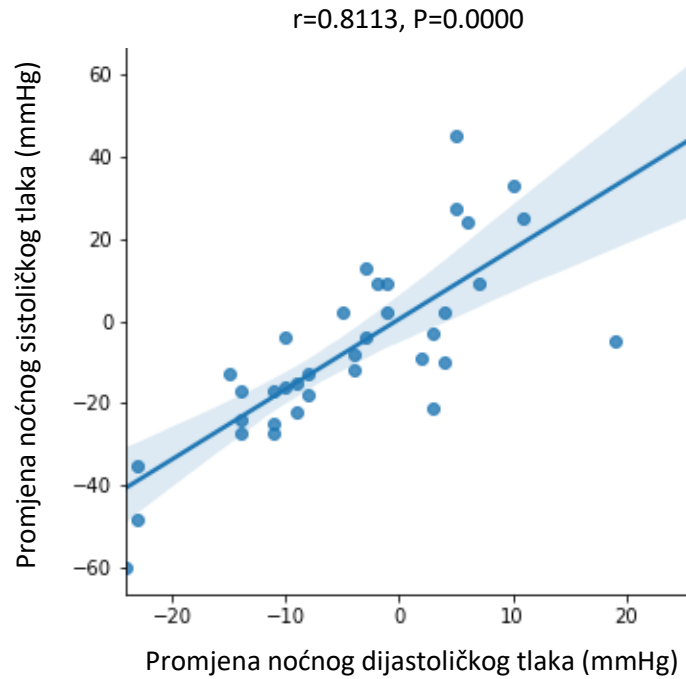
Slika 5.2. Značajna korelacija između prosječne noćne vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka i vrijednosti CRP-a prije terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



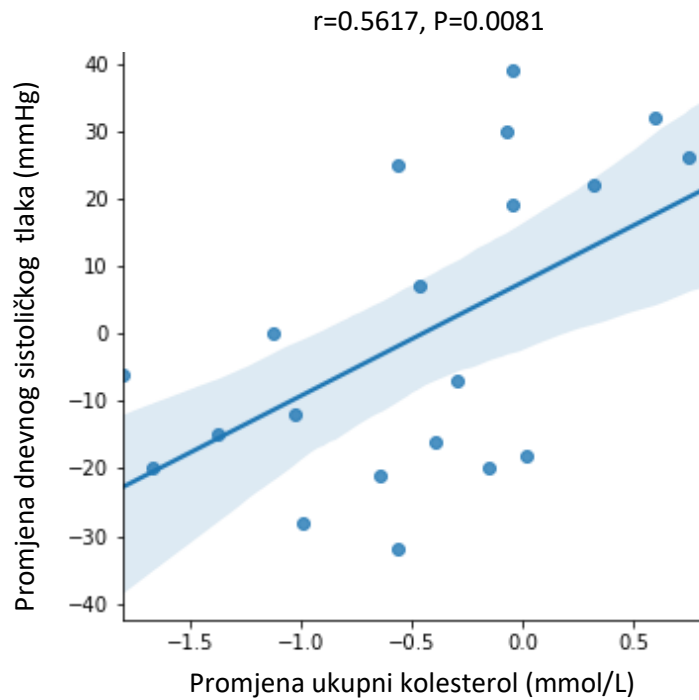
Slika 5.3. Značajna korelacija između razlika vrijednosti dnevnog i noćnog dijastoličkog krvnog tlaka prije i nakon terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



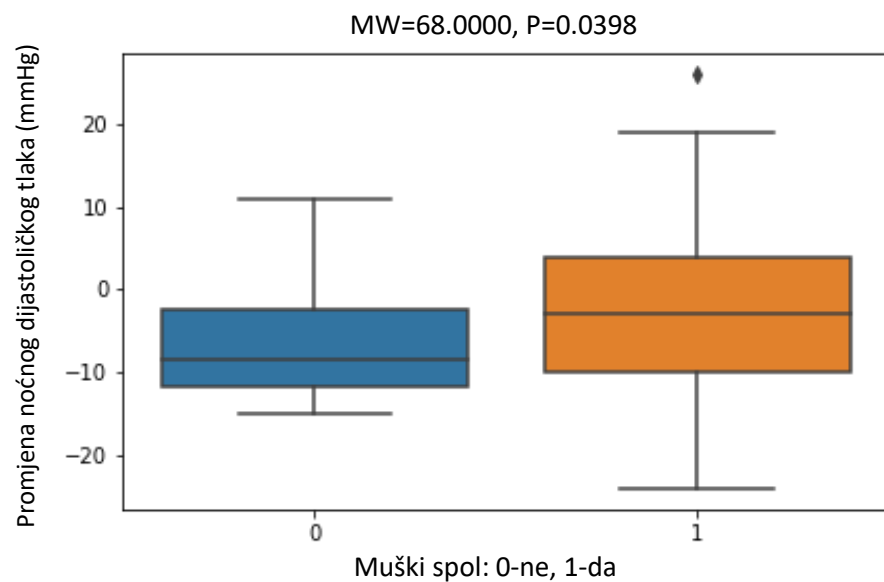
Slika 5.4. Značajna korelacija između razlika vrijednosti dnevnog sistoličkog i noćnog dijastoličkog krvnog tlaka prije i nakon terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



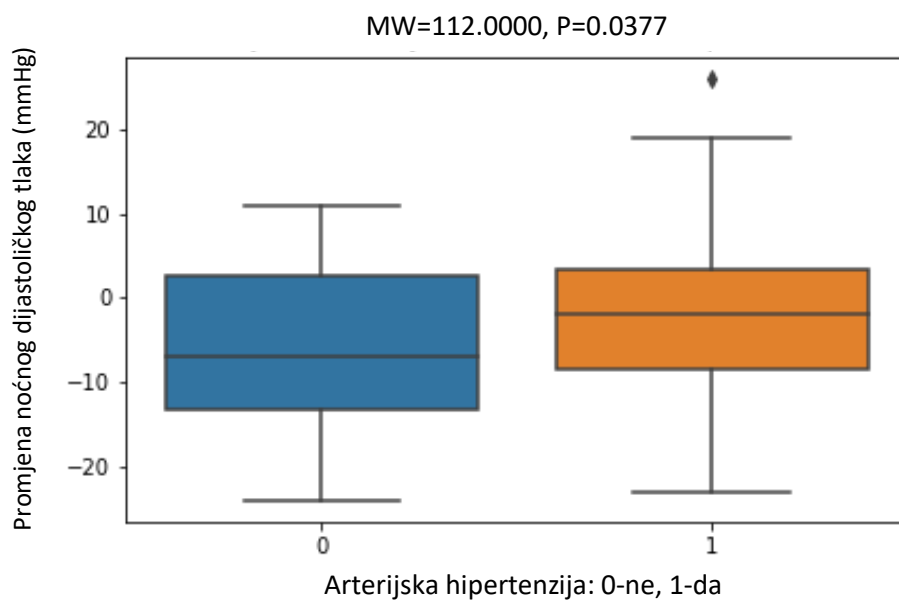
Slika 5.5. Značajna korelacija između razlika vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog noćnog krvnog tlaka prije i nakon terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



Slika 5.6. Značajna korelacija između razlika vrijednosti dnevnog sistoličkog krvnog tlaka i vrijednosti ukupnog kolesterola prije i nakon terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



Slika 5.7. Značajna korelacija između razlika vrijednosti noćnog dijastoličkog krvnog tlaka i muškog spola prije i nakon terapije, Mann–Whitney U test.



Slika 5.8. Značajna korelacija između razlika vrijednosti noćnog dijastoličkog krvnog tlaka i arterijske hipertenzije prije i nakon terapije, Mann–Whitney U test.

Parametri holter EKG-a, uključujući srčanu varijabilnost i spektralnu analizu prikazani su u Tablici 5.7. U domeni srčane varijabilnosti nađen je statistički značajan pad noćnih vrijednosti SDNN i rMSSD prije i nakon CPAP terapije. U domeni spektralne analize nađen je statistički značajan porast dnevne spektralne snage te pad noćne spektralne snage i noćnih VLF, LF i HF komponenti. Nije nađeno statistički značajne razlike u vrijednostima QT i QTc.

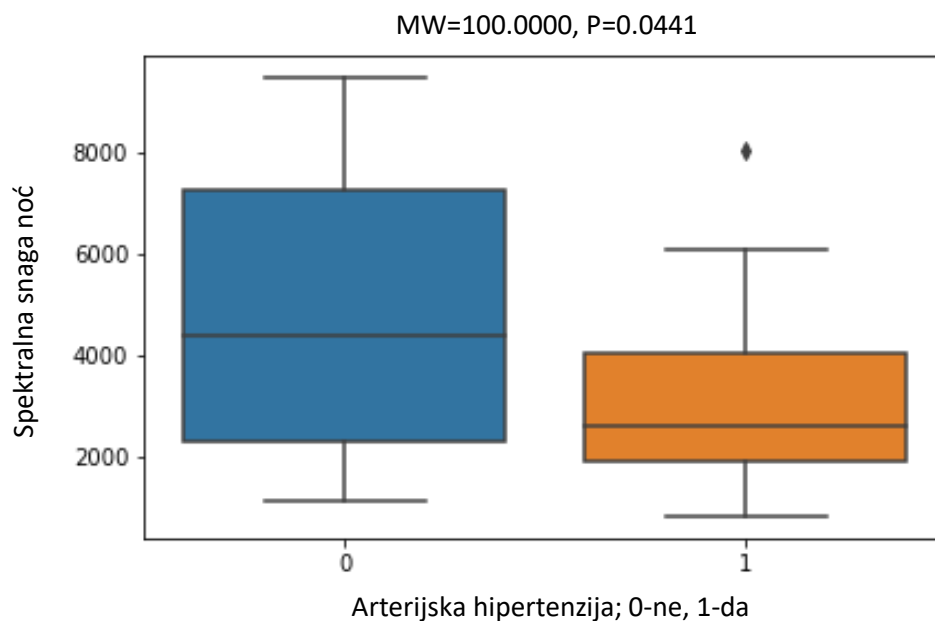
Tablica 5.7. Parametri holter EKG-a, uključujući srčanu varijabilnost i spektralnu analizu

	Prije CPAP terapije	Nakon CPAP terapije	P
Najniža srčana frekvencija (/min)	49.08±6.09	49.73±5.59	0.5013
Najviša srčana frekvencija (/min)	129 (118-140)	124 (116-137)	0.8937
Prosječna srčana frekvencija (/min)	78 (73-82)	74 (69-79)	0.0165
SVES (broj)	12 (3-60)	7 (2-46)	0.5437
VES (broj)	5 (1-72)	4 (0-50)	0.1629
VT (1-da, 0 -ne)	0	0	
pauze>2sek (1-da, 0 - ne)	0	0	
SDNN-24h	128.25±31.79	128.61±30.24	0.9396
SDANN Indeks	120 (97.5-142)	109 (96.5-137)	0.8844
SDNN Indeks	47 (39-56.5)	44 (39-53.5)	0.9715
rMSSD-24h	23 (18-27)	20 (18-26.5)	0.3632
pNN50-24h	3 (1-6)	3 (1-5.5)	0.2529
SDNN dan	103.53±25.84	104.12±25.81	0.8738
rMSSD dan	17.5 (15-21.75)	18 (15-23)	0.6396
pNN50 dan	1 (0-2.75)	1 (0-4)	0.8641
SDNN noć	101.5 (88-122)	95 (73.75-108)	0.0492
rMSSD noć	29.5 (22.25-39.75)	26 (20.5-31.75)	0.0193
pNN50 noć	7 (3-15.25)	6 (2-10.75)	0.0892
Spektralna snaga prosjeak	2470.55 (1529.00- 3753.62)	2187.4 (1635.75- 3203.00)	0.9499
VLF prosjeak	1855.1 (1138.10- 2910.60)	1677.3 (1115.80- 2294.20)	0.7432
LF prosjeak	508 (289.35- 766.80)	393.9 (294.60- 685.60)	0.359
HF prosjeak	155.6 (71.25- 219.90)	92.6 (71.75-175.45)	0.1318

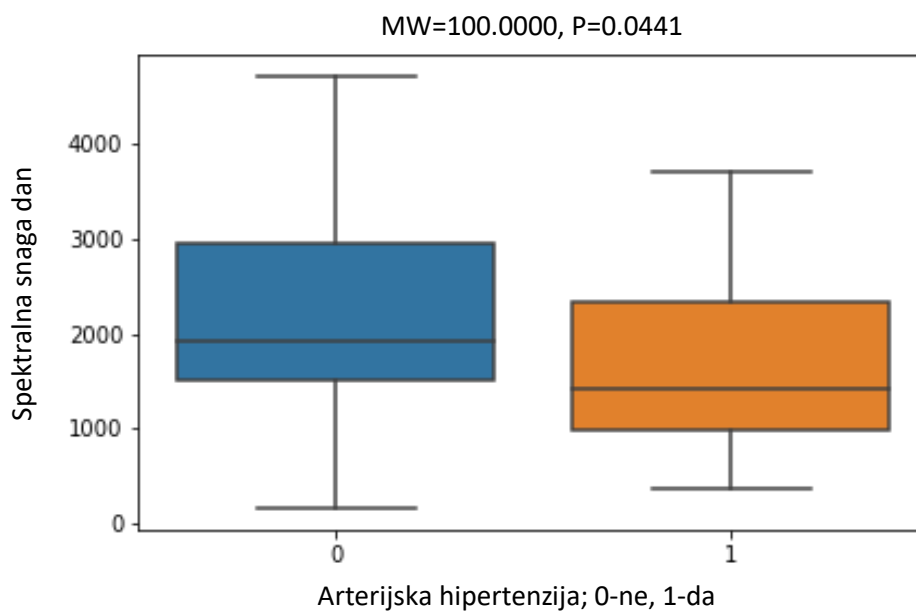
Spektralna snaga dan	1742.4 (1205.00-2794.10)	2111.9 (1456.70-2721.10)	0.0282
VLF dan	1328.3 (971.70-2083.05)	1585.7 (1068.80-1988.75)	0.0513
LF dan	378.5 (204.85-627.20)	396 (220.40-625.90)	0.3339
HF dan	69.8 (37.95-123.60)	66.6 (44.25-125.75)	0.7432
Spektralna snaga noć	3256 (1922.85-5603.15)	2123.8 (1543.95-4128.60)	0.0097
VLF noć	2493.1 (1347.95-3735.20)	1485.4 (1071.60-2726.75)	0.0176
LF noć	638.7 (377.85-1273.85)	473 (315.50-949.95)	0.0097
HF noć	234.9 (118.95-360.20)	135.7 (98.00-286.10)	0.0319
LF/HF prosjek	3.18 (2.36-5.92)	4.03 (2.73-5.03)	0.5445
LF/HF dan	4.98 (3.14-6.56)	4.63 (3.26-6.47)	0.9608
LF/HF noć	3.08 (1.85-5.12)	3.14 (2.06-4.73)	0.7186
QT	465 (444-483)	456 (442-480)	0.7063
QTc	492 (481-539)	499 (481.5-509)	0.3898

HF – engl. Absolute power of the high-frequency band (0.15–0.4 Hz), LF – engl. Absolute power of the low-frequency band (0.04–0.15 Hz), pNN50 – engl. Percentage of successive RR intervals that differ by more than 50 ms, rMSSD – engl. root Mean Square of the Successive Differences, SDANN Indeks – engl. Mean of the standard deviations of the average NN intervals, SDNN – engl. Standard deviation of the NN (R-R) intervals, SVES – supraventrikulska ekstrasistola, VES – ventrikulska ekstrasistola, VLF – engl. Absolute power of the very-low-frequency band (0.0033–0.04 Hz), VT – ventrikulska tahikardija

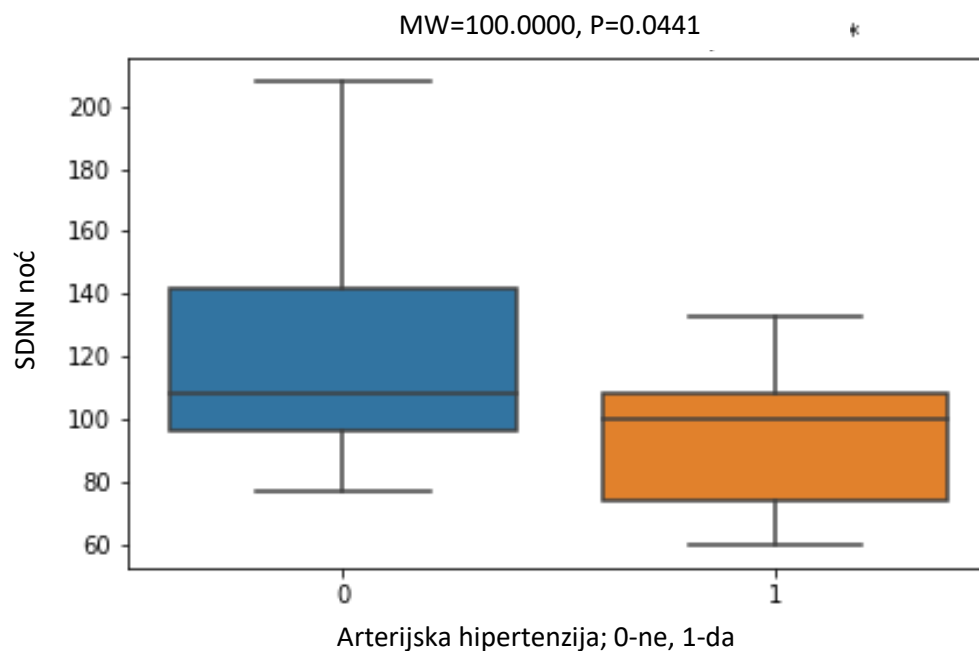
Slike 5.9.-5.28. prikazuju značajne korelacije dobivene statističkom analizom parametara holtera EKG-a.



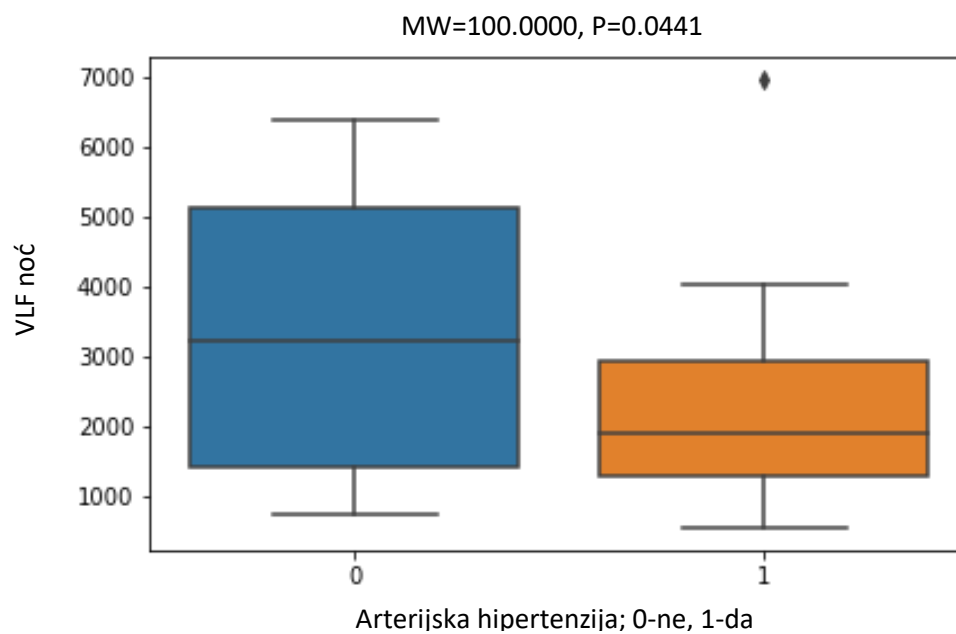
Slika 5.9. Značajna korelacija između noćne spektralne snage i prisutnosti arterijske hipertenzije prije terapije, Mann–Whitney U test.



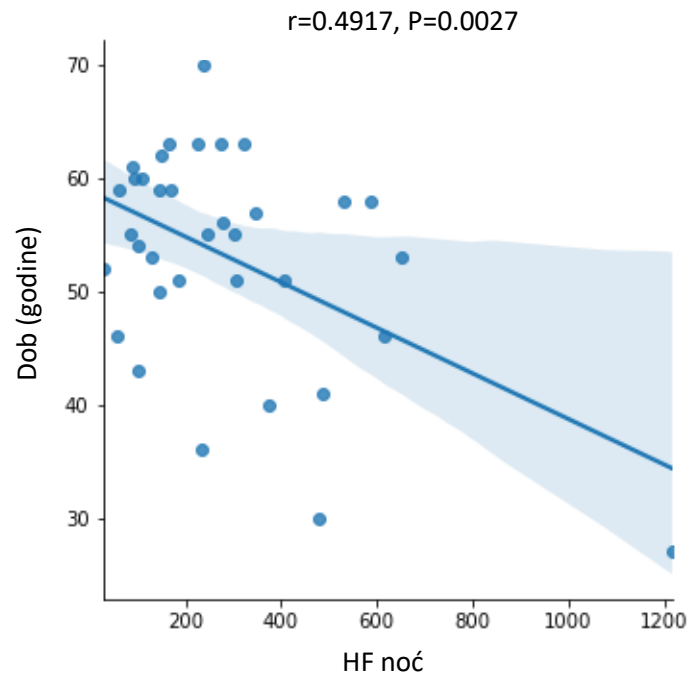
Slika 5.10. Značajna korelacija između dnevne spektralne snage i prisutnosti arterijske hipertenzije prije terapije, Mann–Whitney U test.



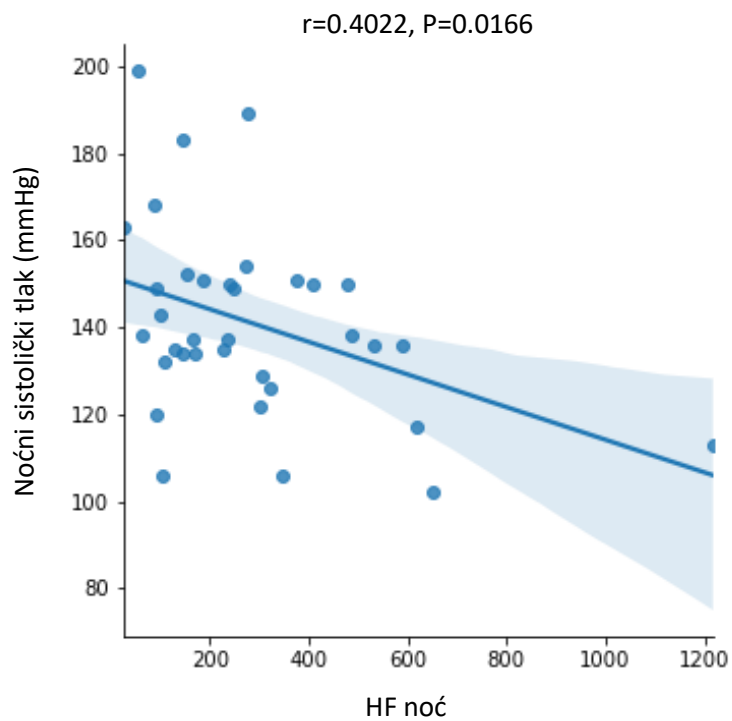
Slika 5.11. Značajna korelacija između noćne vrijednosti SDNN i prisutnosti arterijske hipertenzije prije terapije, Mann–Whitney U test.



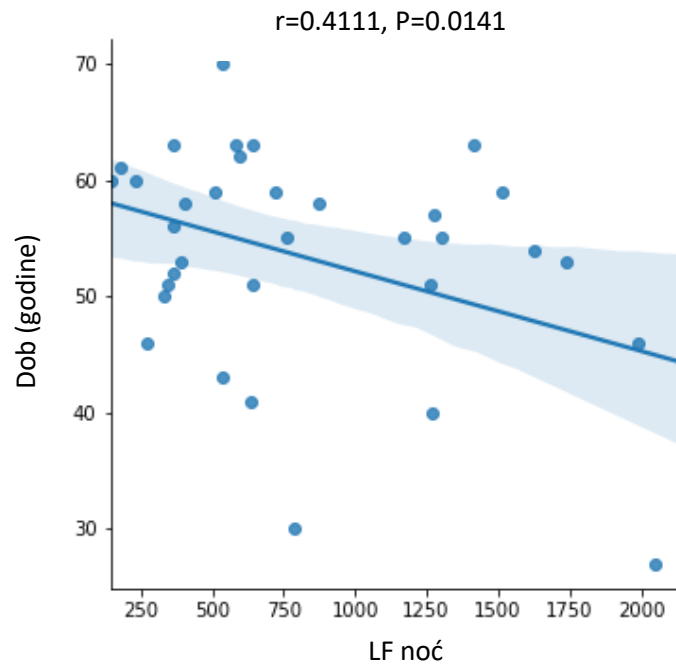
Slika 5.12. Značajna korelacija između noćne VLF komponente i prisutnosti arterijske hipertenzije prije terapije, Mann–Whitney U test.



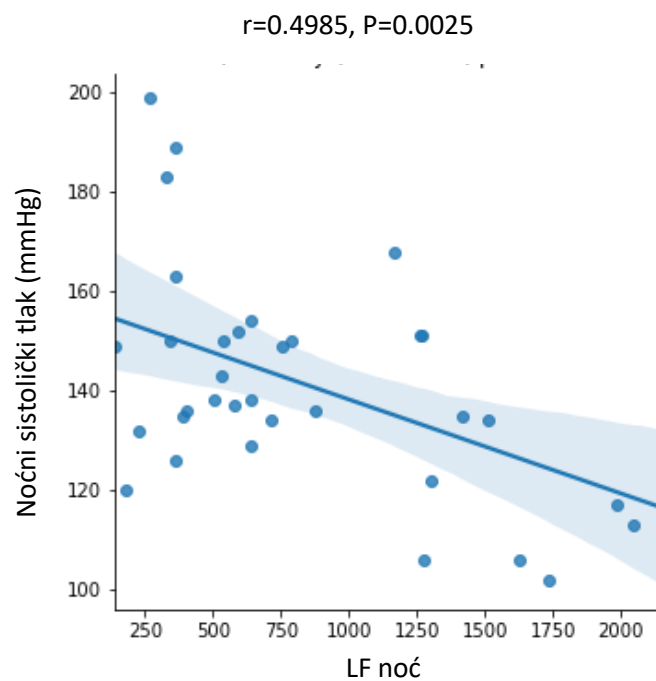
Slika 5.13. Značajna korelacija između noćne HF komponente i dobi prije terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



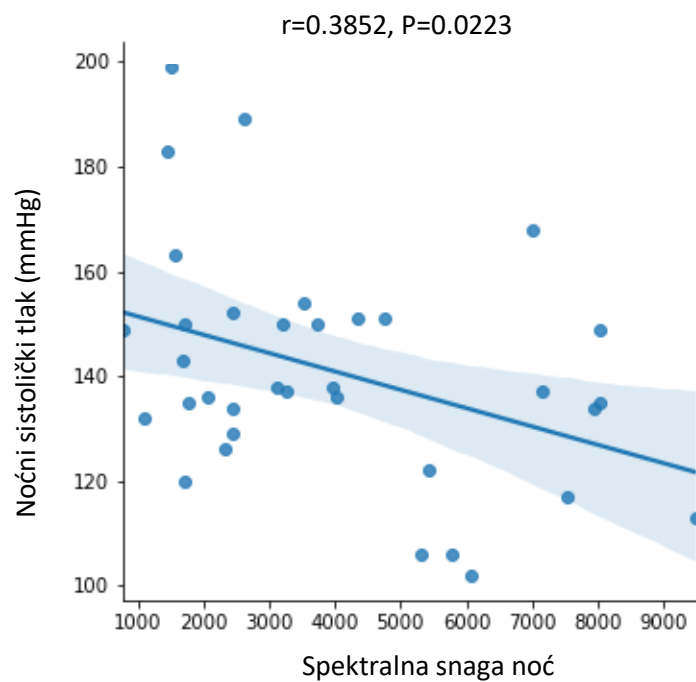
Slika 5.14. Značajna korelacija između noćne HF komponente i vrijednosti noćnog sistoličkog krvnog tlaka prije terapije Pearsonov koeficijent korelacije.



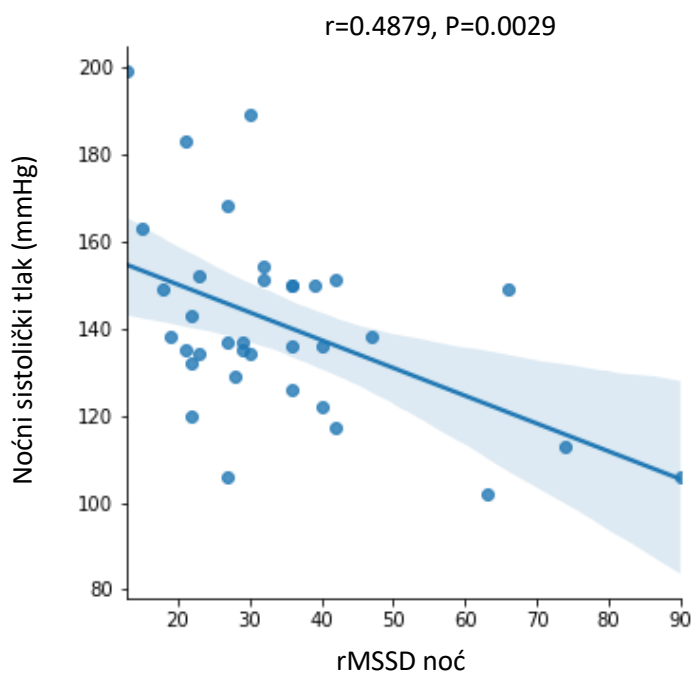
Slika 5.15. Značajna korelacija između noćne LF komponente i dobi prije terapije, Pearsonov koeficijent korelacije



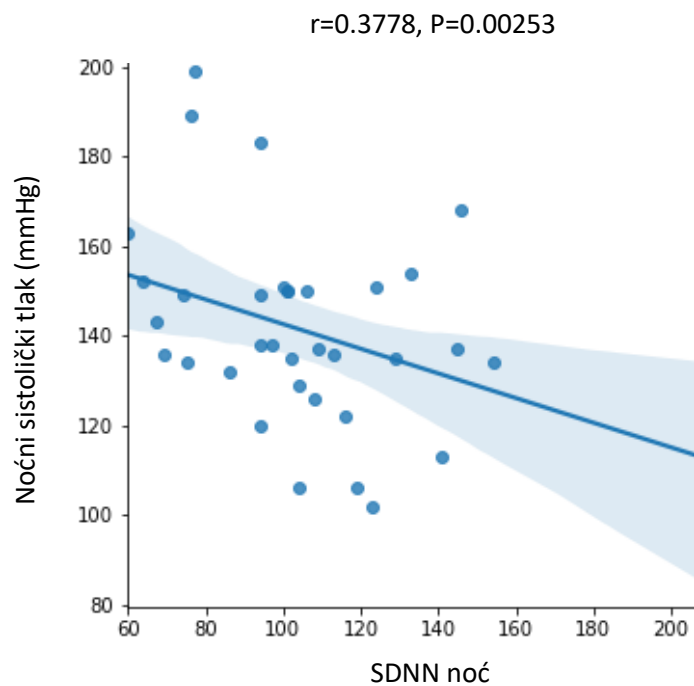
Slika 5.16. Značajna korelacija između noćne LF komponente i vrijednosti noćnog sistoličkog krvnog tlaka prije terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



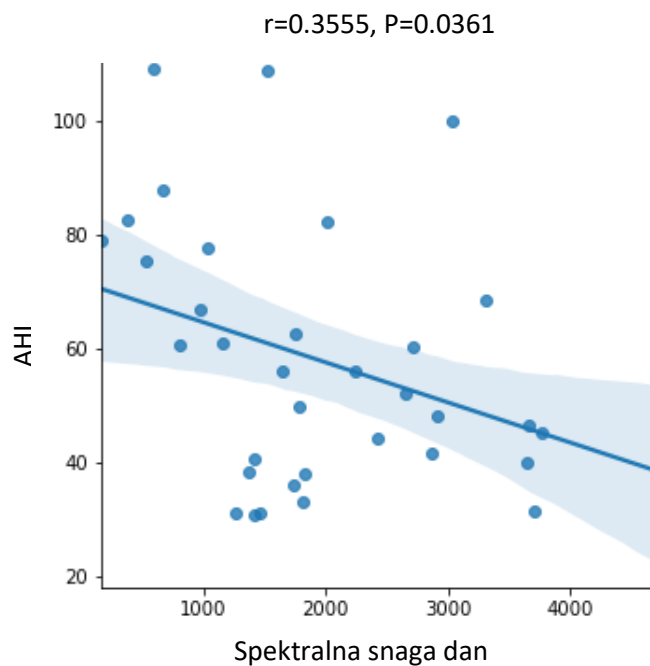
Slika 5.17. Značajna korelacija između noćne spektralne snage i vrijednosti noćnog sistoličkog krvnog tlaka prije terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



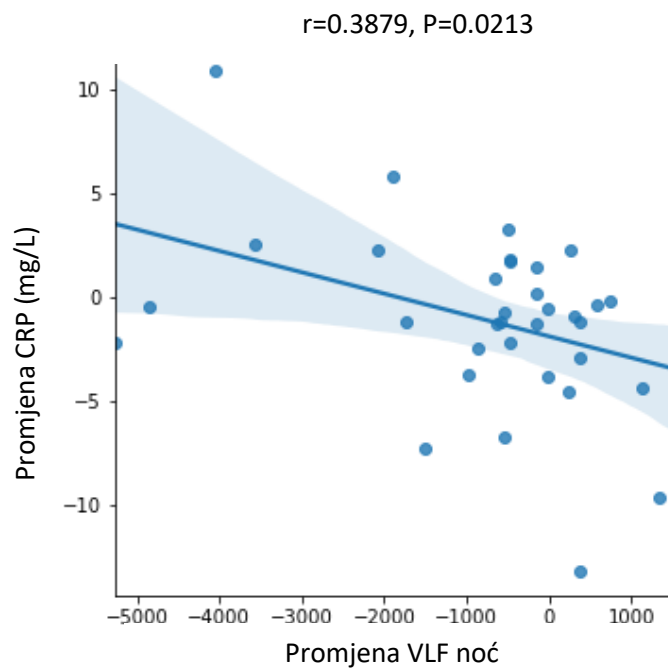
Slika 5.18. Značajna korelacija između noćne vrijednosti rMSSD i vrijednosti noćnog sistoličkog krvnog tlaka prije terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



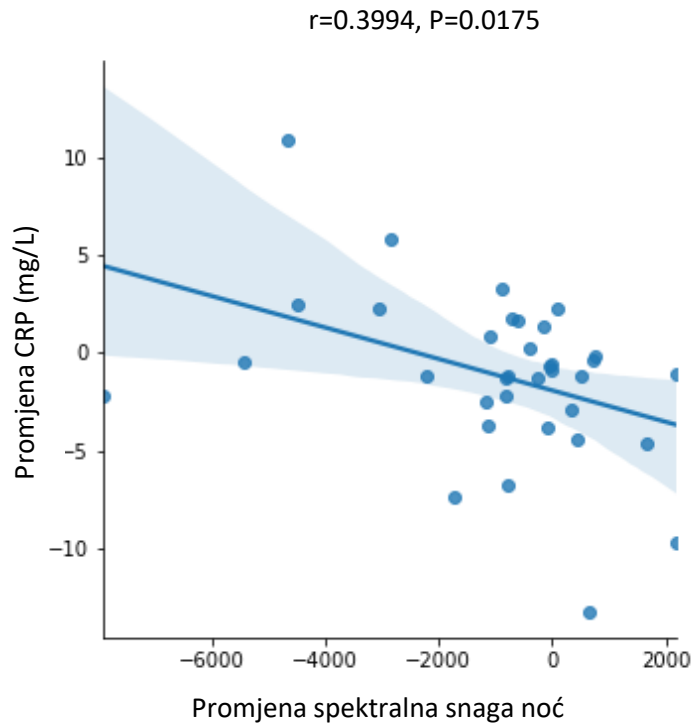
Slika 5.19. Značajna korelacija između noćne vrijednosti SDNN i vrijednosti noćnog sistoličkog krvnog tlaka prije terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



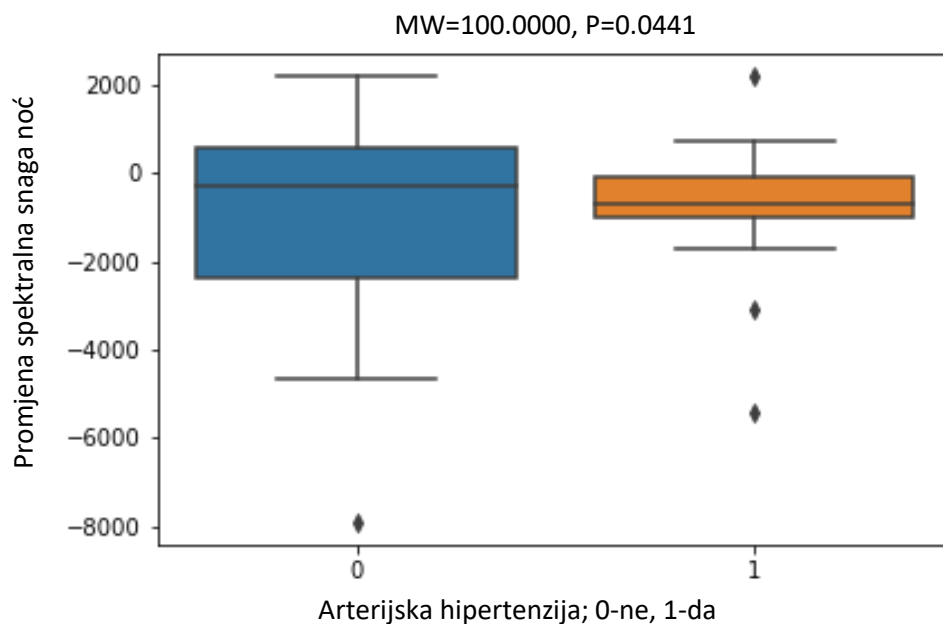
Slika 5.20. Značajna korelacija između dnevne spektralne snage i AHI prije terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



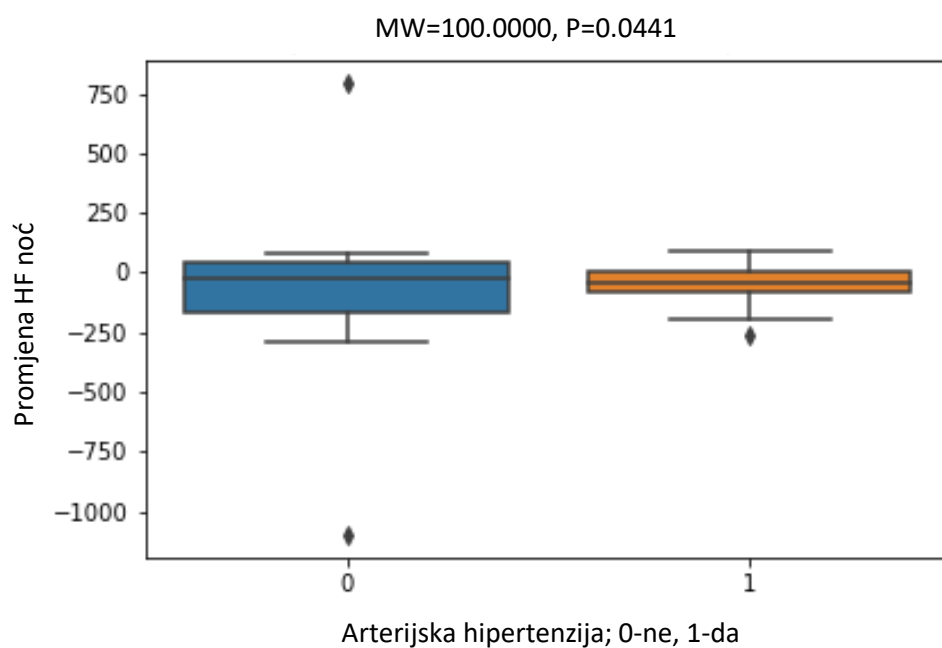
Slika 5.21. Značajna korelacija između razlika vrijednosti noćne VLF komponente i CRP-a prije i nakon terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



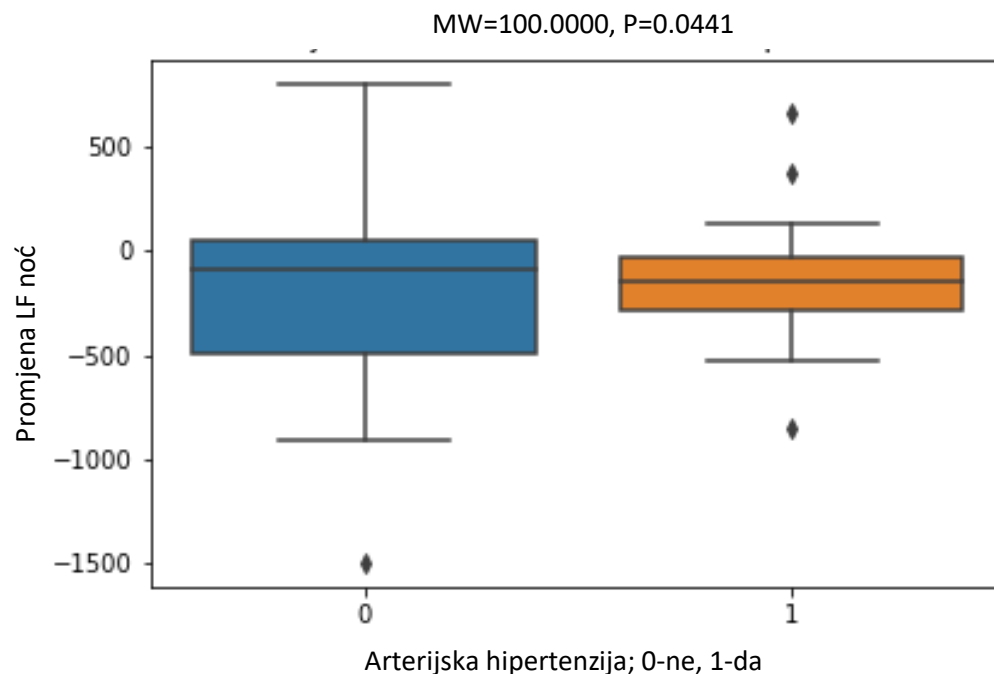
Slika 5.22. Značajna korelacija između razlika vrijednosti noćne spektralne snage i CRP-a prije i nakon terapije, Pearsonov koeficijent korelacije.



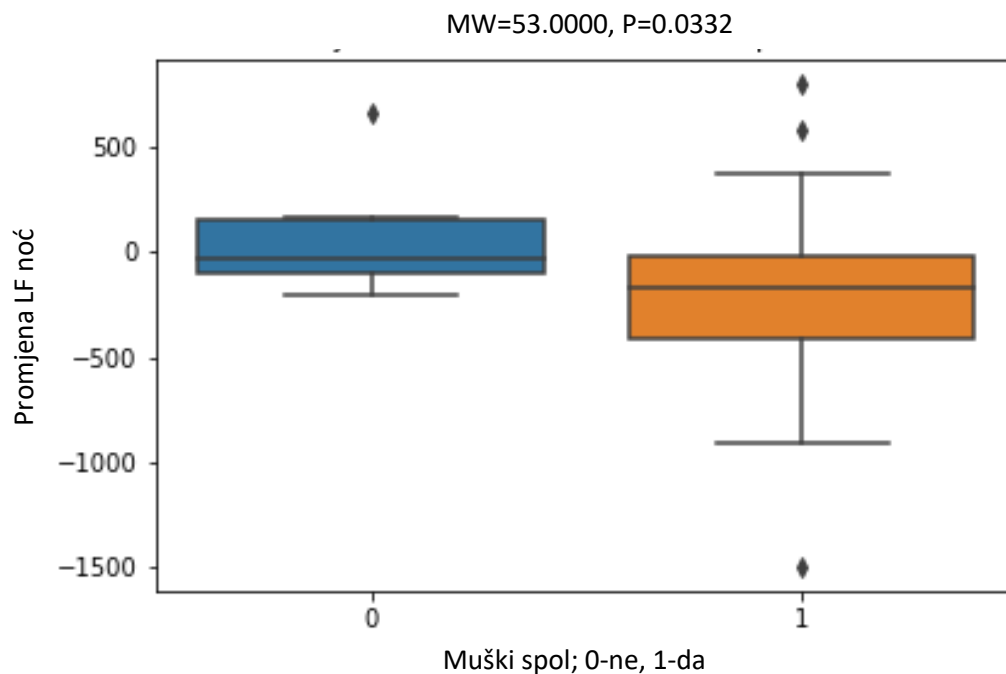
Slika 5.23. Značajna korelacija između razlika vrijednosti noćne spektralne snage i arterijske hipertenzije prije i nakon terapije, Mann–Whitney U test.



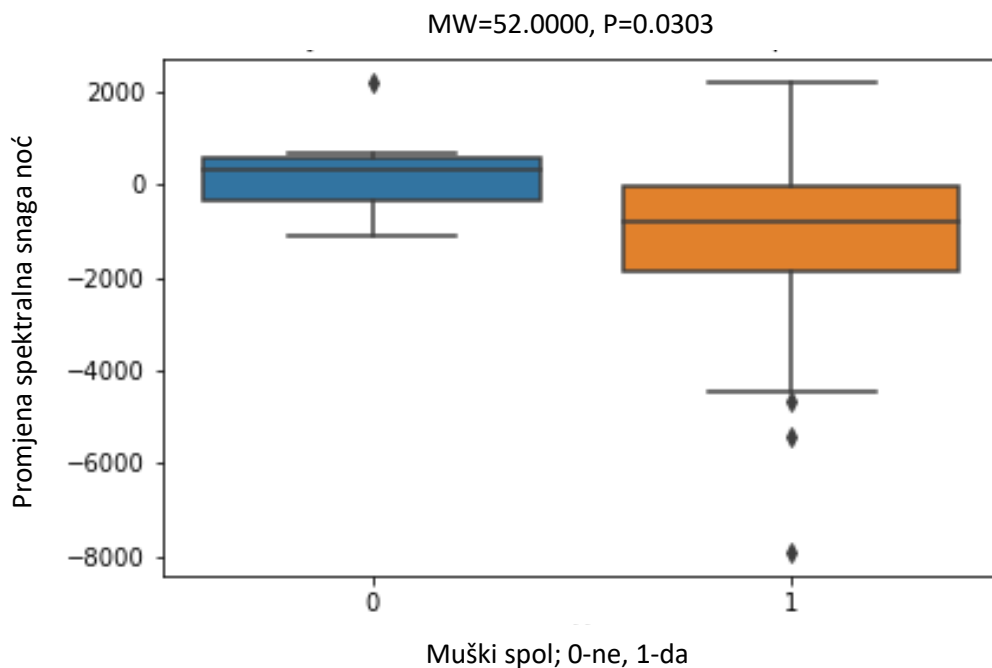
Slika 5.24. Značajna korelacija između razlika vrijednosti noćne HF komponente i arterijske hipertenzije prije i nakon terapije, Mann–Whitney U test.



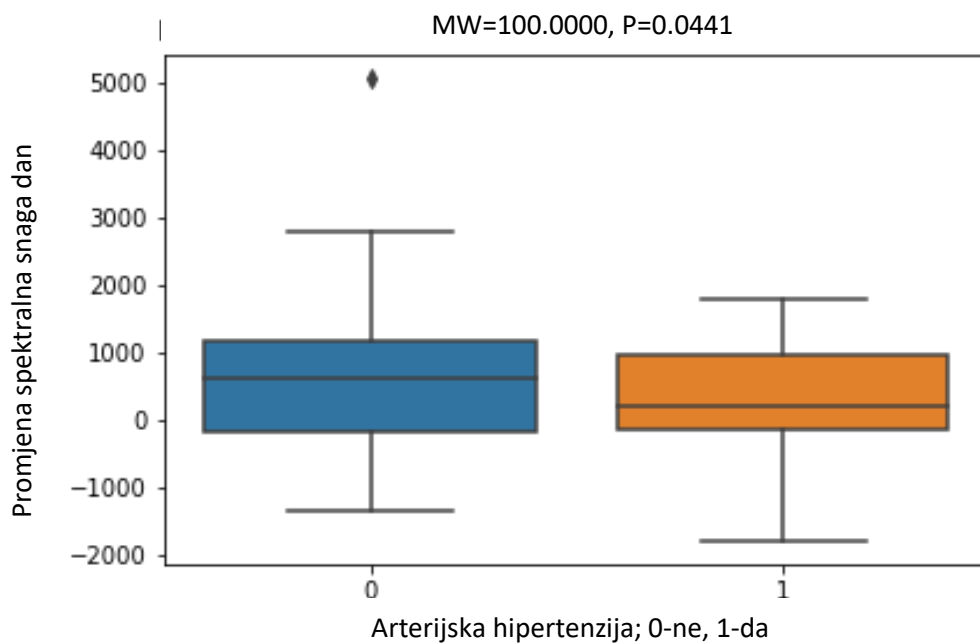
Slika 5.25. Značajna korelacija između razlika vrijednosti noćne LF komponente i arterijske hipertenzije prije i nakon terapije, Mann–Whitney U test.



Slika 5.26. Značajna korelacija između razlika vrijednosti noćne LF komponente i muškog spola prije i nakon terapije, Mann–Whitney U test.



Slika 5.27. Značajna korelacija između razlika vrijednosti noćne spektralne snage i muškog spola prije i nakon terapije, Mann–Whitney U test.



Slika 5.28. Značajna korelacija između razlika vrijednosti dnevne spektralne snage i arterijske hipertenzije prije i nakon terapije, Mann–Whitney U test.

Ehokardiografski parametri prije i nakon CPAP terapije prikazani su u Tablici 5.8. Nađeno je statistički značajno uvećanje dimenzije desne klijetke.

Tablica 5.8. Ehokardiografski parametri prije i nakon CPAP terapije.

	Prije CPAP terapije	Nakon CPAP terapije	P
IVS (cm)	1.1 (1-1.3)	1.2 (1-1.2)	0.443
LViD (cm)	5.04±0.47	5.01±0.43	0.3121
LViS (cm)	3.21±0.53	3.23±0.41	0.7362
LVPW (cm)	1.1 (1-1.2)	1.1 (1-1.2)	0.5273
EF (%)	63 (60-68)	65 (60-67)	0.9463
FS	34.25±4.44	34.47±4.14	0.7782
Desna klijetka	2.5 (2.3-2.8)	2.7 (2.4-2.9)	0.0092
TAPSE (mm)	24 (22-28.5)	25 (22-28)	0.8182
Lijevi atrij (cm)	4 (3.7-4.5)	4 (3.7-4.5)	0.3919
Korijen aorte (cm)	3.1 (2.7-3.3)	3 (2.5-3.2)	0.0732
Eval (m/s)	0.71 (0.59-0.86)	0.71 (0.65-0.83)	0.5811
Aval (m/s)	0.78±0.16	0.83±0.17	0.0681
E/A	0.89 (0.78-1.12)	0.86 (0.73-1.04)	0.86
PV AT (ms)	119.91±24.05	117.4±19.37	0.5371
Plućna hipertenzija (broj ispitanika)	0	0	

EF – ejekcijska frakcija, FS – frakcija skraćivanja, IVS – debljina intraventrikulskog septuma, LViD – unutarnji promjer lijeve klijetke u dijastoli, LViS – unutarnji promjer lijeve klijetke u sistoli, LVPW – debljina stražnje stijenke lijeve klijetke, PV AT – vrijeme ubrzanja nad pulmonalnim zaliskom, TAPSE – engl. Tricuspid annular plane systolic excursion.

6. RASPRAVA

Povezanost OSA-e i kardiovaskularnih bolesti poznata je i potvrđena mnogobrojnim istraživanjima unazad nekoliko desetljeća. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do razvoja i veće pojavnosti kardiovaskularnih poremećaja kod bolesnika s OSA-om obuhvaćaju više međusobno povezanih kaskadnih procesa. Primarni događaj koji pokreće sva kaskadna zbivanja potpuni je ili djelomični kolaps gornjih dišnih putova koji dovodi do poremećaja u izmjeni plinova, promjene intratorakalnog tlaka i fragmentacije sna. Temelj liječenja teškog stupnja OSA-e je primjena CPAP-a koji suzbija taj primarni događaj i omogućava nesmetanu prohodnost dišnih putova. S obzirom na to da se liječenjem uklanja primarni uzročnik, logično bi bilo pretpostaviti da će se liječenjem smanjiti i rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti, tj. događaja. Opservacijske studije potvrdile su statistički značajnu redukciju vrijednosti krvnog tlaka (97-99), smanjenje inzulinske rezistencije (100, 101) i poboljšanje endotelne funkcije (102) te smanjenu pojavnost smrtnog ishoda, infarkta miokarda i moždanog udara kod bolesnika s OSA-om liječenih CPAP-om (103). Međutim, randomizirane kliničke studije koje su zlatni standard medicine zasnovane na dokazima, nisu uspjele potvrditi taj rezultat. Metaanaliza kojom su analizirani podaci 10 randomiziranih kliničkih studija s više od 7000 ispitanika, nije pokazala statistički značajnu razliku u kompozitnom ishodu koji je obuhvaćao AKS, moždani udar i vaskularni mortalitet (relativni rizik 0.77 [95%CI, 0.53-1.13]) kod ispitanika koji su koristili CPAP (104).

Rezultati metaanalize Guoa i sur. koja je obuhvatila 18 randomiziranih kliničkih studija s više od 4000 ispitanika nije pokazala značajnu redukciju velikih kardiovaskularnih događaja (engl. major adverse cardiovascular event, MACE) kod ispitanika koji su koristili CPAP u usporedbi s kontrolama, no pokazala je manju pojavnost moždanog udara i smrtnog ishoda, iako bez statističke značajnosti (105). Slične rezultate donijela je i novija metaanaliza 8 randomiziranih kliničkih studija na više od 5800 ispitanika kojom se nakon korištenja CPAP terapije nije pokazalo značajno poboljšanje kardiovaskularnih ishoda (106).

Nekoliko je mogućih razloga koji su doveli do statistički neznačajnih rezultata velikih randomiziranih studija. Limitacija koja se provlači kroz sve studije je adherencija terapije koja možda nije bila dovoljna kako bi se uočile razlike u ishodima. U prilog tome govore post-hoc analize kojima se statistička značajnost u ishodima ipak postigla kod bolesnika koji su imali

primjerenu adherenciju (82, 83). Unatoč tome, post-hoc analize nikad ne mogu postići snagu dokaza jednaku randomiziranim studijama. Metaanaliza koja je uključivala 4 randomizirane studije s više od 3700 ispitanika pokazala je statistički značajnu redukciju rizika za MACE u podgrupi ispitanika koji su koristili CPAP u prosjeku više od 4 sata tijekom noći (RR 0.70, 95% CI 0.52 - 0.94, $P = 0.02$) dajući signal kako je adherencija CPAP terapije ključna u poboljšanju kardiovaskularnih ishoda (107).

Sljedeća moguća limitacija dosadašnjih studija je vrijeme praćenja, tj. ukupnog trajanja CPAP terapije, koje možda nije dovoljno za smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika s već uznapredovalom aterosklerotskom bolesti, osobito u sekundarnoj prevenciji (108). Jedan od razloga diskrepancije rezultata između opservacijskih i randomiziranih studija činjenica je kako bolesnici u randomiziranim studijama nisu reprezentativni u odnosu na opću populaciju u smislu manjeg ITM-a i manjeg intenziteta dnevne pospanosti (108). Usto, ispitanici u randomiziranim studijama koje su analizirale učinke CPAP-a na sekundarnu prevenciju u velikom su postotku uzimali kroničnu terapiju koja smanjuje kardiovaskularni rizik (npr. antihipertenzivi, beta blokatori, statini, acetilsalicilna kiselina) (108). Upravo zbog značajnih limitacija randomiziranih studija, opservacijske studije učinka CPAP terapije kod bolesnika s OSA-om vrijedan su izvor podataka dobivenih iz moguće reprezentativnijeg uzorka.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi utjecaj CPAP terapije na odabrane biomarkere i parametre koji sudjeluju u intermedijarnim patofiziološkim mehanizmima razvoja kardiovaskularnih poremećaja u bolesnika s teškim stupnjem OSA-e. U do sada objavljenim istraživanjima koja su uspoređivala koncentraciju PAI-1 prije i nakon CPAP terapije, vrijeme praćenja bilo je relativno kratko, tj. nekoliko tjedana, te je ovo istraživanje prvo koje je pratilo promjenu koncentracije PAI-1 tijekom dužeg vremenskog perioda od najmanje 6 mjeseci (109-112). Uz to, u obzir su se uzimali samo rezultati bolesnika koji su imali dobru adherenciju terapije, s obzirom da je u dosadašnjim istraživanjima upravo adherencija bila jedna od glavnih limitacija. Također, mjerene su i koncentracije drugih kardiovaskularnih biomarkera, a oni koji imaju primarnu ulogu u procesu fibrinolize stavljeni su u kontekst s vrijednostima PAI-1.

U istraživanje je inicijalno uključeno 58 ispitanika od kojih je jedan naknadno izuzet zbog novootkrivene fibrilacije atrijske pri prvom studijskom pregledu. U statističku analizu uključeni su podaci onih ispitanika koji su imali zadovoljavajuću adherenciju terapije što je prema ranijim istraživanjima u prosjeku više od 4 sata tijekom jedne noći (82, 83). U ovom istraživanju dobru

adherenciju terapije imalo je 37 ispitanika, a prosjek korištenja CPAP-a tijekom noći bio je 322 ± 51 minute. S obzirom na to da je pretpostavka kako CPAP terapija reverzno djeluje na višestruke patofiziološke mehanizme, čija je vremenska dinamika različita i međusobno isprepletena, vrijeme između dvije studijske posjete, tj. vrijeme upotrebe CPAP uređaja dizajnom istraživanja određeno je na najmanje 6 mjeseci, a u prosjeku je iznosilo 290 ± 56 dana.

Ispitanici izuzev arterijske hipertenzije (51%) i šećerne bolesti tipa 2 (16%) nisu imali značajnih kardiovaskularnih oboljenja te nisu bili izrazito pospani (rezultat ESS bio je 10.6 ± 5.2).

Različiti intermedijarni mehanizmi koji sudjeluju u razvoju KVB-a kod OSA-e isprepliću se upravo u regulaciji sustava fibrinolize čiji je značajni nosioc PAI-1. Koncentracija PAI-1 povišena je kod bolesnika s OSA-om uslijed hipoksije, kroničnog upalnog stanja praćenog povišenim koncentracijama ROS-a, arterijske hipertenzije, adipoziteta i inzulinske rezistencije. Povišene koncentracije PAI-1 dovode do endotelne disfunkcije i promocije procesa aterogeneze (27). Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi promjenu koncentracije PAI-1 nakon korištenja CPAP s hipotezom pada od najmanje 25% u odnosu na inicijalnu vrijednost. Statističkom analizom dobivenih podataka razlika koncentracije PAI-1 prije i poslije CPAP terapije nije bila statistički značajna (17.35 ± 7.01 ng/mL prije CPAP terapije naspram 17.42 ± 6.99 ng/mL nakon terapije, $P=0.9367$). Zbog moguće pogreške uslijed hipovolemije ili hipervolemije ispitanika vrijednosti koncentracije PAI-1 normalizirane su koncentracijama ukupnih proteina i albumina, no ni tako dobivene normalizirane vrijednosti nisu postigle statistički značajnu razliku (normalizacija s ukupnim proteinima 0.24 ± 0.1 prije i nakon terapije, $P=0.6638$; normalizacija s albuminima 0.41 ± 0.17 naspram 0.4 ± 0.16 , $P=0.6376$).

Parametri koagulacije koji su postigli statistički značajnu razliku vrijednosti su D-dimera i fibrinogena.

Phillips i sur. također nisu uspjeli pokazati statistički značajnu razliku u vrijednostima koncentracije PAI-1, kao ni fibrinogena i D-dimera, kod 28 ispitanika s teškim stupnjem OSA-e nakon dva mjeseca korištenja CPAP terapije u usporedbi s placebo skupinom (109). Druga skupina autora ipak je pokazala značajan pad koncentracije PAI-1 nakon 2 tjedna CPAP terapije kod 44 ispitanika u post-hoc analizi (110), međutim bez značajne razlike u vrijednostima drugih parametara, npr. D-dimera.

Rezultati istraživanja na 53 ispitanika pokazalo je statistički značajnu redukciju vrijednosti PAI-1 nakon mjesec dana CPAP terapije kod bolesnika s OSA-om u usporedbi s kontrolnom skupinom (111).

Istraživanje na 75 ispitanika pokazalo je veću cirkadijalnu varijabilnost vrijednosti PAI-1 i sveukupno veće vrijednosti PAI-1 kod OSA bolesnika nego kod kontrolne skupine, no korištenje CPAP-a u periodu od tri tjedna nije dovelo do značajnog pada vrijednosti PAI-1 u ranim jutarnjim satima kada je njegova koncentracija najveća. Autori zaključuju kako postoji mogućnost da PAI-1 kod bolesnika s OSA-om ima manju ulogu u akutnom nastanku infarkta miokarda već doprinosi kroničnoj progresiji ateroskleroze koja u konačnici dovodi do infarkta miokarda. Bolesnici s OSA-om imali su manju cirkadijalnu varijabilnost vrijednosti D-dimera nego kontrolna skupina (112).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su statistički značajan porast vrijednosti D-dimera nakon terapije CPAP-om (415 (316.5-537.5) naspram 499 (327-652), $P=0.0282$). Smanjen fibrinolitički kapacitet kod bolesnika s OSA-om, između ostalog, kombinacija je povišenih vrijednosti PAI-1, glavnog endogenog inhibitora fibrinolize, i sniženih vrijednosti D-dimera, produkta degradacije fibrina (113). Shvaćanje uloge D-dimera je najčešće kao markera stvaranja fibrina koji dovodi do aterotrombotskih događaja (114), no vrijednosti D-dimera također odražavaju degradaciju fibrina koja je smanjena u slučaju povišenih vrijednosti PAI-1 (115). Neki autori predlažu da se snižene vrijednosti D-dimera koriste u probiru smanjenog fibrinolitičkog potencijala (116).

Vrijednost fibrinogena je statistički značajno pala nakon terapije CPAP-om (3.665 ± 0.752 naspram 3.365 ± 0.771 , $P=0.0075$) što govori u prilog možebitnog smanjenja koagulabilnosti, ali i intenziteta kronične upale obzirom na ulogu fibrinogena u upalnim zbivanjima. Naime, fibrinogen ima važnu ulogu u koagulacijskoj kaskadi i upalnim zbivanjima te se kao protein akutne faze sintetizira u jetri kao odgovor na bakterijske infekcije i traumu. Isto tako, fibrinogen modulira upalni proces promocijom sinteze proupalnih citokina IL-6 i TNF- α tako podržavajući proupalno stanje, oksidaciju i subendotelnu agregaciju LDL-a te migraciju glatkih mišićnih stanica tako potičući aterogenezu (117-119).

Povišene vrijednosti fibrinogena povećavaju rizik od tromboze uslijed povećanja viskoznosti krvi što dovodi do sporijeg protoka krvi te agregacije eritrocita i trombocita (120). Istraživanja su pokazala povezanost povišenih vrijednosti fibrinogena s rizikom od razvoja KVB-

a, CAD-a i MACE-a (121-123). Grupa autora pokazala je statistički značajnu redukciju vrijednosti fibrinogena u jutranjim satima kod ispitanika s OSA-om nakon korištenja CPAP-a (124).

Uzimajući u obzir značajan porast vrijednosti D-dimera i pad vrijednosti fibrinogena kod bolesnika s OSA-om nakon terapije CPAP-om, ovo istraživanje pokazuje tendenciju poboljšanja fibrinolitičkog kapaciteta iako se vrijednosti koncentracije PAI-1 nisu značajno razlikovale. Uzrok tome može biti upravo višestruka povezanost PAI-1 s različitim upalnim i fibrinolitičkim mehanizmima za čiju je promjenu, koja bi se očitovala u promjeni koncentraciji PAI-1, možda potrebno duže trajanje terapije. Moguće je da PAI-1 ima veću ulogu u uznapredovaloj aterosklerozi te da nije došlo do pada njegovih vrijednosti zbog karakteristika ispitanika koji su bili relativno mladi i s malim brojem komorbiditeta s obzirom na opću populaciju. Vrijednosti koncentracije PAI-1 različiti su u serumu i plazmi s obzirom da je značajna količina PAI-1 vezana uz trombocite. Ostali preanalitički čimbenici koji utječu na koncentraciju PAI-1 te su mogli dovesti do ovog rezultata, a nisu uzeti u obzir su pušenje, fizička aktivnost i zastupljenost masti u prehrani.

Albumin sudjeluje u višestrukim biološkim funkcijama. Veže i prenosi razne endogene i egzogene spojeve te doprinosi ravnoteži vaskularnog volumena čineći jednu od glavnih komponenti osmotskog tlaka plazme. Uz to, posjeduje antikoagulantnu i antiagregacijsku aktivnost te je važan antioksidans. Hipoalbuminemija je neovisan prediktor rizika, prognoze i ishoda KVB-a (125). Rezultati dobiveni ovim istraživanjem pokazali su statistički značajan porast vrijednosti albumina kod bolesnika s OSA-om nakon primjene CPAP terapije (42.595 ± 2.713 naspram 43.811 ± 3.017 , $P=0.0025$) što govori u prilog pozitivnog utjecaja terapije na upalni i koagulacijski sustav.

Naprezanje stijenke srčanog mišića potiče lučenje natriuretskih moždanih peptida čiji je fragment NT-proBNP koji se koristi kao najvažniji biomarker u dijagnostici i praćenju terapijskog odgovora u srčanom zatajivanju. Također je važan prediktor mortaliteta uslijed srčanog zatajivanja i ostalih KVB-a (126). Analizom podataka ovog istraživanja dobivena je statistički značajna redukcija vrijednosti NT-proBNP-a nakon korištenja CPAP terapije (45.27 ($28.33-93.81$) naspram 35 ($30.99-59.88$), $P=0.0427$) što je u skladu s većinom do sada objavljenih istraživanja. Tako su istraživanja više grupa autora pokazala značajnu redukciju vrijednosti moždanih natriuretskih peptida nakon terapije CPAP-om (127-129), čak i nakon samo jedne noći korištenja (130). Rezultati nisu jednoznačni, te istraživanje grupe autora provedeno na 29 ispitanika nije pokazalo signifikantnu promjenu vrijednosti NT-proBNP-a nakon CPAP terapije (131).

Istraživanje koje su Colish i sur. (132) proveli na 47 ispitanika pokazalo je redukciju vrijednosti NT-proBNP-a nakon 3, 6, i 12 mjeseci CPAP terapije no bez postizanja statističke značajnosti. Uz vrijednosti NT-proBNP-a autori su analizirali i ehokardiografske parametre te parametre dobivene magnetskom rezonancijom srca. Analizom podataka dobiven je statistički značajan pad vrijednosti ehokardiografskih parametara: indeksiranog volumena desne i lijeve pretkljetke, end-dijastoličkog promjera desne klijetke, sistoličkog tlaka desne klijetke i tlak punjenja lijeve klijetke. Od parametara dobivenih magnetnom rezonancom statistički značajano poboljšanje evidentirano je kod indeksiranog volumena obje pretkljetke, end-dijastoličkog promjera i indeksa volumena desne klijetke te indeksirane mase lijeve klijetke (132). Rezultati istraživanja Colish i sur. sukladni su s poznatom prevalencijom dijastoličke disfunkcije koja kod bolesnika s OSA-om iznosi 23 - 56% (133). Značajni ehokardiografski nalaz kod bolesnika s OSA je i hipertrofija lijeve klijetke (133). Opservacijska istraživanja pokazala su značajnu redukciju debljine interventrikularnog septuma kod bolesnika s teškim stupnjem OSA (134, 135). Retrospektivno opservacijsko istraživanje provedeno na 103 ispitanika s OSA-om pokazalo je povezanost dijastoličke disfunkcije desne klijetke i noćnog pada saturacije kisika. Dijastolička disfunkcija desne klijetke bila je prisutna u 53% ispitanika i nije bila snažno povezana s AHI-em ni dobi (136).

U ovom istraživanju rezultati nisu pokazali značajnu razliku vrijednosti ehokardiografskih parametara prije i nakon CPAP terapije. Iz rezultata je vidljivo kako su ispitanici imali uredne vrijednosti svih mjerenih parametara prije i nakon terapije te da nije bilo ni jednog ispitanika s plućnom hipertenzijom. Možda upravo iz tog razloga, a i veličine uzorka, podaci nisu pokazali značajnu razliku u mjerenjima. Iz istih razloga statistički značajan porast promjera desne klijetke tumači se slučajnim nalazom koji nema značaja u kliničkoj praksi niti slijedi logiku patofizioloških mehanizama utjecaja OSA-e na hemodinamiku i remodelaciju desne klijetke (137).

Utjecaj terapije CPAP-om na vrijednosti krvnog tlaka evaluiran je mnogim istraživanjima. Metaanalizom 31 randomizirane kliničke studije podaci dobiveni kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka kroz 24 sata govore u prilog redukcije vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka za 2.2 ± 0.7 mmHg tijekom dana i 3.8 ± 0.8 mmHg tijekom noći te dijastoličkog krvnog tlaka za 1.9 ± 0.6 mmHg tijekom dana i 1.8 ± 0.6 tijekom noći. Pad vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka bio je proporcionalan s AHI-om (138).

Ovo istraživanje je analizom podataka dobivenih kontinuiranim mjerenjem krvnog tlaka kroz 24 sata (Holter tlaka) prije i nakon CPAP terapije pokazalo redukciju prosječnih vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka, ukupno te tijekom dnevnog i noćnog perioda, no statističku značajnost postigla je samo redukcija vrijednosti noćnog dijastoličkog tlaka (76 (68-84) mmHg naspram 74 (63-80) mmHg, $P=0.0439$). Također, uočava se veći pad noćnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka nakon CPAP terapije, no bez statističke značajnosti. Rezultati ovog istraživanja u skladu s ranije objavljenim podacima (139). Nepostizanje statističke značajnosti u mjerenjima većine parametara Holtera tlaka može se tumačiti malim uzorkom, ali i činjenici da je 19 ispitanika uzimalo antihipertenzivnu terapiju prije početka korištenja CPAP-a te da je antihipertenzivna terapija promijenjena između dvije studijske posjete kod 9 ispitanika (od toga je kod 8 ispitanika doza antihipertenziva povećana, a kod jednog je snižena).

Daljnjom analizom korelacija nađene su statistički značajno veće vrijednosti noćnog dijastoličkog tlaka kod muškaraca. Ispitanici s višim noćnim dijastoličkim tlakom imali su i više vrijednosti CRP-a (mjerenja prije terapije CPAP-om). Nakon terapije CPAP-om veća promjena noćnih vrijednosti dijastoličkog tlaka bila je praćena većom promjenom noćnog sistoličkog tlaka te dnevnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Također, promjena noćnog dijastoličkog tlaka bila je izraženija kod žena i ispitanika koji nemaju arterijsku hipertenziju. Zanimljivo je da je promjena dnevnog sistoličkog tlaka bila praćena promjenom ukupnog kolesterola. Ranijim istraživanjima pokazana je povezanost između vrijednosti ukupnog kolesterola i sistoličkog tlaka (140).

Utjecaj CPAP terapije na vrijednosti krvnog tlaka izraženiji je tijekom noći što je utvrđeno recentnom metaanalizom 8 randomiziranih kliničkih studija na 606 ispitanika. Moguće objašnjenje ovog fenomena je upravo simpatička aktivacija koja je kod OSA-e izraženija noću, a CPAP djeluje primarno na noćnu komponentu simpatičke aktivacije (139). Potencijalno objašnjenje značajnih korelacija promjena noćnog dijastoličkog tlaka i noćnog sistoličkog tlaka te dnevnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka mogla bi biti pretpostavka kako su promjene noćnog dijastoličkog tlaka inicijalne promjene do kojih dolazi prilikom CPAP terapije te da su mogući prediktor daljnjeg smanjenja vrijednosti krvnog tlaka.

Feldstein pretpostavlja kako je liječenje CPAP-om djelotvornije u slučaju rezistentne hipertenzije u usporedbi s nerezistentnom hipertenzijom s obzirom da je simpatička aktivacija i promjena reaktivnosti vaskulature kod OSA-e izraženija kod bolesnika s rezistentnom hipertenzijom (141).

Analizom podataka parametara srčane varijabilnosti dobivenih dvadesetčetverosatnim zapisom dobivena je statistički značajna razlika prosječne srčane frekvencije prije i nakon CPAP terapije (78 (73-82) naspram 74 (69-79), $P=0.0165$).

Od parametra vremenske domene u ovom su istraživanju statistički značajan pad vrijednosti noćnih vrijednosti pokazali su SDNN (101.5 (88-122) naspram 95 (73.75-108), $P=0.0492$) i rMSSD (29.5 (22.25-39.75) naspram 26 (20.5-31.75), $P=0.0193$). Više vrijednosti parametara vremenske domene označavaju bolju mogućnost adaptacije AŽS-a. U većini istraživanja vrijednosti parametara vremenske domene bile su snižene kod ispitanika s OSA-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima (94). Međutim, istraživanje Kim i sur. pokazalo je povišene vrijednosti SDNN i rMSSD kod ispitanika s OSA-om (142). Dosadašnja saznanja o dinamici kretanja parametara vremenske domene upućivala bi na porast istih nakon CPAP terapije. Paradoksalan rezultat može biti posljedica činjenice kako na parametre vremenske domene utječe ukupna srčana varijabilnost te detaljnija analiza simpatičko/parasimpatičko disbalansa nije moguća. U ovom istraživanju noćne vrijednosti SDNN bile su niže kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom, a noćne vrijednosti rMSSD i SDNN bile su niže kod većih vrijednosti noćnog sistoličkog tlaka. Navedene korelacije govore u prilog smanjene adaptabilnosti AŽS-a tijekom noćnih sati kod bolesnika s OSA-om i arterijskom hipertenzijom.

Od dnevnih parametara frekvencijske domene statistički značajnu razliku pokazala je ukupna snaga (porast s 1742.4 (1205.00-2794.10) prije terapije na 2111.9 (1456.70-2721.10) nakon terapije, $P=0.0282$). Većina vrijednosti ukupne snage dolazi od VLF područja čija dinamika još uvijek nije dovoljno istražena. Neka istraživanja pokazala su značajno povišene vrijednosti VLF područja kod bolesnika s OSA-om (142, 143).

Noćne vrijednosti ukupne snage (3256 (1922.85-5603.15) naspram 2123.8 (1543.95-4128.60), $P=0.0097$) i VLF područja (2493.1 (1347.95-3735.20) naspram 1485.4 (1071.60-2726.75), $P=0.0176$) također su pokazale statistički značajan pad što je skladu s dinamikom ovih parametara dobivenom prethodnim istraživanjima (142, 143). Dnevna i noćna ukupna spektralna snaga bila je značajno manja kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom. Noćne vrijednosti VLF područja također su bile manje kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom. Noćne vrijednosti ukupne snage bile su značajno niže kod viših vrijednosti noćnog sistoličkog tlaka. Dnevne vrijednosti ukupne spektralne snage bile su niže kod većih vrijednosti AHI. Ove korelacije

pokazuju niže vrijednosti spektralne snage kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom i težim stupnjem OSA što se ne može objasniti samim disbalansom AŽS-a.

Veći pad vrijednosti noćne spektralne snage zabilježen je kod muškaraca i ispitanika s arterijskom hipertenzijom. Također, veći pad dnevne spektralne snage zabilježen je kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom. Navedene značajne korelacije govore u prilog većeg utjecaja CPAP terapije na poboljšanje parametara srčane varijabilnosti kod muškaraca i ispitanika s arterijskom hipertenzijom.

Porast noćnih vrijednosti VLF područja i noćne ukupne spektralne snage nakon CPAP terapije bio je praćen padom CRP-a, no s obzirom na to da u istraživanju nisu mjerene vrijednosti koncentracije visoko osjetljivog CRP-a, ovakve male razlike u koncentraciji CRP-a ne mogu se adekvatno interpretirati.

Vrijednosti LF područja pale su u prosjeku, tijekom dana i noći, no samo su mjerenja tijekom noćnog perioda pokazala statističku značajnost (638.7 (377.85-1273.85) naspram 473 (315.50-949.95), $P=0.0097$). LF područje većinom čine frekvencije simpatičke aktivnosti i njegove su vrijednosti većinom povišene kod OSA-e (94). Rezultat dobiven ovim istraživanjem govori u prilog smanjenja aktivnosti simpatičke komponente AŽS-a nakon korištenja CPAP terapije, što su potvrdili i drugi autori (95). Vrijednosti LF područja tijekom noći bile su veće kod mlađih ispitanika i onih s nižim vrijednostima krvnog tlaka što govori u prilog veće aktivacije simpatikusa kod tih ispitanika. Pad vrijednosti LF područja bio je veći kod muškaraca i ispitanika s arterijskom hipertenzijom što se može objasniti moguće boljim suzbijanjem simpatičke aktivnosti CPAP-om kod tih ispitanika.

Vrijednosti HF područja tijekom noći statistički su značajno pale (234.9 (118.95-360.20) naspram 135.7 (98.00-286.10), $P=0.0319$), više kod ispitanika s arterijskom hipertenzijom. U većini do sada objavljenih istraživanja vrijednosti HF područja su snižene kod OSA-e, međutim Aytemir i sur. pokazali su veće vrijednosti HF područja kod OSA-e u usporedbi s kontrolnom skupinom bez OSA-e (144). Nastalek i sur. pokazali su statistički značajan porast vrijednosti, HF područja nakon CPAP terapije (95). Noćne vrijednosti HF područja bile su veće kod mlađih ispitanika i onih s nižim vrijednostima noćnog sistoličkog tlaka. Recentno istraživanje pokazalo je povezanost između parasimpatičke aktivnosti i dugoročnih kardiovaskularnih ishoda. Naime HF područje pokazalo se neovisnim prediktorom kardiovaskularnih ishoda uz pozitivnu korelaciju s

latencijom za razvoj KVB-a što autori tumače možebitnim smanjenjem parasimpatičke aktivnosti godinama prije nastanka kardiovaskularnog događaja (90). LF/HF omjer nije se značajno mijenjao prije i nakon CPAP terapije.

Poznata je povezanost OSA-e i nagle srčane smrti tijekom noćnih sati (145). QT interval je elektrokardiografski korelat ventrikulske depolarizacije i repolarizacije uključujući period koji je prijemčljiv za nastanak kružne tahikardije. Istraživanja povezuju produženje QT intervala s povećanim rizikom malignih aritmija i naglom srčanom smrću (146, 147). Istraživanje Rossi i sur. pokazalo je produženje QTc intervala kod ispitanika s OSA-om koji su već koristili CPAP terapiju. Nakon prestanka korištenja terapije u trajanju od dva tjedna produženje QTc intervala bilo je veće u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s ispitanicima koji su nastavili koristiti CPAP (148). Međutim, istraživanje Viigimae i sur. nije pokazalo značajnu razliku vrijednosti QTc intervala kod ispitanika s OSA-om u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali OSA-u, no indeks varijabilnosti QT intervala bio je značajno veći kod ispitanika s OSA-om (149). Vrijednosti QT/QTc nisu pokazale značajnu promjenu prije i nakon CPAP terapije u ovom istraživanju. Moguće je da drugi parametri koji opisuju QT interval bolje opisuju moguću neravnotežu ventrikularne de-/repolarizacije kod bolesnika s OSA-om.

Uzimajući u obzir analizu svih parametara srčane varijabilnosti ovo je istraživanje pokazalo prisutnost neravnoteže AŽS-a sa simpatičkom predominacijom, osobito u noćnim satima. Također, utjecaj CPAP terapije na parametre srčane varijabilnosti izraženiji je u noćnim satima te kod muškaraca i onih s arterijskom hipertenzijom.

Ograničenje ovog istraživanja ponajprije je mali broj ispitanika koji je, iako je zadovoljio statističku snagu za promjene koncentracije PAI-1, mogao utjecati na rezultate. Uzorak kohorte nije u potpunosti primijenjiv na opću populaciju. Ispitanici su bili većinom muškog spola s relativno malim brojem komorbiditeta. Uz to, ispitanici su imali individualnu kroničnu terapiju koja je tijekom praćenja u nekih bila mijenjana. Buduća istraživanja ovog područja mogla bi donijeti neke nove spoznaje s većom i reprezentativnijom kohortom uz duži period praćenja.

7. ZAKLJUČAK

1. Unatoč tome što višestruki intermedijarni mehanizmi razvoja KVB-a kod bolesnika s OSA-om utječu na sustav fibrinolize, vrijednosti PAI-1, koji je jedan od važnijih sudionika fibrinolitičkog sustava, ne pokazuju značajnu promjenu nakon korištenja terapije CPAP-om, čak ni kod bolesnika s dobrom adherencijom.

2. Značajno više vrijednosti D-dimera nakon CPAP terapije pokazatelj su učinkovitije fibrinolize ukoliko se snižene vrijednosti D-dimera interpretiraju kao marker smanjenog fibrinolitičkog potencijala.

3. Vrijednosti fibrinogena su niže nakon terapije CPAP-om što govori u prilog možebitnog smanjenja koagulabilnosti, ali i intenziteta kronične upale s obzirom na ulogu fibrinogena u upalnim zbivanjima. Ovim mehanizmom CPAP terapija kod bolesnika s OSA-om indirektno smanjuje rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti, koronarne bolesti i velikih kardiovaskularnih događaja.

4. Porast vrijednosti albumina kod bolesnika s OSA-om nakon primjene CPAP terapije govori u prilog pozitivnog utjecaja terapije na upalni i koagulacijski sustav.

5. Terapija CPAP-om pokazuje tendenciju poboljšanja fibrinolitičkog kapaciteta kod bolesnika s OSA-om.

6. Korištenje CPAP terapije dovodi do redukcije vrijednosti NT-proBNP-a koji je najvažnijij biomarker u dijagnostici i praćenju terapijskog odgovora u srčanom zatajivanju te važan prediktor mortaliteta uslijed srčanog zatajivanja i ostalih KVB.

7. CPAP terapija dovodi do redukcije prosječnih vrijednosti noćnog dijastoličkog krvnog tlaka.

8. Analiza parametara srčane varijabilnosti govori u prilog disbalansa AŽS-a sa simpatičkom predominacijom kod bolesnika s OSA-om, osobito tijekom noćnih sati i onih s arterijskom hipertenzijom.

9. Utjecaj CPAP terapije na poboljšanje parametara srčane varijabilnosti izraženiji je u noćnim satima te kod muškaraca i onih s arterijskom hipertenzijom.
10. Vrijednosti QT/QTc ne pokazuju značajnu promjenu prije i nakon CPAP terapije.
11. Terapija CPAP-om kod bolesnika s OSA-om pozitivno utječe na glavne intermedijarne mehanizme razvoja KVB-a od upalnih biomarkera i biomarkera koagulacijske kaskade sve do smanjenja disbalansa AŽS-a.

8. SAŽETAK

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) je poremećaj spavanja koji dovodi do povećanog rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB). Kontinuirani pozitivni tlak zraka (CPAP) koristi se u liječenju srednje teškog i teškog stupnja OSA. Svrha istraživanja bila je istražiti utjecaj CPAP terapije na kardiovaskularni sustav mjerenjem vrijednosti inhibitora plazminogenskoga aktivatora-1 (PAI-1), N-terminalnog prohormon moždanog natriuretskog peptida (NTproBNP), krvnog tlaka tijekom noćnih sati, varijabilnost srčanog ritma i dužinu QTc intervala. U istraživanje je inicijalno uključeno 58 ispitanika s teškim stupnjem OSA, a nakon najmanje 6 mjeseci CPAP terapije, kod 37 ispitanika je utvrđena zadovoljavajuća adherencija te su njihovi podaci uključeni su u daljnju analizu. Srednja dob ispitanika je bila 53 ± 10 godina. Većina ispitanika bila je muškog spola (78%), a 27% njih bili su pušači. Najčešći komorbiditeti bili su arterijska hipertenzija (51%) i šećerna bolest (16%). Vrijednosti koncentracije PAI-1 prije i nakon CPAP terapije nisu se statistički značajno razlikovale ($P=0.9367$), no nađen je statistički značajan pad vrijednosti NTproBNP-a ($P=0.0427$) i prosječnog noćnog dijastoličkog tlaka ($P=0.0439$). U domeni srčane varijabilnosti nađen je statistički značajan pad noćnih vrijednosti SDNN ($P=0.0492$), rMSSD ($P=0.0193$), spektralne snage ($P=0.0097$), VLF ($P=0.0176$), LF ($P=0.0097$) i HF ($P=0.0319$) komponenti te porast dnevne spektralne snage ($P=0.0282$). Nije nađeno statistički značajne razlike u vrijednostima QTc ($P=0.3898$). Ovo istraživanje pokazalo je da terapija CPAP-om kod bolesnika s OSA-om pozitivno utječe na neke mehanizme razvoja KVB-a.

Ključne riječi: opstruktivna apneja u spavanju, kontinuirani pozitivni tlak zraka, rizik za kardiovaskularne bolesti, kardiovaskularna patofiziologija

9. ABSTRACT

INFLUENCE OF CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA ON PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 VALUE

Tea Friščić, 2024.

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep disorder that is associated with an increased risk of cardiovascular disease. The continuous positive airway pressure (CPAP) device is used as an effective treatment for moderate and severe OSA. In this study, the effects of CPAP therapy on the cardiovascular system were investigated by measuring levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), blood pressure during the night, heart rate variability (HRV) and QTc interval. Of 58 patients with severe OSA enrolled in the study at baseline, 37 had satisfactory CPAP adherence after at least 6 months of therapy and their data were analysed. The mean age was 53 ± 10 years. The majority of them were male (78%) and 27% were smokers. The most common comorbidities were hypertension (51%) and diabetes mellitus (16%). There was no statistically significant difference in PAI-1 values before and after CPAP therapy ($P=0.9367$), but there were statistically significantly lower NTproBNP values ($P=0.0427$) and lower diastolic blood pressure during the night ($P=0.0439$). In HRV, there were statistically significantly lower nighttime values of SDNN ($P=0.0492$), rMSSD ($P=0.0193$), spectral power ($P=0.0097$), VLF ($P=0.0176$), LF ($P=0.0097$) and HF ($P=0.0319$) bands and also significantly higher values of spectral power during the day ($P=0.0282$). There was no statistically significant difference in QTc values ($P=0.3898$). This study has shown that CPAP therapy has a positive effect on some mechanisms of CVD development in patients with OSA.

Keywords: obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure, cardiovascular risk, cardiovascular pathophysiology

10. POPIS LITERATURE

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
2. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7:1311-1322.
3. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, i sur. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15015.
4. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, i sur. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7:687-98.
5. Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J.* 2013;41(3):610-5.
6. 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;157:144-8.
7. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006-14.
8. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7: 1311-22.
9. Abbasi A, Gupta SS, Sabharwal N, Meghrajani V, Sharma S, Kamholz S, i sur. A comprehensive review of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci.* 2021;14(2):142-154.
10. Ahabab S, Ataoğlu HE, Tuna M, Karasulu L, Çetin F, Temiz LU, i sur. Neck circumference, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome: evaluation of possible linkage. *Med Sci Monit.* 2013;19:111-7.
11. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383(9918):736-47.
12. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2): 185–92.

13. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Med J*. 2018;33(3):184-92.
14. 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.
15. Bloch KE. Polysomnography: a systematic review. *Technol Health Care*. 1997;5(4):285-305.
16. Viana Ada C Jr, Thuler LC, Araújo-Melo MH. Drug-induced sleep endoscopy in the identification of obstruction sites in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(4):439-46.
17. Michels Dde S, Rodrigues Ada M, Nakanishi M, Sampaio AL, Venosa AR. Nasal involvement in obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Otolaryngol*. 2014;2014:717419.
18. Đanić Hadžibegović A, Đanić D. Endoskopija gornjih dišnih putova u farmakološki induciranom snu (DISE) Određivanje mjesta opstrukcije – europske smjernice. U Hodoba D, ur. Poremećaji spavanja. *Sabrane teme s didaktičkom namjenom*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 24-32.
19. Malhotra A, Mesarwi O, Pepin JL, Owens RL. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(6):609-14.
20. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:996–1004.
21. Orr JE, Smales C, Alexander TH, Orr JE, Smales C, Alexander TH, i sur. Treatment of OSA with CPAP is associated with improvement in PTSD symptoms among veterans. Treatment of OSA with CPAP is associated with improvement in PTSD symptoms among veterans. *J Clin Sleep Med* 2017;13:57–63.
22. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, i sur. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1600-7.

23. Đanić D, Đanić Hadžibegović A. Kirurško liječenje hrkanja i OSA. U Hodoba D, ur. Poremećaji spavanja. Sabrane teme s didaktičkom namjenom. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 33-46.
24. 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.
25. Hudgel DW. Critical review: CPAP and weight management of obstructive sleep apnea cardiovascular co-morbidities. *Sleep Med Rev.* 2018;37:14-23.
26. Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung.* 2021;199(2):87-101.
27. Badran M, Gozal D. PAI-1: A Major Player in the Vascular Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea? *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5516.
28. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, de Marco T, Mirzaya A, Sadroonri B, i sur. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J. Am. Heart Assoc.* 2019 Jan 8;8(1):e010440. doi: 10.1161/JAHA.118.010440.
29. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(7):H1101-11.
30. Murphy AM, Thomas A, Crinion SJ, Kent BD, Tambuwala MM, Fabre A, i sur. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1601731.
31. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, Hill A, Zizi F, Brown C, i sur. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath.* 2014;18(1):13-8.
32. Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, Vicini C, Magliulo G, Ferlito S, i sur. Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *J Clin Med.* 2021;10(2):277.

33. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome?. *Postgrad Med J*. 2009;85(1010):693-8.
34. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479- 82.
35. Javier Nieto F, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, i sur. Association of sleep- disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
36. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, i sur. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169- 76.).
37. 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: 1858-62.
38. Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, Diegues-Silva L, Marcondes B, Couto RB, i sur. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2011;57: 549-55.
39. Endeshaw YW, White WB, Kutner M, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64A(2):280-5.
40. Sasaki N, Ozono R, Edahiro Y, Ishii K, Seto A, Okita T, i sur. Impact of non-dipping on cardiovascular outcomes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37: 449-53.
41. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):587-96.
42. Paulino A, Damy T, Margarit L, Stöica M, Deswarte G, Khouri Li sur. Prevalence of sleep- disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(3):169-75

43. Gong FF, Jelinek MV, Castro JM, Collier JM, McGrady M, Boffa U, i sur. Risk factors for incident heart failure with preserved or reduced ejection fraction, and valvular heart failure, in a community-based cohort. *Open Heart*. 2018;5(2):e000782.
44. 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. *Circulation*. 2010;122:352-60.
45. 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;38:677-84.
46. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2009;14(2):131-6.
47. Porto F, Sakamoto YS, Salles C. Association between obstructive sleep apnea and myocardial infarction: a systematic review. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):361-9.
48. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, i sur. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2317-22.
49. Laczay B, Faulx MD. Obstructive Sleep Apnea and Cardiac Arrhythmias: A Contemporary Review. *J Clin Med*. 2021;10(17):3785.
50. Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: a systemic review. *Int J Cardiol*. 2017;228:967-70.
51. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, Patel N, Goulbourne C, Kumar S, i sur. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Sleep Disord Ther*. 2018;7(1):1000282.
52. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, i sur. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
53. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, i sur. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(5):445-51.

54. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, i sur. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9(3):321-7.
55. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
56. Pengo MF, Faini A, Grote L, Ludka O, Joppa P, Pataka A, i sur. Impact of Sleep Apnea on Cardioembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation: Data From the ESADA Cohort. *Stroke*. 2021;52(2):712-15.
57. Cortelli P, Lombardi C, Montagna P, Parati G. Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Auton. Neurosci*. 2012;169:7–11.
58. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M, i sur. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels*. 2010;25(1):63-9.
59. 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;182:269-77.
60. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):489-95.
61. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, i sur. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467.
62. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006;37(4):967-72.
63. Hepburn M, Bollu PC, French B, Sahota P. Sleep Medicine: Stroke and Sleep. *Mo Med*. 2018;115(6):527-32.

64. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J. Anaesth.* 2014;58:515–23.
65. Medcalf RL. What drives "fibrinolysis"? *Hamostaseologie.* 2015;35(4):303-10.
66. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood.* 1987;69(2):381-7.
67. Brogren H, Wallmark K, Deinum J, Karlsson L, Jern S. Platelets Retain High Levels of Active Plasminogen Activator Inhibitor 1. *PLoS One.* 2011;6(11):e26762.
68. Rahman FA, Krause MP. PAI-1, the Plasminogen System, and Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7066.
69. Jung RG, Simard T, Labinaz A, Ramirez FD, Di Santo P, Motazedian P, i sur. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in coronary pathophysiology. *Thromb Res.* 2018;164:54-62.
70. Koch W, Schrepf M, Erl A, Mueller JC, Hoppmann P, Schömig A, i sur. 4G/5G polymorphism and haplotypes of SERPINE1 in atherosclerotic diseases of coronary arteries. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1170-80.
71. Thögersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, i sur. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation.* 1998;98(21):2241-7.
72. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e004918.
73. Fay WP, Korthuis RJ. No Sweetie Pie: Newly Uncovered Role for PAI (Plasminogen Activator Inhibitor)-1 in Inflammatory Responses to Ischemia/Reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(4):695-97.
74. Jaulmes A, Sansilvestri-Morel P, Rolland-Valognes G, Bernhardt F, Gaertner R, Lockhart BP, i sur. Nox4 mediates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 via p38 MAPK pathway in cultured human endothelial cells. *Thromb Res.* 2009;124(4):439-46.

75. Praetner M, Zuchtriegel G, Holzer M, Uhl B, Schaubächer J, Mittmann L, i sur. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Promotes Neutrophil Infiltration and Tissue Injury on Ischemia-Reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(4):829-842.
76. Garcia V, Park EJ, Siragusa M, Frohlich F, Mahfuzul Haque M, Pascale JV, i sur. Unbiased proteomics identifies plasminogen activator inhibitor-1 as a negative regulator of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9497-9507.
77. Ji Y, Weng Z, Fish P, Goyal N, Luo M, Myears SP, i sur. Pharmacological Targeting of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Decreases Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Neointima Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2167-75.
78. Vaughan DE, Rai R, Khan SS, Eren M, Ghosh AK. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Is a Marker and a Mediator of Senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(8):1446-52.
79. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in Cardiovascular Disease: Structural Insights Into PAI-1 Functionality and Inhibition. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:622473.
80. Khoukaz HB, Ji Y, Braet DJ, Vadali M, Abdelhamid AA, Emal CD, i sur. Drug Targeting of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Inhibits Metabolic Dysfunction and Atherosclerosis in a Murine Model of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(6):1479-90.
81. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada V, i sur. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):359-67.
82. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):613-20.
83. 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.
84. Javaheri S, Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Muriel A, Peker Y. Continuous Positive Airway Pressure Adherence for Prevention of Major Adverse Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(5):607-10.
 85. O'Donnell C, O'Mahony AM, McNicholas WT, Ryan S. Cardiovascular manifestations in obstructive sleep apnea: current evidence and potential mechanisms. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(6):550-60.
 86. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
 87. Gevirtz RN, Lehrer PM, Schwartz MS. Cardiorespiratory biofeedback. U Schwartz MS, Andrasik F, ur. *Biofeedback: A Practitioner's Guide*. New York: The Guilford Press; 2016. Str. 196–213.
 88. Goldberger AL. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? *News Physiol Sci*. 1991;6:87-91.
 89. Vaillancourt DE, Newell KM. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. *Neurobiol Aging*. 2002;23(1):1-11.
 90. Zhang L, Wu H, Zhang X, Wei X, Hou F, Ma Y. Sleep heart rate variability assists the automatic prediction of long-term cardiovascular outcomes. *Sleep Med*. 2020;67:217-24.
 91. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
 92. Bilan A, Witczak A, Palusiński R, Myśliński W, Hanzlik J. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *J Electrocardiol*. 2005;38:239-43.
 93. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Obstructive sleep apnea syndrome and autonomic dysfunction. *Auton Neurosci*. 2019;221:102563.
 94. Sequeira VCC, Bandeira PM, Azevedo JCM. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Sci*. 2019;12(3):214-21.

95. Nastalek P, Bochenek G, Kania A, Celejewska-Wójcik N, Mejza F, Sładek K. Heart Rate Variability in the Diagnostics and CPAP Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1176:25-33.
96. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, i sur. 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.
97. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JJ, i sur. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;341:c5991.
98. 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.
99. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, i sur. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2276-85.
100. Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos AM, Casitas R, Galera R, García-Benito C, i sur. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Glycemic Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(4):476-85.
101. Iftikhar IH, Hoyos CM, Phillips CL, Magalang UJ. Meta-analyses of the association of sleep apnea with insulin resistance, and the effects of CPAP on HOMA-IR, adiponectin, and visceral adipose fat. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(4):475-85.
102. Schwarz EI, Puhon MA, Schlatzer C, Stradling JR, Kohler M. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2015;20(6):889-95.
103. Wang J, YuW, Gao M, Zhang F, Li Q, Gu C, i sur. Continuous positive airway pressure treatment reduces cardiovascular death and non-fatal cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol.* 2015;191:128-31.

104. 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.
105. Guo J, Sun Y, Xue LJ, Huang ZY, Wang YS, Zhang L, i sur. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016;20(3):965-74.
106. Labarca G, Dreyse J, Drake L, Jorquera J, Barbe F. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101312.
107. Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, Ld H, Saad M, Elgendy IY, i sur. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):693-99.
108. Gottlieb DJ. Does Obstructive Sleep Apnea Treatment Reduce Cardiovascular Risk?: It Is Far Too Soon to Say. *JAMA*. 2017;318(2):128-30.
109. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, i sur. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax*. 2012;67(7):639-44.
110. von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2006;10(3):139-46.
111. Steffanina A, Proietti L, Antonaglia C, Palange P, Angelici E, Canipari R. The Plasminogen System and Transforming Growth Factor- β in Subjects With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Effects of CPAP Treatment. *Respir Care*. 2015;60(11):1643-51.
112. von Känel R, Natarajan L, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Wolfson T, Gamst AC, i sur. Effect of continuous positive airway pressure on day/night rhythm of prothrombotic markers in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2013;14(1):58-65.
113. von Känel R, Natarajan L, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Loredó JS, Dimsdale JE. Day/night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33:371–7.

114. Lowe GD, Rumley A, Whincup PH, Danesh J. Hemostatic and rheological variables and risk of cardiovascular disease. *Semin Vasc Med.* 2002;2:429–39.
115. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1879–83.
116. Seljeflot I, Eritsland J, Andersen P, Arnesen H. Global fibrinolytic capacity assessed by the serum D-dimer test. Correlation between basal and stimulated values. *Thromb Res.* 1994;75:157–62.
117. Jensen T, Kierulf P, Sandset PM, Klingenberg O, Joø GB, Godal HC, i sur. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *Thromb Haemost.* 2007;97(5):822-9.
118. He D, Jiao Y, Yu T, Song J, Wen Z, Wu J, i sur. Prognostic value of fibrinogen-to-albumin ratio in predicting 1-year clinical progression in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Exp Ther Med.* 2019;18(4):2972-78.
119. Li M, Tang C, Luo E, Qin Y, Wang D, Yan G. Relation of Fibrinogen-to-Albumin Ratio to Severity of Coronary Artery Disease and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1860268.
120. Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 1(0 1):S38-40.
121. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, i sur. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1310-20.
122. Ang L, Behnamfar O, Palakodeti S, Lin F, Pourdjabbbar A, Patel MP, i sur. Elevated Baseline Serum Fibrinogen: Effect on 2-Year Major Adverse Cardiovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006580.
123. De Luca G, Verdoia M, Cassetti E, Schaffer A, Cavallino C, Bolzani V, i sur. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(4):458-63.
124. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, i sur. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(6 Pt 1):1972-6.

125. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2018;52:8-12.
126. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, i sur. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
127. Msaad S, Marrakchi R, Grati M, Gargouri R, Kammoun S, Jammoussi K, i sur. How does serum brain natriuretic peptide level change under nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome?. *Libyan J Med.* 2016;11:31673.
128. Strehmel R, Valo M, Teupe C. Natriuretic peptide and high-sensitive troponin T concentrations correlate with effectiveness of short-term CPAP in patients with obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2016;10:33-9.
129. Chang YS, Yee BJ, Hoyos CM, Wong KK, Sullivan DR, Grunstein RR, i sur. The effects of continuous positive airway pressure therapy on Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Sleep Med.* 2017;39:8-13.
130. Valo M, Wons A, Moeller A, Teupe C. Markers of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: effect of continuous positive airway pressure therapy. *Clin Cardiol.* 2015;38:462-8.
131. Hübner RH, El Mokhtari NE, Freitag S, Rausche T, Göder R, Tiroke A, i sur. NT-proBNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med.* 2008;102(1):134-42.
132. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M, i sur. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest.* 2012;141:674-81.
133. Bodez D, Damy T, Soulat-Dufour L, Meuleman C, Cohen A. Consequences of obstructive sleep apnoea syndrome on left ventricular geometry and diastolic function. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(8-9):494-503.

134. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003;124:594—601.
135. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, i sur. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1433—9.
136. Scotti C, Porta R, Olivares A, Comini L, Cinelli A, Scalvini S, i sur. Nocturnal Hypoxemia Impacts Right Ventricle Diastolic Function in Obstructive Sleep Apnea: A Retrospective Observational Study. *J Clin Med*. 2020;9(1):162.
137. Maripov A, Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Akunov A, Muratali Uulu K, Duishobaev M, i sur. Right Ventricular Remodeling and Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2017;2017:1587865.
138. 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.
139. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, i sur. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101446.
140. Chen H, Chen Y, Wu W, Cai Z, Chen Z, Yan X, i sur. Total cholesterol, arterial stiffness, and systolic blood pressure: a mediation analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):1330.
141. Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(4):337-46.
142. Kim YS, Kim SY, Park DY, Wu HW, Hwang GS, Kim HJ. Clinical Implication of Heart Rate Variability in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *J Craniofac Surg*. 2015;26(5):1592-5.
143. Aydin M, Altin R, Ozeren A, Kart L, Bilge M, Unalacak M. Cardiac autonomic activity in obstructive sleep apnea. *Tex Heart Inst J*. 2004;31(2):132-6.

144. Aytemir K, Deniz A, Yavuz B, Ugur Demir A, Sahiner L, Ciftci O, i sur. Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med.* 2007;101(6):1277-82.
145. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day–night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206 –14.
146. Elming H, Brendorp B, Kober L, Sahebzadah N, Torp-Petersen C. QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:289 – 94.
147. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999;354:1625– 33.
148. Rossi VA, Stoewhas AC, Camen G, Steffel J, Bloch KE, Stradling JR, i sur. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2206-12.
149. Viigimae M, Karai D, Pilt K, Pirn P, Huhtala H, Polo O, i sur. QT interval variability index and QT interval duration during different sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2017;37:160-7.

12. ŽIVOTOPIS

Tea Friščić je rođena 12. veljače 1988. u Varaždinu. Osnovnu školu pohađala je u Nedelišću, a srednju školu u Čakovcu. Nakon mature u čakovečkoj gimnaziji upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2006. godine. Diplomirala je 2012. Tijekom studija dobila je Dekanovu nagradu. Nakon odrađenog pripravničkog staža u Kliničkom bolničkom centru Zagreb položila je stručni ispit i stekla odobrenje za samostalni rad 2013.godine. Od 2015. do 2022. specijalizirala je kardiologiju u Kliničkoj bolnici Sveti Duh u Zagrebu gdje i danas radi kao liječnik na Odjelu za intenzivno kardiološko liječenje i aritmije. Tijekom specijalizacije usavršavala se i u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd. Aktivno je sudjelovala na više nacionalnih i međunarodnih stručnih i znanstvenih skupova te pohađala edukacijske radionice iz područja kardiologije. Autor je više znanstvenih i stručnih publikacija. Članica je Hrvatskog kardiološkog društva.