

# Procjena rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja u bolesnika s koronarnom bolesti

---

Šego, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:477429>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Nikolina Šego**

**PROCJENA RIZIKA ZA  
OPSTRUKCIJSKU APNEJU TIJEKOM  
SPAVANJA U BOLESNIKA S  
KORONARNOM BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Nikolina Šego**

**PROCJENA RIZIKA ZA  
OPSTRUKCIJSKU APNEJU TIJEKOM  
SPAVANJA U BOLESNIKA S  
KORONARNOM BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Lana Maričić, dr. med.

specijalist interne medicine – kardiolog, Zavod za bolesti srca i krvnih žila,  
Klinički bolnički centar Osijek

doc. dr. sc., Katedra za patofiziologiju, Medicinski fakultet Osijek

Rad ima 44 lista i 22 tablice.

*Posebnu zahvalu dugujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Lani Maričić, dr. med. na stručnom vodstvu, ažurnosti, trudu, strpljenju i posvećenom vremenu prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala djelatnicima Zavoda za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek koji su pomagali prilikom prikupljanja podataka za ovaj diplomski rad te svim pacijentima koji su sudjelovali u ovom istraživanju.*

*Hvala Kristini Kralik, prof. na pomoći pri obradi statističkih podataka.*

*Najveća zahvala mojoj obitelji.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja .....	1
1.1.1. Epidemiologija .....	1
1.1.2. Čimbenici rizika .....	1
1.1.3. Patofiziologija .....	2
1.1.4. Klinička slika.....	3
1.1.5. Dijagnostika .....	3
1.1.6. Liječenje .....	7
1.2. Koronarne bolesti .....	7
1.3. Povezanost opstruktivske apneje tijekom spavanja i koronarnih bolesti.....	8
2. CILJEVI.....	10
3. ISPITANICI I METODE.....	11
3.1. Ustroj studije.....	11
3.2. Ispitanici .....	11
3.3. Metode.....	11
3.4. Statističke metode.....	11
4. REZULTATI.....	13
4.1. Obilježja bolesnika .....	13
4.2. Procjena rizika za sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja .....	16
4.3. Odgovori na pitanja STOP upitnika .....	24
5. RASPRAVA .....	28
7. SAŽETAK .....	36
8. SUMMARY.....	37
9. LITERATURA .....	38
10. ŽIVOTOPIS .....	44

## POPIS KRATICA

AHI	apneja hipopneja indeks (prema engl. <i>apnea hypopnea index</i> )
AKS	akutni koronarni sindrom
BQ	Berlinski upitnik (prema engl. <i>Berlin questionnaire</i> )
CPAP	kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (prema engl. <i>continuous positive airway pressure</i> )
CRP	C-reaktivni protein (prema engl. <i>C-reactive protein</i> )
EF LK	ejekcijska frakcija lijeve klijetke
ESS	Epworthova ljestvica pospanosti (prema engl. <i>Epworth sleepiness scale</i> )
GERB	gastroezofagealna refluksna bolest
GUK	glukoza u krvi
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
ICSD3	Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja, treće izdanje (prema engl. <i>International Classification of Sleep disorders 3</i> )
IH	povremena hipoksija (prema engl. <i>intermittent hypoxia</i> )
INOCA	ishemija bez opstrukcije koronarnih arterija (prema engl. <i>Ischemia with No Obstructive Coronary Arteries</i> )
ITM	indeks tjelesne mase
KBC	Klinički bolnički centar
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
LDL	lipoprotein male gustoće (prema engl. <i>low-density lipoprotein</i> )
MINOCA	infarkt miokarda bez opstrukcije koronarnih arterija (prema engl. <i>Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Arteries</i> )

MKB	međunarodna klasifikacija bolesti
NSTEMI	infarkt miokarda bez ST-elevacije (prema engl. <i>non-ST-elevation myocardial infarction</i> )
NT-proBNP	N-terminalni pro-B-tip natriuretski peptid (prema engl. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i> )
OSA	opstruktivska apneja tijekom spavanja (prema engl. <i>obstructive sleep apnea</i> )
RICCADSA	randomizirana intervencija CPAP-om u koronarnoj arterijskoj bolesti i apneji tijekom spavanja (prema engl. <i>Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnea</i> )
SAVE	krajnje kardiovaskularne točke u apneji tijekom spavanja (prema engl. <i>Sleep Apnea cardiovascular Endpoints</i> )
STEMI	infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (prema engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i> )
SQ	STOP upitnik (prema engl. <i>STOP questionnaire</i> )
STOP	hrkanje, umor, zamijećenost, krvni tlak (prema engl. <i>snoring, tired, observed, pressure</i> )
STOP-BANG	hrkanje, umor, zamijećenost, krvni tlak, ITM, dob, opseg vrata, spol (prema engl. <i>snoring, tired, observed, pressure, BMI, neck circumference, gender</i> )



## 1. UVOD

### 1.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja prema Međunarodnoj klasifikaciji poremećaja spavanja (ICSD3, [prema engl. *International Classification of Sleep disorders*], treće izdanje) obuhvaćaju sindrome opstruktivske apneje tijekom spavanja, sindrome centralne apneje tijekom spavanja te sindrome hipoventilacije i hipoksemije tijekom spavanja. Od navedenih najčešća je opstruktivska apneja tijekom spavanja (OSA, prema engl. *obstructive sleep apnea*) (1). OSA je karakterizirana ponavljajućim epizodama prestanka disanja u trajanju dužem od deset sekundi. Uzrokovana je potpunom ili djelomičnom opstrukcijom gornjih dišnih puteva što rezultira povećanim respiratornim naporom, poremećenom izmjenom plinova u krvi (hipoksemija, hiperkapnija) te povišenom aktivnosti simpatičkog sustava. Epizode potpune opstrukcije nazivaju se apneje, a djelomične hipopneje. Ti događaji rezultiraju isprekidanim spavanjem te ostalim simptomima poput hrkanja, prestancima disanja te prekomjernom dnevnom pospanosti. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze OSA-e je polisomnografija. Indeks apneje-hipopneje (AHI, prema engl. *apnea hypopnea index*) dobiven ovom pretragom glavni je kriterij za postavljanje dijagnoze i određivanje težine bolesti (2). OSA pogađa milijune ljudi te je povezana s brojnim komorbiditetima poput cerebrovaskularnog infarkta, koronarnih bolesti, kongestivnog zatajenja srca, dijabetesa mellitusa itd. Važna je i poveznica OSA-e s prometnim nesrećama i ozljedama na radu (3).

#### 1.1.1. Epidemiologija

Prema podacima, prevalencija opstruktivske apneje tijekom spavanja iznosi 2 – 4 % u općoj populaciji. Smatra se da je taj broj puno veći jer veliki broj pacijenata nije dijagnosticiran (4). Novije meta analize pokazuju da je prevalencija osoba s  $AHI \geq 5$  u općoj populaciji varirala u rasponu 9 – 38 %, dok je kod  $AHI \geq 15$  prevalencija 6 – 17 %. Učestalost OSA-e veća je kod muškaraca, starijih te pretelih osoba (5). Značajan broj osoba s OSA-om nije dijagnosticiran, čak i u zemljama u kojima su dijagnostički uređaji prisutni duže vremena. Javnozdravstveni problem predstavljaju i povezanost OSA-e s komorbiditetima, prometnim nesrećama i socioekonomskim posljedicama. Značajan potencijal u dijagnostici OSA-e odnosi se na primarnu zdravstvenu zaštitu te na populaciju s visokim rizikom (6).

#### 1.1.2. Čimbenici rizika

Kod djece najvažniji čimbenik rizika za nastanak OSA-e su uvećane tonzile te adenoidi.

Kod odraslih čimbenici rizika dijele se na strukturalne i nestrukturalne. Strukturalni obuhvaćaju prirodene anatomske varijacije, retrognatiju, mikrognatiju, adenotonzilarnu hipertrofiju, mandibularnu hipoplaziju, spuštenu meko nepce itd. Od nestrukturalnih najvažniji su muški spol i pretilost. Ostali su: starija životna dob, pušenje, konzumacija alkohola te upotreba sedativa (4). Kod pretilih osoba masno se tkivo odlaže i u okolne strukture gornjeg dišnog sustava, te se time remeti i sama njegova anatomija. Također, pretilost može utjecati na nastanak OSA-e i tako da utječe na plućne volumene i posljedično stabilnost respiratorne kontrole. Nije potpuno razjašnjeno kako je muški spol predisponiran za nastanak OSA-e. Moguće je da zbog veće težine i centripetalne distribucije masnog tkiva dolazi do poremećaja anatomije gornjih dišnih puteva. Starija je dob povezana s gubitkom kolagenih vlakana, te posljedično većom mogućnosti kolapsa gornjih dišnih puteva. Također, stariji imaju reducirano sporovalno spavanje koje djeluje protektivno protiv kolapsa dišnih puteva i poremećaja povezanih sa spavanjem (7). Povezanost pušenja i OSA-e i dalje je predmet istraživanja. Vjerojatni mehanizam je povećana upala u gornjim dišnim putevima, začepjenost nosa, snižen prag za buđenje, česta buđenja itd. Bitno je poznavanje rizičnih čimbenika radi pravodobne prevencije (3).

### **1.1.3. Patofiziologija**

Patofiziološki mehanizmi nastanka OSA-e heterogeni su i dijele se na anatomske i neanatomske. OSA može nastati kao rezultat višestrukih faktora koji mogu biti različiti kod pojedinih pacijenata (8). Anatomski se mehanizam primarno odnosi na suženje faringealnog lumena, koje najčešće nastaje kao posljedica nakupljanja masnog tkiva u okolne strukture i kraniofacijalnih abnormalnosti, te posljedično većom mogućnosti njegova kolapsa. Važnost neanatomskih faktora očituje se u pacijenata s normalnom anatomijom gornjih dišnih puteva (3). Dok su budni, pacijenti s OSA-om kompenziraju anatomska suženja povećanom refleksnom aktivnosti mišića dilatatora gornjeg dišnog sustava, pogotovo genioglossusa. Smatra se da je jedan od bitnih mehanizama u nastanku OSA-e oslabljena funkcija tih mišića u održavanju gornjih dišnih puteva otvorenima (9). Mogući bitan patofiziološki faktor je i sklonost buđenju iz sna, odnosno prag buđenja. Nakon buđenja pacijenti hiperventiliraju, te moguće dolazi i do hipokapnije koja smanjuje aktivnost mišića dilatatora, te posljedično dolazi do kolapsa dišnog puta (8). Ostali mehanizmi uključuju smanjeni plućni volumen, smanjenu stabilnost respiratorne kontrole te retenciju tekućine i preraspodjelu tekućine tijekom spavanja (3).

Kao posljedica OSA-e javljaju se sustavne promjene poput simpatičke aktivacije, endotelne disfunkcije, sustavne inflamacije te metaboličke disfunkcije. Hipoksemija i hiperkapnija nastale kao posljedica opstrukcije dišnog puta dovode do simpatičke aktivacije putem kemoreceptora. Aktivnost simpatičkog sustava nije povećana samo tijekom spavanja, nego i tijekom dana. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) također je aktiviran simpatičkim neuronima, te pacijenti s OSA-om imaju povećane vrijednosti angiotenzina II i aldosterona, a kao rezultat toga svega pacijenti s OSA-om češće boluju od hipertenzije. Endotelna disfunkcija odnosi se na poremećenu regulaciju vaskularnog tonusa te promijenjeno lučenje vazoadiktivnih i vazodilatirajućih tvari poput dušikovog oksida. Kod pacijenata s OSA-om nađene su povišene vrijednosti upalnih faktora poput interleukina 6 (IL-6) te tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- $\alpha$ ), kao i reaktivnih kisikovih spojeva (10).

#### **1.1.4. Klinička slika**

Za OSA-u je karakteristično da pacijent može biti nesvjestan svojih simptoma i znakova budući da se oni očituju uglavnom tijekom spavanja. Stoga, od iznimne je važnosti, ukoliko je moguće, doznati heteroanamnestičke podatke od supružnika, odnosno partnera. Pacijent može biti svjestan da hrče ili da se budi tijekom spavanja, ali obično su svjedoci tih znakova i simptoma puno bolji osviješteni o frekvenciji ili jakosti tih simptoma (10).

Simptomi i znakovi OSA-e dijele se na noćne i dnevne. Najizraženiji noćni simptom je hrkanje. Zbog već opisane hipoksemije i hiperkapnije dolazi do podražaja kemoreceptora koji stimuliraju centar za disanje, a koji zatim šalje impulse mišićima ždrijela, grkljana i dišnim mišićima, te uzrokuju njihov povećani rad što dovodi do zvučnih fenomena (hrkanje). Ostali noćni simptomi uključuju isprekidano spavanje, odnosno česta buđenja tijekom noći, prestanke disanja različitog trajanja, noćuriju, gušenje, nemir i nesanicu. Dnevni simptomi odnose se na umor, iscrpljenost, prekomjernu dnevnu pospanost, glavobolje (najčešće jutarnje), kserostomiju, depresivno ponašanje itd. (2, 11). Atipični simptomi češće se javljaju kod žena i uključuju insomniju, promjene raspoloženja, oslabljeno pamćenje, noćnu enurezu i refluks. Povezanost simptoma i težine bolesti je slaba, stoga je potrebno obratiti pažnju i na blage simptome (12).

#### **1.1.5. Dijagnostika**

Dijagnoza OSA-e započinje temeljito uzetom (hetero)anamnezom o kvaliteti spavanja bolesnika te o noćnim i dnevnim simptomima. Također, za dijagnozu su važni i klinički pregled, uporaba testova probira za OSA-u, a za postavljanje konačne dijagnoze OSA-e koristi se

polisomnografija (11). Klinički pregled trebao bi uključivati multidisciplinarni pristup. Najizraženiji znakovi prilikom pregleda su pretilost i znakovi suženja gornjih dišnih puteva. Ostali značajni nalazi su veliki opseg vrata (preko 43 cm za muškarce, 37 cm za žene), indeks tjelesne mase (ITM) iznad 30 kg/m<sup>2</sup>, hipertenzija, te znakovi plućne arterijske hipertenzije (13). Bitan je i pregled specijalista otorinolaringologa kojim se pomoću fiberoptičke endoskopije mogu otkriti opstrukcije na razini gornjih dišnih puteva (2).

Testovi probira za OSA-u koji se najčešće koriste su STOP upitnik (SQ, prema engl. *STOP Questionnaire*), Epworthova ljestvica pospanosti (ESS, prema engl. *Epworth Sleepiness Scale*) te Berlinski upitnik (BQ, prema engl. *Berlin Questionnaire*) (14, 15, 16). SQ sažet je i jednostavan za uporabu. Sastoji se od 4 pitanja na koja pacijenti odgovaraju s da ili ne. Smatra se da je upitnik pozitivan, odnosno da osoba ima visoki rizik za OSA-u ako ima 2 ili više potvrdnih odgovora (Tablica 2). Meta analize pokazuju da SQ ima najveću osjetljivost (100 %) i specifičnost (92,3 %) u slučaju umjerene OSA-e. SQ ima veću osjetljivost i specifičnost i od ESS-a i BQ-a. ESS sastoji se od 8 situacija koje pacijenti boduju prema Likertovoj skali 0 – 3 ovisno o tome koliku će potrebu imati za spavanjem u navedenim situacijama (Tablica 3). Rezultat može varirati 0 – 24, a rezultat  $\geq 11$  označava prekomjernu dnevnu pospanost i visok rizik za OSA-u. ESS ima nisku specifičnost i osjetljivost pri dijagnozi OSA-e, a najveću osjetljivost ima kod teške OSA-e. Berlinski upitnik sastoji se od 3 kategorije pitanja. Prva kategorija odnosi se na hrkanje, druga na dnevnu pospanost i umor, a treća na prisutnost hipertenzije i povećani ITM ( $\geq 30$ ) (Tablica 1). Prve dvije kategorije smatraju se pozitivnima ako pacijent ima  $\geq 2$  potvrdna odgovora, a treća ako ima 1 ili više pozitivnih odgovora. Ukupno, osoba ima povišeni rizik za OSA-u ukoliko ima  $\geq 2$  pozitivne kategorije. S obzirom na ESS, BQ ima veću osjetljivost i specifičnost koja je najveća u slučaju umjerene OSA-e (91,7 %) (17).

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze OSA-e je polisomnografija. To je dijagnostička pretraga koja se obavlja u posebnom laboratoriju pod medicinskim nadzorom. Prilikom ove pretrage prate se određeni parametri poput elektroencefalografije (EEG), elektromiografije (EMG), elektrookulografije (EOG), zračnog protoka, elektrokardiografije (EKG), saturacije kisikom te dišnog rada. Prilikom ove pretrage mjeri se broj apnoičnih i hipopnoičnih događaja po satu, iz čega se može saznati apneja-hipopneja indeks (AHI). Dijagnoza OSA-e postavlja se ukoliko je AHI  $\geq 5$ . Pomoću ovoga indeksa određuje se i težina OSA-e. Pri tom AHI  $\geq 5 - 15$  označava blagu OSA-u, AHI  $\geq 15 - 30$  umjerenu, a AHI  $\geq 30$  tešku OSA-u (18).

Prema ICSD smjernicama, dijagnoza OSA-e postavlja se ako pacijent ima  $AHI \geq 5$  uz prisutnost određenih simptoma i/ili komorbiditeta te ako je  $AHI \geq 15$  u asimptomatskih bolesnika (12).

Tablica 1. Berlinski upitnik

KATEGORIJA 1	KATEGORIJA 2	KATEGORIJA 3
Hrčete li? a) da b) ne c) ne znam	Koliko se često osjećate umornim nakon spavanja? a) gotovo svaki dan b) 3 – 4 puta tjedno c) 1 – 2 puta tjedno d) 1 – 2 puta mjesečno e) nikad ili gotovo nikad	Imate li visoki arterijski tlak? a) da b) ne
Ako hrčete, Vaše hrkanje je: a) nešto glasnije od disanja b) glasno poput govora c) glasnije od govora d) vrlo glasno – može se čuti i u susjednim sobama	Osjećate li se umornim ili pospanim tijekom dana? a) gotovo svaki dan b) 3 – 4 puta tjedno c) 1 – 2 puta tjedno d) 1 – 2 puta mjesečno e) nikad ili gotovo nikad	ITM =
Koliko često hrčete? a) gotovo svaki dan b) 3 – 4 puta tjedno c) 1 – 2 puta tjedno d) 1 – 2 puta mjesečno e) nikad ili gotovo nikad	Jeste li kad zadrijemali ili zaspali dok ste upravljali motornim vozilom? a) da b) ne	
Uznemirava li vaše hrkanje druge osobe? a) da b) ne c) ne znam	Ako da: Koliko Vam se često to dogodilo? a) gotovo svaki dan b) 3 – 4 puta tjedno c) 1 – 2 puta tjedno d) 1 – 2 puta mjesečno e) nikad ili gotovo nikad	
Je li netko primijetio da prestajete disati dok spavate? a) gotovo svaki dan b) 3 – 4 puta tjedno c) 1 – 2 puta tjedno d) 1 – 2 puta mjesečno e) nikad ili gotovo nikad		

Tablica 2. STOP upitnik

1. Hrkanje Hrčete li glasno (glasnije nego što pričate ili dovoljno glasno da Vas se može čuti kroz zatvorena vrata)? DA NE
2. Umor Osjećate li se često umorni, zamarate li se ili ste pospani tijekom dana? DA NE
3. Zamijećenost Je li netko zamijetio da ste prestali disati tijekom spavanja? DA NE
4. Krvni tlak Imate li ili se liječite od povišenog arterijskog tlaka (hipertenzije)? DA NE

Tablica 3. Epworthova ljestvica pospanosti

Koliko često Vam se događa da osjetite potrebu za spavanjem u navedenim situacijama?	Prilika				
	Sjedite i čitate	0	1	2	3
Uporabite predložene brojeve kojima ćete najbolje ocijeniti kako se u datom trenutku osjećate.	Gledate TV	0	1	2	3
	Sjedite na sastanku (predstavi) ili sl. na kojemu aktivno ne sudjelujete	0	1	2	3
1 – neću osjećati potrebu za spavanjem	Vozite se u automobilu kao putnik sat vremena neprekidne vožnje	0	1	2	3
2 – imat ću laganu potrebu za spavanjem	Ležite i odmarate se u dnevnom boravku kad Vam prilike dopuste	0	1	2	3
3 – imat ću veliku potrebu za spavanjem	Sjedite i razgovarate s nekim	0	1	2	3
4 – imat ću neodoljivu potrebu za spavanjem	Sjedite nakon obroka bez da ste popili alkoholno piće	0	1	2	3
	Nalazite se u automobilu zaustavljeni i stojite u gužvi nekoliko minuta	0	1	2	3

### 1.1.6. Liječenje

Liječenje OSA-e dijeli se na konzervativno i kirurško. Konzervativno obuhvaća promjene životnih navika, primjenu CPAP (prema engl. *Continuous Positive Airway Pressure*) uređaja te primjenu mandibularnih udlaga. Promjene životnih navika odnose se na smanjenje tjelesne težine, tjelovježbu, prestanak pušenja i konzumiranja alkohola, smanjenje doze određenih lijekova (benzodiazepina, antihistaminika, antidepresiva...) te pozicijsku terapiju (2). Temelj pozicijske terapije je spavanje na boku te izbjegavanje spavanja na leđima, zbog toga što se pri spavanju na leđima smanjuje inspiracijski volumen, te se smanjuje funkcija mišića dilatatora gornjih dišnih puteva. CPAP uređaj djeluje tako da putem nazalne ili oronazalne maske širi kolabirane dišne puteve pomoću pozitivnog tlaka zraka. Pozitivni učinci primjene CPAP uređaja su smanjenje AHI vrijednosti, poboljšana saturacija tijekom spavanja, poboljšana kvaliteta života te smanjenje prekomjerne dnevne pospanosti (10). Randomizirani kontrolirani pokusi pokazali su pozitivan utjecaj na smanjenje krvnog tlaka primjenom CPAP uređaja. Utjecaj primjene CPAP-a na ostale komorbiditete manje je jasan. Iako su određene opservacijske studije ukazivale na smanjenje kardiovaskularnih događaja pri primjeni CPAP-a, dva novija randomizirana kontrolirana pokusa RICCADSA (prema engl. *Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnea*) i SAVE (prema engl. *Sleep Apnea Cardiovascular Endpoint*) pokazuju da ne postoji razlika u ishodu preegzistentnih kardiovaskularnih bolesti između skupine bolesnika liječene CPAP-om i kontrolne skupine. Nedostatci ovih studija su nedovoljna adherencija pacijenata liječenih CPAP-om (manje od preporučenih minimalnih 4 sata) i nedovoljno dugo trajanje studija, u prosjeku 3 – 7 godina. (12). Primjena mandibularnih udlaga djeluje na način da održava dišne puteve otvorenima tijekom spavanja. Njihova primjena također doprinosi smanjenju AHI indeksa, snižavanju krvnog tlaka te povećanju sveukupne kvalitete života. Kirurški otorinolaringološki zahvat najčešće se primjenjuje kod pacijenata s opstrukcijskim anatomskim promjenama (2).

### 1.2. Koronarne bolesti

Koronarne bolesti su stanja u kojima postoji neravnoteža potrebe i opskrbe miokarda krvi i kisikom što naposljetku dovodi do ishemije. One obuhvaćaju veliki broj entiteta i mogu se podijeliti prema kliničkoj slici i etiopatogenezi. Osnovna podjela prema kliničkoj slici je na stabilnu koronarnu bolest te na akutni koronarni sindrom (AKS). Prema etiopatogenezi dijele se na opstruktivne i neopstruktivne koronarne bolesti. Stabilna koronarna bolest najčešće se prezentira prolaznim stenokardijama koje prestaju u mirovanju, odnosno najčešća je stabilna angina pectoris, u slučaju atipične angine mogući su atipični simptomi, a bolest također može

biti i asimptomatska u slučaju nijeme ishemije miokarda. Akutni koronarni sindrom dijeli se na AKS s elevacijom ST segmenta, odnosno STEMI (prema engl. *ST-elevation myocardial infarction*) te na AKS bez ST elevacije koji obuhvaća nestabilnu anginu pectoris i NSTEMI (prema engl. *non-ST-elevation myocardial infarction*). Koronarne bolesti koje nisu nastale kao posljedica opstrukcije koronarnih arterija obuhvaćaju 2 entiteta: INOCA (prema engl. *Ischemia with No Obstructive Coronary Arteries*) i MINOCA (prema engl. *Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Arteries*) (4).

Najčešći uzrok koronarnih bolesti je suženje, odnosno opstrukcija koronarnih arterija nastala kao posljedica ateroskleroze (19). U slučaju AKS-a aterosklerotski plak je nestabilan, s velikom lipidnom jezgrom te tankom fibroznom „kapom“. Takvi plakovi mogu rupturirati, uz pojavu okluzivnog ili subokluzivnog ugruška, odnosno moguć je nastanak aterotromboze (20).

Koronarne bolesti izrazito su česte. Prema GBD (prema engl. *Global Burden of Disease*) istraživanju iz 2016. godine one čine približno 33 % svih kardiovaskularnih bolesti, te predstavljaju veliko opterećenje za zdravstveni sustav (19). Prema Izvješću o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2020. godini HZJZ-a najviše osoba umrlo je od ishemijske bolesti srca (MKB šifra I20 – I25), odnosno 7589 osoba. Incidencija, kao i mortalitet zbog koronarnih bolesti u razvijenim državama unazad nekoliko desetljeća smanjuju se. Smatra se da je uzrok tome poboljšanje primarne i sekundarne prevencije te uspješno liječenje AKS-a (21).

### **1.3. Povezanost opstrukcijske apneje tijekom spavanja i koronarnih bolesti**

OSA je povezana s brojnim kardiovaskularnim bolestima poput hipertenzije, srčanog zatajenja, fibrilacijom atriya i drugim aritmijama te koronarnim bolestima. Najvažniji patofiziološki faktor koji dovodi do nastanka ateroskleroze, odnosno koronarnih bolesti mogla bi biti povremena hipoksija (IH, prema engl. *intermittent hypoxia*). IH potiče nastanak sustavne upale, a danas je poznato da je ateroskleroza kronična upalna bolest. Također, IH dovodi do povišene simpatičke aktivnosti koja dovodi do hipertenzije te ateroskleroze. OSA ima negativan učinak na razvoj koronarnih bolesti i putem endotelne disfunkcije. Naime, kod pacijenata s OSA-om bilježe se više vrijednosti vazoaktivnog endotelina te snižene vrijednosti dušikovog oksida. Pacijenti s OSA-om češće imaju i metaboličku disfunkciju i povišeni rizik za nastanak dijabetesa tipa 2. IH također djeluje na nastanak oksidativnog stresa i povišenje reaktivnih kisikovih spojeva što također dovodi do ateroskleroze (22, 23). No, osim ovih negativnih učinaka, OSA moguće ima i protektivan učinak na miokard u slučaju infarkta miokarda putem ishemijskog prekondicioniranja, kojim se formiraju adaptivni mehanizmi zbog IH, koji konačno vode i do stvaranja kolateralne cirkulacije (22). Meta analiza koja je istraživala



povezanost OSA-e s kardiovaskularnim oštećenjima koristeći slikovne dijagnostičke metode pokazala je da pacijenti s OSA-om imaju povećani rizik za nastanak koronarne ateroskleroze i oštećenje miokarda. Također, imaju i češće srčano remodeliranje i popuštanje te povećanje atrija i ventrikularnu hipertrofiju (24).

Brojne kliničke i populacijske studije pokazuju relativno jaku, ali neujednačenu povezanost OSA-e i koronarnih bolesti. Meta analize pokazale su da je ta povezanost puno značajnija kod muškaraca, a slabija u žena (22). Budući da su istraživanja pokazala povezanost OSA-e i koronarnih bolesti, postavlja se pitanje postoji li utjecaj OSA-e na ishod AKS-a. Kao što je već spomenuto, posljednjih godina povećan je interes vezano uz to djeluje li OSA „protektivno“ u slučaju infarkta miokarda. Moguće je da je taj učinak posljedica ishemijskog prekondicioniranja, odnosno miokard je već razvio adaptivne mehanizme na prolongiranu hipoksiju, te razvoja kolateralne cirkulacije. Kao dokaz za to mogle bi poslužiti dvije studije u kojima su nađene niže vršne vrijednosti troponina u pacijenata s OSA-om za vrijeme AKS-a. No, s druge strane, istraživanja pokazuju da je umjereno teška i teška OSA povezana s većom veličinom infarkta, a najveće istraživanje koje se bavilo povezanosti OSA-e i vrijednosti troponina pokazalo je veće vršne vrijednosti troponina kod pacijenata s visokim AHI indeksom (22). Nadalje, postavlja se pitanje utječe li liječenje CPAP uređajem na ishod kardiovaskularnog incidenta. Određene opservacijske studije u prošlosti pokazale su da liječenje CPAP-om smanjuje neželjene ishode kardiovaskularnog incidenta. Ranije spomenuta dva randomizirana kontrolirana istraživanja SAVE i RICCADSA nisu pokazala utjecaj liječenja CPAP-om na kardiovaskularni ishod. Iz navedenog, jasna je potreba za dodatnim randomiziranim kontroliranim pokusima, s pažljivo izabranim kohortnim skupinama te adekvatnom adherencijom prema terapiji, odnosno uporabom CPAP uređaja minimalno 4 sata tijekom noći (18, 22).

## 2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

- Procijeniti rizik za nastanak opstruktivske apneje tijekom spavanja u bolesnika s koronarnom bolešću.
- Procijeniti rizik za nastanak opstruktivske apneje tijekom spavanja u bolesnika s koronarnom bolešću u ovisnosti radi li se o bolesnicima sa smanjenom ejeckijskom frakcijom lijeve klijetke ( $EF_{LK} \leq 40\%$ ) u odnosu na koronarne bolesnike s očuvanom i blaže reduciranom ejeckijskom frakcijom ( $EF_{LK} > 40\%$ ).
- Ispitati povezanost rizika za nastanak opstruktivske apneje tijekom spavanja s dobi, spolom, pridruženim komorbiditetima, vrijednostima indeksa tjelesne mase.
- Ispitati povezanost rizika za nastanak opstruktivske apneje tijekom spavanja s vrijednostima ukupnog kolesterola, LDL-a, troponina I i NT-proBNP-a.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje (25).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključen 131 bolesnik liječen na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek, zbog koronarne bolesti u razdoblju od 1. studenog 2021. godine do 15. veljače 2022. godine. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine: koronarni bolesnici sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke ( $\leq 40\%$ ) te kontrolna skupina koronarni bolesnici s očuvanom i blaže reduciranom ejekcijskom frakcijom ( $> 40\%$ ).

#### 3.3. Metode

Za prikupljanje podataka koristila su se tri standardizirana upitnika koje pacijenti sami ispunjavaju (*self-administered questionnaire*): Epworthova ljestvica pospanosti (Tablica 3), Berlinski upitnik (Tablica 1), te STOP upitnik (Tablica 2) (14, 15, 16).

Od antropometrijskih mjerenja pacijentima je izmjeren opseg vrata koristeći centimetarsku traku.

Ostali demografski i klinički podaci prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije. Bilježeni su dob, spol, korištenje alkohola, sedativa, tjelesna visina i masa na temelju kojih je izračunat indeks tjelesne mase (ITM), pušenje, komorbiditeti (fibrilacija atrijska, dijabetes, hipertenzija, KOPB, depresija, astma, GERB), vrijednosti lipidograma (ukupni kolesterol, lipoprotein male gustoće [LDL, prema engl. *low-density lipoprotein*]), GUK, upalni parametar (C-reaktivni protein), marker srčanog zatajivanja (NT-proBNP, prema engl. *N-terminal proBrain Natriuretic Peptide*), elektroliti (natrij i kalij), bubrežna funkcija (urea, kreatinin), marker srčane ishemije (troponin I), saturacija kisikom, urati te ehokardiografski parametri (ejekcijska frakcija lijeve klijetke, indirektno procijenjen tlak desnog ventrikula).

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona, a za testiranja su korištene

neparametrijske metode. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom (uz 95% raspon pouzdanosti – CI), a između tri i više skupina (kardiovaskularna bolest) Kruskal Wallisovim testom (Post hoc Conover). Povezanost je procijenjena Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho ( $\rho$ ) (26, 27).

Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022) i SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Obilježja bolesnika

Istraživanje je provedeno na 131 bolesniku, od kojih su 93 (71 %) muškarca, a 38 (29 %) je žena. S obzirom na koronarnu bolest, 46 (35,1 %) bolesnika je s infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI), a 35 (26,7 %) s elevacijom ST (STEMI). S obzirom na rizične čimbenike, puši 44 (33,6 %) bolesnika, alkohol konzumira 41 (31,3 %), a 38 (29 %) ih koristi sedative. Najučestaliji komorbiditet je hipertenzija, kod 104 (79,4 %) bolesnika, a najmanje su zastupljeni KOPB i astma (Tablica 4).

Tablica 4. Osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika
<b>Spol</b>	
Muškarci	93 (71)
Žene	38 (29)
<b>Koronarna bolest</b>	
Infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI)	35 (26,7)
Infarkt miokarda bez elevacije ST (NSTEMI)	46 (35,1)
Angina pectoris	28 (21,4)
Nestabilna angina pectoris	22 (16,8)
<b>Rizični čimbenici</b>	
Pušenje	44 (33,6)
Alkohol	41 (31,3)
Sedativi	38 (29)
<b>Komorbiditeti</b>	
Hipertenzija	104 (79,4)
Šećerna bolest	41 (31,3)
Fibrilacija atrijska	21 (16)
KOPB	4 (3,1)
Depresija	22 (16,8)
Astma	6 (4,6)
GERB	35 (26,7)

Medijan dobi bolesnika je 67 godina (interkvartilnog raspona od 60 do 73 godine) u rasponu od 40 do 87 godina. Indeks tjelesne mase je medijana 28,35 kg/m<sup>2</sup>, u rasponu od 19,59 kg/m<sup>2</sup> do 38,51 kg/m<sup>2</sup>. Opseg vrata je medijana 40,5 cm, u rasponu od 32 cm do najviše 46,5 cm

(Tablica 5). Krvni tlak, frekvencija, biokemijski pokazatelji, ejekcijska frakcija LK i saturacija bolesnika prikazana je u Tablici 6.

Tablica 5. Dob ispitanika i antropološke mjere bolesnika

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob [godine]	67 (60 – 73)	40 – 87
Visina [cm]	172 (168 – 177)	148 – 197
Masa [kg]	84 (75 – 92)	56 – 125
Indeks tjelesne mase [kg/m <sup>2</sup> ]	28,35 (25,39 – 31,14)	19,59 – 38,51
Opseg vrata [cm]	40,5 (38,5 – 43,0)	32,0 – 46,5

Tablica 6. Vrijednosti krvnog tlaka, frekvencije srca, biokemijskih pokazatelja, ejekcijske frakcije LK i saturacije O<sub>2</sub>

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Tlak [mmHg]		
Sistolički	139 (125 - 153)	80 - 218
Dijastolički	80 (70 - 90)	41 - 123
EKG frekvencija	78 (68 - 91)	34 - 154
GUK	6,8 (6,1 - 8,8)	3,7 - 20,6
Elektroliti		
Natrij	139 (137 - 141)	117 - 149
Kalij	4,2 (3,9 - 4,5)	2,9 - 5,8
Bubrežna funkcija		
Urea	6,8 (5,4 - 8,4)	3 - 42
Kreatinin	83 (70 - 104)	45 - 295
CRP	4,3 (1,3 - 12)	0,3 - 185,7
Troponin I	121,4 (24,8 - 680,6)	0 – 68915
NT-proBNP	892 (299 – 2672)	11 - 211163
Lipidogram		
Kolesterol	5 (4 - 5,9)	1,93 - 9,54
LDL	3,2 (2,5 - 4,5)	1,05 - 6,6
Urati	373 (301 - 440)	172 - 843
Ejekcijska frakcija LK	51 (40 - 58)	18 - 76
Saturacija O <sub>2</sub>	98 (97 - 98)	89 - 100

Nema značajne razlike u ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke (EF LK) u odnosu na spol. S obzirom na koronarnu bolest, nešto više vrijednosti ejekcijske frakcije imaju bolesnici s anginom pectoris i nestabilnom anginom pectoris, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na druge koronarne bolesti (Tablica 7).

Tablica 7. Razlike u ejelekijskoj frakciji u odnosu na spol i koronarnu bolest

	Medijan (interkvartilni raspon) ejelekijske frakcije LK	Razlika (95% CI)	P
<b>Spol</b>			
Muškarci	50 (40 – 58)	4 (-1 do 8)	0,11*
Žene	53,5 (47 – 75)		
<b>Koronarna bolest</b>			
STEMI	50 (41 - 55)		0,06†
NSTEMI	47 (38 - 55,5)		
Angina pektoris	55,5 (45 - 60)		
Nestabilna angina pektoris	55,5 (50,8 - 59,5)		

\*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallisov test (Pot hoc Conover)

S obzirom na komorbiditete, nema značajnih razlika u vrijednostima ejelekijske frakcije LK, dok u skupini rizika, bolesnici koji su pušači imaju značajno niže vrijednosti ejelekijske frakcije, medijana 45, u odnosu na nepušače s medijanom 53 (Mann Whitney U test,  $P = 0,009$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Razlika u ejelekijskoj frakciji LK u odnosu na rizike i komorbiditete

	Medijan (interkvartilni raspon) ejelekijske frakcije prema rizicima i komorbiditetima		Razlika (95% CI)	P*
	Ne	Da		
<b>Rizici</b>				
Pušenje	53 (45 – 59)	45 (40 – 55)	-6 (-10 do -1)	<b>0,009</b>
Alkohol	51,5 (40 – 58,3)	50 (41 – 58)	0 (-5 do 3)	0,76
Sedativi	50 (40 – 58)	52,5 (40,75 – 60)	2 (-3 do 6)	0,42
<b>Komorbiditeti</b>				
Hipertenzija	53 (41 – 61)	50,5 (40 – 58)	-1 (-6 do 4)	0,63
Šećerna bolest	51,5 (43,5 – 58,0)	50 (38 – 59,5)	-1 (-6 do 3)	0,64
Fibrilacija atriya	51,5 (40,8 – 58,0)	50 (39 – 56,5)	-2 (-8 do 3)	0,40
KOPB	50 (40 – 58)	55 (28,8 – 58,8)	1	0,83
Depresija	50 (40 – 58)	55 (48,8 – 58,3)	3 (-1 do 8)	0,17
Astma	51 (41 – 58)	50 (35 – 57)	-2 (-13 do 8)	0,63
GERB	50 (40 – 58)	53 (44 – 60)	2 (-2 do 7)	0,27

\*Mann Whitney U test

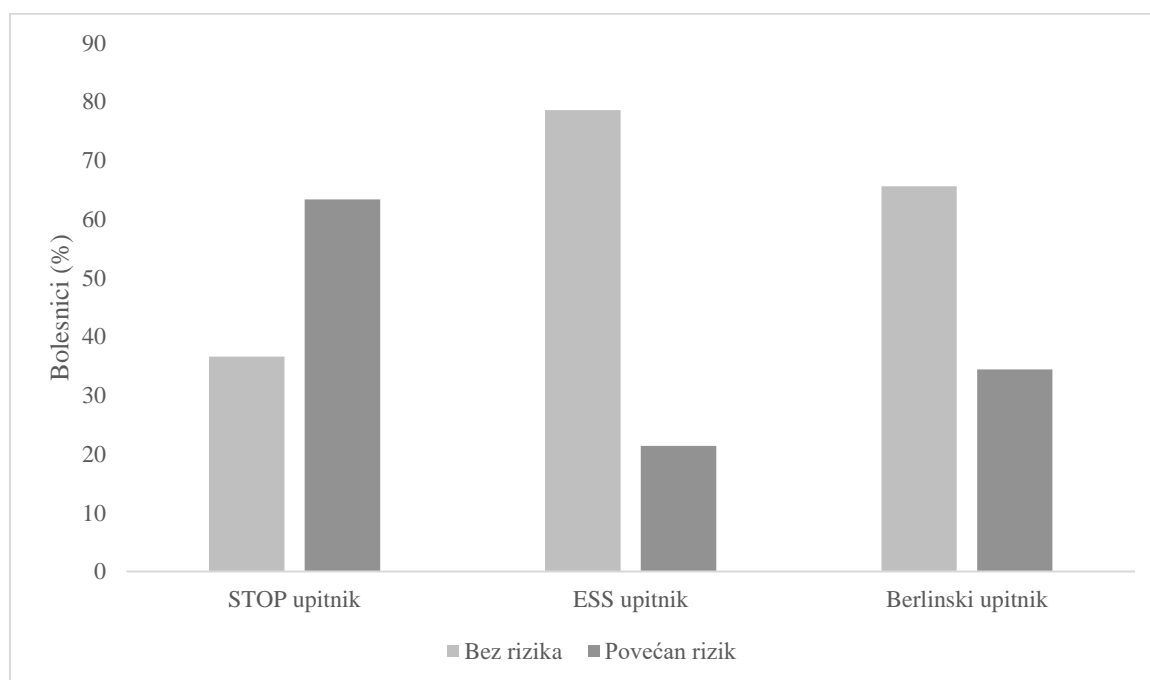
#### 4.2. Procjena rizika za sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja

Procjenu rizika za sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja procijenili smo preko tri upitnika: STOP upitnika (engl. *Snoring, Tired, Observed, Pressure*), Berlinskog upitnika (engl. *The Berlin questionnaire - Obstructive Sleep Apnea*) i Epworthove ljestvice pospanosti (ESS), a vrijednosti pojedinog zbroja prikazane su u Tablici 9.

Tablica 9. Procjena rizika opstruktivske apneje tijekom spavanja

	Mogući raspon	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Procjena rizika opstruktivske apneje u spavanju			
STOP upitnik	0 – 4	2 (1 – 3)	0 – 4
Berlinski upitnik	0 – 3	1 (1 – 2)	0 – 3
ESS upitnik	0 – 24	7 (4 – 10)	0 – 18

S obzirom na vrijednosti upitnika uočavamo da je s povećanim rizikom, prema STOP upitniku 83 (63,4 %) bolesnika, prema Berlinskom upitniku 45 (34,4 %) bolesnika, a prema ESS upitniku njih 28 (21,4 %) (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela bolesnika prema riziku za opstruktivsku apneju tijekom spavanja prema pojedinom upitniku



Prema STOP upitniku, nema značajne razlike u riziku s obzirom na spol i koronarnu bolest.

Povećan rizik imaju značajnije češće bolesnici koji uzimaju sedative (njih 30 (36 %)) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ), njih 76 (92 %) koji imaju hipertenziju ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) i koji imaju GERB ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ), dok po ostalim rizičnim čimbenicima i komorbiditetima nema značajne razlike (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela bolesnika prema riziku ocijenjenog putem STOP upitnika u odnosu na osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika prema riziku STOP upitnik			<i>P</i> *
	Bez rizika	Povećan rizik	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Muškarci	34 (71)	59 (71)	93 (71)	0,98
Žene	14 (29)	24 (29)	38 (29)	
<b>Koronarna bolest</b>				
STEMI	15 (31)	20 (24)	35 (27)	0,51
NSTEMI	18 (38)	28 (34)	46 (35)	
Angina pektoris	7 (15)	21 (25)	28 (21)	
Nestabilna angina pektoris	8 (17)	14 (17)	22 (17)	
<b>Rizični čimbenici</b>				
Pušenje	19 (40)	25 (30)	44 (34)	0,27
Alkohol	16 (33)	25 (30)	41 (31)	0,70
Sedativi	8 (17)	30 (36)	38 (29)	<b>0,02</b>
<b>Komorbiditeti</b>				
Hipertenzija	28 (58)	76 (92)	104 (79)	<b>&lt; 0,001</b>
Šećerna bolest	12 (25)	29 (35)	41 (31)	0,24
Fibrilacija atrijska	9 (19)	12 (14)	21 (16)	0,52
KOPB	2 (4)	2 (2)	4 (3)	0,62 <sup>†</sup>
Depresija	7 (15)	15 (18)	22 (17)	0,61
Astma	0	6 (7)	6 (5)	0,09 <sup>†</sup>
GERB	7 (15)	28 (34)	35 (27)	<b>0,02</b>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Prema ESS upitniku nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika prema ocjeni rizika u odnosu na njihova osnovna obilježja (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela bolesnika prema riziku za sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja ocijenjenog putem ESS upitnika u odnosu na osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika prema riziku ESS upitnika			P*
	Bez rizika	Povećan rizik	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Muškarci	69 (67)	24 (86)	93 (71)	0,05
Žene	34 (33)	4 (14)	38 (29)	
<b>Koronarna bolest</b>				
STEMI	30 (29)	5 (18)	35 (27)	0,69
NSTEMI	35 (34)	11 (39)	46 (35)	
Angina pektoris	21 (20)	7 (25)	28 (21)	
Nestabilna angina pektoris	17 (17)	5 (18)	22 (17)	
<b>Rizični čimbenici</b>				
Pušenje	34 (33)	10 (36)	44 (34)	0,79
Alkohol	31 (30)	10 (36)	41 (31)	0,57
Sedativi	26 (25)	12 (43)	38 (29)	0,07
<b>Komorbidity</b>				
Hipertenzija	84 (82)	20 (71)	104 (79)	0,24
Šećerna bolest	33 (32)	8 (29)	41 (31)	0,73
Fibrilacija atrijska	16 (16)	5 (18)	21 (16)	0,77 <sup>†</sup>
KOPB	3 (3)	1 (4)	4 (3)	> 0,99 <sup>†</sup>
Depresija	15 (15)	7 (25)	22 (17)	0,25 <sup>†</sup>
Astma	3 (3)	3 (11)	6 (5)	0,09 <sup>†</sup>
GERB	31 (30)	4 (14)	35 (27)	0,09

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Kod procjene rizika putem Berlinskog upitnika nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnika prema ocjeni rizika u odnosu na njihova osnovna obilježja, osim što uočavamo da ima nešto više bolesnika s hipertenzijom koji imaju povećan rizik, ali s graničnom značajnošću ( $\chi^2$  test,  $P = 0,05$ ) (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela bolesnika prema riziku za sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja ocijenjenog putem Berlinskog upitnika u odnosu na osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika prema riziku Berlinskog upitnika			P*
	Bez rizika	Povećan rizik	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Muškarci	57 (66)	36 (80)	93 (71)	0,10
Žene	29 (34)	9 (20)	38 (29)	
<b>Koronarna bolest</b>				
STEMI	25 (29)	10 (22)	35 (27)	0,16
NSTEMI	34 (40)	12 (27)	46 (35)	
Angina pektoris	16 (19)	12 (27)	28 (21)	
Nestabilna angina pektoris	11 (13)	11 (24)	22 (17)	
<b>Rizični čimbenici</b>				
Pušenje	33 (38)	11 (24)	44 (34)	0,11
Alkohol	26 (30)	15 (33)	41 (31)	0,72
Sedativi	24 (28)	14 (31)	38 (29)	0,70
<b>Komorbiditeti</b>				
Hipertenzija	64 (74)	40 (89)	104 (79)	0,05
Šećerna bolest	26 (30)	15 (33)	41 (31)	0,72
Fibrilacija atrijska	12 (14)	9 (20)	21 (16)	0,37 <sup>†</sup>
KOPB	3 (3)	1 (2)	4 (3)	> 0,99 <sup>†</sup>
Depresija	14 (16)	8 (18)	22 (17)	0,83
Astma	5 (6)	1 (2)	6 (5)	0,66 <sup>†</sup>
GERB	22 (26)	13 (29)	35 (27)	0,09

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

U skupini bolesnika koji imaju povećan rizik za sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja značajno su više vrijednosti tjelesne mase (Mann Whitney U test,  $P_{STOP} = 0,007$ ;  $P_{Berlin} = 0,002$ ), indeksa tjelesne mase (Mann Whitney U test,  $P_{STOP} < 0,001$ ;  $P_{Berlin} = 0,001$ ) i veći je opseg vrata (Mann Whitney U test,  $P_{STOP} = 0,02$ ;  $P_{Berlin} = 0,01$ ), u odnosu na bolesnike bez rizika, i prema STOP i prema Berlinskom upitniku.

Prema Berlinskom upitniku, bolesnici s povećanim rizikom imaju značajno niže vrijednosti Troponina I (Mann Whitney U test,  $P_{Berlin} = 0,01$ ) i NT-proBNP-a (Mann Whitney U test,  $P_{Berlin} = 0,02$ ) u odnosu na bolesnike bez rizika (Tablica 13).

Tablica 13. Razlike u promatranim vrijednostima u odnosu na rizik za sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja procijenjen STOP i Berlinskim upitnikom

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95% CI)	P*
	Bez rizika	Povećan rizik		
<b>STOP upitnik</b>				
Tjelesna masa [kg]	80 (73,5 - 89,5)	86 (78 - 95)	6 (2 - 11)	<b>0,007</b>
Indeks tjelesne mase	25,8 (24,5 - 30,1)	29,1 (26,4 - 32,5)	2,59 (1,07 - 14,08)	<b>&lt; 0,001</b>
Opseg vrata [cm]	40 (37 - 42)	41 (38,5 - 44)	1,5 (0 - 2,5)	<b>0,02</b>
Tlak [mmHg]				
Sistolički	136,5 (125 - 148,5)	140 (124 - 159)	4 (-4 do 12)	0,35
Dijastolički	80 (71,5 - 85,8)	80 (70 - 90)	0 (-5 do 6)	0,87
EKG frekvencija	78 (68,5 - 90)	79 (67 - 93)	1 (-6 do 7)	0,87
GUK	6,7 (5,9 - 8,7)	6,8 (6,1 - 9,1)	0,2 (-0,4 do 0,8)	0,43
Elektroliti				
Natrij	139 (137 - 140)	139 (137 - 142)	0 (-1 do 1)	0,56
Kalij	4,3 (4 - 4,6)	4,2 (3,9 - 4,5)	-0,1 (-0,2 do 0,1)	0,36
Bubrežna funkcija				
Urea	6,8 (4,9 - 8,5)	6,9 (5,4 - 8,4)	0,2 (-0,7 do 1,0)	0,62
Kreatinin	83,5 (72,5 - 98)	83 (69 - 106)	1 (-8 do 9)	0,89
CRP	4,1 (0,9 - 12,1)	5,4 (1,9 - 11,2)	0,61 (-0,6 do 2,5)	0,24
Troponin I	142 (33,3 - 1039,1)	117,3 (19,4 - 586,7)	-15,7 (-89,7 do 31,7)	0,47
NT-proBNP	843,4 (312 - 2859,0)	931 (253,3 - 2668,0)	5,5 (-340 do 367)	0,97
Kolesterol	4,9 (3,9 - 5,8)	5 (4 - 6,1)	0,1 (-0,43 do 0,65)	0,74
LDL	3,2 (2,5 - 4,2)	3,3 (2,5 - 4,5)	0,11 (-0,39 do 0,56)	0,68
Urati	355 (272,3 - 410)	394 (313 - 471)	41 (0 do 82)	0,05
Ejekcijska frakcija LK	52,5 (45,5 - 59)	50 (40 - 58)	-4 (-8 do 1)	0,11
Saturacija O <sub>2</sub>	98 (97 - 98)	98 (97 - 98)	0 (0 do 0)	0,26
Dob	65 (57 - 73)	68 (62 - 73)	-3 (-6 do 0)	0,08
<b>Berlinski upitnik</b>				
Tjelesna masa [kg]	80 (75 - 90)	90 (80 - 105)	8 (3 do 14)	<b>0,002</b>
Indeks tjelesne mase	27 (24,8 - 30,4)	30,1 (26,9 - 33,6)	2,59 (1,04 do 4,13)	<b>0,001</b>
Opseg vrata [cm]	40 (37,5 - 43)	42,5 (39,3 - 43,8)	1,5 (0,5 do 3)	<b>0,01</b>
Tlak [mmHg]				
Sistolički	139 (125 - 153,8)	138 (123 - 151,5)	0 (-9 do 9)	0,97
Dijastolički	80 (70 - 89)	80 (70 - 90)	0 (-6 do 6)	0,89
EKG frekvencija	78,5 (70,8 - 91,5)	76 (64 - 90)	-5 (-11 do 2)	0,16
GUK	6,9 (6,1 - 8,7)	6,4 (5,6 - 9)	-0,2 (-0,9 do 0,4)	0,49
Elektroliti				
Natrij	139 (137 - 141)	139 (137 - 141)	1 (-1 do 2)	0,36
Kalij	4,3 (4 - 4,6)	4,1 (3,8 - 4,4)	-0,1 (-0,3 do 0)	0,17
Bubrežna funkcija				
Urea	7 (5,6 - 8,5)	6,1 (4,8 - 8,3)	-0,7 (-1,5 do 0,2)	0,12
Kreatinin	83,5 (69 - 105)	83 (71 - 98)	-2 (-10 do 7)	0,75
CRP	5,3 (1,6 - 12,3)	4,1 (1,2 - 10,2)	-0,6 (-3 do 0,6)	0,43
Troponin I	216,7 (55,2 - 1058,6)	51 (12,5 - 459,2)	-63,2 (-220,4 do -8)	<b>0,01</b>
NT-proBNP	962,5 (398,0 - 3534)	672 (167,8-1654)	-385,5 (-839 do -46)	<b>0,02</b>
Kolesterol	4,9 (3,8 - 5,7)	5,2 (4,1 - 6,2)	0,22 (-0,36 do 0,8)	0,49
LDL	3,2 (2,3 - 4,3)	3,3 (2,7 - 4,5)	0,22 (-0,27 do 0,71)	0,40
Urati	364,5 (289 - 430,5)	383 (316,5 - 458)	17,5 (-22 do 60)	0,38
Ejekcijska frakcija LK	50 (40 - 58)	54 (49 - 58,5)	4 (0 do 8)	0,08
Saturacija O <sub>2</sub>	98 (97 - 98)	98 (97 - 98)	0 (0 do 0)	0,91
Dob	67 (61 - 73)	66 (59 - 70)	-3 (-6 do 1)	0,19

\*Mann Whitney U test; CI – raspon pouzdanosti (eng. *confidence interval*)

S obzirom na procjenu ESS upitnikom, bolesnici s povećanim rizikom imaju značajno više vrijednosti ureje (Mann Whitney U test,  $P_{ESS} = 0,01$ ), kreatinina (Mann Whitney U test,  $P_{ESS} = 0,003$ ) i imaju značajno veću saturaciju (Mann Whitney U test,  $P_{ESS} = 0,03$ ) u odnosu na bolesnike bez rizika (Tablica 14).

Tablica 14. Razlike u promatranim vrijednostima u odnosu na rizik za sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja procijenjen ESS upitnikom

	Medijan (interkvartilni raspon) prema ESS upitniku		Razlika (95% CI)	P*
	Bez rizika	Povećan rizik		
Tjelesna masa [kg]	82 (75 - 90)	86,5 (77 - 107,8)	6 (0 do 13)	0,07
Indeks tjelesne mase	28,1 (25 - 30,9)	28,5 (26,4 - 33,6)	1,09 (-0,8 do 2,9)	0,25
Opseg vrata [cm]	40,5 (38 - 43)	41 (38,9 - 44,4)	1 (0 do 2,5)	0,12
Tlak [mmHg]				
Sistolički	140 (125 - 153)	132,5 (121,3 - 157,5)	-3 (-13 do 9)	0,62
Dijastolički	80 (70 - 90)	74 (68,5 - 88,5)	-4 (-10 do 3)	0,32
EKG frekvencija	78 (68 - 90)	80,5 (67,3 - 96,8)	3 (-5 do 10)	0,49
GUK	7,1 (6,1 - 8,7)	6,5 (5,8 - 10,2)	-0,2 (-1,1 do 0,5)	0,59
Elektroliti				
Natrij	139 (137 - 141)	139 (137 - 141,8)	0 (-1 do 1)	0,99
Kalij	4,2 (3,9 - 4,5)	4,2 (3,9 - 4,6)	0 (-0,2 do 0,2)	0,96
Bubrežna funkcija				
Urea	6,6 (5,2 - 7,8)	8 (6,7 - 10,4)	1,5 (0,3 do 2,8)	<b>0,01</b>
Kreatinin	81 (68 - 98)	93,5 (79,5 - 130)	16 (6 do 28)	<b>0,003</b>
CRP	4,3 (1,3 - 12)	4,4 (1,1 - 12,2)	-0,1 (-2,3 do 2)	0,84
Troponin I	131 (24,8 - 945,5)	113,9 (25,3 - 470,1)	-7,4 (-115,3 do 47,7)	0,67
NT-proBNP	892 (220 - 2237)	1205 (315 - 3442,5)	171 (-242 do 791)	0,38
Lipidogram				
Kolesterol	5 (4,1 - 6)	5,2 (3,3 - 5,9)	-0,11 (-0,86 do 0,6)	0,79
LDL	3,4 (2,5 - 4,5)	3,1 (2,2 - 4,4)	-0,21 (-0,8 do 0,41)	0,52
Urati	365 (279 - 428)	401,5 (337 - 503)	45 (-5 do 98)	0,10
Ejekcijska frakcija LK	51 (42 - 58)	51 (40 - 57)	-2 (-7 do 3)	0,53
Saturacija O <sub>2</sub>	96,5 (96 - 98)	98 (98 - 98)	0 (0 do 1)	<b>0,03</b>
Dob	67 (61 - 73)	67 (59 - 74)	0 (-5 do 4)	0,93

\*Mann Whitney U test; CI – raspon pouzdanosti (eng. *confidence interval*)

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost zbrojeva pojedinog upitnika korištenog za procjenu rizika za sindrom opstruktivske apneje u spavanju.

U značajnoj i pozitivnoj vezi su zbroj STOP upitnika s tjelesnom masom ( $Rho = 0,254$ ), indeksom tjelesne mase ( $Rho = 0,326$ ) i opsegom vrata ( $Rho = 0,189$ ), odnosno što je rizik po STOP upitniku veći to je veća masa, indeks tjelesne mase i opseg vrata.

U značajnoj i pozitivnoj vezi su zbroj ESS upitnika s tjelesnom masom (Rho = 0,241), indeksom tjelesne mase (Rho = 0,194) i opsegom vrata (Rho = 0,180), vrijednostima kreatinina (Rho = 0,294) i urata (Rho = 0,179), odnosno što je rizik po ESS upitniku veći to je veća masa, indeks tjelesne mase, opseg vrata i više su vrijednosti kreatinina i urata.

Zbroj Berlinskog upitnika u značajnoj i pozitivnoj vezi je s tjelesnom masom (Rho = 0,250), indeksom tjelesne mase (Rho = 0,313), a u negativnoj vezi s troponinom I (Rho = -0,196), odnosno što je veći rizik, veća je tjelesna masa i indeks tjelesne mase, a niže su vrijednosti troponina. NT-proBNP je u negativnoj i značajnoj vezi s Berlin zbrojem, odnosno, oni koji imaju više vrijednosti NT-proBNP-a imaju niži Berlin zbroj (Rho = -0,213) (Tablica 15).

Tablica 15. Povezanost upitnika za procjenu rizika s promatranim vrijednostima

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) pojedinog zbroja		
	STOP	ESS	Berlin
Dob [godine]	0,114 (0,20)	-0,071 (0,42)	-0,068 (0,44)
Tjelesna masa [kg]	<b>0,254 (&lt; 0,001)</b>	<b>0,241 (0,01)</b>	<b>0,250 (&lt; 0,001)</b>
Indeks tjelesne mase	<b>0,326 (&lt; 0,001)</b>	<b>0,194 (0,03)</b>	<b>0,313 (&lt; 0,001)</b>
Opseg vrata [cm]	<b>0,189 (0,03)</b>	<b>0,180 (0,04)</b>	0,147 (0,09)
Tlak [mmHg]			
Sistolički	0,100 (0,25)	-0,049 (0,58)	0,015 (0,86)
Dijastolički	0,010 (0,91)	-0,042 (0,64)	-0,021 (0,81)
EKG frekvencija	-0,032 (0,72)	0,036 (0,68)	-0,113 (0,20)
GUK	0,059 (0,50)	0,016 (0,85)	-0,067 (0,44)
Elektroliti			
Natrij	0,088 (0,31)	0,077 (0,38)	0,090 (0,31)
Kalij	-0,077 (0,38)	-0,019 (0,83)	-0,152 (0,08)
Bubrežna funkcija			
Urea	0,012 (0,89)	0,142 (0,11)	-0,116 (0,19)
Kreatinin	-0,014 (0,88)	<b>0,294 (&lt; 0,001)</b>	-0,052 (0,56)
CRP	0,021 (0,81)	-0,040 (0,65)	-0,058 (0,51)
Troponin I	-0,165 (0,06)	-0,085 (0,34)	<b>-0,196 (0,02)</b>
NT-proBNP	-0,095 (0,28)	0,048 (0,59)	<b>-0,213 (0,02)</b>
Lipidogram			
Kolesterol	0,028 (0,75)	0,016 (0,85)	0,068 (0,44)
LDL	0,042 (0,63)	0,014 (0,88)	0,086 (0,33)
Urati	0,149 (0,09)	<b>0,179 (0,04)</b>	0,097 (0,27)
Ejekcijska frakcija LK	-0,008 (0,93)	-0,024 (0,79)	0,124 (0,16)
Saturacija O <sub>2</sub>	-0,055 (0,53)	0,149 (0,09)	-0,059 (0,50)

Nešto je više pacijenata sa sniženom EF LK u skupini s većim rizikom za OSA-u prema STOP upitniku, ali s graničnom značajnošću (njih 35 (74 %)) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,05$ ), s druge strane pacijenti s povećanim rizikom za OSA-u prema Berlinskom upitniku češće imaju očuvanu EF LK (njih 38 (81 %)) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,006$ ), dok prema ESS nema značajnije razlike (Tablica 16).

Tablica 16. Raspodjela bolesnika prema ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke u odnosu na rizik za OSA-u procijenjen STOP upitnikom, Epworthovom ljestvicom pospanosti i Berlinskim upitnikom

	Broj (%) bolesnika prema EF LK (očuvana ili snižena)			$P^*$
	Očuvana	Snižena	Ukupno	
STOP POZITIVAN	48 (57)	35 (74)	83 (63)	<b>0,05</b>
STOP NEGATIVAN	36 (43)	12 (26)	48 (37)	
ESS POZITIVAN	17 (20)	11 (23)	28 (21)	0,67
ESS NEGATIVAN	67 (80)	36 (77)	103 (79)	
BERLIN POZITIVAN	36 (43)	9 (19)	45 (34)	<b>0,006</b>
BERLIN NEGATIVAN	48 (57)	38 (81)	86 (66)	

\* $\chi^2$  test

Prema indirektno procijenjenom tlaku desnog ventrikula nema značajnih razlika u odnosu na povećan rizik za OSA-u prema svim upitnicima (Tablica 17).

Tablica 17. Raspodjela bolesnika prema indirektno procijenjenom tlaku desnog ventrikula u odnosu na rizik za sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja procijenjen STOP upitnikom, Epworthovom ljestvicom pospanosti i Berlinskim upitnikom

	Broj (%) bolesnika prema procijenjenoj TR ( $TRV_{max}$ ) (povišena [ $TRV_{max} > 2,8$ m/s] ili normalna [ $TRV_{max} \leq 2,8$ m/s])			$P^*$
	Povišena	Normalna	Ukupno	
STOP POZITIVAN	23 (74)	60 (60)	83 (63)	0,15
STOP NEGATIVAN	8 (26)	40 (40)	48 (37)	
ESS POZITIVAN	8 (26)	20 (20)	28 (21)	0,49
ESS NEGATIVAN	23 (74)	80 (80)	103 (79)	
BERLIN POZITIVAN	10 (32)	35 (35)	45 (34)	0,78
BERLIN NEGATIVAN	21 (68)	65 (65)	86 (66)	

\* $\chi^2$  test

### 4.3. Odgovori na pitanja STOP upitnika

Nema značajne razlike u osnovnim obilježjima u odnosu na 1. pitanje STOP upitnika (hrkanje) (Tablica 18).

Tablica 18. Raspodjela bolesnika prema odgovoru na 1. pitanje STOP upitnika u odnosu na osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika prema odgovoru na 1. pitanje STOP upitnika			P*
	NE	DA	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Muškarci	53 (72)	40 (70)	93 (71)	0,86
Žene	21 (28)	17 (30)	38 (29)	
<b>Koronarna bolest</b>				
STEMI	21 (28)	14 (25)	35 (27)	0,63
NSTEMI	28 (38)	18 (31)	46 (35)	
Angina pektoris	13 (18)	15 (26)	28 (21)	
Nestabilna angina pektoris	12 (16)	10 (18)	22 (17)	
<b>Rizični čimbenici</b>				
Pušenje	30 (41)	14 (25)	44 (34)	0,06
Alkohol	22 (30)	19 (33)	41 (31)	0,66
Sedativi	20 (27)	18 (32)	38 (29)	0,57
<b>Komorbiditeti</b>				
Hipertenzija	59 (80)	45 (79)	104 (79)	0,91
Šećerna bolest	26 (35)	15 (26)	41 (31)	0,28
Fibrilacija atrijska	13 (18)	8 (14)	21 (16)	0,59
KOPB	3 (4)	1 (2)	4 (3)	0,63 <sup>†</sup>
Depresija	12 (16)	10 (18)	22 (17)	0,84
Astma	2 (3)	4 (7)	6 (5)	0,40 <sup>†</sup>
GERB	17 (31)	18 (32)	35 (27)	0,27

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Pacijenti koji koriste sedative (njih 26 (39 %)) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ), pacijenti s hipertenzijom ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ), te pacijenti s GERB-om ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ), imaju značajno češće pozitivan odgovor na 2. pitanje STOP upitnika (umor) (Tablica 19).



Tablica 19. Raspodjela bolesnika prema odgovoru na 2. pitanje STOP upitnika u odnosu na osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika prema odgovoru na 2. pitanje STOP upitnika			P*
	NE	DA	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Muškarci	44 (69)	49 (73)	93 (71)	0,58
Žene	20 (31)	18 (27)	38 (29)	
<b>Koronarna bolest</b>				
STEMI	19 (30)	16 (24)	35 (27)	0,61
NSTEMI	23 (36)	23 (34)	46 (35)	
Angina pectoris	14 (22)	14 (21)	28 (21)	
Nestabilna angina pectoris	8 (12)	14 (21)	22 (17)	
<b>Rizični čimbenici</b>				
Pušenje	21 (33)	23 (37)	44 (34)	0,85
Alkohol	20 (31)	21 (46)	41 (31)	0,99
Sedativi	12 (19)	26 (39)	38 (29)	<b>0,01</b>
<b>Komorbiditeti</b>				
Hipertenzija	46 (72)	58 (86)	104 (79)	<b>0,04</b>
Šećerna bolest	18 (28)	23 (34)	41 (31)	0,44
Fibrilacija atrijska	10 (16)	11 (16)	21 (16)	0,90
KOPB	1 (2)	3 (4)	4 (3)	0,62 <sup>†</sup>
Depresija	7 (10)	15 (22)	22 (17)	0,08
Astma	1 (2)	5 (7)	6 (5)	0,21 <sup>†</sup>
GERB	11 (17)	24 (36)	35 (27)	<b>0,02</b>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u osnovnim obilježjima bolesnika u odnosu na odgovor na 3. pitanje STOP upitnika (zamijećenost). Na ovo pitanje najmanje je pacijenata imalo potvrđan odgovor, njih 15 (11 %), od kojih su 9 (60 %) muškaraca i 6 (40 %) žena (Tablica 20).

Tablica 20. Raspodjela bolesnika prema odgovoru na 3. pitanje STOP upitnika u odnosu na osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika prema odgovoru na 3. pitanje STOP upitnika			P*
	NE	DA	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Muškarci	84 (72)	9 (60)	93 (71)	0,37 <sup>†</sup>
Žene	32 (28)	6 (40)	38 (29)	
<b>Koronarna bolest</b>				
STEMI	32 (28)	3 (19)	35 (27)	0,60 <sup>†</sup>
NSTEMI	42 (36)	4 (27)	46 (35)	
Angina pectoris	24 (21)	4 (27)	28 (21)	
Nestabilna angina pectoris	18 (15)	4 (27)	22 (17)	
<b>Rizični čimbenici</b>				
Pušenje	39 (34)	5 (33)	44 (34)	0,98
Alkohol	37 (32)	4 (27)	41 (31)	0,78 <sup>†</sup>
Sedativi	31 (28)	7 (47)	38 (29)	0,13 <sup>†</sup>
<b>Komorbiditeti</b>				
Hipertenzija	94 (81)	10 (67)	104 (79)	0,91 <sup>†</sup>
Šećerna bolest	37 (32)	4 (27)	41 (31)	0,78 <sup>†</sup>
Fibrilacija atrijska	21 (18)	0 (0)	21 (16)	0,13 <sup>†</sup>
KOPB	4 (3)	0 (0)	4 (3)	> 0,99 <sup>†</sup>
Depresija	18 (16)	4 (27)	22 (17)	0,28 <sup>†</sup>
Astma	5 (4)	1 (7)	6 (5)	0,53 <sup>†</sup>
GERB	31 (19)	4 (27)	35 (27)	> 0,99 <sup>†</sup>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Pušači (njih 30 (29 %)) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ), te pacijenti s dijabetesom ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ) imaju značajno češće pozitivan odgovor na 4. pitanje STOP upitnika (hipertenziju). Ukupno 104 (79,4 %) pacijenata u ovom istraživanju boluje od hipertenzije, od kojih je 71 (68 %) muškarac i 33 (32 %) žena (Tablica 21).

Tablica 21. Raspodjela bolesnika prema odgovoru na 4. pitanje STOP upitnika u odnosu na osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika prema odgovoru na 4. pitanje STOP upitnika			P*
	NE	DA	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Muškarci	22 (81)	71 (68)	93 (71)	0,18
Žene	5 (19)	33 (32)	38 (29)	
<b>Koronarna bolest</b>				
STEMI	9 (33)	26 (25)	35 (27)	0,74 <sup>†</sup>
NSTEMI	10 (37)	36 (35)	46 (35)	
Angina pectoris	4 (15)	24 (23)	28 (21)	
Nestabilna angina pectoris	4 (15)	18 (17)	22 (17)	
<b>Rizični čimbenici</b>				
Pušenje	14 (52)	30 (29)	44 (34)	<b>0,02</b>
Alkohol	10 (37)	31 (30)	41 (31)	0,47
Sedativi	8 (30)	30 (29)	38 (29)	0,94
<b>Komorbiditeti</b>				
Hipertenzija	0 (0)	104 (100)	104 (79)	< <b>0,001</b>
Šećerna bolest	4 (15)	37 (36)	41 (31)	<b>0,04</b>
Fibrilacija atrijska	5 (19)	16 (15)	21 (16)	0,77 <sup>†</sup>
KOPB	2 (7)	2 (2)	4 (3)	0,19 <sup>†</sup>
Depresija	8 (30)	14 (13)	22 (17)	0,08 <sup>†</sup>
Astma	2 (7)	4 (3)	6 (5)	0,60 <sup>†</sup>
GERB	4 (15)	31 (30)	35 (27)	0,12

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u dobi u odnosu na odgovore STOP upitnika (Tablica 22).

Tablica 22. Razlike u dobi bolesnika u odnosu na pojedina pitanja STOP upitnika

STOP upitnik	Medijan dobi (interkvartilni raspon) u odnosu na odgovor		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Ne	Da			
	Pitanje 1	67 (59 – 73)			
Pitanje 2	67 (60 – 73)	68 (60 – 73)	2	-2 do 5	0,32
Pitanje 3	67 (61 – 73)	65 (54 – 70)	-4	-9 do 2	0,17
Pitanje 4	62 (56 – 73)	67 (63 – 73)	4	-1 do 9	0,10

\*Mann Whitney U test

## 5. RASPRAVA

Poznato je da je prevalencija OSA-e u koronarnih bolesnika veća nego u općoj populaciji. Također, OSA se smatra nezavisnim čimbenikom rizika za nastanak koronarne bolesti. Istraživanje koje su proveli Hung i sur. pokazalo je da je OSA rizični čimbenik za nastanak infarkta miokarda, jednako kao i hipertenzija, pretilost, pušenje te ostali kardiovaskularni faktori rizika (28). U brojnim provedenim istraživanjima koja su obrađivala povezanost OSA-e i koronarne bolesti prevalencija OSA-e u koronarnih bolesnika dosta je varirala, iznosila je od 26 – 69 %. Velike razlike u rezultatima istraživanja mogu se objasniti različitim kriterijima, odnosno različitoj vrijednosti AHI indeksa pri kojoj se postavlja dijagnoza OSA-e (29). Istraživanje Konecny i sur. pokazalo je kako je OSA nedovoljno dijagnosticirana u bolesnika s akutnom koronarnom bolesti. Njihovo istraživanje pokazalo je da u 798 pacijenata s infarktom miokarda OSA je dijagnosticirana u samo njih 12 %. Nakon učinjene polisomnografije, od 74 pacijenta, u njih 51, odnosno 69 % potvrđena je OSA, a 41 % imalo je tešku OSA-u ( $AHI \geq 15$ ) (30). Osim navedenog, istraživanja pokazuju da je prisutnost OSA-e kod pacijenata s koronarnom bolesti prediktor kardiovaskularnog mortaliteta i nepovoljnih događaja poput kardiovaskularnih incidenata (MACE, prema engl. *major adverse cardiovascular events*) (31).

Istraživanje provedeno u Kliničkom bolničkom centru (KBC-u) Osijek u kojemu je pomoću tri upitnika procijenjen rizik za nastanak OSA-e kod bolesnika s koronarnom bolesti pokazuje komparabilne rezultate. Prema STOP upitniku koji je ujedno i upitnik s najvećom osjetljivošću i specifičnošću povećan rizik za nastanak OSA-e ima 83 od 131 pacijenta, odnosno 63,4 %, prema Berlinskom upitniku 45 (34,4 %) pacijenata, a prema ESS 28 (21,4 %) ispitanika. Kao što je već navedeno STOP upitnik smatra se superiornim nad BQ i ESS. Istraživanje provedeno 2020. godine u Turskoj bavilo se evaluacijom prediktivnih vrijednosti i pouzdanosti navedenih upitnika u odnosu na dob, spol i komorbiditete među kojima su analizirali i pouzdanost ovih upitnika kod pacijenata s koronarnom bolesti. Kod pacijenata s koronarnom bolesti najveću osjetljivost imao je STOP upitnik (99,5 %), zatim BQ (89,7 %), a najmanju je imala ESS (55,6 %) (32).

Studija provedena u Iranu kao metodu za procjenu rizika za OSA-u kod pacijenata s koronarnom bolesti koristila je modificiranu verziju STOP upitnika, STOP-BANG (prema engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, Pressure, BMI, Age, Neck circumference, Gender*) upitnik. Prema tom upitniku 64 (44,1 %) pacijenata imalo je srednji rizik za OSA-u, a 59 (40,7 %) od ukupno 145 pacijenata visoki rizik (33). Još jedno istraživanje pokazalo je visoki rizik

za OSA-u kod koronarnih bolesnika koristeći STOP-BANG upitnik. Od 156 ispitanika, 128 (82 %) ih je bilo s povećanim rizikom za OSA-u. Od navedenih pacijenata s visokim rizikom, 46-ero ih je upućeno na polisomnografiju te je u njih 33 (68,8 %) dijagnosticirana OSA (34). STOP-BANG upitnik korišten je i u istraživanjima Foroughi i sur., te Tan i sur. za procjenu rizika za OSA-u u općoj populaciji. Dobiveni su slični rezultati, pozitivan upitnik u Iranskoj studiji imalo je 1513 (38,6 %) od 4021 ispitanika, a u studiji provedenoj u Singapuru 89 (36,8 %) ispitanika (35, 36). Iz svega navedenog, kao i iz istraživanja provedenog u KBC-u Osijek, jasno je da je OSA nedovoljno dijagnosticirana, pogotovo u rizičnim skupinama, poput koronarnih bolesnika kod kojih je prevalencija OSA-e viša nego u općoj populaciji.

Studija koja je analizirala nalaze intravaskularnog ultrazvuka (IVUS, prema engl. *intravascular ultrasound*) u koronarnih bolesnika u odnosu na prekomjernu dnevnu pospanost baziranu na rezultatima ESS-a, utvrdila je da od 117 ispitanika njih 30 (25,6 %) ima prekomjernu dnevnu pospanost (37). Dodatno, u studiji koja je koristila ESS za procjenu prekomjerne pospanosti kod pacijenata upućenih na operaciju aortokoronarnog premoštenja nađeno je 8 (21 %) pacijenata s prekomjernom dnevnom pospanosti (38). U studiji provedenoj u KBC-u Osijek dobiveni su usporedivi rezultati: 28 (21,4 %) pacijenata s prekomjernom dnevnom pospanosti. Istraživanje provedeno na 406 pacijenata s koronarnom bolesti ipak je pokazalo nešto veću prevalenciju prekomjerne dnevne pospanosti u koronarnih bolesnika, odnosno 186 (45,8 %) pacijenata (39). Visoki rizik za OSA-u kod koronarnih bolesnika pokazuju i istraživanja koja su za procjenu rizika OSA-e koristila Berlinski upitnik. Još jedna iranska studija pokazala je da 83 (65,4 %) od 127 ispitanika s koronarnom bolesti imaju povećan rizik za OSA-u (40). Drugo istraživanje u kojemu se koristio Berlinski upitnik pokazalo je da u skupini koronarnih bolesnika povećan rizik za OSA-u ima njih 135 (41,2 %) (41). Ipak, u ovom istraživanju povećan rizik za OSA-u prema Berlinskom upitniku ima 45 (34,4 %) ispitanika.

Poznato je da je muški spol jedan od bitnih rizičnih čimbenika za nastanak OSA-e. Kao što je već navedeno, nije potpuno razjašnjeno kako muški spol utječe na nastanak OSA-e (3). U istraživanju koje se bavilo isključivo ovim pitanjem, razjašnjeno je da je ta razlika u spolovima posljedica ne fizioloških, već anatomskih razlika koje se odnose na povećanu veličinu mekog nepca te povećanu dužinu faringealnog dišnog puta zbog čega muškarci imaju veću mogućnost faringealnog kolapsa (42). U istraživanju provedenom u KBC-u Osijek uočeno je da muškarci imaju češće prekomjernu dnevnu pospanost od žena, njih 24 (86 %), čime imaju i povećani rizik za OSA-u. Osim muškoga spola, jedan od bitnih čimbenika rizika za OSA-u je starija dob. U ovome istraživanju utvrđena je nešto viša dob pacijenata s povišenim rizikom za OSA-u

prema STOP upitniku, no bez statističke značajnosti. Brojna su istraživanja u kojima je utvrđena povećana prevalencija OSA-e s porastom dobi. Jedna od najvećih provedenih studija the Sleep Heart Health Study utvrdila je kako se s porastom dobi povećava i pojavnost poremećaja disanja tijekom spavanja. U toj istoj studiji ustanovljeno je da ~ 20 % starijih od 60 godina ima  $AHI \geq 15$  (43).

Poznato je da su sedativi jedni od najprepisivanih lijekova, a oni se prepisuju i brojnim osobama bez postavljene dijagnoze OSA-e. Moguće je da ovi lijekovi pogoršavaju trajanje i učestalost apnoičnih epizoda (44). Općenito, sedativi se smatraju kontraindiciranim kod pacijenata s OSA-om zbog depresije CNS-a i potencijalnih miorelaksantnih učinaka (45). Meta analiza koja je istraživala učinke opioida, hipnotika i lijekova za smirenje u osoba s OSA-om pokazala je da ni jedan od ispitivanih sedativa nije značajno povećao broj apnoičnih epizoda. Od ispitivanih lijekova trajanje i broj apnoičnih epizoda povećali su flurazepam, triazolam i BZRA (prema engl. *Benzodiazepine receptor agonist*) zolpidem ali bez statističke značajnosti. S druge strane hipnotik eszopiklon je čak imao pozitivan učinak na redukciju AHI vrijednosti. Iz navedenog javlja se potreba za daljnjim istraživanjima i evaluacijom učinaka sedativa kod pacijenata s OSA-om (44). Kako god, istraživanjem u KBC-u Osijek ustanovljena je statistički značajna povezanost uporabe sedativa i povećanog rizika za OSA-u prema STOP upitniku. S obzirom i na nedovoljnu dijagnostičiranost OSA-e i nekritičko propisivanje sedativa potreban je poseban oprez pri propisivanju ovih lijekova, pogotovo u rizičnim skupinama.

Brojni su patofiziološki mehanizmi koji u pacijenata s OSA-om dovode do hipertenzije. Jedan od njih je povećana aktivnost simpatikusa, koja konačno vodi do povišenog vaskularnog otpora i remodeliranja, a sve to skupa pridonosi nastanku hipertenzije. Zbog povećane aktivnosti RAAS sustava dolazi do retencije natrija i povišenog krvnog tlaka. Osim toga, metabolička disregulacija, endotelna disfunkcija i stanje kronične upale prouzročeni OSA-om doprinose nastanku hipertenzije u pacijenata s OSA-om (46). Meta analiza koja je uključivala 51623 ispitanika potvrdila je povezanost OSA-e i hipertenzije. Nadalje, nađeno je da je OSA povezana s povećanim rizikom za rezistentnu hipertenziju (47). Pokazalo se da je težina OSA-e linearno povezana s povišenjem krvnog tlaka. U The Sleep Heart Health Study nađeno je da 59 % pacijenata s blagom OSA-om, 62 % s umjerenom, te 69 % s teškom OSA-om ima hipertenziju. U toj istoj studiji, osim povezanosti OSA-e i hipertenzije uočeno je da pacijenti s OSA-om koji nemaju hipertenziju imaju povećani rizik za njen nastanak (46). Istraživanjem provedenim u KBC-u Osijek ustanovljeno je da koronarni pacijenti s hipertenzijom imaju značajno veći rizik za OSA-u prema STOP upitniku, njih 76 (92%). Potrebno je opet naglasiti

potrebu dijagnosticiranja OSA-e, pogotovo kod pacijenata s hipertenzijom zbog toga što liječenje OSA-e CPAP uređajem ima dokazane koristi u snižavanju krvnog tlaka. Velike meta analize upućuju na to da upotreba CPAP uređaja minimalno 5 sati tijekom noći ima pozitivan učinak na smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. No, taj pozitivni učinak terapije CPAP uređajem na smanjenje krvnog tlaka relativno je skroman. Studije pokazuju da je smanjenje krvnog tlaka prilikom uporabe CPAP uređaja veće i značajnije kod pacijenata s rezistentnom hipertenzijom, teškom OSA-om, te dužom uporabom CPAP uređaja tijekom noći (48).

OSA također ima jak utjecaj na gastrointestinalne bolesti. Posebno je važna povezanost s gastroezofagealnom refluksnom bolesti (GERB-om) (49). Smatra se da je ta povezanost posljedica povećanog intratorakalnog tlaka koji dovodi do refluksa. Regurgitirani sadržaj nadalje dovodi do upale u gornjim dišnim putovima, a moguće čak i do opstrukcije. Meta analiza provedena 2019. godine potvrdila je značajnu povezanost OSA-e i GERB-a (50). Procjenjuje se da čak do 40 – 60 % pacijenata s OSA-om također boluje od GERB-a (49), što je usporedivo s istraživanjem provedenim u KBC-u Osijek gdje je utvrđeno da povećani rizik za OSA-u prema STOP upitniku imaju pacijenti s GERB-om, njih 38 (34 %). Osim toga, istraživanje od Kim i sur. pokazalo je da je endoskopski dijagnosticiran GERB povezan s težom OSA-om, te da su simptomi GERB-a povezani s pogoršanom kvalitetom sna (51). Također, ustanovljeno je da terapija CPAP uređajem značajno poboljšava simptome GERB-a, ali i da liječenje GERB-a inhibitorima protonске crpke (PPI, prema engl. *proton pump inhibitors*) poboljšava kvalitetu sna, ali bez utjecaja na AHI indeks. Stoga, ako se kod pacijenta s OSA-om posumnja na postojanje GERB-a bitno ga je dijagnosticirati i započeti s liječenjem (50).

Pretilost je glavni čimbenik rizika za nastanak OSA-e. Zbog pretilosti dolazi do povećanja struktura mekog tkiva koje okružuju zračne puteve, te samim time uzrokuju njihovo suženje. Nakupljanje masnog tkiva u okolne strukture također dovodi do poremećaja anatomije gornjih dišnih puteva. Osim navedenog, pretilost također smanjuje plućni volumen i time doprinosi patogenezi OSA-e. OSA bi čak mogla biti dio metaboličkog sindroma. Zbog bliske povezanosti OSA-e i komponenti metaboličkog sindroma Wilcox i sur. predložili su ime „sindrom Z“ za kombinaciju OSA-e i metaboličkog sindroma (sindroma X) (52). Osim utjecaja pretilosti na OSA-u, neka istraživanja pokazuju da OSA može dovesti do porasta tjelesne težine i posljedično pretilosti (53). Bitno je i naglasiti da sam ITM nije dobar prediktor OSA-e kod pretilih, jer je OSA više povezana s visceralnom pretilosti, odnosno centripetalnom distribucijom masnog tkiva. Stoga, povećani je opseg vrata jedan od najbitnijih prediktora

OSA-e (54). U istraživanju provedenom u KBC-u Osijek utvrđeno je da pacijenti s povećanim rizikom za OSA-u prema STOP i Berlinskom upitniku imaju značajno više vrijednosti tjelesne mase, ITM-a, te veći opseg vrata u odnosu na bolesnike bez rizika, te je nađena pozitivna veza između zbroja ESS-a i vrijednosti tjelesne mase, ITM-a, te opsega vrata. Procjenjuje se da 50 – 60 % pretilih i osoba s metaboličkim sindromom imaju OSA-u. Prevalencija OSA-e još je i veća u pretilih s dijabetesom i morbidno pretilih osoba (52). 60 % osoba s ITM-om  $\geq 31$  kg/m<sup>2</sup> ima AHI indeks  $\geq 5$ , a čak 98 % morbidno pretilih s ITM-om  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ima AHI  $\geq 5$ . Stoga, kod morbidno pretilih osoba prisutnost OSA-e je pravilo (55).

Dosadašnja istraživanja pokazuju povišene vrijednosti urata, odnosno hiperuricemiju u laboratorijskom nalazu pacijenata s OSA-om (56). U istraživanju provedenom u KBC-u Osijek također su pronađene više vrijednosti urata kod pacijenata s povećanim rizikom za OSA-u, odnosno uočena je značajna pozitivna veza između zbroja ESS upitnika i vrijednosti urata, dakle što je veća prekomjerna dnevna pospanost, više su i vrijednosti urata. Mehanizam nastanka hiperuricemije u pacijenata s OSA-om može se objasniti staničnom apoptozom nastalom uslijed hipoksije, te povećanom količinom purina koja se metaboliziraju do urične kiseline (57). Hiperuricemija je prisutna i u 56 % pacijenata s OSA-om, a dvije kohortne studije provedene u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazale su da je OSA nezavisni čimbenik rizika za nastanak gihta (58, 59). Iako su određena istraživanja pokazala da terapija OSA-e CPAP uređajem može pozitivno djelovati na snižavanje koncentracije urata, meta analiza provedena 2019. godine nije potvrdila taj učinak, te se javlja potreba za daljnjim velikim randomiziranim kontroliranim pokusima (59).

Malo je informacija o utjecaju OSA-e na bubrežnu funkciju u pacijenata bez kroničnog bubrežnog zatajenja. Kardiovaskularni čimbenici rizika povezani s OSA-om, poput hipertenzije, pretilosti, inzulinske rezistencije također su rizični čimbenici za kroničnu bubrežnu insuficijenciju. No, učinak OSA-e na bubrežnu funkciju vjerojatno je posljedica aterosklerotskih promjena, intermitentne hipoksije, te vaskularnih abnormalnosti i simpatičke aktivacije (60). U istraživanju provedenom u KBC-u Osijek utvrđeno je da pacijenti s prekomjernom dnevnom pospanosti, odnosno pozitivnim ESS upitnikom imaju značajno više serumske vrijednosti ureje i kreatinina u odnosu na pacijente bez. U istraživanju Millman i sur. kod 6 pacijenata na hemodijalizi nađena je povezanost između stupnja azotemije i AHI indeksa, a u istraživanju Tada i sur. isto je nađeno na uzorku od 30 pacijenata (61). Studija iz 2009. godine koja je obrađivala bubrežnu funkciju kod pretilih pacijenata s OSA-om također je pokazala nešto više vrijednosti kreatinina u pacijenata s OSA-om u odnosu na one bez (60).



Bitno je naglasiti da su potrebna dodatna istraživanja da bi se bolje definirala uloga OSA-e u bubrežnom oštećenju te može li liječenje OSA-e utjecati na progresiju bubrežnog zatajenja (60, 62).

O povezanosti vrijednosti troponina i OSA-e raspravljeno je u uvodnom dijelu ovoga rada. Naime, dvije studije pronašle su niže vršne vrijednosti troponina u osoba s OSA-om tijekom AKS-a, dok je najveća studija koja se bavila ovim pitanjem ipak pronašla više vršne vrijednosti troponina tijekom AKS-a (22). Istraživanje provedeno u KBC-u Osijek pokazalo je značajno niže vrijednosti troponina u osoba s povećanim rizikom za OSA-u prema Berlinskom upitniku. No, ti rezultati se ne mogu uspoređivati s prethodno navedenim studijama jer su u ovo istraživanje bile uključene i osobe sa stabilnom koronarnom bolesti.

Ovo je istraživanje pokazalo oprečne rezultate koji se odnose na e젝cijsku frakciju lijeve klijetke (EF LK) u pacijenata s povećanim rizikom za OSA-u prema STOP i Berlinskom upitniku. Naime, nađeno je da pacijenti s povećanim rizikom za OSA-u prema STOP upitniku imaju češće sniženu EF LK, dok pacijenti s pozitivnim Berlinskim upitnikom češće imaju očuvanu EF LK. Dodatno, pacijenti s pozitivnim Berlinskim upitnikom imali su i niže vrijednosti NT-proBNP-a (prema engl. *N-terminal proBrain Natriuretic Peptide*) što upućuje na to da su češće bili kompenzirani. Nalazi dosadašnjih studija koje se bave EF LK i frakcijom skraćenja u pacijenata s OSA-om su također diskutabilni. Naime, dvije studije provedene na 92 i 378 ispitanika pokazale su normalne vrijednosti EF LK u pacijenata s OSA-om ( $59 \pm 10 \%$ ). Nadalje, nekoliko studija također nije pronašlo značajne razlike između težine OSA-e i EF LK. No, novije studije ipak pokazuju povezanost težine OSA-e (prema AHI indeksu) i redukcije EF LK (63). Istraživanje D'Andrea i sur. nije pronašlo razliku u vrijednostima EF LK između pacijenata s umjerenom do teškom OSA-om u odnosu na zdrave kontrole (64). Konačno, meta analiza provedena 2021. godine utvrdila je da je EF LK bila značajno niža u 2552 pacijenta OSA-om u odnosu na 1737 kontrola, ali sa značajnom statističkom heterogenosti (65).

Dodatno, u ovom istraživanju analizirani su odgovori pacijenata u odnosu na četiri pitanja STOP upitnika. Na drugo pitanje STOP upitnika „osjećate li se često umorni, zamarate li se ili ste pospani tijekom dana?“ značajnije su češće imali pozitivan odgovor na ovo pitanje pacijenti koji upotrebljavaju sedative, te pacijenti s hipertenzijom i GERB-om. Očekivano je da su bolesnici koji upotrebljavaju sedative češće umorni, odnosno pospani tijekom dana. Naime, sedativi mogu imati i hipnotski učinak tako da se jednostavno lijekovima iz ove skupine poveća doza, stoga se ovi lijekovi i koriste za liječenje insomnije. Dnevna sedacija te pospanost,

neraspoloženje, motorička i mentalna depresija uobičajenija je s benzodiazepinima koji se sporo eliminiraju ili koji imaju aktivne metabolite. Poseban oprez potreban je pri propisivanju ovih lijekova starijim osobama zbog njihove povećane osjetljivosti na učinke sedativa-hipnotika. Osim u starijih, povećana osjetljivost češća je kod bolesnika s oštećenjem jetre, kardiovaskularnim bolestima, te respiratornim bolestima. Kao što je već raspravljeno, sedativi mogu pogoršati probleme s disanjem u pacijenata s OSA-om i kroničnom plućnom bolesti (66). Dosadašnja istraživanja koja su se bavila povezanošću hipertenzije i dnevne pospanosti u pacijenata s OSA-om pokazuju nedosljedne rezultate. Određene studije ukazuju da hipertenzija djeluje protektivno protiv dnevne pospanosti, dok neke ukazuju na povezanost hipertenzije i dnevne pospanosti (67). No, u ovom istraživanju uočeno je da su hipertoničari imali češće pozitivan odgovor na drugo pitanje STOP upitnika, dok nije nađena statistički značajna povezanost s ESS upitnikom koji i procjenjuje prekomjernu dnevnu pospanost. O povezanosti GERB-a i dnevne pospanosti najbolje govori istraživanje Radovanovic i sur. u kojemu su pacijenti s OSA-om, ali i osobe bez OSA-e imale značajnu povezanost GERB-a i dnevne pospanosti procijenjene ESS upitnikom. Stoga može se zaključiti kako kvaliteta spavanja može iznimno biti narušena prisutnošću GERB-a (68).

Konačno, pozitivan odgovor na četvrto pitanje STOP upitnika, odnosno hipertenziju znatno su češće imali pušači te pacijenti s dijabetesom. Pušenje je poznati kardiovaskularni čimbenik rizika, a prestanak pušenja iznimno je učinkovita mjera prevencije brojnih kardiovaskularnih oboljenja. Pušenje utječe na otvrdnuće arterija te stimulira simpatički živčani sustav dovodeći do hipertenzije (69). Hipertenzija je također jedan od glavnih čimbenika rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, pogotovo u bolesnika s dijabetesom (70). Smatra se da je hipertenzija dvostruko češća u bolesnika s dijabetesom u odnosu na opću populaciju te da zahvaća otprilike 70% osoba s dijabetesom (71).

Na posljetku, može se zaključiti da je rizik za nastanak OSA-e u bolesnika s koronarnom bolesti velik, da je OSA nedovoljno dijagnosticirana te da je povezana s brojnim komorbiditetima. Terapija OSA-e CPAP uređajem može biti vrlo učinkovita, ne samo u liječenju OSA-e, već i indirektno ima svoj utjecaj na liječenje pridruženih komorbiditeta poput hipertenzije i GERB-a.

## 6. ZAKLJUČCI

S obzirom na provedeno istraživanje i dobivene rezultate, zaključci su sljedeći:

- Bolesnici s koronarnom bolesti imaju povećan rizik za nastanak OSA-e, no nije uočena značajna razlika u riziku za njezin nastanak u odnosu na vrstu koronarne bolesti, odnosno između pacijenata s AKS-om i anginom pektoris.
- Nije uočena značajna razlika u riziku za nastanak OSA-e u odnosu na dob i spol. Nešto je viša dob pacijenata s pozitivnim STOP upitnikom, te je nešto više muškaraca s pozitivnim ESS-om, no bez statistički značajne razlike.
- Pacijenti s pozitivnim Berlinskim upitnikom imaju niže vrijednosti troponina I i NT-proBNP-a, dok prema drugim upitnicima nisu uočene značajne razlike u njihovim vrijednostima, kao ni u vrijednostima ukupnog kolesterola i LDL-a ni prema jednom upitniku.
- Bolesnici s povećanim rizikom za nastanak OSA-e češće imaju pridružene komorbiditete poput hipertenzije i GERB-a, dok povezanost s ostalim komorbiditetima nije uočena. Također, imaju povećane vrijednosti ureje, kreatinina i urata, odnosno imaju i druge pridružene kardiovaskularne komorbiditete, bubrežnu insuficijenciju i hiperuricemiju.
- Bolesnici s povećanim rizikom za OSA-u imaju veće vrijednosti tjelesne mase, ITM-a, opsega vrata te češće upotrebljavaju sedative.
- Pacijenti s povećanim rizikom za OSA-u prema STOP upitniku imaju sniženu EF LK, dok pacijenti s pozitivnim Berlinskim upitnikom imaju očuvanu sistoličku funkciju LK.
- Pacijenti s hipertenzijom, GERB-om, te pacijenti koji upotrebljavaju sedative češće imaju pozitivan odgovor na 2. pitanje STOP upitnika (umor), a hipertenziju, odnosno pozitivan odgovor na 4. pitanje STOP upitnika češće imaju pušači, te pacijenti s dijabetesom.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Procijeniti rizik za nastanak OSA-e u bolesnika s koronarnom bolesti, te ispitati povezanost rizika za nastanak OSA-e s dobi, spolom, pridruženim komorbiditetima, ITM-om, biokemijskim i ehokardiografskim obilježjima.

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključen 131 ispitanik, oba spola, liječen na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Osijek, zbog koronarne bolesti, medijana dobi 67 god. Za prikupljanje podataka korištena su tri upitnika: STOP upitnik, Berlinski upitnik, te Epworthova ljestvica pospanosti. Ispitanicima je izmjeren opseg vrata. Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o komorbiditetima, hemodinamskim, ehokardiografskim i biokemijskim obilježjima.

**Rezultati:** Povećan rizik za OSA-u prema STOP upitniku ima 83 (63,4 %) bolesnika, prema Berlinskom 45 (34,4 %), a prema ESS-u njih 28 (21,4 %). Pacijenti s hipertenzijom, GERB-om, većim ITM-om, većim opsegom vrata, te pacijenti koji upotrebljavaju sedative imaju povećan rizik za OSA-u prema STOP upitniku. Pacijenti s pozitivnim Berlinskim upitnikom imaju značajno veći ITM, opseg vrata, niže vrijednosti troponina, također su češće kompenzirani. Znatno veće vrijednosti ureje i kreatinina imaju ispitanici s pozitivnim ESS-om. Zbroj ESS upitnika u značajnoj je i pozitivnoj vezi s ITM-om, opsegom vrata te vrijednostima urata.

**Zaključak:** Bolesnici s koronarnom bolesti imaju povećan rizik za OSA-u. Povećan rizik za OSA-u povezan je s komorbiditetima poput hipertenzije i GERB-a, povećanim ITM-om i opsegom vrata, uporabom sedativa, te povišenim vrijednostima ureje, kreatinina i urata.

**Ključne riječi:** apneja tijekom spavanja, opstruktivska; koronarna bolest; rizik.

## 8. SUMMARY

### **RISK ASSESSMENT FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS**

**Objective:** The study aimed to assess the risk of OSA in patients with coronary heart disease and examine the correlation of risk of OSA with age, sex, associated comorbidities, BMI, biochemical and echocardiographic characteristics.

**Study Design:** Cross-sectional study.

**Participants and Methods:** The study included 131 patients hospitalized at the Department for Heart and Vascular Diseases, Osijek University Hospital Centre, due to coronary heart disease. The study included patients of both sexes, median age of 67 years. Three standardized questionnaires were used to collect data: the STOP questionnaire, the Berlin questionnaire and the Epworth sleepiness scale. The respondent's neck circumference was measured. Data on comorbidities, hemodynamic, echocardiographic and biochemical parameters were collected from medical records.

**Results:** According to the STOP questionnaire, 83 (63.4 %) respondents have an increased risk for OSA, 45 (34.4 %) patients according to the Berlin questionnaire, and 28 (21.4 %) according to the ESS questionnaire. According to the STOP questionnaire, patients with hypertension, GERD, higher BMI, greater neck circumference, and patients using sedatives have an increased risk of OSA. According to the Berlin Questionnaire, patients at increased risk for OSA have significantly higher BMI, neck circumference and lower troponin values. They also have normal NT-proBNP and left ventricular ejection fraction values. Patients with a positive Epworth sleepiness scale have significantly higher urea and creatinine values. The sum of ESS questionnaires is significantly and positively related to BMI, neck circumference, and urate values.

**Conclusion:** Patients with coronary heart disease have an increased risk for OSA. Increased risk for OSA is associated with comorbidities such as hypertension and GERD, increased BMI and neck circumference, sedative use, and elevated urea, creatinine, and urate values.

**Keywords:** coronary disease; risk; sleep apnea, obstructive.

## 9. LITERATURA

1. Ki Beom K, Reza M, Raman MK, Jeffrey SJ. Management of Obstructive Sleep Apnea: An Evidence-Based, Multidisciplinary Textbook. 1. izd. Sjedinjene Američke Države: Springer; 2021.
2. Včeva A, Đanić D, Đanić Hadžibegović A, Šimunjak B, Filipović B, Mihalj H, i sur. Smjernice za opstruktivnu apneju u spavanju. *Medica Jadertina*. 2020;3:249-256.
3. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-747.
4. Mihić D, Mirat J, Včev A, *Interna medicina*, 1. izd. Osijek: Mefos; 2021.
5. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, i sur. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
6. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2009;33(4):907-14.
7. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 Suppl 1):2-9.
8. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21-34.
9. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144-153.
10. Panahi L, Udeani G, Ho S, Knox B, Maille J. Review of the Management of Obstructive Sleep Apnea and Pharmacological Symptom Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(11):1173.
11. Puretić H, Pavliša G, Samaržija M. Opstruktivna apneja u spavanju. *Medix*. 2014;109-110.
12. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ*. 2017;189(48):E1481-E1488.
13. Foroughi M, Razavi H, Malekmohammad M, Adimi Naghan P, Jamaati H. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults: A Brief Review of Existing Data for Practice in Iran. *Tanaffos*. 2016;15(2):70-74.
14. Patel D, Tsang J, Saripella A, Nagappa M, Islam S, Englesakis M, i sur. Validation of the STOP questionnaire as a screening tool for OSA among different populations: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(5):1441-1453.

15. Senaratna CV, Perret JL, Matheson MC, Lodge CJ, Lowe AJ, Cassim R, i sur. Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:116-124.
16. Lee JL, Chung Y, Waters E, Vedam H. The Epworth sleepiness scale: Reliably unreliable in a sleep clinic population. *J Sleep Res.* 2020;29(5):e13019.
17. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Med J.* 2018;33(3):184-192.
18. Abbasi A, Gupta SS, Sabharwal N, Meghrajani V, Sharma S, Kamholz S, i sur. A comprehensive review of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci.* 2021;14(2):142-154.
19. Shahjehan RD, Bhutta BS. Coronary Artery Disease. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/>. Datum pristupa: 26.3.2022.
20. Miličić D. Akutni koronarni sindrom 1/3. Dostupno na adresi: <https://www.kardio.hr/2009/10/28/milii-d-akutni-koronarni-sindrom-13/>. Datum pristupa: 26.3.2022.
21. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J Epidemiol Glob Health.* 2021;11(2):169-177.
22. Mandal S, Kent BD. Obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 34):S4212-S4220
23. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(3):261-272.
24. Lu M, Wang Z, Zhan X, Wei Y. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiovascular damage: a systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Syst Rev.* 2021;10(1):212.
25. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
26. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
27. Daniel W.W. Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences. John Wiley & Sons, Inc. 2012.

28. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336(8710):261-4.
29. De Torres-Alba F, Gemma D, Armada-Romero E, Rey-Blas JR, López-de-Sá E, López-Sendon JL. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: from pathophysiology to clinical implications. *Pulm Med*. 2013;2013:768064.
30. Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, i sur. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):742-743.
31. Cepeda-Valery B, Acharjee S, Romero-Corral A, Pressman GS, Gami AS. Obstructive sleep apnea and acute coronary syndromes: etiology, risk, and management. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(10):535.
32. Oktay Arslan B, Uçar Hoşgör ZZ, Orman MN. Which Screening Questionnaire is Best for Predicting Obstructive Sleep Apnea in the Sleep Clinic Population Considering Age, Gender, and Comorbidities?. *Turk Thorac J*. 2020;21(6):383-389.
33. Naghshtabrizi N, Alizadeh S, Naghshtabrizi B, Jalali A, Salarifar M. Relationship between Severity and Complexity of Coronary Artery Involvement and Obstructive Sleep Apnea Based on STOP-BANG Questionnaire. *Int J Prev Med*. 2022;13:34.
34. Wali SO, Alsharif MA, Albanji MH, Baabbad MS, Almotary HM, Alama N, i sur. Prevalence of obstructive sleep apnea among patients with coronary artery disease in Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc*. 2015;27(4):227-233.
35. Foroughi M, Malekmohammad M, Sharafkhaneh A, Emami H, Adimi P, Khoundabi B. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in a High-Risk Population Using the Stop-Bang Questionnaire in Tehran, Iran. *Tanaffos*. 2017;16(3):217-224.
36. Tan A, Yin JD, Tan LW, van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Predicting obstructive sleep apnea using the STOP-Bang questionnaire in the general population. *Sleep Med*. 2016;27-28:66-71.
37. Lee CH, Ng WY, Hau W, Ho HH, Tai BC, Chan MY, i sur. Excessive daytime sleepiness is associated with longer culprit lesion and adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1267-1272.
38. Nunes FS, Danzi-Soares NJ, Genta PR, Drager LF, Cesar LA, Lorenzi-Filho G. Critical evaluation of screening questionnaires for obstructive sleep apnea in patients undergoing coronary artery bypass grafting and abdominal surgery. *Sleep Breath*. 2015;19(1):115-22.



39. Javadi HR, Jalilolghadr S, Yazdi Z, Rezaie Majd Z. Correlation between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiac Disease Severity. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2014;2014:631380.
40. Ghazal A, Roghani F, Sadeghi M, Amra B, Kermani-Alghoraishi M. Obstructive sleep apnea, diagnosed by the Berlin questionnaire and association with coronary artery disease severity. *ARYA Atheroscler.* 2015;11(5):275-280.
41. Massierer D, Martinez D, Fuchs SC, Pellin PP, Garcia MS, Zacharias AL, i sur. Obstructive sleep apnea, detected by the Berlin Questionnaire: an associated risk factor for coronary artery disease. *Cad Saude Publica.* 2012;28(8):1530-8.
42. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, i sur. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1388-95.
43. Edwards BA, O'Driscoll DM, Ali A, Jordan AS, Trinder J, Malhotra A. Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(5):618-633.
44. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD011090.
45. Carter SG, Eckert DJ. Effects of hypnotics on obstructive sleep apnea endotypes and severity: Novel insights into pathophysiology and treatment. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101492.
46. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(2):6
47. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, i sur. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2018;8(1):010405.
48. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens.* 2015;29(12):705-12.
49. Pardak P, Filip R, Woliński J, Krzaczek M. Associations of Obstructive Sleep Apnea, Obestatin, Leptin, and Ghrelin with Gastroesophageal Reflux. *J Clin Med.* 2021;10(21):5195.

50. Wu ZH, Yang XP, Niu X, Xiao XY, Chen X. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2019;23(2):389-397.
51. Kim Y, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, i sur. Associations between obstructive sleep apnea severity and endoscopically proven gastroesophageal reflux disease. *Sleep Breath*. 2018;22(1):85-90.
52. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-576.
53. Kuvat N, Tanriverdi H, Armutcu F. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: A new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk. *Clin Respir J*. 2020;14(7):595-604.
54. Carneiro G, Zanella MT. Obesity metabolic and hormonal disorders associated with obstructive sleep apnea and their impact on the risk of cardiovascular events. *Metabolism*. 2018;84:76-84.
55. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(4):869-94.
56. Sunnetcioglu A, Gunbatar H, Yıldız H. Red cell distribution width and uric acid in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1046-1052.
57. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380-390.
58. Prudon B, Roddy E, Stradling JR, West SD. Serum urate levels are unchanged with continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2013;14(12):1419-21.
59. Chen Q, Lin G, Chen L, Huang J, Li P, Chen M, i sur. Does Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea Improves Uric Acid? A Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4584936.
60. Agrawal V, Vanhecke TE, Rai B, Franklin BA, Sangal RB, McCullough PA. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c140-7.
61. Tada T, Kusano KF, Ogawa A, Iwasaki J, Sakuragi S, Kusano I, i sur. The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1190-7.

62. Adeseun GA, Rosas SE. The impact of obstructive sleep apnea on chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(5):378-383.
63. Sascău R, Zota IM, Stătescu C, Boișteanu D, Roca M, Maștaleru A, i sur. Review of Echocardiographic Findings in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Can Respir J.* 2018;2018:1206217.
64. D'Andrea A, Canora A, Sperlongano S, Galati D, Zanotta S, Polistina GE, i sur. Subclinical impairment of dynamic left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and preserved left ventricular ejection fraction. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):76.
65. Lu M, Wang Z, Zhan X, Wei Y. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiovascular damage: a systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Syst Rev.* 2021;10(1):212.
66. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija.* 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
67. Tam W, Ng SS, To KW, Ko FW, Hui DS. The interaction between hypertension and obstructive sleep apnea on subjective daytime sleepiness. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(3):390-396.
68. Radovanovic D, Pini S, Rizzi M, Franceschi E, Santus P. Prevalence and influence of gastroesophageal reflux symptoms on sleep apnea and sleepiness. *Eur J Intern Med.* 2021;84:115-117.
69. Viridis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des.* 2010;16(23):2518-25.
70. Cryer MJ, Horani T, DiPette DJ. Diabetes and Hypertension: A Comparative Review of Current Guidelines. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(2):95-100.
71. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Diabetes and hypertension. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(10):667.

## 10. ŽIVOTOPIS

### **Nikolina Šego**

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Adresa: Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

### **Osobni podatci**

Datum i mjesto rođenja: 4. rujna 1997., Vinkovci

Adresa: Kanovačka 6, 32100 Vinkovci

Mobitel: 099/768-8335

E-mail: ninas7991@gmail.com

### **Obrazovanje**

- 2016. – 2022. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
- 2012. – 2016. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića – Jezična gimnazija, Vinkovci
- 2004. – 2012. Osnovna škola Ivana Mažuranića, Vinkovci