

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Povilas Bernadickas, VI kursas, 1 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Obstrukcinės miego apnėjos gydymo efektyvumo
įvertinimas priklausomai nuo ligos sunkumo

Evaluating the Effectiveness of Treatment for Obstructive
Sleep Apnea Stratified by Disease Severity

Darbo vadovas

Doc. Rolandas Zablockis

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. (HP) Edvardas Danila

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas

povilas.bernadickas@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUPOS	2
2. SANTRAUKA.....	3
3. SUMMARY	4
4. ĮVADAS.....	5
5. LITERATŪROS APŽVALGA	7
5.1. Etiopatogenezė.....	7
5.2. Simptomai	9
5.3. Diagnostika.....	10
5.4. Gydymas	11
5.4.1. CPAP	11
5.4.2. Apatinio žandikaulio korekcijos įtaisai.....	12
5.4.3. Pozicinė terapija	12
5.4.4. Chirurginiai metodai.....	13
5.4.5. Poliežuvinio nervo stimuliacija	14
5.4.6. Gyvensenos pokyčiai	15
5.5. Gydymo veiksmingumo vertinimas	16
6. TIRIAMIEJI IR METODAI	16
6.1. Tyrimo organizavimas.....	16
6.2. Tiriamųjų atranka.....	17
6.3. Tyrimo metodika.....	18
6.4. Statistinė analizė	18
7. REZULTATAI.....	19
7.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ir lytį.....	19
7.2. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal KMI	19
7.3. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal OMA simptomatiką	20
7.4. Taikytas gydymas	21
7.5. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal PSG/PG duomenis.....	21
7.6. Gydymo atsako vertinimas	23
7.7. CPAP veiksmingumas	23
7.8. OMA sunkumo grupių charakteristikos.....	25
7.9. CPAP veiksmingumas priklausomai nuo OMA sunkumo.....	28
8. REZULTATŲ APTARIMAS	31
9. IŠVADOS	35
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS	35

1. SANTRUPOS

AASM – Amerikos miego medicinos akademija (angl. *American Academy of Sleep Medicine*)

AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu

AutoCPAP (APAP) – automatinis nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *automatic continuous positive airway pressure*) aparatas

BiPAP (BiLevel) – dviejų lygių teigiamasis slėgis (angl. *bilevel positive airway pressure*)

CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas

ERS – Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*)

ESS – Epvorto mieguistumo skalė (angl. *Epworth Sleepiness Scale*)

ICSD-3 – Tarptautinė miego sutrikimų klasifikacija, 3-iasis leidimas (angl. *International Classification of Sleep Disorders - Third Edition*)

IQR – tarpkvartilinis plotis (angl. *Interquartile range*)

H₂O – vanduo

KMI – kūno masės indeksas

MAD – apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai (angl. *Mandibular Advancement Device*)

MMA – dviejų žandikaulių ortognatinė operacija (angl. *Maxillomandibular Advancement*)

ODI – deguonies desaturacijos indeksas (angl. *oxygen desaturation index*)

OMA – obstrukcinė miego apnėja

PG – poligrafija

PSG – polisomnografija

PaCO₂ – parcialinis anglies dioksido slėgis kraujyje

PaO₂ – parcialinis deguonies slėgis kraujyje

SD – standartinis nuokrypis (angl. *Standard deviation*)

VKT – viršutiniai kvėpavimo takai

n – tiriamųjų skaičius

p – reikšmingumo lygmuo

r_s – Spirmano (angl. *Spearman*) koreliacijos koeficientas

2. SANTRAUKA

Tikslas:

Išanalizuoti dėl obstrukcinės miego apnėjos (OMA) hospitalizuotų pacientų gydymo nuolatinio teigiamo slėgio (CPAP) aparatu veiksmingumą priklausomai nuo ligos sunkumo bei nustatyti antropometrinius ir demografinius skirtumus tarp OMA sunkumo grupių.

Metodika:

Atlikta retrospektyvinė tiriamųjų, kuriems diagnozuota OMA ir laikotarpiu nuo 2024-01-03 iki 2024-10-24 tyrimo centre buvo atliktas CPAP aparato titravimas polisomnografijos arba poligrafijos kontrolėje, duomenų analizė. Tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (išdavimo Nr. 158200-13-652-210). Statistinė analizė atlikta naudojant *Microsoft Office Excel* bei *Statistical Package for Social Science* programinius paketus.

Rezultatai:

Į tyrimo analizę įtrauktas 91 dalyvis, iš kurių 65 buvo vyrai. Pacientų amžiaus mediana buvo 57 [48 – 62] metai. Didžiajai daliai tiriamųjų nustatytas nutukimas. Tyrimo dalyviams nebuvo būdingas išreikštas mieguistumas. Apnėjų ir hiponėjų indeksas (AHI) statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp lyčių ($p=0,445$). Pagal pradinius AHI rodiklius 30 pacientų nustatyta vidutinio sunkumo, 30 pacientų – sunki, 31 pacientui – labai sunki OMA. Labai sunkios OMA grupės tiriamųjų kūno masės indeksas buvo didžiausias ($p=0,007$). Sunkesnėmis OMA sergantiems pacientams taikyti didesni CPAP slėgiai ($p<0,001$). Ligos sunkumo grupės nesiskyrė pagal lytį ($p=0,726$), amžių ($p=0,142$) ir mieguistumą pagal Epvorto mieguistumo skalę (ESS) ($p=0,376$). AHI rodiklio mediana taikant CPAP gydymą sumažėjo nuo 36,60 [27,20 – 58,70] iki 5,40 [3,50 – 8,50] įvykių per valandą ($p<0,001$). 60 proc. atvejų pilno atsako (AHI <5) pasiekimas vidutinio sunkumo OMA grupėje buvo reikšmingai didesnis už 29,04 proc. labai sunkios OMA grupėje ($p=0,015$). Dalinis atsakas gautas bent 90 proc. atvejų visose ligos sunkumo grupėse ir jo dažniai nesiskyrė grupes lyginant ($p=0,218$). Nenustatyta reikšmingo lyčių skirtumo tarp pilno ($p=0,642$) ir dalinio ($p=0,322$) atsako į CPAP gydymą dažnio.

Išvados:

Gydymo CPAP aparatu veiksmingumo skirtumai tarp OMA sunkumo grupių priklausė nuo taikomo veiksmingumo kriterijaus. Remiantis griežčiausiu kriterijumi – visišku ligos išgydymu, sunkiausia OMA sergantiems pacientams gydymas buvo mažiausiai veiksmingas. Kita vertus, naudojant dalinio atsako

apibrėžimą CPAP veiksmingumas buvo aukštas, nepriklausomai nuo ligos sunkumo. Taip pat nepriklausomai nuo pradinio OMA sunkumo, didžiajai daliai (91,21 proc.) pacientų gydymo CPAP metu liga išnyko arba išliko tik lengva OMA. Sunkiausios OMA grupės tiriamiesiems nustatomas didžiausias KMI, o jų gydymui reikalingi aukščiausi CPAP slėgiai. Lytis neturėjo įtakos CPAP gydymo veiksmingumui.

Raktažodžiai: obstrukcinė miego apnėja, CPAP, gydymo veiksmingumas, polisomnografija

3. SUMMARY

Objective:

To assess the effectiveness of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in patients hospitalized with obstructive sleep apnea (OSA), stratified by disease severity, and to identify anthropometric and demographic differences among OSA severity groups.

Methods:

A retrospective analysis was conducted on patients diagnosed with OSA who underwent CPAP titration under polysomnography or polygraphy control between January 3 and October 24, 2024. The study received approval from the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (approval No. 158200-13-652-210). Statistical analyses were performed using Microsoft Office Excel and the Statistical Package for Social Science.

Results:

The study included 91 participants, 65 of whom were men, with a median age of 57 [48–62] years. Most participants were obese, and excessive daytime sleepiness was not prominent. The apnea-hypopnea index (AHI) did not differ significantly between sexes ($p=0.445$). Based on initial AHI values, 30 patients had moderate, 30 had severe, and 31 had very severe OSA. The body mass index (BMI) was highest in the very severe OSA group ($p=0.007$), and higher CPAP pressures were required for patients with more severe OSA ($p<0.001$). No significant differences were found among severity groups regarding sex ($p=0.726$), age ($p=0.142$), or Epworth Sleepiness Scale scores ($p=0.376$). Median AHI decreased from 36.60 [27.20–58.70] to 5.40 [3.50–8.50] events per hour with CPAP therapy ($p<0.001$). 60 % achievement rate of full therapeutic response ($AHI <5$) inside the moderate severity OSA group was significantly higher than that of 29.04 % inside the very severe OSA group ($p=0.015$). Partial response was observed in at least 90 % of cases across all severity groups, with no significant differences among

them ($p=0.218$). No significant sex differences were found in full ($p=0.642$) or partial ($p=0.322$) response rates to CPAP therapy.

Conclusions:

The effectiveness of CPAP therapy varied with OSA severity when using strict criteria for treatment success. Patients with very severe OSA had the lowest rates of full therapeutic response. However, partial response rates were high across all severity levels. Overall, 91.21% of patients experienced either full resolution or reduction to mild OSA with CPAP therapy. Patients with the most severe OSA had the highest BMI and required the highest CPAP pressures. Sex did not influence treatment effectiveness between the groups.

Keywords: obstructive sleep apnea, CPAP, treatment effectiveness, polysomnography

4. IVADAS

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) yra dažna lėtinė liga, kuriai būdingi miego metu pasikartojantys viršutinių kvėpavimo takų (VKT) praeinamumo sumažėjimo epizodai. Priklausomai nuo obstrukcijos sunkumo, šie epizodai lemia laikinus ventiliacijos sutrikimus arba visiškus išnykimus. Dėl to atitinkamai sulėtėja deguonies – anglies dioksido mainai alveolėse, vystosi hipoksija, hiperkapnija (1). Kaip atsakas į tokias fiziologines sąlygas aktyvuojasi simpatinė nervų sistema, atsiranda smegenų sujaudinimas, miego fragmentacija, mažėja miego gilumas, galimas ir pabudimas (2).

Remiantis naujausiais OMA paplitimo duomenimis, numanoma, kad beveik 1 milijardas pasaulio žmonių turi šį sveikatos sutrikimą, iš kurių 425 milijonai – vidutinį arba sunkų (3). Didelei daliai žmonių, patiriančių kvėpavimo sutrikimus miego metu, jokie simptomai nepasireiškia. Ligos paplitimo rodikliai suaugusiųjų populiacijoje svyruoja nuo 9 iki 38 proc. . Vidutinės ir sunkios OMA ligotumas siekia 6 – 19 proc. Liga apytiksliai du kartus dažnesnė vyrams nei moterims. Šis sutrikimas siejamas su senyvu amžiumi, atsvariu bei tokiais endokrinopatijomis, kaip hipotiroidizmas ar akromegalija. Taip pat liga dažnesnė esant struktūriniais defektams: tonzilių ar adenoidinio audinio išvešėjimui, kraniofacialinėms anomalijoms (2, 4). Be to nustatyta, kad OMA išsivysto 40 proc. žmonių, kurių KMI viršija 30 kg/m² (4, 5). Naujesniuose tyrimuose stebimas vis didesnis ligos paplitimas išsivysčiusiose valstybėse. Toks reiškinys galimai siejamas tiek su tobulesnėmis ir lengviau prieinamomis diagnostikos priemonėmis, tiek su didėjančia atsvarį turinčių žmonių populiacija, tiek su visuomenės senėjimo procesu (1).

Negydoma OMA siejama su nepakankama miego kokybe, lemiančia mieguistumą dienos metu, depresijos ir nerimo simptomus bei prastą gyvenimo kokybę. Šąsąją patvirtina ir prospektyviniai klinikiniai tyrimai, kurių metu stebimas minėtų požymių silpnėjimas taikant specifines šiam sindromui gydymo priemonės (6). OMA sergančių žmonių rizika patekti į eismo įvykius išauga apie tris kartus, tačiau adekvatus gydymas CPAP riziką gali sumažinti net iki bendros populiacijos lygio (7, 8). Šiai ligai be subjektyvių simptomų būdingi ir lėtiniai organizmo pokyčiai, dėl kurių didėja arterinės hipertenzijos, širdies nepakankamumo, koronarinės širdies ligos, insulto rizika (9–13). Be to, ši liga siejama ir su gliukozės metabolizmo reguliacijos sutrikimais, dėl kurių didėja tikimybė susirgti cukriniu diabetu (14, 15). Nors kol kas nėra tvirtų įrodymų apie CPAP gydymo įtaką lėtiniais OMA nulemtiems pokyčiams, yra atlikta ir tyrimų, rodančių teigiamą šio metodo efektą kraujospūdžio kontrolei ir kognityvinės funkcijos išsaugojimui (16, 17). Pastarieji radiniai leidžia nuspėti, kad kvėpavimo sutrikimai miego metu yra glaudžiai susiję su kardiovaskulinės bei centrinės nervų sistemos veiklos pokyčiais.

Ligos sunkumo vertinimui dažniausiai taikomas apnėjų ir hipopnėjos indeksas (AHI) yra svarbiausias OMA apibūdinantis rodiklis dėl jo reikšmės ligos diagnozavimui, sąsajos su ilgalaikėmis pasekmėmis bei simptominiu pagerėjimu skiriant CPAP gydymą (18–22). Taip pat svarbios OMA sergančio paciento charakteristikos apibrėžiamos kūno masės indeksu (KMI), Epvorto mieguistumo skale (ESS), deguonies desaturacijos indeksu (ODI) dėl mokslinėje literatūroje dažnai pabrėžiamos jų asociacijos su ligos sunkumu ar gydymo veiksmingumu (23–29). Be to, pastebėtas ir didesnių CPAP slėgių poreikis sunkesne OMA sergantiems pacientams (30).

Nepaisant plataus šio rodiklio taikymo klinikinėje praktikoje, AHI nėra ypatingai patikimas ir universalus atrenkant pacientus, tinkamus gydymui. Kai kurie tyrimai neparodo koreliacinio AHI rodiklio ryšio su OMA simptomų bei mieguistumo dienos metu sumažėjimu ar gyvenimo kokybės pagerėjimu po gydymo CPAP (31). Priešingai, daugėja duomenų apie galimą CPAP nulemtą gyvenimo kokybės pagerėjimą pacientams, kuriems nustatytas nedidelis AHI (32). Abejotina ir AHI rodiklio reikšmė ilgalaikėms OMA pasekmėms. Vidutinio sunkumo ir sunkia OMA sergančius pacientus gydant CPAP nestebimas teigiamas poveikis kardiovaskulinių įvykių rizikai (33). Tuo pačiu metu net ir pacientams, kuriems nustatyta lengva OMA, nustatomas didelis arterinės hipertenzijos pasireišimo dažnis (34). Be to, kai kurie sukurti regresijos modeliai leidžia nuspėti, kad hipertenzijos paplitimo sąsąja su desaturacijos įvykiais yra ryškesnė nei su AHI (35). Visi minėti atradimai parodo dabartinio OMA sunkumo klasifikacijos vertės ribotumą, kalbant apie kliniškai reikšmingas išėitis. Taip pat yra nuolat keičiami ir atnaujinami įvairūs apnėjų ir hipopnėjų apibrėžimai, kurių pasirinkimas gali drastiškai pakeisti ligos sunkumo vertinimą (36).

Galima teigti, kad iki šiol nėra žinomi reikšmingiausi AHI nustatymo kriterijai, leidžiantys priimti optimaliausius klinikinius sprendimus.

Atsižvelgiant į tai, kad CPAP terapija yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas simptominiams lengvo sunkumo OMA bei asimptominiams vidutinio sunkumo ar sunkioms OMA, kandidatų į šį gydymą populiacija yra ypatingai gausi ir heterogeniška (37–40). Pastaruoju metu keliama nemažai klausimų apie tai, ar dėl skirtingų priežasčių išsivysčiusių, įvairių klinikinių išraiškų ir sunkumo OMA sergantiems pacientams CPAP teikia panašią naudą (36). Remiantis literatūros duomenimis, tarp jų ir tame pačiame centre atliktu obstrukcinės miego apnėjos pacientų tyrimu, galima kelti hipotezę, kad prasčiausi gydymo rezultatai labiau tikėtini taikant CPAP terapiją sunkia ir labai sunkia OMA sergantiems pacientams su aukštais KMI rodikliais, nepaisant taikomo gydymo aukštais CPAP slėgiais (25, 38).

Darbo tikslas:

Išanalizuoti dėl OMA hospitalizuotų pacientų gydymo CPAP aparatu veiksmingumą priklausomai nuo ligos sunkumo bei nustatyti antropometrinius ir demografinius skirtumus tarp OMA sunkumo grupių.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti OMA sunkumo įtaką gydymo CPAP aparatu veiksmingumui.
2. Nustatyti, kokio sunkumo OMA išlieka po gydymo CPAP.
3. Įvertinti antropometrinių ir demografinių duomenų skirtumus tarp OMA sunkumo grupių.
4. Nustatyti lyties įtaką CPAP gydymo veiksmingumui.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1. Etiopatogenezė

Atsižvelgiant į tai, kad OMA sergančių pacientų populiacija yra didelė, o jos pasireiškimas labai įvairus, šiuo metu nėra žinomas tikslus VKT obstrukcijos mechanizmas, kuriuo būtų galima paaiškinti ligos išsivystymą kiekvienam pacientui. Supaprastinant dabartinį OMA suvokimą, yra svarstomas 4 pagrindinių faktorių patogenezės modelis. Pasak jo, OMA sergantiems pacientams būdingas padidėjęs VKT polinkis į subliūškimus, žemas respiracinis sujaudinimo slenkstis, nestabili respiracinio atsako į chemoreceptorių signalus kontrolė bei sumažėjęs VKT plečiančių raumenų grupės aktyvumas (41).

Didesnę VKT riziką subliūkšti gali lemti daug faktorių. Pavyzdžiui, nutukimas lemia riebalinio audinio pasiskirstymą ryklėje ir liežuvyje. Todėl padidėja minkštųjų audinių apimtis, VKT spindis susiaurėja,

kyla reikšmingos obstrukcijos rizika (5). Kitas dažnas OMA rizikos veiksnys yra morfologinės anomalijos. Mažesnę oro praeinamumą gali nulemti skeleto struktūrų pokyčiai: trumpas apatinio žandikaulio kūnas, žema poliežuvinio kaulo padėtis, viršutinio žandikaulio hipoplazija, retrognatija. Panašų efektą sukelia ir minkštųjų audinių išvešėjimas: makroglosija, tonzilių hipertrofija, padidėjęs minkštasis gomurys (42, 43). OMA sukeliančios morfologinės anomalijos gali būti ir išraiška tokių genetiškai nulemtų sindromų, kaip Pfeiffer, Crouzon, Aperto. Pastarosios būklės yra asocijuotos su fibroblastų augimo faktoriaus receptorių (FGFR) koduojančio geno mutacijomis, dėl kurių išsivysto ankstyvas kaukolės siūlių suaugimas – kraniosinostozė (44). Taip pat tirta skysčių judėjimo pakeitus kūno padėtį iš stovimos į gulimą įtaka OMA patogenezei. Keliamos hipotezės, teigiančios, kad dėl gravitacijos poveikio intravaskuliniame ir intersticiniame tarpuose apatinių galūnių audiniuose dieną susikaupia skysčiai, kurie naktį gali persiskirstyti į kaklo minkštuosius audinius, dėl ko atitinkamai susiaurinamas VKT spindis (45). Šias teorijas remia didelis OMA paplitimas tarp pacientų su širdies arba inkstų nepakankamumu, atsižvelgiant į šioms būklėms būdingą ženklų skysčių akumuliaciją kojų audiniuose (46,47). Kai kurie tyrimai patvirtina ryšį tarp ženklaus kojos apimties sumažėjimo nakties metu ir aukšto AHI rodiklio (48). Apibendrintai visi išvardinti veiksniai gali būti išreikšti kritiniu pasyvaus VKT užsidarymo slėgiu. Šis skaičius apibūdina mažiausiai neigiamą VKT slėgį, kuriam esant galimas jų subliušimas, o OMA sergantiems pacientams subliušimai galimi esant mažiau neigiamiems slėgiams kvėpavimo takuose lyginant su sveikais žmonėmis (41).

Nustatyta, kad bent trečdaliui OMA sergančių pacientų būdingas žemas respiracinis sujaudinimo slenkstis (41). Nors anksčiau buvo keliamos hipotezės apie apsauginį šio mechanizmo efektą atkuriant VKT praeinamumą, nepatvirtinama asociacija tarp smegenų žievės sujaudinimo, išprovokuoto hipopnėjos arba apnėjos epizodo, ir VKT atvėrimo (49). Tuo remiantis galima teigti, kad OMA išprovokuotų sujaudinimų poveikis yra labiau neigiamas, atsižvelgiant į jų sukeltą kvėpavimo sistemos veiklos nestabilumą bei didelio sujaudinimų dažnio ryšį su lėtesne progresija į gilesnio miego stadijas (50).

Panašiai daliai žmonių, sergančių OMA, nustatoma ir nestabili respiracinio atsako į chemoreceptorių signalus kontrolė (41). Šis požymis pasireiškia stipriu kvėpavimo raumenų aktyvumo atsaku į mažus PaCO_2 padidėjimus arba PaO_2 sumažėjimus dėl OMA sukeltos obstrukcijos. Eksperimentais, simuliuojančiais į OMA būklę panašius protarpinius hipoksijos epizodus, nustatytas padidėjęs chemoreceptorių jautrumas deguonies trūkumui. Atitinkamai respiracinių įvykių išprovokuota intensyvi ventiliacija gali lemti hipokapniją, dėl kurios sumažėja VKT dilatuojančių raumenų, iš kurių svarbiausias – *m.genioglossus*, aktyvumas ir didėja subliušimo tikimybė (51). Trečdaliui OMA sergančių pacientų

nustatomas nepakankamas šio raumens, reguliuojamo chemoreptorių ir ryklėje lokalizuotų mechanoreptorių, atsakas į didelį neigiamą VKT slėgį (41, 52). Papildant šią teoriją, svarstoma apie neadekvataus chemoreptorių jautrumo sukeltą ilgalaikį kvėpavimo raumenų ir VKT dilatatorių veiklos koordinacijos sutrikimą OMA sergantiems pacientams. Hipopnėjos arba apnėjos epizodo metu galimi ženklaus intratorakalinio slėgio nukritimai, dėl kurių susidaro neigiamas slėgis kvėpavimo takuose, o nuslopinti VKT plečiantys raumenys nebepajėgia palaikyti atviro spindžio (43, 53).

Pagrindiniai OMA sergančio paciento organizmą pažeidžiantys veiksniai yra intermituojantys hipoksijos epizodai ir oksidacinis stresas. Periferiniai chemoreptoriai, esantys miego arterijose ir aortos lanke, reaguodami į deguonies koncentracijos kraujyje sumažėjimus skatina prailgintą intensyvią kvėpavimo sistemos darbą, simpatinės nervų sistemos aktyvaciją, katecholaminų išsiskyrimą. Dėl to padidėja širdies susitraukimų dažnis ir pasireiškia vazokonstrikcija. Nekoreguojama ši būklė gali lemti ir sisteminės hipertenzijos išsivystymą. Dėl dažnai pasikartojančių hipoksijos ir reperfuzijos epizodų susidaro laisvieji deguonies radikalai, pažeidžiantys ląsteles molekuliniam lygmenyje. Oksidacinis stresas skatina uždegiminių citokinų išsiskyrimą, imuninės sistemos ląstelių aktyvaciją, adhezijos molekulių gamybą, slopina azoto oksido aktyvumą. Šis patogenezės veiksnys taip pat prisideda prie simpatinės nervų sistemos bei renino – angiotenzino – aldosterono sistemos aktyvacijos. Nuolatinis simpatinės nervų sistemos aktyvumas gali būti siejamas ir su tokiais metaboliniais pokyčiais, kaip glikogenolizės ir lipolizės skatinimas, insulino sekrecijos slopinimas, dislipidemijos išsivystymas. Sukeliamas sisteminis uždegiminis atsakas asocijuojamas su insulino receptorių inhibicija, endotelio disfunkcija ir hiperkoaguliacine būkle. Dėl visų išvardintų organizmo pokyčių yra keliamos hipotezės apie OMA sąsajas su aterosklerozės procesu, širdies nepakankamumu, prieširdžių virpėjimu, metaboliniu sindromu, antro tipo cukriniu diabetu. Svarstomos ir ligos asociacijos su vaisingumo sutrikimais ir net onkologiniais susirgimais (43).

5.2. Simptomai

Dažniausi OMA sergančių žmonių skundai yra nuovargis, mieguistumas dienos metu, nemiga, rytiniai galvos skausmai (2). Šį sutrikimą galima įtarti, jeigu pacientui pasireiškia garsus ar nereguliarus knarkimas, kvėpavimo pauzės, springimas, pastangų reikalaujantys bandymai įkvėpti miego metu. Paciento subjektyvius mieguistumo potyrius įvertinti galima pritaikant klausimynus, tokius kaip Epvorto mieguistumo skalė (ESS). Tokie įrankiai dažniausiai nėra jautrūs ar specifiški OMA, todėl netinka diagnozės patvirtinimui, tačiau gauti rezultatai gali tapti paskatinimu tolesniam ištyrimui dėl miego sutrikimų (54). Be minėtų simptomų apie šį sindromą gali leisti pagalvoti ir burnos sausumas pabudus,

nepriklausomai nuo miego trukmės išliekantis nuovargis. Įtarimą sustiprina papildomi faktoriai, tokie kaip nutukimas, didelė kaklo apimtis, makroglosija, mikrognatija (4).

5.3. Diagnostika

Esant akivaizdiems ligos požymiams, yra atliekami instrumentiniai tyrimai miego metu. Iš pradžių gali būti daroma naktinė pulsoksimetrija, kurios metu nustatyti deguonies saturacijos sumažėjimai atspindi reikšmingus kvėpavimo sutrikimus, rodančius, kad reikalingi išsamesni diagnostiniai tyrimai. Kai kurios klinikinės praktikos rekomendacijos leidžia diagnozuoti OMA remiantis namų sąlygų miego apnėjos testu. Vis dėlto pagrindinė diagnostinė priemonė šiai ligai nustatyti yra polisomnografija (PSG), atliekama klinikinėje miego laboratorijoje. Dėl galimybės laboratorijoje monitoruoti daugiau parametrų negu namuose, PSG leidžia identifikuoti kvėpavimo sutrikimų sukeltus sujaudinimus. Taip pat laboratorijoje atliekamas ir CPAP aparato titravimas, kurio metu pacientui parenkamas tinkamiausias slėgis, palaikantis kvėpavimo takus atvirus (54). Remiantis AASM 2023 metų kriterijais, polisomnografija registruoja apnėjas ir hipopnėjas, pacientui pasireiškusias miego metu. Apnėjomis laikomi ≥ 10 sekundžių trukmės įvykiai, kurių metu pasireiškia ≥ 90 proc. kvėpavimo takų oro tėkmės sumažėjimas. Hipopnėjos apibrėžimas teigia, kad šis įvykis turi trukti ≥ 10 sekundžių, jo metu oro tėkmė sumažėja ≥ 30 proc., o kartu pasireiškia ≥ 4 proc. deguonies saturacijos kraujyje nukritimas arba sujaudinimas. Įvykiai laikomi obstrukciniais, jeigu yra susiję su aktyviomis kvėpavimo pastangomis. Vidutiniškai per valandą įvykusių apnėjų ir hiponėjų skaičius rodo AHI – svarbiausią rodiklį miego apnėjos diagnostikoje. Šiems rodikliams gauti polisomnografijos metu yra atliekami tokie tyrimai, kaip pulsoksimetrija, burnos ir nosies oro tėkmės termosensorinis testas ar PAP aparato oro tėkmės monitoravimas. Krūtinės ir pilvo kvėpavimo judesių indukcinės pletizmografijos testai naudojami kvėpavimo pastangoms įvertinti. Miego stadijoms ir sujaudinimams įvertinti atliekama elektroencefalograma, elektrookulograma, smakro srities elektromiograma (4, 22). Pastarieji miegą vertinantys testai nėra atliekami respiracinės poligrafijos (PG) tyrimo metu. Šis tyrimas taip pat yra tinkamas OMA diagnozei patvirtinti, tačiau svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad jo metu nėra atskiriamos miego ir budrumo būsenos, todėl į analizę gali būti įtraukiami ir laiko tarpai, kurių metu pacientas buvo prabudęs. Todėl atitinkamai gali būti registruojamos mažesnės AHI vertės nei analizuojant vien tik miego laikotarpį (54). Galutinė OMA diagnozė yra nustatoma pagal ICSD-3 klasifikaciją (19).

5.4. Gydymas

5.4.1. CPAP

Efektyviausiu OMA gydymo metodu yra laikomas nuolatinio teigiamo slėgio oro takuose suformavimas CPAP aparatu. Šis įrenginys palaiko kvėpavimo takus atvirus tiek įkvėpimo, tiek iškvėpimo metu, taip mažindamas obstrukcijos tikimybę (55). Visiems pacientams, atitinkantiems OMA diagnostinius kriterijus, yra rekomenduojamas toks gydymas (37). CPAP terapiją indikuoja pagal ICSD-3 kriterijus suskaičiuoto AHI ribinės vertės: 5 epizodai per valandą kartu su tipiškais ligos simptomais (mieguistumas dienos metu, garsus knarkimas, stebimos kvėpavimo pauzės miegant ir t.t.) arba 15 epizodų net ir nepasireiškiant simptomams (19, 37). Visų pirma, remiantis AASM publikuotos metaanalizės duomenimis, šis gydymas lemia OMA sunkumo lygio vidutinį sumažėjimą beveik 30 įvykių pagal AHI, arba 86 proc. nukritimą lyginant su nustatytu prieš gydymą (56). Atlikti randomizuoti klinikiniai tyrimai beveik vienareikšmiškai patvirtina CPAP pajėgumą OMA sergančių žmonių mieguistumui mažinti (6, 57–59). Taip pat pabrėžiama, kad didžiausias efektas stebimas tada, kai prieš gydymą nurodomi simptomai būna labiausiai išreikšti (58). Mieguistumo sumažėjimas pasireiškia ir mažesne rizika patekti į eismo įvykius (7). Be to, nustatytas teigiamas CPAP efektas subjektyviam gyvenimo kokybės vertinimui, depresijos ir nerimo simptomams (6). Tyrimas, analizuojantis gydymo režimo laikymosi ryšį su ligos simptomais, nurodo sąsają tarp reto CPAP naudojimo ir suprastėjusio dėmesio bei psichomotorinės funkcijos (60). Atliktos metaanalizės pagrindžia reikšmingą šios terapijos poveikį kraujospūdžio mažinimui, įskaitant ir vaistams rezistentišką hipertenziją sergančius pacientus (16, 56). Nepaisant to, yra ir priešingas išvadas pateikiančių mokslinių straipsnių, ypač kalbant apie darbus, tiriančius asimptominių ar minimalius simptomus nurodančių OMA sergančių pacientų grupes (61, 62). Nors egzistuoja ryški sąsaja tarp CPAP gydymo ir kraujospūdžio sumažėjimo, randomizuoti klinikiniai tyrimai negali patvirtinti, kad ši terapija turi įtakos kardiovaskulinių įvykių rizikai (59, 61). Kai kurios metaanalizės parodo, kad stebimieji tyrimai nustato sumažėjusią didžiųjų kardiovaskulinių įvykių, tarp jų ir insultų, riziką CPAP gydymą gaunančių OMA sergančių pacientų grupėje (63, 64). Nepaisant to, trūksta tokių rezultatus atkartojančių randomizuotų klinikinių tyrimų. Platesnės šių publikacijų analizės teigiamo CPAP poveikio kardiovaskuliniams įvykiams neparodo, o kaip galima prastesnių rezultatų priežastis yra nurodomas nepakankamas gydymo režimo laikymasis (33, 65).

Svarbu paminėti ir tai, kad gydymo veiksmingumui turi reikšmę CPAP aparato kaukės pasirinkimas. Nosies kaukės naudojimas susijęs su ryškesniu teigiamu poveikiu OMA sunkumo lygiui, mažesniais

taikomais slėgiais bei geresniu gydymo režimo laikymusi nei nosies ir burnos kaukės (66). Pacientams su žemais AHI rodikliais reikalingi mažesni CPAP slėgiai, dėl ko atitinkamai pacientai linkę aparatą naudoti dažniau. Taip pat pučiamo oro drėkinimas padeda sumažinti tokius šio gydymo sukeltus nepageidaujamus reiškinius, kaip nosies užgulimą, burnos ir nosies išsausėjimą, kraujavimą iš nosies (56). Gydymo veiksmingumas reikšmingai nesiskiria taikant fiksuoto (CPAP) ir automatinio (autoCPAP) teigiamo slėgio palaikymo aparatus (56).

5.4.2. Apatinio žandikaulio korekcijos įtaisai

Pacientams, atsisakantiems ar netoleruojantiems CPAP gydymo, gali būti siūlomi apatinio žandikaulio korekcijos įtaisai (angl. *Mandibular Advancement Device*, MAD). Šios priemonės įstatomos burnos ertmėje prieš miegą, o jų veikimo mechanizmas paremtas liežuvio ir apatinio žandikaulio pastūmimu į priekį, taip sumažinant VKT obstrukciją minkštaisiais audiniais. Remiantis randomizuotų klinikinių tyrimų duomenimis, šie įtaisai pasižymi mažesniu OMA gydymo veiksmingumu nei CPAP. Po gydymo MAD nustatomas AHI sumažėjimas būna vidutiniškai 6 įvykiais per valandą didesnis CPAP grupėje, nepriklausomai nuo ligos sunkumo (67). Panašiai CPAP yra pranašesnis ir mažinant ODI rodiklį (67). Tačiau tiek žandikaulio korekcinės priemonės, tiek teigiamo slėgio aparatai yra beveik vienodai efektyvūs slopinant subjektyvius mieguistumo dienos metu simptomus. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad trūksta klinikinių tyrimų, tiesiogiai lyginančių šių intervencijų veiksmingumą gydant lengvą OMA. Remiantis sukaupta mokslinė literatūra galima spėti, kad žandikaulio korekcinės priemonės yra panašiai veiksmingos ar net pranoksta CPAP mažinant mieguistumą lengva OMA sergantiems pacientams (68). Be to, kai kurie klinikiniai tyrimai nurodo polinkį griežčiau laikytis gydymo režimo bei geresnę gyvenimo kokybę MAD naudojančių tiriamųjų grupėje (69). Šie duomenys rodo, kad žandikaulio korekcijos priemonės yra perspektyvi alternatyva CPAP metodui, ypač teigiamo slėgio terapiją prastai toleruojantiems pacientams, sergantiems lengva OMA.

5.4.3. Pozicinė terapija

Kitas galimas OMA gydymo būdas yra pozicinė terapija. Egzistuoja OMA tipai, kuriems būdingi kvėpavimo sutrikimo epizodai, susiję su kūno padėtimi miego metu. Dažniausiai obstrukcijos pasireiškia miegant ant nugaros, kadangi liežuvis ir ryklės minkštieji audiniai veikiami gravitacijos spaudžia VKT ir uždengia jų spindį. Toks ligos tipas yra vadinamas pozicine OMA, o didžiausias jos dažnis yra lengvo ir vidutinio sunkumo OMA sergančių pacientų grupėje (70). Pozicinė terapija – tai bet koks metodas, kuriuo užtikrinama, kad pacientas negalėtų miegoti ant nugaros. Tokiu principu remiasi tradicinė teniso

kamuoliuko technika, kai prie paciento nugaros pritvirtinamas kamuoliukas, dėl kurio gulėjimas ant nugaros sukelia didelį diskomfortą, todėl pakeičiama kūno padėtis (71). Vėliau teniso kamuoliuko funkcijai atlikti buvo sukurta specialių į kuprinę panašių prietaisų (72). Patys moderniausi – aparatai, reaguojantys į gulėjimą padėtyje ant nugaros skleidami diskomfortą sukeliantį vibravimą, kuris stiprėja padėties nekeičiant ilgesnį laiką. Šie įrenginiai dėvimi ant kaklo ar krūtinės ląstos (73, 74). Remiantis ribotais randomizuotų klinikinių tyrimų duomenimis, pozicinė terapija yra ne tokia veiksminga, kaip CPAP, mažinant apnėjų ir hipopnėjų skaičių (75). Tačiau pozicinės terapijos režimo laikytis pacientams buvo paprasčiau nei CPAP, išskyrus ilgalaikį teniso kamuoliuko technikos naudojimą dėl sukeliama ryškaus diskomforto (71, 75, 76). Tiek vertinant subjektyvų mieguistumą, tiek gyvenimo kokybę po gydymo, CPAP ir pozicinė terapija yra beveik lygiaverčiai metodai (75). Atsižvelgiant į turimus duomenis, ERS 2021 metais pateikiama tik sąlyginė rekomendacija pozicinės terapijos, kaip alternatyvos CPAP, taikymui lengvai ir vidutinio sunkumo pozicinei OMA gydyti (75). Rekomendacijoje užsimenama tik apie vibraciją sukeliančius įrenginius dėl prasto kitų pozicinės terapijos metodų toleravimo (75, 77).

5.4.4. Chirurginiai metodai

Kaip alternatyva neinvaziniams gydymo būdams gali būti siūloma žandikaulio ar VKT minkštųjų audinių korekcinė chirurgija. Priklausomai nuo pagrindinės anatomicinės obstrukcijos priežasties, remiantis pasaulyje plačiai taikomu Stanfordo protokolu, parenkamas I fazės rekonstrukcijos metodas (78). Šioje fazėje naudojami konservatyvesni chirurginiai metodai, kuriais beveik išskirtinai koreguojama minkštųjų audinių anatomija. Nosies struktūrų rekonstrukcinės operacijos gerina oro srauto praeinamumą, pašalinus tokias obstrukcijos priežastis, kaip nosies pertvaros iškrypimą, kriauklių hipertrofiją ar siaurą nosies vožtuvo ertmę. Be to, sumažėja kvėpavimo pro burną poreikis, dėl kurio naktį ilgą laiką palaikoma atviros burnos pozicija, lemianti liežuvio pasislinkimą į netaisyklingą padėtį, kai uždengiama prieiga į burnaryklę. Nosies obstrukcijos pašalinimas, nors ir nelemiantis visiškos OMA remisijos, yra susijęs su aukštesne miego ir gyvenimo kokybe (79). Istoriskai populiariausias chirurginis OMA gydymo būdas yra uvulopalatofaringoplastika, kurios metu praplečiamas užgomurinis tarpas pakerpant ir perorientuojant priekinį ir užpakalinį gomurio lankus, išpjaunant dalį liežuvėlio bei užpakalinės minkštojo gomurio dalies, atliekant tonzilektomiją. Šios operacijos išeitys pagal PSG rezultatus geresnės, esant izoliuotai užgomurinei obstrukcijai, bet gydymas neveiksmingas, kai pagrindinė obstrukcijos vieta yra žemesnėse ryklės srityse (80). Taip pat pastebėta, kad operacinio gydymo sėkmė labiau tikėtina pacientams, sergantiems lengvesnėmis OMA formomis (80). Modifikuota uvulopalatofaringoplastikos

operacija, kurios metu liežuvėlis yra nešalinamas, o pritraukiamas prie minkštojo gomurio, pasiekiami panašūs rezultatai, tačiau ženkliai rečiau pasireiškia pooperacinis diskomfortas, velofaringinis nepakankamumas, svetimkūnio jausmas (81). Sisteminės apžvalgos duomenimis, šiomis ir panašiomis izoliuotomis minkštųjų audinių operacijomis, tokiomis kaip lazerinė uvuloplastika, radiodažnuminė liežuvio šaknies arba minkštojo gomurio redukcija, pasiekiamas minimalus AHI nukritimas, tačiau rodiklis išlieka nuolat padidėjęs (82). Atsižvelgiant į tai, kad trūksta šių metodų analizuojančių randomizuotų klinikinių tyrimų ir tiesioginio palyginimo su CPAP ir kitais gydymo būdais, kol kas nepateikiamos rekomendacijos už ar prieš šios operacijos taikymą (75). Iki šiol atlikti tyrimai rodo, kad galimas teigiamas efektas lengvo ir vidutinio sunkumo OMA sergantiems, nenutukusiems pacientams, taikant minkštųjų audinių operacijas keliose kvėpavimo takų vietose vienu metu (82).

Remiantis Stanfordo protokolu, jei pakartotinis polisomnografijos tyrimas, atliekamas po 6 mėnesių nuo I fazės chirurginio gydymo, nerodo teigiamo efekto, svarstomas perėjimas į II fazę (78). Šioje fazėje taikomas metodas – dviejų žandikaulių ortognatinė operacija (angl. *Maxillomandibular Advancement*, MMA), kurios metu viršutinis bei apatinis žandikauliai, poliežuvinis kaulas kartu su prie jų prisitvirtinusiis minkštaisiais audiniais yra pastumiami į priekį, atlikus viršutinio žandikaulio Le Fort 1 ir apatinio žandikaulio šakų osteotomijas (82). Remiantis vieno randomizuoto klinikinio tyrimo rezultatais, tokio chirurginio gydymo veiksmingumas pagal AHI ir mieguistumo pagal ESS sumažėjimą prilygsta CPAP metodui (83). Pagal sunkia OMA sergančius pacientus analizuojančių klinikinių atvejų serijų duomenis, AHI po MMA sumažėja apie 87 proc., išliekant vidutiniškai 7,7 kvėpavimo įvykiams per valandą (82). Šis chirurginis metodas gali būti taikomas net ir prieš tai neatlikus I fazės operacinio gydymo, ypač esant tam tikroms veido ir žandikaulio anomalijoms ar sunkios eigos OMA. Remiantis sukauptais duomenimis, MMA rekomenduojama kaip veiksminga alternatyva įprastam CPAP gydymui, ypač esant palankiai anatomijai, pavyzdžiui, apatinio žandikaulio hipoplazijai (4, 82). Be to, šį gydymą galima rinktis jaunesni pacientai su aukštu AHI rodikliu bei pacientai, kuriems CPAP gydymas buvo neveiksmingas arba sunkiai toleruojamas (75).

5.4.5. Poliežuvinio nervo stimuliacija

Šiuo metu tiriami ir nauji invaziniai OMA gydymo būdai, tokie kaip poliežuvinio nervo stimuliacija. Padarius pjūvį viršutinėje kaklo dalyje, prie poliežuvinio nervo yra implantuojamas elektrodas, siunčiantis stimuliacinius impulsus, susinchronizuotus su kvėpavimo judesiais (75, 84). Poliežuvinio nervo stimuliacija paremta tuo, kad aktyvuojami tokie VKT dilatuojantys raumenys, kaip *m. genioglossus*. Dėl to sukeliamas liežuvio pastumimas į priekį, taip labiau atveriant VKT. Egzistuoja

pavieniai stebimieji tyrimai, rodantys ryškų šio gydymo metodo veiksmingumą mažinant OMA sunkumo lygį, subjektyvų mieguistumą ir gerinant gyvenimo kokybę (84). Nors randomizuotų klinikinių tyrimų metu nustatomas nežymus AHI rodiklio sumažėjimas, tačiau nestebimas ligos sunkumo lygio pokytis (75, 85). Poveikio OMA simptomams taip pat neaptinkama. Toks gydymo būdas gali būti siūlomas tik tada, kai negalimi arba netoleruojami kiti metodai, tokie kaip CPAP arba žandikaulio korekcinės priemonės. Poliežuvinio nervo stimuliacija taip pat nerekomenduojama pacientams su labai sunkia OMA ar didelio laipsnio nutukimu (75).

5.4.6. Gyvensenos pokyčiai

Už tinkamo gydymo metodo parinkimą ne mažiau įtakos OMA būklės koregavimo sėkmei turi gyvensenos pokyčiai. Turbūt svarbiausias ir geriausiai ištirtas koreguojamas OMA rizikos veiksnys yra kūno masė. Nustatyta, kad AHI sumažėjimas yra tiesiogiai susijęs su svorio sumažėjimu (26, 86). Vieno randomizuoto klinikinio tyrimo duomenimis, svoriui sumažėjant 1 kg, stebimas atitinkamas AHI rodiklio nukritimas 0,6 įvykiais per valandą (87). Ilgalais OMA sergančių pacientų, kuriems nustatytas antsvoris, nutukimas ar cukrinis diabetas, stebėjimas parodė, kad tokie intensyvūs gyvensenos pokyčiai, kaip kontroliuojamas paros kalorijų kiekis, fizinis aktyvumas, grupiniai programos dalyvių susitikimai, lemia didesnę svorio bei AHI indekso sumažėjimą ir OMA remisijos dažnį nei vien pacientų mokymas (26). Taip pat pastebėta, kad svorio metimas nutukusiems OMA sergantiems pacientams lemia geresnius rezultatus mažinant rezistenciją insulinui ir kraujo serumo trigliceridų rodiklius nei CPAP terapija be gyvensenos pokyčių (25). Įdomu tai, kad CPAP gydymo taikymas nekontroliuojant gyvenimo būdo yra susijęs su svorio priaugiu (88). Šį reiškinį bandoma paaiškinti sumažėjusiu kvėpavimo darbu išnykus obstrukcijai, tačiau atsižvelgiant į kartu pasireiškiančius nesubalansuotos mitybos įpročius, negalima patvirtinti priežastinio ryšio tarp šių reiškinų. Dėl to rekomenduojama taikyti CPAP gydymą kartu su gyvensenos korekcija (27). Be to, abu šiuos metodus kombinuojant, pasiekama geresnė sistolinio arterinio bei vidutinio arterinio kraujospūdžio kontrolė negu taikant juos atskirai (25). Ribotas skaičius tyrimų, lyginančių svorio metimo gyvensenos pokyčiais metodą su bariatrine chirurgija, leidžia teigti, kad nėra reikšmingų skirtumų OMA gydymo veiksmingumui tarp šių gydymo būdų (89). Visiems nutukusiems OMA sergantiems pacientams rekomenduojama sumažinto kalorijų kiekio dieta, o nestebint šio metodo efekto, gali būti siūloma bariatrinė chirurgija (75).

5.5. Gydomo veiksmingumo vertinimas

Aptartas įvairių OMA gydymo metodų vertinimas leidžia padaryti išvadą, kad plačiausiai taikomas rodiklis gydymo veiksmingumui apibūdinti yra AHI. Šis rodiklis yra dažnai kritikuojamas mokslinėje literatūroje dėl to, kad nepakankamai specifiskai atspindi OMA patofiziologinius mechanizmus ir atitinkamai jo padidėjimas nėra patikimas kriterijus ligai diagnozuoti ir specifiniams gydymo metodams taikyti bei jų veiksmingumui vertinti (36, 90, 91). Svarstoma kaip alternatyvą AHI rodikliui OMA diagnostikoje naudoti ODI, kadangi šį rodiklį galima išmatuoti naktinės pulsoksimetrijos metodu, kuris yra ženkliai pigesnis ir lengviau prieinamas negu PSG (23). OMA įtakai paciento kasdienybei įvertinti gali būti taikomi gyvenimo kokybės, depresijos, nerimo ar mieguistumo vertinimo klausimynai (ESS), kadangi subjektyvi savijauta yra ne mažiau svarbi sprendžiant, ar taikomas gydymas yra efektyvus (29). Taip pat gydymo efektą gali atspindėti numanomos OMA pasekmės. Jos gali būti objektyviai vertinamos psichomotorinio budrumo testais, patekimo į eismo įvykius rizika, išmatuojamu kraujospūdžiu, kardiovaskulinių įvykių dažniu tiriamose OMA sergančių žmonių populiacijose (29). Yra nuolatos ieškoma ir alternatyvių PSG duomenų, galimai suteikiančių specifiskesnės informacijos apie OMA sukeliamus patologinius procesus, tikėtinas ligos ir gydymo išeitis, negu įmanoma paaiškinti šiuo metu plačiausiai taikomais rodikliais. Iš tiriamų naujausių ir perspektyviausių galima paminėti hipoksijos našta, sujaudinimo intensyvumą, obstrukcijos ar desaturacijos sunkumą, šansų santykio produktą, širdies ritmo variabilumą, širdies ritmo atsaką į respiracinį įvykį ir daug kitų objektyvių rodiklių (91–93).

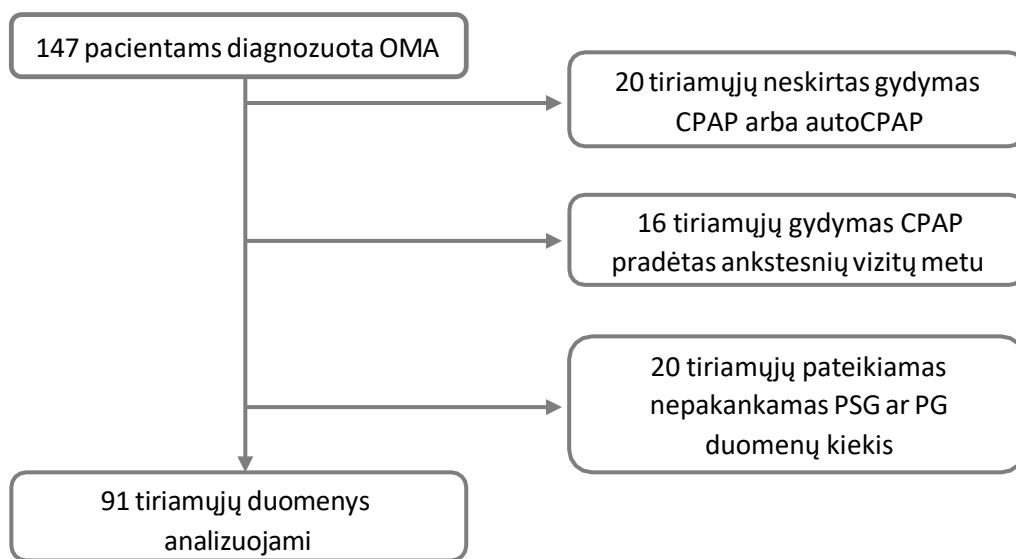
6. TIRIAMIEJI IR METODAI

6.1. Tyrimo organizavimas

Į retrospektyvinį kohortinį tyrimą įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuota OMA ir skirtas gydymas CPAP arba autoCPAP aparatais. Tiriamieji buvo hospitalizuoti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre nuo 2024 sausio iki 2024 spalio mėnesio. Vertinti demografiniai ir klinikiniai duomenys. Tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (išdavimo Nr. 158200-13-652-210).

6.2. Tiriamųjų atranka

Tyrėjams analizei pateiktas susistemintas nuasmenintas duomenų rinkinys. Duomenys pagal nurodytus įtraukimo kriterijus surinkti iš Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų elektroninių medicinos dokumentų Eli sistemos. Į duomenų analizę įtraukti pacientai, atitinkantys visus išvardintus kriterijus: tiriamasis hospitalizuotas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre nuo 2024 sausio iki 2024 spalio mėnesio imtinai, diagnozuota obstrukcinė miego apnėja pagal ICSD-3 kriterijus, pirmą kartą gyvenime taikytas gydymas CPAP arba autoCPAP aparatais, diagnozei ir gydymo veiksmingumui įvertinti buvo atliktas polisomnografijos arba respiracinės poligrafijos tyrimas, tiriamasis buvo ne jaunesnis nei 18 metų amžiaus. Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jeigu tenkino tik dalį įtraukimo kriterijų arba atitiko bent vieną atmetimo kriterijų: PSG arba PG duomenų trūkumas, diagnozuota centrinė ar mišrios kilmės miego apnėja, taikytas gydymas BiPAP aparatu. Pacientų atranka vaizduojama 1 paveiksle.



1 pav. Tiriamųjų atranka.

Paaiškinimai: autoCPAP aparatas – automatinis nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *automatic continuous positive airway pressure*) aparatas, CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, OMA – obstrukcinė miego apnėja, PG – poligrafija, PSG – polisomnografija.

6.3. Tyrimo metodika

Atlikta retrospektyvinė 91 tiriamojo duomenų analizė. Tiriamiesiems buvo diagnozuota OMA ir indikuotinas gydymas CPAP aparatu. Dėl šios priežasties laikotarpiu nuo 2024-01-03 iki 2024-10-24 tyrimo centre jiems buvo atliktas CPAP aparato titravimas PSG arba PG kontrolėje. CPAP slėgis buvo titruojamas autoCPAP aparatu, automatizuotu būdu parenkant optimaliausią aparato slėgį ir jo svyravimo ribas, atsižvelgiant į realiuoju laiku vykstančius AHI ir deguonies saturacijos pokyčius.

Tyrimo protokolas: iš nuasmeninto duomenų rinkinio retrospektyviai analizuoti demografiniai tiriamųjų duomenys (lytis, amžius), antropometriniai duomenys (KMI), Epvorto mieguistumo skalės įverčiai. Surinkti PSG arba PG tyrimų duomenys apie AHI ir ODI rodiklius prieš ir po gydymo CPAP. CPAP titravimo metu nustatyti optimalūs aparato slėgiai ir skirtas ilgalaikis CPAP gydymas taikant minėtus slėgius. 88 pacientams skirtas gydymas autoCPAP aparatu, o 3 pacientams – fiksuoto slėgio CPAP aparatu. Duomenų analizei naudota informacija apie gydymui naudotus CPAP slėgius ir autoCPAP vidutines slėgių vertes.

6.4. Statistinė analizė.

Normalumo skirstinys tikrintas naudojant Shapiro-Wilk testą. Nenormaliai pasiskirsčiusiems kiekybiniais duomenims buvo skaičiuojama mediana su tarpkvartiliniu pločiu. Normaliai pasiskirsčiusiems kiekybiniais duomenims buvo skaičiuojamas vidurkis su standartiniu nuokrypiu. Normaliai pasiskirsčiusiems kiekybiniais duomenims palyginti buvo naudojamas Stjudento t kriterijus nepriklausomoms imtims, nenormaliai pasiskirsčiusiems duomenims palyginti buvo naudojamas Mann-Whitney U testas, priklausomų imčių palyginimui taikytas Wilcoxon testas. Parametrinius kriterijus atitinkančių duomenų palyginimui tarp >2 imčių taikyta Welch ANOVA, o parametrinių kriterijų neatitinkančių duomenų palyginimui taikytas Kruskal-Wallis kriterijus.

Kiekybinių kintamųjų tarpusavio priklausomybei nustatyti taikytas Spearman koreliacijos testas.

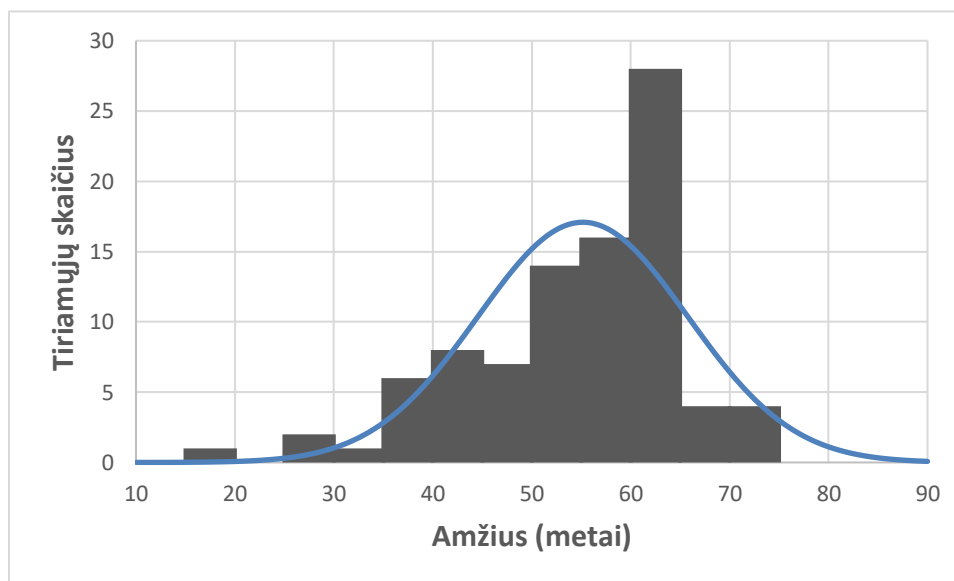
Kokybiniais duomenims suskaičiuotas ir pateiktas jų dažnis kartu su procentine išraiška. Kokybinių duomenų vertinimui ir palyginimui naudotas Pearson's Chi-kvadrato testas su Yates tęstinumo korekcija. Kokybinių duomenų analizei naudotas Fišerio tikslusis testas, kai $n \leq 5$. Statistiniam reikšmingumui įvertinti naudotas reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$.

Statistinė analizė atlikta naudojant *Microsoft Office Excel* bei *Statistical Package for Social Science* versijos 30.0 *Windows* operacinei sistemai programinius paketus.

7. REZULTATAI

7.1. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ir lytį

Į tyrimo analizę įtrauktas 91 pacientas. Jauniausiai pacientei buvo 18 metų, vyriausiam – 75 metai. Amžiaus mediana [IQR] buvo 57 [48 – 62] metai. Beveik visi tiriamieji buvo vidutinio ir senyvo amžiaus. Pastarieji (≥ 60 metų) sudarė net 43,96 proc. ($n=40$) tiriamųjų. Jaunesnių pacientų tiriamoje imtyje buvo santykinai nedaug – tik 8 pacientai buvo mažesnio nei 40 metų amžiaus. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių pateiktas 2 paveiksle.



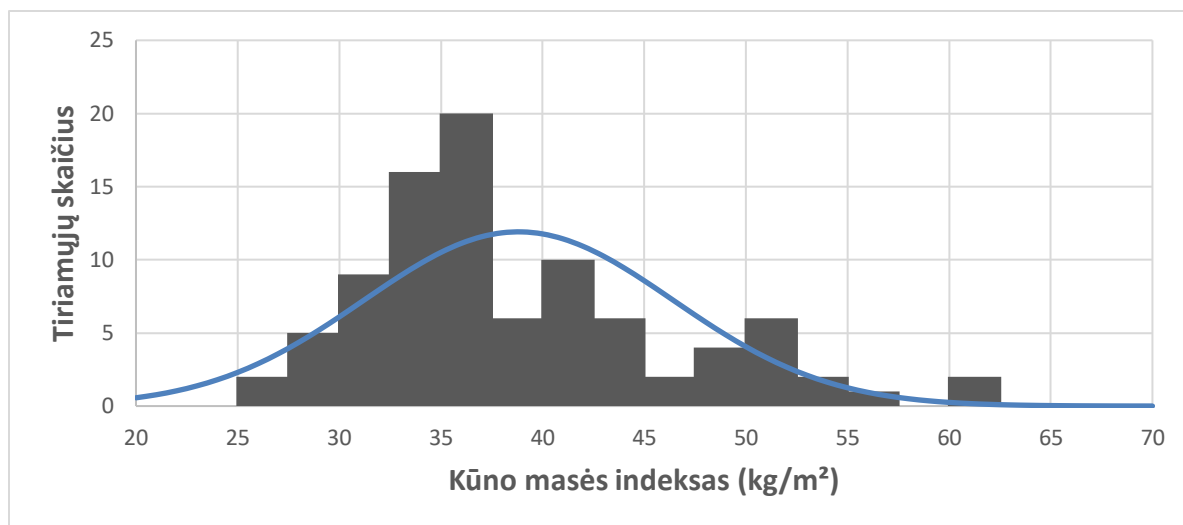
2 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių.

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį nebuvo tolygus ($p<0,001$). Vyrų sudarė daugiau nei du kartus didesnę 71,43 proc. ($n=65$) imties dalį, moterų – 28,57 proc. ($n=26$).

7.2. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal KMI

Tiriamųjų KMI mediana buvo 36,63 [34,22 – 42,70] kg/m^2 . Mažiausia apskaičiuota KMI vertė buvo 26,01, didžiausia – 62,39. Tarp tiriamųjų nebuvo asmenų, kurių kūno masė pagal KMI būtų per maža ($<18,5$) arba normali (18,5 – 24,9). 7 pacientams (7,69 proc.) nustatytas antsvoris (25,0 – 29,9), 25 pacientams (27,47 proc.) – pirmo laipsnio nutukimas (30,0 – 34,9), tokiam pačiam skaičiui pacientų – antro laipsnio nutukimas (35,0–39,9). 34 tiriamieji, kuriems buvo nustatytas trečio laipsnio nutukimas ($\geq$

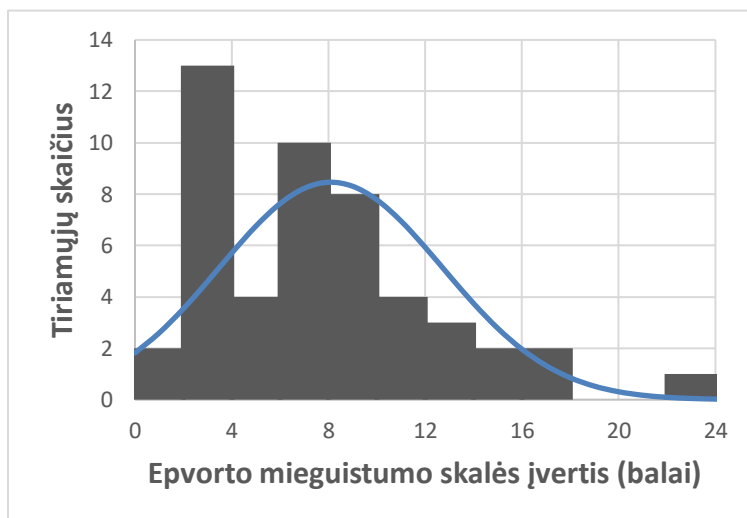
40,0), sudarė didžiausią – 37,37 proc. imties dalį. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal KMI pateiktas 3 paveiksle.



3 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal kūno masės indeksą.

7.3. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal OMA simptomatiką

Epvorto mieguistumo skalės klausimyną užpildė 49 tiriamieji, o skalės įverčių mediana buvo 8,00 [4,00 – 10,50] balai iš 24 galimų. 71,43 proc. ($n= 35$) klausimyną užpildžiusių tyrimo dalyvių mieguistumas įvertintas mažiau nei 10 balų. Tokie rodikliai leidžia teigti, kad didžiajai daliai tiriamųjų mieguistumas dienos metu nebuvo ženkliai išreikštas. Didžiausias nustatytas ESS įvertis buvo 23 balai, mažiausias – 1 balas. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal ESS įverčius pateiktas 4 paveiksle.



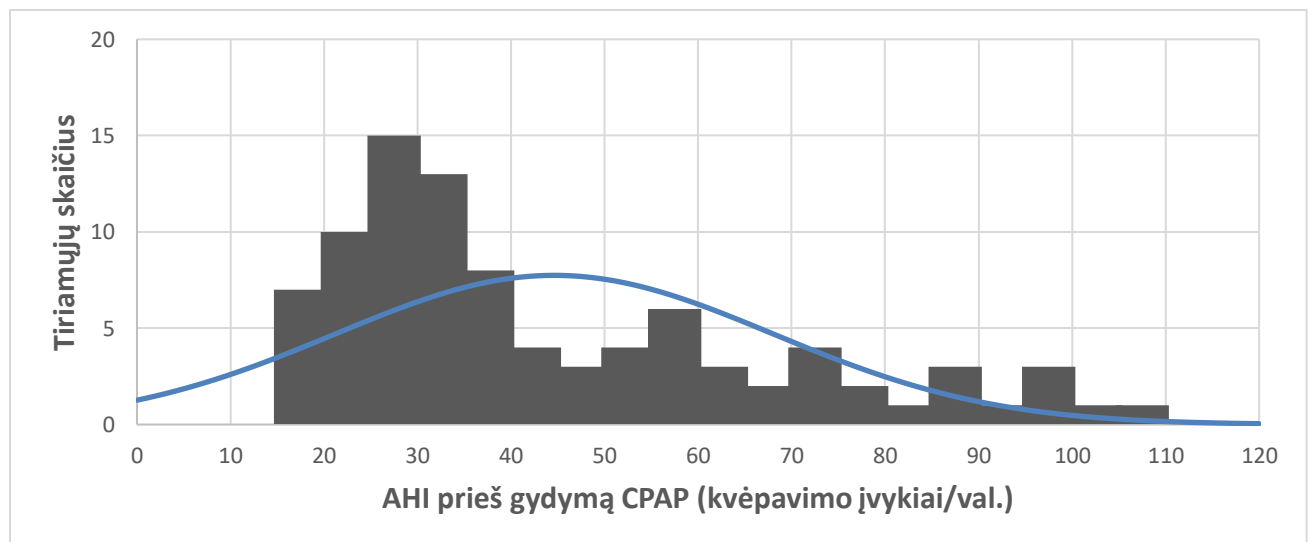
4 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal Epvorto mieguistumo skalės įverčius.

7.4. Taikytas gydymas

88 tiriamieji gydyti autoCPAP aparatu, o 3 pacientai – fiksuoto slėgio CPAP. Didžiajai daliai pacientų CPAP terapijai atlikti naudotos pilno veido kaukės. Gydymui taikyto teigiamo slėgio vidurkis $\pm$ SD buvo $12,52 \pm 2,04$ cmH₂O. Maksimali pacientui taikyto CPAP slėgio vertė buvo 17,50 cmH₂O, o minimali – 8,50 cmH₂O.

7.5. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal PSG/PG duomenis

Pradinio PSG arba PG tyrimo metu nustatyto AHI mediana buvo 36,60 [27,20 – 58,70] kvėpavimo įvykiai/val. AHI rodikliai statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp lyčių ($p=0,445$). To pačio tyrimo metu nustatyto tiriamųjų ODI rodiklio mediana buvo 25,30 [16,20 – 45,10] desaturacijos įvykiai per valandą. Maksimali AHI vertė buvo 108,50, o ODI – 109,00 įvykiai per valandą, nustatyti tam pačiam tiriamajam. Mažiausi įvertinti rodikliai buvo atitinkamai 17,10 AHI ir 2,50 ODI. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal prieš gydymą CPAP išmatuotą AHI pateikiamas 5 paveiksle.

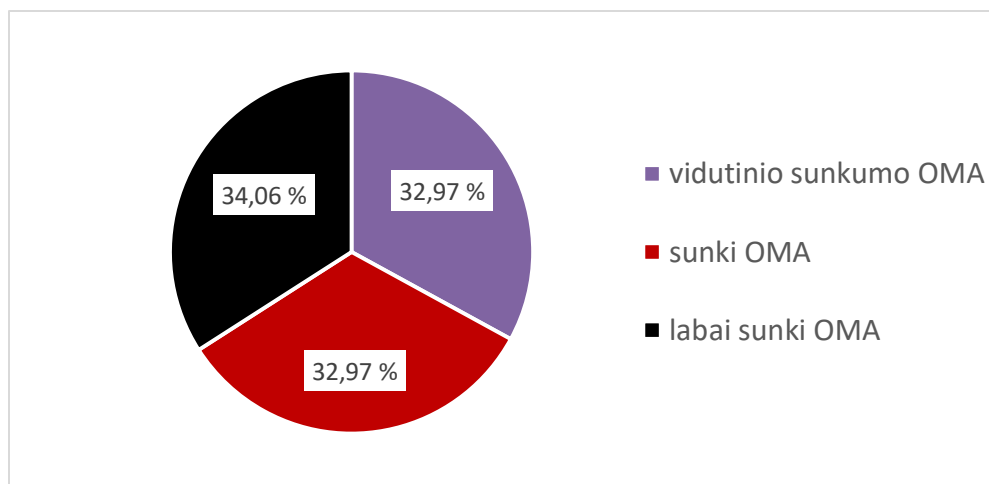


5 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal AHI prieš gydymą CPAP.

Paiškinimai: AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu, CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas.

Pagal PSG arba PG duomenis tiriamiesiems buvo nustatytas ligos sunkumas prieš CPAP gydymą ir po jo. Pacientai buvo priskirti šioms kategorijoms: nenustatoma OMA (AHI<5), lengva OMA (AHI 5 – 15), vidutinio sunkumo OMA (AHI 15 – 30), sunki OMA (AHI 30 – 50) ir labai sunki OMA (AHI >50). Prieš

gydymą OMA nesergančių ar lengva OMA sergančių tiriamųjų imtyje nebuvo. Likusios ligos sunkumo grupės buvo beveik vienodos pagal tiriamųjų skaičių. Vidutinio sunkumo OMA nustatyta 30, sunki – irgi 30, o labai sunki – 31 tiriamajam. Tyrimo dalyvių pasiskirstymas pagal OMA sunkumą pavaizduotas 6 paveiksle.



6 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal OMA sunkumą prieš gydymą CPAP.

Paaiškinimai: CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, OMA – obstrukcinė miego apnėja.

Pagrindinės bendrosios tiriamųjų imties charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Tiriamosios imties charakteristikos.

	Vidurkis $\pm$ SD arba mediana [IQR]	Minimali vertė	Maksimali vertė
Amžius (metai)	57,00 [48,00 – 62,00]	18,00	75,00
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	36,63 [34,22 – 42,70]	26,01	62,39
Taikytas vidutinis CPAP slėgis (cmH ₂ O)	12,52 $\pm$ 2,04	8,50	17,50
Epvorto mieguistumo skalės įvertis (balai)	8,00 [4,00 – 10,50]	1,00	23,00
Moterys (proc.)	28,57	-	-
Vyrai (proc.)	71,43	-	-

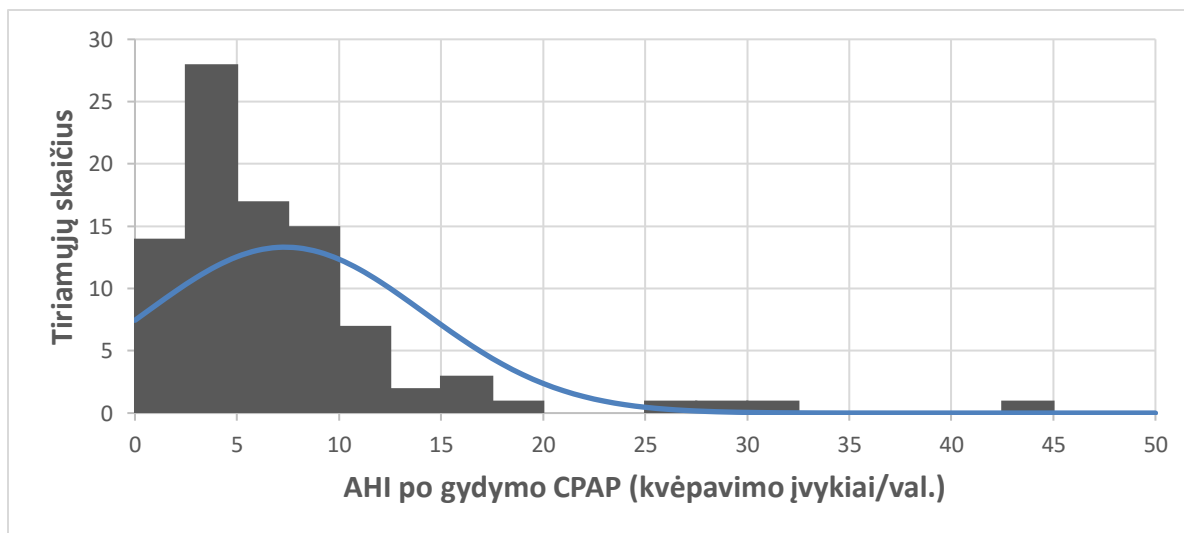
Paaiškinimai: CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, IQR – tarpkvartilinis plotis (angl. *Interquartile range*), H₂O – vanduo, SD – standartinis nuokrypis (angl. *Standard deviation*).

7.6. Gydomo atsako vertinimas

Rodiklis, pagal kurį nustatomas OMA gydymo veiksmingumas – AHI, išmatuotas po gydymo CPAP. Pagrindinis gydymo tikslas yra pasiekiamas tada, kai AHI rodiklis sumažėja iki būdingo sveikam žmogui – <5 kvėpavimo įvykių/val. Toks atsakas laikomas pilnu. Daliniu, bet pakankamu atsaku yra vadinamas AHI nukritimas iki <10 kvėpavimo įvykių/val. arba 50 proc. sumažėjimas lyginant su pradiniu. Papildomai vertinamas AHI ir ODI rodiklių pokytis taikant gydymą CPAP, išreikštas absoliučiais skaičiais ir procentais. Taip pat analizuoti OMA sunkumo pokyčiai po CPAP gydymo.

7.7. CPAP veiksmingumas

AHI rodiklio mediana taikant CPAP gydymą sumažėjo nuo 36,60 [27,20 – 58,70] iki 5,40 [3,50 – 8,50] įvykių per valandą ($p < 0,001$). Tiriamųjų pasiskirstymas pagal AHI, išmatuotą po gydymo CPAP, pateikiamas 7 paveiksle. AHI rodiklis, išmatuotas po CPAP terapijos, nesiskyrė tarp vyrų ir moterų ($p = 0,782$). Stebimo AHI sumažėjimo mediana buvo 30,40 [19,80 – 51,50] kvėpavimo įvykiai per valandą arba 85,71 proc. lyginant su pradiniu. Visiems pacientams nustatytas AHI rodiklio sumažėjimas.



7 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal AHI po gydymo CPAP.

Paaiškinimai: AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu, CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas.

Panašūs radiniai nustatyti ir vertinant ODI pokyčius CPAP terapijos metu. Prieš CPAP gydymą ODI rodiklio mediana buvo 25,30 [16,20 – 45,10], o po gydymo – 5,00 [3,10 – 9,70] įvykiai per valandą

($p < 0,001$). Rodiklio sumažėjimo mediana – 20,50 [10,90 – 37,00] arba 78,13 proc. lyginant su išmatuotu prieš gydymą. Lyginant su AHI pokyčiais galima pastebėti tokį skirtumą, kad 2 tiriamiesiems nustatytas ODI rodiklio padidėjimas taikant CPAP terapiją. Pagrindiniai polisomnografijos duomenys pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Polisomnografijos duomenys.

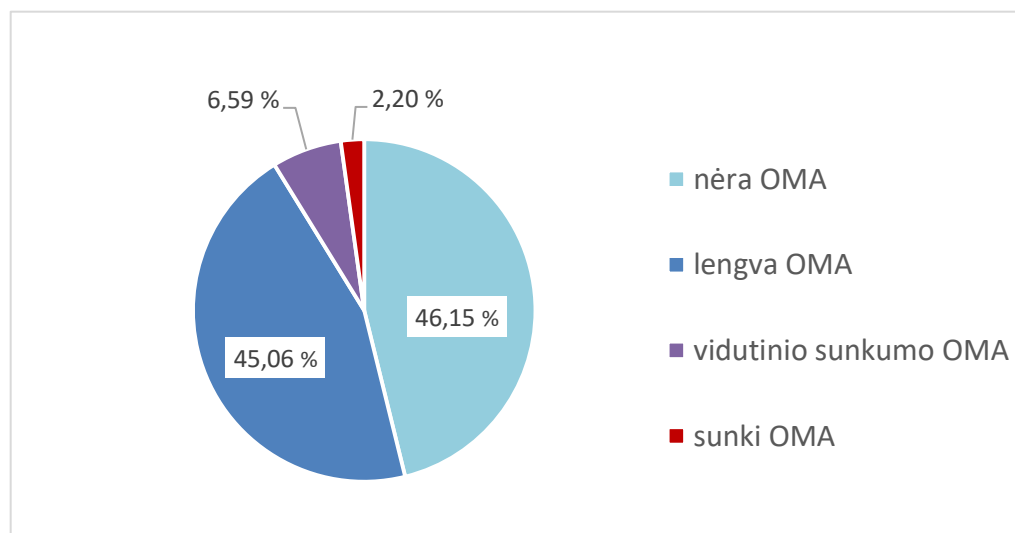
	Mediana [IQR]	Minimali vertė	Maksimali vertė
AHI prieš gydymą CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	36,60 [27,20 – 58,70]	17,10	108,50
ODI prieš gydymą CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	25,30 [16,20 – 45,10]	2,50	109,00
AHI po gydymo CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	5,40 [3,50 – 8,50]	0,50	43,80
ODI po gydymo CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	5,00 [3,10 – 9,70]	0,00	41,20
Δ AHI po gydymo CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	30,40 [19,80 – 51,50]	7,90	103,40
Δ ODI po gydymo CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	20,50 [10,9 – 37,00]	-2,80	101,40
Δ AHI po gydymo CPAP (proc.)	85,71 [76,49 – 92,21]	22,90	99,34
Δ ODI po gydymo CPAP (proc.)	78,13 [60,00 – 88,67]	-100,00	100,00

Paaiškinimai: AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu, CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, IQR – tarpkvartilinis plotis (angl. *Interquartile range*), ODI – deguonies desaturacijos indeksas (angl. *oxygen desaturation index*), nustatomas polisomnografijos metu, Δ AHI – apnėjų ir hipopnėjų indekso pokytis po gydymo, Δ ODI – deguonies desaturacijos indekso pokytis po gydymo.

Po CPAP gydymo 91,21 proc. ($n=83$) visų tiriamųjų pagal PSG arba PG duomenis OMA nebebuvo nustatoma arba nustatoma tik lengva OMA. Tik 6 pacientams išliko vidutinio sunkumo OMA ir tik 2 tyrimo dalyviams vis dar buvo nustatoma sunki liga. Nors didžiausias po gydymo nustatytas AHI rodiklis

pasiekė 43,80 kvėpavimo įvykius/val., nebuvo nei vieno tiriamojo, kuriam išliktų labai sunki OMA. Pacientų pasiskirstymas pagal OMA sunkumą, nustatytą po CPAP terapijos, pavaizduotas 8 paveiksle.

Gydymo CPAP metu <5 kvėpavimo įvykių/val. AHI rodiklis pasiektas 46,15 proc. (n=42) tiriamųjų. AHI sumažėjimas iki <10 kvėpavimo įvykių/val. arba 50 proc. lyginant su pradiniu nustatytas 95,6 proc. (n=87) atvejų. Nenustatytas statistiškai reikšmingas lyčių skirtumas tarp pilno (p=0,642) ir dalinio (p=0,322) atsako į CPAP gydymą dažnio.



8 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal OMA sunkumą po gydymo CPAP.

Paaiškinimai: CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, OMA – obstrukcinė miego apnėja.

7.8. OMA sunkumo grupių charakteristikos

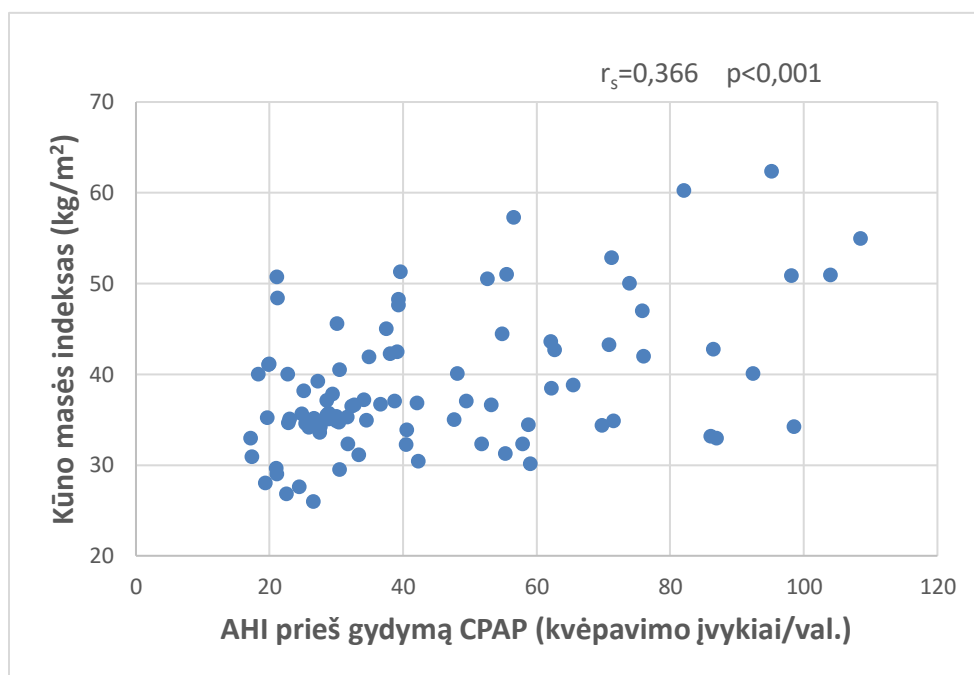
Vertinant demografinius duomenis, OMA sunkumo grupės buvo pakankamai homogeniškos. Tiriamosiose grupėse pacientų amžius nesiskyrė (p=0,142). Taip pat nerasta jokios pasiskirstymo pagal lytį priklausomybės nuo ligos sunkumo (p=0,726). Labai sunkios OMA grupės tiriamiesiems apskaičiuotas didžiausias KMI – 42,70 kg/m², ir taikytas didžiausias CPAP slėgis – 13,50 cmH₂O. AHI rodiklio prieš gydymą mediana buvo 23,70 pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo OMA, 35,75 – sunkia OMA ir 70,80 – labai sunkia OMA. Nustatomi panašūs grupių skirtumai lyginant ODI. Šis rodiklis taip pat didžiausias labai sunkios OMA grupėje, kuriai priklausantiems tiriamiesiems nustatomi 59,29 desaturacijos įvykiai/val. Nepaisant ryškių polisomnografijos duomenų skirtumų, OMA sunkumo grupės buvo pakankamai panašios lyginant jų simptomų įvertinimus pagal Epvorto mieguistumo skalę (p=0,376). OMA sunkumo grupių charakteristikos pavaizduotos 3 lentelėje.

3 lentelė. OMA sunkumo grupių charakteristikos.

	vidutinio sunkumo OMA	sunki OMA	labai sunki OMA	p vertė
Amžius (metai)	60,00 [52,75 - 65,00]	56,50 [48,5 - 62,25]	56,00 [44,00 - 61,00]	0,142
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	35,12 [32,48 - 38,47]	36,68 [34,85 - 42,02]	42,70 [34,40 - 50,87]	0,007
Taikytas vidutinis CPAP slėgis (cmH ₂ O)	11,00 [10,38 - 13,13]	12,00 [10,88 - 13,13]	13,50 [12,50 - 15,00]	<0,001
Epvorto mieguistumo skalės įvertis (balai)	6,00 [3,00 - 9,00]	8,50 [3,75 - 12,50]	8,00 [4,25 - 10,00]	0,376
AHI prieš gydymą CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	23,70 [20,73 - 27,28]	35,75 [31,33 - 39,80]	70,80 [57,90 - 86,40]	<0,001
ODI prieš gydymą CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	15,60 ± 6,49	24,29 ± 9,56	59,29 ± 19,56	<0,001
AHI po gydymo CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	4,70 [2,83 - 7,40]	5,35 [3,28 - 8,23]	7,60 [4,00 - 10,80]	0,035
ODI po gydymo CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	4,35 [3,25 - 7,25]	4,65 [3,05 - 8,40]	7,60 [3,40 - 16,40]	0,048
ΔAHI po gydymo CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	18,10 [16,30 - 21,90]	29,60 [24,13 - 36,55]	58,40 [50,70 - 75,20]	<0,001
ΔODI po gydymo CPAP (kvėpavimo įvykiai/val.)	10,40 ± 7,36	17,92 ± 10,35	47,87 ± 18,11	<0,001
ΔAHI po gydymo CPAP (proc.)	78,99 [67,76 - 89,03]	85,26 [75,59 - 91,25]	89,30 [83,39 - 93,56]	0,011
ΔODI po gydymo CPAP (proc.)	65,57 [51,15 - 83,42]	75,09 [61,33 - 86,60]	85,50 [73,09 - 93,03]	0,006
Moterys (proc.)	23,33	30,00	32,26	0,726
Vyrai (proc.)	76,67	70,00	67,74	0,726

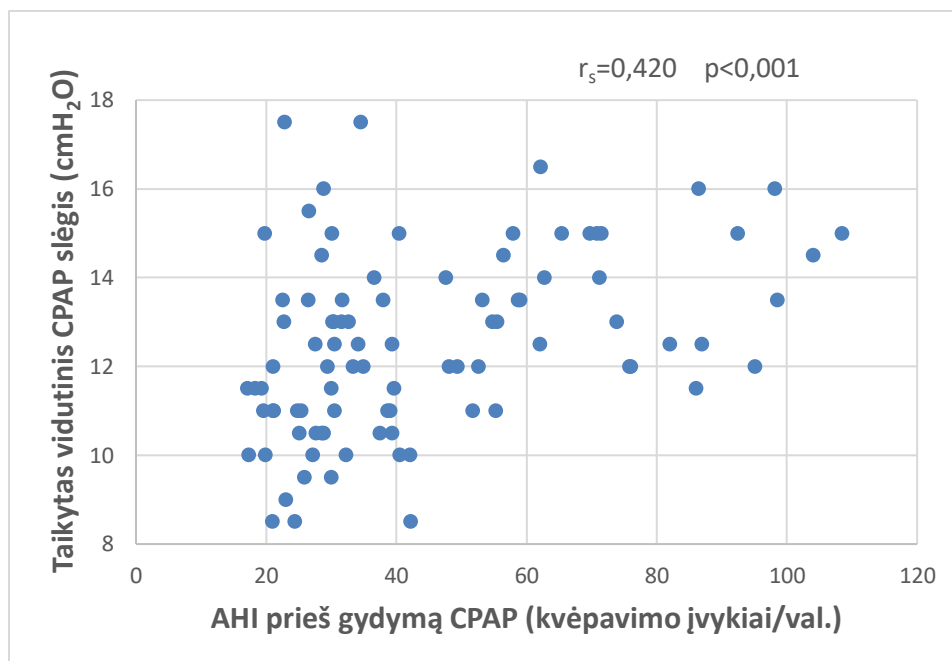
Paaiškinimai: Rezultatai yra išreiškiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis arba mediana [tarpkvartilinis plotas]. Statistiškai reikšmingos p vertės yra paryškintos. AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu, CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, H₂O – vanduo, ODI – deguonies desaturacijos indeksas (angl. *oxygen desaturation index*), nustatomas polisomnografijos metu, ΔAHI – apnėjų ir hipopnėjų indekso pokytis po gydymo, ΔODI – deguonies desaturacijos indekso pokytis po gydymo, p – reikšmingumo lygmuo.

Atlikta koreliacinė analizė parodė, kad egzistuoja statistiškai reikšminga vidutinio stiprumo tiesioginė priklausomybė tarp pradinio AHI rodiklio ir gydymui naudoto CPAP aparato slėgio ($p < 0,001$). Taip pat nustatyta reikšminga tiesioginė silpna priklausomybė tarp pradinio AHI ir paciento KMI ($p < 0,001$). KMI ir CPAP slėgio ryšys su AHI rodikliu prieš gydymą pavaizduotas taškinėmis diagramomis atitinkamai 9 ir 10 paveiksluose. Nebuvo nustatytas statistiškai reikšmingas koreliacinis ryšys tarp OMA simptomų įvertinimo pagal ESS ir pradinio AHI ($p = 0,526$).



9 pav. Pradinio AHI ryšys su kūno masės indeksu.

Paaiškinimai: AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu, CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, p – reikšmingumo lygmuo, r_s – Spirmano (angl. *Spearman*) koreliacijos koeficientas.



10 pav. Pradinio AHI ryšys su taikytu CPAP slėgiu.

Paaiškinimai: AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu, CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, H₂O – vanduo, p – reikšmingumo lygmuo, r_s – Spirmano (angl. *Spearman*) koreliacijos koeficientas.

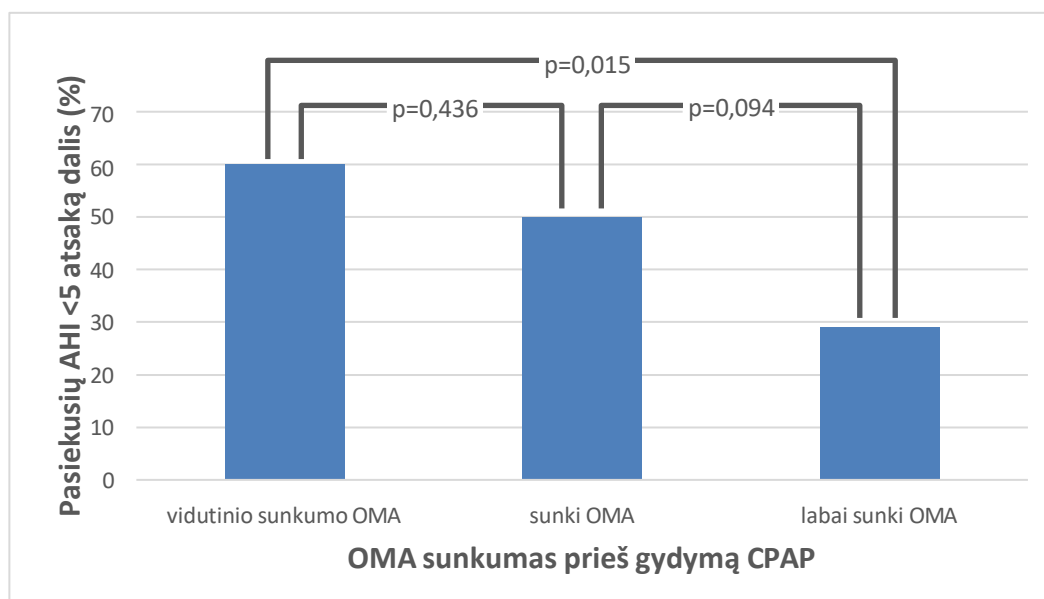
7.9. CPAP veiksmingumas priklausomai nuo OMA sunkumo

Labai sunkios OMA grupės tiriamiesiems stebėtas didžiausias AHI pokytis tiek absoliučiais skaičiais, tiek procentine išraiška. Rodiklis sumažėjo 58,40 kvėpavimo įvykiais/val. arba 89,3 proc. lyginant su pradiniu. Beveik dvigubai mažesnis AHI pokytis nustatytas sunkios OMA grupėje, o vidutinio sunkumo OMA sergantiems tiriamiesiems – tris kartus mažesnis ($p < 0,001$). Nors ligos sunkumo grupių procentinės AHI sumažėjimo išraiškos skirtumai nebuvo tokie ryškūs, tačiau vis tiek statistiškai reikšmingi ($p = 0,011$). Visose grupėse rodiklio nukritimo mediana buvo didesnė nei 75 proc. lyginant su pradiniu. Nepaisant ryškiausio AHI sumažėjimo labai sunkia OMA sergantiems tiriamiesiems, po CPAP gydymo rodiklis šioje grupėje išliko didžiausias – 7,60 kvėpavimo įvykiai/val.

ODI sumažėjimo skirtumai tarp ligos sunkumo grupių buvo analogiški AHI pokyčiams. Rodiklio sumažėjimas 47,87 desaturacijos įvykiais/val. labai sunkios OMA grupėje buvo pats didžiausias. Beveik 30 įvykių mažesnis pokytis nustatytas sunkios OMA grupės pacientams, o vidutinio sunkumo OMA grupėje ODI nukritimas buvo tik 10,40 desaturacijos įvykių/val. Lyginant su AHI pokyčiais, ODI

sumažėjimo išraiškos procentais skirtumai tarp ligos sunkumo grupių buvo ženkliai didesni. Atitinkamai labai sunkia OMA sergantiems tiriamiesiems apskaičiuotas didžiausias – 85,5 proc. ODI nukritimas, o vidutinio sunkumo OMA grupėje nustatytas mažiausias – 65,57 proc. rodiklio pokytis. Nors labai sunkios OMA grupės tiriamiesiems buvo nustatomas didžiausias pokytis, tačiau po gydymo išliko aukščiausias – 7,60 įvykių/val. ODI rodiklis. Šiuo atžvilgiu AHI ir ODI rodiklių dinamika buvo panaši. Duomenys apie AHI ir ODI rodiklius ir jų pokyčius gydymo metu pateikiami 3 lentelėje.

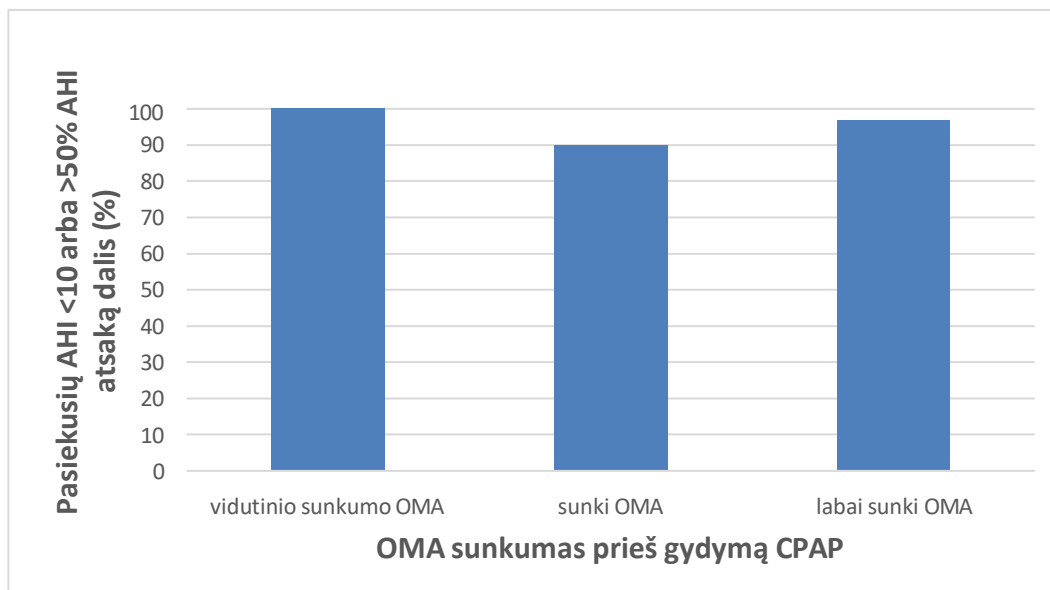
Taikant gydymą CPAP <5 kvėpavimo įvykių/val. AHI rodiklis pasiektas 60 proc. (n=18) tiriamųjų vidutinio sunkumo OMA grupėje, 50 proc. (n=15) – sunkios OMA grupėje ir 29,03 proc. (n=9) – labai sunkios OMA grupės tiriamųjų (p=0,046). Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp šių atsaką pasiekusių pacientų dalies lyginant vidutinio sunkumo OMA grupę su labai sunkios OMA grupe (p=0,015). Tiriamųjų, kuriems CPAP terapija sumažino AHI iki <5 kvėpavimo įvykių per valandą, pasiskirstymas ligos sunkumo grupėse palyginamas 11 paveiksle.



11 pav. CPAP gydymo veiksmingumas priklausomai nuo OMA sunkumo.

Paiškinimai: AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu, CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, OMA – obstrukcinė miego apnėja.

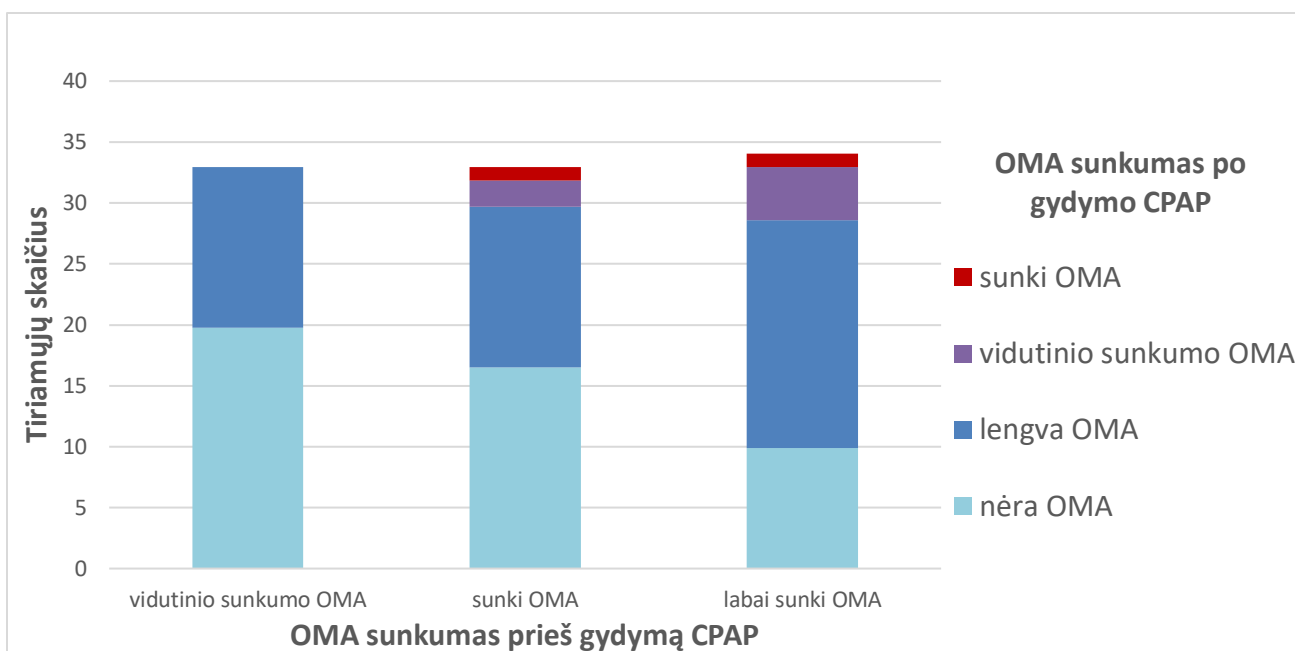
Nepaisant to, dalinio atsako dažniai tarp OMA sunkumo grupių nesiskyrė: vidutinio sunkumo OMA grupėje nustatytas 100 proc. sėkmingas rezultatas, sunkios – 90 proc., labai sunkios – 96,77 proc. ($p=0,218$). Tiriamųjų, pasiekusių šį atsaką, pasiskirstymas OMA sunkumo grupėse yra pateikiamas 12 paveiksle.



12 pav. CPAP gydymo veiksmingumas priklauso nuo OMA sunkumo.

Paiškinimai: AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu, CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, OMA – obstrukcinė miego apnėja.

Taikant gydymą CPAP nustatyti ir OMA sunkumo kategorijos pokyčiai. 60 proc. ($n=18$) vidutinio sunkumo OMA grupės tiriamųjų po gydymo nustatomi AHI rodikliai buvo būdingi OMA nesergančiam žmogui, o likusiems 40 proc. išliko tik lengva OMA. Sunkia OMA sergantiems pacientams liga išnyko 50 proc. ($n=15$) atvejų, lengva OMA išliko 40 proc. ($n=12$) tiriamųjų, vidutinio sunkumo liga išliko 2 pacientams, o sunkumas nepakito tik 1 pacientui. Labai sunkios OMA grupėje ligą CPAP terapija išgydė 29,03 proc. ($n=9$) tiriamųjų, lengva OMA nustatyta 54,84 proc. ($n=17$) atvejų, 12,9 proc. ($n=4$) pacientų išliko vidutinio sunkumo liga ir taip pat tik 1 pacientui – sunki. OMA sunkumo pokyčiai pavaizduoti 13 paveiksle.



13 pav. OMA sunkumo pokytis taikant gydymą CPAP.

Paiškinimai: CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas, OMA – obstrukcinė miego apnėja.

8. REZULTATŲ APTARIMAS

Pagal tyrimo rezultatus, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre 2024 metų sausio – spalio mėnesiais OMA gydymui hospitalizuoti pacientai buvo 57 [48 – 62] metų amžiaus, o 71,43 proc. tiriamųjų imties sudarė vyrai. Tiriamųjų KMI mediana buvo 36,63 kg/m², o didžiajai daliai jų nustatytas nutukimas. Ši populiacija yra panaši į analizuotas kitų CPAP veiksmingumo tyrimų metu. Jose taip pat vyrauja vidutinio ir senyvo amžiaus, vyriškos lyties pacientai, kuriems nustatytas antsvoris arba nutukimas (56). Analogiškas tiriamųjų pasiskirstymas pagal demografinius ir antropometrinius duomenis nustatytas ir retrospektyvinės analizės, atliktos tame pačiame medicinos centre, metu. 233 tiriamųjų populiacijos vidutinis amžius buvo 55,6 metai, 75,6 proc. pacientų buvo vyrai, o nustatytas KMI – 39,0 kg/m² (38).

Šio tyrimo imtis išsiskyrė tuo, kad daugumai tiriamųjų nebuvo nustatytas išreikštas mieguistumas. Analizuotos imties ESS įvertis buvo 8 balai – mažesnis nei tame pačiame centre atlikto tyrimo imties – 10,4. Panašūs ar net didesni rodikliai nustatomi ir kituose CPAP veiksmingumo tyrimuose, kuriuose daugumai tiriamųjų pasireiškė ryškūs mieguistumo simptomai (56, 57, 94, 95).

Pradinio AHI rodiklio mediana tiriamojoje imtyje buvo 36,60 kvėpavimo įvykiai/val. Tai rodo, kad tirti pacientai sirgo mažesnio sunkumo OMA nei kito Santaros klinikų centre atlikto tyrimo dalyviai, kuriems nustatytas 50 kvėpavimo įvykių/val. AHI (38). Vis dėlto ligos sunkumas buvo panašus į AASM publikuotos metaanalizės nagrinėjamų randomizuotų CPAP klinikinių tyrimų dalyviams nustatytą vidutinį AHI rodiklį – 32,7 (56).

Minėtos metaanalizės duomenimis, CPAP gydymas lemia AHI sumažėjimą 28,59 kvėpavimo įvykiais/val arba 86 proc. lyginant su pradiniu. Panašus efektas stebėtas ir šio tyrimo metu – AHI rodiklis nukrito 30,40 įvykiais arba 85,71 proc. lyginant su pradiniu. Taikant CPAP terapiją stebėtas išlikęs AHI buvo 5,40, kuris nedaug skyrėsi nuo metaanalizės analizuotų tyrimų metu nustatyto vidutinio 4,1 kvėpavimo įvykių/val rodiklio. Tame pačiame gydymo centre atlikto tyrimo rezultatai irgi buvo panašūs – po gydymo nustatytas 5,9 kvėpavimo įvykių/val. AHI rodiklis.

Nėra atlikta daug tyrimų, tiesiogiai lyginančių CPAP gydymo veiksmingumą tarp vyrų ir moterų. Tai gali būti paaiškinama tuo, kad moterims OMA pasireiškia rečiau, o skundai būna mažiau specifiniai ir reikalaujantys platesnės diferencinės diagnostikos. OMA sergančios moterys dažniau nurodo tokius skundus, kaip nemiga, nuovargį, rytinius galvos skausmus, depresijos simptomus (96). Dėl šių priežasčių sudėtinga sudaryti lygiavertes tiriamųjų imtis. Iš ribotų šaltinių galima padaryti išvadą, kad nors OMA sergančioms moterims būdinga prastesnė gyvenimo ir miego kokybė, CPAP pagerina funkcinį statusą ir OMA simptomus abiems lytims, o režimo laikymasis tarp lyčių reikšmingai nesiskiria (97). Mūsų tyrimas taip pat neparodė statistiškai reikšmingo lyčių skirtumo tarp pilno atsako į CPAP gydymą tikimybės ($p=0,642$). Išvadas reikėtų vertinti atsargiai dėl santykinai nedidelio moterų skaičiaus tyrimo imtyje.

Pagrindinės tiriamos baigtys buvo pilnas atsakas, kai AHI nukrenta iki <5 kvėpavimo įvykių/val., bei dalinis, kai nustatomas rodiklio sumažėjimas iki <10 arba 50 proc. nukritimas lyginant su pradiniu. Tokie gydymo atsako kriterijai naudojami CPAP veiksmingumo tyrimuose, tarp jų ir tame pačiame gydymo centre atliktoje retrospektyvinėje analizėje. Pilnas atsakas pasiektas 46,15 proc. tiriamųjų, o dalinis – 95,6 proc. atvejų mūsų tyrimo metu. Gagnadoux ir kt. prospektyvinio tyrimo, kuriuo analizuotas 59 pacientų CPAP 2 mėnesių trukmės gydymo veiksmingumas, duomenimis, pilnas atsakas pasiektas 73,2 proc. dalyvių, o dalinis – 96,5 proc. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad pastarojo tyrimo imtyje nebuvo pacientų, kurių AHI buvo didesnis už 60, o tai galėjo lemti teigiamus gydymo rezultatus didesnei daliai tiriamųjų. Taip pat šio tyrimo populiacijai nustatytas gerokai žemesnis KMI galimai prisidėjo prie geresnio gydymo atsako lyginant su mūsų tyrimo dalyviais. Tame pačiame gydymo centre Charčiūnaitės

ir kt. atlikto tyrimo rezultatai buvo tokie: 53,1 proc. tiriamųjų pasiekė pilną atsaką, 79,5 proc. – dalinį (38). Įdomu tai, kad nors pastarojo tyrimo dalyviams buvo nustatyti ženkliai didesni AHI rodikliai nei mūsų tiriamos imties, pilną atsaką pasiekė net didesnė tiriamųjų dalis. Nepaisant to, mūsų atlikta analizė parodė didesnius dalinio atsako pasiekimo dažnius. Šie skirtumai galėjo būti nulemti tokių faktorių, kaip skirtas gydymas autoCPAP aparatu didžiajai daliai tyrimo dalyvių lyginant su Charčiūnaitės ir kt. tyrimu, kuriame dažniau buvo renkama fiksuoto slėgio CPAP gydymą, taip pat nedidelei daliai pacientų taikytas ir BiLevel.

Tiriamieji pagal polisomnografijos arba poligrafijos duomenis buvo padalinti į OMA sunkumo grupes (< 5, 5 – 15, 15 – 30, 30 – 50, > 50) prieš CPAP gydymą ir po jo. Pagal pradinius AHI rodiklius 30 pacientų nustatyta vidutinio sunkumo, 30 pacientų – sunki, 31 pacientui – labai sunki OMA. Reikėtų pabrėžti tai, kad tyrimui pasirinktas OMA skirstymas į sunkumo kategorijas nėra standartinis, naudojamas klinikiniam sprendimams priimti. Nepaisant to, yra publikacijų, naudojančių šią klasifikaciją pabrėžti skirtumams tarp OMA sergančių pacientų, kuriems nustatyti ypatingai aukšti AHI rodikliai, ir sergančių lengvesnėmis ligos formomis (98). Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, reikšmingai skyrėsi proporcijos pacientų, pasiekusių pilną gydymo atsaką, lyginant 60 proc. vidutinio sunkumo OMA grupės dalį su 29,03 proc. labai sunkios OMA grupės tiriamųjų ($p=0,015$). Nepaisant to, AHI sumažėjimas iki <10 kvėpavimo įvykių/val. arba 50 proc. AHI rodiklio nukritimas lyginant su pradiniu nustatytas bent 90 proc. pacientų visose OMA sunkumo grupėse. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarpusavyje lyginant ligos sunkumo grupes nebuvo nustatyta ($p=0,218$). Be to, po CPAP gydymo 91,21 proc. ($n=83$) visų tiriamųjų pagal PSG arba PG duomenis OMA nebebuvo nustatoma arba nustatoma tik lengva OMA. Tik pavieniais atvejais liga išliko vidutinio sunkumo arba sunki.

Didžioji dalis tyrimų, analizuojančių OMA sunkumo įtaką gydymo veiksmingumui, buvo atliekami su apatinio žandikaulio padėtį keičiančiais prietaisais (MAD), o ne CPAP. Pavyzdžiui, Gagnadoux ir kt. randomizuotas klinikinis tyrimas parodė, kad taikant MAD 58,3 proc. lengva arba vidutinio sunkumo OMA sergančių pacientų buvo pasiektas pilnas atsakas, o sunkia OMA – 31,2 proc. (99). Kiek prastesni rezultatai stebėti Fukuda ir kt. atliktoje retrospektyvinėje MAD veiksmingumo analizėje, kurios metu pilnas atsakas į gydymą gautas 40 proc. vidutinio sunkumo ir 24 proc. sunkios OMA grupėje. Dalinis atsakas pastarojoje analizėje taip pat išmatuotas ženkliai rečiau nei mūsų atliktame tyrimo: atitinkamai 71 proc. atvejų vidutinio sunkumo OMA grupėje ir 70 proc. – sunkios OMA (100). Gjerde ir kt. retrospektyvinė analizė parodė panašią tendenciją. Pilnas atsakas pasiektas 43 proc. vidutinio sunkumo OMA grupės tiriamųjų, 25 proc. – sunkios OMA, o dalinis – atitinkamai 77 proc. ir 69 proc. atvejų (101). Minėti tyrimai patvirtina ir šio tyrimo rezultatus, kad ženkliai rečiau sugrįžimas iki sveikam žmogui

būdingo AHI rodiklio pasiekiamas didesnio sunkumo OMA grupėse. Taip pat galima pastebėti, kad dalinis atsakas yra gaunamas panašiu dažnumu visose OMA sunkumo grupėse. Svarbu ir tai, kad nagrinėtų publikacijų analizė leidžia nuspėti didesnę CPAP veiksmingumą siekiant pilno arba dalinio atsako vidutinio sunkumo ir sunkios OMA grupės pacientams, lyginant su MAD metodu. Mūsų tyrime dalyvavusių labai sunkia OMA sergančių pacientų gydymo veiksmingumas taikant pilno išgydymo apibrėžimą buvo panašus ar net didesnis už nustatytą MAD tyrimų metu sunkios OMA grupėms. Vis dėlto sudėtinga tiesiogiai lyginti šį CPAP tyrimą su minėtais MAD tyrimais dėl nehomogeniškų tiriamųjų imčių pagal demografinius ir antropometrinius duomenis, alternatyvių dalinio atsako apibrėžimų naudojimo, skirtingos metodologijos arba titravimo procedūros netaikymo prieš gydymą.

Charčiūnaitės ir kt. tyrimo metu klasterinės analizės išskirtas sunkios OMA fenotipas savo charakteristikomis yra pakankamai panašus į labai sunkios OMA grupę mūsų tyrime: apskaičiuotas KMI atitinkamai 42,1 lyginant su 42,70 kg/m² mūsų tyrime, o AHI – 74 lyginant su 70,80 kvėpavimo įvykiais/val., nustatomi panašūs ODI rodikliai (38). Taip pat abiem grupėms atitinkamuose tyrimuose buvo taikomi didžiausi CPAP slėgiai. Po gydymo išlikęs AHI buvo didžiausias abiejose grupėse, lyginant su kitomis tirtomis grupėmis. Nepaisant šių panašumų, sunkios OMA fenotipo grupės tiriamieji dažniau pasiekė pilną atsaką (42,1 proc. atvejų), bet gerokai rečiau – dalinį (64,9 proc.) Skirtumus galima aiškinti tuo, kad sunkios OMA fenotipo gydymo veiksmingumą galėjo lemti ir tokie klasterių apibrėžiantys faktoriai, kaip nepriklausomas nuo kūno padėties miegant didelis AHI, aukštas kraujospūdis, žemi deguonies saturacijos rodikliai ir išreikšti mieguistumo simptomai, dėl kurių į grupę įtraukiami ir labiausiai gydymui rezistentiški dalyviai. Prospektyvinė analizė, kurios metu tirti tik sunkia OMA sergantys pacientai (vidutinis AHI 67,9), nustatė panašų CPAP efektą – 32,1 proc. tiriamųjų pasiekė pilną gydymo atsaką (102). Tačiau nemažą skirtumą galima pastebėti lyginant su po gydymo išlikusiais AHI rodikliais, kadangi 50 proc. pastarosios studijos dalyvių išliko sunki arba vidutinio sunkumo OMA. Net ir labai sunkios OMA grupės pacientams mūsų tyrimo metu po CPAP gydymo vidutinio sunkumo arba sunki liga išliko tik 16,3 proc. atvejų, o didžiąjai daliai (54,84 proc.) tiriamųjų išliko lengva OMA. Šie skirtumai galėjo būti nulemti to, kad prospektyvinio tyrimo metu ne visi pacientai naudojo CPAP aparatą visos nakties metu. Būtų galima padaryti išvadą, kad dėl pacientų skirtingo polinkio laikytis gydymo režimo, CPAP titravimo rezultatai gali neatitikti realių, stebimų naudojant CPAP aparatą namuose. Taip pat svarbu paminėti, kad sunkesnių OMA gydymui taikomi didesni terapiniai slėgiai gali lemti didesnį diskomfortą. Dėl šio fakto būtent sunkiausiomis OMA sergančių pacientų gydymo namuose rezultatai gali labiausiai skirtis nuo pasiektų idealiomis sąlygomis miego laboratorijoje.

Pagrindinis šio tyrimo trūkumas buvo neatsižvelgimas į ilgalaikės gydymo išėitis. Tokiu būdu gydymo sėkmę buvo galima įvertinti tik pagal CPAP aparato titravimo rezultatus. Šie duomenys gali tik padėti prognozuoti gydymo veiksmingumą, tačiau neatskleidžia tikros klinikinės situacijos. Ilgalaikis teigiamas efektas galimas tik pacientui pakankamai griežtai laikantis gydymo režimo, o tai priklauso nuo individualaus paciento motyvacijos ir jam suteikto kokybiško apmokymo. Ne mažiau svarbus trūkumas yra tai, kad šio tyrimo metu duomenys apie pacientų mieguistumą pagal ESS buvo vertinami tik prieš gydymą. Sunku įvertinti CPAP gydymo poveikį pacientų gyvenimo kokybei, jeigu nėra nuolat vertinami subjektyvūs pacientų simptomai pakankamai ilgu gydymo laikotarpiu. Nors šios analizės imtis nebuvo didelė, tačiau atitiko kelias publikacijas, kuriose keliami panašūs tyrimo tikslai (99,101,102).

9. IŠVADOS

1. Gydymo CPAP aparatu veiksmingumo skirtumai tarp OMA sunkumo grupių priklausė nuo taikomo veiksmingumo kriterijaus.
2. Nepriklausomai nuo pradinio OMA sunkumo, didžiajai daliai (91,21 proc.) pacientų gydymo CPAP metu liga išnyko arba išliko tik lengva.
3. Sunkiausios OMA grupės tiriamiesiems nustatomas didesnis KMI, jų gydymui reikalingi didesni CPAP slėgiai.
4. Lytis neturėjo įtakos CPAP gydymo veiksmingumui.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. The Lancet. 2014 Feb 22;383(9918):736–47.
2. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Med Rev. 2017 Aug 1;34:70–81.
3. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019 Aug;7(8):687.
4. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. N Engl J Med. 2019 Apr 11;380(15):1442–9.
5. 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 Aug 13;62(7):569–76.
6. Campos-Rodriguez F, Queipo-Corona C, Carmona-Bernal C, Jurado-Gamez B, Cordero-Guevara J, Reyes-Núñez N, et al. Continuous Positive Airway Pressure Improves Quality of Life in Women with Obstructive Sleep Apnea. A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Nov 15;194(10):1286–94.

7. George C. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001 Jul;56(7):508–12.
8. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Sleep Apnea, Sleepiness, and Driving Risk in Noncommercial Drivers. An Update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jun 1;187(11):1259–66.
9. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2008 Sep 30;118(14):1497–518.
10. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: Meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013 Aug 1;229(2):489–95.
11. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J*. 2018 Jun 1;45(3):151–61.
12. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Incident Stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul 15;182(2):269–77.
13. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med*. 2009 Aug 18;6(8):e1000132.
14. Tasali E, Ip MSM. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):207–17.
15. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008 Aug 1;31(8):1071–8.
16. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):587–96.
17. Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, Hogan MM, Turner AD, de Leon MJ, et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev*. 2020 Apr;50:101250.
18. Rapoport DM. POINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? Yes. *CHEST*. 2016 Jan 1;149(1):14–6.
19. American Academy of Sleep Medicine, editor. International classification of sleep disorders. 3. ed. Darien, Ill: American Acad. of Sleep Medicine; 2014. 383 p.
20. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous Positive Airway Pressure Therapy for Treating gess in a Diverse Population With Obstructive Sleep Apnea: Results of a Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 10;163(5):565–71.
21. Gordon P, Sanders M. Sleep · 7: Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2005 Jan;60(1):68–75.

22. Sleep Medicine AA. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Version. 2023;3(0).
23. Varghese L, Rebekah G, N PP, Oliver A, Kurien R. Oxygen desaturation index as alternative parameter in screening patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Sci.* 2023 Dec 1;15:224–8.
24. Siwasaranond N, Nimitphong H, Manodpitipong A, Saetung S, Chirakalwasan N, Thakkestian A, et al. The Relationship between Diabetes-Related Complications and Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2018 Mar 7;2018:9269170.
25. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2014 Jun 12;370(24):2265–75.
26. Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, Millman RP, Zammit G, Walkup MP, et al. Effects of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity. Ten-Year Results of the Sleep AHEAD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jan 15;203(2):221–9.
27. Joosten SA, Hamilton GS, Naughton MT. Impact of Weight Loss Management in OSA. *Chest.* 2017 Jul 1;152(1):194–203.
28. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, Sanders MH, Millman RP, Zammit G, et al. Long-Term Effect of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Sleep.* 2013 May 1;36(5):641–9.
29. Tam S, Woodson BT, Rotenberg B. Outcome measurements in obstructive sleep apnea: Beyond the apnea-hypopnea index. *The Laryngoscope.* 2014;124(1):337–43.
30. Oksenberg A, Arons E, Froom P. Does the Severity of Obstructive Sleep Apnea Predict Patients Requiring High Continuous Positive Airway Pressure? *The Laryngoscope.* 2006;116(6):951–5.
31. Kingshott RN, Vennelle M, Hoy CJ, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. Predictors of Improvements in Daytime Function Outcomes with CPAP Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar;161(3):866–71.
32. Wims AJ, Kelly JL, Turnbull CD, McMillan A, Craig SE, O'Reilly JF, et al. Continuous positive airway pressure versus standard care for the treatment of people with mild obstructive sleep apnoea (MERGE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr 1;8(4):349–58.
33. Abuzaid AS, Ashry HSA, Elbadawi A, Ld H, Saad M, Elgendy IY, et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol.* 2017 Aug 15;120(4):693–9.
34. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, Hedner J, Verbraecken J, Parati G, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2020 Jun 15;16(6):889–98.
35. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J.* 2014 Oct;44(4):931–41.
36. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, Heinzer R, McNicholas WT, Penzel T, et al. On the rise and fall of the apnea–hypopnea index: A historical review and critical appraisal. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13066.

37. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 15(02):335–43.
38. Charčiūnaitė K, Gauronskaitė R, Šlekytė G, Danila E, Zablockis R. Evaluation of Obstructive Sleep Apnea Phenotypes Treatment Effectiveness. *Medicina (Mex)*. 2021 Apr 1;57(4):335.
39. Keenan BT, Kim J, Singh B, Bittencourt L, Chen NH, Cistulli PA, et al. Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis. *Sleep*. 2018 Jan 5;41(3):zxx214.
40. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014 Nov 30;44(6):1600–7.
41. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea. Identification of Novel Therapeutic Targets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):996–1004.
42. Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V, Kapoor P, et al. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev*. 2017 Feb 1;31:79–90.
43. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 May 25;8(1):1–46.
44. Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Abel F, Gozal D. Craniofacial Syndromes and Sleep-Related Breathing Disorders. *Sleep Med Rev*. 2016 Jun;27:74–88.
45. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol*. 2013 Mar 1;591(Pt 5):1179–93.
46. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Muñoz L, Cosano A, Aljama P. Sleep Disorders Are Underdiagnosed in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2006 Nov 15;105(1):c35–42.
47. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and Physiological Predictors of Sleep Apnea in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. *J Card Fail*. 2009 May 1;15(4):279–85.
48. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal Rostral Fluid Shift. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1598–605.
49. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(5):623–33. doi:10.1164/200307-1023.
50. Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2014 Feb 1;116(3):302–13.
51. Deacon NL, Catcheside PG. The role of high loop gain induced by intermittent hypoxia in the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2015 Aug 1;22:3–14.
52. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev*. 2010 Jan;90(1):47–112.
53. Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. MECHANISMS OF APNEA. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):313–23.

54. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 13(03):479–504.
55. Owens RL, Malhotra A, Eckert DJ, White DP, Jordan AS. The influence of end-expiratory lung volume on measurements of pharyngeal collapsibility. *J Appl Physiol*. 2009 Nov 25;108(2):445.
56. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 15(02):301–34.
57. Weaver TE, Mancini C, Maislin G, Cater J, Staley B, Landis JR, et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Sleepy Patients with Milder Obstructive Sleep Apnea: Results of the CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP) Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct 1;186(7):677.
58. Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Lored JS, Dimsdale JE. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Fatigue and Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea: Data from a Randomized Controlled Trial. *Sleep*. 2011 Jan 1;34(1):121.
59. Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn A, Davies R, et al. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax*. 2012 Dec 1;67(12):1090–6.
60. Holmes TH, Kushida CA. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Improves Attention/Psychomotor Function and Sleepiness: A Bias-Reduction Method with Further Assessment of APPLES. *Sleep Med*. 2017 Jul 14;37:130.
61. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Incidence of Hypertension and Cardiovascular Events in Nonsleepy Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012 May 23;307(20):2161–8.
62. Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax*. 2014 Dec 1;69(12):1128–35.
63. Wang X, Zhang Y, Dong Z, Fan J, Nie S, Wei Y. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2018 Apr 10;19:61.
64. Kim Y, Koo YS, Lee HY, Lee SY. Can Continuous Positive Airway Pressure Reduce the Risk of Stroke in Obstructive Sleep Apnea Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016 Jan 5;11(1):e0146317.
65. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea. *JAMA*. 2017 Jul 11;318(2):156–66.
66. Chen LY, Chen YH, Hu SW, Lin MT, Lee PL, Chiang AA, et al. In search of a better CPAP interface: A network meta-analysis comparing nasal masks, nasal pillows and oronasal masks. *J Sleep Res*. 2022 Jul 12;31(6):e13686.

67. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 11(07):773–827.
68. Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, Bennett MS, Chadwick R, Pittman MA, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev*. 2015 May 30;27:108.
69. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, et al. Health Outcomes of Continuous Positive Airway Pressure versus Oral Appliance Treatment for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 15;187(8):879–87.
70. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJB. Prevalence of Positional Sleep Apnea in Patients Undergoing Polysomnography. *Chest*. 2005 Oct 1;128(4):2130–7.
71. Oksenberg A, Silverberg D, Offenbach D, Arons E. Positional Therapy for Obstructive Sleep Apnea Patients: A 6-Month Follow-Up Study. *The Laryngoscope*. 2006;116(11):1995–2000.
72. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, Crocetti J, Gaughan JP, D’Alonzo GE, et al. Comparison of Positional Therapy to CPAP in Patients with Positional Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2010 Jun 15;6(3):238–43.
73. Mok Y, Tan A, Hsu PP, Seow A, Chan YH, Wong HS, et al. Comparing treatment effects of a convenient vibratory positional device to CPAP in positional OSA: a crossover randomised controlled trial. *Thorax*. 2020 Apr;75(4):331–7.
74. Berry RB, Uhles ML, Abaluck BK, Winslow DH, Schweitzer PK, Gaskins RA, et al. NightBalance Sleep Position Treatment Device Versus Auto-Adjusting Positive Airway Pressure for Treatment of Positional Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2019 Jul 15;15(7):947–56.
75. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL, Hedner J, Herkenrath S, Hohenhorst W, et al. European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2021 Dec 1;30(162):210200.
76. Bignold JJ, Deans-Costi G, Goldsworthy MR, Robertson CA, McEvoy D, Catcheside PG, et al. Poor Long-Term Patient Compliance with the Tennis Ball Technique for Treating Positional Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2009 Oct 15;5(5):428–30.
77. Eijsvogel MM, Ubbink R, Dekker J, Oppersma E, de JFH, van der PJ, et al. Sleep Position Trainer versus Tennis Ball Technique in Positional Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Sleep Med*. 11(02):139–47.
78. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1993 Jul;51(7):742–7; discussion 748-749.
79. Camacho M, Riaz M, Capasso R, Ruoff CM, Guilleminault C, Kushida CA, et al. The Effect of Nasal Surgery on Continuous Positive Airway Pressure Device Use and Therapeutic Treatment Pressures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2015 Feb 1;38(2):279–86.
80. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The Efficacy of Surgical Modifications of the Upper Airway in Adults With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 1996 Mar 1;19(2):156–77.

81. Neruntarat C. Uvulopalatal flap for obstructive sleep apnea: Short-term and long-term results. *The Laryngoscope*. 2011;121(3):683–7.
82. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2010 Oct 1;33(10):1396–407.
83. Vicini C, Dallan I, Campanini A, De Vito A, Barbanti F, Giorgiomarrano G, et al. Surgery vs ventilation in adult severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Otolaryngol*. 2010 Jan 1;31(1):14–20.
84. Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, Vries N de, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):139–49.
85. Pengo MF, Xiao S, Ratneswaran C, Reed K, Shah N, Chen T, et al. Randomised sham-controlled trial of transcutaneous electrical stimulation in obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016 Oct;71(10):923–31.
86. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, et al. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 15;198(6):e70–87.
87. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A Randomized Study on the Effect of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med*. 2009 Sep 28;169(17):1619–26.
88. Drager LF, Brunoni AR, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM, Lotufo PA. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015 Mar 1;70(3):258–64.
89. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs Conventional Therapy for Weight Loss Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1142–9.
90. Punjabi NM. COUNTERPOINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? No. *CHEST*. 2016 Jan 1;149(1):16–9.
91. Malhotra A, Ayappa I, Ayas N, Collop N, Kirsch D, Mcardle N, et al. Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*. 2021 Mar 9;44(7):zsab030.
92. Hajipour M, Baumann B, Azarbarzin A, Allen AJH, Liu Y, Fels S, et al. Association of alternative polysomnographic features with patient outcomes in obstructive sleep apnea: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 19(2):225–42.
93. de Chazal P, Sutherland K, Cistulli PA. Advanced polysomnographic analysis for OSA: A pathway to personalized management? *Respirology*. 2020;25(3):251–8.
94. Amaro ACS, Duarte FHG, Jallad RS, Bronstein MD, Redline S, Lorenzi-Filho G. The use of nasal dilator strips as a placebo for trials evaluating continuous positive airway pressure. *Clinics*. 2012 May;67(5):469–74.
95. Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC, et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2007 Apr;62(4):354–9.
96. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender Differences in Obstructive Sleep Apnea and Treatment Implications. *Sleep Med Rev*. 2008 Dec;12(6):481–96.

97. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Gender Differences in Obstructive Sleep Apnea and Treatment Response to Continuous Positive Airway Pressure. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2009 Dec 15;5(6):512–8.
98. Maimon N, Hanly PJ. Does Snoring Intensity Correlate with the Severity of Obstructive Sleep Apnea? *J Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15;06(05):475–8.
99. Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N’Guyen XL, et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2009 Sep 30;34(4):914–20.
100. Fukuda T, Tsuiki S, Kobayashi M, Nakayama H, Inoue Y. Selection of response criteria affects the success rate of oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2014 Mar 1;15(3):367–70.
101. Gjerde K, Lehmann S, Berge ME, Johansson A -K., Johansson A. Oral appliance treatment in moderate and severe obstructive sleep apnoea patients non-adherent to CPAP. *J Oral Rehabil*. 2016 Apr;43(4):249–58.
102. Boyd SB, Upender R, Walters AS, Goodpaster RL, Stanley JJ, Wang L, et al. Effective Apnea-Hypopnea Index (“Effective AHI”): A New Measure of Effectiveness for Positive Airway Pressure Therapy. *Sleep*. 2016 Nov 1;39(11):1961–72.