

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

SIJANA DEMIROVIĆ

ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA PRIDRŽAVANJE TERAPIJE UREĐAJEM ZA
POTPOMOGNUTO DISANJE (CPAP) U BOLESNIKA S OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM
TIJEKOM SPAVANJA TEŠKOG STUPNJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2024.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

SIJANA DEMIROVIĆ

ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA PRIDRŽAVANJE TERAPIJE UREĐAJEM ZA
POTPOMOGNUTO DISANJE (CPAP) U BOLESNIKA S OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM
TIJEKOM SPAVANJA TEŠKOG STUPNJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2024.

Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet

Voditelj rada: prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.

Zahvala

Od srca zahvaljujem svome mentoru, prof. dr. sc. Zoranu Đogašu koji me bez zadržke učio koračati znanstvenim putevima i pokazao svijet medicine spavanja. Znanstveni putevi vrlo su skoro postali životni.

Zahvaljujem se najdražim profesoricama sa Zavoda za neuroznanost, prof. dr. sc. Renati Pecotić i prof. dr. sc. Maji Valić na neizmjernej pomoći tijekom izrade ove disertacije i nesebičnom dijeljenju dugogodišnjeg znanja i iskustva. Veliko hvala dragoj medicinskoj sestri Nataliji Ivković koja me učila radu u Centru za medicinu spavanja. Također se zahvaljujem kolegici Katarini Madirazzi te tehničarki Jeleni Baričević.

Posebno hvala prof. dr. sc. Ivani Pavlinac Dodig i doc. dr. sc. Lindi Lušić Kalcini koje su mi pokazale značenje neiscrpnog prijateljstva i neumornog timskog rada. Hvala što ste bile prisutne u svakom trenutku.

Hvala mom prijatelju Ivanu Mihanoviću s kojim sam dijelila klupu, radosti i suze poslijediplomskog studija.

Zahvaljujem se svim prijateljima, na neprestanoj podršci i motivaciji.

Hvala mom partneru i najboljem prijatelju Marku, na ljubavi, smijehu, strpljenju, razumijevanju. I ovo dijelimo zajedno.

Naposljetku, ovu disertaciju posvećujem svojim roditeljima, bez kojih ničeg ne bi bilo.

Mama, moje si vječno utočište.

p.s. upravo sam poljubila ideju!

Sadržaj

1. Uvod	
1.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja	12
1.2. Definicija OSA-e	15
1.3. Patofiziologija OSA-e	15
1.4. Prevalencija OSA-e.....	19
1.5. Klinička slika OSA-e	20
1.6. Postavljanje dijagnoze.....	21
1.6.1. Klinički razgovor	21
1.6.2. Fizikalni pregled i funkcionalni testovi.....	22
1.6.3. Dijagnostički testovi spavanja	23
1.7. Procjena stupnja težine bolesti	24
1.8. Komorbiditeti i mehanizmi u podlozi nastanka istih u bolesnika s OSA-om	25
1.9. Liječenje OSA-e	26
1.9.1. Preporuke vezane za životne navike	27
1.9.2. Položajna terapija.....	27
1.9.3. Kirurške intervencije.....	28
1.9.4. Liječenje intraoralnim udlagama	28
1.9.5. Liječenje uređajem za potpomognuto disanje (CPAP).....	29
1.9.5.1. Tehnička obilježja uređaja CPAP i mehanizam djelovanja	31
1.9.5.2. Neželjeni učinci terapije CPAP-om.....	32
1.9.5.3. Pozitivni učinci terapije CPAP-om i praćenje učinkovitosti.....	34
1.10. Pridržavanje terapije CPAP-om i čimbenici koji utječu na pridržavanje terapije ...	36
1.10.1. Čimbenici koji utječu na pridržavanje terapije CPAP-om.....	37
1.10.1.1. Nuspojave korištenja uređaja CPAP	38
1.10.1.2. Sociodemografske značajke	39
1.10.1.3. Psihosocijalni čimbenici.....	39
1.10.1.4. Pokazatelji ozbiljnosti bolesti.....	41
1.10.1.4.1. Nedostatci vrijednosti AHI u procjeni ozbiljnosti bolesti .	41
1.11. Oksimetrijski i ostali parametri u procjeni stupnja težine bolesti i pridržavanja terapije CPAP-om.....	46

1.11.1. Tradicionalni oksimetrijski parametri	46
1.11.2. Novi oksimetrijski parametri	48
1.11.2.1. Kombinirani indeksi trajanja smetnji i stupnja desaturacije	48
1.11.2.2. Parametri trajanja i ozbiljnosti smetnji disanja, opstrukcije i desaturacije	49
1.11.2.3. Parametri hipoksijskog opterećenja tijekom spavanja	51
1.11.3. Ostali parametri.....	53
1.12. Indeks nagiba krivulje smanjenja zasićenosti arterijske krvi kisikom	54
1.13. Učinak zatvaranja uslijed pandemije i bolesti COVID-19 na provođenje i pridržavanje terapije uređajem CPAP	57
1.13.1. Rad centara za medicinu spavanja tijekom pandemije COVID-19	57
1.13.2. Bolest COVID-19 i OSA.....	58
1.13.3. Pridržavanje terapije uređajem CPAP tijekom zatvaranja uslijed pandemije bolesti COVID-19	60
1.13.4. Potencijalni zaštitni učinak terapije CPAP-om	62
2. Ciljevi i hipoteze	64
2.1. Ciljevi	64
2.2. Hipoteze.....	65
3. Ispitanici i postupci	68
3.1. Ispitanici	67
3.1.1. Ispitanici prvog dijela istraživanja	67
3.1.2. Ispitanici drugog dijela istraživanja	67
3.2. Postupci	68
3.2.1. Dijagnostika OSA-e u Centru za medicinu spavanja pomoću cjelonoćnog snimanja.....	68
3.2.1.2. Zapis cjelonoćne polisomnografije	68
3.2.2. Upitnici korišteni u istraživanju.....	70
3.2.3. Procjena pridržavanja terapije uređajem CPAP	70
3.3. Protokol	71
3.3.1. Protokol prvog dijela istraživanja	71

3.3.2. Protokol drugog dijela istraživanja	73
3.4. Statistički postupci	74
4. Rezultati.....	76
4.1. Rezultati prvog dijela istraživanja	76
4.2. Rezultati drugog dijela istraživanja	90
5. Rasprava	101
5.1. Rasprava prvog dijela istraživanja	101
5.2. Rasprava drugog dijela istraživanja	107
6. Zaključci	114
7. Kratki sažetak na hrvatskom jeziku	116
8. Kratki sažetak i naslov na engleskom jeziku	118
9. Popis literature	120
10. Kratki životopis.....	146
11. Privitci	151

POPIS OZNAKA I KRATICA

AADSM - Američka akademija za dentalnu medicinu spavanja (engl. *American Academy of Dental Sleep Medicine*)

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

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *Angiotensin Converting Enzyme*)

ACE 2 - angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (engl. *Angiotensin Converting Enzyme 2*)

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*)

AH – arterijska hipertenzija (engl. *arterial hypertension*)

AHI – apneja-hipopneja indeks (engl. *Apnea-Hypopnea Index*)

AHDI – apneja-hipopneja-desaturacija-indeks (engl. *Apnea-Hypopnea-Desaturation-Index*)

AI – apneja indeks (engl. *Apnea Index*)

Ak – kraj apneje

Ap – početak apneje

APAP – automatski pozitivni tlak zraka (engl. *Automatic Positive Airway Pressure*)

ApnDur – parametar trajanja apneje (engl. *Apnea Duration*)

ApnSev – parametar ozbiljnosti apneje (engl. *Apnea Severity*)

ARDS - sindroma akutnog respiracijskog zatajenja (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

BiPAP – dvostupanjski ili promjenjivi pozitivni tlak zraka (engl. *Bilevel Positive Airway Pressure*)

CO₂ – ugljikov dioksid

COVID-19 – koronavirusna bolest 19 (engl. *Coronavirus disease 19*)

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak zraka (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*)

CSA – centralna apneja tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnea*)

CT90 – udio ukupnog ili kumulativnog vremena spavanja sa zasićenjem arterijske krvi kisikom ispod 90% (engl. *the percentage of cumulative time with SpO2 <90% in total sleep time*)

DesDur – parametar trajanja desaturacije (engl. *Desaturation Duration*)

DesSev – parametar ozbiljnosti desaturacije (engl. *Desaturation Severity*)

EDS – prekomjerna dnevna pospanost (engl. *Excessive Daytime Sleepiness*)

EEG – elektroencefalogram

ESS – Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*)

ESRS - Europsko društvo za medicinu spavanja (engl. *European Sleep Research Society*)

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest (engl. *Gastroesophageal Reflux Disease*)

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

IL – interleukin (engl. *interleukin*)

IN - Indeks Nagiba (engl. *Slope Index*)

ITM – indeks tjelesne mase

IQR – interkvartilni raspon (engl. *Interquartile Range*)

HbA1c – glikozilirani hemoglobin A1c

HBI – parametar hipoksijskog opterećenja tijekom spavanja (engl. *Hypoxia Burden Index*)

HIF-1 α - hipoksija-inducibilni faktor-1 α

HL – parametar hipoksijskog opterećenja tijekom spavanja (engl. *Hypoxia Load*)

HRV – varijabilnost srčane frekvencije (engl. *Heart Rate Variability*)

LSpO₂ – najmanja vrijednost zasićenosti krvi kisikom (engl. *lowest oxygen saturation*)

MAD – uređaj za podizanje čeljusti (engl. *Mandibular Advancement Device*)

MinSpO₂ - najmanja vrijednost zasićenosti krvi kisikom (engl. *minimal oxygen saturation*)

MRA - udlage za repoziciju donje čeljusti (engl. *Mandibular Repositioning Appliances*)

mRNA – glasnička RNA (engl. *messenger RNA*)

MSLT – test višestruke latencije spavanja (engl. *Multiple Sleep Latency Test*)

MWT - test održavanja budnosti (engl. *Maintainance of Wakefulness Test*)

NF-κB - nuklearni faktor-κB

NIV – neinvazivna ventilacija (engl. *Non-invasive Ventilation*)

NREM – NREM stadij spavanja (engl. *non-Rapid Eye Movement*)

ODI – desaturacijski indeks (engl. *Oxygen Desaturation Index*)

ObsDur – parametar trajanja opstrukcije (engl. *Obstruction Duration*)

ObsSev – parametar ozbiljnosti opstrukcije (engl. *Obstruction Severity*)

OSA – opstrukcijska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*)

PaCO₂ - parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi

PAI-1 - inhibitor plazminogen aktivatora-1 (engl. *plasminogen activator inhibitor-1*)

PG – poligrafija (engl. *poligraphy*)

PSG – polisomnografija (engl. *polisomnography*)

RAAS – renin-angiotensin-aldosteron sustav (engl. *Renin-angiotensin-aldosteron system*)

REDTA – prolazna površina desaturacije smetnje disanja (engl. *Respiratory Event Desaturation Transient Area*)

REM – REM stadij spavanja (engl. *Rapid Eye Movement*)

ROC – krivulja operativnih karakteristika (engl. *Receiver Operating Characteristic*)

SaO₂ nadir - najmanja vrijednost zasićenosti krvi kisikom

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SBII - indeks poremećaja disanja tijekom spavanja (engl. *Sleep Breathing Impairment Index*)

SD – standardna devijacija (engl. *standard deviation*)

SpO₂ - zasićenost (saturacija) arterijske krvi kisikom

SIT - vrijeme pogoršanja zasićenja krvi kisikom (engl. *Saturation Impairment Time*)

SPSS – softverski paket za statističku analizu podataka (engl. *Statistical Package for the Social Sciences*)

STAI - upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (engl. *State-Trait Anxiety Inventory*, STAI)

STAI-S – samoprocjena anksioznosti kao stanja

STAI-T – samoprocjena anksioznosti kao osobine

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

ŠB2 – šećerna bolest tipa 2

t - vrijeme

T80 - udio ukupnog ili kumulativnog vremena spavanja sa zasićenjem arterijske krvi kisikom ispod 80% (engl. *the percentage of cumulative time with SpO₂ <80% in total sleep time*)

T90 - udio ukupnog ili kumulativnog vremena spavanja sa zasićenjem arterijske krvi kisikom ispod 90% (engl. *the percentage of cumulative time with SpO₂ <90% in total sleep time*)

TAD – parametar ukupnog trajanja apneje (engl. *Total Apnea Duration*)

TAHD – ukupno trajanje apneje i hipopneje (engl. *total duration of sleep apnea and hypopnea events*)

THD – parametar ukupnog trajanja hipopneje (engl. *Total Hypopnea Duration*)

TRD - udlage za podizanje jezika (engl. *Tongue Retaining Device*)

TST90 – ukupno vrijeme spavanja provedeno sa zasićenjem arterijske krvi kisikom ispod 90% (engl. *Total Sleep Time 90*)

UARS – sindrom povećanog otpora u gornjim dišnim putovima (engl. *Upper Airway Resistance Syndrome*)

ΔSpO_2 – promjena zasićenosti arterijske krvi kisikom

1. Uvod

Posljednjih godina medicina spavanja istaknula se kao nova zdravstvena disciplina, razvivši se od uskog polja koje se bavilo „rjeđim“ slučajevima do ravnopravne kliničke grane i velikog znanstvenog područja (1, 2). Zahvaljujući spoznajama eksperimentalnih i kliničkih studija, naše se razumijevanje poremećaja spavanja, kao i poremećaja disanja tijekom spavanja proteklih godina značajno promijenilo. Razjašnjene su različite patofiziološke značajke koje ukazuju na složenost poremećaja disanja tijekom spavanja što je doprinijelo shvaćanju istih kao sustavnih, a ne samo mehaničkih poremećaja (3). Pristup bolesniku s poremećajima spavanja zahtijeva visoku razinu multidisciplinarnog liječenja (2), a upravo saznanja proizašla iz patofiziološkog razumijevanja dovela su do stvaranja novih ideja o personaliziranoj terapiji (3). Trenutačni cilj zdravstvenih sustava na međunarodnoj razini jest usredotočiti se na pružanje univerzalnih dijagnostičkih alata, kao i na učinkovito liječenje OSA-e i pridržavanje liječenja u svrhu postizanja pozitivnog učinka na globalno zdravlje (4).

1.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja zajednički je naziv za različita stanja obilježena patološkim obrascima disanja tijekom spavanja (1, 5, 6). Prema Američkoj akademiji za medicinu spavanja (engl. American Academy of Sleep Medicine, AASM) u sklopu trećeg izdanja Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (engl. International Classification of Sleep Disorders, ICSD) definirano je pet glavnih skupina poremećaja disanja tijekom spavanja: sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja (u odrasloj i dječjoj dobi), sindrom centralne apneje tijekom spavanja, hipoventilacijski poremećaji tijekom spavanja, hipoksemijski poremećaji tijekom spavanja i izolirani simptomi/normalne varijante, što je prikazano u Tablici 1 (5, 7).

Tablica 1. Klasifikacija poremećaja disanja tijekom spavanja prema ICSD-3 (AASM, 2014)

<i>Sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja</i>
Opstruktivska apneja tijekom spavanja (u odraslih)
Opstruktivska apneja tijekom spavanja (u djece)
<i>Sindrom centralne apneje tijekom spavanja</i>
Centralna apneja tijekom spavanja s periodičnim (Cheyne-Stokesovim) disanjem
Centralna apneja tijekom spavanja izazvana medicinskim poremećajem bez periodičnog (Cheyne-Stokes) disanja
Centralna apneja tijekom spavanja izazvana periodičnim disanjem na nadmorskoj visini
Centralna apneja tijekom spavanja izazvana lijekovima (tzv. jatrogena apneja)
Primarna centralna apneja tijekom spavanja
Primarna centralna apneja tijekom spavanja u novorođenčeta
Primarna centralna apneja tijekom spavanja u nedonoščeta
Centralna apneja tijekom spavanja koja perzistira ili je nastala tijekom liječenja opstruktivske apneje tijekom spavanja kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka
<i>Hipoventilacijski poremećaji tijekom spavanja</i>
Hipoventilacija tijekom spavanja izazvana pretilošću
Kongenitalni centralni alveolarni hipoventilacijski sindrom
Centralna hipoventilacija s hipotalamičkom disfunkcijom kasnog početka
Idiopatska centralna alveolarna hipoventilacija
Hipoventilacija tijekom spavanja izazvana lijekovima
Hipoventilacija tijekom spavanja izazvana medicinskim poremećajem
<i>Hipoksemijski poremećaj tijekom spavanja</i>
<i>Izolirani simptomi i normalne varijante</i>
Hrkanje
Katatrenija

Preuzeto i prilagođeno prema: Verbraecken J. Sleep-related breathing disorders: 1. Nosological classification, definitions, epidemiology. U: Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P, sur. Sleep Medicine Textbook, second edition. European Sleep Research Society; 2021:299. (5) ICSD-3, međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja; AASM – Američka akademija za medicinu spavanja.

Prisutnost više od jednog poremećaja disanja tijekom spavanja u istog bolesnika nije iznenađujuća, osobito istovremena prisutnost opstruktivske apneje tijekom spavanja (engl. Obstructive Sleep Apnea, OSA) i centralne apneje tijekom spavanja (engl. Central Sleep Apnea, CSA) (8).

Unatoč sličnim polisomografskim i kliničkim obilježjima, mehanizmi nastanka OSA-e i CSA-e značajno se razlikuju (3). Dok nastanak OSA-e podrazumijeva opstrukciju gornjega dišnog puta, nastanak CSA ne ovisi o promjeru gornjeg dišnog puta već o smanjenju ili izostanku signala koji odlaze do respiracijskih mišića iz centra za disanje (hipoventilacijska OSA) ili pak o pojačanoj ventilacijskoj reakciji potaknutoj vanjskim ili unutrašnjim podražajem (hiperventilacijska CSA) (3). Iako su hipoventilacijski i hipoksemijski poremećaji tijekom spavanja prethodno činili jedinstvenu skupinu (8, 9), zbog različitih dijagnostičkih i terapijskih pristupa hipoventilacijski poremećaji tijekom spavanja (obilježeni abnormalno povećanim parcijalnim tlakom ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi (PaCO_2) tijekom spavanja) izdvojeni su u zasebnu kategoriju u odnosu na hipoksemijske poremećaje koji uključuju samo hipoksemiju/desaturaciju krvi kisikom tijekom spavanja (8).

Hrkanje može postojati i kao izolirani fenomen bez OSA-e, ali mnogi bolesnici s dijagnozom OSA-e anamnestički navode početne smetnje hrkanja bez postojanja drugih simptoma ukazujući na vjerojatni razvoj OSA-e iz primarnog hrkanja tijekom dugog niza godina (10). Pojedinci imaju tipične simptome bolesti bez postojanja dijagnoze OSA-e, što može biti posljedica primjerice loših životnih navika ili nekih drugih čimbenika koji dovode do pospanosti tijekom dana i glasnog hrkanja. Međutim, navedeni simptomi mogu biti uzrokovani i sindromom povećanog otpora u gornjim dišnim putovima (engl. Upper Airway Resistance Syndrome, UARS) koji se smatra prijelaznim stanjem između primarnog hrkanja i OSA-e, iako još uvijek nije zaseban klinički entitet te je trenutačno uključen u skupinu OSA-e (3, 7, 11, 12). UARS je karakteriziran učestalim epizodama pojačanih respiracijskih napora praćenih buđenjem te definiran progresivnim povećanjem ezofagealnog tlaka i paralelnim smanjenjem protoka zraka kroz gornji dišni put praćenim buđenjem, a da nisu zadovoljeni kriteriji za apneju i hipopneju uz nepostojanje značajnog smanjenja zasićenosti hemoglobina kisikom (1, 5, 11, 13).

1.2. Definicija OSA-e

Opstruktivska apneja tijekom spavanja kronični je poremećaj disanja tijekom spavanja obilježen ponavljanim epizodama djelomičnog (hipopneje) ili potpunog (apneje) zatvaranja gornjega dišnog puta tijekom spavanja koje su praćene intermitentnom hipoksijom te hipoksemijom s hiperkapnijom (6), kao i aktivacijom središnjeg živčanog sustava (mikrobuđenjima) te izlučivanjem hormona stresa (3). Apneja se definira kao potpuni prestanak protoka zraka kroz gornji dišni put u trajanju od najmanje 10 sekundi, dok se hipopneja definira kao smanjenje protoka zraka za više od 50% od početne vrijednosti u trajanju od najmanje 10 sekundi, uz smanjenje zasićenosti hemoglobina kisikom za više od 3% (1, 5, 11). Navedene smetnje disanja obično završavaju kratkim epizodama mikrobuđenja što dovodi do fragmentacije spavanja, smanjenog udjela dubokog sporaalnog stadija spavanja te smanjenog udjela REM (engl. Rapid Eye Movement, REM) stadija spavanja. Unatoč postojanju respiracijskih abnormalnosti tijekom spavanja, smetnje disanja neće biti uočljive tijekom budnosti (6, 13-15).

1.3. Patofiziologija OSA-e

Patofiziologija OSA-e vrlo je složena i još nije u potpunosti shvaćena. Općenito je prihvaćeno kako stabilnost i prohodnost gornjih dišnih putova ovisi o djelovanju mišića dilatatora i abduktora orofarinksa, koji se ritmički (fazično) aktiviraju tijekom svakog udaha (aktivnost koja je tijekom spavanja ograničena, ali nije potpuno izostala), dok se tonička aktivnost mišića progresivno smanjuje tijekom spavanja (3, 6, 16). Brojni mišići i meko tkivo čine dišni put, bez postojanja krute ili koštane potpore. U usporedbi sa zdravim osobama, u bolesnika s OSA-om često su prisutne koštane malformacije te je izmijenjena raspodjela mekog tkiva koje okružuje gornji dišni put, što može doprinijeti suženju ili zatvaranju dišnoga puta (3, 17). Uravnotežujući opstruktivske i dilatativske sile, mišići gornjega dišnog puta održavaju promjer istog i stabiliziraju disanje (3). Širina gornjih dišnih puteva osobito ovisi o funkciji genioglosnog mišića (*lat. musculus genioglossus*), glavnog dilatativskog mišića. Opažena je povećana aktivnost genioglosnog mišića tijekom budnosti u bolesnika s OSA-om u odnosu na kontrolne ispitanike, vjerojatno kao posljedica aktivacije zaštitnih mehanizama u svrhu suprotstavljanja povećanom mehaničkom opterećenju gornjih dišnih putova (3, 18, 19). Međutim, ovaj kompenzacijski mehanizam gubi se tijekom spavanja što dovodi do opstrukcije gornjega dišnog puta te se postavlja pitanje zašto se

mišići gornjeg dišnog puta nedovoljno suprotstavljaju opstrukcijskim silama u bolesnika s OSA-om (3, 19).

Opstrukcija gornjega dišnog puta nastaje kada silu koju proizvode mišići za danu površinu poprečnog presjeka gornjeg dišnog puta nadvlada negativan tlak u dišnim putovima, nastao inspiracijskom aktivnošću dijafragme i interkostalnih mišića (6, 16). Optimalna funkcija mišića gornjeg dišnog puta ovisi o pravovremenoj neuralnoj aktivaciji mišića, pri čemu se podrazumijeva aktivacija koja prethodi aktivaciji torakalnih inspiracijskih mišića (3, 20). Čini se kako je od iznimne važnosti da se faringealni mišići aktiviraju prije dijafragme kako bi se spriječio kolaps gornjih dišnih putova jer se takva preaktivacija mišića gornjih dišnih putova suprotstavlja usisnom tlaku izazvanom ogromnim respiracijskim naporima torakalnih mišića. Međutim, navedena preaktivacija gubi se u 86% opstrukcijskih smetnji (3, 20).

Opstrukcija se najčešće nalazi na retropalatalnoj razini, ali s obzirom na velike interindividualne razlike među bolesnicima opstrukcija može dogoditi i na retroglosalnoj i hipofaringealnoj razini (21). Čimbenici koji doprinose opstrukciji uključuju anatomske sužavanje gornjih dišnih putova, prekomjerni gubitak tonusa mišića gornjih dišnih putova ili pak neispravne ili nedovoljno snažne zaštitne refleksne mehanizme gornjih dišnih putova (6).

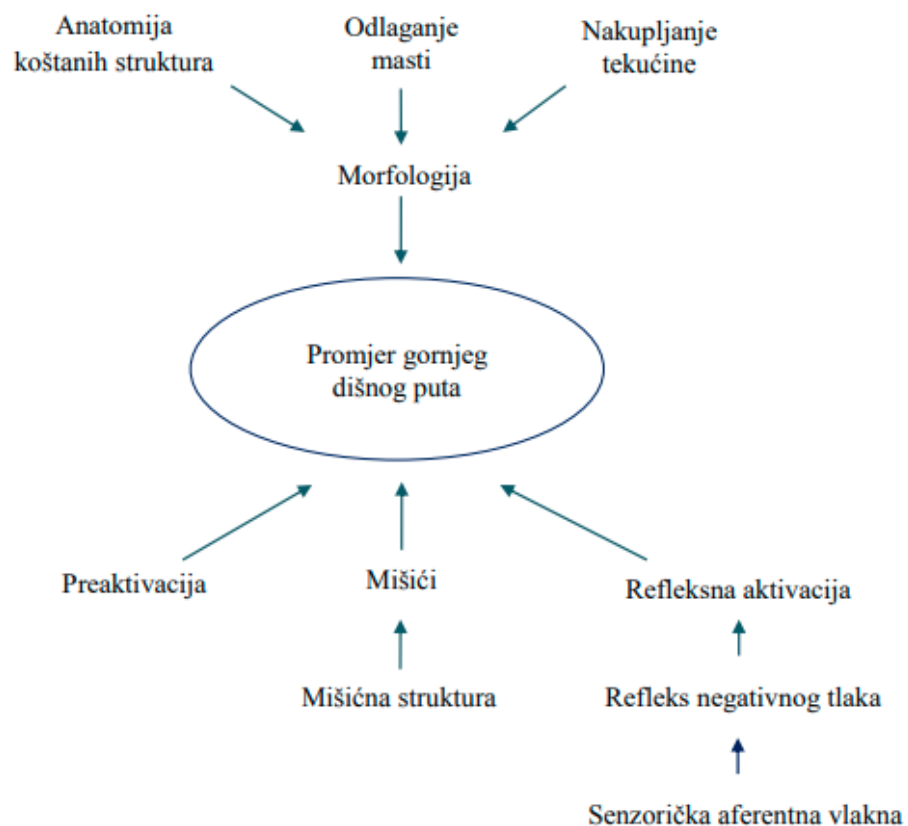
Koštane abnormalnosti koje doprinose sužavanju gornjega dišnog puta uključuju smanjenje ili vertikalizaciju donje čeljusti (mandibule) te povećanje stijenki ždrijela i tonzila, uvule ili jezika. Veličina jezika i lateralnih stijenki ždrijela neovisan je čimbenik rizika za razvoj OSA-e, što može djelomično objasniti zašto ljudi koji nisu pretili mogu razviti opstrukcijske smetnje disanja tijekom spavanja (3, 22, 23). Istaknuto je kako pojedinci s normalnom veličinom dišnih putova i naizgled normalnom mišićnom aktivnošću gornjih dišnih putova ipak razvijaju OSA-u. Naime, oblik dišnih putova također može pridonijeti razvoju OSA-e. Bolesnici s OSA-om često imaju dišni put eliptičnog oblika s anteroposteriornom orijentacijom promjera ždrijela što može nepovoljno utjecati na funkciju mišića gornjih dišnih putova (24).

Nastavno na anatomske sužavanje gornjih dišnih putova, izmijenjena raspodjela i varijacije obujma mekog tkiva koje okružuje gornji dišni put doprinose patofiziologiji opstrukcije dišnog puta. Taloženje masti i nakupljanje tekućine u mekim tkivima poput uvule, jezika i mekog nepca povećava ekstraluminalni okluzivni tlak i pritisak mekog tkiva koje okružuje gornje dišne putove, onemogućavajući normalno disanje tijekom spavanja. Upravo je zbog nakupljanja masti u mekim tkivima gornjih dišnih putova pretilost najvažniji čimbenik rizika za nastanak opstrukcije u

gornjim dišnim putovima (3, 25, 26). Pretilost sužavanju gornjega dišnog puta doprinosi i neizravno, poticanjem hipotonije dišnog puta tijekom spavanja. O važnosti tjelesne mase u kompleksnoj patofiziologiji nastanka OSA-e, govori podatak da povećanje tjelesne mase od 10% povećava rizik za OSA-u šest puta (27).

Istraživanja su ukazala i na smanjenje mitohondrija i aerobni metabolizam u mišićima gornjega dišnog puta ne samo u bolesnika s OSA-om, već i u bolesnika s dijagnozom primarnog hrkanja. Navedeno govori u prilog hipotezi da sužavanje gornjih dišnih putova izaziva hrkanje, a hrkanje dovodi do neurogenog oštećenja mišića i posljedično, do pojave OSA-e (28). Nadalje, biopsija palatofaringealnih mišića u ispitanika sa smetnjama hrkanja i postojećim smetnjama disanja pokazala je tipični obrazac neurogene lezije te je vrlo vjerojatno riječ o lokalnom neurogenom oštećenju mišića izazvanom vibracijskom traumom hrkanja (29). Konačno, dovoljna osjetljivost mukoznih živaca uz očuvan integritet mišićnih vlakana preduvjet je refleksne aktivacije mišića. Oštećenje mukoznih živčanih vlakana također dovodi do opstrukcije gornjih dišnih putova (3).

Postoje i spoznaje o promjenama u stabilnosti kontrole ventilacije kao dodatnom čimbeniku u patogenezi OSA-e (30). Naime, u bolesnika s OSA-om prisutna je odgođena kemoosjetljivost, odnosno produljeno je vrijeme koje je potrebno kemoreceptorima za detekciju i odgovor na razinu ugljikovog dioksida (CO_2). Kako je osnovni poriv za disanjem razina CO_2 u krvi, način na koji bolesnik reagira na promjene razine CO_2 smatra se važnim patofiziološkim čimbenikom (30, 31). Opisani višestruki patofiziološki mehanizmi ukazuju na brojne uzročne čimbenike za nastanak OSA-e (Slika 1).



Slika 1. Čimbenici koji utječu na opstrukciju gornjeg dišnog puta. Preuzeto i prilagođeno prema: Randerath WJ. Sleep-related breathing disorders: 2. Pathophysiology. U: Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P, sur. Sleep Medicine Textbook, second edition. European Sleep Research Society; 2021:311-12. (3)

1.4. Prevalencija OSA-e

Dok se OSA smatrala relativno rijetkim poremećajem do prije 25 godina, populacijske studije utvrdile su da je ovaj poremećaj disanja tijekom spavanja jedan od najčešćih kroničnih respiracijskih poremećaja (15). Jedna od najranijih i najopsežnijih studija koja je ispitala prevalenciju OSA-e, Wisconsin Sleep Cohort Study, pokazala je kako 24% muškaraca i 9% žena u dobi između 30 i 60 godina ima ≥ 5 smetnji disanja u satu (32). Ipak, nakon što su uz broj smetnji disanja u satu u obzir uzeti i simptomi, u istoj studiji prevalencija OSA-e iznosila je 4% u muškaraca i 2% u žena (15, 32). Nedugo zatim objavljeni su rezultati slični inicijalnim (15, 33-35), a ubrzo je ukazano na povećanje prevalencije OSA-e do 10% u muškaraca (15, 36, 37). Uslijedilo je istraživanje Hypnolaus kojeg su proveli Heinzel i sur. na uzorku opće populacije u Švicarskoj, a koje je pokazalo da čak 49,7% muškaraca i 23,4% žena podvrgnutih cjelonoćnoj polisomnografiji ima OSA-u (10, 38). Smatra se kako je povećana prevalencija OSA-e ponajviše odraz rastuće prevalencije pretilosti u općoj populaciji (37). Nedavno objavljena procjena globalne prevalencije pokazuje da 936 milijuna odraslih osoba u dobi od 30 do 69 godina ima blagu do umjereno tešku OSA-u, dok 425 milijuna odraslih u istom dobnom rasponu ima tešku OSA-u (39). Omjer muškaraca i žena s dijagnozom bolesti otprilike je 2:1 u općoj populaciji, što se može objasniti većom sklonošću kolapsu ždrijela u muškaraca, kao i razlikama u središnjoj kontroli disanja (15, 40). Spolni hormoni igraju važnu ulogu, pri čemu androgeni potiču kolaps gornjih dišnih putova, dok progesteron uzrokuje pojačani ventilacijski odgovor. Primjećuje se kako je OSA učestalija u žena nakon menopauze, što podupire tvrdnje o zaštitnoj ulozi spolnih hormona u žena (15, 33, 40). Također, žene s OSA-om češće prijavljuju atipične simptome, kao što su nesаница, depresija i/ili nemirne noge, pa je manja vjerojatnost upućivanja na procjenu poremećaja disanja tijekom spavanja, što također objašnjava nižu prevalenciju žena s OSA-om u populaciji bolesnika iz centara za medicinu spavanja u usporedbi s općom populacijom (15). Čimbenici rizika za OSA-u uključuju stariju dob, muški spol, pretilost, obiteljsku anamnezu, kraniofacijalne abnormalnosti, pušenje i konzumaciju alkohola (3, 15, 40).

1.5. Klinička slika OSA-e

OSA se prezentira različitim kliničkim slikama, sa širokim rasponom i noćnih i dnevnih simptoma (9). Bolesnik s tipičnom kliničkom slikom ima prekomjernu tjelesnu težinu, smetnje hrkanja, zastoje disanja, noćno gušenje, učestalu nokturiju, prekomjernu dnevnu pospanost i kardiovaskularne komorbiditete. Simptomi se obično razvijaju progresivno tijekom nekoliko godina, a pogoršanje simptoma uglavnom je povezano s debljanjem, dobi ili prijelazom u menopauzu (u žena). Navedenoj kliničkoj slici suprotstavlja se podskupina bolesnika sa značajnim stupnjem OSA-e koji ne prijavljuju nelagodu tijekom noći, bude se odmorni i negiraju tegobe prekomjerne dnevne pospanosti (41, 42).

Glasno hrkanje najučestaliji je simptom OSA-e i javlja se u do 95% pacijenata. Na početku bolesti, bolesnik i partner u krevetu prijavljuju glasno i kontinuirano hrkanje, uglavnom u položaju na leđima. Međutim, hrkanje postaje glasno i isprekidano, pojavljuje se u svim položajima i pretvara se u interapneično hrkanje bolesnika s OSA-om. Simptomi suhih usta tijekom spavanja ili ujutro, zajedno s osjećajem zaostalog zalogaja u grlu (tzv. *globus pharyngeus*), također mogu ukazivati na izrazito hrkanje. Ipak, dijagnozu OSA-e ne možemo isključiti ukoliko ne postoje smetnje hrkanja (41, 42).

Zamijećeni zastoji disanja smatraju se pouzdanim pokazateljima dijagnoze OSA-e, ukoliko se javljaju redovito i praćeni su čujnim ponovnim disanjem. Prekidi disanja obično su praćeni mikrobuđenjima, pokretima tijela, dahtanjem, gušenjem, hiperventilacijom, dubokim udahom, tahikardijom, vokalizacijom i hrkanjem (6, 41, 42).

Prekomjerna dnevna pospanost (engl. excessive daytime sleepiness, EDS) jedan je od najznačajnijih simptoma OSA-e. Ponavljajuća mikrobuđenja rezultiraju fragmentacijom spavanja i promijenjenom arhitekturom spavanja sa značajnim smanjenjem REM stadija spavanja i dubokog sporovalnog stadija spavanja. Bolesnici s OSA-om nisu uvijek svjesni postojanja poremećaja spavanja, ali obnavljajuća funkcija spavanja narušena je što rezultira prekomjernom dnevnom pospanošću, ali i poremećajima pozornosti, usporenim kognitivnim funkcijama i produljenim vremenom reakcije (3, 6, 41, 43-45). Posljedično, bolesnici s OSA-om imaju povećani rizik za nastanak prometnih nesreća ili nesreća na radnom mjestu (46). Pojam EDS-a treba razlikovati od općenitijeg pojma, poput umora. Doista, samo četvrtina pacijenata imenuje pospanost kao vodeći problem, dok oko 50% navodi nedostatak energije, iscrpljenost ili umor kao glavne simptome. Uobičajeno kratko vrijeme spavanja, nepravilan raspored spavanja i buđenja ili povećana

zlouporaba alkohola ili droga čimbenici su koji još više pogoršavaju EDS (43). Vrijedi napomenuti i kako značajan udio pacijenata s nesanicom ima OSA-u (25-30%), što je najvjerojatnije odraz isprekidanog spavanja i produljenog vremena budnosti tijekom vremena u krevetu. Nesanica je povezana s povećanim brojem mikrobuđenja i prijelaza spavanje/budnost, što samo po sebi može inducirati poremećaj disanja tijekom spavanja (41, 47).

Simptomi gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) učestali su u bolesnika s OSA-om, a često se poboljšaju liječenjem OSA-e. Pretpostavlja se kako snažni pokušaji disanja koji se suprotstavljaju zatvaranju dišnog puta izazivaju snažne promjene intratorakalnog tlaka koje mogu potaknuti gastroezofagealni refluks tijekom spavanja. Unatoč nekim ranijim podacima, nije utvrđena uzročna veza između dvije bolesti (1, 41).

Slično tome, snažne promjene intratorakalnog tlaka uz refleksnu plućnu vazokonstrukciju kao odgovor na zatvaranje dišnog puta i hipoksiju, dovode do povećanog izlučivanja atrijskog natriuretskog peptida koji uzrokuje povećano izlučivanje urina. Navedeni mehanizam čini se odgovornim za jedan od učestalih simptoma u bolesnika s OSA-om, nokturiju (41, 42, 48).

Bolesnici s OSA-om prijavljuju i značajnu neurokognitivnu disfunkciju, osobito intelektualni deficit, oslabljenje pamćenja, poremećaje pozornosti i budnosti, oštećenje izvršne funkcije, pa čak i ukupne kognitivne sposobnosti (41, 43, 44). Također, bolesnici s OSA-om pate i od poremećaja raspoloženja, povećane razdražljivosti i povećane prevalencije mentalnih poremećaja. S obzirom da se simptomi depresije i OSA-e preklapaju, moguća je neprepoznatost OSA-e u depresivnih bolesnika i obrnuto (3, 41).

1.6. Postavljanje dijagnoze

Dijagnostičko liječenje bolesnika sa sumnjom na poremećaje disanja tijekom spavanja podrazumijeva tri podjednako važna koraka: klinički razgovor, fizikalni pregled s nizom funkcionalnih testova i dijagnostički test spavanja (41, 43).

1.6.1. Klinički razgovor

Klinički razgovor uključuje pitanja vezana uz pojavu dnevnih i noćnih simptoma, moguću obiteljsku povijest OSA-e, detaljnu povijest o promjenama tjelesne mase tijekom vremena u pretilih bolesnika, pojedinosti o popratnim bolestima i trenutno propisanim lijekovima. Tijekom razgovora potrebno je procijeniti uobičajeni raspored spavanja, subjektivnu kvalitetu spavanja te uzeti u obzir i druge poremećaje spavanja. Stoga, pojavu tegoba spavanja, poput primjerice

simptoma nesanice, parasomnije, čestih noćnih mora ili nemirnih nogu, treba sustavno procjenjivati u standardnom intervjuu. Ako je moguće, poželjno je dobiti informacije od partnera/rodbine bolesnika za sveobuhvatan razgovor, ali i u svrhu uključivanja u proces (samo)upravljanja bolesti. Također, procjena dnevnih funkcija poput smanjene budnosti ili EDS-a zahtijeva pažljivu anamnestičku obradu, s obzirom da je važno procijeniti rizik od nesreća tijekom upravljanja motornim vozilima ili nesreća na radu (41).

1.6.2. Fizikalni pregled i funkcionalni testovi

Morfološke nepravilnosti u gornjem dišnom putu smatraju se čimbenicima rizika za OSA-u, ali ne i obveznim kriterijem za postavljanje dijagnoze bolesti. Stanja poput retrognatije, mikrognatije, hipoplazije srednjeg dijela lica, makroglosije, hipertrofije tonzila i povećane uvule mogu biti razlogom suženja gornjeg dišnog puta. Nadalje, nosni polipi, kao i devijacije nosne pregrade (septuma) mogu pogoršati simptome OSA-e (41). Najčešći nalaz u fizikalnom pregledu bolesnika s OSA-om je nespecifično suženje orofarinksa, s ili bez povećanog taloženja masti u mekom tkivu gornjeg dišnog puta. Uloga otorinolaringologa u prepoznavanju navedenih morfoloških nepravilnosti iznimno je važna, kako bi odabir među različitim mogućnostima liječenja bio što ispravniji (41).

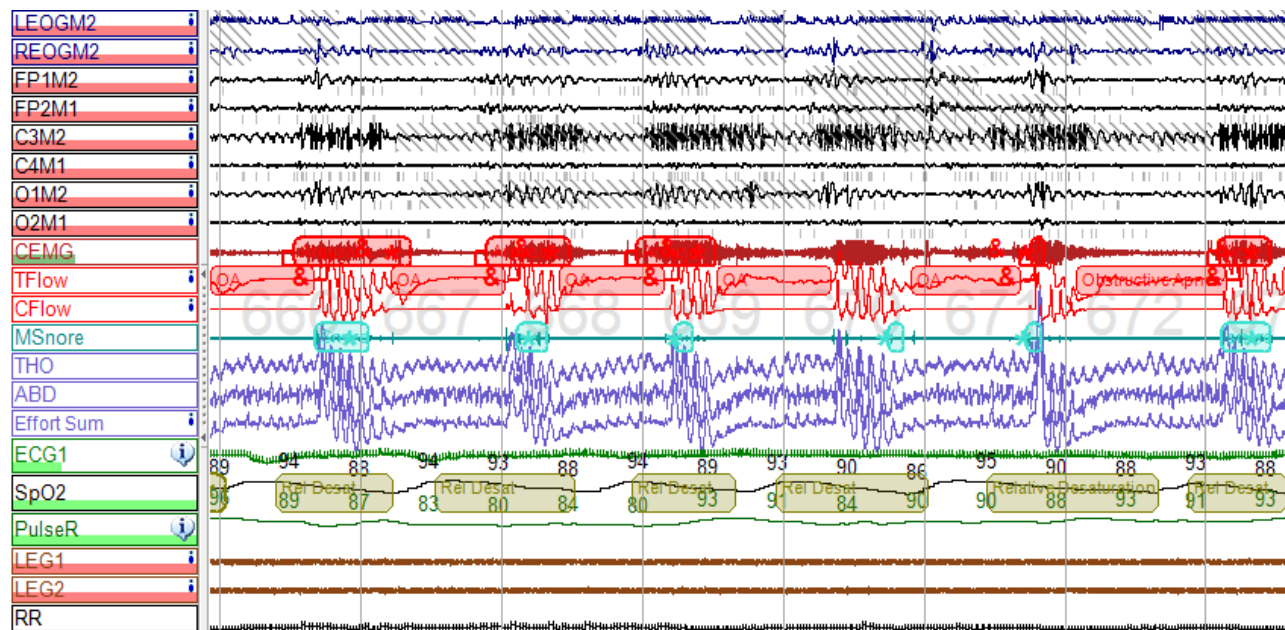
S obzirom da se čak i umjereno smanjenje ili povećanje tjelesne mase povezuje sa smanjenjem ili povećanjem rizika za OSA-u, važno je u svakog bolesnika imati podatak o tjelesnoj masi i visini te o indeksu tjelesne mase (ITM) (27, 41, 49). Opseg vrata na razini krikoidne hrskavice pokazatelj je centralne pretilosti snažno povezan s prisutnošću OSA-e te se također procjenjuje tijekom standardnog fizikalnog pregleda. Prediktivna vrijednost drugih antropometrijskih varijabli poput opsega struka, omjera opsega struka i bokova te debljine potkožnog masnog tkiva u procjeni rizika za OSA-u općenito je manja u usporedbi s opsegom vrata (41). Također, procjenjuje se i prisutnost hipertenzije, metaboličkog i hipoventilacijskog sindroma, kao mogućih komorbiditeta OSA-e, a preporučuje se i procjena rizika za ishemijsku bolest srca, moždani udar ili akutni infarkt miokarda (41).

Funkcionalni testovi kojima se procjenjuje dnevno funkcioniranje bolesnika uključuju psihomotoričke testove vremena reakcije, simulatore vožnje, kognitivne testove, test višestruke latencije spavanja (engl. Multiple sleep latency test, MSLT) i test održavanja budnosti (engl. Maintenance of wakefulness test, MWT) (41).

1.6.3. Dijagnostički testovi spavanja

Uređaji za snimanje spavanja klasificirani su prema vrsti signala koje snimaju tijekom noći i prema prisutnosti nadzora tijekom provođenja cjelonoćnih snimanja (41).

Zlatni standard za dijagnozu poremećaja spavanja jest cjelonoćna polisomnografija (engl. whole-night polysomnography, PSG) koja se provodi u centru za medicinu spavanja pod nadzorom educiranog medicinskog osoblja, a pruža cjelovite informacije o stadijima spavanja, mikrobuđenjima i smetnjama disanja tijekom spavanja. Tijekom polisomnografskog snimanja bilježi se elektrookulogram (oba oka), elektroencefalogram (EEG), protok zraka kroz nos i usta, elektromiogram (donja čeljust i oba prednja tibijalna mišića), jačina zvuka hrkanja, respiracijski naponi grudne i trbušne muskulature, elektrokardiogram, položaj tijela i zasićenost krvi kisikom, a provodi se i video nadzor bolesnika. Stoga, pretraga daje informacije i o položaju tijela, ritmu rada srca, tonusu mišića i obrascu aktivnosti respiracijskih mišića, a video nadzor bolesnika omogućuje razlikovanje parasomnija i određenih oblika noćnih epilepsija (2, 11, 41, 50, 51). Relevantne indikacije za provođenje PSG objavljene su u Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja prema izdanju AASM (7). Trajanje cjelonoćnog snimanja trebalo bi iznositi najmanje 6 sati (41).



Slika 2. Zapis cjelonoćne polisomnografije. Izvor: Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Split i Kliničkog bolničkog centra Split.

Dijagnozu OSA-e moguće je postaviti i jednostavnijim, poligrafskim snimanjem (engl. polygraphy, PG) pri čemu se bilježe zasićenost krvi kisikom, protok zraka, napor respiracijskih i/ili abdominalnih mišića te srčana frekvencija (41). Poligrafsko snimanje omogućuje snimanje bolesnika korištenjem uređaja u vlastitom domu uz prethodnu tehničku pripremu u centru za medicinu spavanja. Iako bilježi manji broj fizioloških pokazatelja, cjelonoćna PG jednostavna je za korištenje i manje zahtjevna za interpretaciju rezultata u odnosu na cjelonoćnu PSG (52, 53). Pretraga je pouzdana ukoliko je provođenje pretrage i skoriranje dobivenih nalaza provedeno pod nadzorom osoblja educiranog u medicini spavanja te ako se prethodnim kliničkim ispitivanjem utvrdio povećan rizik za obolijevanje od OSA-e (41, 52, 54, 55). Dvosmisleni ili nejasni rezultati pretrage zahtijevaju naknadnu provedbu cjelonoćne PSG (41, 54).

Analizom cjelonoćnog snimanja koju provodi stručnjak za medicinu ili iskusan tehničar za medicinu spavanja, određuje se broj smetnji disanja tijekom spavanja (apneja i hipopneja), mjeri se njihovo trajanje te se procjenjuju različiti pokazatelji disanja značajni za dijagnozu i procjenu stupnja težine bolesti, a sve u skladu sa smjernicama AASM i smjernicama Europskog društva za medicinu spavanja (engl. European Sleep Research Society, ESRS) (11, 50, 56).

1.7. Procjena stupnja težine bolesti

S obzirom da su fragmentacija spavanja, prekomjerna dnevna pospanost i hemodinamski učinci bolesti u početku pripisivani samo potpunim zastojima disanja tj. apnejama (13, 57, 58), nije iznenađujuće kako je prvotno indeks apneja (engl. Apnea Index, AI) postao primarni parametar u definiranju OSA-e (58). Od ranih kliničkih opisa 1970-ih godina, razumijevanje patogeneze i štetnih posljedica OSA-e uznapredovalo je u velikoj mjeri (42, 58). Jednostavan koncept kvantificiranja samo apneje uskoro je prerastao u nešto složenije, budući da je postalo očito kako postoji širok spektar smetnji disanja i kako, iako izvorni *sine qua non* za bolest, opstruktivska apneja nije jedina smetnja disanja koja može uzrokovati opstrukciju gornjega dišnog puta (58, 59). Posebice se ukazivalo na slične fiziološke učinke opstruktivske hipopneje (59, 60) te su nakon prepoznavanja i prihvaćanja njihovog kliničkoga značaja, hipopneje kao smetnje disanja uključene u kvantificiranje bolesti, a originalni AI ustupio je mjesto današnjem, sveprisutnom parametru u medicini spavanja, apneja-hipopneja indeksu (engl. Apnea-Hypopnea Index, AHI) (58). Vrijednost AHI najvažniji je pokazatelj stupnja težine bolesti koji se definira kao prosječni broj apneja i hipopneja u jednom satu spavanja (Slika 3). Na temelju vrijednosti AHI postavlja se

dijagnoza OSA-e blagog stupnja ukoliko je AHI između 5 i 14,9, OSA-e umjerenog stupnja ukoliko je AHI između 15 i 29,9 te OSA-e teškog stupnja ukoliko AHI iznosi 30 ili više od 30 smetnji spavanja u satu (11, 50, 54, 56).

$$\text{AHI} = \frac{\text{Ukupni broj apneja+ukupni broj hipopneja}}{\text{Ukupno vrijeme spavanja (h)}}$$

Slika 3. Način izračuna vrijednosti AHI. AHI, apneja-hipopneja indeks.

1.8. Komorbiditeti i mehanizmi u podlozi nastanka komorbiditeta u bolesnika s OSA-om

OSA je heterogena bolest s različitim fenotipovima praćena brojnim komorbiditetima, a koja se čini potencijalnim okidačem za pogoršanje drugih kroničnih oštećenja u organizmu, što opravdava zaključke o opasnosti koju donosi istovremena prisutnost OSA-e i komorbiditeta (61, 62). Istaknuta je značajna povezanost OSA-e s komorbiditetima poput arterijske hipertenzije, metaboličkog sindroma, šećerne bolesti tipa 2, aritmija, moždanog udara i koronarne srčane bolesti u bolesnika s OSA-om, kao i s povećanim kardiovaskularnim mortalitetom (63).

Intermitentna hipoksija kao ključno obilježje OSA-e uzrokuje oksidativni stres i kronično upalno stanje u organizmu, dva važna inicijatora patofiziološke kaskade koji dalje prouzrokuju prekomjernu simpatičku aktivnost (63, 64). Ponavljajući ciklusi hipoksije i reoksigenacije tijekom spavanja stimuliraju karotidne kemoreceptore i mišićnu simpatičku živčanu aktivnost, a učinak baroreceptora je smanjen, što za posljedicu ima perifernu vazokonstrikciju i povišenje arterijskog krvnog tlaka (63-65). Već u zdravih ljudi koji su izloženi ponavljanim hipoksijama 1 do 2 tjedna vidljivo je povećanje u hipoksijskom i hiperventilacijskom odgovoru, potvrđujući doprinos karotidnog kemorefleksa prekomjernoj aktivnosti simpatikusa (63-65). Osim toga, povećana simpatička aktivnost potiče otpuštanje renina, povišujući na taj način razinu cirkulirajućeg angiotenzina II i aldosterona, a posljedično i arterijski tlak. Stoga, reninsko-angiotenzinski sustav uključuje u razvoj hipertenzije povezane s OSA-om (63, 66).

S razvojem OSA-e, trajna povećana proizvodnja reaktivnih spojeva kisika, sistemska upala i prekomjerna aktivnost simpatikusa mogu dovesti do trofičkih učinaka na žile što rezultira smanjenjem arterijske elastičnosti (63, 67). Sukladno tome, pokazalo se da OSA per se može

dovesti i do rane ateroskleroze, s obzirom na opisano povećanje debljine stijenke karotidne arterije i povećanje broja aterosklerotskih plakova u bolesnika s OSA-om (63, 68). Smanjena arterijska elastičnost smatra se snažnim prediktorom kardiovaskularnih događaja, odraz je istovremenih lezija na koronarnim arterijama i velikim žilama te povezana s povećanim rizikom od moždanog udara (63). Bolesnici s OSA-om u kojih je prisutna komorbidna hipertenzija ili metabolički sindrom imaju najveću čvrstoću arterijskog zida, čime ulaze u skupinu bolesnika s najvećim rizikom za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (69).

Višestruki mehanizmi doprinose pogoršanju homeostaze glukoze/inzulina u plazmi u bolesnika s OSA-om, ponajviše intermitentna hipoksija i fragmentacija spavanja (63). Čini se kako je intermitentna hipoksija uz nastali oksidativni stres, odgovorna za povećanu proliferaciju beta stanica i smrt stanica (70). Također, adipociti izloženi hipoksiji pokazuju nereguliranu proizvodnju adipocitokina što može doprinijeti inzulinskoj rezistenciji i metaboličkom sindromu u bolesnika s OSA-om. Kronična intermitentna hipoksija pogoršava upalu masnog tkiva, što zauzvrat može potaknuti inzulinsku rezistenciju i srodne bolesti, poput nealkoholne bolesti masne jetre ili šećerne bolesti tipa 2 (63). Što se tiče abnormalnosti lipida, intermitentna hipoksija dovodi do povećanja razine kolesterola i fosfolipida u serumu, pojačane regulacije biosinteze triglicerida i fosfolipida i do inhibicije unosa triglicerida u jetru (63).

1.9. Liječenje OSA-e

Postoje različiti modaliteti liječenja poremećaja disanja tijekom spavanja, stoga je najvažnije odabrati i prilagoditi način liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Bolesnik s dijagnozom OSA-e obično nije svjestan poremećaja disanja zbog maskirajućeg učinka spavanja, zbog čega je pažljivo upoznavanje s bolešću najvažnije kao prvi korak u cjelokupnoj edukaciji, a uvid u prirodu poremećaja preduvjet je za prihvaćanje liječenja. Liječenje se temelji na općenitim savjetima vezanim za način života, liječenju komorbidnih bolesti, liječenju intraoralnim udlagama, kirurškim intervencijama ili uređajima za primjenu kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima (engl. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Liječenje OSA-e najčešće je doživotni pothvat te je osim bolesnika poželjno aktivno uključiti partnera i/ili obitelj u proces liječenja. Ciljni ishodi terapije jesu postizanje primjerene kontrole simptomatologije bolesti, prevencija komorbiditeta i poboljšanje kvalitete života uz produljenje životnog vijeka. Predanost pridržavanju propisane terapije je ključna, osobito za poboljšanje terapijskih ishoda (71, 72).

1.9.1. Preporuke vezane za životne navike

Intenzivna promjena životnog stila značajno doprinosi uspješnom liječenju OSA-e, ukoliko uključuje poštivanje pravila higijene spavanja (redovitog i dostatnog spavanja), potpuno izbjegavanje ili smanjenje pušenja, unosa alkohola ili sedativa te tjelovježbu i smanjenje prekomjerne tjelesne mase, kao jednog od glavnih rizičnih čimbenika za OSA-u (71, 72).

Prethodno spomenuti smanjeni unos alkohola savjetuje se jer konzumiranje alkohola prije spavanja pogoršava smetnje hrkanja, zastoje disanja te učestala buđenja tijekom spavanja (72, 73). Nadalje, s obzirom da lijekovi koji imaju miorelaksirajuće učinke poput benzodijazepina mogu posljedično povećati sklonost gornjega dišnog puta kolapsu, savjetuje se izbjegavanje navedene skupine lijekova u bolesnika s OSA-om. Jedina iznimka bila bi početak terapije uređajem CPAP, kada se sedativi ili hipnotici mogu propisati na kratko razdoblje u svrhu navikavanja bolesnika na liječenje (71, 72). Farmakološka terapija inače nema značajnu ulogu u liječenju OSA-e, ali može biti od pomoći u stanjima povezanim s OSA-om poput alergijskog rinitisa, nesanice, sindroma nemirnih nogu ili pak depresije (71, 72, 74).

Prethodno je spomenuto kako je pretilost najistaknutiji komorbiditet u bolesnika s dijagnozom OSA-e te da povećanje tjelesne mase može značajno pogoršati OSA-u; pokazano je kako je povećanje tjelesne mase od 10% rezultiralo povećanjem indeksa AHI za čak 32% (27, 71, 72). Nasuprot tome, gubitak tjelesne mase povezan je sa smanjenjem vrijednosti AHI i poboljšanjem hipoksemije te može dovesti do nižih učinkovitih razina pozitivnog tlaka tijekom primjene istog u dišnim putovima, što može smanjiti netoleranciju ili nuspojave liječenja uređajem CPAP u određenih bolesnika (71, 72, 75).

1.9.2. Položajna terapija

Položajna OSA prisutna je kada je AHI u položaju spavanja na leđima barem dvaput veći u odnosu na lateralni položaj (položaj na boku) (76). Učinak gravitacije na tkiva smještena anteriorno od ždrijela, posebice jezik, predložen je kao glavni uzrok (71). Budući da se u više od polovice bolesnika s OSA-om pronalazi značajan učinak položaja tijela na OSA-u (smanjenje indeksa AHI za čak 50-70% od početne vrijednosti) (71, 76), tzv. položajna terapija dosljedno se preporučuje kao jedna od opcija liječenja od 80-ih godina (77). Položajna terapija podrazumijeva korištenje različitih pomagala, od jednostavne teniske loptice pričvršćene na stražnji dio noćne košulje, do raznih naramenica i prsluka s pjenastim nastavcima ili zvučnih alarma do sofisticiranijih uređaja

novije generacije koji su pričvršćeni na vrat ili prsni koš bolesnika i proizvode suptilne vibracije tijekom položaja spavanja na leđima (71, 72). Navedena pomagala imaju za cilj naučiti bolesnike suzdržavanju od spavanja u položaju na leđima. Terapija je osobito primjeren način liječenja u onih bolesnika s položajnom OSA-om blagog stupnja. Također, može biti pomoćna terapija u bolesnika koji se liječe uređajem CPAP, a kojima je potrebna visoka razina tlaka u ležećem položaju (71, 72).

1.9.3. Kirurške intervencije

Različite kirurške metode dostupne su u liječenju bolesnika s OSA-om, a podrazumijevaju korekciju i rekonstrukciju gornjega dišnog puta ili tehnike premoštenja istog. Indikacija za kirurško liječenje postavlja se nakon obavljanja cjelonoćnog snimanja i analize spavanja uz detaljnu procjenu anatomskih struktura gornjeg dišnog puta te se uglavnom provede u bolesnika s dijagnozom blage OSA-e i anatomskim nepravilnostima mekog ili koštanog tkiva gornjeg dišnog puta. Kirurško liječenje često se primjenjuje kao pripremni postupak uklanjanja anatomskih nepravilnosti u svrhu omogućavanja učinkovitije uporabe drugih terapijskih metoda, ali i u slučaju nepostizanja zadovoljavajućih rezultata konzervativnim metodama (56, 78). Najčešće se provodi nazalna kirurgija (septoplastika, polipektomija), nazo- i orofaringealna kirurgija (suspenzija baze jezika ili ablacija jezika, glosektomija, mandibularna osteotomija) te maksilomandibularna kirurgija kao zahvat čitavog dišnog puta i rijetko, premoštenje dišnog puta ili traheotomija (71, 79).

1.9.4. Liječenje intraoralnim udlagama

Prema smjernicama AASM i Američkog društva za dentalnu medicinu spavanja (engl. American Academy of Sleep Medicine, AADSM), terapija intraoralnim udlagama indicirana je kao prva linija terapije primarnog hrkanja bez dijagnoze OSA-e te blage do umjerene OSA-e. Osim toga, terapija intraoralnim udlagama može biti terapija drugog izbora u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja koji ne reagiraju na terapiju CPAP-om ili čiji su prethodni pokušaji korištenja CPAP-a bili neuspješni (72, 80, 81).

Intraoralne udlage za liječenje primarnog hrkanja i OSA-e naprave su koje poboljšavaju konfiguraciju gornjeg dišnog puta i sprječavaju kolaps mekih struktura mijenjajući položaj donje čeljusti i jezika. Intraoralne udlage obuhvaćaju udlage za pomicanje donje čeljusti (engl. Mandibular Advancement Device, MAD), također poznate i kao udlage za repoziciju donje čeljusti

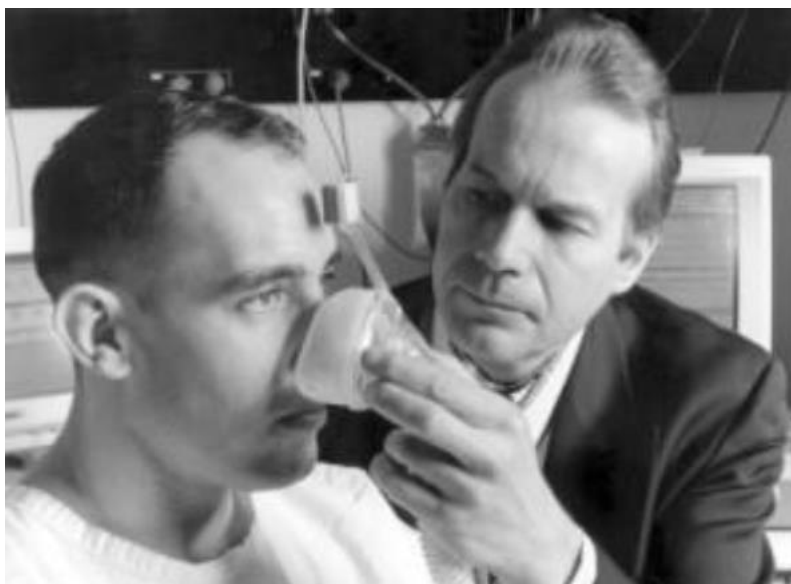
(engl. Mandibular Repositioning Appliances, MRA) te udlage za podizanje jezika (engl. Tongue Retaining Device, TRD) (71, 72). Mehanizam djelovanja MAD-a podrazumijeva pomicanje donje čeljusti u prednji položaj što rasteže meko tkivo koje povezuje donju čeljust, jezik, lateralni faringealni zid i meko nepce te time dovodi do proširenja velofarinksa i prohodnosti gornjeg dišnog puta (71, 82).

Individualne, prilagodljive MAD udlage izrađene prema narudžbi („custom-made“ udlage) najčešće su korištene udlage, koje dozvoljavaju različitu količinu protruzije donje čeljusti i progresivnu titraciju prema klinički učinkovitim položajima, zbog čega su superiorne u vremenu zadržavanja unutar usne šupljine tijekom noći, razini udobnosti i učinkovitosti (71, 83). Udlage TRD drže jezik u prednjem položaju u odnosu na položaj mirovanja i sprječavaju zapadanje jezika natrag u ždrijelo tijekom spavanja. Općenito, podizači jezika slabije se podnose i manje su učinkoviti u liječenju OSA-e u usporedbi s MAD-om (71, 72).

Potencijalne kontraindikacije za liječenje MAD-om odnose se uglavnom na zdravstveno stanje zuba i čeljusti te uključuju nedovoljan broj zuba za učvršćivanje intraoralne udlage, opsežnu parodontnu bolest, ograničeno otvaranje usta ili ograničenje voljnog napredovanja mandibule te poremećaje temporomandibularnog zgloba (71, 72).

1.9.5. Liječenje uređajem za potpomognuto disanje (CPAP)

Colin Sullivan je 1981. godine prvi opisao uporabu uređaja za potpomognuto disanje (engl. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) u bolesnika s teškom OSA-om i učinak istog na opstrukciju gornjeg dišnog puta tijekom spavanja (Slika 4) (84). Navedeno istraživanje pokazalo je kako je primjena zraka kroz nos pod tlakom od 4,5 do 10 cm H₂O tijekom spavanja spriječila kolaps i opstrukciju gornjeg dišnog puta u pet bolesnika s OSA-om teškoga stupnja (84). Ubrzo nakon izuma, uslijed uspješnosti u sprječavanju opstrukcije gornjih dišnih putova i održavanju gornjega dišnog puta otvorenim, uređaj CPAP postaje terapija izbora simptomatske OSA-e (71). Danas se primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka zraka u gornjim dišnim putovima s pomoću CPAP-a prema smjernicama AASM-a i ESRS-a smatra zlatnim standardom u liječenju umjerenog i teškog stupnja opstrukcijske apneje tijekom spavanja (11, 50, 54, 56, 71).



Slika 4. Izum uređaja CPAP 1981. godine. Na slici su Colin Sullivan i bolesnik s dijagnozom OSA-e na kojem je uređaj CPAP prvi put primijenjen. Preuzeto i prilagođeno prema: Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-5. (84)

Osim terapije primjenom kontinuiranog postoji i mogućnost terapije uređajima koji automatski prilagođavaju tlak zraka potrebama bolesnika u udisaju i izdisaju (engl. Automatic Positive Airway Pressure, APAP), kao i mogućnost primjene dvostupanjskoga ili promjenjivoga pozitivnog tlaka zraka (engl. Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP) (71). Glavna razlika između navedenih vrsta terapije pozitivnim tlakom je što CPAP podrazumijeva primjenu zraka pod kontinuiranim tlakom tijekom cijelog razdoblja korištenja, dok se APAP automatski prilagođava potrebama za primjenom različitoga tlaka tijekom svakog udisaja. Otpor u gornjim dišnim putovima podložan je promjenama tijekom noći, primjerice pri izmjenama različitih stadija spavanja. Stoga terapija APAP-om može biti pogodna u bolesnika s OSA-om povezanom s REM stadijem spavanja ili u slučaju položajne OSA-e ili pak u onih koji se ne mogu naviknuti na standardnu CPAP terapiju (71). Za razliku od CPAP-a i APAP-a, BiPAP stvara visoki pozitivni tlak tijekom udisaja, a nizak pozitivni tlak tijekom izdisaja te se više primjenjuje u bolesnika s OSA-om i hipoventilacijskim sindromom ili dominantnom komponentom centralnih apneja. BiPAP terapija također je indicirana u bolesnika kojima je potreban izrazito visoki tlak tijekom terapije CPAP-om (71).

1.9.5.1. Tehnička obilježja uređaja CPAP i mehanizam djelovanja

Terapija CPAP-om način je liječenja OSA-e namijenjen za korištenje svake večeri, bilo kod kuće ili negdje drugdje. Uređaji trebaju biti kompatibilni s različitim izvorima napajanja, lako prenosivi, čvrsti i udobni, a moderni uređaji su lagani i prilično tihi (71). Uređaj CPAP sastoji se od: maske koja pokriva nos i/ili usta, crijeva koje povezuje masku s motorom CPAP uređaja i motora koji upuhuje zrak u crijevo (Slika 5).



Slika 5. Uređaji CPAP. Izvor: Centar za medicinu spavanja Split Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split.

Povećani intraluminalni tlak u gornjim dišnim putovima djeluje kao pneumatska udloga, a sama primjena pozitivnog tlaka nazalnim putem ima izravan stabilizirajući učinak na velofarinks, odnosno retropalatalni segment gornjega dišnog puta koji ima važnu ulogu u patogenezi OSA-e (71). Osim stabilizacije dišnog puta, u potencijalne učinke CPAP-a ubrajaju se i smanjeni respiracijski napor, povećani funkcionalni rezidualni kapacitet, poboljšana stabilnost središnje kontrole disanja, kao i poboljšana srčana funkcija zbog smanjenog predopterećenja i naknadnog opterećenja srca (71). Budući da je disanje na nos zadani fiziološki način disanja, CPAP bi se po mogućnosti trebao primijeniti kroz nazalnim putem. Oronazalna, a osobito isključivo oralna primjena CPAP-a može imati manje snažne učinke na stabilnost velofaringealnog dišnog puta, međutim, oronazalna primjena CPAP-a dobra je alternativna opcija u slučajevima teškog začepljenja nosa (71).

Danas je komercijalno dostupan širok raspon nazalnih i oronazalnih maski (Slika 6). Konvencionalne nazalne maske uklapaju se u konturu vanjskog nosa, dok se nazalni jastučići stavljaju u nosnice. Oronazalne maske dizajnirane su na način da odgovaraju konturi nosa i usta, dok maske za cijelo lice pokrivaju i dijelove čela, obraza i brade. Svaki tip maski sadrži mehanizam za izbacivanje izdahnutog ugljičnog dioksida, za što je dovoljan mali otvor na maski. Prilagodba maski u skladu s anatomskom konfiguracijom nosa i usta bolesnika s OSA-om s ciljem optimalnog prijanjanja maske od primarne je važnosti (71).



Slika 6. Prikaz maski koje pokrivaju nos (nazalna maska) te nos i usta (oronazalna maska). Izvor: Centar za medicinu spavanja Split Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split.

1.9.5.2. Neželjeni učinci terapije CPAP-om

Budući da je uređaj CPAP mehanički spojen s gornjim dišnim putom/licem, nuspojave mogu nastati upravo zbog kontakta maske sa strukturama lica i/ili upuhivanja zraka u dišni put (a ponekad i gastrointestinalni trakt) (71). Uobičajene nuspojave vezane za korištenje uređaja CPAP i mogućnosti otklanjanja istih prikazane su u Tablici 2 (71). Ove nuspojave mogu biti neugodne u određenoj mjeri, ali u pravilu ne predstavljaju velike zdravstvene probleme. Međutim, zabilježene su i ozbiljne nuspojave kao što su masivna epistaksa, pneumotoraks i pneumocefalon. Pojava psihosocijalnih problema također je neželjena posljedica korištenja uređaja CPAP. Učestale pritužbe odnose se na nepodnošenje maske na licu ukoliko bolesnik s OSA-om pati i od klaustrofobije, na ometanje intimnosti i razgovora u krevetu, kao i na uređaj CPAP kao izvor

neugodnosti tijekom sigurnosnih provjera prijenosne opreme. Također, mnogi bolesnici teško prihvaćaju doživotnu ovisnost o uređaju (71).

Posebnu pozornost treba obratiti na nenamjerno curenje zraka jer ono može uzrokovati znatnu nelagodu pri liječenju. Primjena pozitivnog tlaka zraka nazalnim putem može uzrokovati curenje zraka iz usta, zbog čega se pacijent može probuditi s osjećajem gušenja i naglo skinuti masku ili ju nesvjesno skinuti tijekom spavanja. Curenje zraka iz usta može uzrokovati suhoću usta, upalu grla, pa čak i začepljenje nosa, jer pojačani protok zraka kroz nos može uzrokovati kongestiju sluznice (71, 85). Curenje zraka van maske potrebno je riješiti zatezanjem maske ili promjenom veličine ili vrste maske, uz posvećivanje posebne pozornosti optimalnom prilanjanju maske, koje sprječava izlazak zraka van rubova maske, a da pritom nije prečvrsto pričvršćeno na ranjive strukture kao što je nosni most. Konačan izbor vrste maske ovisi o anatomskim značajkama, ali i o osobnim preferencijama (71).

S obzirom da navedene nuspojave mogu biti razlogom nepridržavanja terapije ili čak prekida iste, pritužbe na bilo kakvu nelagodu potrebno je shvatiti ozbiljno, a samo liječenje neželjenih nuspojava zahtijeva multidisciplinarni i personalizirani pristup. Dugoročni uspjeh terapije svakako uključuje jačanje motivacije, održavanje ustrajnosti u liječenju, kao i spremnost za ponovno započinjanje liječenja nakon početnog neuspjeha (71).

Tablica 2. Neželjene nuspojave terapije uređajem CPAP i mogućnosti liječenja istih

<i>Neželjene nuspojave</i>	<i>Mogućnost otklanjanja/liječenja nuspojava</i>
Uređaj stvara buku	Provjeriti kopčanje maske i postojanje curenja zraka; provjeriti tehničke aspekte uređaja
Ulceracije nosnog mosta ili drugih struktura lica	Promijeniti vrstu maske; popustiti trake za pričvršćivanje maske
Iritacije kože	Promijeniti vrstu maske
Rinitis i nazalna kongestija	Primijeniti ovlaživač zraka; propisati topikalne kortikosteroide; konzultirati otorinolaringologa
Pruge na licu kao tragovi korištenja aparata (vidljive nakon buđenja)	Promijeniti vrstu maske; popustiti trake za pričvršćivanje maske
Promijeniti vrstu maske; popustiti trake za pričvršćivanje maske	Smanjiti vrijednost primjenjivanog tlaka; promjena na terapiju koja ne uključuje primjenu pozitivnog tlaka
Propuštanje zraka na rubovima maske	Smanjiti vrijednost primjenjivanog tlaka; koristiti trake za bradu; koristiti oronazalnu masku; promjena na terapiju koja ne uključuje primjenu pozitivnog tlaka
Curenje zraka kroz usta	
Kondenzacija vode unutar maske	Povećati temperaturu sobe; zagrijati crijevo koje spaja uređaj s maskom

Preuzeto i prilagođeno prema: Pevernagie D, Sastry M, Vanderveken O. Sleep-related breathing disorders: 5. Treatment of respiratory sleep disorders. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, sur. Sleep Medicine Textbook. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:259-80. (71) CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka.

1.9.5.3. Pozitivni učinci terapije CPAP-om i praćenje učinkovitosti

U bolesnika s OSA-om koji dobro podnose i dovoljno koriste vlastite uređaje, subjektivni i objektivni klinički učinci pojavljuju se ubrzo nakon početka terapije, često već nakon prve noći uspješnog korištenja CPAP-a (71). Korisni terapijski učinci uređaja CPAP uključuju poboljšanje arhitekture spavanja, smanjenje dnevne pospanosti kao jednog od najistaknutijih simptoma, smanjenje rizika od automobilskih nesreća, poboljšanje kognitivnih funkcija i psihomotoričke

sposobnosti, poboljšanje raspoloženja i svakodnevnog funkcioniranja te posljedično, poboljšanje kvalitete života (71, 86-96). Također, korisni učinci terapije CPAP-om uključuju smanjenje kardiovaskularnog i sveukupnog morbiditeta i mortaliteta, što podrazumijeva pozitivne učinke na arterijsku hipertenziju, srčane aritmije poput atrijske fibrilacije te smanjenje rizika za infarkt miokarda i moždani udar (71, 87, 89-91, 97-107). Pokazan je i povoljan učinak CPAP-a na inzulinsku rezistenciju (71, 108, 109), kao i abnormalnosti lipida (110).

Nadalje, dokazan je i linearni odnos između broja sati korištenja CPAP-a i pozitivnih učinaka CPAP-a na zdravlje bolesnika (tzv. odnos doza-odgovor) (71, 86, 90-92, 98, 102, 105-107, 111, 112). Povećanjem broja sati korištenja uređaja CPAP povećavaju se pozitivni učinci terapije te dolazi do dodatnog smanjenja dnevne pospanosti, kao i vrijednosti arterijskog tlaka (86, 90, 92, 98, 102, 105-107, 112). Weaver i sur. ukazali su na smanjenje subjektivne pospanosti uz korištenje CPAP-a 4 sata tijekom noći, smanjenje objektivne pospanosti uz korištenje CPAP-a 6 sati tijekom noći i poboljšanje funkcionalnog statusa uz korištenje uređaja 7,5 sati tijekom noći (92). Također, opservacijska studija koja je uključivala bolesnike s OSA-om i oštećenjem pamćenja pokazala je kako je 21%, 44% i 68% onih bolesnika s korištenjem CPAP-a <2 sata, 2 do 6 sati i >6 sati tijekom noći, izvijestilo o normalnoj funkciji verbalne memorije nakon 3 mjeseca terapije (93).

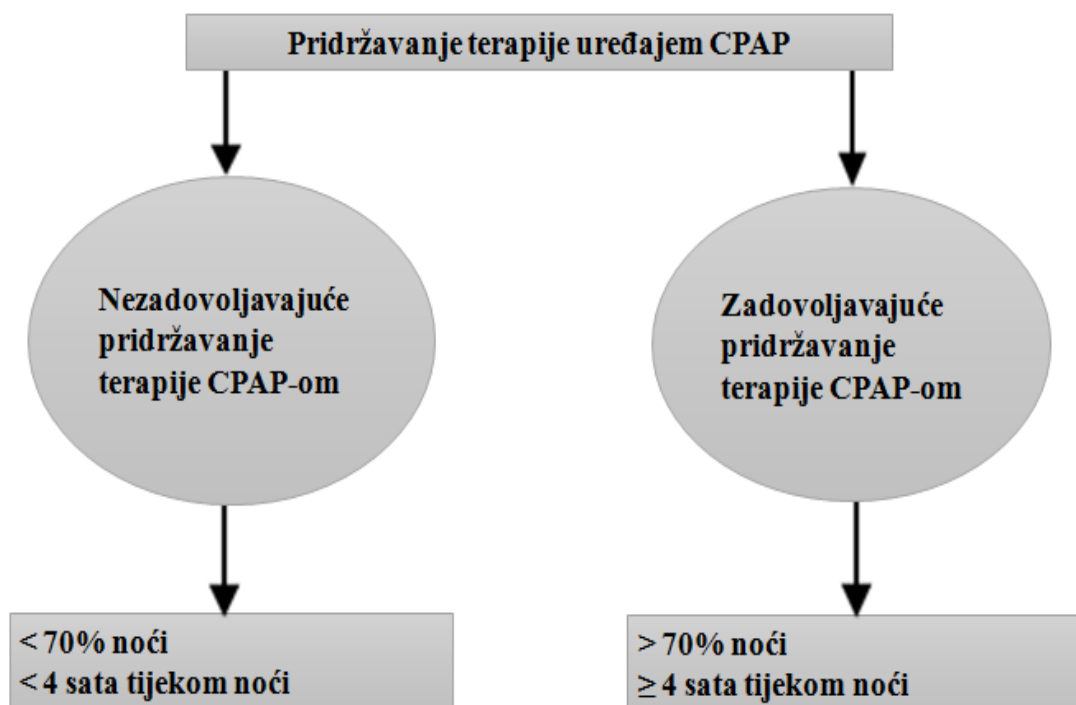
Dugotrajne studije dosljedno su izvještavale o nižem kardiovaskularnom komorbiditetu i mortalitetu u bolesnika s OSA-om liječenih CPAP-om u usporedbi sa skupinom bolesnika koji odbijaju liječenje CPAP-om ili se ne pridržavaju terapije (98, 104, 106, 107), a značajno smanjenje smrtnosti pokazano je uz korištenje CPAP-a više od 4 sata tijekom noći (98, 106). Sukladno prethodnim nalazima, nedavne studije upućuju na potrebu uporabe uređaja CPAP iznad 5,6 sati tijekom noći za postizanje najvećeg smanjenja krvnog tlaka (107, 112), dok je meta-analizom zaključeno da je svako jednosatno povećanje korištenja CPAP-a povezano sa smanjenjem srednjeg arterijskog tlaka za 1,4 mmHg (102, 107). Preliminarni dokazi ukazuju i na smanjenje arterijskog krvnog tlaka u bolesnika s OSA-om i rezistentnom hipertenzijom (71).

Važnost terapije uređajem CPAP zrcali se i u povratku pospanosti i oslabljene sposobnosti vožnje nakon samo jedne noći bez uređaja (113, 114). Štoviše, potpuni prestanak terapije rezultirao je brzim ponovnim javljanjem zastoja disanja, pospanosti tijekom dana, povećanog krvnog tlaka i povećane frekvencije srca (115).

Ishodi odgovarajućeg postavljanja primijenjene terapije CPAP-om su bolesnikovo podnošenje primijenjenog tlaka, nizak rezidualni AHI (AHI<10/h) i prihvatljiva razina curenja zraka (<24 L/min) (71).

1.10. Pridržavanje terapije CPAP-om i čimbenici koji utječu na pridržavanje terapije

Unatoč visokoj učinkovitosti uređaja CPAP, korisni terapijski učinci ograničeni su slabim pridržavanjem propisanoj terapiji CPAP-om (87, 91, 107). Istraživanja pokazuju da se 46 do 83% bolesnika s OSA-om ne pridržava propisanih smjernica o liječenju uređajem CPAP (91). Pridržavanje smjernica o liječenju uređajem CPAP definira se kao korištenje CPAP-a najmanje 4 sata/noć tijekom 70% noći u razdoblju od 30 dana (Slika 7) (90).



Slika 7. Kriteriji zadovoljavajućeg i nezadovoljavajućeg pridržavanja terapije CPAP-om. Preuzeto i prilagođeno prema: Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:613-20. (90)

Pregledni članak iz 2004. godine uspoređivao je pridržavanje propisane terapije za OSA-u s pridržavanjem terapije za druge kronične bolesti, otkrivši kako je pridržavanje terapije CPAP-om bilo najniže od 17 proučavanih pridržavanja terapija za bolesti poput sindroma stečene imunodeficijencije (engl. Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS), malignih tumora, kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti te šećernu bolest (107, 116). Iako se terapija CPAP-om često izdvaja kao terapija s posebice lošim pridržavanjem, vrijedi napomenuti kako je to jedna od rijetkih propisanih terapija gdje je detaljno, objektivno i svakodnevno praćenje pridržavanja terapije standardna klinička praksa (90, 107). Također, optimalna uporaba CPAP-a zahtijeva razinu angažmana bolesnika s OSA-om koja premašuje ono što je potrebno tijekom pridržavanja jednostavne farmakološke terapije propisane u slučaju neke druge bolesti, stoga je razumno pretpostaviti da bi poboljšanje pridržavanja bilo moguće postići dodatnim istraživanjima i boljim razumijevanjem čimbenika koji utječu na pridržavanje terapiji (87, 91, 107).

1.10.1. Čimbenici koji utječu na pridržavanje terapije CPAP-om

Brojne studije pokušale su identificirati čimbenike koji doprinose pridržavanju terapije CPAP-om (87, 91, 107, 117). Do sada objavljeni pregledni radovi izvijestili su o povezanosti nuspojave korištenja uređaja CPAP, dobi, spola, socioekonomskog statusa te stupnja težine bolesti s pridržavanjem terapije uređajem CPAP, ali nalazi su nedosljedni (87, 107, 111, 117-123). Psihološki pokazatelji, poput nedostatka samoučinkovitosti i percepcije težine bolesti identificirani su kao najdosljedniji prediktori pridržavanja terapije CPAP-om (87, 91, 107, 117, 124). Bihevioralne značajke objašnjavaju otprilike 20% varijabiliteta u pridržavanju terapije CPAP-om (107, 119, 120) ukazujući na složenost ponašanja vezanih uz pridržavanje propisane terapije, dajući pritom objašnjenje zašto jednostavne intervencije kao što su promjene tlaka zraka nisu značajno utjecale na pridržavanje (107). Općenito, čimbenike koji mogu utjecati na pridržavanje terapije CPAP-om možemo podijeliti u svojevrzne skupine: nuspojave korištenja uređaja CPAP, sociodemografske značajke bolesnika, psihosocijalne čimbenike i stupanj težine bolesti (117). Pojedini čimbenici koji utječu na pridržavanje terapije prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Prikaz određenih čimbenika koji utječu na pridržavanje terapije

<i>Povećano pridržavanje terapije</i>	<i>Smanjeno pridržavanje terapije</i>
OSA teškoga stupnja (AHI >30/h)	Blaga OSA (5/h < AHI <15/h)
Smanjenje dnevne pospanosti	Mlađa odrasla dob; samac
Postojanje komorbiditeta	Visoka razina primjenjivanog tlaka u gornjem dišnom putu
Rano ostvareni korisni učinci terapije (<7 dana)	Klaustrofobija
Udobnost maske	Neodgovarajuća maska
Korištenje ovlaživača	Nedostatak edukacije
Dijeljenje kreveta s partnerom	Nedostatak potpore liječnika ili obitelji
Starija dob	Negiranje bolesti
Ženski spol	Nedostatak razumijevanja
Potpora partnera, liječnika i ostalog medicinskog osoblja	Iritacija kože
Samoučinkovitost	Nazalna opstrukcija
Samoupravljanje kroničnom bolešću	Perzistentni simptomi
Spremnost na promjenu	Simptomi depresije
	Nedostatak samoučinkovitosti
	Demencija, smanjenje kognitivne sposobnosti
	Nedostatak zdravstvenog osiguranja

Preuzeto i prilagođeno prema: Bollig SM. Encouraging CPAP adherence: it is everyone's job. *Respir Care*. 2010;55:1230-9. (87) AHI, apneja-hipopneja indeks; OSA, opstrukcijska apneja tijekom spavanja.

1.10.1.1. Nuspojave korištenja uređaja CPAP

Čak 65% pacijenata koji koriste uređaj CPAP prijavljuju nazalnu kongestiju, suhoću nosa ili grla i nelagodu tijekom korištenja uređaja (117, 125). Za bolesnike s nazalnom kongestijom tipično je disanje na usta, kao i povlačenje temporomandibularnog zgloba prema natrag što dodatno smanjuje promjer gornjega dišnog puta (117, 126). Spavanje s otvorenim ustima povećava vjerojatnost kolapsa gornjega dišnog puta, a curenje zraka iz otvorenih usta (vidljivo u 10-15% bolesnika) smanjuje efektivni tlak koji dopire do gornjeg dišnog puta i dovodi do isušivanja sluznice

jednosmjernim protokom zraka (tj. zrak ulazi kroz nos i izlazi van kroz usta) (117, 127). Ovo stanje može dovesti do suhog i začepljenog nosa te suhoće usne šupljine, što je često nepodnošljivo za mnoge pacijente (117). Kao rezultat navedenog, bolesnici koji dišu na usta slabije se pridržavaju propisane terapije (117, 127). Međutim, današnja literatura ukazuje na to da ukorijenjeni fenomen nepridržavanja ipak nadilazi tehničke poteškoće povezane s korištenjem CPAP-a (107).

1.10.1.2. Sociodemografske značajke

Sociodemografske značajke bolesnika koje bi mogle utjecati na pridržavanje terapije uključuju rasu/etničku pripadnost, socioekonomski status, dob, spol i pušački status. Sin i sur. otkrili su kako su ženski spol i starija dob povezani s povećanjem pridržavanja terapije CPAP-om (87, 128), dok druga studija nije utvrdila povezanost sa spolom (129). Određene studije ukazuju na smanjeno pridržavanje terapije CPAP-om u Afroamerikanaca i bolesnika mlađe dobi (117, 129-131), što nije u skladu s rezultatima drugih studija (132). Prihod i razina obrazovanja pokazatelji su socioekonomskog statusa i mogu igrati ulogu u pridržavanju terapije CPAP-om. Lošiji socioekonomski status povezan je s lošijom zdravstvenom pismenošću i poteškoćama dobivanja zdravstvene skrbi (117). Dvije nedavne studije izvijestile su kako je niži socioekonomski status usko povezan ne samo s niskim početnim prihvaćanjem propisanih lijekova, pa tako i terapije CPAP-om, već i kontinuirano niskim pridržavanjem terapije (87, 133, 134). Mnogi bolesnici s OSA-om navode financijski trošak povezan s terapijom kao razlog nepridržavanja, a bolesnici s prihodima većim od prosjeka imaju veću vjerojatnost zadovoljavajućeg pridržavanja terapije CPAP-om (117, 134-136). Autori istraživanja smatraju specifično prilagođavanje propisanoj terapiji uz programe edukacije posebice potrebnima i korisnima u svrhu povećanja pridržavanja terapije u ovoj skupini bolesnika (87, 134). Nadalje, smanjeno pridržavanje terapije CPAP-om učestalije je u pušača u usporedbi s nepušačima (117, 137-140), vjerojatno zbog povećane osjetljivosti na nelagodu u gornjim dišnim putovima u pušača (117, 141). Ipak, navedeni čimbenici nisu dosljedne odrednice pridržavanja terapije CPAP-om (117, 128-132, 142).

1.10.1.3. Psihosocijalni čimbenici

Psihološki pokazatelji ispitivani su kao mogući prediktori pridržavanja CPAP-a u studiji koju su proveli Wild i suradnici (122). Koristeći Wallstonov model socijalne kognicije, procijenjeni su pokazatelji zdravstvene vrijednosti, zdravstvenog lokusa kontrole i samoučinkovitosti. Skala

zdravstvenih vrijednosti pruža opću mjeru vrijednosti koju pojedinac pridaje vlastitom zdravlju. Ljestvica lokusa kontrole zdravlja mjeri generalizirana uvjerenja u vezi sa zdravljem duž tri dimenzije: internalnost (percepcija pacijenta o tome u kojoj je mjeri vlastito zdravlje unutar vlastite kontrole), slučajnost (vanjska kontrola zdravstvenih ishoda) i moć drugih (vjerovanje da drugi, poput zdravstvenih radnika, imaju kontrolu). Ljestvica samoučinkovitosti procjenjuje uvjerenje pojedinca u vlastitu sposobnost nošenja s preprekama i u sposobnost ostvarivanja zadatka (87, 117, 122). Pokazana je povezanost zadovoljavajućeg pridržavanja terapije s višim unutarnjim lokusom kontrole (122). Oni koji vjeruju da imaju kontrolu nad vlastitim okolnostima skloniji su prihvaćanju liječničkih preporuka, stoga se više pridržavaju terapije CPAP-om, unatoč potencijalnim neugodnostima iste (87, 117, 122). Vrijedi spomenuti kako se ove osobine mogu modificirati pozitivnim iskustvima te se posljedično može poboljšati i pridržavanje terapije (87, 117, 122). Vjerojatnost pridržavanja terapije je veća ukoliko bolesnici vjeruju da je bolest koju treba spriječiti ili liječiti potencijalna i ozbiljna prijetnja zdravlju, ili ako je njihovo zdravstveno stanje ocjenjeno kao loše od strane liječnika (143).

Nadačje, sposobnost pojedinca da se suoči s teškim životnim situacijama također utječe na pridržavanje terapije CPAP-om (111, 117, 120). Pokazalo se da su načini suočavanja pacijenata s izazovnim situacijama (aktivni naspram pasivnih) povezani s pridržavanjem CPAP-a u studiji koju su proveli Stepnowsky i suradnici. Načini suočavanja bili su jedina varijabla povezana s pridržavanjem CPAP-a nakon jednog tjedna terapije. Proaktivno ponašanje koje je uključivalo odlučnost, suočavanje s izazovom ili agresivne napore u svrhu promjene trenutne situacije uz plansko rješavanje problema (tj. namjerne napore usmjerene ka rješavanju problema) bilo je povezano s povećanim korištenjem uređaja CPAP (111, 120).

Društveni čimbenici poput socijalne potpore općenito, a posebice potpora partnera bolesnika, važni su čimbenici povezani s pridržavanjem (117). Ukoliko je ideja o traženju liječničke pomoći bila partnerova, pridržavanje terapije CPAP-om često je nezadovoljavajuće zbog bolesnikove nespremnosti posvećivanju terapiji (91, 117). S druge strane, spavanje u istom krevetu s partnerom koji daje povratne informacije o simptomatskom poboljšanju, poput hrkanja, može poboljšati pridržavanje terapiji (138).

1.10.1.4. Pokazatelji ozbiljnosti bolesti

Stvarna ozbiljnost bolesti, odnosno zdravstveno stanje bolesnika, također je predložena kao čimbenik u pridržavanju liječenja općenito. Ipak, pitanje jesu li bolesnici u boljem zdravstvenom stanju više ili manje skloni pridržavanju liječenja u usporedbi s onima lošijeg zdravstvenog stanja još uvijek nije odgovoreno (143). Poboljšanje rezultata na Epworthovoj ljestvici pospanosti odnosno poboljšanje subjektivne dnevne pospanosti povezano je s povećanjem pridržavanja terapije CPAP-om i dugotrajnijom uporabom CPAP-a (128). Smanjenje simptomatologije tijekom terapije potiče bolesnika na daljne korištenje uređaja čime ozbiljnost dnevne pospanosti doprinosi pridržavanju terapije (87, 128, 137, 138).

Iako je u nekolicini studija teži stupanj OSA-e procijenjen na temelju vrijednosti AHI ili pak hipoksemije tijekom noći odnosno desaturacijskog indeksa (engl. oxygen desaturation index, ODI) bio povezan s pridržavanjem terapije (98, 115, 117, 144), čini se da je težina bolesti manje važna u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om, uzimajući u obzir nedosljedne i slabe dokaze o povezanosti vrijednosti AHI i ODI s pridržavanjem terapije (87, 91, 111, 113, 124, 129, 139, 144). Ipak, postoji potreba za daljnjim istraživanjima prediktivne vrijednosti drugih pokazatelja ozbiljnosti bolesti, s obzirom na potencijalnu nedovoljnu mogućnost procjene težine bolesti parametrom AHI (58). Štoviše, postojeći rezultati studija o nezadovoljavajućim učincima terapije CPAP u bolesnika s OSA-om pripisani su upravo ograničenim informacijama koje pruža AHI i odabiru ispitanika s OSA-om čiji je stupanj bolesti procijenjen na temelju vrijednosti AHI (4).

1.10.1.4.1. Nedostaci vrijednosti AHI u procjeni ozbiljnosti bolesti

Ispitivanje povezanosti ozbiljnosti OSA-e (procijenjene upravo vrijednošću AHI kao nezavisnom varijablom) sa specifičnim ishodima od interesa, rezultiralo je brojnim kliničkim i epidemiološkim dokazima koji povezuju ozbiljnost OSA-e s dnevnom pospanošću, narušenom kvalitetom života, prometnim nesrećama, arterijskom hipertenzijom, infarktom miokarda, moždanim udarom, zatajenjem srca, dijabetesom i smrtnošću od svih uzroka (58). Čini se kako se navedene posljedice na zdravlje značajno smanjuju usporedno sa smanjenjem broja smetnji disanja u satu spavanja, odnosno vrijednosti AHI, koji se smanjuje učinkovitim liječenjem (58, 145). Navedeni rezultati stvorili su snažan temelj za zagovaranje uporabe vrijednosti AHI u procjeni aktivnosti i težine bolesti, ističući AHI kao osobito valjan parametar u predviđanju prisutnosti ili razvoja raznih kliničkih ishoda (58, 146).

Međutim, postoji nekoliko argumenata s ciljem ukazivanja na određena ograničenja navedenog indeksa. Prvi i najjednostavniji argument jest način izračuna AHI koji pretpostavlja da su apneja i hipopneja u osnovi jednake po svojim biološkim učincima (58). Apneje kao posljedica potpune opstrukcije gornjih dišnih puteva vrlo vjerojatno imaju snažniji patofiziološki učinak (primjerice, učestaliji i snažniji skokovi simpatičke aktivnosti) u usporedbi s hipopnejama koje su rezultat djelomičnog zatvaranja gornjih dišnih putova (58, 147, 148). Nedostatak dokaza koji ispituju relativni klinički učinak apneja i hipopneja ne znači nužno opovrgavanje patofiziološke nejednakosti navedenih smetnji disanja (58).

Sljedeće, sve je više navoda o tome kako proizvoljna granična vrijednost desaturacije ne utjelovljuje dovoljno dobro intermitentnu hipoksiju kao glavnog fiziološkog stresora u organizmu bolesnika s OSA-om. Bez obzira na odabranu vrijednost praga desaturacije, samo postojanje praga desaturacije pretpostavlja ekvivalentnost svih smetnji disanja čija desaturacija prelazi odabrani prag; odnosno apneja ili hipopneja s pripadajućom desaturacijom od 4% smatraju se biološki jednakima apneji ili hipopneji s desaturacijom od 10% ili 20%. Veći stupanj desaturacije vrlo vjerojatno za posljedicu ima veći fiziološki stres, stoga, postojanje praga desaturacije ne odražava u potpunosti ključni biološki mehanizam putem kojeg OSA ostvaruje učinak na organizam (58). U prilog tome govori da još uvijek postoje značajna neslaganja oko različitih graničnih vrijednosti pripadajuće desaturacije u različitim predloženim definicijama hipopneje (3% vs. 4%), kao i neslaganja oko stupnja smanjenja protoka zraka i uključivanja tzv. mikrobuđenja u prihvatljivu definiciju hipopneje (58, 149-151). Nedostatak konsenzusa ogleda se u brojnim predloženim definicijama hipopneje, kao i učestalosti mijenjanja istih u posljednjih nekoliko godina (58).

Upravo mnoštvo predlaganih definicija AHI može objasniti određene varijabilnosti u procjeni vrijednosti AHI. U nekim definicijama vrijednosti AHI, broje se samo smetnje disanja povezane sa smanjenim zasićenjem arterijske krvi kisikom (desaturacijom) (146, 152), dok određene definicije broje sve smetnje disanja koje uzrokuju fiziološki odgovor/reakciju, što onda osim desaturacije krvi kisikom uključuje i mikrobuđenja zabilježena EEG-om, kao i promjene simpatičke aktivnosti poput vrijednosti pulsa ili arterijskog tlaka (50, 146). Bez obzira na način određivanja smetnji disanja praćenih fiziološkim odgovorom koje ulaze u izračun AHI, sve dosadašnje definicije indeksa dijele koncept definiranja ozbiljnosti bolesti koji podrazumijeva učestalost/broj pojavljivanja pojedinačnih epizoda respiracijskih smetnji praćenih uočljivim fiziološkim posljedicama (146).

Prema tomu, čak i zagovornici vrijednosti AHI priznaju da navedeni indeks predočava ozbiljnost bolesti samo u tolikoj mjeri u kojoj ozbiljnost smetnje disanja korelira s učestalošću iste (146). Iako studije pokazuju poboljšanje kliničkih simptoma ukoliko je AHI smanjen liječenjem u simptomatskih bolesnika (potvrđujući pouzdanost veće vrijednosti AHI u definiranju bolesti), postoji slaba povezanost između učestalosti respiracijskih smetnji i ozbiljnosti simptoma ili nalaza (146). Stoga, većina publikacija prihvaća i naziva vrijednost AHI kao „zasad najboljim dostupnim alatom“, ističući kako postoje i drugi potencijalni parametri (npr. dubina i trajanje desaturacije, trajanje mikrobuđenja, razina simpatičke aktivacije) koji bi mogli opisati težinu bolesti unatoč tek ograničenom istraživanju istih (146).

S obzirom na usredotočenost na preciziranje naravi respiracijskih smetnji koje ulaze u izračun vrijednosti AHI, vrlo malo pozornosti posvećeno je promjeni vrijednosti praga bolesti. Posljedično, došlo je do mnogih prigovora na potrebnu vrijednost AHI za dijagnozu bolesti. Ukoliko bi AHI kao indeks uključivao samo potpune ili teške (npr. praćene značajnom desaturacijom) zastoje disanja, niska vrijednost indeksa mogla bi biti dovoljno specifičan pokazatelj bolesti. Nasuprot tome, ako bi indeks uključivao i suptilnije smetnje disanja s minimalnim fiziološkim posljedicama, vidljivima kao promjene u EEG-u ili u aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, nešto veća vrijednost indeksa u ovom slučaju mogla bi značiti i povećanu osjetljivost parametra bez prevelikog gubitka specifičnosti. Međutim, testiranje i redefiniranje praga prisutnosti bolesti u kliničkim uzorcima komplicirano je zbog velike nespecifičnosti mjera ishoda koje se koriste za utvrđivanje „zlatnog standarda“ u procjeni ozbiljnosti bolesti. Definiranje epidemiološki zdrave populacije ključno je za odlučivanje o pragu vrijednosti za određenu bolest, što varira u odnosu na procjenjivani ishod (npr. razina pospanost, hipertenzija) (146).

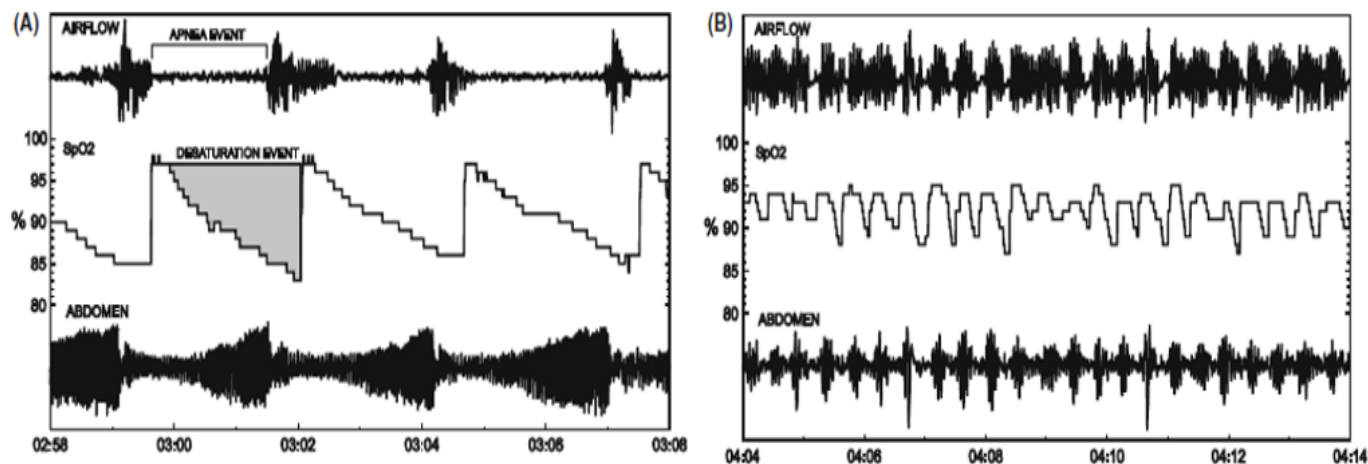
Treće, način računanja vrijednosti AHI također zanemaruje vremensku distribuciju/raspodjelu smetnji disanja tijekom noći (58). Apneje i hipopneje mogu se pojaviti ravnomjerno tijekom noći ili pak koncentrirano tijekom određenog razdoblja spavanja. Predloženo je da smetnje disanja koje se javljaju samo u određenom vremenskom razdoblju tijekom noći nemaju tako veliki utjecaj na bolesnikov organizam kao smetnje disanja koje postoje tijekom cijele noći. Primjerice, ukoliko postoje dva bolesnika s ukupno 160 smetnji disanja tijekom 8 sati spavanja i potpuno istom vrijednošću AHI (približno 20/h), podatak o smetnjama disanja koje su u jednog bolesnika grupirane unutar početna 2 sata spavanja, a u drugog bolesnika jednako raspoređene tijekom cijele

noći (tako da AHI u bilo kojem trenutku iznosi 20/h), bio bi vrlo koristan. Prvi i drugi bolesnik možda neće biti jednako skloni negativnim posljedicama OSA-e jer koncentrirana izloženost poremećenom disanju nasuprot poremećajima disanja zabilježenim tijekom cijele noći prvom bolesniku još uvijek ostavlja dovoljno dugo razdoblje nenarušenog spavanja (58). Heterogenost patofiziologije spavanja u bolesnika s OSA-om donekle se može prikazati kroz različite AHI varijante, poput vrijednosti AHI povezane sa stadijima spavanja (AHI u REM i NREM stadiju spavanja) ili AHI povezan s položajem spavanja, što ipak u potpunosti ne rješava pitanje vremenske raspodjele smetnji disanja (58).

Također, Shahar i sur. ilustrirali su primjer u kojem dva bolesnika imaju isti AHI, ali jedan spava 7 sati svake noći, dok drugi spava 5 sati. Ukazali su na to da bi zbog slične vrijednosti AHI u ova dva bolesnika mogli zaključiti da je razina izloženosti smetnjama disanja na temelju indeksa usporediva, što zapravo nije točno s obzirom da je kumulativni broj doživljenih smetnji disanja različit zbog razlika u vremenima spavanja bolesnika (58, 153).

Naposljetku, AHI ne uzima u obzir (ukupno) trajanje smetnji disanja. Nezamislivo je da je smetnja disanja u trajanju od 10 sekundi fiziološki ekvivalentna smetnji koja traje 1 do 2 minute ili pak dulje (58, 154, 155). Na Slici 7 prikazan je 10-minutni snimak spavanja u bolesnika s dijagnozom OSA-e. Vrijednost AHI u ovog bolesnika bila bi otprilike 18/h, što ne odražava u potpunosti činjenicu da su uočene smetnje disanja duge i praćene značajnom desaturacijom (Slika 8). Dulje apneje i hipopneje najvjerojatnije će dovesti do duljih, većih i fiziološki stresnijih smanjenja zasićenja krvi kisikom (desaturacija) u usporedbi s kraćim smetnjama disanja (58, 154, 156, 157). Čini se da bolesnici s prekomjernom dnevnom pospanošću imaju dulje apneje i niže razine zasićenja arterijske krvi kisikom (154, 156), što je tek jedan od argumenata koji ide u prilog pretpostavci da smetnje disanja duljeg trajanja i većeg stupnja pripadajućih desaturacija mogu imati teže fiziološke posljedice. S druge strane, zabilježena je slaba korelacija između vrijednosti AHI i rezultata na Epworthovoj ljestvici pospanosti što također podržava potrebu za dodatnim informacijama i načinima procjene težine bolesti (156). Paradoksalno, ali razumljivo s obzirom na

način izračuna, produljeno trajanje smetnji disanja najčešće dovodi do smanjenja vrijednosti AHI (154-157).



Slika 8. (A) Bolesnik s dugim apnejama i dubokim desaturacijama, (B) Bolesnik s kraćim apnejama i plićim desaturacijama. Preuzeto i prilagođeno prema: Punjabi NM. COUNTERPOINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? No. *Chest*. 2016;149:16-9. (58)

Iznenadujuće je što se usprkos količini podataka prikupljenih tijekom cjelonoćnog snimanja potencijalnog bolesnika, medicina spavanja usredotočila na samo jedan parameter u opisivanju bolesti, što je bez sumnje, pojednostavljeno složenog fenomena OSA-e kao bolesti. Iako se razumijevanje patofiziologije OSA-e poboljšalo u proteklih 50 godina, pristupanje patofiziologiji bolesti pristupom koji podrazumijeva samo jedan parameter (engl. one-parameter-fits-all approach) nije se pokazalo uspješnim te pitanje je li AHI ultimativni ili razočaravajući parametar u procjeni težine bolesti ostaje i dalje predmet brojnih znanstvenih rasprava (58).

1.11. Oksimetrijski i ostali parametri u procjeni stupnja težine bolesti i pridržavanja terapije CPAP-om

S obzirom da se povećava zabrinutost u vezi s gubitkom velike količine podataka koji bi mogli pomoći u odražavanju stupnja težine cjeloukupne bolesti, korištenje samo AHI vrijednosti postaje sve manje prihvatljivo (158). Upravo kumulativno opterećenje organizma prouzrokovano hipoksijom tijekom noći može imati presudni utjecaj na organizam, povećanjem krvnog tlaka i razine aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, doprinošenjem upali krvnih žila te u konačnici, povećanjem rizika od kardiovaskularnih bolesti koje su vodeći uzrok smrti u svijetu (158). Znanstvenici ulažu izrazite napore u svrhu razvijanja alternativnih metoda karakteriziranja OSA-e te je posljednjih godina sve veći popis predloženih parametara temeljenih na PSG zapisu, koji bi mogli biti odraz utjecaja hipoksije i hipoksemije povezane s OSA-om u svrhu učinkovitijeg predviđanja negativnih ishoda bolesti (158). Stoga, parametre izvedene iz pulsne oksimetrije možemo podijeliti u tradicionalne oksimetrijske parametre, nove i obećavajuće oksimetrijske parametre te ostale.

1.11.1. Tradicionalni oksimetrijski parametri

Vrijeme spavanja provedeno sa zasićenjem krvi kisikom ispod 90%

Vrijeme spavanja provedeno sa zasićenjem krvi kisikom (SpO_2) ispod 90% prepoznato je kao neovisni prediktor smrtnosti od svih kardiovaskularnih uzroka u mnogim istraživanjima (158). Različite studije koristile su različite metode izračuna navedenog parametra, a same metode dijelimo na one temeljene na vremenu ili na postotku. Parametar temeljen na vremenu (engl. Total Sleep Time 90, TST90) mjeri ukupno vrijeme spavanja provedeno sa zasićenjem krvi kisikom ispod 90%, dajući na taj način informaciju o ukupnom učinku hipoksemije, dok parametar temeljen na postotku mjeri udio ukupnog ili kumulativnog vremena spavanja sa SpO_2 ispod 90% (engl. the percentage of cumulative time with $SpO_2 < 90\%$ in total sleep time, T90 odnosno CT90), ukazujući pritom na stopu hipoksemije. Xu i suradnici zaključili su da je TST90 snažan prediktor velikih štetnih kardiovaskularnih događaja za razliku od vrijednosti AHI (158, 159). Prema rezultatima druge studije, T90 neovisno je povezan s povećanom smrtnošću od svih uzroka u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca (4, 160). Navedena studija pokazala je da je hipoksemično opterećenje mjereno parametrom T90 bolji prediktor mortaliteta u usporedbi s vrijednošću AHI, a parametar

je predložen ključnom mjerom u praćenju odgovora na terapiju korištenu u liječenju CSA (4, 161). Iako su Wang i suradnici izvijestili o jednakoj pouzdanosti parametra T90 u predviđanju kardiovaskularnih incidenata u usporedbi s TST90, drugi istraživači nisu potvrdili navedene rezultate (158, 162, 163). Stoga, potrebna su daljnja istraživanja i usporedbe opisanih parametara (158).

Desaturacijski indeks

Vrijednost ODI smatra se pokazateljem ponavljane hipoksije, a definiran je kao broj smanjenja zasićenosti krvi kisikom (desaturacija) od osnovne vrijednosti zasićenosti krvi kisikom u jednom satu spavanja (158, 164). Iako su i ODI i AHI tzv. mjere učestalosti događaja, ODI se pokazao učinkovitijim u predviđanju nepovoljnih ishoda kardiovaskularnih bolesti (4, 158). S obzirom da AASM ne precizira kriterije za skoriranje desaturacija krvi kisikom, koristi se niz metoda za izračunavanje vrijednosti ODI (158, 165). Pojedine studije definiraju ODI kao broj desaturacija krvi kisikom tijekom kojih se SpO₂ smanji na vrijednost manju od prosječne (engl. baseline) zasićenosti u prethodnih 120 sekundi uz trajanje od najmanje 10 sekundi (158, 164, 166). Ukoliko je vrijeme između desaturacija manje od 120 sekundi, što je najčešće slučaj u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja, osnovna vrijednost određuje se prema prethodnim desaturacijama. Druge studije za osnovnu vrijednost odabrale su ili prosječnu zabilježenu vrijednost SpO₂ tijekom cijelog snimanja ili srednju vrijednost SpO₂ tijekom prve 3 minute (158). Tijekom analiza povezanosti OSA-e i kardiovaskularnih bolesti uglavnom su korišteni pragovi desaturacije krvi kisikom od 3% (ODI3) ili 4% (ODI4) (158, 165, 167, 168). Studija koja istražuje odnos između OSA-e i komplikacija povezanih sa šećernom bolešću pokazale je značajnu povezanost vrijednosti ODI sa smanjenjem glomerularne filtracije (4). Potrebno je naglasiti kako različiti operacijski sustavi i uređaji također mogu utjecati na vrijednosti parametara ODI dobivenih iz iste baze podataka (158).

Najmanja vrijednost zasićenosti krvi kisikom tijekom spavanja

Najmanja vrijednost zasićenosti krvi kisikom (engl. lowest/minimal oxygen saturation, LSpO₂/MinSpO₂ odnosno SaO₂ nadir) može pružiti informacije samo o trenutnoj razini zasićenosti krvi kisikom, bez sposobnosti utvrđivanja učestalosti ili duljine trajanja hipoksije tijekom noći (169). Međutim, najmanja vrijednost SaO₂ <75%, kao i T90 >20%, bili su snažno povezani s povećanim rizikom za arterijsku hipertenziju, šećernu bolest te rizikom za smrtnost nakon 5 godina (170).

Navedeni rezultati ukazuju na mogućnost uporabe ovih parametara oksigenacije u opisivanju visokorizičnog fenotipa OSA (170). Ipak, LSpO2 zasad je najčešće korišten kao dodatni parametar koji pomaže u procjeni stupnja težine OSA-e, s obzirom da su najmanje vrijednosti parametra zabilježene u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja (169).

Naposljetku, pojedine studije pokazale su da parametri oksimetrije, uključujući T90, ODI i LSpO2, mogu igrati ulogu i u predviđanju postoperacijskih komplikacija nakon operacija gornjih dišnih putova, barijatrijske kirurgije i kardiokirurgije u bolesnika s OSA-im te na taj način pružiti informacije za stratifikaciju rizika od istih (4).

Vrijeme pogoršanja zasićenja krvi kisikom

Još 90-ih godina postojali su pokušaji stvaranja novih parametara poput indeksa kojim je prikazana površina ispod SpO2 krivulje integracijom vremena i stupnja desaturacije ispod određenih razina zasićenosti krvi kisikom (engl. the Saturation Impairment Time, SIT) (4). Uspoređivanjem parametra SIT i vremena provedenih sa zasićenjem krvi kisikom nižim od pojedinih razina zasićenosti krvi kisikom poput 90% ili pak 80% (T80), utvrđena je dobra povezanost opisanog parametra s T90 i T80. Ovi rezultati ukazuju na mogućnost pružanja dodatnih informacija za određivanje težine hipoksemije bez obzira na AHI (4). Ipak, pretpostavljeno je kako su nedostaci ovog parametra približno jednaki parametrima T90 i T80, zbog čega je dostupna samo ograničena literatura (4).

1.11.2. Novi oksimetrijski parametri

1.11.2.1. Kombinirani indeksi trajanja smetnji disanja i stupnja desaturacije

Muraja-Murro i suradnici prezentirali su različite parametre koji kvantificiraju ukupno trajanje apneje (engl. total apnea duration, TAD%), ukupno trajanje hipopneje (engl. total hypopnea duration THD%), ukupno trajanje apneje i hipopneje (engl. total duration of sleep apnea and hypopnea events, TAHD%), a predstavili su i kombinirani indeks trajanja smetnji disanja i stupnja desaturacije (TAHD% x prosječna desaturacija) (157). Vrijednosti indeksa TAD, THD i TAHD povećavali su se kao funkcija ozbiljnosti bolesti, a u najtežim slučajevima iznos TAHD% premašio je 70% snimljenog vremena spavanja. Autori su istaknuli kako prekomjerni TAHD% može povećati smrtnost od cerebrovaskularnih komplikacija, kao i smrtnost uopće. Štoviše, istodobno

povećanje trajanja i učestalosti apneja i hipopneja dovodi do paradoksalne situacije u kojoj se AHI više ne može povećati uz težinu bolesti. Vrijednosti TAHD% pokazale su značajnu varijaciju između pacijenata sa sličnim vrijednostima AHI te je predloženo kako bi TAHD% mogao upotpuniti procjenu stupnja težine bolesti (157).

Nadalje, u studiji koju su proveli Otero i sur. pokazano je kako je AHDI (engl. Apnea-Hypopnea-Desaturation Index) kao parametar koji predstavlja zbroj postotaka vremena spavanja tijekom kojih je bolesnik imao apneje, hipopneje ili smanjenje zasićenosti krvi kisikom, bio u mogućnosti razlikovati bolesnike s OSA-om od kontrolnih, zdravih skupina s povećanom točnošću u usporedbi s vrijednosti AHI (171). Autori studije predložili su daljnja istraživanja ovog parametra zbog potencijalne pomoći u dijagnosticiranju OSA-e.

1.11.2.2. Parametri trajanja i ozbiljnosti smetnji disanja, opstrukcije i desaturacije

Određena skupina istraživača predstavila je nekoliko novih parametara zamjetivši pritom postojanje značajnih razlika u vrijednostima predloženih parametara u bolesnika koji imaju slične vrijednosti AHI, uz djelomična preklapanja u vrijednostima parametara između različitih stupnjeva težine bolesti procijenjenih na temelju vrijednosti AHI (154, 156, 157, 172). Predloženi parametri koji opisuju trajanje smetnji disanja nazvani su Trajanje apneje (engl. Apnea duration, ApnDur), Trajanje hipopneje (engl. Hypopnea duration, HypDur), Trajanje opstrukcije (engl. Obstruction duration, ObsDur) i Trajanje desaturacije (engl. Desaturation duration, DesDur), dok su parametri koji ukazuju na ozbiljnost smetnji disanja bili Ozbiljnost apneje (engl. Apnea severity, ApnSev), Ozbiljnost hipopneje (engl. Hypopnea severity, HypSev), Ozbiljnost opstrukcije (Obstruction severity, ObsSev) i Ozbiljnost desaturacije (Desaturation severity, DesSev). Rezultati studija su također ukazali na značajna odstupanja od linearnog odnosa između novih i tradicionalnih parametara (154, 156, 157, 172). Navedeni parametri uzimaju u obzir morfologiju i trajanje postojećih desaturacija, apneja i hipopneja, zasebno ili u kombinaciji, a konačni izračun vrijednosti parametara uključuje i normalizaciju s ukupnim trajanjem trajanjem spavanja (154, 156). Primjerice, parameter DesSev definiran je kao kvocijent zbroja površina desaturacije povezanih sa smetnjama disanja čije je smanjenje zasićenosti krvi kisikom bilo veće od 3% i ukupnog vremena spavanja (156, 173).

Tijekom istraživanja povezanosti OSA-e, kardiovaskularnog morbiditeta i srčanog odgovora, istaknuto je kako je upravo parametar DesSev pokazatelj srčanog odgovora u bolesnika s OSA-

om (158, 174-176). Kainulainen i sur. otkrili su snažnu povezanost prosječne latencije dnevne pospanosti i vrijednosti DesSev u usporedbi s vrijednosti AHI ili ODI, podupirući tvrdnju o većoj povezanosti prekomjerne dnevne pospanosti s dubinom i trajanjem desaturacije nego s brojem istih (158, 177, 178). Ukazano je i na značajnu povezanost parametra DesSev i varijabilnosti srčane frekvencije (engl. Heart Rate Variability, HRV) u bolesnika s OSA-om (158, 174). Kako bi se poboljšala točnost procjene ozbiljnosti desaturacije povezane sa smetnjom disanja, Kulkas i suradnici opisali su dodatni parametar koji preciznije povezuje DesSev s apnejama i hipopnejama, a isti je nazvan Ozbiljnost opstrukcije, kao što je prethodno spomenuto (156). Dakle, ObsSev se određuje kao zbroj umnožaka svakog područja povezanog sa smetnjom disanja iznad desaturacijske krivulje i trajanja odgovarajućih apneja ili hipopneja, zatim podijeljen s ukupnim vremenom spavanja (4, 154, 156, 158). Parametar ObsSev kasnije je preimenovan i u Indeks poremećaja disanja tijekom spavanja (engl. Sleep Breathing Impairment Index, SBII) od strane Cao i suradnika (158, 179). Autori parametra ističu kako ObsSev (ili SBII) obuhvaća širi raspon patofizioloških obilježja smetnji disanja od drugih konvencionalnih parametara SpO₂ (misleći pritom na trajanje i učestalost opstrukcijskih smetnji disanja i desaturacija uz dubinu desaturacije), stoga može bolje predvidjeti ishode kardiovaskularnih bolesti povezanih s OSA-om (156, 158, 179). Na taj je način ObsSev postao poželjan parametar s velikim izgledima za primjenu (4). Nadalje, Muraja-Murro i suradnici zamijetili su povećane vrijednosti ObsSev-a u umrlih bolesnika s OSA-om teškoga stupnja u odnosu na kontrolnu skupinu živućih bolesnika s OSA-om čije su AHI vrijednosti bile usklađene. Prema rezultatima daljnjih regresijskih analiza, ObsSev je bio jedini parametar značajno povezan (a ne AHI!) sa smrtnošću od svih uzroka u bolesnika s teškom OSA-om (4, 180). U svrhu bolje kliničke prakse, parametar ObsSev dodatno je izmijenjen u prilagođenu AHI vrijednost (engl. adjusted AHI) kako bi se unaprijedila njegova uporaba za dijagnozu i procjenu stupnja težine bolesti, koristeći klasifikacijske pragove stupnja bolesti jednake konvencionalnoj AHI vrijednosti (4, 172). Ovim pristupom, prilagođeni AHI doveo je do značajne preraspodjele stupnja težine bolesti, ukazujući na veći rizik od kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti od svih uzroka u bolesnika s OSA-om s umjerenim i teškim stupnjem bolesti u odnosu na bolesnike u istim skupinama težine bolesti temeljenim na konvencionalnoj vrijednosti AHI (4, 172). Stoga metodološki prilagođeni AHI pruža vrijedne prognostičke informacije koje nadopunjuju AHI i može poboljšati prepoznavanje bolesnika s najvećim rizikom za loše zdravstvene ishode (4, 172). Istraživači su također otkrili da je ObsSev (ili SBII) više povezan s

dobi nego AHI zbog čega se može koristiti u procjeni dugoročne progresije kardiovaskularnih bolesti (158, 181).

Nadalje, predložen je još jedan parametar čiji izračun uključuje površinu desaturacije, a dobar je pokazatelj dugoročnih ishoda kardiovaskularnih bolesti (158, 182). Riječ je o parametru nazvanom Prolazna površina desaturacije smetnje disanja (engl. Respiratory Event Desaturation Transient Area, REDTA), a definiran je kao zbroj površine između SpO_2 krivulje i zasićenosti krvi kisikom od 100% za sve manualno označene smetnje disanja podijeljen s 3600. REDTA vrijednost povećava se s duljim trajanjem desaturacije, većim brojem desaturacija i dubljim desaturacijama (158, 182), stoga se smatra jednostavnim odrazom učinka hipoksije tijekom spavanja (158, 182). Uspoređujući sposobnost različitih parametara u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta, zaključeno je da je sposobnost predviđanja smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka REDTA parametra jednaka onoj parametra HB (vidjeti sljedeći odlomak), a bolja u usporedbi s ODI3 i T90 (158, 182, 183). Ipak, potrebna su daljnja istraživanja opisanog parametra.

1.11.2.3. Parametri hipoksijskog opterećenja tijekom spavanja

Nedavna studija opisala je još jedan parametar hipoksičnog opterećenja, (engl. hypoxia burden, HB) koji se definira kao kvocijent zbroja površina desaturacije krvi kisikom (uprosječena površina između SpO_2 krivulje i osnovne vrijednosti zasićenja krvi kisikom svih apneja i hipopneja) i ukupnog vremena spavanja (184). Dvije kohortne studije provedene na različitim populacijskim skupinama poboljšale su procjenu rizika za zdravstvene komplikacije povezane s OSA-om, pokazujući značajnu povezanost parametra HB s povećanim kardiovaskularnim mortalitetom među odraslima u dobi iznad 40 godina, nakon prilagodbe za kovarijate (uključujući i AHI) (184, 185). Nadalje, nakon prilagodbe za čimbenike poput komorbiditeta, ukazano je i na povezanost HB-a s povećanim krvnim tlakom, kao i rizikom od zatajenja srca u muškaraca (185, 186). Osim toga, zaključeno je kako je HB značajan prediktor učestalosti moždanog udara (187), uz potencijalnu ulogu i u prepoznavanju bolesnika koji mogu imati koristi od terapije CPAP-om i barijatrijske kirurgije (4, 184). Zanimljivo, zamijećeno je kako je algoritam izračuna opisanog parametra jako sličan algoritmu izračuna ranije predstavljenog parametra DesSev te su autori potonjeg parametra Azarbazinu i suradnicima zamjerali nedovoljno istraživanje literature, naglašavajući kako parametar nije u potpunosti nov (188).

U svrhu bolje procjene stupnja težine OSA-e osmišljen je još jedan parametar koji ukazuje na hipoksijsko opterećenje (engl. Hypoxia Load, HL), a koji se definira kao kvocijent područja/površine desaturacije iznad SpO₂ krivulje i ukupnog vremena spavanja (4, 158, 189). HL zasad nije uvriježeno korišten u predviđanju kardiovaskularnih događaja, ali istražena je njegova povezanost s drugim simptomima povezanim s OSA-om. Pokazalo se kako je HL neovisni prediktor razine glukoze u krvi natašte i hemoglobina A1c (HbA1c) u bolesnika s OSA-om (158, 190). HL također značajno korelira s pokazateljima kardiovaskularnih bolesti poput volumena epikardijalne masti u bolesnika s OSA-om nakon akutnog infarkta miokarda, za razliku od AHI-ja i drugih tradicionalnih pokazatelja (4, 158, 189). Pronađena je i snažna povezanost između vrijednosti HL i vrijednosti krvnog tlaka, a istaknut je kao osobito prikladan pokazatelj obrazaca krvnog tlaka (158, 191, 192). Uzimajući u obzir da su hipertenzija i šećerna bolest povezane s OSA-om, daljnja istraživanja povezanosti između OSA-e i kardiovaskularnih bolesti mogla bi otkriti dodatnu ulogu HL-a u predviđanju ishoda OSA-e (158). Za razliku od svih prethodno spomenutih parametara, na računanje HL-a ne utječu kriteriji za označavanje desaturacija i pragova istih zbog čega je manja vjerojatnost pogrešnog izračuna. Međutim, informacije pružene HL-om nisu specifične za ponavljane promjene SpO₂ krivulje i mogu umanjiti važnost ponavljane hipoksije prouzrokovane OSA-om (158).

U studiji koju su proveli Chen i suradnici cilj je bio razviti novi indeks, također nazvan indeksom opterećenja hipoksijom (engl. Hypoxia Burden Index, HBI) te utvrditi je li navedeni parametar bolji od vrijednosti AHI u procjeni povezanosti OSA-e s kardiovaskularnim morbiditetima. HBI se računao kao kvocijent ukupne površine desaturacije SpO₂ ispod 90% i ukupnog vremena spavanja izmjenjenog u sekundama (193). HBI je bio značajno povezan s vrijednošću AHI, LSpO₂ i T90%. HBI je bio u blagoj korelaciji s rezultatima Epworthove ljestvice pospanosti, jutarnjim sistoličkim, dijastoličkim i srednjim arterijskim tlakom. Najvažnije, HBI je imao značajno višu vrijednost u skupini bolesnika s kardiovaskularnim komorbiditetima u usporedbi s onima bez. HBI može imati potencijalnu vrijednost u predviđanju kliničkih ishoda OSA-e na temelju povezanosti s rezultatima ESS-a i krvnim tlakom te prevalencijom kardiovaskularnih komorbiditeta, dok AHI nije bio značajno povezan s prevalencijom istih (193).

1.11.3. Ostali parametri

Istraživano je i nekoliko drugih parametara izvedenih iz pulsne oksimetrije, poput srednje vrijednosti SpO₂, varijance krivulje SpO₂, koeficijenta asimetrije i spljoštenosti krivulje SpO₂ (158, 194-196). Spektralna gustoća snage uz entropiju uzorka i središnju mjeru tendencije također su razmatrani u analizi OSA-e (158, 197, 198). Ovi su parametri uključeni u automatizirano otkrivanje OSA-e i rijetko istraživani, osobito u smislu povezanosti OSA-e i kardiovaskularnog morbiditeta (158, 162). Rezultati sveobuhvatne usporedbe učinkovitosti ovih parametara u predviđanju kardiovaskularnih incidenata među bolesnicima s OSA-om nisu pokazali povezanost između ovih parametara i kardiovaskularnih događaja (162) te su potrebne daljnje studije na različitim bazama podataka.

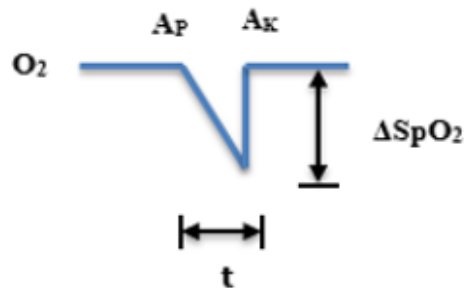
Opisana istraživanja još su jednom potvrdila kako su trajanje smetnji disanja i morfologija desaturacije krvi kisikom važni čimbenici povezani s negativnim zdravstvenim posljedicama OSA-e (4, 158). Varijacije u vrijednostima parametara između pojedinaca koji imaju sličnu težinu bolesti određenu vrijednošću tradicionalnih parametara podupiru ideju o značajno različitom fiziološkom stresu kojeg doživljavaju bolesnici, potrebi za dodatnim informacijama koje nam uobičajeno korišteni parametri u procjeni težine OSA-e, kao i u procjeni potrebe za liječenjem, ne mogu pružiti. Unatoč velikoj pozornosti koja je posvećena osmišljavanju novih oksimetrijskih parametara koji uključuju informacije o trajanju smetnje disanja i stupnju desaturacije, korisnost istih u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om još nije u potpunosti istražena. Postoje naznake o ulozi pojedinih tradicionalnih oksimetrijskih parametara u procjeni dugoročnog pridržavanja terapije CPAP-om poput vrijednosti ODI, dok je primjerice parametar T90/CT90 predložen kao potencijalna mjera praćenja odgovora na terapiju korištenu u liječenju CSA (4, 161). Prepoznati nedostaci spomenutih konvencionalnih, a uz nedovoljnu istraženost novih parametara, iziskuju daljnju potragu za čimbenicima koji predviđaju pridržavanje terapije CPAP-om.

1.12. Indeks nagiba krivulje smanjenja zasićenosti arterijske krvi kisikom

U dosadašnjoj literaturi opisan je i prepoznat još jedan marker oksimetrije u procjeni respiracijske funkcije povezane s OSA-om, nagib krivulje desaturacije krvi kisikom (171, 199). Izračun nagiba krivulje desaturacije kisika korišten u recentnim radovima podrazumijevao je kvocijent razlike između početne i krajnje točke krivulje smanjenja zasićenosti krvi kisikom i vremena između te dvije točke (171, 199). Zamijećena je povezanost nagiba desaturacije sa stupnjem (dubinom) desaturacije, što nije iznenađujuće s obzirom da je i teoretski pretpostavljeno kako događaji s većim stupnjem desaturacije obično dovode do ozbiljnijih i bržih smanjenja zasićenja krvi kisikom u jedinici vremena (199, 200). Nadalje, određena skupina istraživača ispitala je ulogu stupnja desaturacije u odgovoru na liječenje intraoralnim udlagama (200). Smetnje disanja s većim stupnjem desaturacije opisane su u bolesnika koji nisu reagirali na terapiju oralnim udlagama (200). Istaknuto je kako se odabir bolesnika koji će reagirati na terapiju intraoralnim udlagama dosad temeljio na vrijednosti AHI, unatoč fiziološkim istraživanjima koja ukazuju da je i u ovom slučaju ključ u drugim obilježjima zabilježenim tijekom cjelonoćne PSG, poput parametara koji ukazuju na ozbiljnost desaturacije (200, 201). Imajući u vidu kako je stupanj desaturacije krvi kisikom pokazao uspjeh u razlikovanju onih bolesnika s OSA-om koji reagiraju ili ne reagiraju na terapiju intraoralnim udlagama, a uz spomenutu povezanost s nagibom desaturacije (200), sličan parametar bi također mogao pomoći u razumijevanju pridržavanja terapije CPAP-om.

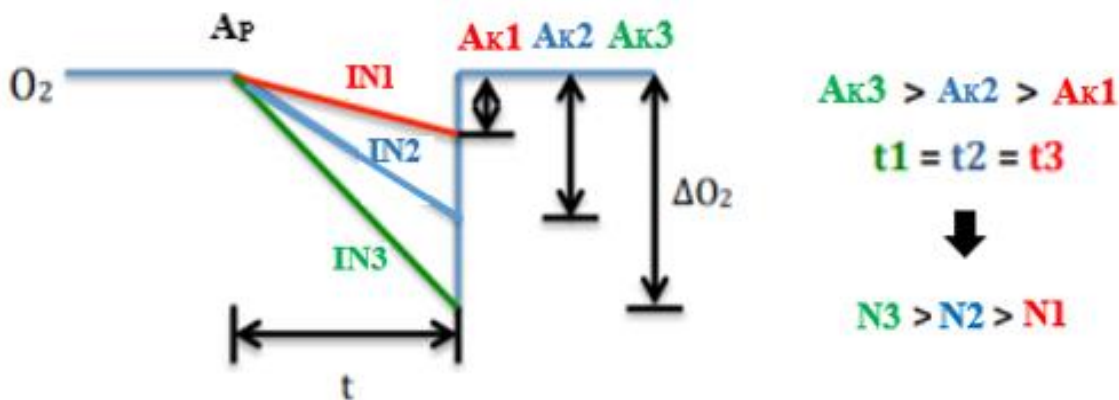
Temeljeno na prethodnom parametru, u ovoj doktorskoj disertaciji razvijen je novi parametar nazvan indeks nagiba krivulje smanjenja zasićenosti arterijske krvi kisikom (IN ili engl. Slope index, SI) koji ukazuje na brzinu desaturacije, a računa se kao kvocijent razlike između zasićenosti krvi kisikom na početku i na kraju apneje i trajanja apneje, prema sljedećoj jednadžbi:

$$IN = \Delta SpO_2 / t$$



Slika 9. Način izračuna IN-a. Na ovoj slici vidimo primjer zastoja disanja odnosno apneje, njezino trajanje, oznaku za početak i kraj apneje, a vidljiva je i dubina pridružene desaturacije, koja predstavlja razliku između postotka zasićenosti krvi kisikom na početku i na kraju epizode zastoja disanja. Ako razliku u postotku zasićenosti krvi kisikom podijelimo s trajanjem apneje, dobit ćemo vrijednost IN-a, tj. broj u kojem je sadržana informacija o brzini desaturacije. Pojednostavljeno rečeno, brzina desaturacije je dubina desaturacije u jedinici vremena. $\Delta SpO_2 = (A_p - A_k)$, $t = \text{Trajanje apneje (s)}$, $A_p = \text{Apneja}_{\text{početak}}$, $A_k = \text{Apneja}_{\text{kraj}}$

Već prema izgledu krivulje smanjenja zasićenosti krvi kisikom može se procijeniti brzina desaturacije u bolesnika s OSA-om. Bolesnici s OSA-om koji desaturiraju brže imaju strmiji nagib krivulje smanjenja zasićenosti krvi kisikom, odnosno veću vrijednost indeksa nagiba. Uključujući podatke o brzini desaturacije, indeks nagiba krivulje desaturacije kisika sveobuhvatnije ilustrira fiziološke posljedice u bolesnika s OSA-om, kao i individualne razlike u brzini desaturacije pri čemu je posebno naglašeno kako bolesnici s istim ili sličnim vrijednostima AHI desaturiraju različitom brzinom (Slika 10). Ukoliko zamislimo tri različita bolesnika s OSA-om teškog stupnja čiji su zastoji disanja jednakog trajanja uz jednak stupanj zasićenosti krvi kisikom na početku apneje, upravo će vrijednost indeksa nagiba ukazati na onog bolesnika koji najbrže desaturira (Slika 10).



Slika 10. Bolesnici s OSA-om sa sličnim ili istim vrijednostima AHI desaturiraju različitim brzinom. Ako su $A_p=97\%$, $A_{k1}=90\%$, $A_{k2}=75\%$, $A_{k3}=60\%$, a $t_1=t_2=t_3=40$ s, tada su $\Delta SpO_2IN1=7\%$; $\Delta SpO_2IN2=22\%$; $\Delta SpO_2IN3=37\%$, a $IN1=0,175\%/s$; $IN2=0,55\%/s$ i $IN3=0,925\%/s$. Uz jednako trajanje apneje i jednaku početnu vrijednost zasićenosti krvi kisikom, promjena desaturacije od 37% rezultira najvećom vrijednošću IN-a, što ukazuje na najstrmiji nagib desaturacijske krivulje odnosno najveću brzinu desaturacije.

Napomena: desaturacijske krivulje različitih boja predstavljaju različite bolesnike.

$$\Delta SpO_2=(A_p-A_k), t=\text{Trajanje apneje (s)}, A_p=\text{Apneja}_{\text{početak}}, A_k=\text{Apneja}_{\text{kraj}}$$

Iako je razumijevanje medijatora pridržavanja terapije CPAP-om posljednjih godina poboljšano, postojeća potraga za čimbenicima koji predisponiraju pridržavanju propisane terapije ne daje jasne odgovore, osobito kad je riječ o parametrima koji su trenutno uvriježeni u procjeni ozbiljnosti bolesti. Stoga smo u ovoj doktorskoj disertaciji željeli istražiti ulogu ozbiljnosti desaturacije izražene brzinom desaturacije odnosno indeksom nagiba krivulje desaturacije krvi kisikom u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om. Nadalje, cilj nam je bio usporediti odnos ozbiljnosti odnosno brzine desaturacije izražene indeksom nagiba krivulje desaturacije krvi kisikom, kao i ozbiljnosti bolesti izražene vrijednošću AHI, s pridržavanjem terapije uređajem CPAP-om u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja.

1.13. Učinak zatvaranja uslijed pandemije bolesti COVID-19 na provođenje i pridržavanje terapije uređajem CPAP

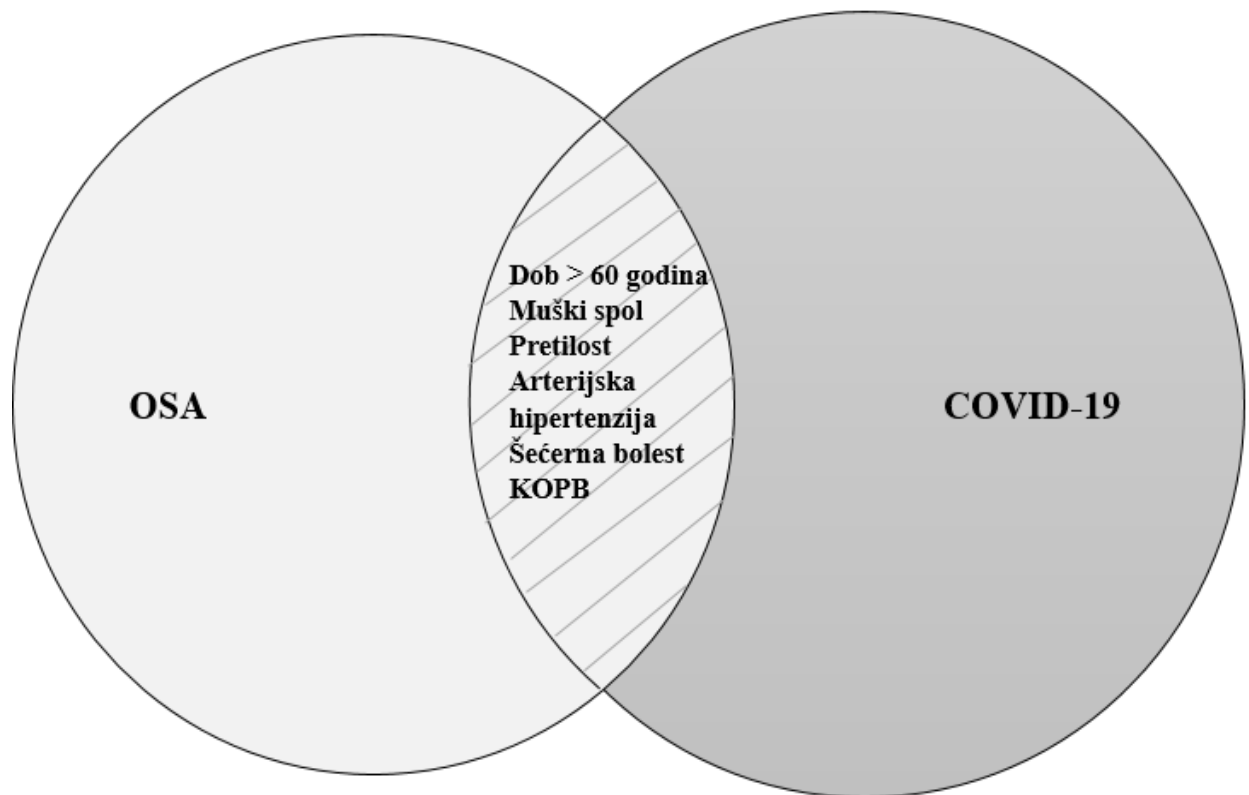
Odgovarajuće pridržavanje terapije CPAP-om moglo bi biti posebice važno tijekom nepredviđenih okolnosti nametnutih pojavom koronavirusne bolesti 2019 (engl. coronavirus disease 2019, COVID-19), uzrokovane novim sojem koronavirusa nazvanog SARS-CoV-2 (engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Kako se bolest COVID-19 sve više širila svijetom, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO ili engl. World Health Organization, WHO) proglasila je pandemiju. U svrhu suzbijanja i ublažavanja razornih učinaka pandemije, nacionalne vlade, kao i nacionalna i lokalna tijela za javno zdravstvo većine europskih zemalja donijele su nužne epidemiološke mjere socijalnog distanciranja i zatvaranja (engl. lockdown). Posljedično, liječenje poremećaja spavanja bilo je značajno ograničeno diljem Europe, pa tako i u RH, zbog nemogućnosti pružanja usluga centara za medicinu spavanja (202).

1.13.1. Rad centara za medicinu spavanja tijekom pandemije COVID-19

Nedavna studija koju su proveli Grote i sur. procijenila je utjecaj pandemije bolesti COVID-19 na liječenje poremećaja spavanja i disanja tijekom spavanja u devetnaest europskih zemalja (202). Prije pandemije bolesti COVID-19, dijagnoza OSA-e temeljila se na cjelonoćnoj PSG u 92,5% centara za medicinu spavanja, na cjelonoćnoj poligrafiji u 87,5% centara, dok je dijagnoza OSA-e temeljena na telemedicini u 30% centara za medicinu spavanja. Značajna promjena u dijagnostičkoj rutini uzrokovana pandemijom bolesti COVID-19 zrcalila se u provođenju PSG u tek 20% centara, a poligrafije u 32,5% centara (202). Neočekivano, uporaba telemedicine i drugih inovativnih tehničkih rješenja, uključujući jednokratne dijagnostičke alate i beskontaktni nadzor spavanja za dijagnozu OSA-e nije zabilježena u većoj mjeri, zapravo, korištenje telemedicine bilo je nešto smanjeno tijekom pandemije COVID-19 (27,5%). Zaista, samo dva centra za medicinu spavanja započela su korištenje telemedicine tijekom pandemije COVID-19. Također, autori su izvijestili da je početak liječenja poremećaja disanja tijekom spavanja raznim vrstama pozitivnog tlaka u dišnim putovima bio odgođen te podjednako smanjen u velikoj većini centara i zemalja (202).

1.13.2. Bolest COVID-19 i OSA

Studije provedene na oboljelima od bolesti COVID-19, navele su muški spol, stariju dob, pretilost te kardiovaskularna, metabolička i kronična respiracijska stanja kao čimbenike rizika za obolijevanje i nepovoljne ishode bolesti COVID-19 (203-206). Pri tome je ukazano na preklapanje između populacijskih skupina sklonih obolijevanju od bolesti COVID-19 i OSA-e (Slika 11) (202, 207).



Slika 11. Rizični čimbenici za obolijevanje od bolesti COVID-19 i OSA-e. Preuzeto i prilagođeno prema: Mutti C, Azzi N, Soglia M, Pollara I, Alessandrini F, Parrino L. Obstructive sleep apnea, cpap and COVID-19: a brief review. *Acta Biomed.* 2020;91:e2020196. (207)

S obzirom da je OSA široko rasprostranjena kronična upalna bolest niskog stupnja koja dijeli impresivne kliničke i patogenetske značajke s COVID-19, pretpostavljena je potencijalna uloga OSA-e kao pogoršavajućeg čimbenika bolesti COVID-19, uz pretpostavku o velikom broju bolesnika s OSA-om koji će biti pogođeni novom bolešću (207). Doista, nedavna istraživanja otkrila su povećani rizik za dobivanje teških oblika bolesti COVID-19, kao i za teže ishode bolesti COVID-19 u bolesnika s OSA-om (208-210). Već početne studije indicirale su podložnost infekciji bolesti COVID-19 u bolesnika s OSA-om demonstrirajući OSA-u kao postojeću patologiju u 28% (6/21) bolesnika s bolešću COVID-19 hospitaliziranih na jedinici intenzivne njege (211). Memtsoudis i sur. primijetili su kako je od 60 bolesnika na intenzivnoj njezi 8,3% imalo OSA-u, dok je prisutnost OSA-e bila zabilježena u 6,3% pacijenata koji nisu bili na intenzivnoj njezi (204). S obzirom da su gotovo svi bolesnici bili pretili, broj očekivanih bolesnika s OSA-om bio je nizak te je smatran odrazom nedovoljne prepoznatosti navedene bolesti (204). Sljedeća studija otkrila je kako 21% bolesnika s teškim oblikom pneumonije uzrokovane COVID-19 bolešću imalo OSA-u (212). Ipak, u većini studija nije bilo moguće utvrditi je li OSA potencijalni neovisni čimbenik rizika za loše ishode bolesti COVID-19. Međutim, CORONADO studija provedena na 1317 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 istovremeno oboljelima od bolesti COVID-19, uključivala je 1189 bolesnika liječenih od OSA-e te je prva studija koja je pokazala neovisnu povezanost OSA-e s povećanim rizikom od smrti tijekom sedmog dana hospitalizacije (208).

Postoji niz vjerojatnih mehanizama koji se nalaze u podlozi veće učestalosti komplikacija bolesti COVID-19 u bolesnika s OSA-om. OSA je čimbenik rizika za dobivanje izvanbolničke upale pluća, povezana je sa stupnjem težine upale pluća, može ugroziti učinkovitost obrambenog refleksa kašlja, a rizični je čimbenik i za povećanu aspiraciju (207, 213). Uočeno je i povećani rizik za prijem bolesnika s OSA-om na intenzivnu njegu tijekom epidemije gripe (213). U neliječenih bolesnika s OSA-om uočena je prekomjerna ekspresija angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE 2), koji je identificiran kao ulazni receptor odnosno protein domaćin SARS-CoV-2 virusa, što vjerojatno doprinosi većoj podložnosti za obolijevanje od bolesti COVID-19 (207, 214, 215). Za razliku od angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE 2) negativni je regulator renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (renin-angiotensin-aldosteron system, RAAS) te katalizirajući pretvorbu angiotenzina II u angiotenzin 1-7 uravnotežuje aktivnost ACE i ima zaštitnu ulogu u kardiovaskularnim bolestima. Gubitak funkcije

ACE 2, kao posljedica ulaska virusa u stanicu, dovodi do pogoršanja srčane funkcije i progresije srčanih, bubrenih i vaskularnih patologija (215). Budući da je poznato kako OSA može uzrokovati povećanje krvnog tlaka stimulacijom RAAS-a (216), daljnim istraživanjima potrebno je utvrditi jesu li pojedinci s OSA-om u kojih postoji povećana stimulacija RAAS-a (zbog OSA-e), u povećanom riziku od kardiovaskularnih komplikacija uočenih u bolesnika s bolešću COVID-19 (214).

Nadalje, poremećaji disanja tijekom spavanja praćeni su poremećenom izmjenom plinova u krvi (hiperkapnijom i hipoksemijom), udarima simpatičke aktivnosti i kroničnom sistemskom upalom (214, 217). Povećanje postojećeg proupalnog stanja od posebne je važnosti, osobito u pretilih bolesnika, jer potencijalno može doprinijeti pogoršanju hipoksemije i biti okidačem citokinske oluje koja se javlja u oboljelih od pneumonije COVID-19 i u onih s multiorganskim zatajenjem (214, 218). Sama OSA povezana je s višom koncentracijom inhibitora plazminogen aktivatora-1 (engl. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), komponentom koagulacijskog sustava koja može povisiti rizik za akutne vaskularne događaje (207, 219). Doista, brzo kliničko pogoršanje bolesti COVID-19 povezano je s citokinskom olujom i životno ugrožavajućom koagulacijskom disfunkcijom zbog čega su u kliničkoj slici bolesti COVID-19 često vidljive tromboze, moždani udari i aritmije, fulminantni miokarditis, zatajenje srca, plućna embolija i diseminirana intravaskularna koagulacija (207, 220).

1.13.3. Pridržavanje terapije uređajem CPAP tijekom zatvaranja uslijed pandemije bolesti COVID-19

U patologiji s višestrukom dinamikom koja uključuje suradljivost bolesnika, dostupne informacije o djelotvornosti i pridržavanju liječenja obvezne su za razumijevanje odnosa između OSA-e i COVID-19 (207). Unatoč relevantnim znanstvenim radovima koji su ukazali na sličnosti između OSA-e i bolesti COVID-19, čini se kako se tijekom zatvaranja uslijed pandemije COVID-19 ipak podcijenila važnost korištenja CPAP-a, pa je tek ograničena pozornost posvećena istraživanju pridržavanja terapije CPAP-om tijekom pandemije, kao i istraživanju bolesnika s OSA-om izloženim bolesti COVID-19.

Početni podaci velike prospektivne studije provedene u Francuskoj na 7845 pacijenata s OSA-om liječenih CPAP-om pokazali su značajno poboljšanje u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 (221) u usporedbi s podacima o pridržavanju

terapije tijekom razdoblja od mjesec dana prije zatvaranja te u usporedbi s istim razdobljem prethodne godine. Predloženo je kako bi poboljšanje u pridržavanju terapije moglo biti posljedica publiciteta vezanog uz bolest COVID-19, koja je opisana kao bolest koja pogađa dišne putove što je vjerojatno uzrokovalo strah od hospitalizacije i motiviralo bolesnike da se pridržavaju liječenja (221). Iako, produljeno vrijeme boravka kod kuće također je moglo dovesti do povećane mogućnosti spavanja i korištenja CPAP-a (207, 221). Poboljšanje u pridržavanju terapije potvrđeno je i u drugoj studiji (222), međutim, u studiji koju su proveli Batool-Anwar i sur. nije zabilježena razlika u pridržavanju terapije CPAP-om prije i tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 (223). Nadalje, prema rezultatima telefonske ankete provedene u New Yorku pridržavanje terapije u uzorku bolesnika s OSA-om smanjilo se; 11% bolesnika s OSA-om izjasnilo se o prestanku korištenja uređaja CPAP (224). Navedene nedosljednosti u rezultatima vezane za promjene u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 vjerojatno su posljedica ograničenog broja izvornih istraživanja, studija s različitim veličinom uzorka, kao i različitih metodoloških pristupa (u mnogim slučajevima informacije su prikupljene putem telefonskih poziva ili neizravnom evaluacijom bolesnika), ali nedosljednosti mogu biti posljedica i dvosmislenih preporuka za uporabu CPAP-a tijekom pandemije (225, 226).

Naime, određene smjernice predlagale su postojanje rizika za aerosolizaciju izazvanu CPAP-om, podržavajući prestanak terapije CPAP-om među bolesnicima s OSA-om tijekom pandemije COVID-19 (226). Primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka zraka spada u kategoriju neinvazivne ventilacije (engl. non-invasive ventilation, NIV) koja je prema SZO-u stavljena na popis visokorizičnih postupaka za stvaranje i širenje zaraznog aerosola (207, 214, 227). Prema dostupnim dokazima prijenos SARS-CoV-2 odvija se kapljičnim putem, zbog čega je predloženo da bi korištenje CPAP-a moglo uzrokovati kontaminaciju okoliša i ostale članove kućanstva izložiti virusu te povisiti rizik od same zaraze (207, 214, 226, 228). Upravo iz tog razloga Barker i sur. tvrdili su da NIV, pa tako i CPAP, treba prekinuti tijekom cijele pandemije osim ako je medicinski neophodan za održavanje života (226). Uzimajući u obzir kako navedeni rizik nije bio znanstveno dokazan, a uz dokaze o štetnosti prestanka korištenja CPAP-a čak i na samo jednu noć (113, 115), druge kliničke smjernice podržale su nastavak terapije CPAP-om (225), navodeći CPAP i kao moguću potporu disanja u bolesnika oboljelih od bolesti COVID-19 sa zatajenjem disanja (229). Baker i Sovani istaknuli su kako prestanak liječenja CPAP-om može biti povezan s povratkom simptoma, pri čemu su naglasili pogoršanje dnevne pospanosti, koncentracije,

pamćenja i raspoloženja (225). Povratak simptoma, posebice prekomjerne dnevne pospanosti, može biti ugrožavajuće za širu javnost zbog povećanog rizika za prometne nesreće (214, 230). Nadalje, relevantni znanstveni članci pokazuju kako dobro postavljena oronazalna maska osigurava zanemarivu disperziju aerosola pri tlakovima od 5, pa čak i do 20 cm H₂O (207, 231). Također, postavljanje antivirusnih filtera sprječava ulazak virusa u crijevo i masku uređaja CPAP, štiteći dišne puteve bolesnika bez utjecaja na tlak zraka. CPAP maske mogu se podijeliti na maske s ventilacijom i maske bez ventilacije, a upravo zbog smanjene disperzije kapljica, kao i omogućavanja pravilnog oslobađanja ugljičnog dioksida preferiraju se maske bez ventilacije s otvorom za izdisaj (207). Kryger i suradnici opisali su i virusne filtere posebno dizajnirane za hvatanje virusnih čestica što pomaže u smanjenju izlučivanja virusa. Navedeni autori ipak su sugerirali da bi bolesnici s OSA-om teškom stupnja koji se zaraze bolešću COVID-19 trebali biti smješteni u zdravstvenu ustanovu gdje bi osoblje moglo poduzeti potrebne mjere opreza uz korištenje zaštitne opreme (232). Različita međunarodna društva također su objavila smjernice u vezi s korištenjem CPAP-a tijekom pandemije te iznijela sažetak mjera za nastavak liječenja sindroma OSA-e u novim pandemijskim uvjetima, ističući distanciranje od ugroženih članova kućanstva ili eventualni prekid CPAP-a na kratko vrijeme uz telekonzultacije, ali ne i prestanak korištenja CPAP-a tijekom cijele pandemije (214, 233, 234).

Tijekom pandemije COVID-19 opažena je i pojava anksioznosti, straha, depresije i simptoma posttraumatskog stresnog poremećaja (235), što bi dodatno moglo utjecati na pridržavanje terapije CPAP-om. Naime, prethodna istraživanja navela su smanjenje pridržavanja terapije CPAP-om tijekom proživljavanja traumatičnih iskustava (236, 237).

1.13.4. Potencijalni zaštitni učinak terapije CPAP-om

U usporedbi s drugim manje promjenjivim čimbenicima povezanim s bolešću COVID-19, OSA se može učinkovito liječiti uspješnim provođenjem terapije CPAP (207)mutti40). Bolje pridržavanje terapije CPAP-om tijekom trenutne pandemije moglo bi imati povoljne učinke ne samo na OSA-u, već i smanjivati rizik za razvoj teških oblika i ishoda bolesti COVID-19. CPAP potiče zaštitne kardiovaskularne učinke, smanjuje hiperkoagulabilnost smanjujući aktivaciju trombocita, veličinu ugruška, hematokrit i snižavajući viskoznost krvi (207, 238). Također povećava preostali funkcionalni kapacitet pluća čime se poboljšava izmjena plinova (207, 239). Nadalje, pozitivno djeluje i na elastičnost arterijske stijenke i smanjuje serumske upalne markere

uključujući interleukine IL-2, IL-4, IL-6 u bolesnika s teškim stupnjem OSA-e koji koriste uređaj najmanje 4 sata tijekom noći (207, 240, 241). Smanjena ekspresija mRNA markera povezanih s hipoksijom tkiva i infiltracijom makrofaga također je opisana uz zadovoljavajuće pridržavanje propisane terapije (207, 240). Sukladno tome, CPAP smanjuje učestalost akutnih vaskularnih događaja i poboljšava funkcionalne ishode u bolesnika s OSA-om koji se pridržavaju terapije (207, 242).

Povoljni učinci CPAP-a u bolesnika s OSA-om prepoznatljivi su od samog početka terapije, ali jako ovise o pridržavanju propisane terapije zbog čega je postojala hitna potreba za usklađenim protokolima kojima bi se olakšalo praćenje bolesnika s OSA-om liječenih CPAP-om tijekom pandemije (207, 231, 242). S obzirom na višestruku i neposrednu korist terapije CPAP-om u smanjenju rizika od infektivnih komplikacija, kronične upale i trombofilije u bolesnika s OSA-om te s obzirom na relativnu sigurnost terapije kada su zadovoljene odgovarajuće mjere opreza, predloženo je da stručnjaci za medicinu spavanja trebaju provoditi dijagnostičke postupke u visokorizičnim slučajevima koristeći sigurne postupke, kao i početak terapije u novodijagnosticiranih bolesnika s odgovarajućim PAP uređajima i maskama te pritom poticati redovito praćenje terapije uz promicanje pridržavanja bilo telemedicinom ili izravnim kontaktima ukoliko je potrebno (207).

Unatoč očiglednoj važnosti pridržavanja terapije CPAP-om u pacijenata s OSA-om, do sada je ovom problemu posvećena samo ograničena pozornost uz nedovoljno razjašnjen učinak zatvaranja zbog pandemije COVID-19 na pridržavanje terapije CPAP-om. Stoga, kako bi se pružile dodatne informacije o utjecaju zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 na pridržavanje terapije CPAP-om, ova disertacija istražit će pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja i čimbenike koji utječu na isto.

2. Ciljevi i hipoteze

2.1. Ciljevi

Primarni cilj 1

Cilj prvog dijela istraživanja jest istražiti pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 u bolesnika s OSA-om teškog stupnja.

Sekundarni cilj 1A

Cilj ove studije je istražiti pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 s obzirom na pridržavanje terapije CPAP-om prije zatvaranja, spol, dob, indeks tjelesne mase, postojanje komorbiditeta i anksioznost.

Sekundarni cilj 1B

Cilj ove studije je istražiti prediktore pridržavanja terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 u bolesnika s OSA-om teškog stupnja.

Primarni cilj 2

Cilj drugog dijela istraživanja je istražiti ulogu brzine desaturacije mjerene novim indeksom nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom kao novog parametra u procjeni pridržavanja terapije CPAP-om.

Sekundarni cilj 2A

Cilj ove studije je usporediti prediktivnu vrijednost brzine desaturacije mjerene novim indeksom nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom i stupnja težine opstruktivske apneje tijekom spavanja mjenog klasičnom vrijednošću AHI u predikciji pridržavanja terapije CPAP-om u bolesnika s OSA-om teškog stupnja.

Sekundarni cilj 2B

Cilj ove studije je pronaći optimalnu graničnu vrijednost brzine desaturacije mjerene novim indeksom nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom za razlikovanje bolesnika koji se pridržavaju i ne pridržavaju terapije CPAP-om.

2.2. Hipoteze

Hipoteza 1

Ukupno pridržavanje terapije CPAP-om poboljšat će se tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 u bolesnika s OSA-om teškog stupnja.

Hipoteza 2

Pridržavanje terapije CPAP-om poboljšat će se tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 u bolesnika s OSA-om teškog stupnja koji se prije zatvaranja nisu zadovoljavajuće pridržavali terapije CPAP-om, kao i u bolesnika koji imaju povećani rizik od nepovoljnih ishoda bolesti COVID-19, odnosno u muškaraca, bolesnika starije dobi, bolesnika s povećanim ITM-om, bolesnika s komorbiditetima te u bolesnika s većom razinom anksioznosti.

Hipoteza 3

Pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 moguće je predvidjeti u bolesnika s OSA-om teškog stupnja na temelju pridržavanja terapije CPAP-om prije zatvaranja, dobi, spola, indeksa tjelesne mase, postojanja komorbiditeta i anksioznosti.

Hipoteza 4

Veće vrijednosti indeksa nagiba odnosno strmiji nagib krivulje zasićenja krvi kisikom povezan je s povećanim postotkom noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata/noći tijekom prva tri mjeseca terapije CPAP-om.

Hipoteza 5

Bolesnici s OSA-om teškoga stupnja koji brže desaturiraju (imaju veći indeks nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom) bolje se pridržavaju terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije (prva tri mjeseca) u usporedbi s bolesnicima koji desaturiraju sporije (imaju manji indeks nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom).

Hipoteza 6

Bolesnici s OSA-om teškoga stupnja koji imaju popratnu dijagnozu hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 desaturiraju brže (imaju veći indeks nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom) u usporedbi s bolesnicima koji nemaju popratnu dijagnozu hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2.

Hipoteza 7

Pridržavanje terapije CPAP-om moguće je predvidjeti na temelju brzine desaturacije mjerene indeksom nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom.

Hipoteza 8

Brzina desaturacije mjerena novim indeksom nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom ima veću prediktivnu vrijednost u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije CPAP-om u bolesnika s OSA-om teškog stupnja u usporedbi s klasičnom vrijednosti AHI.

3. Ispitanici i postupci

3.1. Ispitanici

Ovo istraživanje provedeno je u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split u sklopu znanstveno-istraživačkog projekta Hrvatske zaklade za znanost „Translacijsko istraživanje neuroplastičnosti disanja i učinka intermitentne hipoksije u anesteziji i spavanju“, broj 216-2163166-5935. Svi postupci u provođenju ovog istraživanja prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu (2181-198-03-04-20-0056) i provedeni u skladu s načelima Helsinške deklaracije. Svaki ispitanik potpisao je obrazac pristanka informirane osobe za sudjelovanje u istraživanju prije početka istraživanja.

3.1.1. Ispitanici prvog dijela istraživanja

Prvi dio istraživanja proveden je u razdoblju od 14 dana nakon što je 27. travnja 2020. godine stavljena izvan snage Odluka o mjerama ograničavanja društvenih okupljanja, rada u trgovini, uslužnih djelatnosti i održavanja sportskih i kulturnih događanja za vrijeme trajanja proglašene epidemije bolesti COVID-19 u Republici Hrvatskoj, a čija je primjena započela 19. ožujka 2020. godine. U istraživanju je sudjelovao 101 bolesnik s dijagnozom OSA-e teškog stupnja ($AHI \geq 30/h$) postavljenom pomoću cjelonoćne PSG ili cjelonoćne PG u Centru za medicinu spavanja Split, nakon čega im je propisana terapija uređajem CPAP. Kriteriji uključivanja bili su dob ≥ 18 godina, ≥ 6 mjeseci trajanja terapije CPAP-om i zabilježeni svi parametri PSG/PG zapisa. Kriteriji isključivanja bili su nedostupni ili nepotpuni podaci o pridržavanju terapije CPAP-om.

3.1.2. Ispitanici drugog dijela istraživanja

U drugom dijelu istraživanja prikupljeni su podaci za 70 bolesnika s dijagnozom OSA-e teškog stupnja ($AHI \geq 30/h$) kojima je propisana terapija uređajem CPAP. Dijagnoza je postavljena nakon analize zapisa cjelonoćne PSG kojoj su bolesnici bili podvrgnuti u razdoblju od lipnja 2014. do prosinca 2020. u Centru za medicinu spavanja Split. Kriteriji uključivanja bili su dob ≥ 18 godina i ≥ 3 mjeseca trajanja terapije CPAP-om. Kriteriji isključivanja bili su nedostupni ili nepotpuni podaci o pridržavanju terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije CPAP-om.

3.2. Postupci

3.2.1. Dijagnostika OSA-e u Centru za medicinu spavanja pomoću cjelonoćnog snimanja

U Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split, cjelonoćnu PSG ili cjelonoćnu PG provodio je liječnik stručnjak za medicinu spavanja i iskusan tehničar za medicinu spavanja u skladu sa smjernicama AASM-a i ESRS-a (11, 56). Različiti neurofiziološki, kardiorespiracijski i drugi pokazatelji bilježeni su polisomnografskim (Alice 6LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) ili poligrafskim (SOMNOcheck2, Weinmann, Njemačka) uređajem. Dobiveni polisomnografski ili poligrafski zapisi pregledani su i evaluirani od strane educiranog tehničara za medicinu spavanja i certificiranog stručnjaka sa medicinu spavanja u skladu s prethodno spomenutim smjernicama AASM-a i ESRS-a (11, 56, 152).

3.2.1.2. Zapis cjelonoćne polisomnografije

Podatak o vrijednosti AHI prikupljen je iz pripadajućih zapisa cjelonoćne PSG za svakog bolesnika. Podaci o broju i trajanju svih smetnji disanja tijekom noći te podaci o pridruženim desaturacijama krvi kisikom preuzeti su iz posebne verzije zapisa cjelonoćne PSG koja sadrži detaljan popis zabilježenih smetnji disanja tijekom cjelonoćnog snimanja, točno vrijeme pojave smetnje disanja, stadij spavanja tijekom kojeg je smetnja zabilježena, trajanje smetnje disanja i stupanj pripadajuće desaturacije (Slika 12). Podaci iz navedenog zapisa omogućili su izračun brzine desaturacije. Brzina desaturacije mjerena nagibom krivulje desaturacije arterijske krvi kisikom izražena je vrijednošću IN-a. IN je definiran kao prosječni kvocijent razlike između razine zasićenja krvi kisikom prije i poslije opstruktivske apneje (ΔSpO_2) i trajanja opstruktivske apneje tijekom spavanja (t) (Slika 9). Vrijednost IN izračunata je za svaku pojedinačnu opstruktivsku apneju tijekom noći, a zatim je vrijednost svih pojedinačnih indeksa nagiba tijekom noći uprosječena i kao takva korištena u daljnjoj analizi.

EVENT LIST

Start Time	Sleep Stage	Event	Duration		SpO2		
			Flw	Tho	Bef	Min.	Δ
3:23:30	N2	μ-arousal	3		-	-	-
3:23:35	N2	Snore	4		-	-	-
3:23:38	N2	Obstructive apnea	22.5		89	53	36
3:23:42	N2	Leg movement	7		-	-	-
3:23:43	N2	Heart Rate Rise	6		-	-	-
3:23:59	N2	Desaturation	20		89	53	36
3:24:01	N2	μ-arousal	6		-	-	-
3:24:05	N2	Heart Rate Drop	6		-	-	-
3:24:05	N2	Snore	3.5		-	-	-
3:24:09	N2	Leg movement	5.5		-	-	-
3:24:10	N2	Obstructive apnea	28.5		92	63	29
3:24:14	N2	Heart Rate Rise	6		-	-	-
3:24:23	N2	Snore	14		-	-	-
3:24:32	N2	Desaturation	15		92	63	29
3:24:36	N2	μ-arousal	9		-	-	-
3:24:39	N2	Snore	3.5		-	-	-
3:24:41	N2	Heart Rate Drop	6		-	-	-
3:24:51	N2	Heart Rate Rise	6		-	-	-
3:24:55	N2	Obstructive apnea	25		91	53	33
3:25:10	N2	Desaturation	37		91	53	38
3:25:22	N2	μ-arousal	5		-	-	-
3:25:22	N2	Snore	3.5		-	-	-
3:25:24	N2	Heart Rate Drop	6		-	-	-
3:25:28	N2	Snore	4		-	-	-
3:25:30	N2	Hypopnea	22.5		91	73	18
3:25:31	N2	Leg movement	6.5		-	-	-
3:25:36	N2	Leg movement	3		-	-	-
3:25:38	N2	Heart Rate Rise	6		-	-	-
3:25:52	N2	Leg movement	1		-	-	-
3:25:53	N2	Desaturation	24		90	76	14
3:25:53	N2	μ-arousal	3		-	-	-
3:25:56	N2	Snore	6		-	-	-
3:25:57	N2	Obstructive apnea	10	6.5	90	66	24

Slika 12. Isječak posebne verzije izvješća cjelonoćne PSG u trajanju od dvije i pol minute. Izvješće sadrži popis svih zabilježenih smetnji disanja tijekom cjelonoćnog snimanja, vrijeme početka smetnje disanja, stadij spavanja tijekom kojeg je smetnja zabilježena, trajanje smetnje disanja i stupanj pripadajuće desaturacije. Umetnuta je posebna kolumna s desne strane u kojoj je za svaku pojedinu opstruktivnu apneju tijekom spavanja izračunat indeks nagiba (IN) prema opisanoj formuli, a zatim je vrijednost svih pojedinačnih indeksa nagiba tijekom noći uprosječena te kao takva korištena u daljnjoj analizi tijekom istraživanja. Isti postupak učinjen je za svakog bolesnika uključenog u istraživanje.

3.2.2. Upitnici korišteni u istraživanju

Upitnik sastavljen za potrebe istraživanja

Upitnik sastavljen za potrebe istraživanja sastojao se od tri odjeljka: Demografski podaci (opće informacije i karakteristike ispitanika), Anamneza povezana s bolešću COVID-19 (pitanja o pozitivnosti na COVID-19, kao i pitanja o simptomatologiji, hospitalizaciji i korištenju uređaja CPAP ukoliko je ispitanik bio zaražen virusom SARS-CoV-2) te Samostalno izvještavanje o pridržavanju terapije CPAP-om i korištenju uređaja CPAP (broj sati korištenja CPAP-a, nuspojave korištenja CPAP-a i učestalost čišćenja CPAP-a prije i tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19). Podaci o prisutnosti kroničnih bolesti u ispitanika bili su prikupljeni iz postojeće medicinske dokumentacije u Centru za medicinu spavanja Split.

Upitnik anksioznosti kao stanja i osobine

Razina anksioznosti ispitanika procijenila se pomoću Upitnika anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (engl. State-Trait Anxiety Inventory, STAI) (243), instrumenta korištenog za samoprocjenu anksioznosti kao stanja (STAI-S ljestvica samoprocjene) i kao osobine (STAI-T ljestvica samoprocjene). STAI-S ljestvica sadrži 20 tvrdnji kojima se mjere prolazna anksiozna stanja, dok STAI-T ljestvica s jednakim brojem tvrdnji mjeri razmjerno stabilne individualne razlike u sklonosti anksioznosti. Ispitanici su samostalno procjenjivali anksioznost na Likertovoj skali od 1 do 4, a raspon bodova za svaku ljestvicu bio je od 20 do 80. Ukupni rezultat dobije se zbrajanjem procjena za svaku tvrdnju, a veći rezultat ukazivao je na veću razinu anksioznosti.

3.2.3. Procjena pridržavanja terapije uređajem CPAP

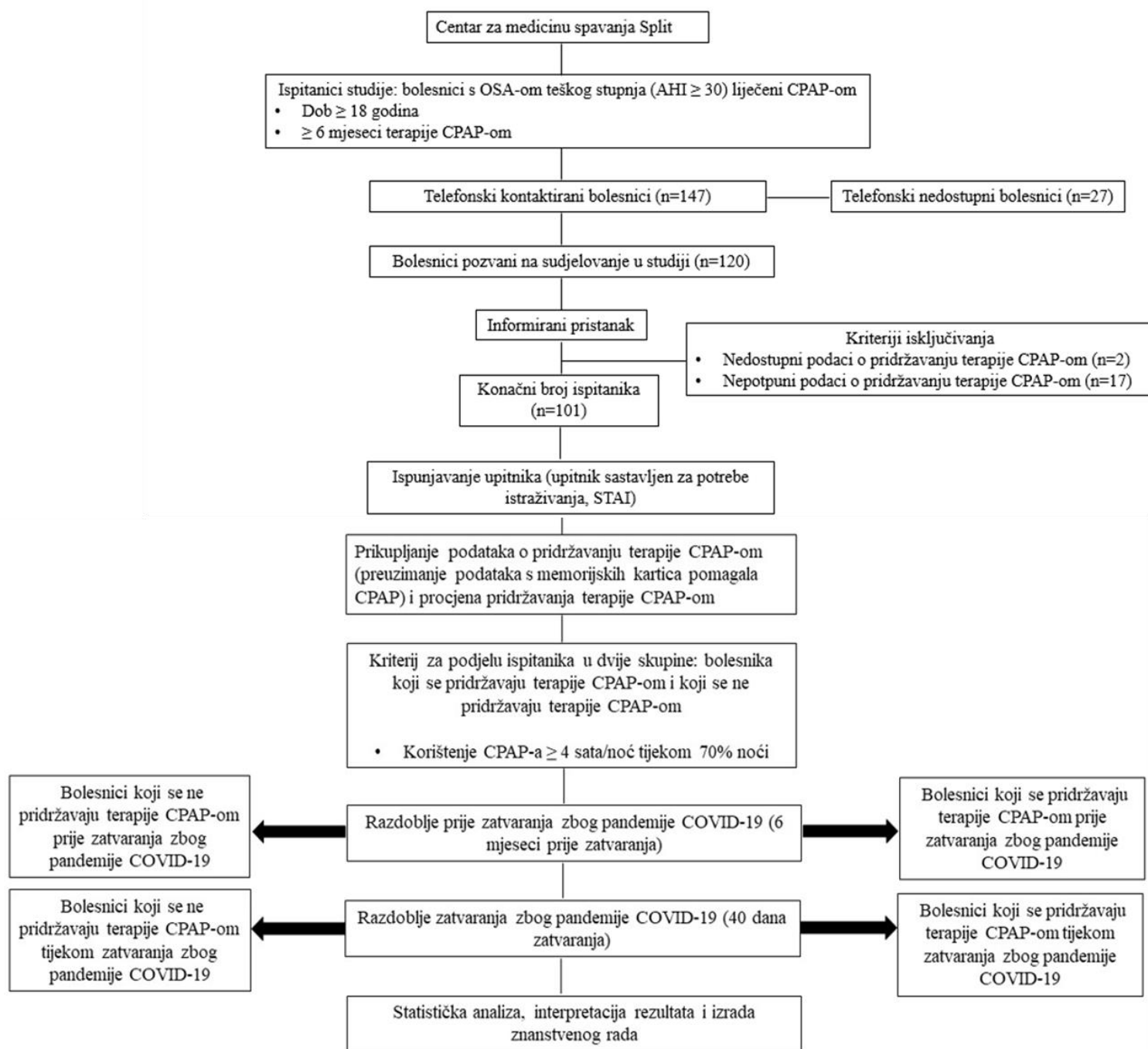
Podaci o pridržavanju terapije CPAP-om preuzeti su s memorijskih kartica pripadajućih uređaja. Procjena pridržavanja terapije CPAP-om uključivala je postotak noći tijekom kojih se bolesnik pridržavao terapije (postotak noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata/noć) i prosječan broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći. Uporaba CPAP-a ≥ 4 sata/noć tijekom najmanje 70% noći tijekom određenog razdoblja koristila se kao kriterij zadovoljavajućeg pridržavanja terapije CPAP-om (90). Prema navedenom kriteriju pridržavanja terapije CPAP-om bolesnici su bili razvrstani u dvije skupine: bolesnike koji se pridržavaju i ne pridržavaju terapije CPAP-om. U prvom dijelu istraživanja pridržavanje terapije CPAP-om procjenjivano je tijekom razdoblja prije zatvaranja uslijed pandemije COVID-19 (6 mjeseci prije zatvaranja) i tijekom razdoblja zatvaranja

uslijed pandemije COVID-19 (40 dana zatvaranja). Podaci o trajanju terapije CPAP-om prije zatvaranja uslijed pandemije COVID-19 prikupljeni su iz postojeće medicinske dokumentacije u Centru za medicinu spavanja Split. U drugom dijelu istraživanja pridržavanje terapije uređajem CPAP procjenjivalo se tijekom prvog mjeseca i prva tri mjeseca propisane terapije.

3.3. Protokol

3.3.1. Protokol prvog dijela istraživanja

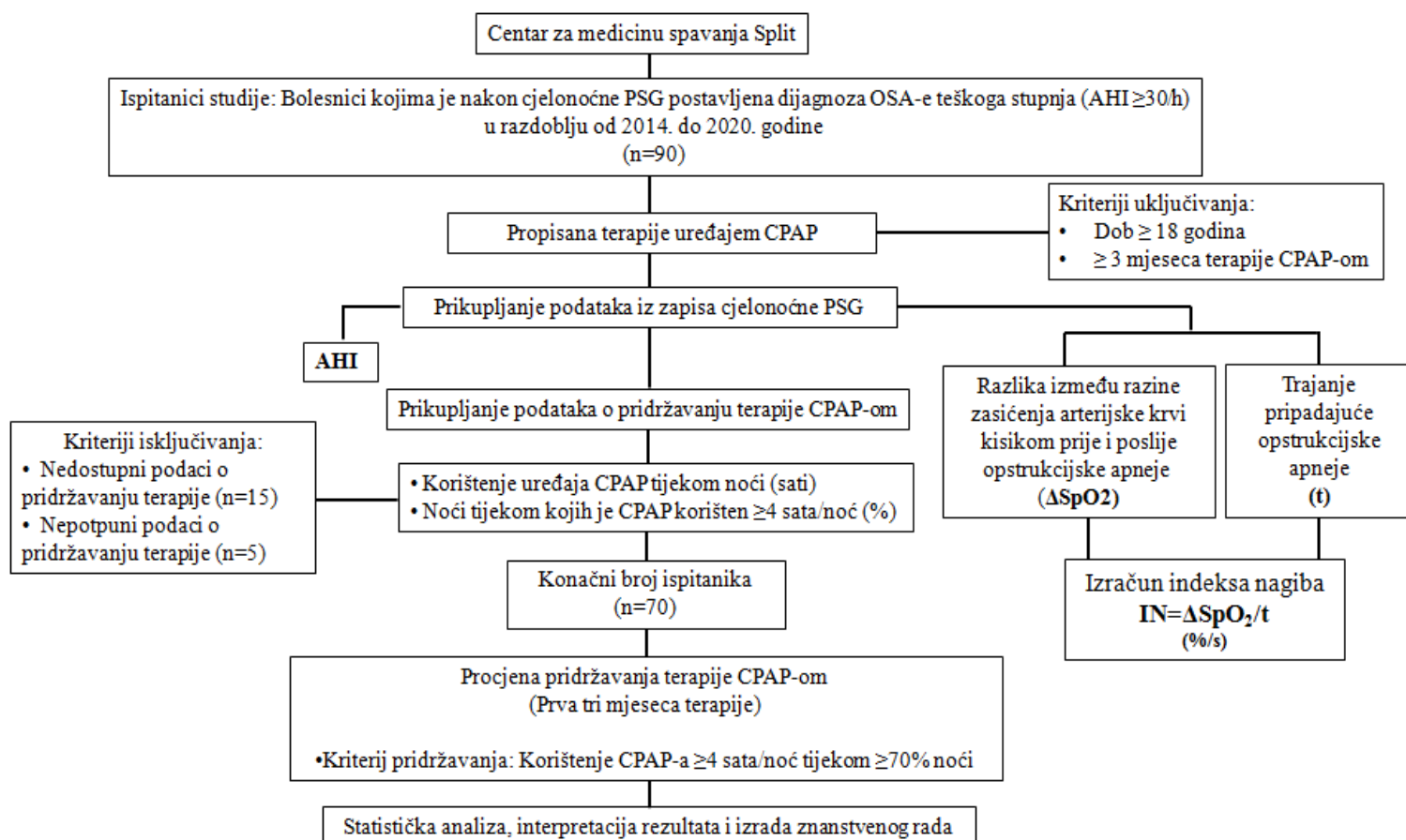
Prvi dio istraživanja proveo se kao presječna studija u Centru za medicinu spavanja Split. Potencijalni ispitanici odabrani su randomiziranim postupkom (svaki dvadeseti bolesnik s dijagnozom OSA-e teškog stupnja), nakon čega su ispitanici bili telefonski kontaktirani i obaviješteni o planiranom slijedu postupaka studije. Ukoliko su pristali sudjelovati u studiji, ispitanici su bili pozvani u Centar za medicinu spavanja Split radi procjene pridržavanja terapije CPAP-om te bili zamoljeni ispuniti upitnik sastavljen za potrebe ovog istraživanja i upitnik STAI. Od 147 telefonski kontaktiranih bolesnika, 27 bolesnika nije bilo telefonski dostupno. Nadalje, memorijske kartice uređaja CPAP nisu sadržavale potpune podatke o pridržavanju terapije CPAP-om za 17 telefonski dostupnih bolesnika, dok za 2 bolesnika podaci s memorijskih kartica uopće nisu bili dostupni. Stoga, konačni broj ispitanika bio je 101. Dijagram tijeka prvog dijela istraživanja prikazan je na Slici 13.



Slika 13. Dijagram tijeka prvog dijela istraživanja.

3.3.2 Protokol drugog dijela istraživanja

Drugi dio istraživanja proveden je kao retrospektivna opservacijska studija u Centru za medicinu spavanja Split. Podaci ispitanika podvrgnutih cjelonoćnoj PSG u razdoblju od lipnja 2014. do prosinca 2020. prikupljeni su iz odgovarajućih zapisa cjelonoćne PSG u Centru za medicinu spavanja Split i postojeće baze podataka u kojoj su pohranjeni podaci preuzeti s memorijskih kartica uređaja CPAP u svrhu procjene pridržavanja terapije CPAP-om. Potencijalni ispitanici odabrani su randomiziranim postupkom tj. svaki dvadeseti bolesnik s dijagnozom OSA-e teškog stupnja i propisanom terapijom uređajem CPAP. Za 15 od odabranih 90 ispitanika podaci o pridržavanju terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije nisu bili dostupni, dok za 5 ispitanika podaci o pridržavanju nisu bili potpuni. Stoga je konačni broj ispitanika bio 70. Dijagram tijeka drugog dijela istraživanja prikazan je na Slici 14.



Slika 14. Dijagram tijeka drugog dijela istraživanja.

3.4. Statistički postupci

Probni uzorak od 9 bolesnika s dijagnozom OSA-e teškog stupnja na terapiji CPAP-om procijenjen je prije i tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 kako bi se izračunala veličina uzorka za prvi dio istraživanja. Tijekom izračuna veličine uzorka promjena u satima korištenja CPAP-a tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 definirana je kao ishod. Na temelju prosječne razlike od 0,39 i razlike standardnih devijacija od 1,32, minimalni potrebni uzorak iznosio je 100 pacijenata kada su greške tipa I i II iznosile 0,01.

Potrebna veličina uzorka drugog dijela istraživanja izračunata je koristeći test usporedbe dviju srednjih vrijednosti za nezavisne uzorke, a podaci korišteni za izračun veličine uzorka dobiveni su istraživanjem probnog uzorka od 10 ispitanika. Za izračun je korištena vrijednost IN-a, ispitivanog parametra za procjenu pridržavanje terapije CPAP-om. Srednja vrijednost IN-a u bolesnika koji su se pridržavali terapije CPAP-om bila je 0,29 uz standardnu devijaciju od 0,13, a srednja vrijednost IN-a u bolesnika koji se nisu pridržavali propisane terapije bila je 0,51 uz standardnu devijaciju od 0,25. Uz $\alpha=0,05$ te snagu istraživanja od 90%, potrebna veličina uzorka iznosila je 32 ispitanika.

Svi statistički postupci provedeni su korištenjem SPSS (engl. Statistical Package for the Social Sciences) softvera (Version 14.0 of SPSS for Windows). Kategorijske varijable izražene su kao frekvencije i postotci, dok su kontinuirane varijable prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD) za simetrično raspodijeljene podatke ili kao medijan i interkvartilni raspon (IQR) za asimetrično raspodijeljene podatke ili podatke na ordinalnoj ljestvici nakon testiranja normalnosti distribucije i vizualnog pregleda distribucije podataka. Za utvrđivanje razlika između skupina korišten je t-test za zavisne ili nezavisne uzorke. Povezanost ispitivanih indeksa s pridržavanjem terapije CPAP-om prikazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. U prvom dijelu istraživanju provedena je linearna regresija koristeći promjenu u broju sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 kao zavisnu varijablu. Ispitivani prediktori navedene promjene u broju sati korištenja CPAP-a tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 bili su pridržavanje terapije CPAP-om prije zatvaranja, spol, dob, indeks tjelesne mase, arterijska hipertenzija, šećerna bolest tipa 2 i anksioznost. Prediktori promjene u prosječnom broju sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog COVID-19 pandemije istraženi su kako bi se prepoznali ispitanici za koje je manje vjerojatno da će poboljšati pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja. U drugom dijelu istraživanja provedena je logistička regresija pri

čemu se pridržavanje terapije CPAP-om koristilo kao zavisna varijabla. U navedenom regresijskom modelu ispitivani prediktori bili su brzina desaturacije mjerena indeksom nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom i vrijednost AHI. Za svaku analizu regresije, prikazan je višestruki koeficijent korelacije uz pripadajuću značajnost te je unutar svakog modela prediktorima pridodana vrijednost β koja označava pojedinačni doprinos svakog prediktora u modelu. Analiza krivulje operativnih karakteristika (engl. receiver operating characteristic curve, ROC) provedena je kako bi se utvrdila optimalna granična vrijednost brzine desaturacije mjerena indeksom nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom u razlikovanju bolesnika koji se pridržavaju i ne pridržavaju terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije. U svrhu procjene mogućeg neizravnog utjecaja vrijednosti AHI na odnos ozbiljnosti desaturacije izražene IN-om i postotka noći tijekom kojih se bolesnik pridržavao terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije, provedena je analiza medijacije u kojoj je vrijednost AHI istražena kao medijacijska varijabla, uz IN kao prediktor i noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noći kao kriterij. Analiza je provedena tzv. bootstrapping metodom. Statistička značajnost postavljena je na $P < 0,05$.

4. Rezultati

4.1. Rezultati prvog dijela istraživanja

U istraživanju je sudjelovao 101 bolesnik s OSA-om teškog stupnja, od čega je bilo 79 (78,2%) muškaraca. Prosječna dob bolesnika s OSA-om teškoga stupnja bila je 58 (50-69) godina. Bolesnici s OSA-om teškoga stupnja naveli su kako nisu bili zaraženi SARS-COV-2 virusom tijekom provedbe istraživanja, kao ni u razdoblju prije istraživanja.

Prosječna vrijednost AHI prije početka terapije uređajem CPAP bila je $52,79 \pm 19,88/h$, dok je vrijednost AHI tijekom terapije CPAP-om iznosila $2,85 \pm 2,87/h$. Tijekom razdoblja prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19, postotak noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noć iznosio je $84,73 \pm 18,25\%$, a prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći bio je $6,12 \pm 1,83$ sati (Tablica 4). Osnovna demografska i klinička obilježja bolesnika s OSA-om teškoga stupnja te podaci o pridržavanju terapije uređajem CPAP prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4. Osnovna demografska i klinička obilježja bolesnika s OSA-om teškoga stupnja te podaci o pridržavanju terapije CPAP-om prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 (n=101)

Demografska obilježja		
Spol	Muškarci	79 (78,2)
	Žene	22 (21,8)
Dob (godine)		58 (50-69)
ITM (kg/m ²)		$33,0 \pm 5,38$
Pušač (da)		15 (15,2)
Klinička obilježja		
AHI prije početka terapije CPAP-om (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)		$52,79 \pm 19,88$
Rezidualni AHI (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)		$2,85 \pm 2,87$
Trajanje terapije CPAP-om prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 (godine)		2 (1-5)
AH		51 (51,0)
ŠB2		18 (18,2)

Depresija	10 (10,0)
STAI-T rezultat	37 (30,5-44)

Pridržavanje terapije CPAP-om prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19

Subjektivna procjena korištenja uređaja CPAP tijekom noći (sati)	6,73 ± 1,40
Noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥4 sata/noć (%)	84,73 ± 18,25
Korištenje uređaja CPAP tijekom noći (sati)	6,12 ± 1,83

Podaci su prikazani kao n (%), srednja vrijednost ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon). AH, arterijska hipertenzija; AHI, indeks apneja-hipopneja; COVID-19, koronavirusna bolest 2019; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; ITM, indeks tjelesne mase; STAI, upitnik anksioznosti kao stanja i osobine; STAI-T, samoprocjena anksioznosti kao osobine; ŠB2, šećerna bolest tipa 2.

Pridržavanje terapije uređajem CPAP: subjektivno vs. objektivno

Nije postojala značajna razlika u pridržavanju terapije uređajem CPAP prije i tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 kada su ispitanici samostalno procjenjivali prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći (6,73 ± 1,40 sati prema 6,73 ± 1,57 sati, $P > 0,999$). Međutim, nakon preuzimanja podataka s memorijskih kartica uređaja CPAP uočeno je kako se postotak noći tijekom kojih su se bolesnici s OSA-om teškog stupnja pridržavali terapije CPAP-om značajno povećao tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 u usporedbi s razdobljem prije zatvaranja (84,72 ± 18,25% prema 87,60 ± 20,16%, $P = 0,004$). Također, prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 značajno se povećao u usporedbi s razdobljem prije zatvaranja (6,12 ± 1,83 sati prema 6,45 ± 1,96 sati, $P < 0,001$).

Pridržavanje terapije uređajem CPAP tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 s obzirom na obilježja bolesnika s OSA-om teškoga stupnja

Pridržavanje terapije uređajem CPAP tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 istraživano je s obzirom na dob, spol, indeks tjelesne mase, postojanje komorbiditeta i razinu anksioznosti. Medijan dobi ukupnog uzorka bolesnika s OSA-om teškoga stupnja korišten je kao granična vrijednost za podjelu bolesnika na mlađe ($n=51$) i starije od 58 godina ($n=50$). Postotak noći tijekom kojih su se bolesnici pridržavali terapije CPAP-om i prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći značajno se povećao tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 isključivo u

ispitanika mlađih od 58 godina ($86,45 \pm 15,35\%$ prema $90,57 \pm 15,58\%$, $P=0,007$ i $6,11 \pm 1,56$ sati prema $6,59 \pm 1,70$ sati, $P<0,001$, Tablica 5).

Postotak noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noć i prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 značajno se poboljšao u žena s OSA-om teškoga stupnja ($84,36 \pm 15,89\%$ prema $91,20 \pm 13,62\%$, $P=0,003$ i $6,10 \pm 1,61$ sati prema $6,80 \pm 1,53$ sati, $P=0,001$, Tablica 5) u usporedbi s razdobljem prije zatvaranja, dok je u muškaraca s OSA-om teškoga stupnja uočeno samo poboljšanje u prosječnom broju sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 ($6,14 \pm 1,89$ sati prema $6,36 \pm 2,06$ sati, $P=0,024$, Tablica 5). U ovom istraživanju nisu postojale značajne razlike u demografskim i kliničkim obilježjima te podacima o pridržavanju terapije CPAP-om prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 između muškaraca i žena s OSA-om teškoga stupnja.

Na temelju medijana ITM-a koji je u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja iznosio $32,5 \text{ kg/m}^2$ (29,7-36), bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: $\text{ITM} \leq 32,5 \text{ kg/m}^2$ i $\text{ITM} > 32,5 \text{ kg/m}^2$. Postotak noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata/noć i prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći značajno se poboljšao u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 jedino u ispitanika s $\text{ITM} \leq 32,5 \text{ kg/m}^2$ ($82,70 \pm 18,25\%$ prema $87,01 \pm 19,74\%$, $P=0,006$ i $5,93 \pm 1,97$ sati prema $6,35 \pm 2,04$ sati, $P=0,001$, Tablica 5).

Prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 povećan je u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja bez popratne dijagnoze arterijske hipertenzije ($6,33 \pm 1,72$ sati prema $6,75 \pm 1,92$ sati, $P<0,001$, Tablica 5), dok je među bolesnicima s popratnom arterijskom hipertenzijom značajno povećan postotak noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata/noć ($82,73 \pm 20,32\%$ prema $86,16 \pm 22,52\%$, $P=0,040$, Tablica 5).

Nadalje, postotak noći tijekom kojih su se bolesnici pridržavali terapije CPAP-om i prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 značajno se povećao u ispitanika s OSA-om teškoga stupnja bez dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 ($85,66 \pm 17,23\%$ prema $88,43 \pm 19,54\%$, $P=0,019$ i $6,21 \pm 1,73$ sati prema $6,49 \pm 1,94$ sati, $P=0,004$, Tablica 5). Međutim, prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 povećao se i u ispitanika s popratnom dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 ($6,06 \pm 2,17$ sati prema $6,57 \pm 1,99$ sati, $P=0,043$, Tablica 5).

Medijan vrijednosti ostvarenog rezultata na podljestvici STAI-T (STAI-T rezultat) u uzorku bolesnika s OSA-om teškoga stupnja u ovom istraživanju iznosio je 37 (30,5-44) te je korišten kao granična vrijednost za podjelu bolesnika u skupinu sa STAI-T rezultatom ≤ 37 (niži stupanj anksioznosti) i > 37 (viši stupanj anksioznosti). Postotak noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata/noć, kao i prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći značajno se povećao tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 u ispitanika s nižim stupnjem anksioznosti ($81,90 \pm 19,96\%$ prema $85,26 \pm 23,93\%$, $P=0,024$ i $5,88 \pm 1,95$ sati prema $6,18 \pm 2,19$ sati, $P=0,021$, Tablica 5) u usporedbi s razdobljem prije zatvaranja. Ipak, u bolesnika s većom razinom anksioznosti povećao se jedino broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 ($6,49 \pm 1,61$ sati prema $6,83 \pm 1,59$ sati, $P=0,007$, Tablica 5).

Tablica 5. Pridržavanje terapije uređajem CPAP prije i tijekom zatvaranje zbog pandemije COVID-19 s obzirom na dob, spol, ITM, postojanje komorbiditeta i anksioznost

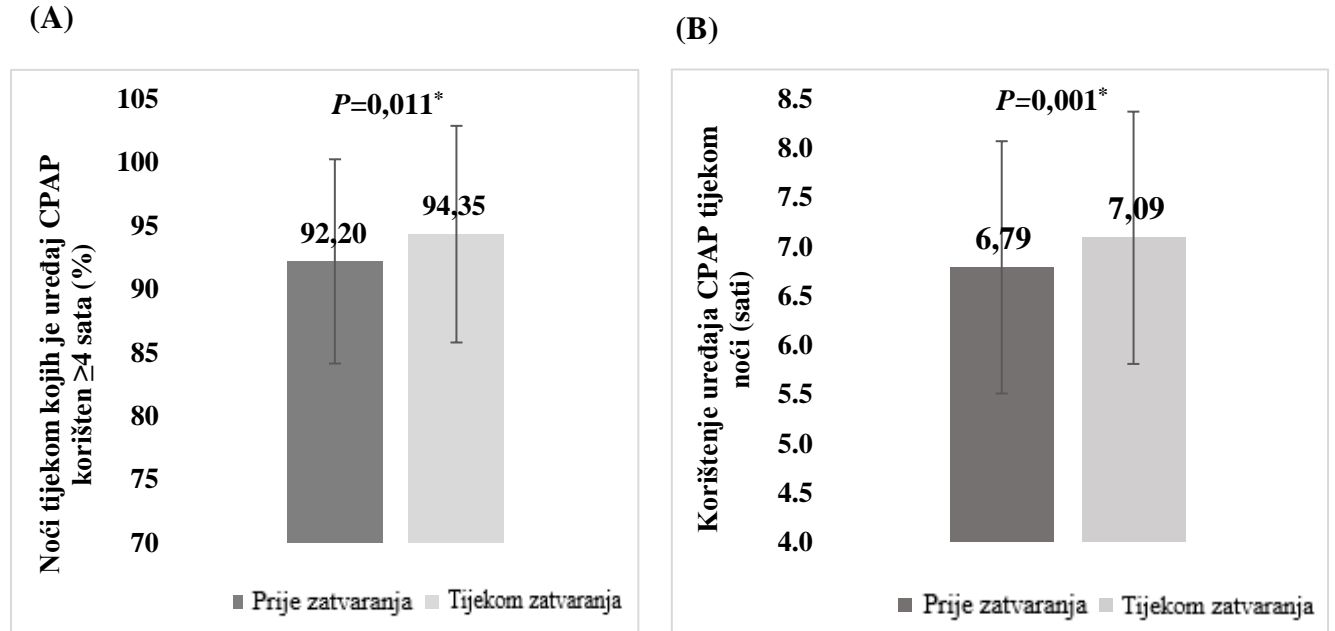
		Noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata/noć (%)			Korištenje uređaja CPAP tijekom noći (sati)		
		Prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19	Tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19	P^*	Prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19	Tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19	P^*
Ukupno		$84,72 \pm 18,25$	$87,60 \pm 20,16$	0,004	$6,12 \pm 1,83$	$6,45 \pm 1,96$	<0,001
Dob (godine)	Mlađi od 58 godina (n=51)	$86,45 \pm 15,35$	$90,57 \pm 15,58$	0,007	$6,64 \pm 1,06$	$6,91 \pm 1,29$	<0,001
	Stariji od 58 godina (n=50)	$82,87 \pm 20,65$	$84,82 \pm 23,66$	0,195	$6,16 \pm 2,08$	$6,32 \pm 2,19$	0,220
Spol	Muškarci (n=79)	$84,77 \pm 18,84$	$86,76 \pm 21,53$	0,095	$6,14 \pm 1,89$	$6,36 \pm 2,06$	0,024
	Žene (n=22)	$84,36 \pm 15,89$	$91,20 \pm 13,62$	0,003	$6,10 \pm 1,61$	$6,80 \pm 1,53$	0,001
ITM (kg/m ²)	ITM $\leq 32,5$ kg/m ² (n=52)	$82,70 \pm 18,25$	$87,01 \pm 19,74$	0,006	$5,93 \pm 1,97$	$6,35 \pm 2,04$	0,001
	ITM $> 32,5$ kg/m ² (n=48)	$86,51 \pm 18,10$	$88,22 \pm 20,80$	0,233	$6,28 \pm 1,61$	$6,52 \pm 1,86$	0,062
	Da (n=51)	$82,73 \pm 20,32$	$86,16 \pm 22,52$	0,040	$6,00 \pm 1,89$	$6,24 \pm 1,93$	0,078

AH (da/ne)	Ne (n=49)	87,52 ± 14,56	90,07 ± 16,71	0,060	6,33 ± 1,72	6,75 ± 1,92	<0,001
ŠB2 (da/ne)	Da (n=18)	83,58 ± 20,50	86,25 ± 22,38	0,267	6,06 ± 2,17	6,57 ± 1,99	0,043
	Ne (n=81)	85,66 ± 17,23	88,43 ± 19,54	0,019	6,21 ± 1,73	6,49 ± 1,94	0,004
STAI-T rezultat	STAI-T rezultat ≤37 (n=56)	81,90 ± 19,96	85,26 ± 23,93	0,024	5,88 ± 1,95	6,18 ± 2,19	0,021
	STAI-T rezultat >37 (n=44)	88,51 ± 15,12	90,68 ± 13,72	0,143	6,49 ± 1,61	6,83 ± 1,59	0,007

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. *t-test za uparene uzorke. AH, arterijska hipertenzija; COVID-19, koronavirusna bolest 2019; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; ITM, indeks tjelesne mase, STAI-T, samoprocjena anksioznosti kao osobine; ŠB2, šećerna bolest tipa 2.

Pridržavanje terapije uređajem CPAP: razdoblje prije vs. tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19

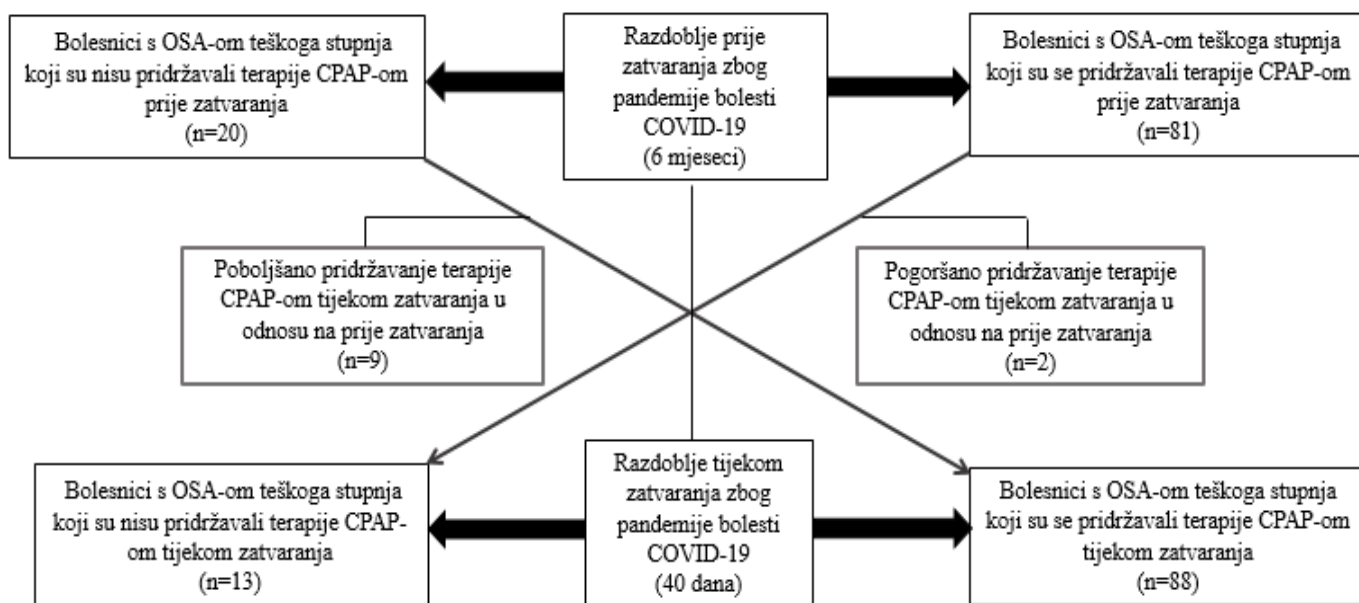
Postotak noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata/noć, kao i prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći, značajno se povećao tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 u onih bolesnika s OSA-om teškoga stupnja koji su se i prije zatvaranja pridržavali propisane terapije ($92,20 \pm 8,06\%$ prema $94,35 \pm 8,55\%$, $P=0,011$, Slika 15A i $6,79 \pm 1,28$ sati prema $7,09 \pm 1,28$ sati, $P=0,001$, Slika 15B), dok se pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 nije mijenjalo u ispitanika koji se prije zatvaranja nisu pridržavali terapije CPAP-om ($P=0,137$).



Slika 15. Postotak noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noć (A) i prosječni broj sati korištenja uređaja CPAP tijekom noći (B) u razdoblju prije (6 mjeseci) i tijekom (40 dana) zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 u bolesnika koji su se pridržavali terapije CPAP-om prije zatvaranja (n=81).

*t-test za uparene uzorke. COVID-19, koronavirusna bolest 2019; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka.

Tijekom razdoblja prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 ukupno 81 bolesnik s OSA-om teškoga stupnja pridržavao se terapije uređajem CPAP, dok se 20 bolesnika nije pridržavalo propisane terapije. Tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19, 88 bolesnika se pridržavalo terapije CPAP-om i 13 ispitanika se nije pridržavalo terapije (Slika 16).



Slika 16. Promjene u pridržavanju terapije uređajem CPAP tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19. COVID-19, koronavirusna bolest 2019; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; OSA, opstruktivska apneja tijekom spavanja.

U razdoblju prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19, 12 od 20 ispitanika nije zadovoljavalo nijedan kriterij pridržavanja CPAP-a, dok je 8 ispitanika koristilo CPAP ≥ 4 sata/noći, međutim, u manje od 70% noći tijekom navedenog razdoblja. Nadalje, 9 od 20 ispitanika koji se prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 nisu pridržavali terapije su se tijekom zatvaranja ipak zadovoljavajuće pridržavali terapije CPAP-om (Tablica 6).

Tablica 6. Pridržavanje terapije prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 i poboljšanje u pridržavanju terapije tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 u istih bolesnika

Ispitanici (n=20)	Ispitanici koji se nisu pridržavali terapije CPAP-om prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 (n=20)		Ispitanici s poboljšanjem pridržavanja terapije tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 (n=9/20)	
	Noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata (%)	Korištenje uređaja CPAP tijekom noći (sati)	Noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata (%)	Korištenje uređaja CPAP tijekom noći (sati)
1	8,3 (-)	1,40 (-)	0,0 (-)	0,39 (-)
2	32,2 (-)	2,41 (-)	6,7 (-)	0,33 (-)
3	33,9 (-)	2,19 (-)	22,5 (-)	1,33 (-)
4	41,5 (-)	3,58 (-)	25,0 (-)	2,69 (-)
5	44,9 (-)	3,17 (-)	52,5 (-)	3,03 (-)
6	45,9 (-)	3,48 (-)	75,0 (+)	5,73 (+)
7	53,0 (-)	1,67 (-)	53,0 (-)	2,53 (-)
8	54,1 (-)	4,25 (+)	45,0 (-)	3,82 (-)
9	58,5 (-)	4,04 (+)	82,5 (+)	5,38 (+)
10	59,0 (-)	3,89 (-)	62,5 (-)	4,63 (+)
11	61,2 (-)	2,43 (-)	42,9 (-)	2,00 (-)
12	61,2 (-)	3,77 (-)	85,0 (+)	4,97 (+)
13	64,0 (-)	2,28 (-)	64,0 (-)	2,58 (-)
14	64,5 (-)	4,03 (+)	92,5 (+)	5,72 (+)
15	65,0 (-)	4,45 (+)	82,5 (+)	5,78 (+)
16	66,0 (-)	2,82 (-)	66,0 (-)	1,88 (-)
17	66,3 (-)	5,35 (+)	100,0 (+)	7,75 (+)
18	67,2 (-)	5,10 (+)	97,5 (+)	7,30 (+)
19	68,9 (-)	4,82 (+)	78,0 (+)	5,38 (+)

20	68,9 (-)	4,20 (+)	85,0 (+)	4,82 (+)
Ukupan broj ispitanika koji su zadovoljili kriterij	0 (+)	8 (+)	9 (+)	10 (+)
Ukupan broj ispitanika koji su zadovoljili oba kriterija	0 (+, +)		9 (+, +)	

COVID-19, koronavirusna bolest 2019; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka.

Obilježja bolesnika s OSA-om teškoga stupnja koji su poboljšali pridržavanje terapije CPAP-om i zadovoljili kriterije pridržavanja terapije tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 i suprotno prikazana su u Tablici 7.

Tablica 7. Obilježja bolesnika s OSA-om teškoga stupnja koji su povećali (n=9) ili smanjili (n=2) pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja u odnosu na razdoblje prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19

	Poboljšano pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja u odnosu na prije zatvaranja (n=9)	Smanjeno pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja u odnosu na prije zatvaranja (n=2)
Demografska obilježja		
Spol (muški)	7 (77,8)	2 (100)
Dob (godine)	52 (44-62)	48 (46-50)
ITM (kg/m ²)	32,5 (28,7-33,7)	27,9 (27,8-27,9)
Pušač (da)	2 (22,2)	1 (50,0)
Klinička obilježja		
AHI prije početka terapije CPAP-om (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)	55 (41-61)	52 (50-54)

Rezidualni AHI (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)	6 (66,7)	0 (0)
Trajanje terapije CPAP-om prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 (godine)	1 (11,1)	0 (0)
AH	1 (11,1)	1 (50,0)
ŠB2	34 (31-34)	38 (34-37)
Pridržavanje terapije CPAP-om prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19		
Samoprijavljeno korištenje uređaja CPAP tijekom noći (sati)	6,0 (6,0-7,0)	7,5 (7,3-7,8)
Noći tijekom kojih je uređaj korišten ≥ 4 sata/noć (%)	65,0 (61,0-67,2)	80,1 (75,3-84,8)
Korištenje uređaja CPAP tijekom noći (sati)	4,2 (4,0-4,8)	6,0 (5,5-6,4)

Podaci su prikazani kao n (%) ili medijan (interkvartilni raspon). AH, arterijska hipertenzija; AHI, indeks apneja-hipopneja; ITM, indeks tjelesne mase; COVID-19, koronavirusna bolest 2019; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; ŠB2, šećerna bolest tipa 2.

Predviđanje pridržavanja terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19

U prvom istraživanju linearnom regresijskom analizom ispitan je doprinos dobi, spola, ITM-a, postojanja komorbiditeta, broja sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 i razine anksioznosti u predviđanju promjene u broju sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19. Bolesnici s teškom OSA-om muškog spola ($\beta = -0,250$; $P = 0,018$) i starije dobi ($\beta = -0,281$; $P = 0,008$) bili su manje skloni promjeni u satima korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 ($R^2 = 9,4\%$; $P = 0,032$; Tablica 8).

Tablica 8. Predviđanje promjene u prosječnom broju sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 na temelju dobi, spola, indeksa tjelesne mase, postojanja komorbiditeta, broja sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 i anksioznosti

	Prilagođeni R^2	B	P	β	Interval pouzdanosti	
					Donja granica	Gornja granica
	9,4%					
Dob		-0,020	0,008	-0,281	-0,03	-0,01
Spol (muški)		-0,529	0,018	-0,250	-0,97	0,91
ITM		-0,274	0,140	-0,157	-0,64	0,09
AH		-0,071	0,702	-0,041	-0,44	0,30
ŠB2		0,302	0,198	0,135	-0,16	0,76
Broj sati korištenja uređaja CPAP tijekom noći prije zatvaranja zbog pandemije COVID- 19		-0,025	0,613	-0,051	-0,12	0,07
STAI-S		-0,003	0,824	-0,035	-0,03	0,03
STAI-T		0,009	0,569	0,093	-0,02	0,04

AH, arterijska hipertenzija; COVID-19, koronavirusna bolest 2019; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; ITM, indeks tjelesne mase, STAI-S, samoprocjena anksioznosti kao stanja; STAI-T, samoprocjena anksioznosti kao osobine; ŠB2, šećerna bolest tipa 2.

Nadalje, u Tablici 9 prikazan je model logističke regresije u kojem je ispitan doprinos prethodno navedenih parametara u predviđanju klinički značajnog poboljšanja u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom razdoblja zatvaranja zbog pandemije COVID-19, definiranog kao produljenje vremena korištenja CPAP-a tijekom noći za 30 minuta. Istraživani prediktori objasnili su 27,3% varijabiliteta u poboljšanju pridržavanja terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19, ukazujući na to da je za bolesnike s teškom OSA-om muškog spola ($\beta=-0,210$; $P=0,011$) i starije dobi ($\beta=-0,949$; $P=0,017$) produljenje vremena korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 manje vjerojatno (Tablica 9).

Tablica 9. Predviđanje klinički značajnog poboljšanja* u vremenu korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 na temelju dobi, spola, indeksa tjelesne mase, postojanja komorbiditeta, broja sati korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 i anksioznosti

	Nagelkerke R^2	B	P	β	Interval pouzdanosti	
					Donja granica	Gornja granica
	27,3%					
Dob		-0,052	0,017	0,949	0,91	0,99
Spol (muški)		-1,561	0,011	0,210	0,06	0,70
ITM		0,930	0,084	2,535	0,88	7,29
AH		0,538	0,303	1,713	0,62	4,77
DM2		-0,125	0,854	0,883	0,23	3,35
Broj sati korištenja uređaja CPAP tijekom noći prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19		-0,232	0,123	0,793	0,59	1,06
STAI-S		-0,060	0,199	0,941	0,86	1,03
STAI-T		0,051	0,267	1,053	0,96	1,15

*Poboljšanje u vremenu korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 definirano je kao produljenje vremena korištenja ≥ 30 minuta. AH, arterijska hipertenzija; COVID-19, koronavirusna bolest 2019; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; ITM, indeks tjelesne mase, STAI-S, samoprocjena anksioznosti kao stanja; STAI-T, samoprocjena anksioznosti kao osobine; ŠB2, šećerna bolest tipa 2.

Nije postojala značajna razlika u prosječnom broju godina korištenja uređaja CPAP prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19 između bolesnika s OSA-om teškog stupnja koji su tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 poboljšali odnosno klinički značajno produljili vrijeme korištenja CPAP-a tijekom zatvaranja (n=35) i onih koji nisu klinički značajno promijenili ili su pak smanjili vrijeme korištenja CPAP-a tijekom noći u ispitivanom razdoblju (n=66) ($P=0,755$, Tablica 10).

Tablica 10. Usporedba trajanja terapije uređajem CPAP u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja s obzirom na promjenu vremena korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19

	Trajanje terapije uređajem CPAP (godine)	<i>P</i> *
Klinički značajno produljeno vrijeme korištenja CPAP-a tijekom noći† (n=35)	2,91 ± 2,53	0,755
Klinički nepromijenjeno ili smanjeno vrijeme korištenja CPAP-a tijekom noći (n=66)	3,07 ± 2,35	

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. **t* test za nezavisne uzorke. †Klinički značajno produljenje vremena korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 definirano je kao produljenje ≥ 30 minuta. COVID-19, koronavirusna bolest 2019; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka.

U bolesnika s OSA-om teškoga stupnja liječenih CPAP-om produljilo se vrijeme usnivanja tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 (13 (IQR 10-20) min prema 15 (IQR 10-28) min, $P=0,009$), dok se vrijeme buđenja odgodilo ($06:29 \pm 1:18$ sati prema $06:40 \pm 1:30$ sati, $P=0,007$) u usporedbi s razdobljem prije zatvaranja. Nije postojala značajna razlika u učestalosti noćnih buđenja, samoprijavljene nesanice i poteškoća usnivanja prije i tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 (Tablica 11).

Tablica 11. Navike spavanja prije i tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja (n=101)

	Prije zatvaranja zbog pandemije COVID-19	Tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19	<i>P</i>
Vrijeme odlaska u krevet (sati:minute)	23:03 ± 1:11	23:06 ± 1:26	0,522
Vrijeme buđenja (sati:minute)	06:29 ± 1:18	06:40 ± 1:30	0,007*
Vrijeme usnivanja (minute)	13 (10-20)	15 (10-28)	0,009†
Učestala noćna buđenja (da)	45 (44,6)	46 (45,5)	0,887‡
Samoprijavljena nesanica (da)	10 (9,9)	12 (11,9)	0,651‡
Poteškoće usnivanja (da)	11 (10,9)	13 (12,9)	0,663‡
Poslijepodnevno spavanje (da)	33 (32,7)	36 (35,6)	0,655‡
Kronični umor (da)	22 (21,8)	24 (23,8)	0,737‡

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, medijan i interkvartilni raspon ili n (%). * *t* test za zavisne uzorke. † Wilcoxon signed-rank test. ‡ χ^2 test. COVID-19, koronavirusna bolest 2019; OSA, opstruktivna apneja tijekom spavanja.

4.2. Rezultati drugog dijela istraživanja

Uzorak bolesnika s OSA-om teškoga stupnja uključivao je uglavnom muškarce (75,71%), a prosječna dob bolesnika bila je 56 (50,25-66) godina. Prosječna vrijednost AHI bila je $55,81 \pm 17,52/h$, dok je prosječna vrijednost IN-a iznosila $0,39 \pm 0,18 \%/s$. Detaljni podaci o pridržavanju terapije uređajem CPAP, obilježjima bolesnika s OSA-om teškoga stupnja i pokazateljima ozbiljnosti OSA-e prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12. Demografska obilježja, pokazatelji ozbiljnosti OSA-e i pridržavanje terapije CPAP-om u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja (n=70)

Demografska obilježja		
Spol	Muški	53 (75,71)
	Ženski	17 (24,29)
Dob (godine)		56 (50,25-66)
ITM (kg/m^2)		$31,69 \pm 5,11$
Klinički pokazatelji ozbiljnosti OSA-e		
SpO ₂ max (%)		$95,83 \pm 2,42$
SpO ₂ min (%)		$87,02 \pm 5,34$
Trajanje epizode OSA-e (s)		$25,38 \pm 6,78$
ΔSpO_2 (%)		$8,81 \pm 4,39$
IN (%/s)		$0,39 \pm 0,18$
AHI prije početka terapije CPAP-om (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)		$55,81 \pm 17,52$
Pridržavanje terapije CPAP-om tijekom prvog mjeseca terapije		
Korištenje CPAP-a tijekom noći (sati)		$5,02 \pm 1,80$
Noći tijekom kojih je CPAP korišten (%)		$83,91 \pm 19,89$
Noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noći (%)		$71,79 \pm 22,45$
AHI tijekom terapije CPAP-om (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)		$4,18 \pm 3,45$
Pridržavanje terapije CPAP-om tijekom prvog tri mjeseca terapije		
Korištenje CPAP-a tijekom noći (sati)		$4,54 \pm 1,97$
Noći tijekom kojih je CPAP korišten (%)		$76,41 \pm 23,69$
Noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noći (%)		$64,71 \pm 24,64$
AHI tijekom terapije CPAP-om (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)		$4,64 \pm 3,23$

Podaci su prikazani kao n (%), srednja vrijednost \pm standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon). AHI, indeks apneja-hipopneja; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; IN, indeks nagiba; ITM, indeks tjelesne mase; OSA, opstruktivna apneja tijekom spavanja; SpO₂ max, razina zasićenosti krvi kisikom na početku epizode opstruktivne apneje; SpO₂ min, razina zasićenosti krvi kisikom na kraju epizode opstruktivne apneje; Δ SpO₂, razlika između razine zasićenosti krvi kisikom na početku i na kraju epizode opstruktivne apneje.

Kao što je prikazano u Tablici 13, veće vrijednosti IN-a i AHI-ja bile su značajno povezane s nižom razinom zasićenosti krvi kisikom nakon opstruktivne apneje ($r=-0,754$; $P<0,001$, odnosno, $r=-0,606$, $P<0,001$) i s većom razlikom između razine zasićenosti krvi kisikom prije i poslije opstruktivne apneje ($r=0,782$; $P<0,001$, odnosno, $r=0,655$; $P<0,001$). Međutim, jedino je veći IN bio značajno povezan s nižom razinom zasićenosti krvi kisikom na početku ($r=-0,240$; $P=0,046$), kao i s kraćim trajanjem opstruktivne apneje ($r=-0,252$; $P=0,036$).

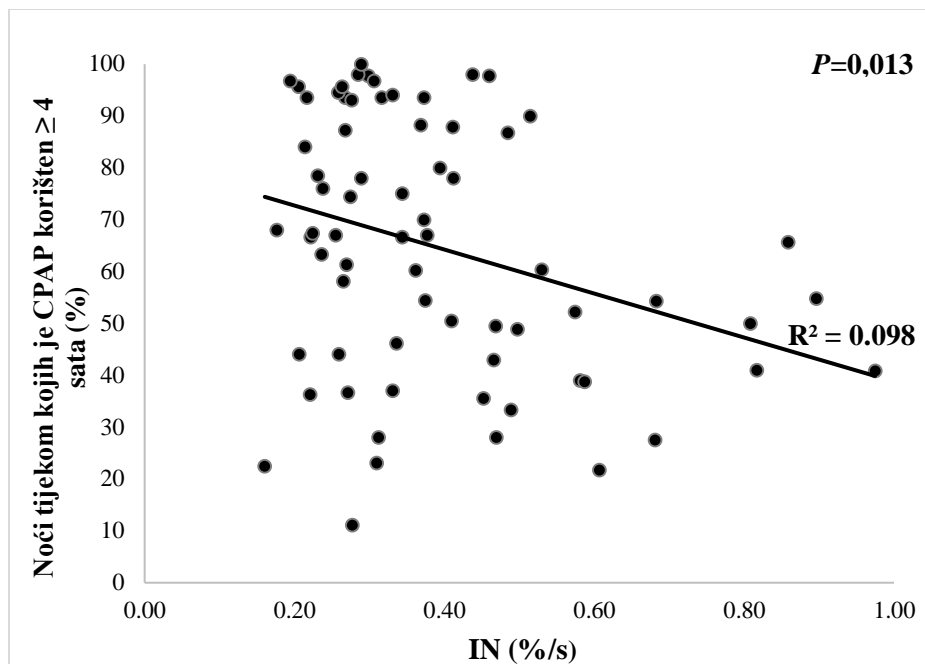
Tablica 13. Povezanost pokazatelja ozbiljnosti OSA-e zabilježenih cjelonoćnim snimanjem s vrijednošću IN-a i AHI

	SpO ₂ max		SpO ₂ min		Δ SpO ₂		Trajanje epizode OSA-e	
	r	P	r	P	r	P	r	P
IN	-0,240	0,046	-0,754	<0,001	0,782	<0,001	-0,252	0,036
AHI	-0,087	0,476	-0,606	<0,001	0,655	<0,001	0,195	0,106

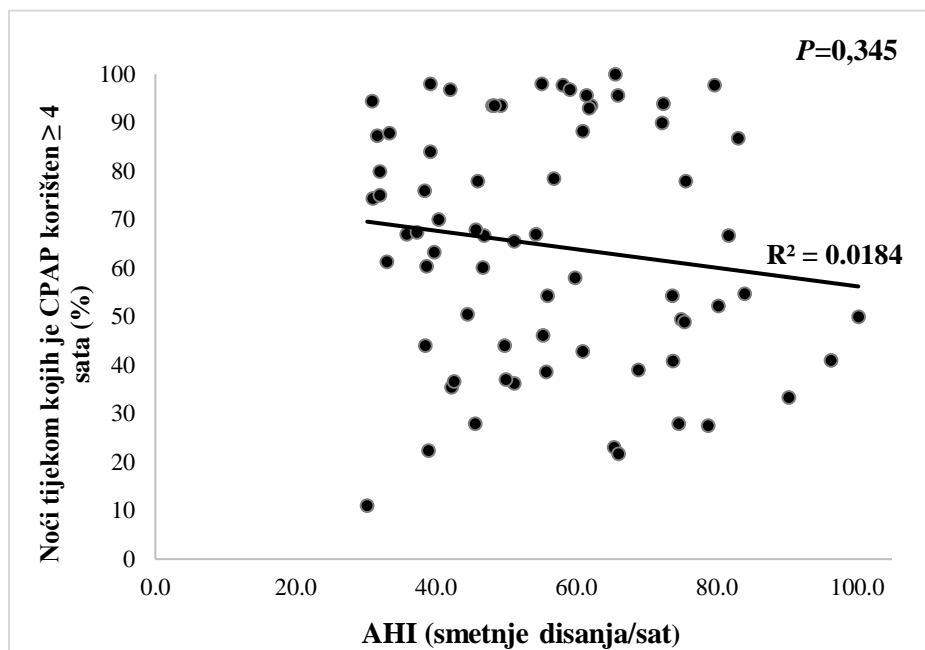
Prikazan je Spearmanov koeficijent korelacije. AHI, indeks apneja-hipopneja; IN, indeks nagiba; OSA, opstruktivna apneja tijekom spavanja; SpO₂ max, razina zasićenosti krvi kisikom na početku epizode opstruktivne apneje; SpO₂ min, razina zasićenosti krvi kisikom na kraju epizode opstruktivne apneje; Δ SpO₂, razlika između razine zasićenosti krvi kisikom na početku i na kraju epizode opstruktivne apneje.

Veće vrijednosti IN-a bile su značajno povezane sa smanjenim postotkom noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noći tijekom prva tri mjeseca terapije CPAP-om ($r=-0,296$; $P=0,013$, Slika 17A), ali nije postojala značajna povezanost IN-a i postotka noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noći tijekom prvog mjeseca korištenja uređaja ($r=-0,212$; $P=0,078$). Postotak noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noći tijekom prvog ($r=-0,015$; $P=0,903$) i tijekom prva tri mjeseca terapije CPAP-om ($r=-0,114$; $P=0,345$) nije bio povezan s vrijednošću AHI (Slika 17B).

(A)



(B)



Slika 17. Povezanost (A) indeksa nagiba i (B) indeksa apneja-hipopneja s pridržavanjem terapije uređajem CPAP (postotak noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata/noć) tijekom prva tri mjeseca terapije u bolesnika s OSA-om teškog stupnja. AHI, indeks apneja-hipopneja; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; IN, indeks nagiba; OSA, opstruktivna apneja tijekom spavanja.

U sljedećoj tablici prikazana je razlika u vrijednostima IN-a i AHI-ja između bolesnika koji su se pridržavali ili nisu pridržavali terapije CPAP-om tijekom prvog, kao i tijekom prva tri mjeseca terapije. IN je bio značajno veći u bolesnika s koji se nisu pridržavali propisane terapije tijekom prvog mjeseca i prva tri mjeseca terapije CPAP-om u usporedbi s bolesnicima koji su se pridržavali terapije CPAP-om ($0,34 \pm 0,10\%/s$ prema $0,45 \pm 0,24\%/s$; $P=0,021$, odnosno, $0,44 \pm 0,22\%/s$ prema $0,32 \pm 0,09\%/s$; $P=0,002$, Tablica 14), dok u vrijednosti AHI nije postojala razlika (Tablica 14).

Tablica 14. Vrijednosti IN-a i AHI u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja s obzirom na pridržavanje terapije tijekom početnog razdoblja terapije CPAP-om

	Prvi mjesec terapije CPAP-om			Prva tri mjeseca terapije CPAP-om		
	Bolesnici koji se nisu pridržavali terapije (n=31)	Bolesnici koji su se pridržavali terapije (n=39)	<i>P</i> *	Bolesnici koji se nisu pridržavali terapije (n=40)	Bolesnici koji su se pridržavali terapije (n=30)	<i>P</i> *
IN (%/s)	$0,45 \pm 0,24$	$0,34 \pm 0,10$	0,021	$0,44 \pm 0,22$	$0,32 \pm 0,09$	0,002
AHI (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)	$58,89 \pm 19,4$	$53,36 \pm 15,94$	0,192	$58,37 \pm 18,48$	$52,39 \pm 15,81$	0,159

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija, AHI, indeks apneja-hipopneja; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; IN, indeks nagiba; OSA, opstruktivna apneja tijekom spavanja;

Kao što je navedeno u Tablici 15, utvrđeni su izravni učinci IN-a na pridržavanje terapije CPAP-om (izraženo kao postotak noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noć) tijekom prvog mjeseca ($P=0,017$), kao i prva tri mjeseca ($P=0,010$) nakon početka terapije. Tijekom ispitivanja mogućeg neizravnog medijacijskog utjecaja indeksa AHI na uočeni odnos IN-a i pridržavanja terapije CPAP-om analizom medijacije, nije otkrivena neizravna medijatorska uloga vrijednosti AHI u ostvarivanju učinka IN-a na pridržavanje terapije tijekom prvog mjeseca ($P=0,181$), kao ni prva tri mjeseca ($P=0,557$) nakon početka terapije.

Tablica 15. Rezultati analize medijacijskog utjecaja vrijednosti AHI na odnos IN-a i pridržavanja terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije

		F	SE	P	Interval pouzdanosti (95%)	
					Donja granica	Gornja granica
Pridržavanje terapije CPAP-om tijekom prvog mjeseca	Izravni učinci (IN)	-42,386	17,752	0,017	-77,18	-7,59
	Neizravni učinci (AHI)	14,617	10,919	0,181	-6,78	36,02
	Ukupni učinci	-27,769	14,377	0,053	-55,95	0,41
Pridržavanje terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca	Izravni učinci (IN)	-49,438	19,187	0,010	-87,04	-11,83
	Neizravni učinci (AHI)	6,808	11,582	0,557	-15,89	29,51
	Ukupni učinci	-42,630	15,373	0,006	-72,76	-12,50

Napomena: U analizi medijacije vrijednost AHI istražena je kao medijatorska varijabla, uz IN kao prediktor te noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noći kao kriterij. AHI, indeks apneja-hipopneja; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; IN, indeks nagiba.

Analizom logističke regresije utvrđeno je kako je predviđanje pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prvog mjeseca terapije CPAP-om u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja moguće na temelju brzine desaturacije izražene indeksom nagiba kada su u regresijski model uključeni IN i vrijednost AHI ($R^2=12,3\%$; $P=0,034$), gdje su niže vrijednosti IN-a u bolesnika s OSA-om ukazivale na veću vjerojatnost zadovoljavajućeg pridržavanja terapije tijekom prvog mjeseca terapije CPAP-om ($OR=0,017$; $P=0,038$, Tablica 16).

Značajna prediktivna vrijednost IN-a uočena je i u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije ($R^2=16,7\%$; $P=0,010$), ukazujući ponovno na veću vjerojatnost pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja

koji imaju niže vrijednosti IN-a (OR=0,004; $P=0,019$). Vrijednost AHI neznačajno je pridonijela kako pridržavanju terapije CPAP-om tijekom prvog, tako i tijekom prva tri mjeseca (Tablica 16).

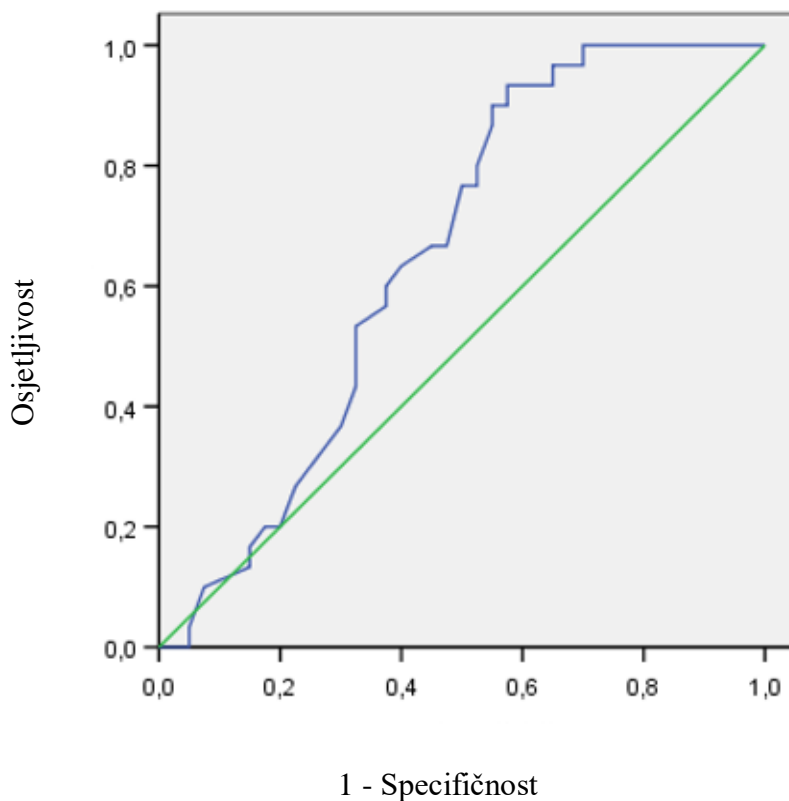
Tablica 16. Regresijska analiza utjecaja brzine desaturacije izražene IN-om i ozbiljnosti OSA-e izražene vrijednošću AHI u predviđanju kratkoročnog pridržavanja terapije CPAP-om

	Nagelkerke R^2	B	P	OR	Interval pouzdanosti	
					Gornja granica	Donja granica
Prvi mjesec terapije CPAP-om						
	12,3%					
IN		-4,067	0,038	0,017	0,000	0,803
AHI		0,005	0,764	1,005	0,970	1,042
Prva tri mjeseca terapije CPAP-om						
	16,7%					
IN		-5,563	0,019	0,004	0,000	0,395
AHI		0,009	0,652	1,009	0,972	1,047

AHI, indeks apneja hipopneja, CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; OR, omjer izgleda (engl. odds ratio); IN, indeks nagiba.

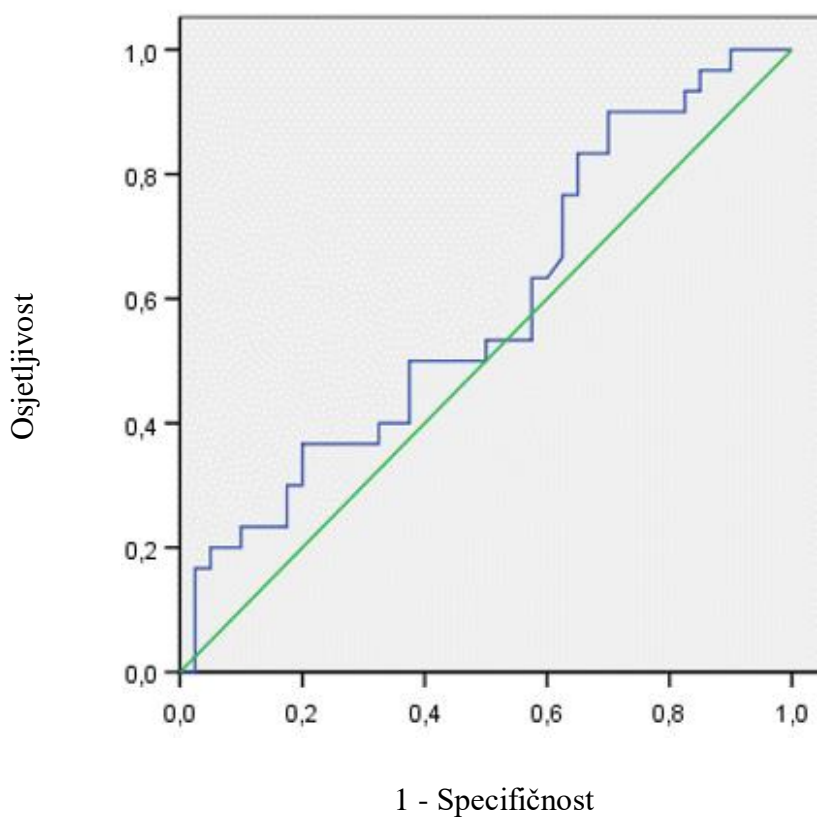
S ciljem utvrđivanja granične vrijednosti IN-a koja ima značajnu mogućnost razlikovanja ispitanika koji se pridržavaju ili ne pridržavaju terapije uređajem CPAP tijekom početnog razdoblja terapije, procijenjena je vrijednost IN-a u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije, utvrđena na temelju postotka noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noći tijekom navedenog razdoblja. Vrijednost ROC krivulje u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije iznosila je 0,650 (0,522-0,778; $P=0,032$), a prikazana je na Slici 18. Vrijednost IN-a koja je imala najveću osjetljivost (93,3%) i specifičnost

(57,5%) u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om bila je 0,465, s tim da svi bolesnici s vrijednošću iznad 0,465 ulaze u skupinu ispitanika koji se ne pridržavaju propisane terapije.



Slika 18. ROC krivulja brzine desaturacije izražene vrijednošću IN-a u prepoznavanju pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja. AUC=0,650 (0,522-0,778); $P=0,032$. AUC, površina ispod krivulje; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; IN, indeks nagiba; OSA, opstruktivna apneja tijekom spavanja.

Vrijednost površine ispod krivulje (engl. area under curve, AUC) u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca propisane terapije izračunate na temelju vrijednosti AHI iznosila je 0,585 (0,449-0,720), ali nije postojala statistička značajnost u predviđanju pridržavanja propisane terapije (Slika 19).



Slika 19. ROC krivulja vrijednosti AHI u prepoznavanju pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja. AUC=0,585 (0,449-0,720); $P=0,228$. AHI, apneja-hipopneja indeks; AUC, površina ispod krivulje; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; OSA, opstruktivna apneja tijekom spavanja.

Tijekom prva tri mjeseca terapije CPAP-om, prosječni broj sati korištenja CPAP-a, postotak noći tijekom kojih je CPAP bio korišten i postotak noći tijekom kojih je CPAP bio korišten ≥ 4 sata/noći bili su značajno veći u skupini s vrijednošću IN-a ispod 0,465 ($P<0,001$, $P=0,042$ i $P<0,001$, Tablica 17).

Tablica 17. Pridržavanje terapije uređajem CPAP s obzirom na optimalnu graničnu vrijednost indeksa nagiba

	Prva tri mjeseca terapije uređajem CPAP		<i>P</i> *
	IN <0,465 (n=51)	IN ≥0,465 (n=19)	
Korištenje CPAP-a tijekom noći (sati)	4,94 ± 2,05	3,45 ± 1,24	<0,001
Noći tijekom kojih je CPAP korišten (%)	80,00 ± 23,00	66,77 ± 23,40	0,042
Noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥4 sata/noći (%)	70,67 ± 24,24	48,71 ± 18,04	<0,001

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. **t*-test za nezavisne uzorke. CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka; IN, indeks nagiba.

Naposljetku, bolesnici s OSA-om teškoga stupnja liječeni CPAP-om podijeljeni su s obzirom na prisustvo komorbiditeta (arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2) u skupinu bolesnika bez komorbiditeta (n=27) i s komorbiditetima (n=43). Istovremenu dijagnozu hipertenzije imalo je 40 (93,02%) bolesnika s OSA-om, dijagnozu šećerne bolesti tipa 2 imalo je 14 (32,55%) bolesnika, dok su dijagnoze obje bolesti postojale u 11 (25,6%) bolesnika s OSA-om teškoga stupnja. Kao što je prikazano u Tablici 18, nije postojala značajna razlika u vrijednosti IN-a i AHI, kao ni u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije između bolesnika s i bez komorbiditeta.

Tablica 18. Antropometrijska obilježja, pokazatelji ozbiljnosti OSA-e i pridržavanje terapije CPAP-om u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja bez i s komorbiditetima

		Bez komorbiditeta (n=27)	S komorbiditetima (n=43)	<i>P</i>
Spol	Muški	22 (81,0)	31 (72)	0,380
	Ženski	5 (19,0)	12 (28)	
Dob (godine)		51 (46-56,5)	60 (53-67,5)	0,001
ITM (kg/m ²)		29,60 ± 4,44	33,01 ± 5,10	0,006
Opseg vrata (cm)		40,85 ± 3,78	42,95 ± 3,99	0,034
Pokazatelji ozbiljnosti OSA-e				
SpO ₂ max (%)		96,37 ± 1,35	95,49 ± 2,86	0,140
SpO ₂ min (%)		87,68 ± 5,24	86,60 ± 5,50	0,419
Trajanje epizode OSA-e (s)		26,27 ± 7,08	24,82 ± 6,62	0,389
ΔSpO ₂ (%)		8,69 ± 5,03	8,89 ± 3,99	0,855
IN (%/s)		0,36 ± 0,17	0,41 ± 0,19	0,272
AHI prije početka terapije				
CPAP-om (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)		51,62 ± 15,68	58,44 ± 18,26	0,114
Pridržavanje terapije CPAP-om tijekom prvog mjeseca terapije				
Korištenje CPAP-a tijekom noći (sati)		5,06 ± 1,70	5,01 ± 1,88	0,911
Noći tijekom kojih je CPAP korišten (%)		83,03 ± 18,71	84,46 ± 20,79	0,771
Noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥4 sata/noći (%)		72,05 ± 21,92	71,63 ± 23,03	0,940
AHI tijekom terapije				
CPAP-om (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)		3,83 ± 3,15	4,41 ± 3,65	0,496
Pridržavanje terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije				

Korištenje CPAP-a tijekom noći (sati)	4,23 ± 1,93	4,73 ± 1,99	0,299
Noći tijekom kojih je CPAP korišten (%)	69,75 ± 26,05	80,60 ± 21,34	0,062
Noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥4 sata/noći (%)	61,20 ± 25,47	71,63 ± 23,03	0,348
AHI tijekom terapije CPAP-om (broj epizoda smetnji disanja/sat spavanja)	3,62 ± 2,66	4,41 ± 3,65	0,399

Podaci su prikazani kao n (%), srednja vrijednost ± standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon). Istraživani komorbiditeti bili su arterijska hipertenzija i šećerna bolest tipa 2. AHI, indeks apneja-hipopneja; ITM, indeks tjelesne mase; OSA, opstruktivska apneja tijekom spavanja; SpO₂ max, razina zasićenosti krvi kisikom na početku epizode opstruktivske apneje; SpO₂ min, razina zasićenosti krvi kisikom na kraju epizode opstruktivske apneje; ΔSpO₂, razlika između razine zasićenosti krvi kisikom na početku i na kraju epizode opstruktivske apneje; CPAP, kontinuirani pozitivni tlak zraka.

5. Rasprava

5.1. Rasprava prvog dijela istraživanja

Rezultati našeg istraživanja pokazali su kako se pridržavanje terapije CPAP-om poboljšalo tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 u ukupnom uzorku bolesnika s OSA-om teškoga stupnja. Poboljšanje u pridržavanju terapije tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 uočeno je u bolesnika koji su se i prije navedenog zatvaranja pridržavali terapije CPAP-om, žena, bolesnika mlađih od 58 godina, s ITM-om $\leq 32,5$ kg/m², bez popratne dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 te u ispitanika s nižom razinom anksioznosti. Nadalje, poboljšanje u pridržavanju terapije CPAP-om bilo je vidljivo u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja s i bez komorbidne arterijske hipertenzije. Od 20 bolesnika koji se prije zatvaranja nisu pridržavali terapije, njih 9 zadovoljilo je kriterije pridržavanja terapije tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19. Suprotno našoj hipotezi, ispitanici starije dobi i muškog spola imali su manju vjerojatnost za dodatno poboljšanje u satima korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19. Potonji nalaz identificirao je muškarce i starije ispitanike kao skupinu bolesnika s OSA-om liječenih CPAP-om na čije je pridržavanje terapije tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 potrebno posebice obratiti pozornost.

Dobro poznati i široko prihvaćeni linearni odnos doza-odgovor između sati korištenja CPAP-a tijekom noći i pozitivnih zdravstvenih ishoda (90, 107) mogao bi biti posebno narušen tijekom zatvaranja uslijed pandemije COVID-19 zbog podcijenjene važnosti terapije CPAP-om. Loše kontrolirana OSA mogla bi se promatrati kao čimbenik koji će dodatno povisiti postojeći visoki rizik za štetne ili smrtne ishode bolesti COVID-19 u bolesnika s OSA-om, posebice u muškaraca, pretilih i bolesnika starije dobi (203-205, 207, 208). Iznenađujuće je da čak ni globalno prepoznavanje bolesti COVID-19 kao prijetnje za respiracijski sustav nije potaknula identificirane skupine bolesnika s OSA-om na promjenu pridržavanja terapije CPAP-om, u svrhu zaštite već ugrožene vlastite respiracijske funkcije (221, 244). Naime, u nedavno objavljenj studiji, 1/3 bolesnika koji su zahtijevali prijem u jedinicu intenzivne njege zbog sindroma akutnog respiracijskog zatajenja (engl. acute respiratory distress syndrome, ARDS) imala je od ranije prisutnu dijagnozu OSA-e (245, 246). U međuvremenu je skrenuta pozornost na usku povezanost hipoksije i citokinske oluje, ukazujući na potrebu za sprječavanjem razdoblja hipoksije u ranim stadijima bolesti COVID-19, što bi bilo od dodatne važnosti u bolesnika s dijagnozom OSA-e

(247-249). Zamijećeno je kako kratka i blaga razdoblja hipoksije počinju već od prvog dana bolesti COVID-19, osobito uz početak prisutnosti postojanog kašlja i/ili osjećaja nedostatka zraka. Nakon toga, poteškoće s disanjem mogu se pogoršati prouzrokujući produljena razdoblja hipoksije, a postojani kašalj, među ostalim simptomima, smatra se snažnim prediktorom pogoršanja bolesti. Ponavljane epizode hipoksije i reoksigenacije povezane sa smetnjama disanja tijekom spavanja u sklopu OSA-e doprinose povećanoj hipoksiji, dodatno potičući i pogoršavajući citokinsku oluju koja dovodi do ARDS-a, višestruke organske insuficijencije i smrti (247-249). Pokazano je kako su hipoksija-inducibilni faktor-1 α (HIF-1 α) i nuklearni faktor- κ B (NF- κ B) dva transkripcijska čimbenika uključena u poticajni učinak hipoksije na razvoj citokinske oluje (247-251), što nije iznenađujuće budući da je već ranije dokazano kako razdoblja hipoksije povezana s OSA-om dovode do povećane aktivacije NF- κ B i posljedično, sistemskog upalnog stanja. Nakon sve većih dokaza o koristi uporabe CPAP-a kao metode NIV-a u ranim fazama kliničkog tijeka bolesti COVID-19, ista je snažno preporučena već s pojavom prvih respiracijskih simptoma u svrhu sprječavanja ARDS-a i smanjivanja potrebe za invazivnom ventilacijom (247-249). U tom smislu, poboljšana uporaba CPAP-a tijekom trenutne pandemije mogla bi kontrolirati samu OSA-u, ali i rizik za razvoj teških oblika i ishoda bolesti COVID-19 povezan s OSA-om. Međutim, unatoč važnosti pridržavanja terapije u liječenju bolesnika s OSA-om i istovremenom dijagnozom COVID-19, do sada je ovom pitanju posvećena samo ograničena pozornost.

U trenutnoj studiji značajna poboljšanja u pridržavanju terapije uočena su i među bolesnicima liječenim CPAP-om bez popratne dijagnoze hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2, ali poboljšanja u pridržavanju terapije otkrivena su i u skupini bolesnika s komorbidnom hipertenzijom. Budući da je arterijska hipertenzija jedan od glavnih čimbenika rizika za težak tijek i lošije ishode bolesti COVID-19, znanstvenici su se usredotočili na istraživanje potencijalne uloge RAAS-a u patogenezi bolesti COVID-19. Prethodno je dokazano i kako OSA može povisiti krvni tlak disregulacijom i stimulacijom RAAS-a (216) te je ukazano na moguću interakciju OSA-e, RAAS-a i bolesti COVID-19 (252). U svrhu boljeg objašnjenja potencijalnih interakcija, istaknuto je kako su u djelovanje RAAS-a uključena dva primarna, prema učinku suprotstavljena puta. Klasični put RAAS-a podrazumijeva pretvaranje angiotenzinogena u angiotenzin I pomoću renina, pri čemu se angiotenzin I dalje pretvara u angiotenzin II pomoću enzima ACE, posebno u plućima. Angiotenzin II djeluje putem vlastitih angiotenzinskih receptora, AT1, koji imaju fibrotične, upalne, vazokonstriksijske i atrofične učinke. S druge strane, u neklasičnom putu angiotenzin II

pretvara se u angiotenzin 1-7 uz pomoć enzima ACE 2 te djelujući putem receptora MAS ostvaruje antifibrotične i protuupalne učinke, za razliku od AT1 (252). Nakon prepoznavanja ACE 2 kao ulaznog proteina odnosno proteina domaćina koronavirusa uz posljedičnu disfunkciju u razgradnji angiotenzina II kao glavnog efektor negativnih učinaka RAAS-a, izražena je zabrinutost u vezi sa sinergističkim učinkom OSA-e i bolesti COVID-19 na povišenje krvnog tlaka (214, 252). Prema meta-analizi RAAS-a u bolesnika s OSA-om, OSA je bila povezana s većim razinama angiotenzina II i aldosterona, posebno u bolesnika s prisutnošću arterijske hipertenzije (216). Istaknuta je povećana aktivnost ACE u onih s neliječenom OSA-om, bez obzira na prisutnost arterijske hipertenzije (253). Nadalje, ozbiljnost noćne hipoksemije u bolesnika s OSA-om povećava aktivnost RAAS-a (216, 253). Zbog svega navedenog preporučeno je pridržavanje terapije CPAP-om s ciljem smanjenja potencijalnog štetnog utjecaja disregulacije RAAS-a u bolesnika s OSA-om u slučaju obolijevanja od bolesti COVID-19 (252).

Nedavna studija provedena na bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 oboljelima od bolesti COVID-19 a koja je uključivala i bolesnike s OSA-om, pokazala je neovisnu povezanost liječene OSA-e s rizikom od smrti zbog bolesti COVID-19 (208). Iako su i dalje postojale nejasnoće o uzročno-posljedičnoj vezi OSA-e i bilo kojeg fenotipa COVID-19, prethodno spomenuti rezultati potvrđeni su genetskim istraživanjem koje je pokazalo da je OSA uzročni čimbenik rizika za teški oblik bolesti COVID-19 (254). Opaženi učinak objašnjen je većim ITM-om, upućujući na postojanje povezanosti između ITM-a i pojedinačnih genetskih varijanti te ITM-a i dodatnih rizika povezanih s OSA-om koji doprinose težem obliku bolesti COVID-19 (254). Već s prvim izvještajima o pretilosti kao neovisnom čimbeniku rizika za invazivnu mehaničku ventilaciju među bolesnicima oboljelima od COVID-19 (255), predloženo je kako je visoka prevalencija neliječene i neprepoznate OSA-e potencijalni čimbenik koji doprinosi visokom morbiditetu među pretilim bolesnicima (204, 256). Nadalje, pretilost per se povezana je s povećanom koncentracijom ACE 2 receptora u masnom tkivu (257, 258), a same promjene u raspodjeli i funkciji masnog tkiva povezane s pretilošću potiču proizvodnju proupalnih citokina i stvaranje kronične sistemske upale (257, 259). Povećana proizvodnja i oslobađanje citokina dodatno aktivira kinazne receptore, održavajući na taj način petlju pozitivne povratne sprege upale i metaboličke disfunkcije (257). Dokazi o osobito povećanim koncentracijama IL-6 pronađenim u pretilih bolesnika sa smrtnim ishodom bolesti COVID-19 podržavaju koncept prekomjerne upalne reakcije kao rizičnog čimbenika za citokinsku oluju (260). Naglašeno je da upravo istovremena prisutnost OSA-e,

pretilosti i bolesti COVID-19 može potaknuti citokinsku oluju u bolesnika s upalom pluća i pogoršati respiracijske smetnje poticanjem upalnog stanja (204, 256). Ipak, u našoj studiji nije bilo promjena u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 u pretilih ispitanika.

Bez obzira na dosadašnje proturječne dokaze o razlikama u pridržavanju CPAP terapije ovisno o spolu (128, 142), rezultati našeg istraživanja ukazali su na izraženije poboljšanje pridržavanja terapije CPAP-om tijekom zatvaranja COVID-19 u žena. Navedena razlika u pridržavanju terapije CPAP-om vjerojatno je posljedica već ranije poznate izraženije uporabe zdravstvene zaštite i njege među ženama s OSA-om, koja se temelji na većoj zdravstvenoj osviještenosti u usporedbi s muškarcima (261). Nadalje, istraživanja su ukazala na postojanje ozbiljnijih psihičkih smetnji u žena tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 u žena (262) zbog čega bi se poriv za pridržavanjem terapije mogao pripisati i strahu od hospitalizacije (221). Nedavna otkrića o većem poštivanju restriktivskih mjera tijekom zatvaranja zbog bolesti COVID-19 u žena, doprinijela su dojmu da su žene spremnije slijediti ne samo određenu propisanu terapiju, već i općenite preporuke vezane za cjelokupno zdravlje (263).

Poboljšanje u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog bolesti COVID-19 koje je u našoj studiji zabilježeno u bolesnika liječenih CPAP-om koji su se i prije zatvaranja pridržavali terapije, ukazalo je na stabilnost obrasca pridržavanja terapije čak i u uvjetima zatvaranja. Potonji nalaz u skladu je s predloženom povezanošću načina pridržavanja terapije uspostavljenog već u ranoj fazi s dugotrajnim obrascem korištenja CPAP-a (264). Vrijedno je napomenuti kako već postojeću suradljivost i odgovornost prema terapiji nije jednostavno dodatno poboljšati s obzirom na ograničeni prostor za napredak. Nadalje, potrebno je istaknuti da je pomak od nezadovoljavajućeg pridržavanja prema zadovoljavajućem pridržavanju terapije CPAP-om uočen i u gotovo polovice ispitanika koji se prije zatvaranja nisu pridržavali terapije. Ključno je identificirati moguće razloge koji se nalaze u podlozi poboljšanog pridržavanja terapije CPAP-om, kao i strategije za izbjegavanje ponovnog nezadovoljavajućeg pridržavanja tijekom kratkoročnog i dugoročnog razdoblja koje je uslijedilo nakon zatvaranja.

U skladu s prethodnim nalazima o negativnom utjecaju anksioznosti, depresije i posttraumatskog stresnog poremećaja na pridržavanje terapije CPAP-om, rezultati naše studije ukazali su na veće poboljšanje u korištenju CPAP-a tijekom zatvaranja u manje anksioznih ispitanika (236, 265).

Međutim, u našem istraživanju, promjena u obrascu korištenja CPAP-a tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19, bila je evidentna i u ispitanika s većom razinom anksioznosti. Pritom, učinci dobi i spola na pridržavanje CPAP-a bili su neovisni o razinama anksioznosti. Poželjno je naglasiti kako su prethodna istraživanja uglavnom bila usmjerena na povezanost strogo definiranih psiholoških poremećaja s lošim pridržavanjem CPAP-a izvan okvira pandemije i samoga zatvaranja (236, 237, 265), stoga bi se relativni utjecaj anksioznosti tijekom izbijanja pandemije trebao dodatno istražiti.

Sama studija provedena je kao presječna studija zbog čega možemo samo nagađati o čimbenicima koji su utjecali na promjene u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19. Iako u skladu s prethodnom procjenom pridržavanja terapije u bolesnika s OSA-om (266), visoki postotak pridržavanja terapije CPAP-om prije zatvaranja (79%) u našem uzorku potencijalno predstavlja moguće precjenjivanje broja bolesnika s OSA-om koji se pridržavaju terapije, što može biti posljedica nedostupnosti nekih bolesnika liječenih CPAP-om tijekom protokola istraživanja i to onih koji vjerojatno nisu aktivno uključeni u terapiju. Ako bi naše rezultate trebalo preslikati na bolesnike koji se manje pridržavaju ili ne pridržavaju terapije, očekivano pridržavanje terapije CPAP-om tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 moglo bi biti jednako našim nalazima ili čak veće, zbog većih mogućnosti za poboljšanje pridržavanja. Osim toga, uvijek je teško istraživati bolesnike s OSA-om koji se slabije pridržavaju propisane terapije zbog činjenice da je njihova smanjena motivacija za terapijom (uočena kroz smanjeno pridržavanje terapije CPAP-om) također pokazatelj nedostatka volje za sudjelovanjem u ovakvim studijama. S druge strane, sama pandemija bolesti COVID-19 može predstavljati još jedan čimbenik za povećanu motivaciju u bolesnika koji se ne pridržavaju terapije CPAP-om, što je izvan dosega ove studije, ali bi bilo od posebnog interesa u budućim studijama o ranjivim subpopulacijama poput muškaraca i bolesnika starije dobi.

Zatvaranje zbog pandemije bolesti COVID-19 podrazumijeva vrlo specifične, nepredvidljive životne okolnosti, gotovo neviđene u bilo koje bolesti u posljednjih 100 godina. Također, samo zatvaranje iziskuje veliku životnu prilagodbu, ujedno noseći sa sobom neizvjesnost i strah. Stoga bismo naše rezultate potencijalno mogli preslikati i na druge životne situacije koje su neizvjesne i zahtijevaju životnu prilagodbu, ali su vezane za događaje koji će se vrlo vjerojatno dogoditi u jednom trenutku života, kao što su neželjena (ali i željena!) promjena radnog mjesta ili promjena

mjesta stanovanja. Po završetku inicijalnog zatvaranja uslijed pandemije COVID-19, mnogim zemljama prijetilo je ili se provelo novo zatvaranje koje je ponovno ograničilo rad centara za medicinu spavanja diljem svijeta te izazvalo novu dozu neizvjesnosti u cijeloj populaciji, pa tako i u populaciji bolesnika s OSA-om. Iako se medicinsko osoblje centara za medicinu spavanja može privremeno regrutirati u druga područja zdravstvene skrbi, naglašeno je kako preostale aktivnosti centara trebaju biti usmjerene ne samo na bolesnike s utvrđenim poremećajima disanja tijekom spavanja, već i na one sa sumnjom na iste (267). Liječenje identificiranih slučajeva bolesti teškoga stupnja potrebno je započeti bez odgode, a nalazi novijih studija pokazuju da je i udaljeni pristup liječenju i praćenju bolesnika uz korištenje telemedicine održiv te ga je potrebno dodatno razvijati tijekom razdoblja ograničenih zdravstvenih resursa (267, 268). S obzirom da postoji mogućnost izbijanja pandemije nekog drugog virusa u budućnosti ili lokalne pojave novog virusa, skloni smo vjerovati da će se u navedenim trenutcima naše spoznaje o zanemarivanju terapije CPAP-om u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja moći pretočiti u kliničku praksu i biti od koristi.

Nadalje, iako je u našem istraživanju riječ o pridržavanju terapije CPAP-om kao zlatnog standarda u liječenju bolesnika s OSA-om teškoga stupnja, sami fenomen pridržavanja propisane terapije vrlo je sličan fenomenu pridržavanja terapije koja se propisuje bolesnicima s OSA-om blagog ili umjerenog stupnja, poput terapije intraoralnim udlagama. Stoga bi se promjene u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom zatvaranja potencijalno mogle odnositi i na pridržavanje drugih oblika terapije, a ranjive skupine sklone nepridržavanju terapije tijekom zatvaranja u ovom slučaju mogli bi također biti muškarci i bolesnici starije dobi s OSA-om blagog ili umjerenog stupnja, što bi trebalo dodatno istražiti. Također, s obzirom da žene s OSA-om i žene općenito učestalije slijede zdravstvene preporuke, skloni smo vjerovati da bi i žene s OSA-om blagog ili umjerenog stupnja na drugoj vrsti terapije mogle poboljšati pridržavanje terapije poput žena s OSA-om teškoga stupnja u ovoj studiji.

Zaključno, prosječno pridržavanje CPAP-a tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 poboljšalo se u proučavanom uzorku bolesnika s OSA-om teškoga stupnja liječenih CPAP-om. Također, došlo je do pomaka prema zadovoljavajućem pridržavanju terapije CPAP-om u gotovo polovice ispitanika koji se prije zatvaranja nisu pridržavali terapije. Unatoč dokazima da su muški spol i starija dobi čimbenici rizika za negativne ishode bolesti COVID-19, poboljšanja pridržavanja terapije CPAP-a bila su izraženija u žena i mlađih ispitanika. Stoga, vjerujemo kako

bi personalizirani pristup sukladan preciznoj medicini, a usmjeren na poboljšanje pridržavanja terapije CPAP-om, posebice u muškaraca i starijih ispitanika kao ranjivih skupina, mogao smanjiti zdravstveni teret bolesti COVID-19 u bolesnika s teškom OSA-om.

5.2. Rasprava drugog dijela istraživanja

Rezultati ovog istraživanja pokazali su veće vrijednosti IN-a, odnosno, strmiji nagib krivulje zasićenosti arterijske krvi kisikom u bolesnika koji se nisu pridržavali terapije CPAP-om tijekom prvog, kao ni tijekom prva tri mjeseca terapije u usporedbi s bolesnicima koji su se pridržavali terapije CPAP-om. Nije postojala razlika u vrijednostima AHI-ja između dviju skupina bolesnika liječenih CPAP-om tijekom ispitivanih razdoblja. Strmiji nagib krivulje zasićenosti arterijske krvi kisikom bio je povezan s nižim postotkom noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata tijekom prva tri mjeseca terapije CPAP-om, bez uočene povezanosti između AHI-ja i postotka noći tijekom kojih su se bolesnici s OSA-om liječeni CPAP-om pridržavali terapije u navedenom razdoblju. Nadalje, zadovoljavajuće pridržavanje terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije manje je vjerojatno u bolesnika s većim indeksom nagiba, odnosno u bolesnika koji brže desaturiraju. U našem istraživanju ustanovljeni su izravni učinci IN-a na pridržavanje CPAP terapije tijekom početnih terapijskih razdoblja, bez posredničke uloge vrijednosti AHI u otkrivenoj povezanosti IN-a i pridržavanja terapije. Kao prediktor pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije, IN je postigao značajnu AUC vrijednost od 0,650 s najvećom prediktivnom vrijednošću za graničnu vrijednost od 0,465, dok AHI nije postigao značajnu AUC vrijednost. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da bi IN mogao biti uspješan parameter u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om.

Ozbiljnost OSA-e izražena vrijednošću AHI nije bila učinkovita u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om u ovoj studiji, podupirući prethodna istraživanja koja ističu AHI kao nedovoljan i površan pokazatelj ne samo simptoma povezanih s OSA-om i prognoze bolesti, već i samog odgovora na liječenje (58, 91, 124). S druge strane, dinamika desaturacije izražena IN-om pokazala je obećavajuće rezultate za predviđanje pridržavanje terapije CPAP-om. Na ovakav način, rezultati naše studije doprinose zabrinutosti da bi pristup bolesti koji podrazumijeva samo jedan parameter za sve, kao i istraživanje odnosa različitih ishoda korištenjem mjera ozbiljnosti bolesti koje ne uključuju ozbiljnost desaturacije, mogao biti neprikladan (58, 155).

Noćna hipoksija i posljedična hipoksemija najčešće se procjenjuju korištenjem konvencionalnih pokazatelja zasićenja krvi kisikom, poput MinSpO_2 , različitih varijanti parametara koji ukazuju na vrijeme provedeno sa $\text{SpO}_2 < 90$ te ODI-ja (4, 58, 154, 155, 158). Prethodno je pokazano da ovi pokazatelji hipoksije mogu biti jednako učinkoviti ili čak bolji od AHI-ja u predviđanju postoperativnih komplikacija, kardiovaskularnog ishoda i smrtnosti, pa čak i u predviđanju neuspjeha terapije uređajem CPAP (4, 160, 161, 269, 270). Uz to, CT90% predložen je kao ključni pokazatelj praćenja odgovora na liječenje CSA (161). Međutim, ozbiljnost desaturacije koju bilježe ovi pokazatelji hipoksije treba pažljivo tumačiti (4). Primjerice, MinSpO_2 i T90 ne mogu ukazivati na podrijetlo hipoksemije s obzirom da predstavljaju kontinuiranu, a ne ponavljaju hipoksiju, što otežava razlikovanje hipoksičnog opterećenja povezanog s OSA-om od drugih kroničnih bolesti pluća i krvi ili pak središnjeg poremećaja disanja tijekom spavanja (4, 156). Osim toga, studija koja je izvijestila o parametru CT90% kao neovisnom čimbeniku predviđanja ranog neuspjeha terapije CPAP-om zapravo je provedena na bolesnicima s preklapajućim sindromom OSA-e i kronične opstruktivne bolesti pluća, s ciljem procjene potencijalnih učinaka BiPAP terapije u navedenih bolesnika (269). Nadalje, izračunavanje samo učestalosti desaturacije s donekle proizvoljnim pragovima desaturacije krvi kisikom dovodi u pitanje ODI na sličan način kao i AHI (156), a usporedbama različitih pragova desaturacije potaknute su znanstvene rasprave o pouzdanosti pojedinih vrijednosti desaturacijskih pragova u predviđanju negativnih učinaka OSA-e (158, 271). Doista, korištenjem pragova desaturacije od 4% (ODI4) i 5% (ODI5) ukazano je na dobro predviđanje kardiovaskularnih bolesti u žena s OSA-om (158, 162), a zaključeno je kako je vrijednost ODI4 pouzdanija od vrijednosti ODI3 u određivanju posljedica OSA-e (158, 165). Rezultati daljnjih istraživanja poduprli su prethodne, pokazajući kako je ODI u rasponu od 4-4,9% značajno povezan sa štetnim kardiovaskularnim događajima (147, 158). Ipak, rezultati drugih studija istaknuli su ODI3 kao snažan čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti u usporedbi s ODI4 uz značajno veću vjerojatnost pojave štetnih ishoda kada se koristi prag desaturacije od 3% (158). Štoviše, ovisno o različitim pragovima desaturacije krvi kisikom uključenim u različite definicije hipopneja, pronađene su značajne promjene u stupnjevanju težine OSA-a temeljene na vrijednosti AHI (271). Obuhvaćanjem onih desaturacija povezanih s odgovarajućim zastojima disanja, IN bi mogao nadopuniti određene nedostatke prethodno navedenih parametara i služiti kao dodatni pokazatelj ponavljane hipoksemije specifične za OSA-u u kliničkoj praksi.

Nekoliko novih parametara koji integriraju različite značajke smetnji disanja i/ili desaturacije (učestalost, trajanje, stupanj) nedavno su predstavljeni kao obećavajuće alternativne mjere ozbiljnosti OSA-a (4, 156, 158, 172, 184, 189). U usporedbi s vrijednosti AHI, ovi parametri pokazali su snažniji potencijal u procjeni prekomjerne dnevne pospanosti, latencije spavanja tijekom dana, kardiovaskularnog odgovora te kardiovaskularne smrtnosti i smrtnosti od svih uzroka (4, 156, 158, 172, 184, 189). Potrebno je naglasiti kako su značajne varijacije u trajanju i stupnju desaturacija uočene u bolesnika s različitim stupnjevima težine bolesti određenima na temelju konvencionalnog AHI-ja. Nakon uključivanja patofizioloških značajki poput učestalosti i trajanja opstrukcija, kao i stupnja desaturacija u izračun vrijednosti AHI u studiji koju su proveli Muraja-Murro i suradnici, tzv. prilagođeni AHI doveo je do značajnog preustrojavanja standardnih skupina težine bolesti, ukazujući na veće zdravstvene rizike u skupini bolesnika s OSA-om teškoga stupnja temeljenoj na metodološki prilagođenoj vrijednosti AHI u usporedbi s konvencionalnom vrijednošću (172, 180). Zamijećeno je i da smanjenje vrijednosti novopredloženog parametra ObsSev tijekom procesa liječenja bolesnika s OSA-om higijensko-dijetetskim mjerama nije bilo uvjerljivo kao smanjenje vrijednosti AHI, potaknuvši pitanje o istinskom značaju ove intervencije u smanjenju stupnja težine OSA-e ukoliko je isti procijenjen samo na temelju vrijednosti AHI (4, 272). Podsjetimo se i kako su postojeći rezultati studija o nezadovoljavajućim učincima terapije CPAP u bolesnika s OSA-om pripisani upravo ograničenim informacijama koje pruža AHI i odabiru ispitanika s OSA-om čiji je stupanj bolesti procijenjen na temelju vrijednosti AHI (4, 273, 274).

Iako su algoritmi za kvantificiranje učinka hipoksije pružili obećavajuća rješenja za procjenu poremećaja disanja, napravivši veliki napredak u opisivanju patofiziologije i višesistemskih ishoda poremećaja disanja tijekom spavanja (4, 23, 158), istaknuta su i ograničenja pojedinih parametara. Nemogućnost razlikovanja opstrukcijskih i središnjih, apneičnih i hipopneičnih respiracijskih smetnji ili ukupnog i pojedinačnog trajanja događaja, kao i moguće podcjenjivanje težine bolesti zbog odabrane definicije hipopneje prepoznati su kao nedostaci pojedinih parametara (4, 23, 158). Potrebno je imati na umu kako su neki od upravo spomenutih nedostataka istaknuti kao ključni nedostaci parametra AHI (58). Primjerice, algoritam izračuna HB-a ne razlikuje opstrukcijske od centralnih apneja, podrazumijeva patofiziološku jednakost apneja i hipopneja, a s obzirom da je pokazano kako smetnje disanja kraćeg trajanja mogu biti čak učinkovitije u predviđanju smrtnosti od svih uzroka od smetnji disanja duljeg trajanja (275), izrazito je naglašeno kako parametar ne

odražava trajanje smetnji disanja (4). S druge strane, jedan od ključnih nedostataka parametra DesSev uključivao je mogućnost precjenjivanja područja desaturacije povezanog sa smetnjama disanja zbog nepotpunog oporavka od prethodne desaturacije ili pak hipoksemije koja nije izazvana OSA-om (158). Vrijedno je napomenuti kako su drugi istraživači pokušali replicirati izračun parametra HB s različitim uspjehom, ali nedostatak potpunog otkrivanja algoritamskih detalja izračuna HB od strane autora doveo je do zabune u mogućnosti repliciranja parametra (158, 276). Inače, sam algoritam izračuna opisanog parametra jako je sličan algoritmu parametra DesSev te su autori potonjeg ukazali na nedostatak izvornosti istog i nedovoljno istraživanje literature (188). Ipak, inzistira se na uzimanju prethodno opisanih značajki smetnji disanja u obzir pri procjeni istih, a sve u svrhu poboljšanja kliničke prakse i pružanja vrijednih dijagnostičkih i prognostičkih informacija (58, 158, 188). Unatoč pretpostavljenoj mogućnosti prepoznavanja bolesnika koji bi odgovorili na terapiju CPAP-om (184), potencijal novih parametara u procjeni odgovora na liječenja ili predviđanja pridržavanja terapije CPAP-om tek je potrebno istražiti.

Naša studija otkrila je značajnu povezanost IN-a sa smanjenim postotkom noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata/noći, kao i veće vrijednosti IN-a u bolesnika koji se nisu pridržavali terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije u usporedbi s onima koji jesu. Nije uočena povezanost vrijednosti AHI s postotkom noći tijekom kojih se CPAP koristio ≥ 4 sata/noći, niti razlika u vrijednosti AHI između dviju skupina bolesnika liječenih CPAP-om, što je u skladu s opisanom nejasnom ulogom AHI-ja u procjeni pridržavanja terapije CPAP-om (91, 124, 184). Nadalje, rezultati našeg istraživanja ukazali su na manju vjerojatnost zadovoljavajućeg pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca u bolesnika s većim vrijednostima IN-a odnosno strmijim nagibom krivulje desaturacije krvi kisikom.

Slično našim nalazima, veći stupanj (dubina) desaturacije pronađen je u bolesnika s OSA-om koji su imali manje uspješan ili neuspješan odgovor na liječenje intraoralnim udlagama, a ista skupina istraživača ukazala je i na povezanost većeg stupnja desaturacije s brzinom desaturacije, potvrđujući očekivani teoretski odnos dvaju parametara (200). Uz to, nekolicina studija istaknula je stupanj desaturacije krvi kisikom kao mjeru sklonosti ždrijela kolapsu u bolesnika s OSA-om (277-279). Iako su temeljni mehanizmi koji stoje iza spomenutih spoznaja izvan opsega naše studije, vrijedno je napomenuti kako je predloženo da bi upravo veća sklonost kolapsu ždrijela mogla biti odgovorna za slabiju učinkovitost terapije intraoralnim udlagama, odnosno slabiji

odgovor na liječenje (200, 201). Ako bismo ove nalaze ekstrapolirali na bolesnike u našoj studiji koji imaju veće vrijednosti IN-a odnosno brže desaturiraju, a prema načinu izračuna indeksa samim time imaju veći stupanj desaturacije, nezadovoljavajuće kratkoročno pridržavanje terapije bi moglo biti posljedica sličnog mehanizma koji uzrokuje ograničene učinke terapije CPAP-om. Naposljetku, još jednom je istaknuto je kako se ključ odabira bolesnika koji će reagirati na terapiju intraoralnim udlagama ne nalazi u vrijednosti AHI, već drugim fiziološkim obilježjima težine bolesti, poput navedenog stupnja desaturacije (200, 201). Upravo su DiMatteo i suradnici tijekom proučavanja općenitog odnosa stvarne težine bolesti i pridržavanja terapije uzimali u obzir objektivne parametre ozbiljnosti bolesti, poput primjerice učestalosti epileptičkih napadaja u bolesnika s epilepsijom, ejekcijske frakcije u bolesnika sa zatajenjem srca, volumena forsiranog izdisaja u bolesnika s KOPB-om, brzinu sedimentacije eritrocita u reumatoidnom artritisu i slično. Zanimljivo, u slučaju manje ozbiljnih bolesti poput arterijske hipertenzije i artritisa, bolesnici objektivno lošijeg zdravlja bili su skloniji pridržavanju terapije nego bolesnici boljeg zdravlja. Suprotno, u ozbiljnijim stanjima poput karcinoma, AIDS-a i zatajenja srca, bolesnici lošijeg zdravlja bili su značajno manje skloni pridržavanju terapije (143). Autori naglašavaju kako je uspostavljanje rutine uzimanja lijekova ili drugog tretmana ključno za upravljanje složenijim načinima liječenja, a uz pokušaj življenja ispunjenog života unatoč zahtjevima ozbiljne bolesti, isto može biti jako teško, osobito u slučaju pogoršavanja zdravstvenog stanja (143). Budući da je u potonjoj skupini bolesti riječ o životno ugrožavajućim stanjima, nejasno je ubraja li se OSA teškoga stupnja (iako ozbiljna bolest) u istu skupinu bolesti, s obzirom na mogućnost kontinuiranog i uspješnog liječenja odnosno kontroliranja bolesti. Potencijalne razloge i mehanizme za manju vjerojatnost pridržavanja terapije CPAP-om u bolesnika s OSA-om i strmijim nagibom krivulje desaturacije krvi kisikom svakako je potrebno detaljno istražiti u budućim studijama, uz preporuku za prilagodbu pristupa liječenju ovih bolesnika te ulaganje dodatnih napora u svrhu poboljšanja pridržavanje terapije.

Također, važno je istaknuti da medijacijska analiza koja je istraživala može li i u kojoj mjeri utjecaj brzine desaturacije (izražene IN-om) na pridržavanje terapije CPAP-om biti objašnjen AHI-jem, nije otkrila posrednički učinak AHI-ja na utvrđenu povezanost. Shodno tome, novootkrivenu povezanost IN-a i pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije ne možemo objasniti kliničkim parametrima uključenim u izračun AHI-ja kao zlatnog standarda u procjeni težine OSA-a. Uspjeh IN-a u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om mogla bi biti posljedica

njegove fiziološke specifičnosti u opisivanju ozbiljnosti smetnji disanja i pripadajućih desaturacija, s obzirom da smanjenje razine zasićenosti krvi kisikom u jedinici vremena (brža ili sporija desaturacija) vjerojatno ilustrira razinu hipoksičnog stresa bolje od vrijednosti AHI. Stoga, naš bi parametar mogao pružiti novi uvid u utjecaj hipoksije na pridržavanje terapije CPAP-om. Konačno, najveća prediktivna vrijednost IN-a u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om postignuta je s graničnom vrijednošću od 0,465. Imajući na umu da se dugotrajno pridržavanje terapije uspostavlja u ranijim fazama terapije (264), implementacija granične vrijednosti IN-a u kliničkom okruženju mogla bi biti korisna u prepoznavanju, kao i upravljanju bolesnika s rizikom za nezadovoljavajuće pridržavanje terapije CPAP-om.

Iako je ova studija dala nove uvide u predviđanje pridržavanja terapije CPAP-om, imala je neka ograničenja. Opservacijska priroda studije dopuštala je samo nagađanja o razlozima nezadovoljavajućeg pridržavanja terapije u bolesnika sa strmijim nagibom krivulje desaturacije krvi kisikom. Nadalje, budući da zdravstveno osiguranje u Republici Hrvatskoj dopušta propisivanje terapije CPAP-om samo bolesnicima s OSA-om teškoga stupnja, primjenjivost IN-a u procjeni pridržavanje terapije u bolesnika s OSA-om umjerenog stupnja ostaje za razjasniti. Također, postoji potreba za dodatnim istraživanjima koja bi potencijalno uključila središnje i mješovite apneje u izračun IN-a, budući da su ove vrste smetnji disanja isključene iz trenutne analize. Isključivanje hipopneja iz izračuna IN-a može se isprva činiti kao ograničenje, međutim, naglašeno je kako apneje i hipopneje ne bi trebale biti jednako ponderirane tijekom procjene težine OSA-e zbog različitih fizioloških posljedica. Razdoblja bez protoka zraka štetnija su od razdoblja sa smanjenim protokom zraka (58), stoga smo se u istraživanju zasad usredotočili samo na opstruktivne apneje. Svakako, savjetuje se u budućnosti učiniti dodatne analize brzine desaturacije te odnosa iste s pridržavanjem terapije CPAP-om nakon izračuna IN-a na temelju hipopneja.

Ovo istraživanje ukazuje na značajnu ulogu ozbiljnosti desaturacije predstavljenu novostvorenim parametrom IN-om u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om. IN je nadmašio AHI u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om u bolesnika s OSA-om teškog stupnja tijekom početnog razdoblja terapije, doprinoseći dosadašnjim dokazima kako sam AHI ne može obuhvatiti složeni fenomen pridržavanja terapije CPAP-om. Bolesnici sa strmijim nagibom krivulje desaturacije krvi kisikom bili su skloniji nezadovoljavajućem pridržavanju terapije CPAP-om

nakon početka terapije u ovoj studiji. Stoga, vjerujemo da bi ovaj parametar mogao biti uspješan alat u prepoznavanju bolesnika s OSA-om teškoga stupnja koji imaju povećan rizik nezadovoljavajućeg pridržavanja terapije, istovremeno potičući personalizirani pristup učinkovitom upravljanju pridržavanja terapije CPAP-om. Potpuni dijagnostički potencijal IN-a u procjeni pridržavanje terapije CPAP-om potrebno je dodatno istražiti.

6. Zaključci

1. Pridržavanje terapije uređajem CPAP značajno se povećalo tijekom zatvaranja zbog pandemije bolesti COVID-19 u ukupnom uzorku bolesnika s OSA-om teškoga stupnja u usporedbi s razdobljem prije zatvaranja.
2. Pобољшanje u pridržavanju terapije tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19 uočeno je u bolesnika koji su se i prije navedenog zatvaranja pridržavali terapije CPAP-om, u žena, u bolesnika mlađe dobi, s manjim vrijednostima ITM-a, bez popratne dijagnoze šećerne bolesti tipa 2, u ispitanika s nižom razinom anksioznosti te neovisno o dijagnozi arterijske hipertenzije.
3. U bolesnika s teškom OSA-om muškog spola i starije dobi klinički značajno produljenje vremena korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog pandemije COVID-19 bilo je manje vjerojatno.
4. Eventualna promjena u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom pandemije COVID-19 nije bila ovisna o trajanju terapije CPAP-om prije pandemije.
5. U svih ispitanih bolesnika s OSA-om teškoga stupnja liječenih CPAP-om neke navike spavanja su se promijenile. Produljilo se vrijeme usnivanja tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19, dok se vrijeme buđenja odgodilo u usporedbi s razdobljem prije zatvaranja.
6. Veće vrijednosti indeksa nagiba krivulje zasićenosti arterijske krvi kisikom (IN) bile su značajno povezane sa smanjenim pridržavanjem terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije. IN je bio značajno veći u bolesnika koji se nisu pridržavali propisane terapije CPAP-om u usporedbi s bolesnicima koji su se pridržavali terapije.
7. Nije bilo uočene povezanosti početnog pridržavanja terapije CPAP-om s vrijednošću indeksa AHI tijekom ispitivanog razdoblja.
8. Niže vrijednosti indeksa nagiba krivulje zasićenosti arterijske krvi kisikom ukazivale su na veću vjerojatnost zadovoljavajućeg pridržavanja terapije tijekom početnog razdoblja terapije u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja.
9. U ovom istraživanju utvrđena je optimalna granična vrijednost IN-a u predviđanju pridržavanja terapije CPAP-om tijekom prva tri mjeseca terapije, s potencijalnom mogućnošću kliničke primjene u razlikovanju bolesnika koji se pridržavaju ili ne pridržavaju propisane terapije.

10. Naše istraživanje nije utvrdilo povezanost postojanja komorbiditeta u bolesnika s teškom OSA-om s vrijednosti IN-a i AHI-ja, kao ni s pridržavanjem terapije CPAP-om tijekom početnog razdoblja terapije.

7. Kratki sažetak na hrvatskom jeziku

Procjena pridržavanja terapije uređajem CPAP prije i tijekom zatvaranja uslijed pandemije COVID-19

Zbog mogućeg međudjelovanja čimbenika koji predisponiraju teškim ishodima bolesti COVID-19 i negativnih zdravstvenih posljedica loše kontrolirane OSA-e, pretpostavljeno je kako je pridržavanje terapije uređajem CPAP od iznimne važnosti u bolesnika s OSA-om tijekom pandemije COVID-19. Stoga je u prvom dijelu disertacije cilj bio istražiti potencijalne promjene u pridržavanju terapije CPAP-om tijekom zatvaranja uslijed pandemije COVID-19, u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja liječenih uređajem CPAP koji su bili voljni sudjelovati u istraživanju. Pridržavanje terapije uređajem CPAP prije zatvaranja, dob, spol, prisutnost komorbiditeta i razina anksioznosti istraženi su kao prediktori pridržavanja terapije CPAP-om tijekom zatvaranja uslijed pandemije COVID-19. Presječno istraživanje provedeno u Centru za medicinu spavanja Split uključivalo je 101 bolesnika s OSA-om teškoga stupnja (78,2% muškaraca). Podaci o pridržavanju terapije uređajem CPAP tijekom 6 mjeseci prije zatvaranja i tijekom 40 dana zatvaranja uslijed pandemije COVID-19 (ožujak/travanj 2020. godine) preuzeti su s memorijskih kartica pripadajućih uređaja. Procjena pridržavanja terapije CPAP-om uključivala je postotak noći tijekom kojih je uređaj CPAP korišten ≥ 4 sata/noć i prosječni broj sati korištenja CPAP-a tijekom noći. Ukupno 81 bolesnik zadovoljio je kriterije dobrog pridržavanja terapije CPAP-om u razdoblju prije zatvaranja. Pridržavanje terapije CPAP-om poboljšalo se tijekom zatvaranja uslijed pandemije COVID-19 u ukupnom uzorku bolesnika s teškom OSA-om, osobito u bolesnika koji su se i prije zatvaranja pridržavali terapije, u žena i bolesnika mlađih od 58 godina. Od 20 bolesnika koji se nisu pridržavali terapije CPAP-om prije zatvaranja, njih 9 zadovoljilo je kriterije pridržavanja terapije tijekom zatvaranja zbog pandemije COVID-19. Unatoč dokazima da su muški spol i starija dob čimbenici rizika za negativne ishode bolesti COVID-19, bolesnici s OSA-om muškog spola i starije dobi imali su manju vjerojatnost za promjenu u satima korištenja CPAP-a tijekom noći u razdoblju zatvaranja zbog COVID-19.

Uloga brzine desaturacije odnosno indeksa nagiba u procjeni pridržavanja terapije uređajem CPAP

U drugom dijelu disertacije cilj je bio istražiti ulogu brzine desaturacije izraženu indeksom nagiba krivulje zasićenja krvi kisikom kao novog parametra u procjeni pridržavanja terapije CPAP-om,

kao i ulogu stupnja težine OSA-e izraženog vrijednošću AHI u navedenoj procjeni. Dodatni cilj bio je istražiti i optimalnu graničnu vrijednost IN-a razlikovanju bolesnika koji se pridržavaju ili ne pridržavaju propisane terapije CPAP-om. Retrospektivno istraživanje uključivalo je 70 bolesnika s OSA-om teškoga stupnja liječenih uređajem CPAP. IN je definiran je kao prosječni kvocijent razlike između razine zasićenja krvi kisikom prije i poslije opstruktivske apneje i trajanja opstruktivske apneje tijekom spavanja, pri čemu su veće vrijednosti IN-a ukazivale na strmiji nagib krivulje zasićenosti krvi kisikom. Zadovoljavajuće pridržavanje terapije CPAP-om podrazumijevalo je korištenje CPAP-a ≥ 4 sata/noć tijekom $\geq 70\%$ noći za vrijeme početnog razdoblja terapije (prvi mjesec i prva tri mjeseca terapije). Veće vrijednosti IN-a, odnosno strmiji nagib krivulje zasićenosti arterijske krvi kisikom, uočeni su u bolesnika koji se nisu pridržavali terapije CPAP-om tijekom prvog, kao ni prva tri mjeseca terapije u usporedbi s bolesnicima koji su se pridržavali terapije CPAP-om. Strmiji nagib krivulje zasićenosti arterijske krvi kisikom bio je povezan s nižim postotkom noći tijekom kojih je CPAP korišten ≥ 4 sata tijekom prva tri mjeseca terapije CPAP-om. Nadalje, zadovoljavajuće pridržavanje terapije CPAP-om bilo je manje vjerojatno u bolesnika s većim indeksom nagiba tijekom početnog razdoblja terapije. Izravni učinci IN-a na pridržavanje terapije CPAP-om utvrđeni su tijekom oba početna terapijska razdoblja, a medijacijska analiza nije otkrila posredničku ulogu vrijednosti AHI u otkrivenoj povezanosti IN-a i pridržavanja terapije CPAP-om. IN je postigao značajnu AUC vrijednost od 0.650 u predviđanju zadovoljavajućeg pridržavanja CPAP-a s najvišom prediktivnom vrijednošću za graničnu vrijednost od 0.465, dok AHI nije postigao značajnu AUC vrijednost. Nije postojala razlika u vrijednostima AHI-ja između bolesnika s OSA-om koji se jesu ili nisu pridržavali terapije CPAP-om tijekom ispitivanih razdoblja. Bolesnici sa strmijim nagibom krivulje desaturacije kisika bili su skloniji nezadovoljavajućem pridržavanju terapije CPAP-om u ovom istraživanju. Stoga, nagib krivulje desaturacije kisika mogao bi biti učinkovit alat u procjeni pridržavanja terapije CPAP-om.

8. Kratki sažetak i naslov na engleskom jeziku

The impact of COVID-19 lockdown on CPAP adherence: the more vulnerable OSA patients not as likely to increase their adherence?

Given the potential interplay of factors contributing to adverse COVID-19 outcomes and the severe health effects of inadequately managed OSA, CPAP therapy adherence among OSA patients might become essential during the COVID-19 pandemic. Therefore, lockdown-related alterations in CPAP adherence were examined in CPAP users willing to take part in the study conducted as the first part of this thesis. CPAP adherence before COVID-19 lockdown (pre-lockdown adherence), gender, age, anxiety, and comorbidities were analyzed as predictors of CPAP adherence during the COVID-19 lockdown. A cross-sectional study performed at the Split Sleep Medicine Center involved 101 patients with severe OSA (78.2% male). The adherence evaluation comprised the percentage of nights with CPAP usage for ≥ 4 hours/night and average CPAP usage hours per night in both the pre-lockdown and lockdown period. Memory cards from CPAP devices were analyzed over six months of the pre-lockdown and a 40-day lockdown period in March/April 2020. A total of 81 patients in the pre-lockdown group met the criteria for good CPAP adherence. Overall, CPAP adherence improved during the COVID-19 lockdown among severe OSA patients in this study, particularly in those with good pre-lockdown adherence, women, and participants younger than 58 years. Out of 20 patients with poor pre-lockdown CPAP adherence, 9 have transitioned to good adherence during lockdown. Regardless of the widespread acknowledgment of advanced age and male gender as risk factors for severe COVID-19 outcomes, a reduced likelihood for CPAP adherence improvements was found in older and male respondents during the lockdown.

Prediction of adherence to CPAP therapy – recognizing the role of the oxygen desaturation curve

The second part of the thesis investigated short-term CPAP adherence in relation to the desaturation severity expressed as the Slope Index (SI) and obstructive sleep apnea (OSA) severity expressed as Apnea-Hypopnea Index (AHI). The cut-off values of SI in distinguishing good and poor CPAP adherers were also investigated. This retrospective study was performed on 70 CPAP-treated patients with severe OSA. SI was calculated as the averaged quotient of blood oxygen desaturation during the event and the duration of the event, with higher SI values indicating a steeper slope of the oxygen desaturation curve. AHI was defined as an average number of apneas and hypopneas per hour of sleep. Good CPAP adherence was determined as CPAP usage for ≥ 4

hours/night on $\geq 70\%$ of nights during first month and first three months of therapy. SI was higher in patients with poor CPAP adherence during the first and first three months of CPAP therapy than in patients with good adherence. Increased SI was associated with decreased percentage of adherent nights during first three months of CPAP therapy. Furthermore, patients with a higher SI were recognized as less likely to have good CPAP adherence during investigated therapy periods. Direct effects of SI on CPAP adherence were established during both initial therapy periods, with the mediation analysis revealing no indirect mediating role of AHI on the newly reported association. The SI achieved an AUC value of 0.650 in prediction of good CPAP adherence with the highest predictive value for the cut-off of 0.465, whereas AHI failed to achieve a significant AUC value. Good and poor CPAP adherers did not differ in AHI during considered periods. In conclusion, patients with a steeper slope of the oxygen desaturation curve were more likely to have poor CPAP adherence in this study. Therefore, the slope of the oxygen desaturation curve might be considered as a predictive tool for CPAP adherence.

9. Popis literature

1. Đogaš Z, Valić M, Pecotić R, Čavar Pupiće M, Carev M, Bojić L i sur. Poremećaji disanja tijekom spavanja. *Liječ Vjesn.* 2008;130:69-77.
2. Penzel T, Pevernagie D, Dogas Z, Grote L, de Lacy S, Rodenbeck A i sur. Catalogue of knowledge and skills for sleep medicine. *J Sleep Res.* 2014;23:222-38.
3. Randerath WJ. Sleep-related breathing disorders: 2. Pathophysiology. U: Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P, sur. *Sleep Medicine Textbook*, second edition. European Sleep Research Society; 2021:311-12.
4. Cao W, Luo J, Xiao Y. A Review of Current Tools Used for Evaluating the Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Nat Sci Sleep.* 2020;12:1023-31.
5. Verbraecken J. Sleep-related breathing disorders: 1. Nosological classification, definitions, epidemiology. U: Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P, sur. *Sleep Medicine Textbook*, second edition. European Sleep Research Society; 2021:299.
6. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1995;8:1161-78.
7. American academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd edn. Darien, IL: American academy of Sleep Medicine. 2014.
8. Zucconi M, Ferri R. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures: 1. Classification of sleep disorders. U: Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P, sur. *Sleep Medicine Textbook*, second edition. European Sleep Research Society; 2021:153-5.
9. American academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd edn.: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2005.
10. McNicholas W. Diagnosis of obstructive sleep apnoea in adults. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:154-60.
11. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22:667-89.
12. Pépin JL, Guillot M, Tamišier R, Lévy P. The upper airway resistance syndrome. *Respiration.* 2012;83:559-66.
13. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest.* 1993;104:781-7.

14. Stradling JR, Phillipson EA. Breathing disorders during sleep. *Q J Med.* 1986;58:3-18.
15. McNicholas WT. Sleep-related breathing disorders: 1. Nosological classification, definitions, epidemiology. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, sur. *Sleep Medicine Textbook.* Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:215-20.
16. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;44:931-8.
17. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1673-89.
18. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest.* 1992;89:1571-9.
19. Katz ES, White DP. Genioglossus activity during sleep in normal control subjects and children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:553-60.
20. Hudgel DW, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985).* 1990;69:443-50.
21. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90:47-112.
22. Ciscar MA, Juan G, Martínez V, Ramón M, Lloret T, Mínguez J i sur. Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. *Eur Respir J.* 2001;17:79-86.
23. Sanner BM, Heise M, Knoblen B, Machnick M, Laufer U, Kikuth R i sur. Magnetic resonance imaging of the pharynx and treatment efficacy of a mandibular advancement device in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2002;20:143-50.
24. Leiter JC. Upper airway shape: Is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:894-8.
25. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology.* 2012;17:32-42.
26. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H i sur. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37:1639-48.
27. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284:3015-21.

28. Stål PS, Johansson B. Abnormal mitochondria organization and oxidative activity in the palate muscles of long-term snorers with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2012;83:407-17.
29. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:586-93.
30. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:144-53.
31. Younes M. Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105:1389-405.
32. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5.
33. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:608-13.
34. 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.
35. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685-9.
36. Lindberg E. Epidemiology of OSA. U: McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep Apnoea Book Series: European Respiratory Monograph, vol 50. European Respiratory Society, Lausanne, Switzerland; 2010:51-68.
37. 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.
38. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310-8.
39. 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.

40. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev.* 2003;7:377-89.
41. Grote L, Mihaicuta S. Sleep-related breathing disorders: 3. Clinical picture and diagnosis. U: Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P, sur. *Sleep Medicine Textbook*, second edition. European Sleep Research Society; 2021:325-45.
42. Jordan AS MD, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383:736-47.
43. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004;59:618-22.
44. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10:772-85.
45. Lusic Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Pecotic R, Valic M, Dogas Z. Psychomotor Performance in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Nat Sci Sleep.* 2020;12:183-95.
46. Rodenstein D. Sleep apnea: traffic and occupational accidents--individual risks, socioeconomic and legal implications. *Respiration.* 2009;78:241-8.
47. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med.* 2010;6:196-204.
48. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev.* 2003;7:403-11.
49. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2408-13.
50. 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;8:597-619.
51. 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;13:479-504.
52. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ i sur. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea

in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:737-47.

53. Mendonça F, Mostafa SS, Ravelo-García AG, Morgado-Dias F, Penzel T. Devices for home detection of obstructive sleep apnea: A review. *Sleep Med Rev*. 2018;41:149-60.

54. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P i sur. Executive Committee (EC) of the Assembly of the National Sleep Societies (ANSS); Board of the European Sleep Research Society (ESRS), Regensburg, Germany. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res*. 2012;21:357-68.

55. Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT, Ryan CF. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med*. 2007;146:157-66.

56. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP i sur. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263-76.

57. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Cirignotta F, Ambrosetto G, Baturic P. Hypersomnia with periodic breathing: periodic apneas and alveolar hypoventilation during sleep. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)*. 1972;8:1103-13.

58. Punjabi NM. COUNTERPOINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? No. *Chest*. 2016;149:16-9.

59. Hudgel DW. "Apnea index": need for improving the description of respiratory variability during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:708-9.

60. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM i sur. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:895-8.

61. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8.

62. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L i sur. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: Report by an *ad hoc* working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. *Eur Respir J*. 2018;52:1702616.

63. Pepin JL, Baillieul S, Tamisier R. Sleep-related breathing disorders: 4. Obstructive sleep apnea and comorbidities: A specific focus on cardiometabolic comorbidities. U: Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P, sur. *Sleep Medicine Textbook*, second edition. European Sleep research Society; 2021:347-56.
64. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009;33:1467-84.
65. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW i sur. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37:119-28.
66. Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:954-60.
67. Pépin JL, Tamisier R, Baguet JP, Lévy P. Arterial health is related to obstructive sleep apnea severity and improves with CPAP treatment. *Sleep Med Rev*. 2013;17:3-5.
68. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM i sur. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005;128:3407-12.
69. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF i sur. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208:490-5.
70. Xu J, Long YS, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2009;46:783-90.
71. Pevernagie D, Sastry M, Vanderveken O. Sleep-related breathing disorders: 5. Treatment of respiratory sleep disorders. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, sur. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014:259-80.
72. Pevernagie D, Sastry M, von Maanen P. Sleep-related breathing disorders: 5. Treatment. U: Bassetti C, McNicholas W, Paunio T, Peigneux P, sur. *Sleep Medicine Textbook*, second edition. European Sleep Research Society; 2021:357-77.
73. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:353-9.

74. Lin CM, Huang YS, Guilleminault C. Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:841-57.
75. Lankford DA, Proctor CD, Richard R. Continuous positive airway pressure (CPAP) changes in bariatric surgery patients undergoing rapid weight loss. *Obes Surg*. 2005;15:336-41.
76. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest*. 1997;112:629-39.
77. Cartwright RD, Lloyd S, Lillie J, Kravitz H. Sleep position training as treatment for sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Sleep*. 1985;8:87-94.
78. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG i sur. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1396-407.
79. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *Neurotherapeutics*. 2012;9:710-6.
80. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr i sur. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28:499-521.
81. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM i sur. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:773-827.
82. Sutherland K, Chan AS, Cistulli PA. Three-dimensional assessment of anatomical balance and oral appliance treatment outcome in obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2016;20:903-10.
83. Vanderveken OM, Devolder A, Marklund M, Boudewyns AN, Braem MJ, Okkerse W i sur. Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:197-202.
84. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-5.
85. Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:182-6.

86. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S i sur. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34:111-9.
87. Bollig SM. Encouraging CPAP adherence: it is everyone's job. *Respir Care*. 2010;55:1230-9.
88. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, Navajas D i sur. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:608-13.
89. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR i sur. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359:204-10.
90. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M i sur. ATS Subcommittee on CPAP Adherence Tracking Systems. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:613-20.
91. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:173-8.
92. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H i sur. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30:711-9.
93. Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP, Aloia MS. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2006;130:1772-8.
94. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Galic T, Kalcina LL, Ivkovic N i sur. Effects of CPAP therapy on cognitive and psychomotor performances in patients with severe obstructive sleep apnea: a prospective 1-year study. *Sleep Breath*. 2019;23:41-8.
95. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*. 1994;343:572-5.
96. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1373-80.

97. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE i sur. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73.
98. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F i sur. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128:624-33.
99. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*. 2005;127:2076-84.
100. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev*. 2009;13:323-31.
101. 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;145:762-71.
102. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A i sur. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:757-64.
103. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:361-6.
104. 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;307:2169-76.
105. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.
106. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I i sur. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:909-16.

107. Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S, Aloia MS. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? *Chest*. 2019;155:1272-87.
108. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005;165:447-52.
109. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG i sur. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71:252-9.
110. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:355-61.
111. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev*. 2011;15:343-56.
112. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF i sur. Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:718-26.
113. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Getsy JE, Schuett JS, Henry JN i sur. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1162-8.
114. Tregear S TM, Fontanarrosa J, Price N, Akafomo C. Executive summary: obstructive sleep apnea and commercial motor vehicle driver safety. Washington, DC: Federal Motor Carrier Safety Administration. 2007.
115. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW i sur. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1192-9.
116. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42:200-9.
117. Mehrtash M, Bakker JP, Ayas N. Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung*. 2019;197:115-21.

118. Baron KG, Berg CA, Czajkowski LA, Smith TW, Gunn HE, Jones CR. Self-efficacy contributes to individual differences in subjective improvements using CPAP. *Sleep Breath.* 2011;15:599-606.
119. Stepnowsky CJ Jr, Marler MR, Ancoli-Israel S. Determinants of nasal CPAP compliance. *Sleep Med.* 2002;3:239-47.
120. Stepnowsky CJ, Marler MR, Palau J, Annette Brooks J. Social-cognitive correlates of CPAP adherence in experienced users. *Sleep Med.* 2006;7:350-6.
121. Wallace DM, Shafazand S, Aloia MS, Wohlgemuth WK. The association of age, insomnia, and self-efficacy with continuous positive airway pressure adherence in black, white, and Hispanic U.S. Veterans. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:885-95.
122. Wild MR, Engleman HM, Douglas NJ, Espie CA. Can psychological factors help us to determine adherence to CPAP? A prospective study. *Eur Respir J.* 2004;24:461-5.
123. Sawyer AM, Canamucio A, Moriarty H, Weaver TE, Richards KC, Kuna ST. Do cognitive perceptions influence CPAP use? *Patient Educ Couns.* 2011;85:85-91.
124. Gay P, Weaver T, Loubé D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006;29:381-401.
125. Pépin JL, Leger P, Veale D, Langevin B, Robert D, Lévy P. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest.* 1995;107:375-81.
126. Virk JS, Kotecha B. When continuous positive airway pressure (CPAP) fails. *J Thorac Dis.* 2016;8:E1112-E21.
127. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2004;126:1248-54.
128. Sin DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest.* 2002;121:430-5.
129. Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, Roth T, Sharief I, Budhiraja P i sur. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep.* 2007;30:320-4.
130. Billings ME, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Redline S i sur. Race and residential socioeconomics as predictors of CPAP adherence. *Sleep.* 2011;34:1653-8.

131. Means MK, Ulmer CS, Edinger JD. Ethnic differences in continuous positive airway pressure (CPAP) adherence in veterans with and without psychiatric disorders. *Behav Sleep Med.* 2010;8:260-73.
132. Scharf SM, Seiden L, DeMore J, Carter-Pokras O. Racial differences in clinical presentation of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2004;8:173-83.
133. Platt AB, Field SH, Asch DA, Chen Z, Patel NP, Gupta R i sur. Neighborhood of residence is associated with daily adherence to CPAP therapy. *Sleep.* 2009;32:799-806.
134. Simon-Tuval T, Reuveni H, Greenberg-Dotan S, Oksenberg A, Tal A, Tarasiuk A. Low socioeconomic status is a risk factor for CPAP acceptance among adult OSAS patients requiring treatment. *Sleep.* 2009;32:545-52.
135. Gulati A, Ali M, Davies M, Quinnell T, Smith I. A prospective observational study to evaluate the effect of social and personality factors on continuous positive airway pressure (CPAP) compliance in obstructive sleep apnoea syndrome. *BMC Pulm Med.* 2017;17:56.
136. Rezaie L, Phillips D, Khazaie H. Barriers to acceptance and adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea: a report from Kermanshah province, western Iran. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1299-304.
137. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1108-14.
138. McArdle N, Kingshott R, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Partners of patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome: effect of CPAP treatment on sleep quality and quality of life. *Thorax.* 2001;56:513-8.
139. Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:149-54.
140. Russo-Magno P, O'Brien A, Panciera T, Rounds S. Compliance with CPAP therapy in older men with obstructive sleep apnea. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:1205-11.
141. Jacobsen AR, Eriksen F, Hansen RW, Erlandsen M, Thorup L, Damgård MB i sur. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PLoS One.* 2017;12:e0189614.

142. Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D, Fleury B. The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med.* 2001;2:225-32.
143. DiMatteo MR HK, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis. *Med Care.* 2007;45:521-8.
144. Krieger J. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea patients and nonapneic snorers. *Sleep.* 1992;15:S42-6.
145. Heatley EM, Harris M, Battersby M, McEvoy RD, Chai-Coetzer CL, Antic NA. Obstructive sleep apnoea in adults: a common chronic condition in need of a comprehensive chronic condition management approach. *Sleep Med Rev.* 2013;17:349-55.
146. Rapoport DM. POINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? Yes. *Chest.* 2016;149:14-6.
147. Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1150-5.
148. Kulkas A, Duce B, Leppänen T, Hukins C, Töyräs J. Gender differences in severity of desaturation events following hypopnea and obstructive apnea events in adults during sleep. *Physiol Meas.* 2017;38:1490-502.
149. Moser NJ, Phillips BA, Berry DT, Harbison L. What is hypopnea, anyway? *Chest.* 1994;105:426-8.
150. Redline S, Sanders M. Hypopnea, a floating metric: implications for prevalence, morbidity estimates, and case finding. *Sleep.* 1997;20:1209-17.
151. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep.* 2009;32:150-7.
152. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr., Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
153. Shahar E. Apnea-hypopnea index: time to wake up. *Nat Sci Sleep.* 2014;6:51-6.

154. Kulkas A, Tiihonen P, Julkunen P, Mervaala E, Töyräs J. Novel parameters indicate significant differences in severity of obstructive sleep apnea with patients having similar apnea-hypopnea index. *Med Biol Eng Comput.* 2013;51:697-708.
155. Oksenberg A, Leppänen T. Duration of respiratory events in obstructive sleep apnea: In search of paradoxical results. *Sleep Med Rev.* 2023;68:101728.
156. Kulkas A, Tiihonen P, Eskola K, Julkunen P, Mervaala E, Töyräs J. Novel parameters for evaluating severity of sleep disordered breathing and for supporting diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Med Eng Technol.* 2013;37:135-43.
157. Muraja-Murro A, Nurkkala J, Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Kokkarinen J i sur. Total duration of apnea and hypopnea events and average desaturation show significant variation in patients with a similar apnea-hypopnea index. *J Med Eng Technol.* 2012;36:393-8.
158. He S, Cistulli PA, de Chazal P. A Review of Novel Oximetry Parameters for the Prediction of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnoea. *Diagnostics (Basel).* 2023;13:3323.
159. Xu PH, Fong DYT, Lui MMS, Lam DCL, Ip MSM. Cardiovascular outcomes in obstructive sleep apnoea and implications of clinical phenotyping on effect of CPAP treatment. *Thorax.* 2023;78:76-84.
160. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U i sur. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;37:1695-703.
161. Oldenburg O, Costanzo MR, Germany R, McKane S, Meyer TE, Fox H. Improving Nocturnal Hypoxemic Burden with Transvenous Phrenic Nerve Stimulation for the Treatment of Central Sleep Apnea. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14:377-85.
162. Sutherland K, Sadr N, Bin YS, Cook K, Dissanayake HU, Cistulli PA i sur. Comparative associations of oximetry patterns in Obstructive Sleep Apnea with incident cardiovascular disease. *Sleep.* 2022;45:zsac179.
163. Wang L, Ou Q, Shan G, Lao M, Pei G, Xu Y i sur. Independent Association Between Oxygen Desaturation Index and Cardiovascular Disease in Non-Sleepy Sleep-Disordered Breathing Subtype: A Chinese Community-Based Study. *Nat Sci Sleep.* 2022;14:1397-406.
164. Chung F, Liao P, Elsaid H, Islam S, Shapiro CM, Sun Y. Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: a sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesth Analg.* 2012;114:993-1000.

165. Karhu T, Myllymaa S, Nikkonen S, Mazzotti DR, Töyräs J, Leppänen T. Longer and Deeper Desaturations Are Associated With the Worsening of Mild Sleep Apnea: The Sleep Heart Health Study. *Front Neurosci.* 2021;15:657126.
166. Liew LQN, Law LSC, Seet E, Di Piazza F, Liu KE, Sim MA i sur. Nocturnal Oxygen Desaturation Index Correlates with Respiratory Depression in Post-Surgical Patients Receiving Opioids - A Post-Hoc Analysis from the Prediction of Opioid-Induced Respiratory Depression in Patients Monitored by Capnography (PRODIGY) Study. *Nat Sci Sleep.* 2022;14:805-17.
167. Chai-Coetzer CL, Luo YM, Antic NA, Zhang XL, Chen BY, He QY i sur. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease in the SAVE study. *Sleep.* 2013;36:1929-37.
168. Varghese L, Rebekah G, N P, Oliver A, Kurien R. Oxygen desaturation index as alternative parameter in screening patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Sci.* 2022;15:224-8.
169. Kong D, Hu C, Zhu H. Oxygen desaturation index, lowest arterial oxygen saturation and time spent below 90% oxygen saturation as diagnostic markers for obstructive sleep apnea. *Am J Transl Res.* 2023;15:3597-606.
170. Labarca G, Campos J, Thibaut K, Dreyse J, Jorquera J. Do T90 and SaO2 nadir identify a different phenotype in obstructive sleep apnea? *Sleep Breath.* 2019;23:1007-10.
171. Otero A, Félix P, Presedo J, Zamarrón C. An evaluation of indexes as support tools in the diagnosis of sleep apnea. *Ann Biomed Eng.* 2012;40:1825-34.
172. Muraja-Murro A, Kulkas A, Hiltunen M, Kupari S, Hukkanen T, Tiihonen P i sur. Adjustment of apnea-hypopnea index with severity of obstruction events enhances detection of sleep apnea patients with the highest risk of severe health consequences. *Sleep Breath.* 2014;18:641-7.
173. Karhu T, Leppänen T, Töyräs J, Oksenberg A, Myllymaa S, Nikkonen S. ABOSA - Freely available automatic blood oxygen saturation signal analysis software: Structure and validation. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;226:107120.
174. Hietakoste S, Karhu T, Sillanmäki S, Bailón R, Penzel T, Töyräs J i sur. Obstructive sleep apnoea-related respiratory events and desaturation severity are associated with the cardiac response. *ERJ Open Res.* 2022;8:00121-2022.
175. Karhu T, Myllymaa S, Nikkonen S, Mazzotti DR, Kulkas A, Töyräs J i sur. Diabetes and cardiovascular diseases are associated with the worsening of intermittent hypoxaemia. *J Sleep Res.* 2022;31:e13441.

176. Sigurdardottir FD, Overby CT, Nikkonen S, Karhu T, Dammen T, Nordhus IH i sur. Novel oxygen desaturation parameters are associated with cardiac troponin I: Data from the Akershus Sleep Apnea Project. *J Sleep Res.* 2022;31:e13581.
177. Kainulainen S, Töyräs J, Oksenberg A, Korkalainen H, Afara IO, Leino A i sur. Power spectral densities of nocturnal pulse oximetry signals differ in OSA patients with and without daytime sleepiness. *Sleep Med.* 2020;73:231-7.
178. Kainulainen S, Töyräs J, Oksenberg A, Korkalainen H, Sefa S, Kulkas A i sur. Severity of Desaturations Reflects OSA-Related Daytime Sleepiness Better Than AHI. *J Clin Sleep Med.* 2019;15:1135-142.
179. Cao W, Luo J, Huang R, Xiao Y. Implication of a novel measure of obstructive sleep apnea severity for cardiovascular morbidity. *Sleep Med.* 2023;103:204-10.
180. Muraja-Murro A, Kulkas A, Hiltunen M, Kupari S, Hukkanen T, Tiihonen P i sur. The severity of individual obstruction events is related to increased mortality rate in severe obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2013;22:663-9.
181. Leppänen T, Töyräs J, Mervaala E, Penzel T, Kulkas A. Severity of individual obstruction events increases with age in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2017;37:32-37
182. de Chazal P, Sadr N, Dissanayake H, Cook K, Sutherland K, Bin YS i sur. Predicting Cardiovascular Outcomes Using the Respiratory Event Desaturation Transient Area Derived from Overnight Sleep Studies. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2021;2021:5496-9.
183. Pahari P, Korkalainen H, Karhu T, Rissanen M, Arnardottir ES, Hrubos-Strøm H i sur. Obstructive sleep apnea-related intermittent hypoxaemia is associated with impaired vigilance. *J Sleep Res.* 2023;32:e13803.
184. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI i sur. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J.* 2019;40:1149-57.
185. Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Vena D, Sofer T, Kim SW i sur. The Sleep Apnea-Specific Hypoxic Burden Predicts Incident Heart Failure. *Chest.* 2020;158:739-50.
186. Kim JS, Azarbarzin A, Wang R, Djonlagic IE, Punjabi NM, Zee PC i sur. Association of novel measures of sleep disturbances with blood pressure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax.* 2020;75:57-63.

187. Blanchard M, Gervès-Pinquier C, Feuillooy M, Le Vaillant M, Trzepizur W, Meslier N i sur. ERMES study group. Hypoxic burden and heart rate variability predict stroke incidence in sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2021;57:2004022.
188. Leppänen T, Kulkas A, Töyräs J. The hypoxic burden: also known as the desaturation severity parameter. *Eur Heart J*. 2019;40:2991-3.
189. Linz D, Colling S, Nußstein W, Debl K, Hohl M, Fellner C i sur. Nocturnal hypoxemic burden is associated with epicardial fat volume in patients with acute myocardial infarction. *Sleep Breath*. 2018;22:703-11.
190. Thanaviratananich S, Cheng H, Chirakalwasan N, Reutrakul S. Association between nocturnal hypoxemic burden and glucose metabolism. *Sleep Breath*. 2022;26:1465-70.
191. Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Moreno F, Del Campo F, Hornero R. Oximetry Indices in the Management of Sleep Apnea: From Overnight Minimum Saturation to the Novel Hypoxemia Measures. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1384:219-39.
192. Khoshkish S, Hohl M, Linz B, Arzt M, Mahfoud F, Baumert M i sur. The association between different features of sleep-disordered breathing and blood pressure: A cross-sectional study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:575-81.
193. Chen F, Chen K, Zhang C, Chen X, Huang J, Jia P i sur. Evaluating the clinical value of the hypoxia burden index in patients with obstructive sleep apnea. *Postgrad Med*. 2018;130:436-41.
194. Gutierrez-Tobal GC, Alvarez D, Crespo A, Del Campo F, Hornero R. Evaluation of Machine-Learning Approaches to Estimate Sleep Apnea Severity From At-Home Oximetry Recordings. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2019;23:882-92.
195. Lin CL, Yeh C, Yen CW, Hsu WH, Hang LW. Comparison of the indices of oxyhemoglobin saturation by pulse oximetry in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chest*. 2009;135:86-93.
196. Marcos JV, Hornero R, Alvarez D, del Campo F, Zamarrón C. Assessment of four statistical pattern recognition techniques to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis from nocturnal oximetry. *Med Eng Phys*. 2009;31:971-8.
197. Alvarez D, Hornero R, García M, del Campo F, Zamarrón C. Improving diagnostic ability of blood oxygen saturation from overnight pulse oximetry in obstructive sleep apnea detection by means of central tendency measure. *Artif Intell Med*. 2007;41:13-24.

198. Alvarez D, Hornero R, Marcos JV, Wessel N, Penzel T, Glos M i sur. Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of apnea diagnosis. *Int J Neural Syst.* 2013;23:1350020.
199. Levy J, Álvarez D, Rosenberg AA, Alexandrovich A, Del Campo F, Behar JA. Digital oximetry biomarkers for assessing respiratory function: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *NPJ Digit Med.* 2021;4:1.
200. Vena D, Azarbarzin A, Marques M, Op de Beeck S, Vanderveken OM, Edwards BA i sur. Predicting sleep apnea responses to oral appliance therapy using polysomnographic airflow. *Sleep.* 2020;43:zsaa004.
201. Edwards BA, Andara C, Landry S, Sands SA, Joosten SA, Owens RL i sur. Upper-airway collapsibility and loop gain predict the response to oral appliance therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:1413–22.
202. Grote L, McNicholas WT, Hedner J; ESADA collaborators. Sleep apnoea management in Europe during the COVID-19 pandemic: data from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). *Eur Respir J.* 2020;55:2001323.
203. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G i sur. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1295.
204. Memtsoudis SG, Ivascu NS, Pryor KO, Goldstein PA. Obesity as a risk factor for poor outcome in COVID-19-induced lung injury: the potential role of undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2020;125:e262-e3.
205. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J i sur. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-9.
206. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX i sur; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
207. Mutti C, Azzi N, Soglia M, Pollara I, Alessandrini F, Parrino L. Obstructive sleep apnea, cpap and COVID-19: a brief review. *Acta Biomed.* 2020;91:e2020196.
208. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I i sur. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63:1500-15.

209. Maas MB, Kim M, Malkani RG, Abbott SM, Zee PC. Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Sleep Breath*. 2021;25:1155-7.
210. Najafi A, Sadeghniaat-Haghighi K, Akbarpour S, Samadi S, Rahimi B, Alemohammad ZB. The effect of apnea management on novel coronavirus infection: A study on patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Health*. 2021;7:14-8.
211. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M i sur. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323:1612-4.
212. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK i sur. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382:2012-22.
213. Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, OudeLashof AM, van de Veerdonk FL, Kolwijck E i sur. Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *J Crit Care*. 2019;50:59-65.
214. Miller MA, Cappuccio FP. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2021;55:101382.
215. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:H1084-H90.
216. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:333-43.
217. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16:25-34.
218. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8:e46-e7.
219. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:333-40.
220. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM i sur. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1666-87.
221. Attias D, Pepin JL, Pathak A. Impact of COVID-19 lockdown on adherence to continuous positive airway pressure by obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2020;56:2001607.

222. del Campo F, López G, Arroyo CA, de Frutos JF, Crespo A, Cerezo-Hernández A i sur. Study of adherence to continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome in the confinement during the COVID-19 pandemic. *Arch Bronconeumol.* 2020;56:818–9.
223. Batool-Anwar S, Omobomi OS, Quan SF. Impact of the novel coronavirus disease on treatment adherence and sleep duration in patients with obstructive sleep apnea treated with positive airway pressure. *J Clin Sleep Med.* 2020;16:1917-20.
224. Thorpy M, Figuera-Losada M, Ahmed I, Monderer R, Petrisko M, Martin C i sur. Management of sleep apnea in New York City during the COVID-19 pandemic. *Sleep Med.* 2020;74:86-90.
225. Baker JG, Sovani M. Case for continuing community NIV and CPAP during the COVID-19 epidemic. *Thorax.* 2020;75:368.
226. Barker J, Oyefeso O, Koeckerling D, Mudalige NL, Pan D. COVID-19: community CPAP and NIV should be stopped unless medically necessary to support life. *Thorax.* 2020;75:367.
227. World Health Organization (WHO). Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease 2019 (COVID-19) Interim guidance. 2020. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331498/WHO-2019-nCoV-IPCPPE_use-2020.2-eng.pdf
228. Lance CG. PAP therapy increases the risk of transmission of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020. Epub ahead of print.
229. Nightingale R, Nwosu N, Kutubudin F, Fletcher T, Lewis J, Frost F i sur. Is continuous positive airway pressure (CPAP) a new standard of care for type 1 respiratory failure in COVID-19 patients? A retrospective observational study of a dedicated COVID-19 CPAP service. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7:e000639.
230. Garbarino S, Durando P, Guglielmi O, Dini G, Bersi F, Fornarino S i sur. Sleep Apnea, Sleep Debt and Daytime Sleepiness Are Independently Associated with Road Accidents. A Cross-Sectional Study on Truck Drivers. *PLoS One.* 2016;11:e0166262.
231. Voulgaris A, Ferini-Strambi L, Steiropoulos P. Sleep medicine and COVID-19. Has a new era begun? *Sleep Med.* 2020;73:170-6.
232. Kryger MH, Thomas R. Home PAP devices in patients infected with COVID-19. *J Clin Sleep Med.* 2020;16:1217-9.

233. Bastier PL, Aisenberg N, Durand F, Lestang P, Abedipour D, Gallet de Santerre O i sur. Treatment of sleep apnea by ENT specialists during the COVID-19 pandemic. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2020;137:319-21.
234. Society BT. Guidance regarding coronavirus (COVID-19) and obstructive sleep apnoea (OSA): for people who routinely use continuous positive airway pressure (CPAP), their families and health care workers, 2020. Available: <https://www.brit-thoracic.org.uk/media/455098/osa-alliance-cpap-covid-19-advice-20-3-20-v10.pdf>
235. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020;395:912-20.
236. Collen JF, Lettieri CJ, Hoffman M. The impact of posttraumatic stress disorder on CPAP adherence in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:667-72.
237. Lettieri CJ, Williams SG, Collen JF. OSA Syndrome and Posttraumatic Stress Disorder: Clinical Outcomes and Impact of Positive Airway Pressure Therapy. *Chest.* 2016;149:483-90.
238. Cross MD, Mills NL, Al-Abri M, Riha R, Vennelle M, Mackay TW i sur. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2008;63:578-83.
239. Lindner KH, Lotz P, Ahnefeld FW. Continuous positive airway pressure effect on functional residual capacity, vital capacity and its subdivisions. *Chest.* 1987;92:66-70.
240. Ning Y, Zhang TS, Wen WW, Li K, Yang YX, Qin YW i sur. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular biomarkers in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath.* 2019;23:77-86.
241. Perrini S, Cignarelli A, Quaranta VN, Falcone VA, Kounaki S, Porro S i sur. Correction of intermittent hypoxia reduces inflammation in obese subjects with obstructive sleep apnea. *JCI Insight.* 2017;2:e94379.
242. Lau HL, Rundek T, Ramos AR. Sleep and Stroke: New Updates on Epidemiology, Pathophysiology, Assessment, and Treatment. *Curr Sleep Med Rep.* 2019;5:71-82.
243. Spielberger CD. *State-Trait Anxiety Inventory (form Y)*. 1st Croatian ed. Jastrebarsko: NAKLADA SLAP; 2000.
244. Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. Mechanisms of apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:313-23.

245. Saxena K, Kar A, Goyal A. COVID 19 and OSA: exploring multiple cross-ways. *Sleep Med.* 2021;79:223.
246. García Suquia A, Alonso-Fernández A, de la Peña M, Romero D, Piérola J, Carrera M i sur. High D-dimer levels after stopping anticoagulants in pulmonary embolism with sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2015;46:1691-700.
247. Machado C. Early prevention of hypoxemia (Response to Peter S. Kim, Sarah W. Read, Anthony S. Fauci). Therapy for early COVID-19: a Critical need. *JAMA.* 2020.
248. Machado C, Brock B, Machado Y, Chinchilla M. An early prevention of hypoxemia in COVID-19 patients complaining obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2021;85:322.
249. Machado-Curbelo C. Dangers and Management of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in COVID-19 Patients. *MEDICC Rev.* 2021;23:10.
250. Saeed H, Osama H, Madney YM, Harb HS, Abdelrahman MA, Ehrhardt C i sur. COVID-19; current situation and recommended interventions. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e13886.
251. Vanderhaeghen T, Vandewalle J, Libert C. Hypoxia-inducible factors in metabolic reprogramming during sepsis. *FEBS J.* 2020;287:1478-95.
252. Ekiz T, İnönü Köseoğlu H, Pazarlı AC. Obstructive sleep apnea, renin-angiotensin system, and COVID-19: possible interactions. *J Clin Sleep Med.* 2020;16:1403-4.
253. Barceló A, Elorza MA, Barbé F, Santos C, Mayoralas LR, Agusti AG. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J.* 2001;17:728-32.
254. Strausz S, Agafonova E, Tiullinen V, Kiiskinen T, Broberg M, Ruotsalainen SE. Genetic Analysis of Obstructive Sleep Apnea and Its Relationship with Severe COVID-19. *Ann Am Thorac Soc.* 2024;21:961-70.
255. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A i sur; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28:1195-9.
256. McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *J Clin Sleep Med.* 2020;16:1645.
257. Lui B, Samuels JD, White RS. Potential pathophysiology of COVID-19 in patients with obesity. Comment on Br J Anaesth 2020;125:e262-e263. *Br J Anaesth.* 2020;125:e283-e4.

258. Jia X, Yin C, Lu S, Chen Y, Liu Q, Bai J i sur. Two Things about COVID-19 Might Need Attention. *Preprints* 2020, 2020020315.
259. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:678159.
260. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z i sur. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.
261. Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Tarasiuk A. Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients. *Sleep.* 2007;30:1173-80.
262. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L i sur. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Res.* 2020;287:112921.
263. Đogaš Z, Lušić Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Demirović S, Madirazza K, Valić M, Pecotić R. The effect of COVID-19 lockdown on lifestyle and mood in Croatian general population: a cross-sectional study. *Croat Med J.* 2020;61:309-18.
264. Aloia MS, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP. How early in treatment is PAP adherence established? Revisiting night-to-night variability. *Behav Sleep Med.* 2007;5:229-40.
265. Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K. Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2005;6:341-6.
266. Woehrle H, Graml A, Weinreich G. Age- and gender-dependent adherence with continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Med.* 2011;12:1034-6.
267. Grote L, Theorell-Haglöw J, Ulander M, Hedner J. Prolonged Effects of the COVID-19 Pandemic on Sleep Medicine Services-Longitudinal Data from the Swedish Sleep Apnea Registry. *Sleep Med Clin.* 2021;16:409-16.
268. Spicuzza L, Sanna A. Continuum of care for patients with obstructive sleep apnea after one year from the COVID-19 pandemic onset: no time for further delays: practical issues for a safe and effective management. *Sleep Med.* 2021;84:98-106.

269. Kuklisova Z, Tkacova R, Joppa P, Wouters E, Sastry M. Severity of nocturnal hypoxia and daytime hypercapnia predicts CPAP failure in patients with COPD and obstructive sleep apnea overlap syndrome. *Sleep Med.* 2017;30:139-45.
270. Suen C, Ryan CM, Mubashir T, Ayas NT, Abrahamyan L, Wong J i sur. Sleep Study and Oximetry Parameters for Predicting Postoperative Complications in Patients With OSA. *Chest.* 2019;155:855-67.
271. Myllymaa S, Myllymaa K, Kupari S, Kulkas A, Leppänen T, Tiihonen P i sur. Effect of different oxygen desaturation threshold levels on hypopnea scoring and classification of severity of sleep apnea. *Sleep Breath.* 2015;19:947-54.
272. Kulkas A, Leppänen T, Sahlman J, Tiihonen P, Mervaala E, Kokkarinen J i sur. Novel parameters reflect changes in morphology of respiratory events during weight loss. *Physiol Meas.* 2013;34:1013-26.
273. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X i sur. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016;375:919-31.
274. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada V i sur. Spanish Sleep Network. 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;8:359-67.
275. Butler MP EJ, Rueschman M, Sands SA, Shea SA, Wellman A, Redline S. Apnea-Hypopnea Event Duration Predicts Mortality in Men and Women in the Sleep Heart Health Study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2019;199:903-12.
276. Trzepizur W, Blanchard M, Ganem T, Balusson F, Feuilloy M, Girault JM i sur. Sleep Apnea-Specific Hypoxic Burden, Symptom Subtypes, and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205:108-17.
277. Vena D, Taranto-Montemurro L, Azarbarzin A, Op de Beeck S, Marques M, Vanderveken OM i sur. Clinical polysomnographic methods for estimating pharyngeal collapsibility in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2022;45:zsac050.

278. Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Oliveira Marques MD, Genta PR, Edwards BA i sur. Estimation of pharyngeal collapsibility during sleep by peak inspiratory airflow. *Sleep*. 2017;40:zsw005.

279. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1300–3.

10. Kratki životopis

Ime i prezime: Sijana Demirović, dr. med.

Adresa: Ulica kralja Tomislava 18^b, 88 000, Mostar, BiH

Telefon: +387 63 406 458

E-mail: sijana.demirovic@mef.sum.ba; sijanademii@gmail.com

Datum rođenja: 18. studenoga 1991.

OBRAZOVANJE

2018. - Doktorandica na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu
Poslijediplomski doktorski studijski program na engleskom jeziku „Evidence-based Medicine“
2010. - 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru
Stečeno zvanje: Doktor medicine
Diplomski rad: „Povezanost anemije s kliničkom aktivnošću upalne bolesti crijeva“
2006. - 2010. Gimnazija fra Grge Martića, opći smjer, Mostar
1998. – 2006. Osnovna škola fra Petra Bakule, Mostar

RADNO ISKUSTVO

2022. - Specijalizantica neurologije u Klinici za neurologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Bosna i Hercegovina
2020. - Viši asistent na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Mostaru
2018. - Centar za medicinu spavanja Mostar, Klinika za ORL i MFK, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Bosna i Hercegovina
2018. – 2021. Znanstveni novak/asistent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Mostaru na znanstvenom i stručnom usavršavanju na Zavodu za neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i u Centru za medicinu spavanja Kliničkog bolničkog centra Split u Republici Hrvatskoj
2016. - 2018. Dom zdravlja Mostar, Bosna i Hercegovina

STRUČNA USAVRŠAVANJA

2019. Tečaj „Znanost o laboratorijskim životinjama”
Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Republika Hrvatska
2018. –2021. Usavršavanje u području medicine spavanja u Centru za medicinu spavanja Split,
Republika Hrvatska

NAGRADE I PRIZNANJA

2023. Federalna nagrada za znanost dodijeljena od strane Federalnog ministarstva obrazovanja i znanosti/nauke, Vlade Federacije Bosne i Hercegovine -
Godišnja nagrada za mlade istraživače u znanstvenom području
Biomedicina i zdravstvo
2014. Dekanova nagrada za najbolje studente Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Mostaru

ČLANSTVA

2019. - Hrvatsko društvo za neuroznanost
2016. - Liječnička/ljekarska komora Hercegovačko-neretvanske županije/kantona (HNŽ/K)

SURADNJA NA ZNANSTVENIM I DRUGIM PROJEKTIMA

1. Translacijska istraživanja neuroplastičnosti disanja i učinak intermitentne hipoksije na anesteziju i spavanje, (voditelj prof. dr. sc. Zoran Đogaš, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, 2014, HRZZ) - suradnik
2. Sleep medicine (voditelj prof. dr. sc. Zoran Đogaš, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, 2017-2019, Interreg - IPA CBC) - suradnik
3. Fearless Brain (2021, Dana Foundation and Federation of European Neuroscience Societies, Brain Awareness Week grant) - suradnik
4. Meet Mr. Brain (2020, Dana Foundation and Federation of European Neuroscience Societies, Brain Awareness Week grant) - suradnik

OSTALE/STUDENTSKE AKTIVNOSTI

- 2015./2016. Glavna urednica PULS-a, studentskog časopisa Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Mostaru.
2015. Ljetna kirurška praksa: Odjel za kirurgiju, SKB Mostar.
Ljetna kirurška praksa: Klinika za ginekologiju i porodništvo, SKB Mostar.
2014. Ljetna internistička praksa/Profesionalna studentska razmjena pri IFMSA: The University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain.
Ljetna internistička praksa: Klinika za neurologiju, SKB Mostar.
2010. – 2016. Član uredništva PULS-a, studentskog časopisa Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Mostaru.

ZNANSTVENI DOPRINOS - POPIS PUBLIKACIJA

1. Pavlinac Dodig I, Qazzafi A, Lusic Kalcina L, **Demirovic S**, Pecotic R, Valic M, Dogas Z. The Associations between Results in Different Domains of Cognitive and Psychomotor Abilities Measured in Medical Students. *Brain Sci.* 2023;13:185.
2. Pecotić R, Pavlinac Dodig I, Lušić Kalcina L, **Demirović S**, Madirazza K, Valić M, Đogaš Z. The COVID-19 lockdown promotes changes in sleep habits in the Croatian general population. *Croat Med J.* 2022;63:352-61.
3. Lušić Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Pecotić R, **Demirović S**, Valić M, Đogaš Z. The construction of the Split Sleep Questionnaire on sleep habits during the COVID-19 pandemic in the general population. *Croat Med J.* 2022;63:299-309.
4. **Demirovic S**, Lusic Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Pecotic R, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The COVID-19 Lockdown and CPAP Adherence: The More Vulnerable Ones Less Likely to Improve Adherence? *Nat Sci Sleep.* 2021;13:1097-108.
5. Đogaš Z, Lušić Kalcina L, Pavlinac Dodig I, **Demirović S**, Madirazza K, Valić M, Pecotić R. The effect of COVID-19 lockdown on lifestyle and mood in Croatian general population: a cross-sectional study. *Croat Med J.* 2020;61:309-18.

ZNANSTVENI DOPRINOS - POPIS KONGRESNIH PRIOPĆENJA

1. **Sijana Demirović**, Linda Lušić Kalcina, Ivana Pavlinac Dodig, Renata Pecotić, Maja Valić, Zoran Đogaš. CPAP adherence prediction – recognizing the role of the oxygen

desaturation curve. Congress of the European Sleep Research Society (ESRS), Athens, Greece, 27th – 30th September 2022. (*Journal of Sleep research*. 31 (Supplement 1) NJ USA: Wiley, 2022. 0207/P706, 1)

2. **Sijana Demirović**, Linda Lušić Kalcina, Ivana Pavlinac Dodig, Renata Pecotić, Maja Valić, Zoran Đogaš. The slope of the oxygen desaturations as a predictor of adherence to continuous positive airway pressure therapy in severe obstructive sleep apnea patients. 8th Croatian Neuroscience Congress, 24th – 25th September 2021.
3. Aisha Qazzafi, Ivana Pavlinac Dodig, Linda Lušić Kalcina, **Sijana Demirović**, Renata Pecotić, Maja Valić, Zoran Đogaš. The correlations between results in different domains of cognitive abilities measured in medical students. 8th Croatian Neuroscience Congress, 24th – 25th September 2021.
4. Ivana Pavlinac Dodig, Linda Lušić Kalcina, **Sijana Demirović**, Renata Pecotić, Maja Valić, Varja Đogaš, Zoran Đogaš. COVID-19 lockdown revealed the great workload, chronic sleep deprivation and anxiety of medical students in the pre-lockdown period. 8th Croatian Neuroscience Congress, 24th – 25th September 2021.
5. Ana Mihaljević, Linda Lušić Kalcina, **Sijana Demirović**, Ivana Pavlinac Dodig, Renata Pecotić, Zoran Đogaš, Maja Valić. The impact of age and sex on behavior and mood changes, sleep habits and attitudes toward vaccination during the COVID-19 pandemic. 8th Croatian Neuroscience Congress, 24th – 25th September 2021.
6. Renata Pecotić, Ivana Pavlinac Dodig, Linda Lušić Kalcina, **Sijana Demirović**, Katarina Madirazza, Maja Valić, Zoran Đogaš. The COVID-19 lockdown induces changes in sleep habits among Croatian general population. 8th Croatian Neuroscience Congress, 24th – 25th September 2021.
7. Linda Lušić Kalcina, Ivana Pavlinac Dodig, **Sijana Demirović**, Renata Pecotić, Maja Valić, Zoran Đogaš. The role of item T (tiredness) in the STOP-BANG questionnaire as a valuable tool for assessing the risk for obstructive sleep apnea. 8th Croatian Neuroscience Congress, 24th – 25th September 2021.
8. **Sijana Demirović**, Ivana Pavlinac Dodig, Linda Lušić Kalcina, Renata Pecotić, Maja Valić, Zoran Đogaš. Age and gender related effects on the risk for OSA and daytime sleepiness – a large population study. 25th Congress of the European Sleep Research Society (ESRS), Seville, Spain, 22th – 25th September 2020. (*Special Issue: Abstracts of*

the 25th Congress of the European Sleep Research Society (ESRS), 22-24 September 2020, Virtual Congress, 2020. str. 199. doi:10.1111/jsr.13181)

9. Linda Lušić Kalcina, Ivana Pavlinac Dodig, **Sijana Demirović**, Renata Pecotić, Maja Valić, Zoran Đogaš. Critical concerns in the interpretation of STOP and STOP-BANG in the elderly: recommendation of differently assessed cut-off values for STOP-BANG. 25th Congress of the European Sleep Research Society (ESRS), Seville, Spain, 22th –25th September 2020. (*Special Issue: Abstracts of the 25th Congress of the European Sleep Research Society, 22-24 September 2020, Virtual Congress, str. 192.*)
10. **Sijana Demirović**, Ivana Pavlinac Dodig, Linda Lušić Kalcina, Maja Valić, Renata Pecotić, Zoran Đogaš. The risk for OSA increases with advanced age – a large population study in western Herzegovina. Better Future of Healthy Ageing 2020, Zagreb, 3 – 5 June 2020.
11. **Sijana Demirović**, Linda Lušić Kalcina, Ivana Pavlinac Dodig, Renata Pecotić, Maja Valić, Zoran Đogaš. Introducing the slope of the oxygen desaturation curve as a novel index in assessing phenotypes in severe OSA patients. 7th Croatian Neuroscience Congress, Zadar, 12th – 15th September 2019.

11. Privitci

1. Upitnik sastavljen za potrebe istraživanja

Upitnik o navikama spavanja i uporabi uređaja CPAP u bolesnika s OSA-om teškoga stupnja prije i tijekom zatvaranja uslijed pandemije COVID-19

Dragi ispitanici, ovaj upitnik služi u svrhu znanstvenog istraživanja o navikama spavanja i uporabi uređaja CPAP PRIJE i TIJEKOM zatvaranja uslijed pandemije COVID-19 kojeg provode znanstvenici iz Centra za medicinu spavanja Split.

Molimo Vas da na početku upitnika upišete Vaše ime i prezime kako bismo Vaše odgovore mogli povezati s podacima o uporabi uređaja CPAP koje ćemo dobiti očitavanjem kartice iz Vašeg uređaja. Vaš identitet bit će KORISTEN ISKLJUČIVO u svrhunavedenog povezivanja Vaših podataka tijekom ovog istraživanja i ni u kojem slučaju neće biti ugrožen.

Molimo Vas da upitnik ispunite vjerodostojno i najbolje što možete, u skladu s Vašim navikama, kako bi dobiveni podaci mogli pružiti pravu sliku o bolesnicima s dijagnozom opstruktivske apneje tijekom spavanja i kako bi nakon istraživanja dobili zaključke koji mogu biti korisni SVIMA.

* Označava obavezno pitanje

1. Jeste li voljni sudjelovati u ovom istraživanju?

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

2. Molimo Vas, navedite Vaše ime i prezime.

3. Molimo Vas, navedite Vašu GODINU ROĐENJA. *

4. Molimo Vas, navedite Vaš SPOL. * *

Označite samo jedan oval.

Muški

Ženski

5. Molimo Vas, upišite mjesto u kojem trenutno živite.

6. Molimo Vas, odaberite Vaš bračni status.

Označite samo jedan oval.

Neoženjen/neudana

Oženjen/udana

Razveden/a Udovac/ica

7. Zaokružite najvišu razinu Vašeg završenog obrazovanja: *

Označite samo jedan oval.

osnovnoškolsko obrazovanje srednjoškolsko

obrazovanje

stručni studij ili sveučilišni preddiplomski studij

sveučilišni diplomski studij

poslijediplomski sveučilišni (doktorski) studij

8. Koliko se pridržavate preporučenih mjera prevencije COVID-19 infekcije od strane Civilnog stožera Vaše države?

Označite samo jedan oval.

- Ne pridržavam se uopće
- Pridržavam se povremeno
- Pridržavam se većine mjera
- Pridržavam se svih mjera

9. Koji je Vaš trenutni status? *

Označite samo jedan oval.

- Zaposlen/a
- Nezaposlen/a U
- mirovini
- Porodiljni dopust ili bolovanje

10. Ako ste zaposleni, na koji način izvršavate radne obveze tijekom karantene?

Označite samo jedan oval.

- Radim na potpuno isti način kao i prije
- Radim od kuće
- Postoji određeno vremensko razdoblje u mjesecu tijekom kojeg radim nakon čega uslijedi smjena radnika
- Radim svaki dan uz skraćeno radno vrijeme
- Ostalo

11. Ako ste u prethodnom pitanju zaokružili ostalo, ukratko opišite način Vašeg rada.

12. Koliko dugo već radite na navedeni način (navedite u danima)?

13. Ako ste nezaposleni, odaberite odgovor koji najbolje opisuje Vaš status.

Označite samo jedan oval.

- Dobio sam otkaz na samom početku karantene
- Dobio sam otkaz tijekom karantene
- Nezaposlen sam već dulje razdoblje

14. Kakva su Vaša mjesečna primanja tijekom karantene? *

Označite samo jedan oval.

- Ista kao i prije karantene
- Mjesečna primanja su mi se malo smanjila
- Mjesečna primanja su mi se jako smanjila
- Ostao sam bez svih mjesečnih primanja
- Mjesečna primanja su mi se povećala

15. S kim boravite tijekom razdoblja karantene? *

Označite samo jedan oval.

- Sam
- Samo s partnerom
- S partnerom i djecom
- Samo s djecom
- S partnerom, djecom i starijim članovima domaćinstva
- Samo s roditeljima
- S nekim drugim

16. Spavate li sami u krevetu ili sobi? *

Označite samo jedan oval.

- Sam(a) i u krevetu i u sobi
- Partner spava u drugoj sobi
- Partner spava u istoj sobi, ali drugom krevetu
- Partner spava u istom krevetu

17. Jeste li pozitivni na COVID-19? *

Označite samo jedan oval.

- Da
- Ne

18. Ako da, jeste li imali ikakve simptome nastale uslijed infekcije koronavirusom?

Označite samo jedan oval.

- Ne, uopće nisam imao simptome
- Imao sam blage simptome
- Imao sam umjereno jake simptome
- sam teško bolestan

19. Ako ste imali simptome, jeste li se liječili kod kuće ili u bolnici?

Označite samo jedan oval.

- Liječen sam kod kuće
- Liječen sam u bolnici

20. Ako ste se liječili, jeste li koristili CPAP tijekom liječenja od bolesti COVID-19?

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

21. Je li netko od Vaših ukućana bio pozitivan na COVID-19? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

22. Molimo Vas, navedite Vašu tjelesnu VISINU u centimetrima. *

23. Molimo Vas, navedite Vašu tjelesnu MASU u kilogramima. *

24. Je li Vam se mijenjala tjelesna masa tijekom karantene? *

Označite samo jedan oval.

Da, nadebljao/la sam se

Da, smršavio/la sam se

Ne, nisam uočio/la promjene u tjelesnoj masi

Uporaba uređaja CPAP prije i tijekom zatvaranja uslijed pandemije COVID-19

25. Smatrate li kako zbog opstruktivske apneje tijekom spavanja imate povećan rizik za obolijevanje od bolesti COVID-19?

Označite samo jedan oval.

- Da
 Ne
 Ne znam

26. Smatrate li kako uporaba uređaja CPAP utječe na rizik za infekciju koronavirusom?

Označite samo jedan oval.

- Ne, CPAP ne utječe na rizik za infekciju koronavirusom
 Da, uporaba CPAP-a smanjuje rizik za infekciju koronavirusom Da,
 uporaba CPAP-a povećava rizik za infekciju koronavirusom Ne znam

27. Ukoliko biste oboljeli od COVID-19, smatrate li da bi uporaba CPAP-a poboljšala * i skratila tijek same bolesti?

Označite samo jedan oval.

- Da
 Ne
 Ne znam

28. Jeste li redovito rabili uređaj CPAP PRIJE karantene? *

Označite samo jedan oval.

- Da
 Ne

29. Ako ne, molimo Vas odaberite razloge neredovite uporabe uređaja CPAP PRIJE zatvaranja (ukoliko je potrebno, možete odabrati više odgovora).

Odaberite sve točne odgovore.

- Poteškoće s maskom (npr. curenje zraka kroz masku, prezategnuta maska, iritacijakože u području nošenja maske)
- Neprilagođeni tlak zraka uređaja CPAP
- Iritacija očiju
- Začepljenost nosa uslijed prehlade ili sezonske alergijeSuha usta ili grlobolja
- Ponavljajuće upale sinusa
- Jutarnja glavobolja Učestalo mokrenje
- Strah od gušenja
- Problemi sa spavanjem zbog CPAP-a (nesanica)
- Neodobranje korištenja CPAP-a od strane partneraLošiji seksualni život tijekom uporabe CPAP-a
- Ostalo

30. Ako ste u prethodnom pitanju odabrali Ostalo, ukratko opišite svoj problem.

31. Rabite li uređaj CPAP redovito TIJEKOM zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

32. Ako ne, molimo Vas odaberite razloge neredovite uporabe uređaja CPAP TIJEKOM zatvaranja (ukoliko je potrebno, možete odabrati više odgovora).

Odaberite sve točne odgovore.

- Poteškoće s maskom (npr. curenje zraka kroz masku, prezategnuta maska, iritacija kože u području nošenja maske)
- Neprilagođeni tlak zraka uređaja CPAP
- Iritacija očiju
- Začepljenost nosa uslijed prehlade ili sezonske alergije
- Suha usta ili grlobolja
- Ponavljajuće upale sinusa
- Jutarnja glavobolja
- Učestalo mokrenje
- Strah od gušenja
- Problemi sa spavanjem zbog CPAP-a (nesanica)
- Neodobranje korištenja CPAP-a od strane partnera
- Lošiji seksualni život tijekom uporabe CPAP-a
- Strah od prijenosa zaraze ukućanima (ukoliko ste bili pozitivni)
- Ostalo

33. Ako ste u prethodnom pitanju odabrali Ostalo, ukratko opišite svoj problem.

34. Koliko ste sati u prosjeku koristili uređaj CPAP tijekom noći PRIJE zatvaranja? *

35. Koliko ste sati u prosjeku koristili uređaj CPAP tijekom noći TIJEKOM zatvaranja? *

36. Koliko ste često čistili i dezinficirali uređaj CPAP poslije uporabe PRIJE zatvaranja?

Označite samo jedan oval.

- Svaki dan
 2x tjedno
 1x tjedno
 1x u 2 tjedna
 1x mjesečno

37. Koliko ste često čistili i dezinficirali uređaj CPAP poslije uporabe TIJEKOM zatvaranja?

Označite samo jedan oval.

- Svaki dan
 2x tjedno
 1x tjedno
 1x u 2 tjedna
 1x mjesečno

38. Kakva je bila kvaliteta Vašeg spavanja tijekom uporabe CPAP-a PRIJE zatvaranja?

Označite samo jedan oval.

- Vrlo dobra
 Dobra
 Loša
 Vrlo loša

39. Kakva je kvaliteta Vašeg spavanja tijekom uporabe CPAP-a TIJEKOM zatvaranja?

Označite samo jedan oval.

- Vrlo dobra
 Dobra
 Loša
 Vrlo loša

Vaše životne navike (pušenje, pijenje kave i konzumiranje alkoholnih pića)

40. Pušite li? *

Označite samo jedan oval.

- Da
 Ne

41. Ako da, koliko dugo pušite?

Označite samo jedan oval.

- Manje od godinu dana
 Između godinu dana i 5 godina
 Između 5 i 10 godina
 Između 10 i 20 godina
 Više od 20 godina

42. Ako da, pušite li više sad nego prije početka zatvaranja?

Označite samo jedan oval.

- Da
 Ne

43. Ako da, koliko ste cigareta pušili dnevno PRIJE zatvaranja?

44. Ako da, koliko cigareta pušite dnevno TIJEKOM zatvaranja?

45. Pijete li kavu? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

46. Ako da, koliko ste prosječno dnevno šalica kave pili PRIJE zatvaranja?

47. Ako da, koliko prosječno šalica kave dnevno pijete TIJEKOM zatvaranja?

48. Koliko ste često konzumirali alkoholna pića PRIJE zatvaranja? (Jedno piće smatra se 1 pivo, 1 čaša vina ili 1 žestoko piće)

Označite samo jedan oval.

Nikad

Do 3 pića tjedno

Do 7 pića tjedno

Do 15 pića tjedno

Više od 15 pića tjedno

Jednom mjesečno

Ostalo

49. Koliko često konzumirate alkoholna pića TIJEKOM zatvaranja? (Jedno piće smatra se 1 pivo, 1 čaša vina ili 1 žestoko piće) *

Označite samo jedan oval.

- Nikad
 Do 3 pića tjedno
 Do 7 pića tjedno
 Do 15 pića tjedno
 Više od 15 pića tjedno
 Jednom mjesečno
 Ostalo

50. Jeste li se bavili ikakvom tjelovježbom PRIJE zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

- Da
 Ne

51. Bavite li se ikakvom tjelovježbom TIJEKOM zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

- Da
 Ne

Vaše navike spavanja prije i tijekom zatvaranja uslijed pandemije COVID-19

52. U koliko ste sati obično išli u krevet PRIJE zatvaranja? *

53. U koliko sati obično idete u krevet TIJEKOM zatvaranja? *

54. U koliko ste se sati obično budili PRIJE zatvaranja? *

55. U koliko sati se obično budite TIJEKOM zatvaranja? *

56. Koliko Vam je vremena (minuta) bilo potrebno da zaspete PRIJE zatvaranja? *

57. Koliko Vam je vremena (minuta) potrebno da zaspete TIJEKOM zatvaranja? *

58. Koliko ukupno sati trebate spavati, da biste se osjećali dobro? *

59. Na koji ste se način budili PRIJE zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Sam

S pomoću budilice

60. Na koji se način budite TIJEKOM zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Sam

S pomoću budilice

61. Jeste li spavali tijekom dana (poslijepodne) PRIJE zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

62. Spavate li danju (poslijepodne) TIJEKOM zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

63. Jeste li se budili učestalo noću PRIJE zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

64. Ako da, koliko ste često imali poteškoće sa učestalim buđenjem PRIJE zatvaranja?

Označite samo jedan oval.

Gotovo nikada

Katkada

Često

Gotovo uvijek

65. Ako da, koliko ste se puta prosječno budili noću PRIJE zatvaranja?

66. Budite li se učestalo noću TIJEKOM zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

67. Ako da, koliko ste često imali poteškoće sa učestalim buđenjem TIJEKOM zatvaranja?

Označite samo jedan oval.

Gotovo nikada

Katkada

Često

Gotovo uvijek

68. Ako da, koliko ste se puta prosječno budili noću TIJEKOM zatvaranja?

69. Jeste li patili od nesanice PRIJE zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

70. Patite li od nesanice TIJEKOM zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

71. Jeste li imali poteškoće pri usnivanju PRIJE zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

72. Imate li poteškoće pri usnivanju TIJEKOM zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

73. Smatrate li da ste bili kronično umorni PRIJE zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

74. Smatrate li da ste kronično umorni TIJEKOM zatvaranja? *

Označite samo jedan oval.

Da

Ne

Google nije izradio niti podržava ovaj sadržaj.

Google Obrasci