

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika, Klinikinės medicinos institutas

Matas Kuncė, 6 kursas, 6 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Miego apnėjos fenotipai ir jų gydymo specifika

Sleep Apnea Phenotypes and Specifics of Their Treatment

Darbo vadovas

Gyd. Arnoldas Morozas

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Eugenijus Lesinskas

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas: matas.kunce@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	4
SANTRAUKA.....	5
ĮVADAS.....	9
LITERATŪROS PAIEŠKOS METODAI	10
REZULTATAI.....	12
1. OBSTRUKcinės miego apnėjos apžvalga	12
1.1. Apibrėžimas, epidemiologija, rizikos veiksniai	12
1.2. Patogenezė	12
1.3. Klinikinis vertinimas.....	13
1.3.1. Simptomai.....	13
1.3.2. Kūno sandaros vertinimas.....	13
1.3.3. Mieguistumo vertinimas	14
1.3.4. Viršutinių kvėpavimo takų praeinamumo vertinimas	15
1.3.5. Veido ir kaukolės anatominių ypatumų vertinimas.....	17
1.3.6. Polisomnografija	18
1.4. Gydymas	19
2. Fenotipavimas ir endotipavimas	23
2.1. Fenotipai ir tikslinis gydymas	24
2.1.1. Demografiniai duomenys	24
2.1.1.1. Rasė ir tautybė.....	24
2.1.1.2. Amžius	25
2.1.1.3. Lytis	26
2.1.2. Antropometriniai duomenys	27
2.1.2.1. Nutukimas	27

2.1.2.2. NAKTINIS SKYSČIŲ PERSISKIRSTYMAS	28
2.1.2.3. VEIDO IR KAUKOLĖS ANATOMINIAI YPATUMAI.....	28
2.1.3. SIMPTOMAI.....	29
2.1.4. POLISOMNOGRAFIJOS RODIKLIAI.....	32
2.1.4.1. REM OBSTRUKcinė MIEGO APNĖJA.....	32
2.1.4.2. POZICINė OBSTRUKcinė MIEGO APNĖJA	33
2.1.5. GRETUTINĖS LIGOS.....	35
2.1.5.1. ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGOS.....	35
2.1.5.2. MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGOS.....	35
2.1.5.3. NEUROKOGNITYVINė DISFUNKCIJA.....	36
2.2. FENOTIP AIS PAGRĮSTO GYDYMO APIBENDRINIMAS.....	36
2.3. ENDOTIPAI IR TIKSLINIS GYDYMAS	38
2.3.1. ANATOMINIAI.....	38
2.3.1.1. SIAURI VIRŠUTINIAI KVĖPAVIMO TAKAI.....	38
2.3.2. NEANATOMINIAI.....	39
2.3.2.1. YDINGA KILPA	39
2.3.2.2. ŽEMAS SUŽADINIMO SLENKSTIS	39
2.3.2.3. SUTRIKUSI VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ RAUMENŲ FUNKCIJA ..	40
2.4. ENDOTIP AIS PAGRĮSTO GYDYMO APIBENDRINIMAS: PALM SKALĖ	41
IŠVADOS	43
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	44
LITERATŪRA.....	45

SANTRUMPOS

OMA – obstrukcinė miego apnėja

VKT – viršutiniai kvėpavimo takai

AHI – apnėjų-hipopnėjų indeksas

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio terapija

MAD – apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai

KMI – kūno masės indeksas

SNS – simpatinė nervų sistema

UPPP – uvulopalatofaringoplastika

MMA – dviejų žandikaulių ortognatinė operacija

ODI – deguonies desaturacijos indeksas

REM – greitų akių judesių miego fazė

SANTRAUKA

Problemos aktualumas: Obstrukcinė miego apnėja yra dažniausias kvėpavimo sutrikimas miego metu, paveikiantis maždaug 1 milijardą žmonių visame pasaulyje. Iki 60% obstrukcinio miego apnėja sergančių asmenų taip pat serga širdies ir kraujagyslių ligomis, iki 80% - medžiagų apykaitos ligomis, o 25% patiria neurokognityvinius sutrikimus. Nutukimas, kurio dažnis pagal Pasaulio sveikatos organizacijos duomenis nuo 1990 m. padidėjo daugiau nei du kartus suaugusiųjų tarpe, yra pagrindinis obstrukcinės miego apnėjos rizikos veiksnys, siejamas su sunkesne ligos eiga. Nepaisant didelio paplitimo ir sveikatai kenksmingų pasekmių, obstrukcinė miego apnėja iki 80% atvejų lieka nenustatyta arba paskirtas gydymas nėra pakankamai veiksmingas dėl nespecifinių, ilgainiui kintančių simptomų, tradicinių diagnostikos ir gydymo metodų trūkumų. Obstrukcinės miego apnėjos sunkumo laipsniui nustatyti naudojamas apnėjų-hipopnėjų indeksas pernelyg supaprastina ligos įvairialypiškumą, nepakankamai tiksliai atspindi ligos pasekmes ir gydymo metodų efektyvumą. Fenotipavimas ir endotipavimas leidžia tiksliau nustatyti ligos sunkumo laipsnį, pasekmių sveikatai riziką, numatyti tradicinių gydymo metodų efektyvumą ir parinkti tikslinį gydymą.

Darbo tikslas: Apžvelgti skirtingus obstrukcinės miego apnėjos fenotipus ir endotipus bei jų gydymo ypatumus.

Metodai: Mokslinės literatūros paieška buvo vykdoma Pubmed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science, Cochrane Library ir Google Scholar duomenų bazėse, naudojant reikšminių žodžių derinius. Moksliniai straipsniai atrinkti pagal įtraukimo ir atmetimo kriterijus. Į galutinę literatūros analizę buvo įtraukti recenzuoti straipsniai, publikuoti lietuvių ar anglų kalba per pastaruosius penkerius metus, išskyrus esminius ankstesnius tyrimus, sisteminės apžvalgos, metaanalizės ir klinikiniai tyrimai, nagrinėjantys obstrukcinės miego apnėjos fenotipus, endotipus ir gydymą, oficialios klinikinės gairės ir nacionalinės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos.

Rezultatai: Obstrukcinė miego apnėja yra įvairialypė liga, kurios sunkumą lemia fenotipai ir endotipai. Pacientų skirstymas į klinikinius fenotipus, remiantis rase, tautybe, lytimi, amžiumi, kūno mase, veido ir kaukolės anatominiiais ypatumais, ligos simptomais, polisomnografiniais rodikliais, gretutinėmis ligomis, ir į patofiziologinius endotipus (siauri viršutiniai kvėpavimo takai, žemas sužadinimo slenkstis, ydinga kilpa ir sutrikusi viršutinių kvėpavimo takų raumenų funkcija) leidžia parinkti tikslinį gydymą ir numatyti jo efektyvumą. Nors gydymas nuolatinio teigiamo slėgio aparatu yra laikomas auksiniu standartu, didelė dalis pacientų nesilaiko gydymo rekomendacijų. Priklausomai nuo paciento fenotipo ar endotipo gali būti taikomi alternatyvūs ar kombinuoti gydymo metodai, tokie kaip apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai, pozicinė terapija, svorio mažinimas, chirurginis gydymas, miofunkcinė terapija ar poliežuvinio nervo stimuliacija.

Išvados: Obstrukcinė miego apnėja yra kliniškai įvairialypė liga, kurios sunkumą sąlygoja demografiniai, antropometriniai, polisomnografijos rodikliai, simptomai, gretutinės ligos ir patofiziologiniai mechanizmai. Fenotipų ir endotipų nustatymas leidžia prognozuoti nuolatinio teigiamo slėgio terapijos veiksmingumą ir optimizuoti alternatyvių gydymo metodų pasirinkimą pacientams, kuriems ši terapija yra mažiau veiksminga.

Reikšminiai žodžiai: Obstrukcinė miego apnėja; fenotipas; patofiziologija; apnėjų-hipopnėjų indeksas; nuolatinio teigiamo slėgio terapija; tikslinis gydymas.

SUMMARY

Relevance of the problem: Obstructive sleep apnea is the most prevalent sleep-disordered breathing condition, affecting approximately 1 billion people worldwide. Up to 60% of obstructive sleep apnea patients also suffer from cardiovascular disease, up to 80% from metabolic diseases, and 25% from neurocognitive impairment. Obesity, which has more than doubled in adults since 1900, is a major risk factor for obstructive sleep apnea and is associated with a more severe progression of the disease. Despite its widespread occurrence and significant health impact, up to 80% of obstructive sleep apnea cases remain undiagnosed or undertreated due to its non-specific and variable symptoms, as well as the limitations of traditional diagnostic and therapeutic approaches. The apnea-hypopnea index, commonly used to assess disease severity, fails to capture the complexity of obstructive sleep apnea, as it does not accurately reflect individual disease outcomes or treatment efficacy. Phenotyping and endotyping offer a more precise approach by enabling better risk stratification, improved assessment of disease severity, prediction of treatment response, and selection of targeted therapies, ultimately enhancing patient outcomes.

Aim: To provide an overview of the phenotypes and endotypes of obstructive sleep apnea and their implications for treatment selection and management.

Methods: The scientific literature search was conducted in PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar using specific keyword combinations. Article selection was guided by predefined inclusion and exclusion criteria. The literature review includes peer-reviewed articles published in Lithuanian or English languages within the last five years, except for key earlier studies. Systematic reviews, meta-analyses, clinical trials on obstructive sleep apnea phenotypes, endotypes, and treatment, as well as official clinical guidelines and national diagnostic and treatment recommendations, were also included.

Results: Obstructive sleep apnea is a heterogeneous disorder, with phenotypes and endotypes playing an important role in determining disease severity and treatment response. Clinical phenotypes are defined by race, ethnicity, gender, age, body weight, craniofacial anatomy, symptoms, polysomnographic features, and comorbidities, while pathophysiological endotypes, including compromised upper airway, low arousal threshold, high loop gain, and impaired upper airway muscle function, help guide treatment selection and predict its effectiveness. Although continuous positive airway pressure remains the gold standard therapy, many patients struggle with adherence. Alternative or combination therapies, such as mandibular advancement devices, positional therapy, weight reduction, surgery, myofunctional therapy, or hypoglossal nerve stimulation, may be more suitable depending on the patient's phenotype and endotype.

Conclusions: Obstructive sleep apnea is a clinically heterogeneous disorder, with its severity influenced by demographic, anthropometric and polysomnographic factors, symptoms, comorbidities, and underlying pathophysiological mechanisms. Phenotyping and endotyping enable the prediction of continuous positive airway pressure therapy efficacy and support the optimisation of alternative treatment strategies for patients with suboptimal response to this therapy.

Keywords: Obstructive sleep apnea; phenotype; pathophysiology; apnea-hypopnea index; continuous positive airway pressure; tailored treatment.

IVADAS

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) yra lėtinė liga, kuriai yra būdingas dalinis (hipopnėja) arba visiškas (apnėja) viršutinių kvėpavimo takų (VKT) subliuškimas, sukeliantis epizodinę hipoksiją ir miego fragmentaciją (1). Tai lemia padidintą mieguistumą dienos metu, širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL), medžiagų apykaitos ligų riziką ir kognityvinę disfunkciją (2). OMA yra dažniausias kvėpavimo sutrikimas miego metu (3). Pasaulyje OMA serga maždaug 1 milijardas žmonių, o tarp vidutinio amžiaus vyrų ir moterų paplitimas siekia atitinkamai 24% ir 9%. OMA yra dažniau nustatoma vyresniame amžiuje, nutukusiems asmenims ir vyrams (4). Nepaisant didelio paplitimo ir sveikatai kenksmingų pasekmių, OMA neretai lieka nenustatyta arba paskirtas gydymas nėra pakankamai veiksmingas (5).

Pagrindiniai OMA simptomai, pasireiškiantys nakties metu, yra knarkimas ir prabudimas su dusulio pojūčiu. Dienos metu dažnai jaučiamas padidintas mieguistumas, galvos skausmas ar dirglumas (6). Nespecifiniai ir ilgainiui kintantys simptomai apsunkina ligos diagnostiką ir lemia uždelstą gydymo pradžią.

OMA diagnozei patvirtinti yra atliekama viso miego polisomnografija, kurios metu yra registruojami fiziologiniai paciento parametrai, o OMA sunkumo laipsnis yra vertinamas remiantis apnėjų-hipopnėjų indeksu (AHI) (7). Šis indeksas atspindi bendrą kvėpavimo sutrikimų (apnėjų ir hipopnėjų) skaičių, tenkantį vienai miego valandai (5). Manoma, kad AHI pernelyg supaprastina ligos klinikinį įvairialypiškumą ir netiksliai atspindi OMA pasekmes sveikatai (8).

OMA sergantys pacientai tarpusavyje skiriasi klinikiniais simptomais, gretutinėmis ligomis ar atsaku į gydymą. Pacientai, turintys skirtingus klinikinius požymius, gali būti skirstomi į pogrupius – fenotipus. Fenotipavimas leidžia suskirstyti pacientų visumą į pogrupius, turinčius nežymius skirtumus pogrupio viduje, tačiau reikšmingus skirtumus tarp pogrupių. Be klinikinių požymių, pogrupiai gali skirtis vyraujančiu patofiziologiniu mechanizmu. Pacientų skirstymas į homogeniškesnes grupes, remiantis ligą nulemiančiais patofiziologiniais mechanizmais, yra vadinamas endotipavimu (9). OMA fenotipo ir endotipo nustatymas yra svarbūs siekiant suskirstyti pacientus į skirtingos rizikos grupes ir parinkti optimalius gydymo metodus (10).

Nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) terapija yra laikoma auksiniu OMA gydymo standartu (11). Miego metu suslėgtas aplinkos oras yra pučiamas į paciento VKT per nosies kaukę, o oro srovė neleidžia jiems subliukšti (11). Nepaisant gydymo efektyvumo, 29-83% pacientų nesilaiko gydymo rekomendacijų dėl diskomforto, veido formos neatitinkančios ar pralaidžios nosies kaukės, odos dirginimo, nosies ertmės obstrukcijos ar sunkumo iškvėpti (12,13). Priklausomai nuo paciento fenotipo ar endotipo gali būti taikomi alternatyvūs ar

kombinuoti gydymo metodai, tokie kaip apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai (angl. *mandibular advancement devices*, MAD), pozicinė terapija, svorio mažinimas, chirurginis gydymas, miofunkcinė terapija ar poliežuvinio nervo stimuliacija (11).

OMA fenotipų ir endotipų nustatymas leidžia įvertinti gydymo CPAP aparatu efektyvumą, individualiai parinkti tikslinį gydymo metodą ir sumažinti negydomos OMA pasekmių, tokių kaip arterinės hipertenzijos, išeminės širdies ligos, širdies nepakankamumo, aritmijų, smegenų kraujotakos sutrikimų ar cukrinio diabeto, riziką (14).

Tyrimo tikslas – apžvelgti skirtingus obstrukcinės miego apnėjos fenotipus ir endotipus bei jų gydymo ypatumus.

LITERATŪROS PAIEŠKOS METODAI

Informacijos šaltiniai

Siekiant atrinkti naujausius ir patikimiausius duomenis apie obstrukcinės miego apnėjos fenotipus ir jų gydymo specifiką, buvo atlikta sisteminė mokslinės literatūros paieška. Literatūros paieška buvo atlikta naudojant šias tarptautines mokslinių tyrimų duomenų bazines: PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science, Cochrane Library ir Google Scholar. Taip pat buvo išanalizuotos Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos parengtos „Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024“.

Reikšminiai žodžiai ir paieškos strategija

Mokslinės literatūros paieška buvo vykdoma naudojant specifinius reikšminius žodžius ir jų kombinacijas, siekiant užtikrinti, kad atrinkti informacijos šaltiniai būtų išsamūs ir tikslūs. Pagrindiniai naudoti terminai: obstructive sleep apnea, sleep apnea, upper airway obstruction, apnea-hypopnea index, polysomnography, phenotypes, endotypes, cluster analysis, upper airway collapsibility, pharyngeal muscle dysfunction, loop gain, low arousal threshold, pathophysiology, continuous positive airway pressure, alternative treatment, adherence, effectiveness, personalized treatment, cardiovascular disease, metabolic disease, neurocognitive dysfunction. Siekiant optimizuoti mokslinės literatūros paiešką, reikšminiai žodžiai buvo sujungti pasitelkiant „Boolean“ išraiškas: ((„obstructive sleep apnea“ OR „sleep apnea“) AND („phenotypes“ OR „endotypes“)), ((„obstructive sleep apnea“ AND „personalized treatment“) OR („sleep apnea“ AND „alternative treatment“)), ((„continuous positive airway pressure“ OR „alternative treatment“) AND („adherence“ OR „effectiveness“)).

Mokslinių straipsnių atranka

Straipsnių atrankos metu buvo taikomi aiškiai apibrėžti įtraukimo ir atmetimo kriterijai, siekiant atrinkti metodologiškai patikimus ir aktualius šaltinius. Į literatūros apžvalgą buvo įtraukti: recenzuoti straipsniai, publikuoti lietuvių ar anglų kalba per pastaruosius 5 metus (2020 m. – 2025 m.), išskyrus esminius ankstesnius tyrimus, sisteminės apžvalgos, metaanalizės ir klinikiniai tyrimai, nagrinėjantys obstrukcinės miego apnėjos fenotipus, endotipus ir gydymą, oficialios klinikinės gairės ir nacionalinės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Tuo tarpu atmesti nerecenzuoti, be aiškaus metodologinio pagrindimo, tiesiogiai su tyrimo tema nesusiję, publikuoti ne lietuvių ar anglų kalba, senesni nei 2020 m. (išskyrus esminius ankstesnius tyrimus) straipsniai.

Mokslinės literatūros paieškos metu, naudojant reikšminių žodžių kombinacijas, duomenų bazėse buvo identifikuoti 2848 straipsniai. Pradinės atrankos metu buvo atmesti straipsniai, paskelbti prieš daugiau nei 5 metus, ir dublikatai. Detalesnei peržiūrai atrinkta 739 straipsniai. Peržvelgus straipsnių pavadinimus ir santraukas buvo atmesti 514 straipsnių, kurie neatitiko tyrimo tikslo ir įtraukimo kriterijų. Tolimesnei peržiūrai atrinkti 322 straipsniai. Atlikus straipsnių viso teksto analizę, įvertinus metodologinį pagrįstumą, į galutinę literatūros analizę buvo įtraukti 120 straipsnių.

REZULTATAI

1. OBSTRUKČINĖS MIEGO APNĖJOS APŽVALGA

1.1. APIBRĖŽIMAS, EPIDEMIOLOGIJA, RIZIKOS VEIKSNIAI

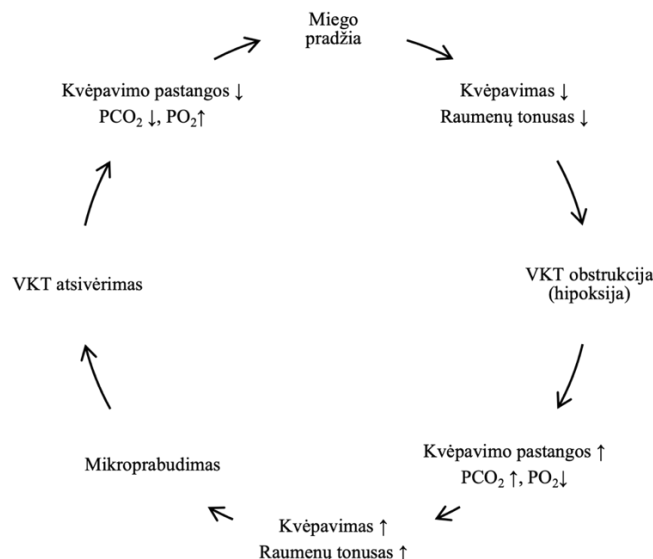
OMA yra lėtinė liga, apibūdinama pasikartojančiomis kvėpavimo pauzėmis miego metu. Tai lemia dalinis (hipopnėja) arba visiškas (apnėja) viršutinių kvėpavimo takų subliuškimas (15). Pasikartojančios kvėpavimo pauzės miego metu sukelia hipoksemiją, hiperkapniją bei audinių hipoksiją. Šie patofiziologiniai pokyčiai skatina trumpalaikius prabudimus, kurie trikdo miego architektūrą ir lemia jo kokybės pablogėjimą (11).

OMA yra dažniausias kvėpavimo sutrikimas miego metu (3). Pasaulyje OMA serga maždaug 1 milijardas žmonių, o tarp 30-60 metų amžiaus vyrų ir moterų paplitimas siekia atitinkamai 24% ir 9% (16). Rizika susirgti OMA didesnė vyrams, vyresnio amžiaus ir nutukusiems asmenims (4).

Nutukimas yra pagrindinis OMA rizikos veiksnys, lemiantis siaurus VKT dėl riebalinio audinio atsidėjimo. Nustatytas tiesioginis kūno masės indekso (KMI) ir OMA ryšys (16). Kiti OMA rizikos veiksniai yra: vyriška lytis, menopauzė, vyresnis amžius, didelė kaklo apimtis, siauri VKT, veido ir kaukolės anatominiai ypatumai, neuroraumeninės, ŠKL, medžiagų apykaitos ligos, šeiminė anamnezė, rūkymas ir alkoholio vartojimas (17).

1.2. PATOGENEZĖ

OMA patofiziologiją sąlygoja anatominių ir neanatominių veiksnių sąveika (1 pav.) (18). Įkvėpimo metu ryklės plečiamieji raumenys susitraukia įveikdami VKT susidarantį neigiamą slėgį ir taip išlaiko jų struktūrinį vientisumą (15). Miego metu ryklės plečiamųjų raumenų atsakas į slėgio pokyčius susilpnėja, o tai lemia didesnę VKT subliuškimo riziką (19). Anatominiai veiksniai, tokie kaip didelis minkštųjų audinių tūris dėl riebalų atsidėjimo, veido ir kaukolės ypatumai ir skysčių persiskirstymas į kaklą gulimoje padėtyje, didina neigiamą slėgį ryklės spindyje ir lemia VKT subliuškimą. Neanatominiai veiksniai, tokie kaip silpnas ryklės plečiamųjų raumenų atsakas, žemas prabudimo slenkstis ir padidintas kvėpavimo sistemos jautrumas (ydinga kilpa), taip pat sąlygoja VKT subliuškimą (18).



1 pav. Viršutinių kvėpavimo takų subliuškimą lemiantys mechanizmai obstrukcinės miego apnėjos patogenezėje

VKT – viršutiniai kvėpavimo takai

Pasikartojantys hipoksemijos, hiperkapnijos ir audinių hipoksijos epizodai lemia padidintą simpatinės nervų sistemos (SNS) aktyvumą, sisteminį uždegimą, oksidacinį stresą ir endotelio disfunkciją. Šie biologiniai pokyčiai yra susiję su ŠKL bei medžiagų apykaitos ligomis (17).

1.3. KLINIKINIS VERTINIMAS

1.3.1. SIMPTOMAI

Pagrindiniai OMA simptomai dienos metu yra padidėjęs mieguistumas, naktinio miego fragmentacijos nulemtas nuovargis ir sutrikusi atmintis bei dėmesys. Šiai būklei taip pat būdingas rytinis galvos skausmas, nuotaikos sutrikimai, emocinis nestabilumas, erekcijos sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis ir gastroezofaginio reflukso simptomai (20).

Dažniausiai pasireiškiantys naktiniai simptomai yra knarkimas ir artimųjų pastebimi kvėpavimo sustojimai miego metu. Šiuos simptomus dažnai lydi mikroprabudimai su dusulio pojūčiu ir nerimas. Mikroprabudimai aktyvina SNS, todėl yra siejami su padidėjusiu kraujospūdžiu ir širdies susitraukimų dažniu. Kiti naktiniai obstrukcinės miego apnėjos simptomai yra prakaitavimas, dažnas noras šlapintis, burnos džiūvimas ar seilėtekis ir griežimas dantimis (16).

1.3.2. KŪNO SANDAROS VERTINIMAS

Kūno riebalų kiekio vertinimas

Nutukimas yra nustatomas pagal Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamą klasifikaciją, remiantis KMI (1 lentelė) (11). KMI yra glaudžiai susijęs su OMA sunkumo laipsniu.

Šios ligos išsivystymo rizika padidėja esant didesniai nei 30 kg/m² KMI (21). Tačiau KMI atspindi bendrą kūno riebalų kiekį, neatsižvelgiant į jų pasiskirstymą, ypač pilvo ir kaklo srityse. Riebalinio audinio atsidėjimas kaklo srityje yra siejamas su didesniu OMA sunkumo laipsniu (22). KMI taip pat gali būti naudojamas numatyti chirurginio OMA gydymo rezultatus, nes didesnis KMI yra susijęs su didesne tikimybe, kad po operacijos liga išliks (21).

1 lentelė. Kūno masės indekso kategorijos

Svorio kategorija	KMI (kg/m ²)
Nepakankama kūno masė	< 18,5
Normali kūno masė	18,5 – 24,9
Antsvoris	25,0 – 29,9
Nutukimas, I ^o	30,0 – 34,9
Nutukimas, II ^o	35,0 – 39,9
Nutukimas, III ^o	≥ 40,0

KMI – kūno masės indeksas

Kaklo apimtis

Kaklo apimtis yra matuojama ties viršutiniu skydinės kremzlės kraštu, pacientui sėdint. Padidėjusi kaklo apimtis yra susijusi su didesniu KMI ir riebalinio audinio atsidėjimu kaklo srityje, o tai didina VKT subliušimo riziką miego metu (21). Moterims kaklo apimtis, viršijanti 40 cm, o vyrams, viršijanti 43 cm, laikoma reikšmingu OMA rizikos veiksniu. Asmenims, kurių kaklo apimtis viršija 48 cm, OMA išsivystymo rizika padidėja 20 kartų (23).

Liemens apimtis

Liemens apimtis yra naudojamas kaip netiesioginis centrinio nutukimo rodiklis, kuris įprastai yra matuojamas vidurio linijoje tarp apatinio krūtinės ląstos krašto ir klubakaulio skiauterės, pacientui stovint (23). Nustatyta, kad moterims liemens apimtis, viršijanti 95 cm, o vyrams, viršijanti 100 cm, lemia didesnę OMA ir medžiagų apykaitos ligų riziką (24).

1.3.3. MIEGUISTUMO VERTINIMAS

Mieguistumo sunkumui vertinti dažnai naudojami diagnostiniai klausimynai, tokie kaip Epworth mieguistumo skalė, STOP-BANG ir Berlin klausimynai, leidžiantys nustatyti OMA riziką.

Epworth mieguistumo skalė

Epworth mieguistumo skalė vertina mieguistumo sunkumą aštuoniose įprastose situacijose, pavyzdžiui skaitant knygą, žiūrint televizorių ar vairuojant. Kiekviena situacija yra vertinama balais

nuo 0 iki 3. Didžiausia balų suma yra 24, o surinkus 10 ar daugiau balų, nepriklausomai nuo amžiaus, nustatomas patologinis mieguistumas (25).

STOP-BANG klausimynas

Klausimyno STOP dalyje yra vertinami paciento knarkimas, nuovargis, fiksuoti apnėjų epizodai ir aukštas kraujospūdis (angl. *snoring, tiredness, observed apneas, and high blood pressure*, STOP). BANG dalyje yra vertinamas paciento KMI, amžius, kaklo apimtis ir lytis (angl. *body mass index, age, neck circumference, and gender*, BANG). Kiekvienas iš aštuonių punktų yra vertinamas 0 arba 1 balu. Didžiausias balų skaičius yra 8, o 3 ar daugiau balų rodo didelę OMA riziką (21). Šio klausimyno jautrumas nustatant vidutinio sunkumo OMA yra 93%, o sunkią – 100% (26).

Berlin klausimynas

Šį klausimyną sudaro 10 klausimų, suskirstytų į tris kategorijas: mieguistumas, KMI ir arterinė hipertenzija bei antropometriniai rodikliai. Teigiamas vertinimas dviejose iš trijų kategorijų rodo didelę OMA riziką. Nustatyta, kad Berlin klausimyno jautrumas siekia 82% (21).

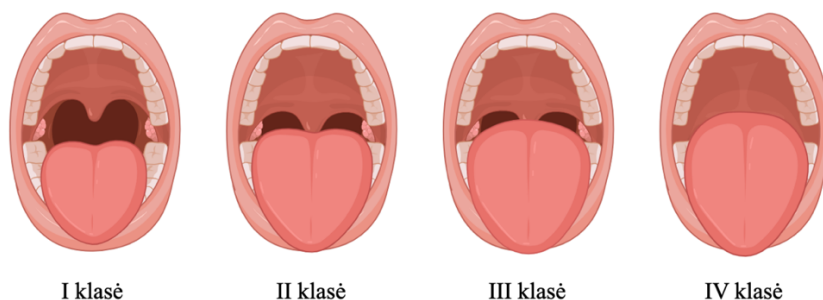
1.3.4. VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ PRAEINAMUMO VERTINIMAS

VKT tyrimo tikslas yra įvertinti anatomines OMA priežastis ir galimas obstrukcijos vietas nosiaryklėje, burnaryklėje ir gerklaryklėje (2 lentelė).

Nosies ertmės ir nosiaryklės struktūrinius pokyčius, tokius kaip nosies vožtuvų nepakankamumas, nosies pertvaros iškrypimas, apatinių nosies kriauklių hipertrofija, adenoidų hipertrofija ir nosies polipai, galima nustatyti atliekant priekinę rinoskopiją ir nosies endoskopiją (21). Ligos, tokios kaip lėtinis rinitas ar lėtinis rinosinusitas (su arba be nosies polipozės), dažnai sukelia nosies obstrukciją ir didina OMA išsivystymo riziką (27). Dėl nosies obstrukcijos įkvėpimo metu burnaryklėje didėja neigiamas slėgis, kuris lemia VKT subliuškimą. Kvėpavimas pro burną, atsirandantis dėl nosies obstrukcijos, lemia liežuvio postūmį atgal, o tai iki 2,5 kartų padidina VKT subliuškimo tikimybę (28). Nustatyta, kad nosies obstrukcija gali sukelti lėtinę hipoksemiją ir hiperkapniją, didinančias plautinės hipertenzijos ir dešiniojo širdies skilvelio nepakankamumo riziką. Chirurginis nosies struktūrinių pakitimų gydymas gali reikšmingai sumažinti knarkimą, pagerinti miego kokybę ir padidinti gydymo CPAP efektyvumą. Po nosies operacijų taip pat stebimas pagerėjęs deguonies įsotinimas kraujyje ir geresnė dešiniojo širdies skilvelio miokardo funkcija (29).

Burnos ertmės ir burnaryklės apžiūros metu nustatyti pokyčiai, susiję su OMA, apima: padidėjusį liežuvį, padidėjusias gomurines tonziles, padidėjusias šonines ryklės sienas, padidėjusį liežuvėlį, žemą minkštąjį gomurį (21). Burnaryklės obstrukcijos laipsniui įvertinti dažniausiai yra naudojamos Mallampati ir Friedman klasifikacijos (30).

Mallampati skalė leidžia įvertinti žiočių lankus, liežuvėlį ir minkštąjį gomurį, kai liežuvis yra iškištas. Pagal matomas struktūras suteikiama viena iš keturių klasių (2 pav.). I klasė – matomi žiočių lankai, minkštasis gomurys ir liežuvėlis. II klasė – matomas minkštasis gomurys ir dalis liežuvėlio. III klasė – matoma tik dalis minkštojo gomurio. IV klasė – matomas tik kietasis gomurys. III ir IV Mallampati klasės yra siejamos su didesne OMA rizika (31).



2 pav. Mallampati klasifikacija

Friedman liežuvio padėties klasifikacija vertina tas pačias anatomines struktūras, tačiau liežuvis laikomas įprastoje padėtyje. Aukštesnė Friedman klasė yra siejama su aukštesniu AHI (21).

OMA būdingi gerklaryklės pokyčiai apima padidėjusią liežuvinę tonzilę ir pakitusią antgerklį padėtį (21).

VKT endoskopijos metu nustatius obstrukciją nosiaryklėje, burnaryklėje ar gerklaryklėje, gali būti atliekamas Muller testas, kurio metu pacientas forsuočiai įkvepia uždaryta burna ir nosimi. Šis tyrimas leidžia įvertinti obstrukcijos laipsnį (23).

2 lentelė. Viršutinių kvėpavimo takų obstrukciją sąlygojantys veiksniai

Nosies ertmė	Burnos ertmė	Gerklos
Nosies pertvaros iškrypimas	Didelis liežuvis	Didelė liežuvinė tonzilė
Apatinių, vidurinių nosies kriauklių hipertrofija	Didelės gomurinės tonzilės	Pakitusi antgerklį padėtis
Nosies vožtuvų nepakankamumas	Didelės šoninės ryklės sienos	
Polipai	Didelis liežuvėlis	
Adenoidų hipertrofija	Žemas minkštasis gomurys	
Lėtinis rinitas, rinosinusitas		

Vaistų sukkelto miego metu atliekama VKT endoskopija (angl. *drug-induced sleep endoscopy*, DISE) leidžia tiksliau nustatyti obstrukcijos vietas burnaryklėje ir gerklaryklėje (6). Šis tyrimas atliekamas pacientams, kuriems gydymas CPAP aparatu yra neefektyvus, siekiant parinkti alternatyvius gydymo metodus ir įvertinti chirurginio gydymo indikacijas (5,32). DISE metu yra vertinamos pagrindinės VKT struktūros, įskaitant minkštąjį gomurį, liežuvėlį, šonines ryklės sienas, gomurines tonziles, liežuvio šaknį ir antgerklį, remiantis VOTE klasifikacija (angl. *velum, oropharyngeal lateral walls, tongue base, epiglottis*) (3 lentelė). Obstrukcija yra vertinama pagal jos konfigūraciją (priekinė – užpakalinė, šoninė arba koncentrinė) ir laipsnį. Jei struktūrų vibracijos nestebima, o viršutinių kvėpavimo takų susiaurėjimas yra mažesnis nei 50%, laikoma, kad obstrukcijos nėra. Dalinė obstrukcija nustatoma, jei pastebima struktūrų vibracija ir susiaurėjimas siekia 50-75%. Pilna obstrukcija nustatoma tuomet, kai viršutinių kvėpavimo takų susiaurėjimas yra 75% ir daugiau (33).

3 lentelė. VOTE klasifikacija

Struktūra	Obstrukcijos laipsnis	Konfigūracija		
Gomurys	0: obstrukcijos nėra	Priekinė - užpakalinė	Šoninė	Koncentrinė
Šoninės ryklės sienos	1: dalinė obstrukcija	Negalima vizualizuoti	Šoninė	Negalima vizualizuoti
Liežuvio šaknis	2: pilna obstrukcija	Priekinė - užpakalinė	Negalima vizualizuoti	Negalima vizualizuoti
Antgerklis		Priekinė - užpakalinė	Šoninė	Negalima vizualizuoti

1.3.5. VEIDO IR KAUKOLĖS ANATOMINIŲ YPATUMŲ VERTINIMAS

Apžiūros metu yra vertinami veido ir kaukolės skeletiniai ir minkštųjų audinių pokyčiai, tokie kaip apatinio žandikaulio retrognatija, mikrognatija, makroglosija, hipoplastinis viršutinis ir apatinis žandikauliai (23). Cefalograma taip pat leidžia įvertinti veido kaulinių struktūrų ir VKT minkštųjų audinių ryšį. Šio tyrimo metu gali būti nustatomi parametrai, lemiantys didesnę OMA išsivystymo riziką: apatinio žandikaulio ilgis (nuo sąvarinės galvos iki priekinio apatinio žandikaulio taško) mažesnis nei 80 mm, viršutinio žandikaulio pamato kampas su kaukolės pamatu mažesnis nei 75°, priekinio apatinio veido aukšto (nuo priekinės nosies nugarėlės iki žemiausio apatinio žandikaulio

taško vidurio linijoje) ilgis didesnis nei 85 mm ir daugiau nei 18 mm žemiau apatinio žandikaulio plokštumos esantis poliežuvinis kaulas (21).

1.3.6. POLISOMNOGRAFIJA

Polisomnografija yra auksinis standartas OMA diagnozei patvirtinti. Įprastai tyrimas yra atliekamas viso miego metu miego laboratorijoje, kuomet yra matuojami septyni kanalai ar daugiau (11). Tyrimo metu paciento fiziologiniai parametrai yra registruojami atliekant elektroencefalogramą, okulogramą, elektromiografiją, elektrokardiogramą, matuojamas arterinio kraujo įsotinimas deguonimi, oro srovė pro nosį ir burną, fiksuojamas knarkimas, krūtinės ląstos, pilvo ir galūnių judesiai (7). OMA yra diagnozuojama remiantis Tarptautinės miego sutrikimų klasifikacijos diagnostikos kriterijais (4 lentelė) (34).

4 lentelė. Obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos kriterijai

A ir B, arba C kriterijai	
A	Bent vienas iš šių kriterijų: 1. Pacientas skundžiasi mieguistumu, prasta miego kokybe, nuovargio arba nemigos simptomais. 2. Dėl kvėpavimo sustojimo miego metu pacientas prabunda su dusulio pojūčiu. 3. Miego metu partneris pastebi paciento nuolatinį knarkimą ir/ arba kvėpavimo pauzes.
B	PSG nustatytas $AHI \geq 5/\text{val.}$
C	PSG nustatytas $AHI \geq 15/\text{val.}$

PSG – polisomnografija; AHI – apnėjų-hipopnėjų indeksas

Nustačius OMA diagnozę, ligos sunkumo laipsnis yra vertinamas remiantis AHI (35). Šis indeksas atspindi bendrą kvėpavimo sutrikimų (apnėjų ir hipopnėjų) skaičių, tenkantį vienai miego valandai (5). Apnėjos miego tyrimo metu yra apibrėžiamos kvėpavimo sustojimu 10 sekundžių ar daugiau. Hipopnėjos yra apibrėžiamos oro srovės sumažėjimu 30% ar daugiau 10 sekundžių ar daugiau ir arterinio kraujo įsotino deguonimi sumažėjimu 4% ar daugiau (21). Lengva OMA diagnozuojama, kai AHI reikšmė yra 5–14 įvykių per valandą, vidutinio sunkumo – 15–29 įvykiai per valandą ir sunki – 30 ar daugiau įvykių per valandą (35).

AHI indekso jautrumas ir specifiskumas nustatant OMA sunkumo laipsnį yra atitinkamai 19% ir 84,4%. Manoma, kad šis rodiklis pernelyg supaprastina ligos įvairialypiškumą ir netiksliai atspindi jos pasekmes (8). Pagal AHI apnėjos ir hipopnėjos yra laikomos lygiavertėmis, tačiau nustatyta, kad vyraujantys kvėpavimo sutrikimų tipai gali būti susiję su skirtingu ligos sunkumo laipsniu ir gretutinėmis ligomis. Skirtingos hipopnėjų apibrėžtys taikomos klinikinėje praktikoje gali lemti

klaidingai diagnozuotus arba nediagnozuotus atvejus (36). Mokslinėje literatūroje išskiriami papildomi rodikliai, leidžiantys tiksliau įvertinti ligos sunkumo laipsnį: deguonies desaturacijos indeksas (angl. *oxygen desaturation index*, ODI), laiko procentinė dalis, kai deguonies įsotinimas mažiau 90% (angl. *percentage of time below 90% oxygen saturation*, T90%), hipoksinis krūvis (angl. *hypoxic burden*), sužadavimo indeksas (angl. *arousal index*) ar žemiausio pulso deguonies įsotinimas (angl. *lowest pulse oxygen saturation*) (36,37).

1.4. GYDYMAS

Pagrindinis OMA gydymo tikslas – pagerinti miego kokybę, sumažinant kvėpavimo sutrikimus miego metu ir sumažinti mieguistumą dienos metu (38).

CPAP

CPAP terapija yra pagrindinis vidutinio sunkumo ir sunkios OMA gydymo metodas. Nuolatinis suslėgto oro srautas per nosies, nosies ir burnos kaukes arba kaniules išlaiko VKT vientisumą ir neleidžia jiems subliukšti (11). Nustatyta, kad šis gydymo metodas veiksmingai sumažina AHI, sumažina mieguistumą dienos metu, pagerina miego kokybę, kognityvines funkcijas, gyvenimo kokybę, sumažina ŠKL riziką bei autoįvykių tikimybę (39). Įprastai rekomenduojama aparatą naudoti bent 4 valandas per parą 70% naktų per savaitę (40). Šis gydymo metodas tiesiogiai nepašalina anatominių veiksmų, lemiančių VKT subliuškimą, todėl nutraukus gydymą aparatu simptomai gali atsinaujinti (38). Nepaisant gydymo efektyvumo, 29-83% pacientų nesilaiko gydymo rekomendacijų ir aparatą naudoja mažiau nei 4 valandas per parą, o iki 25% pacientų gydymą nutraukia per pirmuosius metus (12,39). Gydymo rekomendacijų nesilaikymą lemia tokie veiksniai kaip veido formos neatitinkanti ar pralaidi kaukė, odos dirginimas, nosies ertmės obstrukcija ir sunkumas iškvėpti (13). Prastesnę CPAP terapijos toleravimą taip pat gali lemti gydymo svarbos nesuvokimas, motyvacijos stoka, žemesnė socialinė ir ekonominė padėtis bei nepakankamas gydytojo ir paciento bendradarbiavimas. Elgesio terapija gali būti taikoma prieš pradedant gydymą ir pirmosiomis savaitėmis nuo gydymo pradžios siekiant užtikrinti gerą gydymo režimo laikymąsi (40).

Pozicinė terapija

Pozicinės terapijos metu yra naudojama mechaninė kliūtis, neleidžianti pacientui miegoti ant nugaros. Tam gali būti naudojamos įvairios priemonės, tokios kaip teniso kamuoliukas, standžios kuprinės, pagalvės ar vibrotaktiliniai prietaisai (1). Šio gydymo metodas efektyviai sumažina AHI atrinktiems pacientams (38). Nustatyta, kad šoninė gulima padėtis pasisukus 30°, daugiau nei 70 mm pakeltas galvūgalis ir daugiau nei 20 mm pakelta mentė gali sumažinti AHI iki 80% (39). Nors pozicinė terapija yra mažiau veiksminga nei CPAP mažinant OMA sunkumo laipsnį ir didinant

įsotinimą deguonimi, ji pasižymi geresniu toleravimu. Dėl to pozicinė terapija yra tinkama alternatyva asmenims, nesilaikantiems gydymo CPAP aparatu režimo (41).

Svorio mažinimas

Kūno svorio mažinimas yra rekomenduojamas visiems OMA sergantiems pacientams, kurie turi antsvorį ar yra nutukę (11). Svorio mažinimas efektyviai sumažina AHI, hipoksemiją, ŠKL bei medžiagų apykaitos ligų riziką (39). Kūno svorio mažinimo priemonės apima mitybos koregavimą, fizinio aktyvumo didinimą, farmakologinį ir chirurginį gydymą (11). KMI sumažėjimas taikant mitybos koregavimą yra didesnis nei fizinio aktyvumo terapiją, todėl optimaliai svorio kontrolei pasiekti abi terapijos gali būti taikomos kartu. Mitybos terapijos derinimas su CPAP OMA sergantiems pacientams veiksmingai sumažina atsparumą insulinui, kraujospūdį ir C reaktyvaus baltymo koncentraciją – šie pokyčiai nėra stebimi taikant gydymą vien tik CPAP aparatu (42). Svorio mažinimui taip pat gali būti naudojami farmakologiniai preparatai, tokie kaip apetitą slopinantis sibutraminas, riebalų absorbciją mažinantys fenterminas/topiramatas ar orlistatas, naujos kartos į gliukagoną panašaus peptido 1 receptorių agonistai (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*, GLP-1), tokie kaip semaglutidas, dvigubo veikimo GLP-1 ir nuo gliukozės priklausomo insulinitropinio polipeptido receptorių agonistų (angl. *glucose-dependent insulinitropic polypeptide receptor agonists*, GIP) junginys tirzepatidas (39). Barietrinė chirurgija yra efektyvi ir ilgalaikė svorio mažinimo priemonė. Dažniausiai atliekamos operacijos yra apylankos operacija (Roux-en-Y) ir rankovės gastrektomija (angl. *sleeve gastrectomy*) (38).

Chirurginis gydymas

Chirurginiu būdu siekiama praplėsti OMA sergančių pacientų VKT sritis, lemiančias obstrukciją ir jų subliuškimą miego metu (11).

Viršutinių kvėpavimo takų minkštųjų audinių operacijos

Dažniausiai atliekama burnaryklės operacija yra uvulopalatofaringoplastika (angl. *uvulopalatopharyngoplasty*, UPPP) (5). Šios operacijos metu yra pašalinamas minkštojo gomurio, gomurinių tonzilių kišenių ir liežuvėlio audinių perteklius. Šis metodas efektyviai sumažina AHI – daugiau nei 50% AHI sumažėjimas yra pasiekiamas 40-60% atvejų, o AHI mažiau nei 5/val. – tik 16% atvejų (38). Geresnės chirurginio gydymo išeitys yra siejamos su Friedman I klase, o Friedman III klasė ir žema poliežuvinio kaulo padėtis mažina chirurginio gydymo sėkmės tikimybę (5). Nustatyta, kad knarkimas pacientams atsinaujina greičiau po atliktos UPPP nei tiems, kuriems taikomas CPAP gydymas (43). Viršutinių kvėpavimo takų minkštųjų audinių operacijos taip pat gali būti atliekamos nosies ertmėje, nosiaryklėje ir gerklaryklėje (38).

Dviejų žandikaulių ortognatinė operacija

Dviejų žandikaulių ortognatinės operacijos (angl. *maxilomandibular advancement*, MMA) metu yra keičiama viršutinio ir apatinio žandikaulio padėtys, praplečiamas viršutinių kvėpavimo takų spindis burnaryklės lygyje ir pakeliamas poliežuvinis kaulas (5,38). MMA operacija yra laikomas efektyviausiu chirurginiu OMA gydymu, kurio sėkmė siekia 75-100% (5). Šis metodas veiksmingai sumažina AHI ir mieguistumą dieną (38). Skirtingai nei taikant CPAP terapiją, gydymo režimo laikymasis neturi įtakos gydymo veiksmingumui atliekant MMA, todėl šis chirurginis gydymo metodas yra veiksminga alternatyva atrinktiems pacientams (44). MMA operacija yra atliekama pacientams, turintiems sąkandžio anomalijų, išliekantį aukštą AHI, nepaisant praeityje taikyto chirurginio gydymo, DISE metu nustatytą pilną šoninių ryklės sienų ir gomurio obstrukciją (5,39). Žandikaulių poslinkiai taip pat keičia veido profilį: išryškėja apatinis veido aukštas, praplatėja nosies sparnai ir nulinksta nosies galas (39).

MAD

MAD yra ortodontiniai aparatai tinkami lengvos ir vidutinės OMA gydymui (11). Šie prietaisai išstumia apatinį žandikaulį į priekį ir žemyn, todėl padidėja VKT spindis ir sumažėja jų subliuškimo rizika. Dėl aplinkinių raumenų tempimo liežuvis ir minkštasis gomurys taip pat yra tempiami į priekį. Nors gydymas MAD efektyviai sumažina AHI iki 50%, reikšmingesnis AHI ir ODI sumažėjimas stebimas taikant gydymą CPAP (42). Taip pat sumažėja knarkimas ir mieguistumas dieną (38). Šie prietaisai yra geriau toleruojami nei CPAP, todėl yra veiksminga alternatyva pacientams, turintiems burnaryklės obstrukciją, apatinio žandikaulio retrakciją ar mažą priekinį veido aukštį (5,38).

Miofunkcinė terapija

Miofunkcinė terapija yra palyginti naujas OMA gydymo metodas, kurio metu yra treniruojami VKT, ryklės ir liežuvio raumenys, skatinama jų neuroraumeninė aktyvacija, siekiant sumažinti knarkimą ir kvėpavimo sutrikimus miego metu. Nustatyta, kad šis gydymo metodas gali sumažinti AHI iki 50%, tačiau jis neturėtų pakeisti CPAP (39,44).

Poliežuvinio nervo stimuliacija

Poliežuvinio nervo stimulatorius yra prietaisas, kuris stimuliuoja motorinį neuroną, įnervuojantį smakrinį liežuvio raumenį (lot. *m. genioglossus*) (11). Šis gydymo metodas veiksmingai sumažina AHI ir mieguistumą dienos metu pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia OMA, turintiems mažesnę nei 32 kg/m² KMI, mažesnę kaklo apimtį ir nekoncentrinę gomurio obstrukciją (39). Tai yra veiksminga alternatyva, kuri gali būti taikoma, kai CPAP gydymas yra neveiksmingas arba blogai toleruojamas (1).

Nors literatūroje trūksta išsamių tyrimų, tiesiogiai lyginančių skirtingų OMA gydymo metodų efektyvumą, pagrindiniai jų skirtumai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. Obstrukcinės miego apnėjos gydymo metodų palyginimas

Gydymo metodas	Privalumai	Trūkumai
CPAP	↓AHI; ↓ŠKL rizika; ↓autoįvykiai; ↓mieguistumas dieną; ↑miego kokybė; ↑gyvenimo kokybė; ↑kognityvinės funkcijos; geriausiai ištirtas	Gydymo rekomendacijų nesilaikymas; kaukės neatitikimas; diskomfortas; simptomų atsinaujinimas nutraukus gydymą
Pozicinė terapija	↓AHI; ↑prieinamumas; geriau toleruojama nei CPAP	Tinka atrinktiems pacientams; diskomfortas; ilgalaikėje perspektyvoje – gydymo nutraukimas; ilgalaikių rezultatų trūkumas
Svorio mažinimas	↓AHI; ↓KMI; ↓hipoksemija; ↓ŠKL; ↓medžiagų apykaitos ligos; ↑paciento indėlio poreikis; ilgalaikiai rezultatai (bariatrinė chirurgija)	Išliekantys OMA simptomai; sunkumai išlaikyti ilgalaikę svorio kontrolę; mažai tyrimų, įrodančių farmakologinių preparatų efektyvumą OMA gydymui; chirurginės komplikacijos (bariatrinė chirurgija)
UPPP	Koreguojami anatomiciniai VKT obstrukciją lemiantys veiksniai; gydymo režimo laikymasis neturi įtakos gydymo veiksmingumui; ↓AHI	Retai pasiekiamas AHI <5/val.; chirurginės komplikacijos
MMA	Koreguojami anatomiciniai VKT obstrukciją lemiantys veiksniai; gydymo režimo laikymasis neturi įtakos gydymo veiksmingumui; ↓AHI; ↓mieguistumas dieną	Kinta veido profilis; chirurginės komplikacijos

5 lentelė. Obstrukcinės miego apnėjos gydymo metodų palyginimas (tęsinys)

MAD	Koreguojami anatominiai VKT obstrukciją lemiantys veiksniai; ↓AHI; ↓knarkimas; ↓mieguistumas dieną; geresnė tolerancija nei CPAP	Netinka sunkios OMA gydymui; ribota gydymo trukmė; maža gydymo sėkmė nutukusiems pacientams; odontologinės komplikacijos (dantų ar žandikaulio skausmas, dantų padėties ar sąkandžio pokyčiai)
Miofunkcinė terapija	Koreguojamas patofiziologinis OMA mechanizmas; ↓AHI	Mažai tyrimų, įrodančių gydymo efektyvumą
Poliežuvinio nervo stimuliacija	Koreguojamas patofiziologinis OMA mechanizmas; ↓AHI; ↓mieguistumas dieną; ↓paciento indėlio poreikis; geresnė tolerancija nei CPAP	Prietaiso gedimai; netinka nutukusiems pacientams; ↓prieinamumas

CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio terapija; AHI – apnėjų-hipopnėjų indeksas; ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; KMI – kūno masės indeksas; OMA – obstrukcinė miego apnėja; UPPP – uvulopalatofaringoplastika; VKT – viršutiniai kvėpavimo takai; MMA – dviejų žandikaulių ortognatinė operacija; MAD – apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai

2. FENOTIPAVIMAS IR ENDOTIPAVIMAS

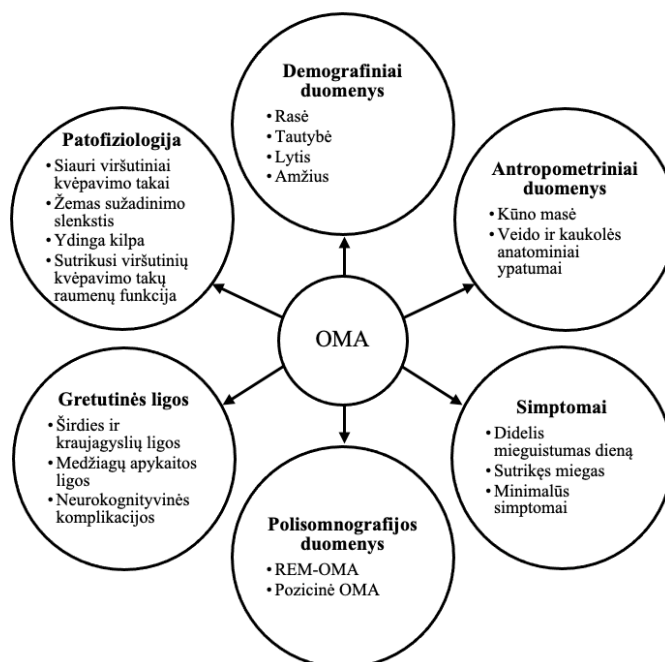
OMA fenotipo ir endotipo nustatymas yra svarbūs siekiant suskirstyti pacientus į skirtingos rizikos grupes ir pasirinkti optimalius gydymo metodus (10). Fenotipavimo tikslas yra suskirstyti pacientų visumą į pogrupius, turinčius nežymius skirtumus pogrupio viduje ir aiškiai apibrėžtus skirtumus tarp pogrupių (9). Šie pogrupiai yra išskiriami remiantis viena ar keliomis kliniškai reikšmingomis ligos ypatybėmis, tokiomis kaip pacientų antropometriniai duomenys, rasė, tautybė, lytis, amžius, ligos simptomai, gretutinės ligos, polisomnografiniai rodikliai ir atsakas į gydymą (3 pav.). Be tradicinių rizikos veiksnių, tokių kaip vyresnis amžius ir nutukimas, pripažįstama, kad OMA sunkumą gali sąlygoti genetiniai, socialiniai, etniniai ir ekonominiai veiksniai (45).

Fenotipo nustatymo metodai yra skirstomi į du pagrindinius mašininio mokymo tipus: hipotezėmis grįstą (prižiūrimą, angl. *supervised*) ir hipotezių kūrimo (neprižiūrimą, angl. *unsupervised*) (46). Klasterinė analizė yra neprižiūrimas mašininio mokymosi tipas, naudojamas skirstyti OMA sergančius pacientus į pogrupius (klasterius) pagal juos siejančias savybes (47). Mokslinėje literatūroje yra išskiriama nuo trijų iki devynių fenotipų klasterių, priklausomai nuo pasirinktų kintamųjų ir analizės metodų (48). Dažniausiai naudojami kintamieji yra simptomai ir

gretutinės ligos (9). Fenotipai, nustatyti klasterinės analizės metodu, yra siejami su skirtingomis ŠKL ir gydymo CPAP aparatu išeitimis (49).

Endotipavimo tikslas yra suskirstyti pacientus į homogeniškesnes grupes, remiantis ligą nulemiančiais patofiziologiniais mechanizmais (9). Išskiriami keturi pagrindiniai obstrukcinę miego apnėją lemiantys patofiziologiniai mechanizmai, kurie yra skirstomi į anatominius – viršutinių kvėpavimo takų polinkį subliukšti ir neanatominius mechanizmus: sutrikusi VKT raumenų funkcija, žemas sužadavimo slenkstis ir ydinga kilpa (3 pav.) (9,10).

OMA fenotipavimas ir endotipavimas nėra visuotinai taikomi klinikinėje praktikoje, tačiau dažnai naudojami specializuotuose miego centruose. Jų pritaikymą sąlygoja galimybė juos kiekybiškai įvertinti ir keisti, parenkant tikslinius gydymo metodus (50).



3 pav. Obstrukcinės miego apnėjos fenotipai ir endotipai

OMA – obstrukcinė miego apnėja

2.1. FENOTIPAI IR TIKSLINIS GYDYMAS

2.1.1. DEMOGRAFINIAI DUOMENYS

2.1.1.1. RASĖ IR TAUTYBĖ

Didesnis OMA paplitimas yra stebimas rasinėse ir etninėse mažumose, kurios tarpusavyje skiriasi ligos sunkumo laipsniu, rizikos veiksniais, diagnostikos galimybėmis ir gydymo efektyvumo rezultatais. Šiuos skirtumus sąlygoja gretutinės ligos, tokios kaip nutukimas, ir socialiniai bei ekonominiai veiksniai, lemiantys sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumą (51).

Afroamerikiečiams dažniau nustatoma vidutinio sunkumo ar sunki OMA, kurią lemia nemažėjantis kraujo spaudimas nakties metu (52). Nustatyta, kad afroamerikiečiai turi padidintą riziką susirgti arterine hipertenzija ir kitomis ŠKL (53). Afroamerikiečių nutukimo lygis yra didesnis nei baltaodžių, o tai lemia didesnę minkštųjų audinių tūrį ir sunkesnės ligos riziką (54). Jiems būdingas didesnis liežuvis, ilgas minkštasis gomurys, ilgesnis tarpžandikaulinis tarpas, o tai padidina VKT obstrukciją (6 lentelė) (3). Gydomo CPAP aparatu režimo laikymosi tendencijos yra blogesnės etninėse mažumose su žymiai blogesnėmis gydymo išeitėmis afroamerikiečių tarpe. Azijiečių sergamumas OMA taip pat yra didelis, tačiau sunkesnės ligos rizika šioje mažumoje yra siejama su kaukolės ir veido anatominiiais ypatumais (55). Azijiečiams yra būdinga santykinė apatinio žandikaulio retrognatija, mažesnis liežuvis, ilgas minkštasis gomurys, o tai gali lemti oro srauto sutrikdymą VKT (6 lentelė) (3). Anatominių ypatumų korekcija chirurginiu būdu yra veiksmingas gydymo metodas OMA sergantiems azijiečiams (56).

6 lentelė. Etninių fenotipų savybės

Afroamerikiečiai	Azijiečiai
Didesnis nutukimas	Veido ir kaukolės struktūriniai pakitimai
Didesnis VKT minkštųjų audinių tūris	Apatinio žandikaulio retrognatija
Didesnis liežuvis	Mažesnis liežuvis
Ilgas minkštasis gomurys	Ilgas minkštasis gomurys
Ilgas tarpžandikaulinis tarpas	
Didesnė ŠKL rizika	

VKT – viršutiniai kvėpavimo takai; ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

2.1.1.2. AMŽIUS

Sergamumas OMA didėja su amžiumi, o jos paplitimas 65 metų ir vyresnių asmenų tarpe siekia 75% (57). Senstant keičiasi miego struktūra ir trukmė: ilgėja negilus miegas, trumpėja gilus miegas, trumpėja bendra miego trukmė, daugėja prabudimų (58). Tokie pokyčiai apsunkina miego sutrikimų, tokių kaip OMA, atskyrimą nuo įprastam senėjimui būdingų požymių. Vyresniame amžiuje OMA gali pasireikšti neįprastai, todėl dažnai lieka nediagnozuota (57). Priešingai nei jaunesniems asmenims, knarkimas ir padidintas mieguistumas dienos metu yra mažiau išreikšti vyresniems asmenims (59). Dažniau pasireiškiantys simptomai apima nemigą, depresiją, nepatikslingos kilmės nikturiją, kritimus, kognityvinę disfunkciją ar ŠKL (58). Fiziologiniai pokyčiai, tokie kaip pararyklinių riebalinių sandėlių atsikėlimas, sumažėjęs ryklės raumenų aktyvumas, susilpnėję plečiamųjų raumenų refleksai, plaučių tūrio ir VKT matmenų pokyčiai lemia didesnę VKT subliuškimo riziką (60). Gydymas CPAP aparatu reikšmingai sumažina kvėpavimo įvykių skaičių

miego metu, veiksmingai sutrumpina negilaus ir prailgina gilaus miego trukmes (58). Nustatyta, kad gydymas CPAP aparatu taip pat pagerina kognityvines funkcijas, sumažina insulto ir arterinės hipertenzijos riziką, sumažina išsekimo ir depresijos simptomus bei pagerina gyvenimo kokybę (61). Gydomo režimo laikymosi tendencijos vyresnių pacientų tarpe yra panašios kaip ir jaunesnių pacientų (62). Tačiau gydymo rezultatų sėkmę gali apsunkinti tokie veiksniai, kaip prastos kognityvinės funkcijos, senatvinis silpnumas, mažesnė kūno raumenų jėga ir lėtinis skausmas (59).

2.1.1.3. LYTIS

Vyrams OMA yra 3-5 kartus dažniau nustatoma nei moterims prieš menopauzę (63). Po menopauzės moterų sergamumas OMA didėja dėl mažėjančio estrogeno ir progesterono apsauginio poveikio, užtikrinančio gerą VKT raumenų atsaką (64). Fiziologiniai pokyčiai, tokie kaip didėjantis KMI, kaklo apimtis, liemens ir klubų santykis bei riebalų persiskirstymas iš periferinių zonų į centrinės, taip pat lemia didesnę VKT subliušimo riziką po menopauzės (65). Centrinis nutukimas yra siejamas su didesne kvėpavimo sutrikimų miego metu ir ŠKL rizika (66). Vyrų VKT įprastai yra didesni nei moterų, tačiau yra labiau linkę subliukšti dėl ilgesnių ryklės struktūrų, didesnio minkštųjų ryklės audinių tūrio ir centrinio nutukimo (67). Jiems taip pat būdinga stipresnė hipoksinės ventiliacijos reakcija, lemianti ydingos kilpos riziką (64). Moterims dažnesni hipopnėjų epizodai, trumpesnė kvėpavimo sutrikimo įvykių trukmė, mažesnė deguonies desaturacija ir žemas sužadinimo slenkstis (64,68). Dėl to pasireiškia tokie simptomai kaip nemiga, nuovargis ir nikturija, priešingai nei vyrams, kurių pagrindinis skundas yra padidintas mieguistumas dienos metu (64). Vyrų AHI yra didesnis gulimoje padėtyje ant nugaros dėl prastesnės neuroraumeninės kompensacijos ir didesnio kvėpavimo takų struktūrinio nestabilumo, lemiančio subliukšti linkusius elipsės formos VKT (63,67). Pozicinė terapija yra alternatyvus gydymo metodas atrinktiems pacientams, kurie nesilaiko gydymo CPAP aparatu rekomendacijų (67). Moterų AHI yra didesnis greitų akių judesių (angl. *rapid eye movement*, REM) miego fazės metu, o tai yra susiję su didesne ŠKL rizika, miego arterijų vidinio sluoksnio storėjimu ir arterine hipertenzija (63). Gydymo CPAP aparatu rezultatai rodo, kad moterims yra reikalingi mažesni terapiniai slėgiai, nes jų kvėpavimo takai yra mažiau linkę subliukšti (69).

7 lentelė. Obstrukcinės miego apnėjos lyčių skirtumai

Vyrai	Moterys
Didesnis sergamumas nei moterų iki menopauzės	Sergamumas padidėja po menopauzės
Centrinis nutukimas	Dažnesnės hipopnėjos, mažesnė deguonies desaturacija, trumpesnė kvėpavimo sutrikimų trukmė

7 lentelė. Obstrukcinės miego apnėjos lyčių skirtumai (tęsinys)

Didesni VKT	Žemas sužadinimo slenkstis
Ilgos ryklės struktūros	Pagrindinis skundas - nemiga
Didesnis VKT minkštųjų audinių tūris	REM-OMA
Jautresnė kvėpavimo kontrolės sistema	
Pagrindinis skundas – mieguistumas dieną	
Pozicinė OMA	

VKT – viršutiniai kvėpavimo takai; OMA – obstrukcinė miego apnėja

2.1.2. ANTROPOMETRINIAI DUOMENYS

2.1.2.1. NUTUKIMAS

Nutukimas yra vienas svarbiausių OMA rizikos veiksnių, o 70% OMA sergančių asmenų yra nutukę (39). 10% svorio prieaugis yra siejamas su 32% didesniu AHI ir 6 kartus didesne rizika susirgti vidutinio sunkumo ar sunkia OMA (70). Riebalinio audinio sandaugos kaklo minkštuosiuose audiniuose ir VKT susiaurina ryklės spindį, padidina spaudimą ryklės spindžio išorėje, o tai lemia VKT subliuškimą miego metu (70,71). Riebalinio audinio sandaugos liežuvyje, ypač srityje už liežuvio ir ryklės sienelėse lemia VKT prailgėjimą, poliežuvinio kaulo poslinkį žemyn ir didesnę AHI (16,38). Riebalų atsidėjimas *m. genioglossus* sumažina jo susitraukimo galimybes ir taip sumažina kvėpavimo takų praeinamumą (39). Centrinis nutukimas ir visceralinis riebalų atsidėjimas aplink krūtinės ląstą riboja krūtinės ląstos ir plaučių judesius kvėpavimo metu, sumažina plaučių ventiliaciją, perfuziją ir funkcinį liekamąjį tūrį (16,70). Taip sumažėja VKT stabilumą užtikrinanti trachėjos traukos jėga (38).

Nutukimas dažniausiai yra vertinamas remiantis KMI, tačiau šis rodiklis neatspindi riebalų pasiskirstymo organizme, todėl jo panaudojimas OMA sunkumui vertinti yra ribotas (72). Kaklo apimtis – rodiklis, leidžiantis įvertinti riebalinio audinio kiekį viršutinėje kūno dalyje. Šis rodiklis yra jautrus nustatant OMA sunkumo laipsnį ir yra susijęs su ŠKL bei medžiagų apykaitos ligomis (73). Juosmens ir klubų santykis – centrinio nutukimo rodiklis – leidžia tiksliai įvertinti OMA sunkumo laipsnį bei ŠKL, tokių kaip miokardo infarkto ir širdies nepakankamumo riziką (70,71).

Svorio mažinimas yra efektyvus OMA gydymo metodas nutukusiems pacientams (74). Nustatyta, kad 5% svorio sumažėjimas gali sumažinti kvėpavimą sutrikdančių įvykių skaičių, o 10% svorio sumažėjimas sumažina hipoksemiją ir AHI 26% (39,70). Tokie pokyčiai yra stebimi dėl sumažėjusio riebalinio audinio sandaugų liežuvyje ir ryklės minkštuosiuose audiniuose (3). Didžiausias KMI sumažėjimas yra stebimas koreguojant mitybos įpročius (4kg/m^2), o fizinis aktyvumas KMI sumažina nežymiai ($<0,5\text{ kg/m}^2$). Farmakologinis nutukimo gydymas preparatais,

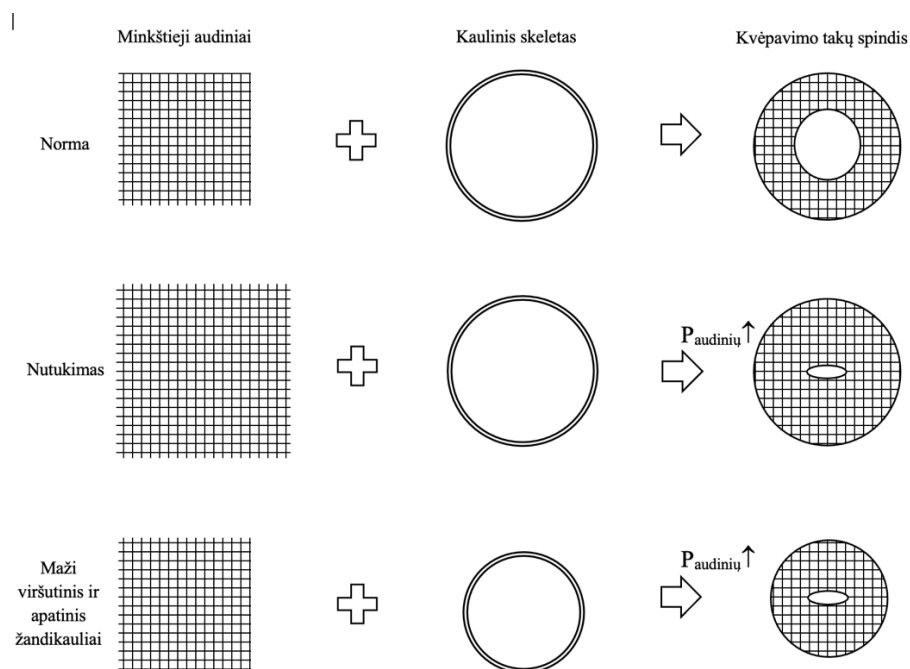
tokiais kaip GLP-1 receptorių agonistais bei fenterminu/topiramatu, efektyviai sumažina svorį ir AHI (39). Bariatrinė chirurgija leidžia efektyviai sumažinti KMI ir yra skirta pacientams, turintiems didelį nutukimą ($KMI >40\text{kg/m}^2$) arba vidutinio laipsnio nutukimą ($KMI 35-40\text{ kg/m}^2$) ir sergantiems gretutinėmis ligomis (70). Šis gydymo metodas užtikrina OMA remisiją maždaug 59% atvejų (75).

2.1.2.2. NAKTINIS SKYSČIŲ PERSISKIRSTYMAS

Skysčių persiskirstymas iš apatinių galūnių į kaklą ir krūtinės ląstą nakties metu gulint ant nugaros taip pat gali lemti OMA sunkumą (38). Tai labiau būdinga nenutukusiems vyrams, asmenims, sergantiems tokiomis ligomis kaip širdies nepakankamumas, venų nepakankamumas, lėtinė inkstų liga ar vaistams atspari arterinė hipertenzija (76). Skysčių persiskirstymas sumažina kraujo tūrį apatinėse galūnėse ir padidina skysčių kaupimąsi kakle, todėl susiaurėja ryklės spindis, padidėja ryklės minkštųjų audinių spaudimas, o tai lemia VKT subliuškimą (16). Nežymaus skysčių kiekio (100-200 ml) persiskirstymas yra siejamas su AHI ir kaklo apimties padidėjimu, todėl gali reikšmingai sutrikdyti kvėpavimą miego metu (76).

2.1.2.3. VEIDO IR KAUKOLĖS ANATOMINIAI YPATUMAI

Kaukolės ir veido struktūriniai ypatumai yra svarbūs OMA rizikos veiksniai, sąlygojantys ligos sunkumo laipsnį (16). Šie struktūriniai ypatumai gali būti skirstomi į kaulinius ir minkštųjų audinių pokyčius (4 pav.) (3). Kauliniai pokyčiai, tokie kaip sumažėjęs kaukolės pamato ilgis, apatinio žandikaulio retrognatija, viršutinio žandikaulio hipoplazija, žema poliežuvinio kaulo padėtis ir didelis veido aukštis mažina VKT praeinamumą ir lemia didesnę subliuškimo riziką (77). Minkštųjų audinių tūrio padidėjimas, įskaitant padidėjusį liežuvį, liežuvėlį, minkštojo gomurio ilgį ir šoninių ryklės sienelių storį, taip pat susiaurina VKT (16). Nenutukusiems OMA sergantiems pacientams būdingi ryškesni kaukolės ir veido struktūriniai pokyčiai, o nutukusiems pacientams būdingi padidėję minkštieji audiniai dėl riebalinio audinio sankaupų (77).



4 pav. Viršutinių kvėpavimo takų minkštųjų audinių ir kaulinio skeleto tarpusavio ryšys ir bendras poveikis kvėpavimo takų spindžiui

$P_{\text{audinių}}$ – minkštųjų audinių slėgis

2.1.3. SIMPTOMAI

Išskiriami trys pagrindiniai OMA potipiai atsižvelgiant į vyraujančius simptomus: pernelyg didelis mieguistumas dienos metu (angl. *excessive daytime sleepiness*), sutrikęs miegas (angl. *disturbed sleep*) ir minimalių simptomų (angl. *minimally symptomatic*) (78). Skirtinguose klasterinės analizės tyrimuose klasterių skaičius skiriasi priklausomai nuo įtrauktų kintamųjų skaičiaus, tačiau šie trys klasteriai yra dažniausiai išskiriami simptomatikos modeliai.

Pacientams su išreikštu mieguistumu dienos metu būdingas nesąmoningas užmigimas dienos metu ir mieguistumas vairuojant automobilį, todėl šio pogrupio pacientams yra nustatomas didžiausias balų skaičius pagal Epworth mieguistumo skalę (46). Didžioji dalis pacientų, sudarančių šį pogrupį, yra jauni asmenys, kuriems yra būdingi klasikiniai OMA simptomai: garsus knarkimas ir pasikartojantys kvėpavimo sustojimai miego metu (79). Padidintas mieguistumas dienos metu yra siejamas su iki 5 kartų didesne eismo įvykių rizika (38). Bloga miego kokybė lemia kognityvinę disfunkciją, nuotaikų kaitą, depresijos ar nerimo sutrikimo išsivystymą bei blogą gyvenimo kokybę (80). Šis simptominis fenotipas taip pat yra glaudžiai susijęs su didesne ŠKL, įskaitant širdies nepakankamumo ir išeminės širdies ligos, rizika (81). Nustatyta, kad gydymas CPAP aparatu šiame pacientų pogrupyje yra veiksmingiausias, palyginus su kitais pogrupiais (78). OMA sergančių pacientų skirstymas į pogrupius ne tik pagal AHI ar Epworth mieguistumo skalės balų rodiklius, bet

ir atsižvelgiant į klinikinių simptomų visumą gali būti naudingas nustatant ŠKL riziką bei parenkant tikslius gydymo metodus (46).

Pacientams, priskirtiems sutrikusio miego pogrupiui, būdingi ryškūs nemigos simptomai, tokie kaip sunkumas užmigti, dažnas prabudimas naktį, lydimas dusulio pojūčio, gausus prakaitavimas ir ankstyvas nubudimas ryte (79). Šis pogrupis sudaro maždaug 30% OMA sergančių pacientų ir dažniau priskiriamas moterims (38). Nustatyta, kad pacientams, sergantiems OMA ir turintiems nemigos fenotipą, gydymas kognityvine elgesio terapija kombinacijoje su CPAP yra efektyvesnis nei gydymas vien CPAP aparatu (46).

Minimalių simptomų pogrupiui nėra būdingas tradicinis ligos klinikinis pasireiškimas, todėl pacientai retai išsako skundus dėl nuovargio ar pernelyg didelio mieguistumo dienos metu (78). Nepaisant knarkimo ir apnėjų epizodų, sutrikdančių partnerio miegą, nakties metu, šiam pogrupiui priskiriami asmenys pabudę ryte įprastai jaučiasi pailsėję (46). Šis pogrupis yra siejamas su vyresnio amžiaus pacientais ir menku atsaku į gydymą CPAP aparatu (78).

Simptomų pasiskirstymo pogrupiuose apibendrinimas pateiktas 8 lentelėje (79).

8 lentelė. Simptomų pasiskirstymas pogrupiuose

Simptomas \ Pogrupis	Didelis mieguistumas dieną	Sutrikęs miegas	Minimalūs simptomai
Atsibudęs/-usi ryte jaučiuosi pailsėjęs/-usi			
Dienos metu jaučiuosi mieguistas/-a			
Sunkiai užmiegu nakties metu			
Pabundu per anksti/ sunku užmigti			
Dažnai pabundu nakties metu			
Dienos metu jaučiuosi pavargęs/-usi			
Pabudęs/-usi jaučiu galvos skausmą			
Miego metu esu neramus/-i			
Nakties metu gausiai prakaituoju			
Nakties metu staiga pabundu su dusulio pojūčiu			
Nevalingai užmiegu dienos metu			
Užmiegu, kai ilsiuosi (pvz., žiūrint televizorių)			
Dienos metu snaudžiu			
Vairuodamas/-a užsnūstu prie vairo			

8 lentelė. Simptomų pasiskirstymas pogrupiuose (tęsinys)

Mano nosis užsikemša nakties metu			
Man sakė, kad nakties metu nustoju kvėpuoti			
Garsiai knarkiu, bet tai netrikdo partnerio miegui			
Garsiai knarkiu ir tai trikdo partnerio miegą			
Neramių kojų sindromo simptomai			

Paiškinimas: Spalva nurodo simptomo dažnį pogrupyje – kuo spalva tamsesnė, tuo simptomas pogrupyje dažnesnis.

Pacientų skirstymas į pogrupius siekiant nustatyti ligos sunkumo laipsnį remiasi ne tik klinikiniais simptomais, bet ir kitais kintamaisiais, įskaitant fiziologinius parametrus (82). Tai leidžia suprasti patofiziologinius OMA lemiančius mechanizmus ir paskirti tikslinius gydymo metodus (46). Dažniausiai literatūroje apibūdinami obstrukcinės miego apnėjos klinikiniai fenotipai, nustatyti atlikus klasterinę analizę, apibendrinti 9 lentelėje.

9 lentelė. Klasterinės analizės būdu nustatytų obstrukcinės miego apnėjos fenotipų pavyzdžiai

Pogrupis Kintamasis	A	B	C	D
Ypatybė	Klasikinis	Vyresnis amžius, gretutinės ligos	Moterys, nemiga	Jauniausias amžius, VKT anatominiai ypatumai
Amžius	Jaunas amžius	Vyresnis amžius	Vidutinis amžius	Jauniausias amžius
Lytis	Vyrai	Vyrai	Moterys	Vyrai
KMI	Nutukimas	Nutukimas	Viršsvoris, nutukimas	Normalus
Simptomai	Mieguistumas dieną, nuovargis	Mieguistumas dieną, knarkimas trikdo partnerio miegą	Sunkiai užmiega, lengvai pabunda	Knarkimas, staigūs prabudimai, retai mieguistumas, ± nemiga
Gretutinės ligos	-/+	+++	++	-
PSG	Didelis AHI	Didelis AHI	Vidutinis AHI	Didelis AHI

9 lentelė. Klasterinės analizės būdu nustatytų obstrukcinės miego apnėjos fenotipų pavyzdžiai (tęsinys)

Rizika	Autoįvykiai, ŠKL +	ŠKL +++	ŠKL +++	ŠKL +
Gydymas	CPAP (efektyviausias)	CPAP (mažiausiai efektyvus)	CPAP (vidutinis efektyvumas)	CPAP (vidutinis efektyvumas)
Tikslinis gydymas	CPAP	Gretutinių ligų gydymas	KET+CPAP	CPAP alternatyvos (pvz., MAD, vaistai)

KMI – kūno masės indeksas; PSG – polisomnografija; VKT – viršutiniai kvėpavimo takai; AHI – apnėjų-hipopnėjų indeksas; ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio terapija; KET – kognityvinė elgesio terapija; MAD – apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai; - nėra; + mažas; ++ vidutiniškas; +++ didelis

2.1.4. POLISOMNOGRAFIJOS RODIKLIAI

Polisomnografijos rodikliai gali būti naudojami nustatant OMA fenotipus. Nors OMA sunkumo laipsnis yra nustatomas pagal AHI, įrodyta, kad kiti rodikliai, tokie kaip ODI, T90%, miego struktūros ir žievinio sužadavimo ypatumai, leidžia tiksliau vertinti ligos pasekmes, įskaitant ŠKL riziką (83). Literatūroje išskiriami OMA fenotipai remiantis skirtingais polisomnografiniais rodikliais, tokiais kaip kvėpavimo sutrikdymo įvykių ypatumai (pvz., vyraujant hipopnėjoms, apnėjoms ar su kvėpavimo pastangomis susijusiam sužadavimui), hipoksinis krūvis, periodiniai galūnių judesiai, miego stadija ir kūno padėtis (12,37). REM miego fazės ir pozicinė OMA fenotipai atskleidžia miego fazės ir kūno padėties miego metu įtaką OMA sunkumo laipsniui ir gydymo metodų pasirinkimui (10 lentelė) (12).

2.1.4.1. REM OBSTRUKcinė miego apnėja

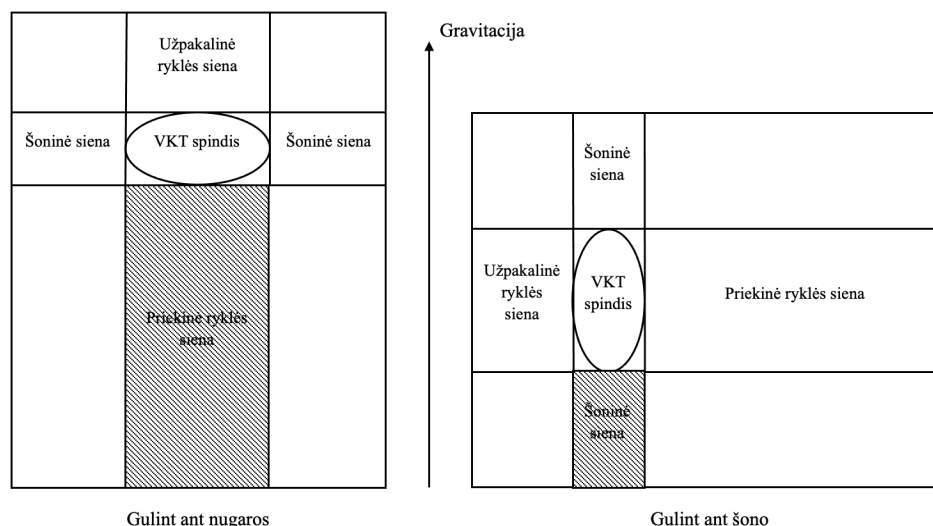
REM OMA fenotipas sudaro 14-36% visų OMA atvejų (84). Pacientams, turintiems šį fenotipą, būdingas jaunesnis amžius, mažas KMI ir moteriška lytis (84,85). OMA, vyraujanti REM miego fazės metu yra apibrėžiama dvigubai didesniu AHI REM miego metu nei NREM ($AHI_{REM}:AHI_{NREM} > 2$ įvykiai/val.). OMA, pasireiškianti izoliuotai REM miego metu, yra apibūdinama dvigubai didesniu AHI REM ir mažesniu nei 5 AHI NREM miego metu ($AHI_{REM}:AHI_{NREM} > 2$ įvykiai/val. ir $AHI_{NREM} < 5$ įvykių/val.) (7). Šiam fenotipui būdingas VKT subliušimas dėl sumažėjusio bendro griaučių skersaruožių raumenų ir ryklės plečiamųjų raumenų, ypač *m. genioglossus*, tonuso sumažėjimo REM

miego fazės metu. Tai lemia ryklės spindžio subliuškimą, ilgesnius apnėjų ir hipopnėjų epizodus bei didesnę desaturaciją (85). REM miego metu taip pat sumažėja kvėpavimo centro aktyvumas, žievinio sužadavimo slenkstis, ventiliacinio atsako sistema tampa jautresnė, o tai lemia ydingą kilpą ir didesnę VKT subliuškimo riziką (86). Padidėjęs SNS aktyvumas REM miego fazės metu yra siejamas su didesne kardiometabolinių pasekmių rizika, įskaitant arterinę hipertenziją, miego arterijos vidinio sluoksnio sustorėjimą, išeminę širdies ligą, metabolinį sindromą ir cukrinį diabetą (37). REM OMA fenotipas taip pat yra siejamas su kognityvinių funkcijų blogėjimu, depresija ir nemiga (87). CPAP, ypač jei taikoma ilgesniais periodais, apimančiais didžiąją dalį REM miego fazių, MAD, poliežuvinio nervo stimuliacija yra efektyvūs REM OMA gydymo metodai, kurie reikšmingai sumažina AHI REM miego metu (7).

2.1.4.2. POZICINĖ OBSTRUKcinĖ MIEGO APNĖJA

Pozicinė OMA sudaro maždaug 20-75% lengvo ir vidutinio sunkumo OMA atvejų (88). OMA, vyraujanti gulint ant nugaros miego metu, apibrėžiama dvigubai didesniu AHI gulint ant nugaros nei gulint kitoje padėtyje ($AHI_{\text{gulint ant nugaros}}:AHI_{\text{gulint kitoje padėtyje}} > 2$ įvykiai/val.). OMA, pasireiškianti izoliuotai gulint ant nugaros, yra apibūdinama dvigubai didesniu AHI gulint ant nugaros ir mažesniu nei 5 AHI gulint kitoje padėtyje ($AHI_{\text{gulint ant nugaros}}:AHI_{\text{gulint kitoje padėtyje}} > 2$ įvykiai/val. ir $AHI_{\text{gulint kitoje padėtyje}} < 5$ įvykių/val.) (89). Pozicine OMA sergantiesiems pacientams yra būdingas jaunas amžius, nežymiai išreikšti klinikiniai simptomai, mažas KMI, maža kaklo apimtis, mažai gretutinių ligų ir vyriška lytis (88). Šį fenotipą turintiems pacientams taip pat būdinga geresnė miego kokybė ir mažesni desaturacijos bei įprasti žievinio sujaudinimo rodikliai, lyginant su kitais fenotipais (90). Tokių pacientų polisomnografijos duomenys rodo, kad reikšmingiausios desaturacijos, kvėpavimą sutrikdantys įvykiai ir garsus knarkimas dažniausiai pasireiškia gulint ant nugaros. Tai lemia 50% AHI padidėjimą maždaug 60% pozicine OMA sergančių pacientų (88,91).

Pozicinę OMA sąlygoja anatomiciniai ir fiziologiniai veiksniai (35). Gravitacinės jėgos paveiktas liežuvis ir minkštasis gomurys gulimoje padėtyje ant nugaros lemia nazofaringinės ir orofaringinės ryklės dalies spindžio sumažėjimą (90). Miegas gulimoje padėtyje taip pat sumažina plaučių iškvėpimo tūrius, o tai padidina VKT subliuškimo riziką dėl sumažėjusios trachėjos traukos jėgos (12). *M. genioglossus* aktyvumas gulimoje padėtyje padidėja, o tai padeda palaikyti VKT struktūrinį vientisumą. Sulenkta galvos padėtis miego metu yra siejama su didesne VKT subliuškimo rizika, o ištiesta galvos padėtis ir šoninė kūno padėtis VKT stabilizuoja (89). Šoninėje kūno padėtyje miego metu šoninės ryklės sienelės, veikiamos gravitacinės jėgos, suformuoja apvalaus diametro ryklės spindį ir taip sumažina VKT subliuškimo riziką (5 pav.) (39).



5 pav. Viršutinių kvėpavimo takų pokyčiai gulint ant nugaros ir ant šono

VKT – viršutiniai kvėpavimo takai

Pozicinės OMA gydymas CPAP aparatu dažnai yra derinamas su pozicine terapija (92). Technikos, naudojamos pozicinėje terapijoje, apima tradicinę “teniso kamuoliuko” techniką ir šiuolaikinius metodus, kai naudojami vibrotaktiliniai prietaisai (89). Šie prietaisai sukelia laipsniškai didėjančią vibracinio pobūdžio dirginimą, skatinantį pacientą pakeisti ant nugaros gulimą padėtį į kitą. Nustatyta, kad vibrotaktiliniai prietaisai veiksmingai sumažina AHI miego metu ir yra geriau toleruojami pozicine OMA sergančių pacientų (39).

10 lentelė. REM miego fazės ir pozicinės obstrukcinės miego apnėjos fenotipų ypatumai

REM-OMA	Pozicinė OMA
Jaunas amžius	Jaunas amžius
Mažas KMI	Mažas KMI
Moteriška lytis	Vyriška lytis
Smakrinio liežuvio raumens tonuso sumažėjimas	Mažai išreikšti klinikiniai simptomai
Žemas sužadinimo slenkstis	Normalus sužadinimo slenkstis
Ydinga kilpa	Geresnė miego kokybė
Didelė ŠKL ir medžiagų apykaitos ligų rizika	
Nemiga	

OMA – obstrukcinė miego apnėja; KMI – kūno masės indeksas; ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

2.1.5. GRETUTINĖS LIGOS

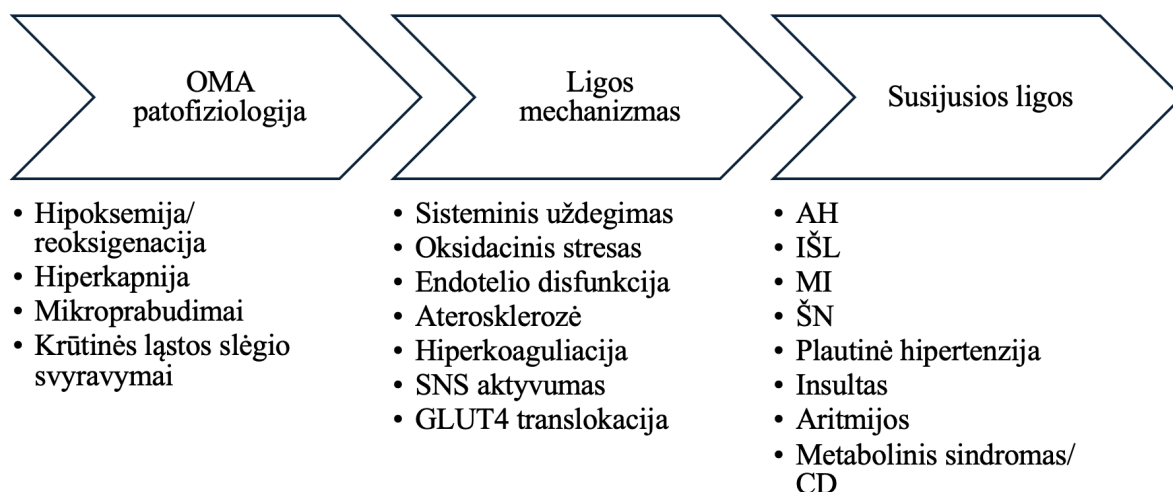
OMA yra siejama su padidinta ŠKL, medžiagų apykaitos sutrikimų ir neurokognityvinių komplikacijų rizika. Nustatyta, kad šiuos sutrikimus ir OMA sieja neigiamas grįžtamasis ryšys, todėl gretutinių ligų progresavimas lemia sunkesnę OMA laipsnį (14).

2.1.5.1. ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGOS

OMA didina ŠKL riziką dėl pasikartojančių hipoksemijos epizodų, sisteminio uždegimo ir oksidacinio streso. Šių procesu rezultate išsivystanti endotelio disfunkcija, aterosklerozė ir hiperkoaguliacija lemia didesnę arterinės hipertenzijos, išeminės širdies ligos ir smegenų kraujotakos sutrikimų riziką (6 pav.) (36). OMA sergantys pacientai turi didesnę kraujospūdį nakties metu nei sveiki asmenys, o tai padidina miokardo infarkto, insulto ir aritmijų, tokių kaip prieširdžių virpėjimas ar skilvelinė tachikardija, riziką (14). Pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, obstrukcinių epizodų miego metu nulemtas vidinio krūtinės ląstos slėgio svyravimas didina širdies diastolinę disfunkciją ir širdies nepakankamumo progresavimą (93). Nustatyta, kad 40-60% OMA sergančių pacientų turi širdies nepakankamumą (14). OMA taip pat yra insulto rizikos veiksnys, kurio dažnis sergančiųjų grupėje yra iki dviejų kartų didesnis nei bendroje populiacijoje (93). Gydydamas CPAP aparatu efektyviai sumažina kraujo spaudimą nakties metu (~ 2 mmHg), pagerina gydymo antihipertenziniais vaistais išeitį ir sumažina aritmijų, tokių kaip prieširdžių virpėjimas, riziką (94). Didžiausias teigiamas CPAP poveikis yra stebimas gydymo rekomendacijų besilaikantiems pacientams, sergantiems sunkia OMA ar vaistams atsparia arterine hipertenzija (93).

2.1.5.2. MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGOS

OMA taip yra siejama su gretutinėmis medžiagų apykaitos ligomis. Metabolinio sindromo dažnis OMA sergančių pacientų tarpe yra 6-9 kartus didesnis nei bendroje populiacijoje, o 80% pacientų turi gliukozės tolerancijos sutrikimą arba antro tipo cukrinį diabetą (24,38). Pasikartojantys hipoksemijos epizodai, ypač REM miego metu, miego fragmentacija, padidėjęs SNS aktyvumas, sisteminis uždegimas, oksidacinis stresas ir sutrikusi 4 tipo gliukozės nešiklio (angl. *glucose transporter type 4*, GLUT4) translokacija sutrikdo gliukozės apykaitą organizme ir didina organizmo atsparumą insulinui (6 pav.) (24). Šių patofiziologinių procesų eigoje išsivystanti mikrokraujagyslinė pažeida didina su diabetu susijusių komplikacijų, tokių kaip diabetinė inkstų liga ar diabetinė retinopatija, riziką (95,96). Gydydamas CPAP aparatu gali sumažinti organizmo atsparumą insulinui, tačiau poveikis alkio gliukozės ar gliukuoto hemoglobino kiekiui yra nežymus (24).



6 pav. Širdies ir kraujagyslių ir medžiagų apykaitos komplikacijos, susijusios su obstrukcine miego apnėja

OMA – obstrukcinė miego apnėja; SNS – simpatinė nervų sistema; GLUT4 – 4 tipo gliukozės nešiklis; AH – arterinė hipertenzija; IŠL – išeminė širdies liga; MI – miokardo infarktas; ŠN – širdies nepakankamumas; CD – cukrinis diabetas

2.1.5.3. NEUROKOGNITYVINĖ DISFUNKCIJA

OMA yra kognityvinės disfunkcijos rizikos veiksnys, lemiantis lengvo kognityvinio sutrikimo progresavimą ir demencijos išsivystymą. Maždaug 25% OMA sergantys pacientai turi kognityvinių funkcijų sutrikimus (97). Su OMA susiję kognityvinių funkcijų sutrikimai apima dėmesio, darbinės atminties ir vykdomųjų funkcijų sutrikimus (98). Pagrindiniai patofiziologiniai procesai lemiantys neurodegeneracinius pokyčius OMA sergantiems pacientams apima pasikartojančius hipoksijos epizodus, oksidacinį stresą, sisteminį uždegimą, endotelio disfunkciją ir smegenų edemą. Tai lemia galvos smegenų baltosios medžiagos pažeidimą, beta amiloido ir tau baltymo atsikimimą (36). Nustatyta, kad gydymas CPAP aparatu gali sulėtinti kognityvinės disfunkcijos progresavimą ir sumažinti demencijos riziką (99).

2.2. FENOTIPAI PAGRĮSTO GYDYMO APIBENDRINIMAS

OMA fenotipų nustatymas yra būtinas siekiant užtikrinti individualizuotą ir tikslinį šio sutrikimo gydymą bei valdymą. Skirtingus klinikinius OMA fenotipus turintiems asmenims būdingas skirtingas atsakas į gydymą CPAP aparatu. Fenotipavimas leidžia įvertinti gydymo CPAP aparatu režimo laikymosi tikimybę ir, esant prastam atsakui į gydymą, pritaikyti tikslinius alternatyvius gydymo metodus (100). Toks individualizuotas požiūris ne tik didina gydymo efektyvumą, bet ir stiprina pacientų įsitraukimą į gydymo procesą, skatina gydymo rekomendacijų laikymąsi bei lemia geresnius gydymo rezultatus (11 lentelė).

Didžiausias gydymo CPAP aparatu efektyvumas yra stebimas pacientams, sergantiems sunkia OMA, nutukusiems, vyresnio amžiaus, sergantiems ŠKL ir jaučiantiems padidintą mieguistumą dienos metu (100,101). Priešingai, prastesnis atsakas yra būdingas pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo OMA, jaunesnio amžiaus asmenims, moterims, etninėse ir rasinėse mažumose, vyraujant nemigai, sutrikusio miego bei minimalių simptomų OMA fenotipams (40,42).

11 lentelė. Fenotipais pagrįsto gydymo apibendrinimas

OMA fenotipas	Atsakas į CPAP	Tikslinis gydymas
Rasinės ir etninės mažumos	Menkas	Svorio mažinimas, AH gydymas, MAD, chirurginis gydymas
Vyresnis amžius	Geras	CPAP + gretutinių ligų gydymas
Jaunesnis amžius	Menkas	MAD, chirurginis gydymas, patofiziologinių veiksnių gydymas
Vyrai	Geras	CPAP + svorio mažinimas/ chirurginis gydymas/ PT
Moterys	Geras	CPAP + KET
Nutukę	Geras	CPAP + svorio mažinimas
Veido ir kaukolės anatomiciniai pakitimai	Menkas	MAD, chirurginis gydymas
Mieguistumas dienos metu	Geras	CPAP
Sutrikęs miegas	Menkas	CPAP + KET
Minimalūs simptomai	Menkas	-
REM OMA	Geras (turi apimti dišiąją dalį REM miego fazių)	CPAP + patofiziologinių veiksnių gydymas pvz., PNS, MT, vaistai
Pozicinė OMA	Geras	CPAP + PT
Sergantys ŠKL	Geras	CPAP + gretutinių ligų gydymas
Sergantys medžiagų apykaitos ligomis	Menkas	CPAP + gretutinių ligų gydymas

11 lentelė. Fenotipais pagrįsto gydymo apibendrinimas (tęsinys)

Turintys neurokognityvinių sutrikimų	Geras	CPAP + gretutinių ligų gydymas
--------------------------------------	-------	--------------------------------

OMA – obstrukcinė miego apnėja; CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio terapija; ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; AH – arterinė hipertenzija; MAD – apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai; PT – pozicinė terapija; KET – kognityvinė elgesio terapija; PNS – poliežuvinio nervo stimuliacija; MT – miofunkcinė terapija

2.3. ENDOTIPAI IR TIKSLINIS GYDYMAS**2.3.1. ANATOMINIAI****2.3.1.1. SIAURI VIRŠUTINIAI KVĖPAVIMO TAKAI**

VKT susiaurėjimą lemia anatominių struktūrų, tokių kaip minkštojo gomurio, liežuvio, viršutinio ir apatinio žandikaulių, poliežuvinio kaulo, padėties ar matmenų pokyčiai (102). Ilgas minkštasis gomurys sumažina kvėpavimo takų praeinamumą nosiaryklėje, o didelis liežuvis – burnaryklėje. Sumažėjęs ryklės plotas lemia VKT subliuškimą miego metu (103). Nutukimas yra pagrindinis siaurų kvėpavimo takų rizikos veiksnys (104). Riebalinio audinio sankaupos liežuvio ir ryklės raumenyse arba centrinis nutukimas, mažindamas plaučių tūrį, padidina kvėpavimo takų subliuškimo riziką (1). OMA gali pasireikšti ir nutukimo neturintiems asmenims, dėl retrognatijos, mažesnių kaukolės ir veido struktūrų ar skysčių persiskirstymo gulint ant nugaros miego metu, dėl to gali padidėti ryklės audinių spaudimas (16).

Kritinis subliuškimo slėgis (P_{crit}) yra standartinis rodiklis, naudojamas nustatyti slėgį, kuris lemia VKT subliuškimą pasyviomis sąlygomis. Kuo didesnė teigiama P_{crit} reikšmė, tuo didesnė VKT subliuškimo rizika. Sveikų suaugusiųjų asmenų P_{crit} yra $-13,3 \text{ cmH}_2\text{O}$ (105). Daugiau nei pusės OMA sergančių asmenų VKT subliukšta esant atmosferos slėgiui (P_{crit} nuo -2 iki $+2 \text{ cmH}_2\text{O}$) (1). VKT subliuškimą taip pat galima vertinti pasitelkiant polisomnografijos rodiklius bei antropometrinius duomenis. Rodikliai, tokie kaip hipopnėjų procentas (angl. *fraction of hypopneas*, $F_{hypopneas}$), apnėjos indeksas ir kvėpavimo įvykio gylis (angl. *event depth*) vidutiniškai koreliuoja su P_{crit} rodikliu ir leidžia nustatyti didesnę VKT subliuškimo riziką vyresniame amžiuje, esant didesniai KMI (tik kvėpavimo įvykio gylis) ir vyrams (106). Terapinis CPAP slėgis yra netiesioginis VKT subliuškimo rodiklis, kadangi mažesnis terapinis CPAP slėgis koreliuoja su labiau neigiamomis P_{crit} vertėmis (kvėpavimo takai yra mažiau linkę subliukšti) (107). Tyrimų duomenimis įrodyta, kad vertinimo sistema, apjungianti juosmens apimtį, obstrukcinių apnėjų procentą, vidutinę apnėjos trukmę ir REM miego fazės metu nustatytą AHI, leidžia efektyviai atskirti dideles ir mažas P_{crit} vertes (108).

Gydymas CPAP aparatu, parinkus optimalų slėgį, užtikrina VKT pralaidumą, tačiau iki 80% pacientų gydymo rekomendacijų nesilaiko (109). MAD yra veiksmingiausi asmenims, turintiems nedidelių ar vidutinių struktūrinių defektų ir palankių neanatominių savybių, tokių kaip mažas kilpos atsakas bei gera VKT raumenų funkcija (110). Dviem trečdaliams pacientų, sergančių OMA, kvėpavimo įvykių skaičius padvigubėja gulint ant nugaros, todėl pozicinė terapija yra veiksminga mažinant VKT subliušimo riziką pacientams, turintiems pozicinės OMA fenotipą (50). Svorio mažinimas, pasitelkiant gyvenimo būdo ir mitybos įpročių korekciją, bariatrinę chirurgiją ir farmakologinius gydymo būdus taip pat sumažina VKT riziką subliušksti (111). Minkštųjų audinių operacijos taip pat gali sumažinti OMA sunkumo laipsnį, tačiau, esant mažai ar vidutinei VKT subliušimo rizikai, anatominių defektų gydymo efektyvumas kartu priklauso nuo patofiziologinių mechanizmų (50).

2.3.2. NEANATOMINIAI

2.3.2.1. YDINGA KILPA

Pagrindinis OMA požymis – nestabilus kvėpavimas miego metu, kurį reguliuoja dalinio anglies dioksido (CO₂) slėgio pokyčiai. Organizmo jautrumą šiems pokyčiams paaiškina ydingos kilpos sąvoka, atspindinti ventiliacijos atsako ir kvėpavimo sutrikimo santykį. Atsako kilpa priklauso nuo to kaip efektyviai plaučiai, kraujas ir audiniai kaupia ir reguliuoja CO₂ koncentraciją, laiko, per kurį CO₂ koncentracijos pokyčiai yra aptinkami kraujyje ir chemoreceptorių jautrumo CO₂ pokyčiams (112). Ydinga kilpa rodo pernelyg jautrią kvėpavimo kontrolės sistemą, kuomet nežymus kvėpavimo sutrikimas sukelia stiprų ventiliacijos atsaką (113).

Polisomnografiniai duomenys, rodantys ydingą kilpą, yra šie: NREM miego fazės OMA, aukštas AHI NREM miego fazės metu, trumpesni kvėpavimo įvykiai NREM miego fazės metu, daugiau centrinių ar mišrių kvėpavimo įvykių, didesnis apnėjų procentas, periodinis kvėpavimas (pvz., *Cheyne-Stokes*), trumpi hiperventiliacijos periodai po apnėjos įvykių ir trumpos pauzės tarp kvėpavimo įvykių (50).

Gydymas deguonies terapija ir karboninės anhidrazės inhibitoriais, tokiais kaip acetazolamidas, gali sumažinti ydingą kilpą ir 30% sumažinti AHI (114). Atomoksetinas ir oksibutininas yra veiksmingi mažinant ydingą kilpą (50).

2.3.2.2. ŽEMAS SUŽADINIMO SLENKSTIS

Apie 30% OMA sergančių pacientų turi žemą kvėpavimo sužadavimo slenkstį. Tokie pacientai pabunda vos tik atsiranda minimalus kvėpavimo pastangų poreikis, dar prieš atsirandant ryklės refleksams, kurie aktyvuoja VKT plečiamuosius raumenis (9). Tai lemia nepakankamą VKT raumenų aktyvaciją, blogą takų pralaidumą, miego fragmentaciją ir kvėpavimo ritmo sutrikdymą (16). Dažni

prabudimai naktį nulemia miego trūkumą ir padidintą mieguistumą dienos metu. Tačiau žievėje kylantis kvėpavimo sužadinimas nėra būtina sąlyga kvėpavimo takams atsiverti. Maždaug 20% kvėpavimą sutrikdančių įvykių miego metu įvyksta be kvėpavimo sužadinimo, o 20% atvejų sužadinimas įvyksta, atsivėrus kvėpavimo takams (115).

Kvėpavimo sužadinimo slenkstis įprastai yra vertinamas naudojant slėgio kateterius, kurie yra įstatomi ties antgerkliu arba stemplėje (50). Tačiau kvėpavimo sužadinimo slenksčio rodiklis, apimantis minimalų deguonies įsotinimą (angl. *nadir oxygen saturation*), AHI ir hipopnėjų procentą, leidžia numatyti ar asmuo turi žemą kvėpavimo sužadinimo slenkstį, išvengiant invazinių matavimo metodų (116).

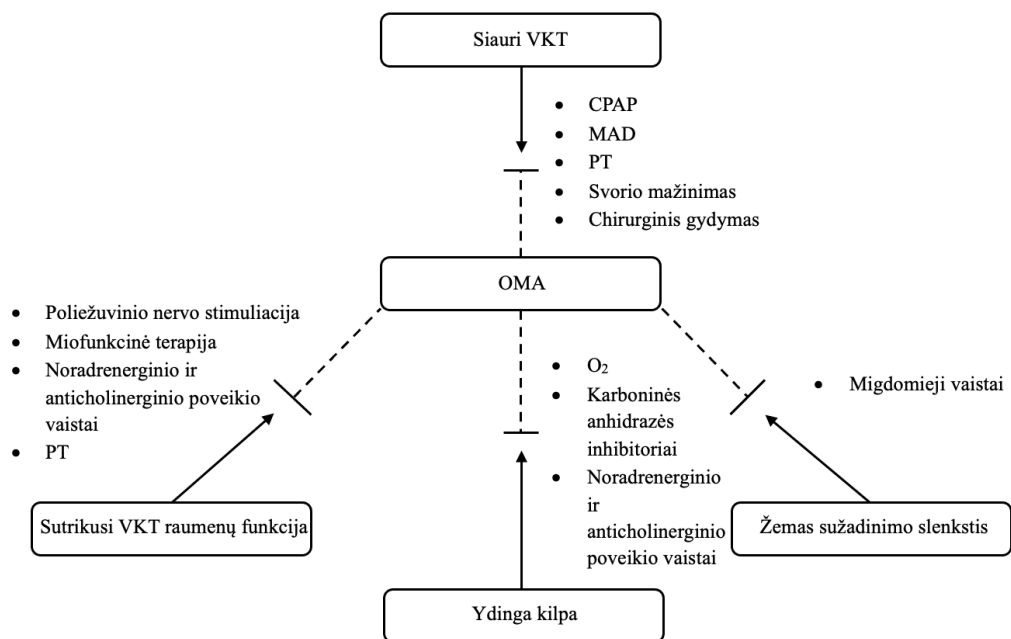
Migdomieji vaistai, tokie kaip ezopiklonas, zopiklonas ir zolpidemas, gali padidinti kvėpavimo sužadinimo slenkstį iki 20-30% (50). Šios vaistų grupės nauda yra didžiausia pacientams, turintiems nemigą arba ypatingai žemą prabudimo slenkstį (117).

2.3.2.3. SUTRIKUSI VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ RAUMENŲ FUNKCIJA

Ryklės praeinamumą užtikrina plečiamieji raumenys, tokie kaip *m. genioglossus* (104). Šie raumenys gauna nervinius impulsus iš smegenų kamieno ir suaktyvėja įkvėpimo metu. Būdravimo metu šie raumenys užtikrina VKT struktūrinį stabilumą dėl kompensacinių refleksų, tačiau nervinių impulsų perdavimas plečiamiesiems raumenims miego metu sumažėja, o tai lemia VKT subliuškimą OMA sergantiems pacientams (16). Kvėpavimą skatinantys dirgikliai, įskaitant slėgio ar kraujo dujų pokyčius, miego metu gali padidinti plečiamųjų raumenų aktyvumą, tačiau ši OMA endotipą turinčių pacientų raumenų atsakas yra nepakankamas (19).

Elektromiografija yra standartinis invazinis metodas, naudojamas vertinti VKT raumenų funkciją. Kiti VKT raumenų kompensacijos efektyvumo vertinimo metodai remiasi oro srauto pokyčių nustatymu. Aktyvus P_{crit} yra rodiklis, leidžiantis įvertinti VKT raumenų kompensacijos efektyvumą (50). Didelis AHI REM miego fazės metu rodo veiksmingą raumenų kompensaciją NREM miego fazės metu (86).

Poliežuvinio nervo stimuliacija gali sumažinti OMA simptomus ir AHI iki 70% (118). Miofunkcinė terapija veiksmingai padidina ryklės plečiamųjų raumenų tonusą ir sumažina AHI iki 50% (119). Noradrenerginio ir anticholinerginio poveikio vaistai kombinacijoje, kaip pavyzdžiui atomoksetinas ir oksibutininas, gali pagerinti ryklės plečiamųjų raumenų atsaką į nervinius impulsus miego metu ir sumažinti AHI iki 65% (120). Tyrimų duomenimis nustatyta, kad pozicinė terapija gali pagerinti VKT raumenų kompensacinę funkciją šoninėje gulimoje padėtyje (50).



7 pav. Obstrukcinės miego apnėjos endotipai ir tiksliniai gydymo metodai

VKT – viršutiniai kvėpavimo takai; OMA – obstrukcinė miego apnėja; CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio terapija; MAD – apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai; PT – pozicinė terapija

2.4. ENDOTIP AIS PAGRĮSTO GYDYMO APIBENDRINIMAS: PALM SKALĖ

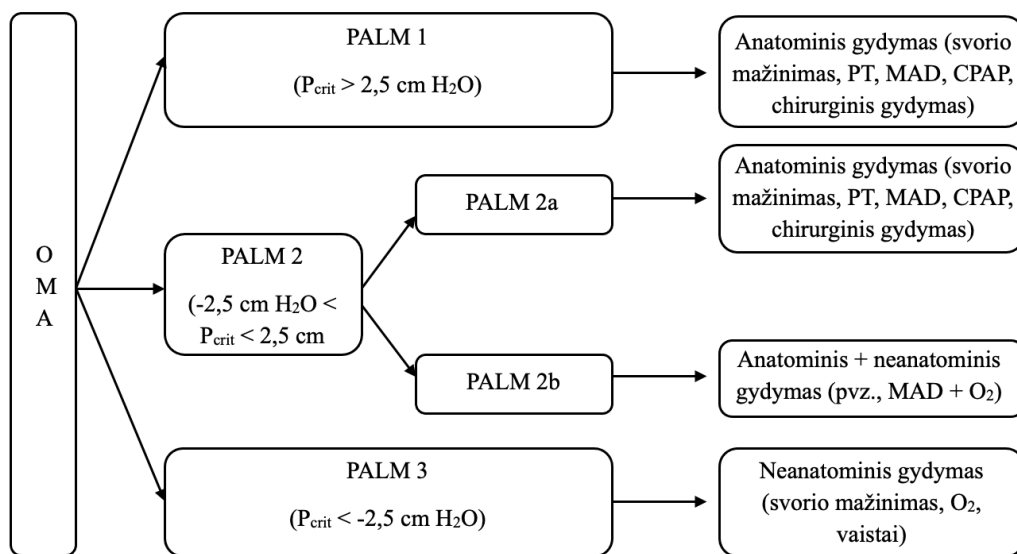
PALM (angl. *passive critical closing pressure, arousal threshold, loop gain, muscle responsiveness*) skalė yra naudojama suskirstyti OMA sergančius pacientus į tris grupes pagal VKT anatominius pokyčius, lemiančius jų subliušimą miego metu. Sunkumo laipsnis (lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus) yra nustatomas remiantis P_{crit} rodikliu (8 pav.) (56).

PALM 1 kategorija atspindi sunkaus laipsnio anatominius VKT pokyčius, lemiančius didelę jų subliušimo riziką miego metu ($P_{crit} > 2,5 \text{ cm H}_2\text{O}$). Pirmaeilis gydymas šioje kategorijoje remiasi svorio mažinimu, pozicine terapija, MAD, CPAP ir VKT minkštųjų audinių operacija.

PALM 2 kategorija atspindi vidutinio sunkumo anatominius VKT pokyčius, lemiančius vidutinę jų subliušimo riziką miego metu ($-2,5 \text{ cm H}_2\text{O} < P_{crit} < 2,5 \text{ cm H}_2\text{O}$). PALM 2a subkategorijai yra priskiriami pacientai, kurie neturi reikšmingo neanatominio sutrikimo, o jų pirmaeilis gydymas atitinka PALM 1. PALM 2b subkategorijai yra priskiriami pacientai, kurie turi vieną ar daugiau neanatominių sutrikimų, todėl jiems yra taikomas kombinuotas gydymas (pvz., MAD ir deguonies terapija; vaistai; poliežuvinio nervo stimuliacija).

PALM 3 kategorija atspindi lengvo laipsnio anatominius VKT pokyčius ($P_{crit} < -2,5 \text{ cm H}_2\text{O}$), todėl šios kategorijos pacientų VKT subliušimo rizika priklauso nuo patofiziologinių mechanizmų. Pirmaeilis gydymas šioje kategorijoje yra neanatominis ir remiasi svorio mažinimu, deguonies

terapija, vaistais, didinančiais prabudimo slenkstį ar reguliuojančiais ventiliacinės sistemos atsaką (120).



8 pav. PALM skalė

PT – pozicinė terapija; MAD – apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai; CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio terapija

IŠVADOS

1. Obstrukcinė miego apnėja yra sudėtinga ir nevienalytė liga, kurios sunkumo laipsnį lemia individualios kliniškai reikšmingos ypatybės: demografiniai, antropometriniai, polisomnografijos duomenys, simptomai, gretutinės ligos ir patofiziologiniai mechanizmai.
2. Obstrukcinės miego apnėjos fenotipų ir endotipų nustatymas leidžia numatyti nuolatinio teigiamo slėgio terapijos veiksmingumą skirtingose pacientų grupėse. Mažiausias nuolatinio teigiamo slėgio terapijos veiksmingumas yra būdingas pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo obstrukcine miego apnėja, jaunesnio amžiaus asmenims, moterims, rasinėms ir etninėms mažumoms, vyraujant nemigos simptomams, sutrikusio miego, minimalių simptomų fenotipams bei asmenims turintiems vieną ar daugiau neanatominių sutrikimų, lemiančių viršutinių kvėpavimo takų subliuškimą.
3. Fenotipavimas ir endotipavimas yra svarbūs siekiant optimizuoti alternatyvių gydymo metodų pasirinkimą pacientams, kurių gydymo nuolatinio teigiamo slėgio terapija atsakas yra suboptimalus. Tokiais atvejais gali būti taikoma pozicinė terapija, svorio mažinimas, chirurginis gydymas, apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai, miofunkcinė terapija, poliežuvinio nervo stimuliacija ar vaistai.
4. Obstrukcinės miego apnėjos fenotipų nustatymas leidžia įvertinti gretutinių širdies ir kraujagyslių bei medžiagų apykaitos ligų riziką. Didesnė šių ligų rizika yra siejama su afroamerikiečiais, vyresnio amžiaus asmenimis, nutukusiais, REM obstrukcinės miego apnėjos ir pernelyg didelio mieguistumo dieną fenotipais.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Obstrukcinės miego apnėjos fenotipai ir endotipai turėtų būti sistemingai taikomi klinikinėje praktikoje, siekiant tiksliau įvertinti ligos sunkumą, prognozuoti tradicinių gydymo metodų veiksmingumą bei, atsižvelgiant į individualius paciento gydymo rezultatus, optimizuoti alternatyvių gydymo metodų pasirinkimą.
2. Būtinai reguliarius obstrukcinio miego apnėja sergančių pacientų stebėjimas ir paskirto gydymo veiksmingumo vertinimas pagal gydytojo sudarytą planą. Konsultacijų metu turi būti vertinami paciento skundai, anamnezė, nepageidaujamos gydymo reakcijos, deguonies įsotinimas, kūno sandaros duomenys, mieguistumas ir nuolatinio teigiamo slėgio aparato duomenys. Pagal poreikį gydymas turėtų būti koreguojamas.
3. Obstrukcinio miego apnėja sergančius pacientus turi prižiūrėti daugiadisciplininė gydytojų komanda, susidedanti iš šeimos gydytojo, gydytojo pulmonologo, gydytojo neurologo, gydytojo otorinolaringologo, gydytojo veido ir žandikaulių chirurgo, gydytojo odontologo, gydytojo dietologo ir psichologo. Šių specialistų bendradarbiavimas yra svarbus siekiant užtikrinti holistinį ir individualizuotą obstrukcinio miego apnėja sergančių pacientų gydymą.
4. Pacientai turi būti mokomi apie galimas ligos priežastis, supažindinami su visais obstrukcinės miego apnėjos gydymo metodais, parinkto gydymo metodo nauda, veikimo principu, galimomis komplikacijomis ir negydomos ligos pasekmėmis.

LITERATŪRA

1. Pépin JL, Eastwood P, Eckert DJ. Novel avenues to approach non-CPAP therapy and implement comprehensive obstructive sleep apnoea care. Vol. 59, *The European respiratory journal*. NLM (Medline); 2022.
2. Liu Y, Abdul Ghafoor A, Hajipour M, Ayas N. Role of precision medicine in obstructive sleep apnoea. *BMJ Medicine*. 2023 Jan;2(1):e000218.
3. Lyons MM, Bhatt NY, Pack AI, Magalang UJ. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. Vol. 25, *Respirology*. Blackwell Publishing; 2020. p. 690–702.
4. de Araujo Dantas AB, Gonçalves FM, Martins AA, Alves GÂ, Stechman-Neto J, Corrêa C de C, et al. Worldwide prevalence and associated risk factors of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and meta-regression. Vol. 27, *Sleep and Breathing*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 2083–109.
5. Chang HP, Chen YF, Du JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2020 Jan 1;36(1):7–12.
6. Iannella G, Magliulo G, Greco A, de Vincentiis M, Ralli M, Maniaci A, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. Vol. 19, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2022.
7. Karuga FF, Kaczmarek P, Białasiewicz P, Szmyd B, Jaromirska J, Grzybowski F, et al. REM-OSA as a Tool to Understand Both the Architecture of Sleep and Pathogenesis of Sleep Apnea—Literature Review. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
8. Mutti C, Pollara I, Abramo A, Soglia M, Rapina C, Mastrillo C, et al. The Contribution of Sleep Texture in the Characterization of Sleep Apnea. Vol. 13, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
9. Malhotra A, Mesarwi O, Pepin JL, Owens RL. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. Vol. 26, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 609–14.
10. Edwards BA, Jordan AS, Schmickl CN, Owens RL. POINT:: Are OSA Phenotypes Clinically Useful? Yes. Vol. 163, *Chest*. Elsevier Inc.; 2023. p. 25–8.
11. Vaitukaitienė (redaktorė) G, Miliauskas S, Danila E, Zablockis R, Balsevičius T, Gavelienė E, et al. Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024. *Pulmonology and allergology* [Internet]. 2024 Sep 25;8(2):110–28. Available from: <http://pia.pulmoalerg.lt/index.php/PIA/article/view/1480>
12. Turnbull CD, Stradling JR. Endotyping, phenotyping and personalised therapy in obstructive sleep apnoea: Are we there yet? Vol. 78, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2023. p. 726–32.
13. Aalaei S, Rezaeitalab F, Tabesh H, Amini M, Afsharisaleh L, Mostafavi SM, et al. Factors affecting patients' adherence to continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea disorder: A multi-method approach. *Iran J Med Sci*. 2020;45(3):170–8.

14. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 144, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. E56–67.
15. McNicholas WT, Pevernagie D. Obstructive sleep apnea: transition from pathophysiology to an integrative disease model. Vol. 31, *Journal of Sleep Research*. John Wiley and Sons Inc; 2022.
16. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. Vol. 8, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2023.
17. Abbasi A, Gupta SS, Sabharwal N, Meghrajani V, Sharma S, Kamholz S, et al. A comprehensive review of obstructive sleep apnea. Vol. 14, *Sleep Science*. Brazilian Association of Sleep and Latin American Federation of Sleep Societies; 2021. p. 142–54.
18. McNicholas WT, Korkalainen H. Translation of obstructive sleep apnea pathophysiology and phenotypes to personalized treatment: a narrative review. Vol. 14, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media SA; 2023.
19. Suzuki M. Obstructive sleep apnea -consideration of its pathogenesis. Vol. 49, *Auris Nasus Larynx*. Elsevier Ireland Ltd; 2022. p. 313–21.
20. Platon AL, Stelea CG, Boișteanu O, Patrascanu E, Zetu IN, Roșu SN, et al. An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome—A Literature Review. Vol. 59, *Medicina (Lithuania)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
21. Chang JL, Goldberg AN, Alt JA, Mohammed A, Ashbrook L, Auckley D, et al. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. Vol. 13, *International Forum of Allergy and Rhinology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 1061–482.
22. Zhao Y, Yan X, Liang C, Wang L, Zhang H, Yu H. Incorporating neck circumference or neck-to-height ratio into the GOAL questionnaire to better detect and describe obstructive sleep apnea with application to clinical decisions. *Front Neurosci*. 2022 Oct 10;16.
23. Deenadayal DS, Bommakanti V. A Practical Guide Management of Snoring and Obstructive Sleep Apnea.
24. Meyer EJ, Wittert GA. Approach the Patient With Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2024 Mar 1;109(3):e1267–79.
25. Rosenberg R, Babson K, Menno D, Morris S, Baladi M, Hyman D, et al. Test–retest reliability of the Epworth Sleepiness Scale in clinical trial settings. *J Sleep Res*. 2022 Apr 1;31(2).
26. Pivetta B, Chen L, Nagappa M, Saripella A, Waseem R, Englesakis M, et al. Use and performance of the STOP-Bang questionnaire for obstructive sleep apnea screening across geographic regions: A systematic review and meta-analysis. Vol. 4, *JAMA Network Open*. American Medical Association; 2021.
27. Whyte A, Boeddinghaus R. Imaging of adult nasal obstruction. Vol. 75, *Clinical Radiology*. W.B. Saunders Ltd; 2020. p. 688–704.

28. Elwany S, Bahgat AY, Ibrahim M, Bazak R. Surgical correction of nasal obstruction in obstructive sleep apnea improves CPAP outcomes and compliance. *Ir J Med Sci.* 2022 Dec 1;191(6):2723–8.
29. Lan MC, Lan MY, Kuan EC, Huang YC, Huang TT, Hsu Y Bin. Nasal obstruction as a potential factor contributing to hypoxemia in obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep.* 2021;13:55–62.
30. Yu JL, Rosen I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. Vol. 16, *Journal of Clinical Sleep Medicine.* American Academy of Sleep Medicine; 2020. p. 303–8.
31. Peng B, Chen M, Yang J, Lai Y, Zhang N. Development and validation of an oropharyngeal obstruction evaluation score. *Sleep and Breathing.* 2024 Jun 1;28(3):1145–53.
32. Kim JY, Han SC, Lim HJ, Kim HJ, Kim JW, Rhee CS. Drug-induced sleep endoscopy: A guide for treatment selection. Vol. 11, *Sleep Medicine Research.* Korean Society of Sleep Medicine; 2020. p. 1–6.
33. Dedhia RC, Seay EG, Schwartz AR. Beyond VOTE: The New Frontier of Drug-Induced Sleep Endoscopy. *ORL.* 2022 Jul 1;84(4):296–301.
34. Riha RL. Defining obstructive sleep apnoea syndrome: A failure of semantic rules. Vol. 17, *Breathe.* European Respiratory Society; 2021.
35. Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Vol. 199, *Lung.* Springer; 2021. p. 87–101.
36. Guo J, Xiao Y. New Metrics from Polysomnography: Precision Medicine for OSA Interventions. Vol. 15, *Nature and Science of Sleep.* Dove Medical Press Ltd; 2023. p. 69–77.
37. de Chazal P, Sutherland K, Cistulli PA. Advanced polysomnographic analysis for OSA: A pathway to personalized management? Vol. 25, *Respirology.* Blackwell Publishing; 2020. p. 251–8.
38. Tai JE, Phillips CL, Yee BJ, Grunstein RR. Obstructive sleep apnoea in obesity: A review. Vol. 14, *Clinical Obesity.* John Wiley and Sons Inc; 2024.
39. Randerath W, de Lange J, Hedner J, Ho JPTF, Marklund M, Schiza S, et al. Current and novel treatment options for obstructive sleep apnoea. Vol. 8, *ERJ Open Research.* European Respiratory Society; 2022.
40. Shaukat R, Gamal Y, Ali A, Mohamed S. Adherence to Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Cureus.* 2022 Jun 15;
41. Lee K Il, Choi JH. Positional Therapy for Obstructive Sleep Apnea: Therapeutic Modalities and Clinical Effects. *Sleep Med Res.* 2023;14(3):129–34.
42. Gambino F, Zammuto MM, Virzi A, Conti G, Bonsignore MR. Treatment options in obstructive sleep apnea. Vol. 17, *Internal and Emergency Medicine.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 971–8.
43. Hsu YC, Wang J Der, Chang SM, Chiu CJ, Chien YW, Lin CY. Effectiveness of Treating Obstructive Sleep Apnea by Surgeries and Continuous Positive Airway Pressure: Evaluation

- Using Objective Sleep Parameters and Patient-Reported Outcomes. *J Clin Med*. 2024 Oct 1;13(19).
44. Verbraecken J, Dieltjens M, de Beeck SO, Vroegop A, Braem M, Vanderveken O, et al. Non-CPAP therapy for obstructive sleep apnoea. Vol. 18, *Breathe*. European Respiratory Society; 2022.
 45. Venkatnarayan K, Krishnaswamy UM, Rajamuri NKR, Selvam S, Veluthat C, Devaraj U, et al. Identifying phenotypes of obstructive sleep apnea using cluster analysis. *Sleep and Breathing*. 2023 Jun 1;27(3):879–86.
 46. Zinchuk A, Yaggi HK. Phenotypic Subtypes of OSA: A Challenge and Opportunity for Precision Medicine. Vol. 157, *Chest*. Elsevier Inc; 2020. p. 403–20.
 47. Ferreira-Santos D, Rodrigues PP. Obstructive sleep apnea: A categorical cluster analysis and visualization. *Pulmonology*. 2023 May 1;29(3):207–13.
 48. Wei H, Zhu J, Lei F, Luo L, Zhang Y, Ren R, et al. Clinical phenotypes of obstructive sleep apnea: a cluster analysis based on sleep perception and sleep quality. *Sleep and Breathing*. 2023 Oct 1;27(5):1829–37.
 49. Silveira MG, Sampol G, Mota-Foix M, Ferrer J, Lloberes P. Cluster-derived obstructive sleep apnea phenotypes and outcomes at 5-year follow-up. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2022 Feb 1;18(2):597–607.
 50. Edwards BA, Landry SA, Thomson LDJ, Joosten SA. Sleep apnea endotypes and their implications for clinical practise. Vol. 126, *Sleep Medicine*. Elsevier B.V.; 2025. p. 260–6.
 51. Wang VHC, Li Y, Kent DT, Pagán JA, Arabadjian M, Divers J, et al. Racial and ethnic differences in the receipt of continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2024 Dec 1;124:42–9.
 52. Thomas SJ, Johnson DA, Guo N, Abdalla M, Booth JN, Spruill TM, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea With Nighttime Blood Pressure in African Americans: The Jackson Heart Study. *Am J Hypertens*. 2020 Oct 1;33(10):949–57.
 53. Agarwal S, Monsod P, Cho YS, MacRae S, Swierz JS, Healy WJ, et al. Racial Disparity in Obstructive Sleep Apnea Care and its Impact on Cardiovascular Health. *Current Sleep Medicine Reports*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024.
 54. Cohen SM, Howard JJM, Jin MC, Qian J, Capasso R. Racial Disparities in Surgical Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *OTO Open*. 2022 Mar 1;6(1).
 55. Johnson DA, Ohanele C, Alcántara C, Jackson CL. The Need for Social and Environmental Determinants of Health Research to Understand and Intervene on Racial/Ethnic Disparities in Obstructive Sleep Apnea. Vol. 43, *Clinics in Chest Medicine*. W.B. Saunders; 2022. p. 199–216.
 56. Su L, Xiao Y. Application of personalized medicine to obstructive sleep apnea in China. Vol. 87, *Sleep Medicine*. Elsevier B.V.; 2021. p. 22–9.

57. Osorio RS, Martínez-García MÁ, Rapoport DM. Sleep apnoea in the elderly: a great challenge for the future. Vol. 59, *The European respiratory journal*. NLM (Medline); 2022.
58. Posadas T, Oscullo G, Zaldívar E, García-Ortega A, Gómez-Olivas JD, Monteagudo M, et al. Treatment with CPAP in elderly patients with obstructive sleep apnoea. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020.
59. Joskin A, Bruyneel M. Challenges in Obstructive Sleep Apnea Management in Elderly Patients. Vol. 13, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
60. Gao F, Li YR, Xu W, An YS, Wang HJ, Xian JF, et al. Upper airway morphological changes in obstructive sleep apnoea: Effect of age on pharyngeal anatomy. *Journal of Laryngology and Otology*. 2020 Apr 1;134(4):354–61.
61. Wickwire EM, Doyinsola Bailey M, Somers VK, Srivastava MC, Scharf SM, Johnson AM, et al. CPAP adherence reduces cardiovascular risk among older adults with obstructive sleep apnea. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02239-2>
62. Lammintausta A, Anttalainen U, Basoglu ÖK, Bonsignore MR, Gouveris H, Grote L, et al. Clinical characteristics and positive airway pressure adherence among elderly European sleep apnoea patients from the ESADA cohort. *ERJ Open Res*. 2023 Jul 1;9(3).
63. Won CHJ, Reid M, Sofer T, Azarbarzin A, Purcell S, White D, et al. Sex differences in obstructive sleep apnea phenotypes, the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Sleep*. 2020 May 1;43(5).
64. Schwarz EI, Schiza S. Sex differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024.
65. Hang LW, Tsai YC, Finnsson E, Ágústsson JS, Sands SA, Cheng WJ. Sex-specific age-related worsening of pathological endotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2024 Jan 13;
66. Bublitz M, Adra N, Hijazi L, Shaib F, Attarian H, Bourjeily G. A Narrative Review of Sex and Gender Differences in Sleep Disordered Breathing: Gaps and Opportunities. Vol. 12, *Life*. MDPI; 2022.
67. Fabozzi A, Pasqualotto F, Laguardia M, Natuzzi PF, Capone R, Steffanina A, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study. *Sleep and Breathing*. 2024 Aug 1;28(4):1645–50.
68. Borker P V., Reid M, Sofer T, Butler MP, Azarbarzin A, Wang H, et al. Non-REM apnea and hypopnea duration varies across population groups and physiologic traits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 May 1;203(9):1173–82.
69. Schiza SE, Bouloukaki I. Does gender matter: Sex-specific aspects of symptoms, outcome, and therapy of obstructive sleep apnea. Vol. 26, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 642–9.

70. Messineo L, Bakker JP, Cronin J, Yee J, White DP. Obstructive sleep apnea and obesity: A review of epidemiology, pathophysiology and the effect of weight-loss treatments. Vol. 78, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2024.
71. Wang Y, Mao L, Zhang X. Waist-hip ratio is an independent predictor of moderate-to-severe OSA in nonobese males: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2022 Dec 1;22(1).
72. Vana KD, Silva GE, Carreon JD, Quan SF. Using anthropometric measures to screen for obstructive sleep apnea in the Sleep Heart Health Study cohort. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021 Aug 1;17(8):1635–43.
73. Chiang JK, Lin YC, Lu CM, Kao YH. Snoring Index and Neck Circumference as Predictors of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Healthcare (Switzerland)*. 2022 Dec 1;10(12).
74. Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB, et al. Effect of weight loss on upper airway anatomy and the apnea–hypopnea index the importance of tongue fat. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar 15;201(6):718–27.
75. Currie AC, Kaur V, Carey I, Al-Rubaye H, Mahawar K, Madhok B, et al. Obstructive sleep apnea remission following bariatric surgery: a national registry cohort study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2021 Sep 1;17(9):1576–82.
76. Brown DL, Yadollahi A, He K, Xu Y, Piper B, Case E, et al. Overnight Rostral Fluid Shifts Exacerbate Obstructive Sleep Apnea After Stroke. *Stroke*. 2021 Oct 1;52(10):3176–83.
77. Huang L, Gao X. The interaction of obesity and craniofacial deformity in obstructive sleep apnea. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2021 May 1;50(4).
78. Pack A. *Developing a Personalized Approach to Obstructive Sleep Apnea*. *Sleep Medicine Clinics*. W.B. Saunders; 2024.
79. 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. *European Respiratory Journal*. 2014 Dec 1;44(6):1600–7.
80. Lal C, Weaver TE, Bae CJ, Strohl KP. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea mechanisms and clinical management. Vol. 18, *Annals of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society; 2021. p. 757–68.
81. Cheng WJ, Finnsson E, Arnardóttir E, Ágústsson JS, Sands SA, Hang LW. Relationship between Symptom Profiles and Endotypes among Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Latent Class Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2023 Sep 1;20(9):1337–44.
82. Zhang XL, Zhang L, Li YM, Xiang BY, Han T, Wang Y, et al. Multidimensional assessment and cluster analysis for OSA phenotyping. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2022 Jul 1;18(7):1779–88.
83. Kim JW, Won T Bin, Rhee CS, Park YM, Yoon IY, Cho SW. Polysomnographic phenotyping of obstructive sleep apnea and its implications in mortality in Korea. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).

84. Rishi AR, Rishi MA. Rapid eye movement related obstructive sleep apnea: Where do we stand? Vol. 59, *Respiratory Investigation*. Elsevier B.V.; 2021. p. 589–95.
85. Djonlagic I, Guo M, Igue M, Malhotra A, Stickgold R. REM-related obstructive sleep apnea: When does it matter? Effect on motor memory consolidation versus emotional health. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020 Mar 15;16(3):377–84.
86. Joosten SA, Landry SA, Wong AM, Mann DL, Terrill PI, Sands SA, et al. Assessing the Physiologic Endotypes Responsible for REM- and NREM-Based OSA. *Chest*. 2021 May 1;159(5):1998–2007.
87. Hoshino T, Sasanabe R, Murotani K, Hori R, Mano M, Nomura A, et al. Insomnia as a symptom of rapid eye movement-related obstructive sleep apnea. *J Clin Med*. 2020 Jun 1;9(6):1–11.
88. Sabil AK, Blanchard M, Trzepizur W, Goupil F, Meslier N, Paris A, et al. Positional obstructive sleep apnea within a large multicenter French cohort: Prevalence, characteristics, and treatment outcomes. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020 Dec 15;16(12):2037–46.
89. Landry SA, Beatty C, Thomson LDJ, Wong AM, Edwards BA, Hamilton GS, et al. A review of supine position related obstructive sleep apnea: Classification, epidemiology, pathogenesis and treatment. Vol. 72, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2023.
90. Yingjuan M, Siang WH, Leong Alvin TK, Poh HP. Positional Therapy for Positional Obstructive Sleep Apnea. Vol. 15, *Sleep Medicine Clinics*. W.B. Saunders; 2020. p. 261–75.
91. Kukwa W, Łaba J, Lis T, Sobczyk K, Mitchell RB, Młyńczak M. Supine sleep patterns as a part of phenotyping patients with sleep apnea—a pilot study. *Sleep and Breathing*. 2022 Dec 1;26(4):1771–8.
92. Charčiūnaitė K, Gauronskaitė R, Šlekytė G, Danila E, Zablockis R. Evaluation of obstructive sleep apnea phenotypes treatment effectiveness. *Medicina (Lithuania)*. 2021 Apr 1;57(4).
93. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. Vol. 31, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2022.
94. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Mcfarlane SI, Jean-Louis G, Myers AK. Obstructive sleep apnea, hypertension, resistant hypertension and cardiovascular disease HHS Public Access. Vol. 4, *Sleep Med Disord*. 2020.
95. Zamarrón E, Jaureguizar A, García-Sánchez A, Díaz-Cambriles T, Alonso-Fernández A, Lores V, et al. Obstructive sleep apnea is associated with impaired renal function in patients with diabetic kidney disease. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
96. Wei DYW, Chew M, Sabanayagam C. Obstructive Sleep Apnoea, Other Sleep Parameters and Diabetic Retinopathy. Vol. 21, *Current Diabetes Reports*. Springer; 2021.
97. Lal C, Varga AW, Ayappa I, Ayas N, Beaudin AE, Hoyos C, et al. The Link between Obstructive Sleep Apnea and Neurocognitive Impairment An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2022 Aug 1;19(8):1245–56.

98. Marchi NA, Allali G, Heinzer R. Obstructive sleep apnea, cognitive impairment, and dementia: is sleep microstructure an important feature? *Sleep*. 2024 Dec 11;
99. Jiang X, Wang Z, Hu N, Yang Y, Xiong R, Fu Z. Cognition effectiveness of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome patients with cognitive impairment: a meta-analysis. *Exp Brain Res*. 2021 Dec 1;239(12):3537–52.
100. Qiao M, Xie Y, Wolff A, Kwon J. Long term adherence to continuous positive Airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med*. 2023 Dec 1;23(1).
101. Palm A, Midgren B, Theorell-Haglöw J, Ekström M, Ljunggren M, Janson C, et al. Factors influencing adherence to continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea and mortality associated with treatment failure – a national registry-based cohort study. *Sleep Med*. 2018 Nov 1;51:85–91.
102. Garofalo E, Neri G, Perri LM, Lombardo N, Piazzetta G, Antonelli A, et al. Assessment of cephalometric parameters and correlation with the severity of the obstructive sleep apnea syndrome. *J Transl Med*. 2024 Dec 1;22(1).
103. Hartfield PJ, Janczy J, Sharma A, Newsome HA, Sparapani RA, Rhee JS, et al. Anatomical determinants of upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Vol. 68, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2023.
104. Tan SN, Yang HC, Lim SC. Anatomy and Pathophysiology of Upper Airway Obstructive Sleep Apnoea: Review of the Current Literature. *Sleep Med Res*. 2021;12(1):1–8.
105. Kazemeini E, Van de Perck E, Dieltjens M, Willemen M, Verbraecken J, Op de Beeck S, et al. Critical to Know Pcrit: A Review on Pharyngeal Critical Closing Pressure in Obstructive Sleep Apnea. Vol. 13, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
106. Vena D, Taranto-Montemurro L, Azarbarzin A, Op De Beeck S, Marques M, Vanderveken OM, et al. Clinical polysomnographic methods for estimating pharyngeal collapsibility in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2022 Jun 1;45(6).
107. Osman AM, Tong BK, Landry SA, Edwards BA, Joosten SA, Hamilton GS, et al. An assessment of a simple clinical technique to estimate pharyngeal collapsibility in people with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2020 Oct 1;43(10).
108. Genta PR, Schorr F, Edwards BA, Wellman A, Lorenzi-Filho G. Discriminating the severity of pharyngeal collapsibility in men using anthropometric and polysomnographic indices. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020 Sep 15;16(9):1531–7.
109. Milinovic K, Pavlinac Dodig I, Lusic Kalcina L, Pecotic R, Ivkovic N, Valic M, et al. Adherence to CPAP Therapy in Obstructive Sleep Apnea: A Prospective Study on Quality of Life and Determinants of Use. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2024 Aug 27;14(9):2463–75.
110. Finnsson E, Arnardóttir E, Cheng WJ, Alex RM, Sigmarðóttir ÞB, Helgason S, et al. Sleep apnea endotypes: from the physiological laboratory to scalable polysomnographic measures. *Frontiers in Sleep*. 2023 May 24;2.

111. Al-Sabah S, Al-Khairi I, Jamal M, Qaddoumi M, Alajmi F, Kumar J, et al. Effect of Dual Glucagon-Like Peptide 1/Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonist (Tirzepatide) versus Bariatric Surgery on Weight Loss and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medical Principles and Practice*. 2024 Jul 24;33(5):478–90.
112. Antonaglia C, Citton GM, Soave S, Salton F, Ruaro B, Confalonieri P, et al. Deciphering loop gain complexity: a primer for understanding a pathophysiological trait of obstructive sleep apnea patients. Vol. 234, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2024.
113. Finnsson E, Ólafsdóttir GH, Loftsdóttir DL, Jónsson SA, Helgadóttir H, Ágústsson JS, et al. A scalable method of determining physiological endotypes of sleep apnea from a polysomnographic sleep study. *Sleep*. 2021 Jan 1;44(1).
114. Sands SA, Collet J, Gell LK, Calianese N, Hess LB, Vena D, et al. Combination pharmacological therapy targeting multiple mechanisms of sleep apnoea: a randomised controlled cross-over trial. *Thorax*. 2024 Jan 29;79(3):259–68.
115. Carter SG, Eckert DJ. Effects of hypnotics on obstructive sleep apnea endotypes and severity: Novel insights into pathophysiology and treatment. Vol. 58, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2021.
116. Thomson LDJ, Landry SA, Singleton R, Wong AM, Joosten SA, Beatty CJ, et al. The effect of hypopnea scoring on the arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. Vol. 202, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020. p. 1308–11.
117. Kryger M, Thomas RJ. The Past and Future of Sleep Medicine. *Sleep Medicine Clinics*. W.B. Saunders; 2024.
118. Olson MD, Junna MR. Hypoglossal Nerve Stimulation Therapy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01012-x>
119. Koka V, De Vito A, Roisman G, Petitjean M, Pignatelli GRF, Padovani D, et al. Orofacial myofunctional therapy in obstructive sleep apnea syndrome: A pathophysiological perspective. Vol. 57, *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG; 2021.
120. Bruyneel M. Obstructive sleep apnea phenotypes eligible for pharmacological treatment. *Frontiers in Sleep*. 2023 Sep 1;2.