

LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy



Kardiorespirační komplikace a terapie poruch dýchání ve spánku

Disertační práce

AUTOR: MUDR. SAMUEL GENZOR

ŠKOLITEL: MUDR. MILAN SOVA, PH.D.

OLOMOUC 2021

Jméno a příjmení autora: MUDr. Samuel Genzor

Název disertační práce: Kardiorespirační komplikace a terapie poruch dýchání ve spánku

Obor: Vnitřní lékařství

Školitel: MUDr. Milan Sova, Ph.D.

Rok obhajoby disertační práce: 2021

Abstrakt: Poruchy dýchání ve spánku jsou významnou příčinou morbidit a snížené kvality života pacientů. Mezi nejvýznamnější a nejčastější patří syndrom obstrukční spánkové apnoe a hypoventilační syndrom při obezitě. Přetlaková ventilace je zde dosud zlatým standardem v terapii. V této práci jsou shrnuty aktuální poznatky z výzkumu komplikací poruch dýchání ve spánku a terapie přetlakovou ventilací v jejich prevenci.

V praktické části se zaměřujeme na distribuční šíři erytrocytů (RDW) a střední destičkový objem (MPV) u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí. Prokázali jsme slabou, ale statisticky signifikantní korelaci RDW s parametry tíže obstrukční spánkové apnoe (OSA). MPV a RDW mohou být markery zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů s OSA.

V dalším souboru pacientů s OSA jsme prokázali korelaci hladiny adipocite fatty-acid binding protein (A-FABP) a tloušťky epikardiálního tuku. Touto korelací doplňujeme další dílek k poznání příčin zvýšené kardiovaskulární morbidit a mortality u pacientů s OSA.

Při desetiletém sledování compliance pacientů s terapií přetlakovou ventilací u pacientů s OSA jsme prokázali, že nejvýznamnější prediktor dobré spolupráce s pacientem je tíže OSA a jeho vstupní symptomatika. Dobrá compliance (>4 hod CPAP za noc) byla zaznamenána u přibližně 57 % pacientů a tato úroveň compliance se po roce sledování již dále nezměnila.

Na závěr praktické části jsme vypracovali analýzu vlivu pandemie COVID-19 na činnost spánkových laboratoří v České a Slovenské republice. Práce analyzovala kolaterální škody jarních restrikcí pomocí dotazníkového průzkumu z akreditovaných spánkových laboratoří. Odhadujeme, že jen během období března-květen 2020 nebylo v analyzovaném regionu provedeno asi 1000 diagnostických vyšetření a 1900 titrací terapie přetlakovou ventilací.

Klíčová slova: poruchy dýchání ve spánku, obstrukční spánkové apnoe (OSA), terapie přetlakovou ventilací, střední destičkový objem, distribuční šíře erytrocytů, A-FABP, epikardiální tuk, dopad pandemie COVID-19 na činnost spánkových laboratoří.

Souhlasím se zapůjčováním disertační práce v rámci knihovních služeb

Author's first name and surname: MUDr. Samuel Genzor

Title of doctoral thesis: Cardiorespiratory complications and therapy of sleep disordered breathing

Branch of postgraduate study: Internal Medicine

Supervisor: MUDr. Milan Sova, Ph.D.

Year of presentation: 2021

Summary: Sleep disordered breathing (SDB) is an important factor contributing to a higher morbidity, and a decreased quality of life in patients. The most important and frequent types of SDB are obstructive sleep apnoea (OSA) syndrome, and hypoventilation syndrome in obesity; positive airway pressure therapy remains the gold standard for care. This thesis summarizes the current knowledge about the complications of SDB, and the importance of positive airway pressure therapy in their prevention.

In the practical section we focus on the red cell distribution width (RDW), and mean platelet volume (MPV) in patients with OSA. A weak, but statistically significant correlation, between RDW and parameters of OSA severity were found; MPV and RDW are possible markers of higher cardiovascular risk in patients with OSA.

In the next study group of patients with OSA, we found a significant correlation between adipocyte fatty-acid binding protein (A-FABP) levels, and epicardial fat thickness. We consider this finding a possible contribution to strengthen the knowledge regarding the link between OSA and cardiovascular morbidity and mortality.

In the 10 year follow-up of patients with OSA treated with continuous positive airway pressure (CPAP) therapy, we found that the most important predictor of good compliance to therapy was the severity of the disorder. Sufficient compliance (defined by an average CPAP use of 4 hours or more per night) was present in 57 % of patients.

In the final chapter of the practical section, we analysed the impact of the Covid-19 pandemic on sleep medicine in the Czech and Slovak Republic. The study utilised questionnaire responses, to determine possible collateral damages caused by spring restrictions. We estimate that in the period of March-May 2020, approximately 1000 sleep studies and 1900 titrations of the therapy were missed.

Key words: sleep disordered breathing, obstructive sleep apnoea, positive airway pressure therapy, mean platelet volume, red cell distribution width, adipocyte-fatty acid binding protein, epicardial fat, impact of the Covid-19 pandemic on sleep laboratories.

I agree with the lending of this thesis paper within library services.

Poděkování

V první řadě chci poděkovat své úžasné manželce Dominice, bez ní by tato práce nevznikla, byla a je mi oporou ve všech chvílích. Dala mi také dvě krásné děti – Tobiáše a Ninu. Všichni tři jsou pro mě jistotou, potěšením i motivací k práci.

Doktorské studium jsem zahájil pod vedením paní doktorky Milady Hobzové. Díky ní jsem se ke spánkové medicíně dostal, byla pro mě v mnoha směrech vzorem – jako lékařka i jako člověk. Bohužel nás v roce 2018 navždy opustila. Další inspirující člověk, který mi v mém odborném životě hodně pomohl, byl pan profesor Vítězslav Kolek. V lednu 2020 bohužel i jeho životní pout' skončila. Byly to osobnosti, které do značné míry formovaly moji profesní dráhu a považuji za velkou čest, že jsem je mohl poznat a pracovat pod jejich vedením.

Díky také za vedení pana primáře Milana Sovy, který byl můj školitel poté. S jeho pomocí jsem práci dokončil.

V neposlední řadě bych rád poděkoval za zpracování statistických analýz Mgr. Janě Zapletalové Dr. z Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Palackého.

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně pod vedením školitele MUDr. Milana Sovy, Ph.D., uvedl jsem všechny použité literární a odborné zdroje a dodržel jsem zásady vědecké etiky.

Obsah

1 Úvod.....	8
2 Cíle práce.....	10
3 Přehled problematiky	11
3.1 Rozdělení poruch dýchání ve spánku	11
3.2 Diagnostika poruch dýchání ve spánku	13
3.3 Syndrom obstrukční spánkové apnoe	19
3.3.1 Etiologie obstrukční spánkové apnoe.....	19
3.3.2 Symptomy syndromu obstrukční spánkové apnoe.....	20
3.3.3 Důsledky syndromu obstrukční spánkové apnoe	21
3.4 Centrální spánková apnoe a Cheyne-Stokesovo dýchání	30
3.5 Hypoventilační syndromy	34
3.6 Jiné poruchy dýchání ve spánku	36
3.7 Terapie poruch dýchání ve spánku	38
3.7.1 Režimová opatření a bariatrická chirurgie	38
3.7.2 Terapie přetlakovou ventilací.....	39
3.7.2.1 Terapie kontinuálním pozitivním přetlakem	39
3.7.2.2 Další typy přetlakové ventilace a jejich použití	41
3.7.3 Chirurgická terapie.....	44
3.7.4 Jiné metody léčby poruch dýchání ve spánku.....	45
4 Experimentální část	48
4.1 Střední destičkový objem a distribuční šíře erytrocytů u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe	48
4.2 Korelace mezi hladinou adipocite-fatty acid binding protein a tloušťkou epikardiálního tuku u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe – pilotní studie	54
4.3 Dlouhodobé sledování compliance s terapií přetlakovou ventilací u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe	60

4.4 Dopad pandemie COVID-19 na činnost spánkových laboratoří v České republice a na Slovensku	71
4.5 Závěry	75
5 Použitá literatura	76
6 Seznam zkratk	96
7 Seznam obrázků a tabulek	98
8 Práce autora vztahující se k tématu	100
Příloha 1 - Dotazník k analýze předpokládaného výpadku zdravotní péče ve spánkových laboratořích v rámci epidemie COVID-19	104

1 Úvod

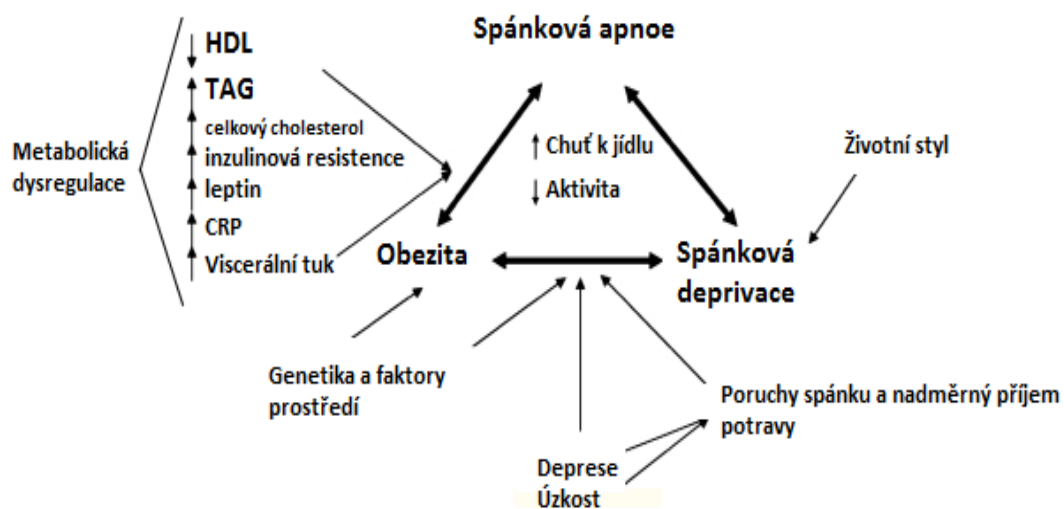
Spánek je přirozenou součástí našeho bytí, průměrný člověk stráví přibližně jednu třetinu svého života ve spánku. Jeho kvalita i kvantita je proto důležitá (Ruan et al. 2015). Poruchy dýchání ve spánku (sleep disordered breathing = SDB) mají zásadní dopad na zdraví postižených jedinců – snižují kvalitu i délku života pacientů, zvyšují celkové náklady na péči o pacienty, a to zejména v oblasti kardiovaskulárních nemocí.

Nejčastější SDB je syndrom obstrukční spánkové apnoe (obstructive sleep apnoea syndrome = OSAS) s celosvětově odhadovanou prevalencí 2-5 % (Young et al. 1993, Borel et al. 2019, Vasu et al. 2015), dále je to hypoventilační syndrom při obezitě, syndrom centrální spánkové apnoe a Cheynes-Stokesovo dýchání (Mezinárodní klasifikace poruch spánku, verze 3 - International classification of sleep disorders – ICSD-3; 2014).

Až do zavedení terapie přetlakovou ventilací v roce 1981 (Sullivan) byla terapie SDB režimová (redukce hmotnosti, nespát na zádech, spánková hygiena), v indikovaných případech chirurgická v režii otorhinolaryngologů (podrobněji viz kapitola 3.7).

Obezita je považována za hlavní rizikový faktor nejenom vzniku obstrukční spánkové apnoe, ale i morbidity a mortality nemocných s poruchami dýchání ve spánku. Proto by mělo být maximum úsilí věnováno prevenci a léčbě nadváhy. Zdravotní stav pacientů je dále ovlivňován celou řadou faktorů – mimo obezity a spánkové apnoe hraje významnou roli taktéž nedostatek (kvalitního) spánku a depresivita pacientů. Vztahy spánkové apnoe, spánkové deprivace, deprese a obezity jsou komplexní, jejich zjednodušené schéma je na obrázku 1. K pacientům je tedy nutno přistupovat individuálně a se zaměřením se na jejich psychický stav, socioekonomický status i životní styl a terapii dle potřeby upravit.

Terapie přetlakovou ventilací (positive airway pressure = PAP) dosud zůstává nadále nejefektivnější jak ve smyslu odstranění symptomů, tak i v případě snížení rizik spojených s poruchami dýchání ve spánku. Tato práce se zaměřuje na poruchy dýchání ve spánku, jejich terapii a kardiopulmonální komplikace.



Obrázek 1: Vztahy obezity, spánkové apnoe, spánkové deprivace a životního stylu, upraveno podle Toraldo et al. (2015).

2 Cíle práce

1. Vypracovat současný přehled problematiky poruch dýchání ve spánku.
2. U vybraného souboru osob s OSAS bez komorbidit stanovit střední distribuční šíři erytrocytů, průměrný destičkový objem a jejich korelace s parametry tíže OSA.
3. Stanovení vztahu mezi adipocite fatty acid binding protein a tloušťky epikardiálního tuku u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe – pilotní studie.
4. U vybraného souboru osob se syndromem obstrukční spánkové apnoe stanovit faktory ovlivňující dlouhodobou compliance s terapií přetlakovou ventilací.
5. Stanovit míru dopadu pandemie COVID-19 na činnost spánkových laboratoří v České a Slovenské republice.

3 Přehled problematiky

3.1 Rozdělení poruch dýchání ve spánku

Dle aktuálně platné mezinárodní klasifikace poruch spánku (International classification of sleep disorders – ICSD-3) se tyto dělí na 7 základních skupin, viz tabulka 1. Tyto skupiny se u značné části pacientů však překrývají a u jednoho pacienta může být tedy více poruch spánku.

Poruchy dýchání ve spánku se dále dělí na syndrom obstrukční spánkové apnoe, syndromy spojené s centrální spánkovou apnoe, hypoventilační syndromy, hypoxemii vázanou na spánek a izolované syndromy a symptomy. Kompletní dělení poruch dýchání ve spánku shrnuje tabulka 2. Problematika dětských poruch dýchání ve spánku je v mnoha ohledech rozdílná od dospělých a je mimo rozsah této práce.

Přehled poruch spánku dle ICSD-3
Nespavost (insomnie)
Poruchy dýchání ve spánku
Poruchy spojené se zvýšenou spavostí centrální etiologie
Poruchy cirkadiánních rytmů
Parasomnie
Poruchy spojené s abnormálními pohyby ve spánku
Jiné poruchy spánku

Tabulka 1: Přehled poruch spánku dle ICSD-3

Poruchy dýchání ve spánku
Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS)
OSAS u dospělých
OSAS u dětí
Syndromy spojené s centrální spánkovou apnoe
Centrální spánková apnoe s Cheynes-Stokesovým dýcháním
Centrální spánková apnoe bez Cheynes-Stokesova dýchání
Centrální spánková apnoe u výškové nemoci
Centrální spánková apnoe vyvolaná léky a jinými substancemi
Primární centrální spánková apnoe
Primární centrální spánková apnoe u novorozenců
Primární centrální spánková apnoe u předčasně narozených
Centrální spánková apnoe vyvolaná léčbou přetlakovou ventilací (tzv. komplexní apnoe)
Syndromy spojené s hypoventilací ve spánku
Hypoventilační syndrom při obezitě
Vrozený syndrom centrální alveolární hypoventilace
Syndrom centrální hypoventilace s pozdním nástupem a hypotalamickou dysfunkcí
Idiopatická centrální alveolární hypoventilace
Hypoventilace vázaná na spánek vyvolaná léky a jinými substancemi
Hypoventilace vázaná na spánek vyvolaná jiným onemocněním či stavem
Hypoxemie vázaná na spánek
Izolované symptomy a varianty normy
Chrápání
Catathrenia

Tabulka 2: Poruchy dýchání ve spánku – rozdělení dle aktuální verze ICSD-3.

3.2 Diagnostika poruch dýchání ve spánku

Typická symptomatologie, anamnéza a habitus (typicky starší obézní muži) pacientů nás často přivedou k podezření na diagnózu OSAS jako nejčastější SDB. Dotazníkové systémy a skrínigová vyšetření slouží k vyhledávání pacientů s podezřením na poruchy dýchání ve spánku. Polysomnografie (či alternativně respirační polygrafie) a otorhinolaryngologické (ORL) vyšetření diagnózu dále upřesňují a pomáhají stanovit optimální léčebný postup.

Dotazníkové systémy

Syndrom obstrukční spánkové apnoe je diagnostikován pomocí noční monitorace spánku. Tato probíhá standardně za ideálních podmínek ve spánkové laboratoři. Zde je však v případě většiny pracovišť vzhledem k velkému počtu pacientů (umírněné odhady počítají v ČR s cca 200 000 pacienty) poměrně dlouhá čekací doba. V průměru čeká pacient na vyšetření ve spánkové laboratoři 6-12 měsíců.

Pomocí dotazníků lze jednoduchým způsobem bez jakýchkoliv nákladů „odfiltrovat“ pacienty, které s největší pravděpodobností klinicky významný OSAS nemají. Mezi poměrně nové a vysoce efektivní dotazníkové metody patří dotazník STOP-BANG (Chung et al. 2008). Obsahuje jasně definované položky a jeho pozitivní prediktivní hodnota v případě detekce těžkého syndromu obstrukční spánkové apnoe dosahuje až 93,3 %, negativní prediktivní hodnota je na úrovni 85,2 % (Hu et al. 2019). Kompletní dotazník STOP-BANG – tabulka 3.

Problematickou položkou může být únava. Tu je možno hodnotit pomocí Epworthské škály spavosti (ESS) – viz tabulka 4, kdy počet bodů nad 8 (někteří autoři uvádí nad 10) lze považovat za zvýšenou únavu (Johns et al. 1991). Další možností dotazníkového „skrínigu“ je využití Berlínského dotazníku spavosti (Ng et al. 2019), který se zaměřuje zejména na hodnocení a kvantifikaci únavy, chrápání a přítomnost vyššího krevního tlaku. Podle některých prací (Westlake et al. 2016) je jeho senzitivita i specifita v určitých rizikových skupinách dokonce o něco vyšší než v případě dotazníku STOP-BANG.

Hlavní výhodou dotazníku STOP – BANG ve srovnání s ESS je, že se zabývá možnou etiologií spavosti, kdy jednotlivé položky představují rizikové faktory pro obstrukční spánkovou apnoe. Spavost samotná může být vyvolaná i jinými příčinami a při vyloučení, či

nízké pravděpodobnosti OSAS je potřebné se v diferenciální diagnostice na ně zaměřit. Jsou to zejména depresivní stavy, anémie, hypofunkce štítné žlázy, jiné poruchy spánku (nespavost, syndrom neklidných nohou), hypovitaminózy a jiné.

		Položka	Hodnocení		
		English	Čeština	1 bod	0 bodů
S	Snoring	Chrápání (tak hlasité, že je slyšet přes zavřené dveře/ opakované probouzení partnerem v noci)	Ano	Ne	
T	Tired	Pacient uvádí únavu	Ano	Ne	
O	Observed	Pozoroval někdo zástavu dechu?	Ano	Ne	
P	Pressure	Má pacient vysoký krevní tlak (léčený i neléčený)?	Ano	Ne	
B	BMI	BMI nad 35	Ano	Ne	
A	Age	Starší než 50 let	Ano	Ne	
N	Neck	Obvod krku v oblasti thyroideální chrupavky nad 43 cm u mužů, 41 cm u žen	Ano	Ne	
G	Gender	Pohlaví	Muž	Žena	
SOUČET			0-2 bodů = nízké riziko 3-4 bodů = střední riziko 5 a více bodů = vysoké riziko		

Tabulka 3: Dotazník STOP-BANG

Situace	Pravděpodobnost usnutí			
	Nikdy bych neusnul 0	Nízká 1	Střední 2	Vysoká 3
Čtení v sedě				
Sledování televize				
Sezení na veřejném místě bez aktivity (např. kino či divadlo)				
Jako pasažér v autě/vlaku/autobusu při cestě delší než 1 hodinu				
V leže odpoledne s úmyslem usnout				
Rozhovor s někým – v sedě				
Sezení po obědě, bez zapojení se do rozhovoru				
V autě, když se provoz na několik minut zastaví				
Součet bodů				

Tabulka 4: Epworthská škála spavosti, všechny situace jsou uvedeny bez požití alkoholu

Skríningová vyšetření

Pokud je významné klinické podezření na syndrom obstrukční spánkové apnoe či jinou poruchu dýchání ve spánku může být pacient odeslán k vyšetření ve spánkové laboratoři, případně lze doplnit přístrojové skríning (tzv. limitovaná ambulantní noční monitorace spánku). Dle doporučených postupů České společnosti pro výzkum spánku a spánkovou medicínu (Klozar et al. 2016) k rozhodnutí o tom, zda má být pacient vyšetřen ve spánkové laboratoři postačuje skríningové vyšetření, kde minimální sledované parametry jsou průtok vzduchu a saturace O₂. Limitovaná ambulantní noční monitorace spánku (zařízení SomnoCheck, ApneaLink atp.) je v našem prostředí také dostupnější a její senzitivita i specificita jsou dostatečné (Kamasová et al. 2018).

V doporučených postupech České spánkové společnosti se připouští, že hodnocení skríningového vyšetření je možné provádět i bez specializace na spánkovou medicínu, přičemž k vyšetření ve spánkové laboratoři má být odeslán pacient se záchytem 5 a více dechových událostí za hodinu spánku (viz dále), při anamnéze opakovaných dechových pauz

dle sdělení okolí a zvýšené denní spavosti, eventuálně při přítomnosti významné kardiovaskulární, či jiné komorbidity.

Noční monitorace spánku

Vícekanálové vyšetření neboli polygrafie má snímat minimálně dechový proud, dechové pohyby (hrudní a břišní pás), saturace O₂, puls, polohu a zvuk (chrápání). Polysomnografie obsahuje dále EEG (elektroencefalograf, minimálně 4 svody), EMG (elektromyograf) brady, EOG (elektrookulograf) a volitelně videomonitoraci, EMG dolních končetin a EKG. Typický nálezní polygrafie u pacienta s těžkým syndromem obstrukční spánkové apnoe je na obrázku 2.

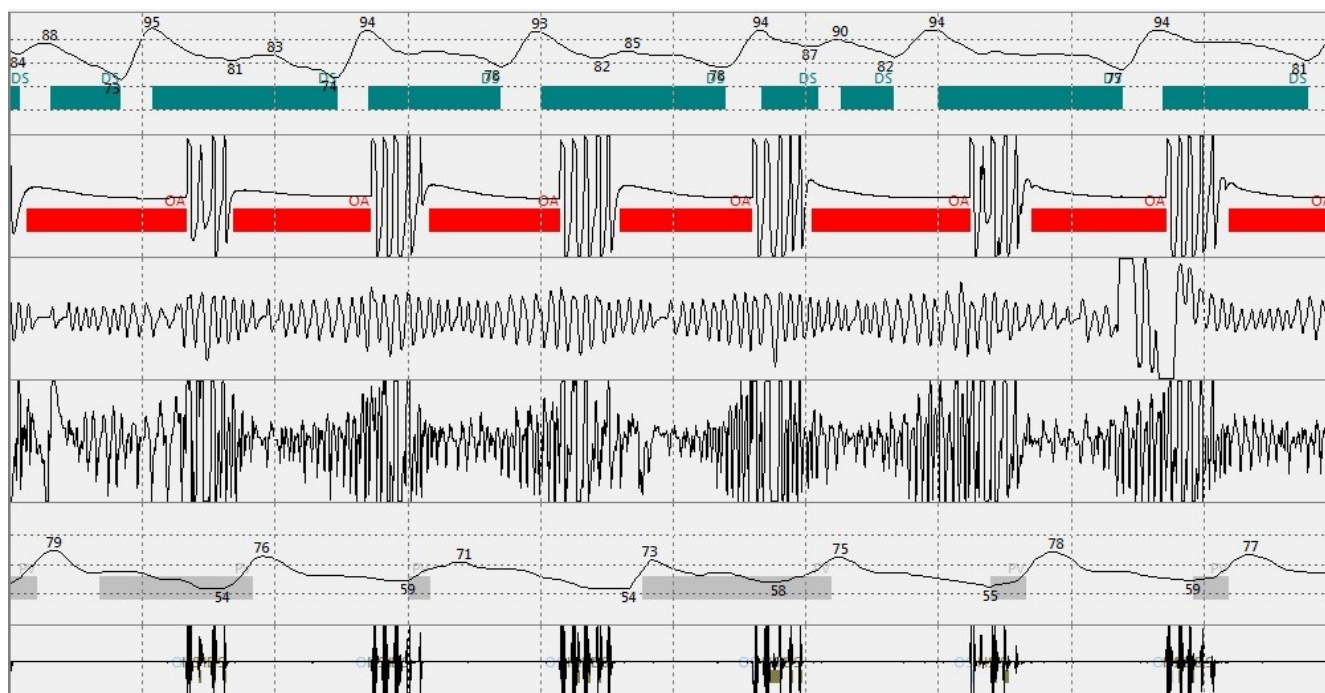
Klíčovou součástí definice poruch dýchání ve spánku je tzv. dechová událost – podle ICSD-3 (v souladu s mezinárodně uznávaným standardem hodnocení polysomnografie – American Association of Sleep Medicine – AASM Scoring manual, verze 2.6, 2020) je za dechovou událost považována kompletní zástava dechu na déle než 10 s – tj. apnoe, hypopnoe – neboli redukce toku vzduchu (opět delší než 10s) s asociovaným poklesem saturace krve kyslíkem a dále tzv. respiratory effort-related arousal (RERA) – mikroprobuzení asociované se zvýšeným dechovým úsilím. U vyšetřovaných osob může být provedená a akceptovatelná pro diagnostiku SDB polysomnografie (zlatý standard diagnostiky dle AASM) anebo respirační polygrafie, a to buď v laboratorním anebo domácím prostředí. Ojedinelá zástava dechu bez současné symptomatiky není považována za patologii. Počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku se označuje jako apnoe/hypopnoe index (AHI), počet všech dechových událostí za hodinu je respiratory disturbance index (RDI). Počet signifikantních poklesů saturace za hodinu spánku je označován jako oxygen desaturation index (ODI). Jako t90 je označován podíl doby spánku v saturaci pod 90 %.

Základní dechové události, které se rozlišují dle aktuální verze AASM jsou definovány v tabulce 5.

Název dechové události	Tok vzduchu	Saturace	Dechové pohyby	EEG nález
Obstrukční apnoe	Chybí	Pokles	Přítomny, zvýšené úsilí	Arousal (téměř vždy)
Centrální apnoe	Chybí	Pokles	Chybí	Arousal (někdy)
Směšená apnoe	Chybí	Pokles	Chybí na začátku, poté přítomny	Arousal (obvykle)
Hypopnoe	Redukován	Pokles	Přítomny, často zvýšené úsilí	Arousal (obvykle)
RERA (respiratory effort-related arousal)	Přítomen	Bez poklesu	Přítomny, zvýšené úsilí	Arousal

Tabulka 5: Základní dechové události při hodnocení polysomnografie.

Arousal = zrychlení EEG aktivity, či přechod do nižšího spánkového stádia.



Obrázek 2: *Typický nález respirační polygrafie – repetitivní obstrukční apnoe s poklesy saturace u pacienta s těžkým syndromem obstrukční spánkové apnoe.*

Jednotlivé kanály (shora): saturace krve kyslíkem (%), tok vydechaného vzduchu (červeně značeny obstrukční apnoe), pohyby hrudníku, pohyby břicha, tepová frekvence, chrápání.

Otorhinolaryngologické vyšetření

Otorhinolaryngologické (ORL) vyšetření patří mezi základní vyšetření pacientů se SDB. Jeho cílem je vyloučení kontraindikace (KI) terapie přetlakovou ventilací (PAP) - absolutních kontraindikací PAP je minimum – zejména stavy po operaci hypofýzy nazálním přístupem s přetrvávající neuzavřenou komunikací dýchacích cest s likvorovým oběhem, či rekurentní sinusitidy a mediotitidy (Pretl et al. 2019). Dalším cílem ORL vyšetření u pacientů se SDB je zvážení chirurgické léčby. Potenciálně operabilní pacienti (platí jen pro pacienty s obstrukční spánkovou apnoe) mohou profitovat z vyšetření metodou DISE (Drug Induced Sleep Endoscopy) (Zerpa et al. 2015). Pomocí této metody je možné hodnotit anatomii horních cest dýchacích se zaměřením na místa obstrukce (obvyklé příčiny obstrukční apnoe – viz obrázek 3) během farmakologicky navozeného spánku. Alternativou dle některých autorů může být využití Mullerova manévru při endoskopickém vyšetření v lokální anestezii (Yegin et al. 2016).

Možnosti chirurgické léčby SDB jsou uvedeny v kapitole 3.7.3.

3.3 Syndrom obstrukční spánkové apnoe (u dospělých)

Dle ICSD-3 je syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS = obstructive sleep apnoea syndrome) definován přítomností 5 a více dechových událostí za hodinu spánku převážně obstrukčního typu a asociované denní či noční symptomatiky. Tíže OSAS se určuje dle AHI – lehký stupeň 5-14,9; středně těžký 15-29,9 a těžký nad 30 (AASM 2020).

3.3.1 Etiologie obstrukční spánkové apnoe (OSA)

Obstrukční spánková apnoe (OSA) vzniká při kolapsu dýchacích cest a to většinou v expíriu, kdy tlak v dýchacích cestách klesá a není dostatečný k překonání jejich odporu (Schwab et al. 1995). Dechové úsilí čili pohyby dýchacích svalů jsou přítomny, ale není zaznamenán tok vzduchu. Etiologicky se na OSA podílí anatomické poměry (malá „kostěná schránka“, případně retrognacie), adiposita pacienta s ukládáním tuku v okolí dýchacích cest, hypertrofie tkání (zejména kořen jazyka, patrové tonzily, uvula, měkké patro) a slabost svalů měkkého patra. Rizikovým faktorem z anatomických důvodů (ale i z důvodu častější obezity) je také věk a mužské pohlaví (Isono et al. 1997, Rowley et al. 2002, Whittle et al. 1999). Zjednodušené schéma vzniku obstrukční spánkové apnoe znázorňuje obrázek 3.

Dle klinických manifestací a predisponujících faktorů rozlišuje Subramani et al. (2017) několik fenotypů OSAS, ze kterých jsou asi nejvíce vyhraněné OSAS s vazbou na REM spánek a s vazbou na polohu na zádech:

OSAS s vazbou na REM spánek – častěji obézní ženy, dle EMG studií možný podíl hyporeaktivity m. genioglossus (inervován n.XII – podjazykovým nervem).

OSAS s výraznou vazbou na polohu na zádech – predisponující je nižší BMI, mužské pohlaví, plicní hyperinflace a restriční ventilační poruchy. Tento fenotyp bývá přítomen také u pacientů s hypertrofií tonzil či kořene jazyka – tito pacienti často profitují z chirurgické terapie. U obou specifických fenotypů bývá vhodnější terapie autoCPAPem (podrobněji viz kapitola Terapie poruch dýchání ve spánku).

Autor dále nachází specifika u starších pacientů (obezita, přesun tekutin do oblasti HCD vleže při chronické srdeční selhání, hyporeaktivita m. genioglossus) a specifika odlišující jednotlivé rasy – afroamerická populace s častějším podílem obezity a populace asiátů a bělochů s kombinací obezity a anatomických poměrů.



Obrázek 3: Schéma vzniku obstrukční spánkové apnoe

3.3.2 Symptomy OSAS

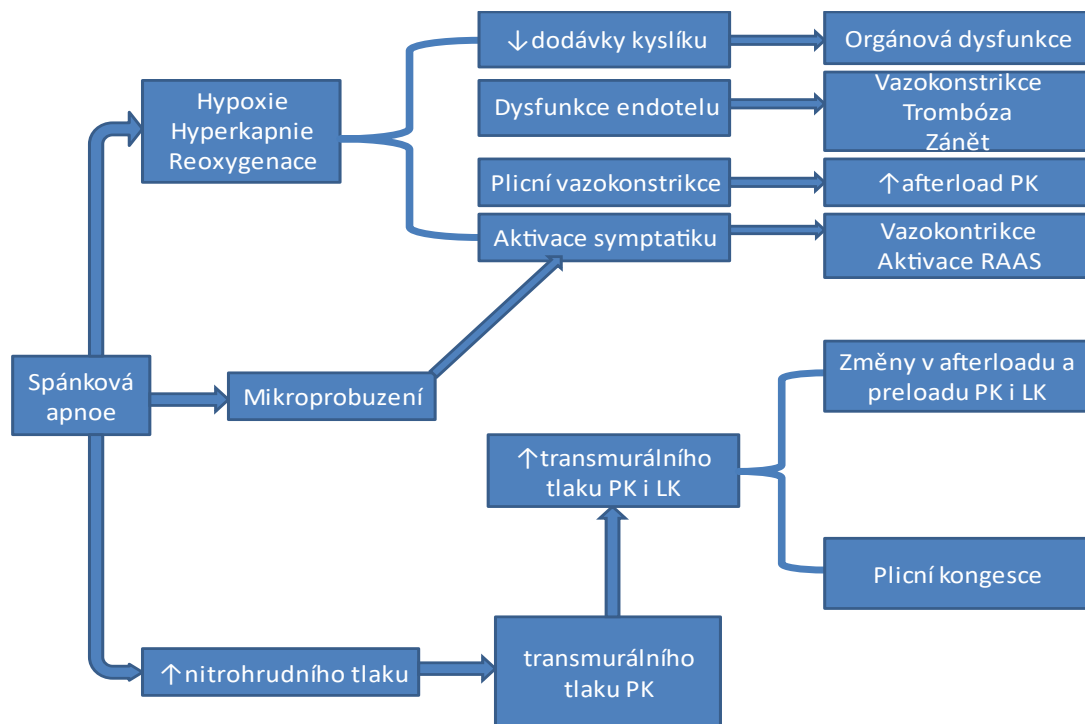
Příznaky neléčeného OSAS se dělí na denní a noční. Typické denní symptomy jsou únava, nadměrná spavost a poruchy soustředění (Kryger et al. 2011), častější je i výskyt dopravních nehod (Phillips et al. 2008; Catarino et al. 2014). Hlavní příčinou denní spavosti je nízká kvalita spánku u pacientů s OSAS, dle polysomnografických studií bývá redukce hlubších stádií spánku – často jsou výrazně redukovány NREM3 (non-rapid eye-movement) a REM (rapid eye movement) (Roche et al. 2018).

Noční symptomy jsou zejména hlasité, pro okolí obtěžující chrápání (Kales et al. 1985), motorický neklid (Maislin et al. 1995), pozorované zástavy dechu a častější noční močení - to vzniká zejména vlivem aktivace sympatiku a noční hypertenze s tlakovou diurézou (Hajduk et al. 2003; Krieger et al. 1989). Existuje velká variabilita denních i nočních symptomů, přičemž intenzita příznaků nezávisí jen na tíži nemoci (výši AHI či RDI) (Stansbury et al. 2015). Roli zde hraje dále věk, pohlaví, dedičnost a užívání látek zlepšujících pozornost a bdělost – dle Aurora et al. 2012 je to zejména kofein.

3.3.3 Důsledky OSAS

Neléčený OSAS zasahuje téměř všechny orgány a orgánové systémy, a to různými mechanismy. Nejvýraznější a nejlépe zdokumentované je postižení kardiovaskulárního systému, neméně důležité jsou ale důsledky na centrální nervový systém (CNS) či metabolismus (zejména lipidů a sacharidů).

Pacienti se syndromem obstrukční spánkové apnoe mají ve spánku opakovaně úplné anebo částečné přerušování toku vzduchu a s tím spojený pokles okysličení krve. Při tomto opakujícím se ději dochází k aktivaci několika mechanismů: hypoxemie a hyperkapnie stimuluje glomus caroticum a následná aktivace sympatiku vede ke zvýšení krevního tlaku a stimulaci renin-angiotenzin-aldosteronové osy. Recidivující hypoxemie způsobují oxidativní stres a v konečném důsledku endoteliální dysfunkci a poruchu činnosti orgánů (zejména srdce a mozek). Změny nitrohruďního tlaku ovlivňují funkci pravé i levé komory (Javaheri et al. 2003). Patofyziologické souvislosti spánkové apnoe a KV nemocí jsou přehledně znázorněny na obrázku 4.



Obrázek 4: Patofyziologické konsekvence spánkové apnoe, upraveno a adaptováno podle Javaheri et al. (2003). Zkratky: LK = levá komora, PK = pravá komora, RAAS = renin-angiotenzin-aldosteronový systém, ↑ = zvýšení, ↓ = snížení.

Tyto patologické mechanismy vedou ke zvýšenému výskytu nejen arteriální hypertenze, ale také některých arytmií, častějšímu rozvoji srdečního selhání a ischemické choroby srdeční.

Kardiovaskulární důsledky neléčeného syndromu obstrukční spánkové apnoe souvisí zejména s urychlenou aterosklerózou a arteriální hypertenzí. Aterosklerotické procesy jsou u OSAS akcelerovány oxidydativním stresem při hypoxemii a reoxygenaci tkání (Ji et al. 2019), dyslipidemií (jak smíšenou, tak i izolovanou hypercholesterolemií) (Adedayo et al. 2014; Nagayoshi et al. 2016) a chronickým prozánětlivým stavem.

Pro zapojení inflamatorních procesů svědčí zejména elevace zánětlivých parametrů, jako je C-reaktivní protein (Gaines et al. 2016), ale i dalších proteinů akutní fáze zánětu – jmenovitě tumor-necrosis factor-alfa (TNF- α), interleukin-6 (Kheirandih-Gozalet al. 2019), matrix metaloproteinázy (Francsak et al. 2019) či homocysteinu (Kim et al. 2018). Tyto faktory jsou exprimovány mimo jiné v tukové tkáni, a tedy jejich elevace je přítomna také u obezity, OSAS je však nezávislým faktorem spojeným s jejich elevací (De Santis et al. 2015). OSAS je často doprovázen abdominálním typem obezity se zmnožením viscerální tukové tkáně.

Chronická hypoxémie dále vede k dysfunkci endotelu (Ozkok et al. 2018) a k aktivaci sympatiku (Gonzalez-Martin et al. 2011). Výše popsané mechanismy vedou v konečném důsledku k prokoagulačnímu stavu – zvýšení hematokritu a viskozity krve, dále ke zvýšení hladiny koagulačních faktorů (trombin, faktor VII, faktor XII, fibrinogen), snížení fibrinolytické aktivity, zvýšení tkáňového faktoru, von Willebrandovho faktoru a PAI-1 (inhibitor aktivátoru plasminogenu-1) a dalších parametrů (Toraldio et al. 2015), patofyziologie vzniku prokoagulačního stavu je schematicky zobrazena na obrázku 5.

Prokoagulační stav, chronický zánět a urychlená ateroskleróza jsou významné rizikové faktory pro vznik všech forem ischemické choroby srdeční (Thunström et al. 2015), ale i některých arytmií – zejména fibrilace síní, méně často i maligních komorových tachyarytmií (Chadda et al. 2018).

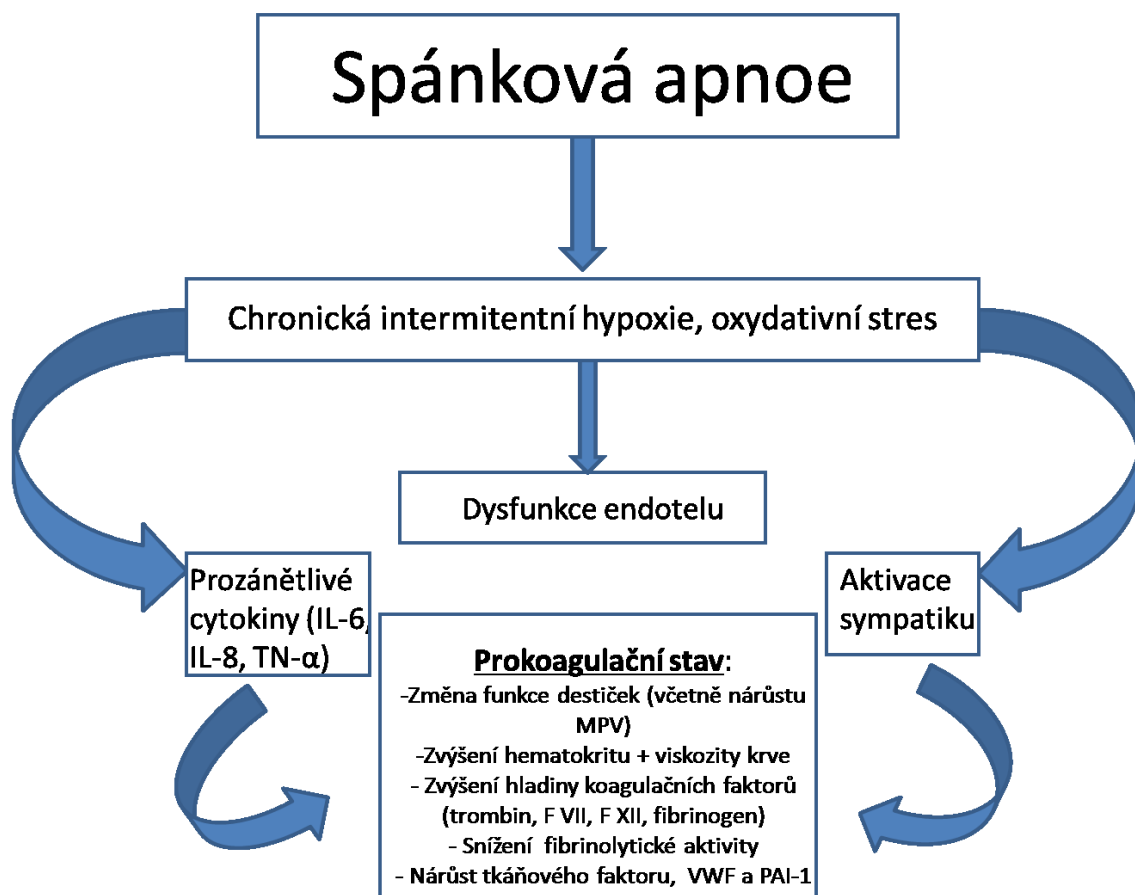
Jednoduché a dostupné markery možného zvýšeného kardiovaskulárního rizika představují střední destičkový objem a střední šíře distribuce erytrocytů. Význam středního destičkového objemu (mean platelet volume – MPV) ve zvýšení kardiovaskulárního rizika ilustruje v metaanalýze Chu et al. 2010, kde na vzorku 430 pacientů po koronární angioplastice byla prokázána vyšší četnost restenóz u pacientů s vyšším MPV. Pacienti

s recidivou stenózy po koronaroplastice měli v průměru o 0,98 fl vyšší MPV než pacienti bez recidivy.

Efekt spánkové apnoe na hodnotu MPV není zcela jasný – dle Sökücü et al. (2014) u pacientů bez významných komorbidit (celkem 566 pacientů) nebyla nalezena korelace mezi MPV a tíží OSAS. Naproti tomu Akyol et al. (2015) ve své studii na 194 pacientech prokazuje korelaci MPV s AHI i CRP. Předpokládaný mechanismus zvětšení objemu destiček je poškození jejich funkce vlivem repetitivní hypoxemie, důkazy zde však chybí.

Distribuční šíře objemu erytrocytů (RDW) je dalším možným ukazatelem vyššího kardiovaskulárního rizika – podle Qian et al. (2018) byla obdobně jako ve studii Chu et al. (2010) s vyšším RDW spojena častější incidence restenóz po koronaroplastice (261 pacientů, 10 let sledování). RDW se navíc na základě dostupných prací zdá být praktickým prediktivním markerem tíže spánkové apnoe – Sökücü et al. (2012) na 526 pacientech prokazuje pozitivní korelaci RDW a AHI. Gunbatar et al. (2014) na 99 pacientech nejenom prokazuje korelaci OSA a RDW, ale navíc pacienti s vyšším AHI a vyšší RDW měli větší šíři intima media karotid. Patofyziologický mechanismus vedoucí ke zvýšení distribuční šíře objemu erytrocytů není úplně jasný, ale roli zde hraje nejspíše zvýšení faktoru indukovaného hypoxií-1 (hypoxia inducible factor – HIF-1), Ca^{2+} kalmodulin kinázy a TNF- α , což vede ke zvýšené produkci erythropoetinu a tím zvýšení krvetvorby – toto vysvětluje také častější výskyt polyglobulie u pacientů s OSA.

Problematikou RDW a MPV u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí se zabýváme v praktické části (kapitola 4.1).



Obrázek 5: Vznik prokoagulačního stavu u syndromu spánkové apnoe – upraveno podle Toraldo et al.2015.

Dalším pojítkem mezi vyšším kardiovaskulárním rizikem a obstrukční spánkovou apnoí je epikardiální tuk (epicardial fat = EF). Jedná se o viscerální tukovou tkáň, která se nachází mezi myokardem a viscerálním perikardem (Zagaceta et al. 2013). Epikardiální tuk má vysokou metabolickou aktivitu a produkuje četné cytokiny, které hrají mimo jiné významnou roli v progresi aterosklerózy (Rosito et al. 2008). Další důležitý marker vyššího kardiovaskulárního rizika a akcelerované aterosklerózy je adipocyte fatty acid-binding protein (A-FABP) (Krusinova et al.2008). Dle Tso et al. (2007) je elevace A-FABP spojena také s rizikem rozvoje diabetu mellitu II. typu. Chow et al. (2013) prospektivním sledováním pacientů po dobu 12 let popsali korelaci incidence kardiovaskulárních příhod a hladiny A-FABP. Studie Lam et al. (2009) našla korelaci mezi parametry tíže obstrukční spánkové apnoe a hladinou A-FABP. Existují data o pozitivní korelaci mezi hladinou A-FABP a tloušťkou EF u pacientů s obezitou a diastolickou dysfunkcí levé komory (Baessler et al. 2014) a u pacientů s nadváhou a rodinnou anamnézou kardiovaskulárních onemocnění

(Sovová et al. 2017). Poznatků ohledně korelace hladiny A-FABP a tloušky EF u pacientů s obstrukční spánkové apnoe je dosud minimum, této problematice se věnujeme v praktické části (kapitola 4.2).

Arteriální hypertenze je jedním z nejvíce prostudovaných rizikových faktorů kardiovaskulární morbidity i mortality. Opakovaně byla prokázána asociace vyššího krevního tlaku s vyšším výskytem fatálních i nefatálních kardiovaskulárních komplikací. Přitom závislost rizika na krevním tlaku je lineární a stoupá již od „normálních“ hodnot krevního tlaku – takový byl závěr studie Forda et al. (2011) s celkem 23 272 subjekty sledovanými po dobu 14,2-17,5 roku. Podle aktuálních doporučených postupů American Heart Association a American College of Cardiology je v případě arteriální hypertenze jako cílová hodnota tlaku při léčbě 130/80 mmHg (Viera et al. 2018).

Obstrukční spánková apnoe je tradičně považovaná za rizikový faktor pro vznik arteriální hypertenze – v metaanalýze Meng et al. z roku 2016 byl na celkem 20 637 subjektech pozorován vyšší výskyt arteriální hypertenze jen v případě mužské populace – a to u všech stupňů tíže syndromu obstrukční spánkové apnoe (po adjustaci na obezitu, věk, kouření a další faktory). Naproti tomu Xia et al. (2018) ve své metaanalýze (celkem 6098 subjektů různých věkových kategorií) prokazuje přímou závislost tíže spánkové apnoe a výskytu arteriální hypertenze jako zcela nezávislého rizikového faktoru – riziko podle něj stoupá o 17 % při každém vzestupu apnoe-hypopnoe indexu o 10/hodinu. Obdobně Wang et al. (2019) potvrdil, že OSAS zvyšuje prevalenci arteriální hypertenze, a to zejména u starších (postmenopauálních) žen.

Konzistentnější jsou data týkající se farmakorezistentní arteriální hypertenze – čili arteriální hypertenze nereagující na léčbu 3 různými účinnými látkami včetně diuretika (Williams et al. 2018). Zde je považován syndrom spánkové apnoe za jeden z hlavních etiologických faktorů, kde podle recentní metaanalýzy autorů Haifenga et al. z roku 2018 (celkem 51 628 subjektů) těžká spánková apnoe figuruje jako rizikový faktor vzniku rezistentní hypertenze s odds-ratio 2,84.

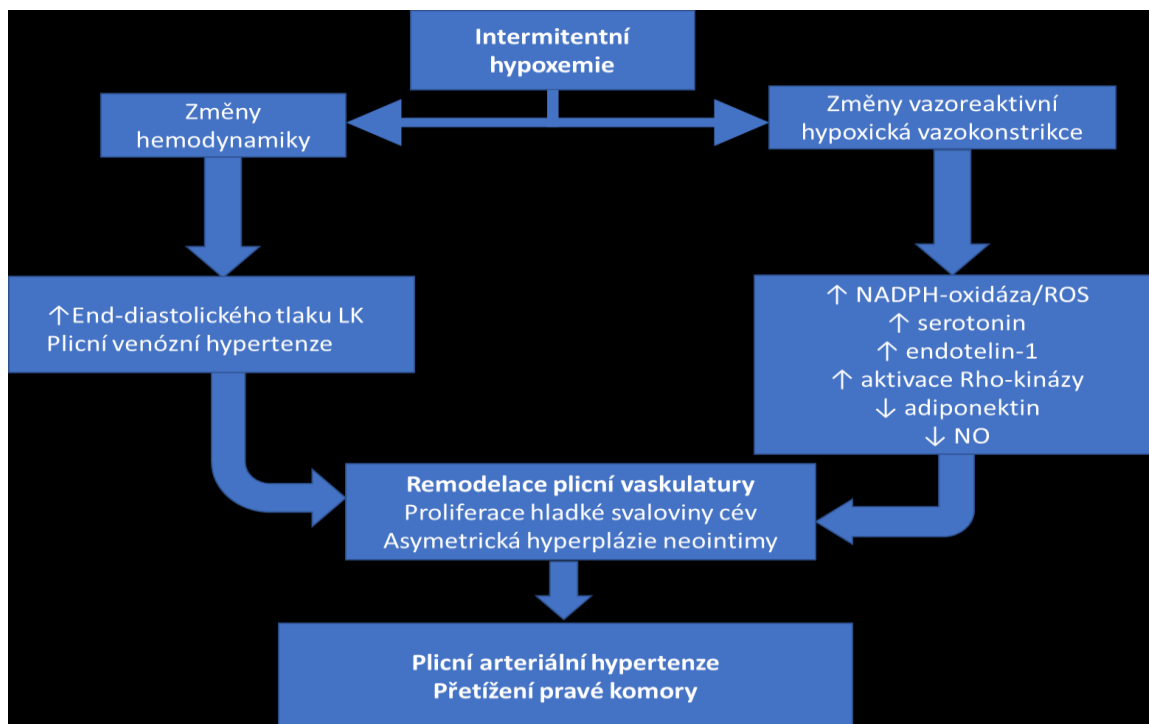
Maskovaná (MH) i noční arteriální hypertenze (NH) je rovněž často pozorovány v populacích pacientů se spánkovou apnoe. MH je opozitum „syndromu bílého pláště“, kdy krevní tlak naměřen v ordinaci lékaře je v normálním rozmezí, zatímco průměrná hodnota krevního tlaku při ambulantní monitoraci prokáže arteriální hypertenzi. V případě NH se jedná o pacienty, kterým bývá v ordinaci lékaře opakovaně naměřena normální hodnota

krevního tlaku, ale v nočním intervalu je průměrný tlak nad normální rozmezí. Vyšší výskyt MH a NH u pacientů OSAS je dán aktivací sympatického nervového systému v nočním intervalu vlivem hypoxemie, hyperkapnie a mikroprobuzení (Wang et al. 2012).

Plicní hypertenze (PH) je zvýšení středního tlaku v plicnici nad 25 mmHg v klidu (Simoneau et al. 2018). Největší dosud provedená studie u pacientů s OSAS s pravostrannou srdeční katetrizací byla studie Chaouat et al. (1996), kdy na celkem 220 pacientech byla prokázána PH u 17 % pacientů (37 subjektů celkem), z nich však 51 % mělo současně obstrukční ventilační poruchu (chronickou obstrukční plicní nemoc nebo astma). Práce, které vyloučily pacienty s plicním onemocněním vedoucím k hypoxii a současně levostranné srdeční selhávání uvádí široké rozmezí prevalence PH u OSAS – 12-34 % (Bady et al. 2000; Sajkov et al. 1999; Hetzel et al. 2003). Na druhou stranu otázku prevalence OSAS u pacientů s PH, řešil např. Dumitrascu et al. (2013). Ten vyšetřením 169 pacientů s PH nachází více než 10 obstrukčních apnoí za hodinu spánku u 16 % subjektů a u dalších 10,6 % prokázal centrální spánkovou apnoe (opět více než 10 za hodinu). U pacientů s OSAS a současnou PH byla potvrzena nižší kvalita života i kratší průměrná doba přežívání (Minai et al. 2009).

Anatomicky se plicní cirkulace dělí na arterie, arterioly, kapiláry, venuly a žíly. Plicní oběh je nízké odporový systém s normálními hodnotami tlaku 25/8 mm Hg – přičemž dosahuje podobných průtoků jako systémové řečiště, kde jsou tlaky 120/80 mm Hg. Plicní cévy jsou za normálních okolností prakticky vždy maximálně dilatované a neschopné další dilatace (Naeije et al. 2013). Jediná regulace průtoků a prokrvení v plicním řečišti je tedy možná vazokonstrikcí. K plicní vazokonstrikci může vést zejména nízký poměr mezi ventilací a perfuzí (výšková nemoc, nemoci plicního parenchymu, obstrukční plicní nemoci). V závislosti na tíži alveolární hypoxie (fokální či globální) může být zvýšena cévní rezistence až o 300 %, podobně vedou k plicní vazokonstrikci hyperkapnie a acidóza (Bergofsky et al. 1968).

Plicní řečiště se však chová různě při akutní a chronické hypoxemii – zatímco krátkodobá hypoxemie vede vlivem up-regulace antioxidantních systémů k redukci tvorby reaktivních forem kyslíku (ROS), při hypoxemii chronické (nad 48 hodin) je již tvorba ROS naopak zvýšena (v plicním i koronárním řečišti) (Wu et al. 2007). Zvýšena hladina ROS je jedna z příčin vaskulární remodelace plicního řečiště při chronické hypoxemii.



Obrázek 6: Patofyziologické vztahy plicní hypertenze a OSAS. Upraveno podle Kholdani et al. (2015)

Mechanismy vedoucí ke vzniku PH u OSAS jsou multifaktoriální a zahrnují jak změny hemodynamické – při přetížení levé (a sekundárně i pravé) komory a procesy vázané na hypoxemii s četnými patologickými cestami zahrnujícími ROS, snížení produkce NO, angiogenezu a cévní remodelaci. Roli zde hraje i poškození funkce plicních neuroendokrinních buněk. Přehled patofyziologických vztahů PH a OSAS znázorňuje obrázek 6.

V případě těžkého obstrukční spánkové apnoe mají opakované zástavy dechu významné hemodynamické důsledky – vlivem přetížení levé komory je zde vyšší výskyt levostranného srdečního selhávání. Je popisován vysoký výskyt PH u pacientů se srdečním selháním s dysfunkcí levé komory (Minai et al. 2009). Kromě změn tlaku v plicním řečišti se na vzniku PH podílí také patofyziologické mechanismy zánětlivé a proliferativní. Chronická repetitivní hypoxemie vede k ovlivnění oxidoredukčních dějů a vylučování parakrinních působků vedoucích k proliferaci a hypertrofii plicní vaskulatury. Za významné faktory účastníci se patogenezy PH u OSAS se pokládá zejména NADPH-oxydáza (konkrétně podjednotky Nox4 a p22phox) (Nisbet et al. 2009), PDGF-r- β (platelet derived growth factor receptor β) (Nisbet et al. 2009). Endotelin-1 je vylučován parakrinní cestou, hladiny

v cirkulující krvi jsou u pacientů s OSAS normální (Mohsenin et al. 2011). Naopak hladiny protektivního adiponektinu vlivem chronické hypoxemie klesají (Vatansever et al. 2010).

Neurotransmitterová cesta vzniku PH má potentního zástupce v serotoninu a jeho receptorové up-regulaci. Produkce serotoninu je zabezpečena plicními neuroendokrinními buňkami a působí nejenom akutní vazokonstrikci a bronchokonstrikci ale navíc také cévní remodelaci (Launay et al. 2002). Další molekulou účastnicí se regulace plicního oběhu je oxid dusnatý (NO) - účinný vazodilatátor, nejen v plicní ale i v systémové cirkulaci. Je produkován NO-syntetázou (NOS) buňkami endotelu. Chronická a repetitivní hypoxemie vede jednak k supresi endotelové NOS, ale také ke snížení vazodilatační odpovědi endotelu na NO (Takemoto et al. 2002).

Metabolické důsledky – vyjma již zmíněného nepříznivého ovlivnění metabolismu lipidů byl popsán OSAS jako nezávislý (nezávisle na obezitě, která je přítomná u většiny pacientů) rizikový faktor pro vznik diabetu mellitu II. typu (Borel et al. 2019, Reutrakul et al. 2016). Častý je také výskyt hyperurikémie a jejich komplikací (Hirotsu et al. 2013).

Důsledky na centrální nervový systém – nejmarkantněji pocíťovaným důsledkem omezujícím kvalitu života pacientů je zvýšená spavost a únava. Dále dochází k časnějšímu a častějšímu vzniku demence (Hobzová et al. 2017; Vaněk et al. 2020). Mubashir et al. (2019) uvádí výskyt klinicky signifikantní OSA až ve 26 % pacientů s mírným kognitivním deficitem. I cévní mozkové příhody (CMP) se u OSAS vyskytují častěji – Seiler et al. (2019) uvádí ve své metaanalýze přítomnost OSA u 70 % pacientů po CMP, těžká OSA byla diagnostikována u 30 % subjektů (z celkových více než 7000).

Urologické konsekvence OSAS – často bývá popisována nykturie (Waters et al. 2009) a poruchy erekce (Martin et al. 2014). Nykturie je vysvětlována multifaktoriálně – roli zde hraje podíl tlakové diurézy při vyšším TK v nočním intervalu (Destors et al. 2015), aktivace sympatického nervového systému a zvýšené vylučování nátriuretických peptidů (Yue et al. 2009), u mužů také častější rozvoj benigní hyperplázie prostaty (BHP) a neurogenního močového měchýře (Witthaus et al. 2015). Poruchy erekce souvisí s důsledky aterosklerózy a endoteliální dysfunkce (Hoyos et al. 2015), BHP a nižší produkcí testosteronu u pacientů s OSAS (Martin et al. 2012).

Mimo výše uvedené důsledky byly popsány patofyziologické souvislosti i s gastroesofageální refluxní nemocí (Gilani et al. 2015), osteoporózou (Upala et al. 2016), polycystickou nemocí ovárií (Vgontzas et al. 2001), nealkoholickou steatohepatidou (Musso et al. 2013), chronickým kašlem (Sundar et al. 2011), vznikem plicní fibrózy (Schiza et al. 2015), plicními nádory (Cabezas et al. 2019) a dalšími nemocemi. Popsán byl také častý souvis jiných poruch spánku s OSAS – zejména periodických pohybů končetin ve spánku (Carelli et al. 1999), bruxismu (Oksenberg et al. 2002), či některých parasomnií – poruchy chování v REM spánku, somnambulismu (Lundetrae et al. 2018) a jiných. Tyto nepřímé důsledky jsou již mimo rozsah této práce.

3.4 Centrální spánková apnoe a Cheyne-Stokesovo dýchání

Pojem centrální apnoe značí zástavu dechu, která není doprovázená aktivitou dýchacích svalů a je delší než 10 s. Teoreticky ještě lze rozlišovat i tzv. centrální hypopnoe, jejich klinický význam je shodný s významem centrální apnoe. Důsledky centrální apnoe, vzhledem k desaturacím, které způsobuje, částečně kopírují důsledky apnoe obstrukční (Eckert et al. 2007). Většina pacientů s centrální spánkovou apnoe jsou pacienti s chronickým srdečním selháním. Samotná centrální apnoe nebývá většinou doprovázená výraznějším narušením mikro a makroarchitektury spánku, a proto zvýšená denní spavost u pacientů s centrální apnoe nemusí být vyjádřena (Arzt et al. 2006).

Centrální apnoe se fyziologicky může vyskytnout na začátku spánku a během REM fáze, počet nad 10 za hodinu je již signifikantně zvýšený (ICSD-3, AASM 2020).

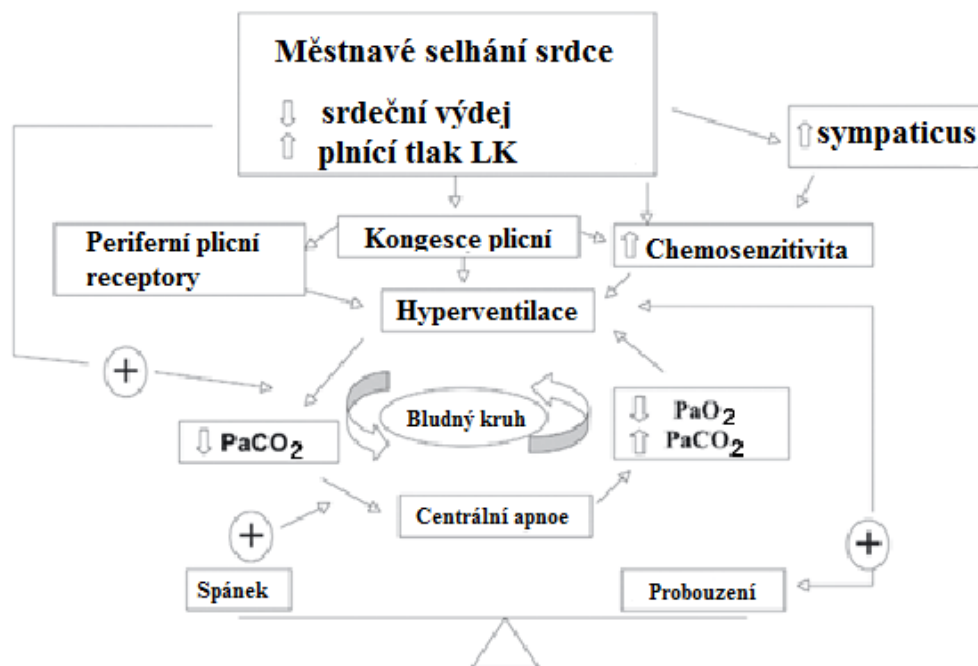
Centrální spánková apnoe s Cheynes-Stokesovým dýcháním (CSB = Cheynes-Stokes breathing) není samostatnou nemocí, ale většinou bývá součástí klinického obrazu městnavého srdečního selhání či poruchy centrální regulace dýchání, vyskytuje se také u fibrilace či flutteru síní (Leung et al. 2005). Cheynes-Stokesovo dýchání je patologický vzorec dýchání charakteristický periodami hyperpnoe s periodami hypopnoe až apnoe, tyto oscilace typicky trvají 60-90 s (Naughton, 2005).

Jeho patologickým podkladem je porucha regulace dechových center v prodloužené míše (inspirační neurony – n. tractus solitarii, expirační neurony – n. ambiguus a n. retroambiguus), volné dýchání řízené vůlí pacienta nebývá narušeno vzhledem k regulaci kortikospinální drahou s řídicím centrem v mozkové kůře. Porucha vzniká buď narušením funkce řídicích center (léze CNS), anebo poruchou na úrovni přenosu signálu – například v rámci městnavého srdečního selhání (Lorenzi-Filho et al. 2005).

Může se jednat o stavy po cévních mozkových příhodách (CMP), zánětlivé onemocnění (encephalitis, meningitis, absces mozku), méně často nádorové postižení – primární tumory či metastázy (Armstrong et al. 2017). V případě CMP je výskyt centrálních apnoí dokladován zejména při postižení mozkového kmene, kde je podle Browna et al. (2014) prevalence centrální apnoí až kolem 84 %. Podle stejného autora byl však výskyt signifikantní centrální apnoe zaznamenán i u 59 % pacientů s recentní CMP bez postižení mozkového kmene.

Druhou možností je porucha přenosu signálu z periferního (v karotických tělískách), anebo méně často z centrálního receptoru (v prodloužené míše) (Lorenzi-Filho et al. 2005). Na patogeneze CSB se podílí také plicní periferní receptory, nejvýznamněji tzv. juxtakapilární neboli J-receptory. Jsou to receptory vedoucí informaci o hypoxemii z plicních kapilár, inervovány jsou cestou n.vagus (Paintal et al. 1973).

U městnavého srdečního selhání je možné zjednodušeně popsat vznik CSB následovně – hypoxemie vede cestou J-receptorů k hyperventilaci, následuje redukce PaCO₂ a hypokapnie. Hypokapnie je registrována periferními a centrální chemoreceptory s určitým zpožděním způsobeným nižším srdečním výdejem. V tuto chvíli vydají chemoreceptory tlumivý signál k dechovému centru a dochází k poklesu dechové frekvence, jeho amplitudy, či v extrémním případě až zástavě dechu. Po určité době (většinou 30-60 s) dochází ke vzniku hyperkapnie a hypoxemie, kterou registrují periferní receptory a dochází opětovně k hyperventilaci. Kruh se tím uzavírá a vznikají oscilace, které se dále udržují (Sands et al. 2015). Schéma vzniku CSB a centrálních apnoí znázorňuje obrázek 7.



Obrázek 7: Schéma vzniku centrálních apnoí a CSB u městnavého selhání srdce – upraveno podle Lorenzi-Filho (2005).

Výše popsané mechanismy představují zjednodušený popis patofyziologických pochodů při CSB. Roli zde hraje také snížení plicní poddajnosti při plicním edému, dále snížení end-expiračního plicního objemu a někdy také otok horních cest dýchacích. Tyto okolnosti dále narušují regulaci dýchání, objevují se i obstrukční apnoe (zejména u obézních pacientů), případně apnoe smíšené (viz kapitola Diagnostika poruch dýchání ve spánku). Je nutno zdůraznit, že i u pacientů s chronickým srdečním selháním je obstrukční spánková apnoe mnohem častější než centrální – Donovan et al. (2016) ve studii Sleep Heart Health na 5804 participantech se srdečním selháním prokázal převahu CSB a centrální apnoe pouze u 4,1 %, přičemž až 55,1 % mělo převažující obstrukční spánkové apnoe.

Centrální spánková apnoe bez CSB je méně častá, často idiopatická. Jedná se o poruchu regulace dýchání, patofyziologickým podkladem může být i léze CNS. Léčba i důsledky neléčené poruchy jsou shodné s centrální apnoí s CSB (ICSD-3).

Centrální spánková apnoe u výškové nemoci se vyskytuje asi u 25 % osob co vystoupají z úrovně moře do výšky 2500 m n.m. a více, při výstupu nad 5000 m n.m. téměř u všech osob bez ohledu na trénovanost (Burgess et al. 2016). Jako první popsal výskyt centrální apnoe v rámci výškové nemoci Mosso v roce 1897. Většina jedinců se po čase aklimatizuje a počet centrálních apnoí je poté redukován – například po výstupu nad 5000 metrů to ale může trvat až 1 měsíc. Mechanismus vzniku centrální spánkové apnoe (často také se současným CSB) je podobný jako u CSB při chronickém městnavém srdečním selhání, hypoxický podnět je dán nižším parciálním tlakem atmosférického kyslíku. Dochází k hyperventilaci s následnou hypokapnií vyvolávající centrální apnoe. Ta hypoxemii dále prohloubí a kruh se uzavře (Burgess et al. 2016). Terapeuticky lze stav v těžších případech řešit podáním kyslíku, z farmakoterapie se zkouší acetazolamid (Burgess et al. 2016). Pro pacienty, které v této nadmořské výšce musí zůstat a jejich potíže jsou výrazně obtěžující, či vedoucí k plicní hypertenzi lze indikovat terapii přetlakovou ventilací – obvykle bývá efektivní terapie BPAP (bi-level positive airway pressure – terapie dvouúrovňovým pozitivním přetlakem) (Pagel et al. 2011).

Centrální spánková apnoe vyvolaná léky a jinými substancemi – nejčastěji farmakogenní příčinou centrální apnoe jsou opiáty (Els et al. 2017), dále hypnotika a anxiolytika – zejména benzodiazepiny, ale i hypnotika „Z“ typu (zolpidem, zopiklon), či myorelaxancia (Lewis et al.

2015, Hafeez et al.2018). Tyto léky mají společné nežádoucí účinky – tlumení aktivity dechového centra a snížení tonu svalstva. Zvyšují tedy i počet obstrukčních a smíšených apnoí (Filatraut et al. 2016). Podle Marshanovského (2017) mohou opiáty, zvláště v kombinaci s dalšími léky (hypnotika, anxiolytika atp.), které pacienti s chronickou bolestí často užívají zhoršit i apnoí již stávající, či léčenou.

Primární centrální spánková apnoe – se častěji vyskytuje u předčasně narozených, méně často pak u novorozenců donošených. Vzhledem k zaměření na dospělé pacienty terapie jen stručně – možností je oxygenoterapie – optimálně v režimu vysokého průtoku nosní kanylou (Manley et al. 2019), dále neinvazivní ventilace (většinou CPAP) – Morley et al. 2008.

Z farmakoterapie se zkouší kofein (Alhersh et al. 2020).

Komplexní apnoe – je apnoe centrálního charakteru vyvolaná přetlakovou ventilací. Nigam et al. (2016) ve své systematické review uvádí jejich výskyt u 5-20 % pacientů. Vyšší prevalence bývá při iniciaci terapie, dále u mužského pohlaví, vyšších hodnot AHI a přítomnosti centrálních apnoí již před léčbou. Další rizikový faktor je vyšší tlak použitý při terapii CPAP. Při terapii BPAP se vyskytují méně často. U zvířecího modelu docházelo při terapii CPAP k aktivaci J-receptorů a následnému podráždění n. vagus se vznikem centrálních apnoí (Roberts et al. 1986). Zajímavostí je, že Pagel et al. (2011) pozoroval v oblasti Mountain West (státy Arizona, Colorado, Idaho, Montana, Nevada, New Mexico, Utah and Wyoming) v USA závislost četnosti komplexních apnoí od nadmořské výšky. Nálezy vysvětloval obdobnými mechanismy jako vznik centrální apnoe u výškové nemoci.

3.5 Hypoventilační syndromy a chronické hypoxemicko-hyperkapnické respirační selhání

Hypoxemicko-hyperkapnické respirační selhání je definováno hypoxemií (snížením parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi pod 8 kPa/60mmHg) a současnou hyperkapnií (zvýšení parciálního tlaku oxidu uhličitého v arteriální krvi nad 6 kPa/45mmHg). Nárůst kapnie svědčí pro poruchu ventilační schopnosti plic čili alveolární hypoventilaci. Etiologicky je nejčastější příčinou hypoventilace obezita (Al Dabal et al. 2009). V mezinárodní klasifikaci nemocí je tato diagnóza pod kódem E66.2 – extrémní obezita s alveolární hypoventilací. Často se vyskytuje také spolu s OSAS – dle Macavei et al. (2013) až 22,1 % pacientů s OSAS má současně hypoventilační syndrom při obezitě. Z opačného úhla pohledu má podle Böing et al. (2015) až 90 % pacientů s hypoventilačním syndromem současně syndrom obstrukční spánkové apnoe. K diagnóze hypoventilačního syndromu při obezitě je vyžadována přítomnost hyperkapnie i v bdělém stavu a vyloučení jiné vyvolávající příčiny hyperkapnie (plicní, kardiální či neurologické onemocnění) a pochopitelně BMI nad 30 (AASM 2020). Alternativní možnosti diagnostiky hypoventilačního syndromu při obezitě jsou dle AASM hyperkapnie ve spánku nad 55 mm Hg, či navýšení parciálního tlaku CO₂ o více než 10 mm Hg při spánku (měřeno kapnometrií, či odběrem arteriální krve těsně po probuzení). Pacienti s izolovanou hypoxemií (čili bez hyperkapnie) ve spánku jsou řazeni do samostatné diagnostické skupiny (viz kapitola 3.6).

Neurologické poruchy – zejména postihující nervosvalový přenos (ALS, myastenie gravis atp.) se v terminálním stádiu poměrně často komplikují progredujícím chronickým hypoxemicko-hyperkapnickým respiračním selháním. Terapií volby, často s dobrým efektem na kvalitu života těchto pacientů bývá neinvazivní ventilace (Niedermeyer et al. 2019).

Syndrom primární centrální alveolární hypoventilace s poetickým eponymem Ondinina kletba je vzácné onemocnění – prevalence živě narozených kolem 1: 200 000 (Trang et al. 2005). Častý bývá vztah s mutací genu PHOX2b, což je gen zodpovědný zejména za neuronální diferenciaci a potlačení exprese inhibitorů neurogeneze (Sasaki et al. 2003). Prognóza těchto dětí není dobrá.

Deformity hrudníku (zejména kyfaskolióza) jsou méně častou příčinou hypoventilace a manifestují se až při výrazném snížení vitální kapacity plic (Buyse et al. 2003).

Terapie hypoventilačních syndromů je většinou pomocí přetlakové ventilace – většinou terapie dvouúrovňovým pozitivním přetlakem dýchacích cest (bilevel positive airway pressure

– BPAP), či objemově řízená ventilace (viz kapitola Terapie poruch dýchání ve spánku), často za současné oxygenoterapie – podle Buyse et al. (2003) zvyšuje kombinace přetlakové ventilace a oxygenoterapie délku i kvalitu života pacientů s hypoventilačními syndromy při deformitách hrudníku.

Z plicních onemocnění je jednou z nejčastějších příčin chronické hypoxemicko-hyperkapnické respirační insuficience chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN). Podle Drehera et al. (2019) jej lze diagnostikovat až u 25 % pacientů s těžkou a velmi těžkou CHOPN. V případě koexistence morbidní obezity a těžké CHOPN mluvíme o hypoventilaci kombinované etiologie (McNicholas et al. 2019).

Efektivní terapie (většinou pomocí BPAP) zlepšuje kvalitu i délku života pacientů (Budweiser et al. 2008), přičemž jeho iniciální titraci je možné provádět i telemetrickou formou (Duiverman et al. 2020).

3.6 Jiné poruchy dýchání ve spánku

Hypoxemie vázaná na spánek je dle AASM definována jako více než 30 % doby spánku (dle polysomnografie) se saturací pod 90 %, anebo zachycení alespoň jedné epizody hyposaturace pod 88 % na déle než 5 minut ve spánku. Hyperkapnie nebývá přítomna, ani nedochází k nárůstu pCO₂ ve spánku (v opačném případě by pacient splňoval kritéria pro hypoventilační syndrom). Nejčastěji bývá přítomna u plicních onemocnění (zejména fibrózy a chronické obstrukční plicní nemoci) a je spojena s horší prognózou pacientů, a to i bez manifestní respirační insuficience v bdělém stavu (Troy et al. 2019).

Kromě plicních onemocnění může být etiologie noční hypoxemie i mimoplicní – například při kardiálním selhávání a plicní arteriální hypertenzi (Yan et al. 2020). Bývá také součástí chronické výškové nemoci, kde se podílí na rozvoji polycytemie (Hill et al. 2016).

Terapie spočívá zejména v léčbě základního onemocnění, které k noční hypoxemii vede. Pokud onemocnění léčit nelze anebo je terapie již maximalizovaná, tak lze vyzkoušet léčbu přetlakovou ventilací – většinou BPAP, méně často jiné ventilační režimy. V některých případech (např. při terapii výškové nemoci) lze indikovat noční oxygenoterapii (Feng et al. 2016).

Chrápání neboli prostá ronchopatie je dle ICSD-3 řazeno do izolovaných syndromů a variant normy. Jedná se o nepříjemný zvuk spojený s vibrací zúžených dýchacích cest ve spánku. Příčiny chrápání jsou obdobné jako u obstrukční spánkové apnoe, avšak nedochází ke kolapsům dýchacích cest, a tedy ani k zástavám dechu, RERA či poklesům saturace (Schwab et al. 1995). Dosud není úplně jisté, zda samotné chrápání (čili bez současné obstrukční spánkové apnoe) může být škodlivé pro pacienta. Podle studie Lee et al. z roku 2008 byla prokázána závislost šíře intimy vybraných tepen (arteria carotis interna, a. carotis communis a a. femoralis) na míře chrápání (kvantifikována jako mírné – méně než 25 % doby spánku, střední – 25-50 % spánku s chrápáním a těžké – nad 50 % doby spánku s chrápáním) – celkem 110 účastníků, závislost byla signifikantní i po adjustaci na věk, BMI a AHI. Deeb et al. (2019) v roce 2019 publikoval větší studii (501 účastníků) – srovnával zde skupinu „chrápáčů“ a „nechrápáčů“, přičemž prokazuje na základě multivariantní analýzy po adjustaci na možné confounding faktory dva krát větší pravděpodobnost oboustranné stenózy karotid u subjektů s chrápáním. Otázkou je, zda je možné tyto kardiovaskulární rizika ovlivnit léčbou rhonchopatie a jaká léčebná modalita má být pro toto použita. Obvykle bývá doporučována u

obézních pacientů redukce hmotnosti, dále poziční terapie s prevencí polohy na zádech a spánková hygiena. V případě výrazně obtěžujícího chrápání je vhodné doplnit ORL vyšetření se zvážením operační léčby (Yaremchuk 2020).

Catathrenia – v anglické literatuře také známý jako nocturnal groaning je nejspíše poměrně vzácná porucha stojící na pomezí parasomnií a poruch dýchání ve spánku (Drakatos et al. 2017). Jedná se o převážně REM vázané vokalizační projevy v (často prodlouženém) expíriu, přičemž nejde o mluvení ze spánku (somnilokvii), ani chrápání a během epizod catathrenie nedochází k poklesům saturace (Alonso et al. 2017). K diagnostice je potřebná polysomnografie, terapie není definována – poměrně dobrý efekt může mít terapie CPAP, eventuálně anxiolytika a hypnotická antidepressiva redukující podíl REM spánku (Petito et al. 2019).

3.7 Terapie poruch dýchání ve spánku

Léčbu poruch dýchání ve spánku možno rozdělit na režimová opatření, terapii přetlakovou ventilací, chirurgickou terapii a jiné způsoby léčby – podrobněji dále v jednotlivých podkapitolách.

3.7.1 Režimová opatření a bariatrická chirurgie

Základní režimová opatření při léčbě poruch dýchání ve spánku jsou redukce hmotnosti (u obézních pacientů) a poziční terapie (při polohově vázané obstrukční spánkové apnoe). Obecná doporučení ohledně zdravého spánkového režimu se nazývají souhrnně spánková hygiena.

Redukce hmotnosti v případě obézní populace zlepšuje kvalitu i délku života pacientů. Prokazatelně vede taktéž ke snížení dlouhodobých kardiovaskulárních rizik – dále budeme rozebírat zejména vliv redukce hmotnosti na plicní a arteriální hypertenzi u pacientů s poruchami dýchání ve spánku.

Celkové zlepšení kardiovaskulárních funkcí (včetně poklesu tlaku v plicním řečišti) bylo opakovaně prokázáno v případě poklesu hmotnosti vlivem diety a tréninkového programu (Leggio et al. 2018). Pokud selhává konzervativní přístup, je na řadě bariatrická chirurgie – Hanipah et al. (2018) prokazuje u 61 pacientů s plicní hypertenzí po bariatrické operaci pokles středního tlaku v pravé komoře ze 44 mm Hg na 40 mm Hg. Ve studijní populaci byli zejména pacienti s hypoventilačním syndromem při obezitě.

Chirinos et al. (2014) ve své prospektivní studii na celkem 181 obézních pacientech s OSAS zkoumal vliv kombinace terapie přetlakovou ventilací a redukcí hmotnosti. Zdá se, že pokud je dosaženo zároveň redukce hmotnosti i správné léčby přetlakovou ventilací lze dosáhnout signifikantně větší snížení arteriálního krevního tlaku než ve skupinách bez intervence, či jen při samotné redukcí hmotnosti. Redukce hmotnosti ve studijní populaci signifikantně snížila inzulinovou rezistenci, lipidemii a CRP, přičemž při terapii CPAP nebyl pozorován v těchto směrech žádný statisticky významný inkrementální efekt.

Poziční terapie je další možností konzervativní léčby SDB. Spočívá v prevenci supinační polohy (poloha vleže na zádech). Její praktické provedení spočívá ve všíti tenisového míčku

do oblasti mezi lopatky na pyžamu, anebo vystlání pacientové postele polštáři s nemožností přetočení na záda (preferován bývá levý bok). Srijitesh et al. (2019) prokazuje ve své systematické review dobrý efekt poziční terapie v případě zástavy dechu vázané na polohu na zádech. Jistý efekt byl však patrný i při OSAS bez zjevné vazby na tuto polohu, efekt byl však menší než při terapii přetlakovou ventilací.

Zajímavé je, že polohová terapie snižuje i tíži centrální apnoe a CSB – Sahlin et al. (2005) studoval spánek pacientů v různých polohách při polysomnografickém vyšetření. Supinační poloha (poloha na zádech) zvyšuje četnost obstrukčních apnoí, které destabilizují dechový vzorec vedou k hyperventilaci a následným centrálním apnoím, čímž se uzavírá bludný kruh. Při této poloze dále dochází k redukci ventilovaného plicního objemu (vyšší poloha bránice) což vede ke snížení saturace a vzestupu parciálního tlaku CO₂. Autor považuje dle nálezů z polysomnografií za neoptimálnější polohu na levém boku.

3.7.2 Terapie přetlakovou ventilací

Terapie pozitivním přetlakem (positive airway pressure – PAP) je neinvazivní (čili bez orotracheální intubace) ventilace používaná pacienty v domácím prostředí.

Nejčastěji užívané typy PAP jsou – kontinuální pozitivní tlak (continuous positive airway pressure = CPAP), dvouúrovňová terapie pozitivním přetlakem (bilevel positive airway pressure = BPAP), objemově řízená ventilace a adaptivní servoventilace.

3.7.2.1 Terapie kontinuálním pozitivním přetlakem

CPAP byl pro domácí užití po prvé použit Sullivanem (1981), který prokázal jeho účinnost při léčbě obstrukční spánkové apnoe na 5 pacientech. Dosud zůstává zlatým standardem terapie obstrukční spánkové apnoe. Jeho hlavní nevýhodou je doživotnost této léčby v případě přetrvávání poruchy dýchání ve spánku (většinou do výraznější redukce hmotnosti). Dalším problémem může být určitý dyskomfort spojený se změnou spánkových rituálů pacienta (maska na obličej, tlak potřebný k překonání odporu dýchacích cest, hluk přístroje atp.), pro který část pacientů není schopna s přístrojem spát. Alespoň jeden nežádoucí účinek terapie PAP popisuje dle systematické review Ghadiri et al. 2020 až 66 % všech léčených pacientů. Možné nežádoucí účinky jsou: únik vzduchu při nesprávné volbě (či nedostatečném dotažení popruhů) masky, podráždění kůže, zvýšená produkce nosních hlenů a

nosní kongesce, pocit suchosti v ústech, dentální problémy, aerofagie a borborygmy, suchost očí, bolesti uší, nespavost a klaustrofobie.

Dle úhradových kritérií českých zdravotních pojišťoven je možné indikovat tuto terapii při apnoe-hypopnoe indexu nad 15 (čili u středně těžké až těžké spánkové apnoe). Je však tato léčba opravdu přínosná pro snížení kardiovaskulární morbidity či celkové délky života? Na důkazy, které by to jednoznačně potvrdily zatím čekáme. McEvoy (2016) ve své studii zahrnující celkem téměř 2700 pacientů (studie známá také jako SAVE study – anglicky Sleep Apnea cardioVascular Endpoints) neprokázal při prospektivním sledování benefity přetlakové ventilace CPAP oproti placebo („sham“) CPAP přístroji – ve studii bylo použito zařízení, které vizuálně i zvukem připomínalo CPAP, ale pozitivní přetlak, který vyvíjelo byl nízký a neefektivní k odstranění zástav dechu. Při srovnání intervenční skupiny skupinou s placebo léčbou byla stejná incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktů myokardu, cévních mozkových příhod, kardiálního selhání či potřeby revaskularizační terapie. Problémem SAVE study, ale i dalších podobných studií zůstává častý výskyt nedostatečné compliance s léčbou přetlakovou ventilací. Walia et al. (2016) sledováním 894 pacientů s arteriální hypertenzí a obstrukční spánkovou apnoe prokazuje, že u pacientů s vyšší compliance je výraznější snížení vysokého krevního tlaku ve srovnání s pacienty s nedostatečnou compliance – v studii přitom byla dostatečná adherence k léčbě definována jako užití CPAP minimálně 4 hodiny za noc 5 dnů v týdnu a více.

Sova et al. (2015) zkoumal vliv CPAP na maskovanou arteriální hypertenzi u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe. Studie na 43 pacientech po roce terapie CPAP prokázala mírné snížení krevního tlaku u pacientů – cca o 9 Torr systolického a 8 Torr diastolického krevního tlaku při ambulantní 24 h monitoraci krevního tlaku.

Farmakorezistentní arteriální hypertenze může být terapií přetlakovou ventilací také pozitivně ovlivněna. Podle randomizované prospektivní studie Martineze et al. (2013) na 194 pacientech byl pozorován signifikantní, ale malý efekt na farmakorezistentní arteriální hypertenzi – po 12 týdnech terapie CPAP byl pokles systolického i diastolického tlaku v průměru 3,2 Torr.

Co se možných pozitiv v oblasti plicní arteriální hypertenze týče, tak důkazy o účinnosti terapie PAP na zlepšení její kompenzace jsou sporé. Alchantis et al. (2001) na 29 pacientech s OSAS po 6 měsících terapie pozitivním přetlakem popisuje redukci středního tlaku v plicnici z $25,6 \pm 4,0$ na $19,5 \pm 1,5$ mm Hg – ve skupině s PH a z $14,9 \pm 2,2$ na $11,5 \pm 2,0$

mm Hg ve skupině s normálním tlakem v plicnici. Limitací studie bylo zejména odhadování tlaku v plicnici pomocí echokardiografie.

Sajkov et al. (2002) šel o krok dál, i když opět s nízkým počtem pacientů (20, z toho jen 5 s PH) – sledoval vývoj tlakového gradientu na trikuspidální chlopni po terapii CPAP měřeného na třech úrovních FiO_2 (50, 21, and 11 %). Pozoroval statisticky významné snížení tlakových gradientů na všech úrovních FiO_2 s vírou, že terapie CPAP snad pozitivně ovlivňuje vazoreaktivitu – nedocházelo ke zvýšení tlaku v plicnici při akutním hypoxickém podnětu.

Placebem kontrolovaných studií zaměřených na efekt CPAP na PH u OSAS je minimum. „Sham CPAP“ byl použit kolektivem autorů Arias et al. (2006), kdy u 23 pacientů s OSAS (10 s PH) - CPAP redukoval tlak v plicnici na základě echokardiografie o 8,5 mm Hg u pacientů s PH a o 2,5 mm Hg u pacientů s odhadovaným normálním tlakem v plicnici.

Důležitá otázka, která nebyla dosud spolehlivě zodpověděna je kolik hodin užívání terapie CPAP je vlastně dostatečná compliance. Podle Weavera et al. (2007) na snížení skóre Epworthské škály spavosti stačí průměrné užívání 4 hodiny terapie CPAP za noc. Pokud však chceme sledovat signifikantní zlepšení nálezu na testu mnohočetné latence usnutí, tak je potřebná průměrná doba užívání CPAPu alespoň 6 hodin každou noc. Barbé et al. (2012) sledoval snížení arteriálního krevního tlaku u pacientů s OSAS při průměrné době používání terapie CPAP alespoň 5,6 hodiny a více, zatímco redukce incidence kardiovaskulárních příhod byla stejným autorem pozorována až při compliance nad 6 hodin průměrného užívání terapie za noc. Široce uznávaná dostatečná míra compliance v podobě 4 hodin za noc nejspíše u většiny pacientů bude stačit jen ke snížení subjektivní spavosti, je potřebné pacientům doporučit CPAP užívat minimálně 6 hodin a více.

Na compliance s terapií přetlakovou ventilací mají vliv různé faktory, podle různých autorů je to zejména věk, pohlaví, sociální status, zaměstnání, tíže nemoci samotné, nastavení terapie přetlakovou ventilací (výška použitého tlaku) a psychiatrické komorbidity (Campbell et al. 2012, Gagnadoux et al. 2011, Tan et al. 2018). Problematikou dlouhodobé compliance s terapií přetlakovou ventilací a jejími prediktory se zabýváme v praktické části (kapitola 4.3.).

3.7.2.2 Další typy přetlakové ventilace a jejich použití

AutoCPAP – terapie kontinuálním pozitivním přetlakem s možností automatického vzestupu či poklesu tlakové podpory dle výskytu obstrukčních apnoí. Hlavní indikace jsou polohově a REM vázaná OSA (Morgenthaler et al. 2008).

BPAP – je terapie dvou-úrovňovým pozitivním přetlakem. IPAP (inspiratory positive airway pressure) je pozitivní tlak používaný na tlakovou podporu nádechu pacienta. Jeho výšku můžeme ovlivnit oxygenaci a dechový objem pacienta. Výdechový pozitivní tlak – EPAP (expiratory positive airway pressure) slouží k udržení průchodnosti dýchacích cest, a tedy terapie obstrukčních apnoí. Rozdíl mezi oběma tlaky se někdy označuje jako pressure support („tlaková podpora“). Dechovou frekvenci určuje pacient (režim S = spontánní dýchání), případně může být nastavena záložní frekvence (režim S/T – spontánní/triggerované dechy).

Tato terapie je indikována zejména v případě hypoventilačních syndromů (Selim et al. 2018). Další indikací jsou centrální apnoe a vznik komplexních apnoí při terapii CPAPem (Aurora et al. 2012; Badr et al. 2019). Existuje i varianta přístroje s automatickou titrací tlaku ve výdechu (EPAP) na základě přítomnosti apnoí – autoBPAP (Freedman 2020).

Objemově řízená ventilace je typ terapie přetlakovou ventilací pracující obdobným způsobem jako BPAP ale inspirační tlak určuje přístroj automaticky k dosažení cílového dechového objemu. Obvykle počítáme s 8-10 ml dechového objemu na 1 kg optimální váhy pacienta (výška pacienta v centimetrech² x 24), lze také nastavit maximální minutovou ventilaci. Použitý IPAP by neměl být nad 25-30 mBarr (Ambrogio et al. 2009, Storre et al. 2006).

Adaptivní servoventilace je opět typ terapie BPAP (zkráceně BPAP ASV, anebo jen ASV). Přístroj je schopen detekovat vzorec Cheynes-Stokesova dýchání a při jeho výskytu jej triggerovanými dechy odstranit. Většina pacientů s centrální apnoí a Cheynes-Stokesovým dýcháním jsou pacienti s chronickým srdečním selháním, proto se nabízí otázka prospěšnosti této terapie u této cílové skupiny. Tímto problémem se zabírala studie SERVE-HF (Cowie et al. 2015). Jednalo se o prospektivní randomizovanou studii, ve které pacienti se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory (EF LK) pod 45 % dostali buď terapii přetlakovou ventilací systémem BPAP ASV + terapii selhávání srdce, anebo jen samotnou konzervativní terapii selhání srdce. Celkem bylo randomizováno a sledováno 1325 pacientů, přičemž v

intervenční skupině byla vyšší celková (34,8 % vs. 29,3 %) i kardiovaskulární (29,9 % vs. 24 %) mortalita. Studie má několik limitací – největší se zdá být compliance pacientů s terapií, protože v intervenční skupině byla významná část pacientů s velmi nízkým užíváním léčby (až 29 % během sledování přestalo užívat přístroj, anebo jej ani užívat nezačalo). Spekuluje se nad možnými příčinami úmrtí pacientů s BPAP-ASV – jedna z možností častější mortality u pacientů na terapii tímto typem přetlakové ventilace je vyvolání hyperventilace s alkalózou a následným rozvojem hypokalémie, která zvyšuje pravděpodobnost vzniku maligních arytmií (Bradley et al. 2017). Částečně kontradiktorní výsledky publikoval Wu et al. (2017), který ve své metaanalýze 7 studií zabírajícími se efektem ASV na prognózu pacientů s chronickým srdečním selháním dokumentuje zlepšení výkonnosti pacientů při 6minutovém testu chůze a snížení hladiny noradrenalinu v moči po terapii. Dosud ale není zcela jasné, zda je bezpečné u pacientů se srdečním selháním s těžce sníženou EF LK terapii BPAP ASV indikovat.

Kombinace terapie přetlakovou ventilací a oxygenoterapie je indikovaná u všech pacientů s hypoxemickou respirační insuficiencí a současnou přítomností poruchy dýchání ve spánku, kdy samotná oxygenoterapie není s (dostatečným) efektem, či v případě progresse hyperkapnie při oxygenoterapii (Meecham et al. 1995).



Obrázek 8: Terapie přetlakovou ventilací

3.7.3 Chirurgická terapie

V případě intolerance konzervativní léčby a chirurgicky řešitelné překážky v dýchacích cestách může přijít na řadu chirurgická léčba. Nejčastěji operační přístupy v léčbě OSAS jsou uvulopalato(pharyngo)plastika s tonzilektomií (Haytoğlu et al. 2018), případně maxillomandibulární advancement (Zaghi et al. 2016). Nosní septoplastika a výkony zaměřené na zlepšení průchodnosti nosu (např. elektrokoagulace nosních skořep) mohou být použity zejména k zlepšení tolerance přetlakové ventilace (Tagaya et al. 2017). Spíše historicky lze ještě zmínit možnost provedení tracheostomie, která se však nyní indikuje z důvodu OSAS jen zcela raritně (Browaldh et al. 2009).

Krucialní otázka zní, zda může operační výkon zlepšit kvalitu života pacientů a zejména, zda může snížit jejich kardiovaskulární riziko. V případě neobězních pacientů po provedené uvulopalatoplastice (UPP) z důvodu OSAS bylo v prospektivní studii Lysdahla et al. (2000) prokázáno stejné celkové kardiovaskulární riziko, riziko vysokého krevního tlaku i celková mortalita jako v populaci bez OSAS. Ve studii přitom bylo celkem 400 pacientů po UPP, z nichž 256 splňovalo kritéria lehkého či středně těžkého syndromu spánkové apnoe. Délka sledování ve studii byla 5-9 roků. Obdobná studie pro obězní populaci ovšem neexistuje.

Chirurgická léčba OSAS ve vztahu k plicní hypertenzi byla studována dosud jen velmi omezeně. Uvulopalatopharyngoplastika (UPPP) v indikovaných prokazatelně snižuje tíži OSAS, a to zejména u pacientů bez současné obezity (Camacho et al. 2017). Zohar et al. (1992) sledoval vývoj echokardiografického nálezu u 19 pacientů s OSAS před a po UPPP, přičemž došlo zejména ke zlepšení ejekční frakce levé i pravé komory, pokles odhadovaného tlaku v plicnici nebyl ve studii signifikantní. Ugur et al. (2008) naproti tomu prokázal na 29 dětech s OSAS a 26 dětech s chrápáním při výrazné hypertrofii patrových tonsil pokles odhadovaného systolického tlaku v plicnici (dle echokardiografie) z průměrných $31 \pm 4,2$ mm Hg na $13,1 \pm 2,3$ mm Hg. Tento výsledek byl hodnocen 6 měsíců po provedené operaci.

Z uvedeného vyplývá, že v indikovaných případech může být chirurgická terapie efektivní jak v léčbě symptomů obstrukční spánkové apnoe, tak i ke snížení kardiovaskulárních rizik.

3.7.4 Jiné metody léčby poruch dýchání ve spánku

Farmakoterapie:

Vliv farmakoterapie na poruchy dýchání a zejména obstrukční spánkovou apnoe zkoumala již řada autorů, přesto jsou zde mnohé nejasnosti. Julian-Desayes et al. (2017) rozděluje ve své systematické review léčivé látky dle efektu na tíži OSAS na léky s negativním, neutrálním a možným pozitivním účinkem. Jednoznačně negativní vliv dokumentují různí autoři v případě opiátů (většinou kombinace centrálních a obstrukčních apnoí), dále benzodiazepinů, myorelaxancií a léků zvyšujících hmotnost (antikonvulziva, antidepressiva, atypická antipsychotika a jiné).

Problematické může být také užívání „Z“ hypnotik – například v případě zolpidemu bylo prokázáno snížení noční saturace, AHI zůstávalo bez signifikantního vývoje (Cirignotta et al. 1988). Racionalizací farmakoterapie čili vysazením uvedených léků (či jejich změnou za jinou medikaci) lze tedy často zmírnit poruchy dýchání ve spánku.

Z diuretik popisovali někteří autoři pozitivní efekt v případě spironolaktonu (snížení otoku dýchacích cest) – přičemž se osvědčuje zejména v případě současného kardiálního selhávání (Whyte et al. 1988). Acetazolamid v případě chronického srdečního selhání snižuje četnost centrálních apnoí a epizod Cheyne-Stokesova dýchání. Mechanismus účinku spočívá v indukci mírné metabolické acidózy a následného zesílení respirační odpovědi na hyperkapnii, obdobně působí i v případě profylaxe výškové nemoci (Javaheri et al. 2014). Zajímavé se zdá být použití sacubitril/valsartanu v případě chronického srdečního selhání, kde se předpokládá kromě zlepšení kompenzace základního onemocnění rovněž zmenšení počtu centrálních apnoí – tuto hypotézu nyní testuje aktuálně probíhající studie ENTRESTO-SAS, kompletní výsledky zatím nejsou k dispozici (Jaffuel et al. 2018).

Theofilin je podle většiny studií možné považovat rovněž za lék snižující AHI a zlepšující oxygenaci pacienta, ovšem dostupné studie zahrnovaly malé množství pacientů a lék samotný má úzké terapeutické spektrum s arytmogenním potenciálem (Mulloy et al. 1992, Javaheri et al. 1996) – čili ani jeho široké užití nelze doporučit. Studie zkoumající terapii antileukotrienem montelukastem prokázaly opakovaně pozitivní efekt této léčby, bohužel jenom v dětské populaci (Goldbart et al. 2012) – je zde popisována redukce hmoty lymfatické tkáně HCD (tedy i patrových tonsil a adenoidních vegetací).

Terapie medicínálními plyny je rovněž zajímavá – paradoxně byly s částečně pozitivním výsledkem testovány jak inhalace nižších koncentrací oxidu uhličitého, tak oxygenoterapie. Oxid uhličitý inhalačním podáním stabilizuje úroveň kapnie a předchází tak vzniku hypokapnií indikovaných hyperventilací a periodickým dýcháním (Hudgel et al. 1988, Szollosi et al. 2004). V případě oxygenoterapie byl popisován mírný pokles AHI a zejména zlepšení průměrné saturace a celkových symptomů pacienta (snížení spavosti) (Chauncey et al. 1990).

Topické lubrikanty (volně prodejné spreje proti chrápání) podle některých studií rovněž snižují AHI – a to snížením povrchového napětí dýchacích cest (Jokic et al. 1998, Morrell et al. 2002), jejich efekt je však bohužel krátkodobý.

Mandibulární protraktory (oral appliances)

Použití tzv. mandibulárních protraktorů (anglicky oral appliances) není v České republice zatím velmi rozšířené. V mnoha zemích je přitom tato možnost při intoleranci přetlakové ventilace a současným kontraindikacím k chirurgické léčbě používána jako málo rizikový a poměrně dobře tolerovaný způsob léčby. Jedná se o pomůcku, která po vložení do úst předsune mandibulu a brání tak kolapsu dýchacích cest. Iftikhar et al. (2013) v metaanalýze demonstruje možný pozitivní vliv tohoto typu léčby na arteriální hypertenzi. Zdá se, že snížení krevního tlaku po terapii mandibulárními protraktory je signifikantní, ale nutno říci malé (pokles systolického i diastolického tlaku nejvýše o cca 2,5 mm Torr). Pochopitelně se dá očekávat, že klinická relevance takového snížení tlaku pro snížení kardiovaskulárního rizika bude minimální. Nevýhodou jsou poměrně časté nežádoucí účinky, zejména zvýšené slinění, suchost v ústech, nepříjemné pocity na zubech, dásních či čelistech (Mullane et al. 2019).

Stimulace n.hypoglossus (n.XII)

Alternativním způsobem léčby syndromu spánkové apnoe, zatím bez rozšíření v rutinní praxi je stimulace nervus hypoglossu. Principem je zavedení elektrického stimulátoru, který aktivací svalů spodiny dutiny ústní působí roztažení isthmus faucium. Kompelli et al. (2018) ve své systematické review hodnotil 16 studií na celkem 381

pacientech. Zdá se, že tato terapie má potenciál jak v ovlivnění tíže onemocnění (redukce AHI a ODI), tak i ke zlepšení kvality života pacientů. Dosud však chybí studie srovnávající tuto léčbu s jinými terapeutickými modalitami.

4 Experimentální část

Experimentální část je podle cílů disertační práce rozdělena na čtyři části, které obsahují metodiku práce, popis konkrétního vybraného souboru, výsledky a diskusi k danému tématu. Všechny studie pracující s osobami a daty pacientů byly schváleny etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc (číslo schválení EK 76/08) a splňují kritéria daná Helsinskou deklarací.

4.1 Střední destičkový objem a distribuční šíře objemu erytrocytů u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe

Cílem této části práce bylo zhodnotit vliv OSA na střední objem destiček (mean platelet volume = MPV) a distribuční šíři erytrocytů (red cell distribution width = RDW).

Materiál a metody

Nábor pacientů probíhal ve spánkové laboratoři Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc. Všichni pacienti absolvovali vstupní vyšetření, včetně antropometrie (výška, váha, obvody krku, pasu a boků), měření krevního tlaku (manuálně pomocí rtuťového manometru), spirometrii s bodypletysmografií a skiagram hrudníku. První noc hospitalizace byla provedena noční monitorace spánku, diagnostika byla provedena pomocí respirační polygrafie (Alice 5, Respirationics, USA nebo Miniscreen, F+G, Německo). Záznam měl délku minimálně 7 hodin a byl validován lékařem spánkové laboratoře. Do této studie byli konsekutivně zařazeni pacienti s prokázanou středně těžkou a těžkou OSA (Apnea-Hypopnea index – AHI > 15), u kterých nebyly přítomny vylučovací kritéria. Vstupní a vylučovací kritéria jsou shrnuty v tabulce 6. Sledované parametry byly pohyby hrudníku a břicha, saturace hemoglobinu pulzním oxymetrem a tok vydechovaného vzduchu z dýchacích cest. Vypočtené parametry byly AHI, oxygen-desaturation index (ODI) a procento dobu spánku v saturaci pod 90 %. U všech pacientů bylo provedeno základní biochemické vyšetření (mineralogram – Na, K, Cl, transaminázy, alkalická fosfatáza, gamaglutamyltransferáza, bilirubin, urea, kreatinin, glykémie, C-reaktivní protein, volné frakce T3 a T4 a TSH a krevní

obraz s diferenciálním rozpočtem. Laboratorní analýza byla prováděna laborantem, který neměl přístup ke klinickým datům pacientů.

Krevní odběry byly provedeny vždy ráno po probuzení, po 12 hodinách lačnění. Klíčové parametry – střední destičkový objem a distribuční šíře erytrocytů byly měřeny pomocí automatického analyzátoru Sysmex XN 3000i a Sysmex XN 1000, standardní metodikou dle doporučení výrobce.

Ke statistické analýze byl použit software IBM SPSS Statistics version 22 (Armonk, NY: IBM Corp.). Ke korelační analýze byl použit Pearsonův korelační koeficient, za signifikantní hladinu významnosti byla zvolena hodnota $p = 0,05$. Normalita rozdělení byla hodnocena pomocí Shapiro-Wilk testu.

Vstupní kritéria	Vylučovací kritéria
<ul style="list-style-type: none"> • Středně těžký/těžký OSAS = apnoe/hypopnoe index více než 15 (30) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie (Hb pod 120 u žen a pod 135 g/l u mužů) • Hypothyreóza/Hyperthyreóza • Trombocytopenie (pod 150) • Užívání statinů • Kouření + ex-kuřáctví do 2 let • Chronická obstrukční plicní nemoc • Astma bronchiale • Diabetes mellitus • Malignita – vyjma radikálně vyřešené před 5 lety a více • Hepatopatie (elevace transamináz nad 3násobek normy) • Srdeční selhání • Alkoholismus • Antiagregační terapie • Akutní anebo chronické zánětlivé onemocnění

Tabulka 6: Vstupní a vylučovací kritéria

Výsledky

Celkem bylo do studie zařazeno 91 pacientů – 78 mužů a 13 žen. Charakteristika souboru s vybranými parametry je v tabulce 7.

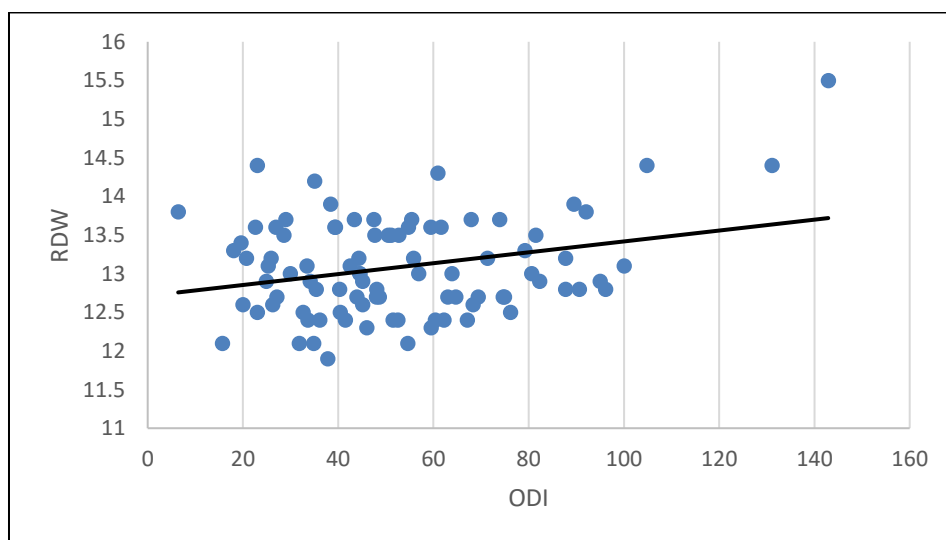
	Věk	BMI	AHI	T90	ODI	MPV	RDW	Hb	SBP	DBP
Průměr	52,7	33	45,9	18,1	52,9	10,8	13,1	144,2	133,5	83,3
Medián	53	32,7	44,3	10,7	48	10,6	13	145	130	80
SD	10,39	6,06	22,24	21,46	25,37	0,96	0,63	10,94	13,52	8,06
Min	31	23,3	15,2	0	6,4	8,4	11,9	121	100	70
Max	81	52,5	117,5	100	142,9	13	15,5	177	180	100

Tabulka 7: Vybrané parametry a charakteristika souboru, BMI = body mass index (kg/m^2); AHI = apnoe-hypopnoe index (události za hodinu), T90 = procento doby spánku se saturací pod 90 %, ODI = oxygen desaturation index (desaturace za hodinu), MPV = střední destičkový objem (fl), RDW – distribuční šíře objemu erytrocytů (%); Hb = hladiny hemoglobinu (g/l); CRP = C-reaktivní protein (mg/l), systolický (SDP) a diastolický tlak (DPB) jsou uváděny v Torr (mmHg); SD = standard deviation (standardní odchylka).

Korelační analýza odhalila slabé, ale statisticky signifikantní lineární korelace mezi RDW a ODI ($r = 0,28$; $p = 0,003$), AHI ($r = 0,24$; $p = 0,01$) i t90 ($r = 0,21$; $p = 0,04$). Slabá, statisticky významná korelace byla nalezena také mezi systolickým ($r = 0,21$; $p = 0,02$) i diastolickým krevním tlakem a MPV ($r = 0,20$; $p = 0,04$). Další signifikantní korelace byly nalezeny mezi BMI a CRP ($0,35$; $p < 0,001$) a BMI a RDW ($r = 0,25$; $p = 0,007$). Hladina hemoglobinu nekorelovala s RDW ani MPV, slabé ale statisticky významné korelace byly nalezeny mezi parametry tíže OSA a Hb. Podrobnější výsledky a další korelace viz tabulka 8. Žádná statisticky významná korelace nebyla nalezena pro věk pacientů a CRP, MPV, AHI, ODI, t90, RDW. Dle očekávání byly prokázány středně silné korelace mezi BMI a AHI ($r = 0,44$), t90 ($r = 0,43$) i ODI ($r = 0,49$), p u všech $< 0,001$.

Sledované veličiny	Korelační koeficient	Hladina významnosti (p)
MPV a AHI	-0,10	0,17
MPV a t90	0,03	0,39
MPV a ODI	0,05	0,32
MPV a systolický krevní tlak	0,21	0,02
MPV a diastolický krevní tlak	0,20	0,04
RDW a AHI	0,24	0,01
RDW a t90	0,21	0,04
RDW a ODI	0,28	0,003
RDW a systolický krevní tlak	0,16	0,06
RDW a diastolický krevní tlak	-0,04	0,35
BMI a MPV	0,16	0,06
BMI a RDW	0,25	0,007
CRP a BMI	0,35	0,0003
CRP a MPV	0,16	0,06
CRP a RDW	-0,01	0,46
Hb a t90	0,29	0,002
Hb a AHI	0,19	0,04
Hb a ODI	0,26	0,006

Tabulka 8: Vybrané korelace (Pearsonův korelační koeficient)



Obrázek 9: Korelace mezi ODI a RDW – lineární regresní křivka

Diskuse:

Vyšší kardiovaskulární morbidita i mortalita byla u pacientů se spánkovou apnoe opakovaně prokázána. Je zřejmé, že na tomto faktu se podílí také prokoagulační stav popisovaný u spánkové apnoe. Zde přichází do úvahy i možný podíl vyššího středního destičkového objemu.

Podle Sökücü et al. (2014) u pacientů bez významných komorbidit (zejména ischemické choroby srdeční a diabetu) nebyla nalezena korelace mezi MPV a tíží OSA – co se shoduje s našimi výsledky. Akyol et al. (2015) naopak prokázal korelaci MPV a AHI, nicméně v jeho studii nebyli vyřazeni pacienti s komorbiditami a medikací, která může ovlivnit objem krevních destiček. Další práce, která našla korelaci mezi MPV a OSA byla studie Archontogeorgis et al. (2018) – na celkem 485 pacientech prokazuje vyšší MPV u pacientů s překryvným syndromem obstrukční apnoe s chronickou obstruktivní plicní nemocí. Autor předpokládá u této skupiny pacientů další kumulaci kardiovaskulárního rizika. Je diskutabilní, zda zvýšení MPV není právě na vrub kouření, či chronické inflamace – Gumus et al. (2018) na 400 subjektech (200 kuřáků, 200 nekuřáků) prokazuje vyšší MPV, RDW i parametrů chronického zánětu ve skupině s kuřáky. Z toho důvodu byly z naší práce kuřáci, jako i pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí vyloučeni.

Naše výsledky pro korelaci RDW s OSA se shodují s výsledky v dostupné literatuře a zdá se, že může být tento jednoduchý a dostupný parametr použit jako marker tíže spánkové apnoe, kdy vyšší RDW u jinak zdravého člověka s únavou může signalizovat přítomnost OSA. Nutno však zdůraznit, že se jedná o velmi nespecifický ukazatel, který signalizuje téměř jakýkoliv problém v lidském organismu (chronický zánět, malignita, kouření atp.). Výhoda a jedinečnost našeho souboru spočívá ve vyloučení všech pacientů s komorbiditami, které by mohly ovlivnit sledované hematologické parametry, a to včetně kouření. Nedostatky studie jsou: poměrně nízký počet pacientů, malý podíl žen a použití respirační polygrafie. Ta byla použita vzhledem k vyšší dostupnosti a nižší ceně tohoto vyšetření.

V našem souboru byla prokázána slabá, ale statisticky signifikantní korelace mezi MPV a systolickým i diastolickým tlakem – dá se pouze spekulovat o možném vlivu na kardiovaskulární riziko touto cestou, ale vzhledem k nízké úrovni korelace může jít také o náhodnou korelaci, navíc v souboru byly zařazeni i pacienti s léčenou arteriální hypertenzí.

Otázkou zůstává, zda vyšší MPV a RDW jsou v přímé příčinné souvislosti se zvýšením kardiovaskulární mortality, anebo se v tomto případě jedná jen o doprovodný laboratorní nález u různých patologických stavů zvyšujících riziko nemocí srdce a cév.

4.2 Korelace mezi hladinou adipocite-fatty acid binding protein (A-FABP) a tloušťkou epikardiálního tuku u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe – pilotní studie

Cílem této části práce bylo vyhodnotit vztah mezi tloušťkou epikardiálního tuku a hladinou A-FABP u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe.

Metody:

Do studie bylo zahrnuto 66 konsektivních pacientů (z toho 60 mužů), průměrný věk byl 55.6 ± 8.8 let. Studie je post-hoc analýzou dat získaných v období 2008-2010.

Jednalo se o pacienty s nově diagnostikovaným syndromem obstrukční spánkové apnoe. Byly změřeny základní antropometrické parametry (výška, hmotnost, obvod krku, pasu a boků) a hodnota krevního tlaku. U všech pacientů byl syndrom obstrukční spánkové apnoe diagnostikován pomocí noční monitorace spánku (kompletní polysomnografie metodou Alice 5, Respironics USA anebo respirační polygrafii – Miniscreen, F+G, Germany). Záznam měl délku minimálně 7 hodin a byl validován lékařem spánkové laboratoře. Všichni pacienti byli indikováni k terapii přetlakovou ventilací a měli apnoe-hypopnoe index (AHI)>15.

Měření hladiny A-FABP: Žilní krev byla odebrána ráno po 12 hodinách lačnění. Plasmatické hladiny A-FABP byly měřeny pomocí enzyme-linked immunosorbent assay (Bio-Vendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Czech Republic) podle instrukcí dodavatele. Laboratorní analýza byla podobně jako v předchozí studii prováděna laborantem bez přístupu ke klinickým datům pacientů, čímž bylo zaručeno zaslepení.

Echokardiografie byla provedena přístrojem VIVID 7 GE Medical. Tloušťka EF byla měřena z parasternálního přístupu (dlouhá a krátká osa) na volné stěně pravé komory v diastole. Za epikardiální tukovou tkáň byl označen při tomto přístupu hypoechogenní prostor pod povrchem epikardu. Měření bylo opakováno celkem 3 krát a výsledná hodnota byla průměrem těchto měření (Bertaso et al. 2013). Pokud byla naměřena rozdílná hodnota při měření v dlouhé a krátké ose, tak byl výsledek průměrem obou měření.

Procento tuku v těle pacientů bylo měřeno na základě impedance použitím přístroje BodyStat 1500 dle pokynů dodavatele.

Ke statistické analýze byl použit software IBM SPSS Statistics version 22 (Armonk, NY: IBM Corp.). Ke korelační analýze vztahu mezi tloušťkou EF a A-FABP a dalších proměnných byl použit Spearmanův korelační koeficient. Normalita distribuce byla kontrolována pomocí Shapiro–Wilk testu. Všechny testy byly prováděny se statistickou významností $P < 0.05$. Chi-kvadrát a Fisherův přesný test byly použity ke srovnání skupin dle tloušťky EF (skupina 1: EF < 1mm; skupina 2: EF > 1mm). Mann-Whitneyho U-test byl použit k vyhodnocení rozdílů kvantitativních parametrů u obou skupin.

Výsledky:

Základní antropometrické parametry (průměr \pm SD, medián, minimum, maximum) a hladiny A-FABP jsou v tabulce 9. Z 66 pacientů: 52 (78,8 %) bylo léčeno pro arteriální hypertenzi; 22 (33,3 %) byli diabetici druhého typu a 7 (10,6 %) byli aktivní kuřáci. Dalších 26 pacientů (39,4 %) byli ex-kuřáci.

Parametr	Průměr (\pm SD)	Medián	Minimum	Maximum
Věk (roky)	55,6 \pm 12,0	57,5	24,0	71,0
Hmotnost (kg)	107,4 \pm 18,1	103,0	76,0	152,0
Výška (cm)	174,1 \pm 8,9	175,0	153,0	208,0
BMI (kg/m ²)	35,4 \pm 5,2	35,1	26,6	48,0
% tuku v těle	35,3 \pm 6,1	34,6	26,6	49,0
Obvod krku (cm)	45,1 \pm 3,3	45,0	40,0	54,0
Obvod pasu (cm)	118,3 \pm 13,2	115,0	94,0	150,0
Obvod boků (cm)	115,4 \pm 7,5	115,0	101,0	134,0
A-FABP (g/l)	34,1 \pm 19,3	27,7	10,8	102,1

Tabulka 9: Základní antropometrické parametry – BMI = body mass index

Epikardiální tuk byl nalezen u 51 pacientů (77,3 %). Naměřené parametry z noční monitorace spánku jsou v tabulce 10. Byla nalezena pozitivní korelace mezi tloušťkou EF a hladinou A-FABP ($r = 0,334$, $p = 0,006$). Slabší, ale statisticky signifikantní korelace byla nalezena

rovněž mezi tloušťkou EF a poměrem pas/boky ($r = 0,274$, $p = 0,026$). Vztah AHI a hladiny A-FABP statisticky signifikantně nekoreloval ($r = -0,183$, $p = 0,142$).

Parametr	Průměr (\pmSD)	Medián	Minimum	Maximum
Apnoe-hypopnoe index	55,4 \pm 19,3	54,7	6,4	92,2
Průměrná saturace O₂ hemoglobinu (%)	90,0 \pm 3,2	91,0	78,0	94,0
Oxygen desaturation index	57,7 \pm 22,6	60,8	12,0	106,1
% doby spánku <90 % SpO₂	31,1 \pm 21,3	26,0	1,0	92,0
Epworthská škála spavosti	10,6 \pm 4,4	10,0	3,0	22,0

Tabulka 10: Parametry noční monitorace spánku

Výsledky korelační analýzy pomocí Spearmanova korelačního koeficientu (tloušťka EF a různé klinické parametry) jsou v tabulce 11.

Parametr	Korelační koeficient	Hladina významnosti (p)
BMI (kg/m ²)	0,126	0,315
% tuku v těle	0,239	0,057
Obvod krku (cm)	0,037	0,768
Obvod pasu (cm)	0,209	0,092
Obvod boků (cm)	-0,036	0,776
Poměr pas/boky	0,274	0,026
Epworthská škála spavosti	-0,012	0,924
Apnoe-hypopnoe index	0,089	0,478
Průměrná saturace hemoglobinu kyslíkem (%)	-0,047	0,710
Oxygen desaturation index	0,138	0,268
% spánku s <90% SpO ₂	0,093	0,455
A-FABP (g/l)	0,334	0,006

Tabulka 11: Spearmanův korelační koeficient hodnotící vztah mezi tloušťkou epikardiálního tuku a rozličnými parametry

K další analýze byli pacienti rozděleni do dvou skupin dle přítomnosti EF (skupina 1: EF <1 mm; skupina 2: EF >1 mm). Tabulka 12 shrnuje charakteristiky obou skupin. Po adjustaci na procento tuku v těle nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl v hladinách A-FABP u obou skupin (p=0.155).

Parametr	Skupina 1	Skupina 2
BMI (kg/m ²)	34,1 ± 6,0	35,8 ± 6,0
% tuku v těle	33,1 ± 6,9	35,9 ± 5,8
Obvod krku (cm)	44,8 ± 3,1	45,1 ± 3,4
Obvod pasu (cm)	114,0 ± 14,7	119,6 ± 12,5
Obvod boků (cm)	115,5 ± 7,1	115,4 ± 7,7
Poměr pas/boky	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1

Tabulka 12: Charakteristiky skupin dle přítomnosti epikardiálního tuku

Diskuse:

Tato studie rozšiřuje naše poznatky ohledně možné korelace mezi tloušťkou EF a hladinou A-FABP u pacientů s ostrukční spánkovou apnoe indikovaných k terapii přetlakovou ventilací.

V naší studijní populaci byl epikardiální tuk přítomen u 77,3 % pacientů. Toto je v souladu s publikovanou studií u obézných pacientů bez ostrukční spánkové apnoe, kde Sovová et al. (2017) prokázala přítomnost EF u 77,9 % subjektů.

Korelace mezi parametry z noční monitorace spánku a EF nebyla nalezena, což je v rozporu s dostupnou literaturou, která je ovšem limitovaná. Derin et al. (2018) narozdíl od nás prokázal v podobně velké studii (62 subjektů) korelaci mezi AHI a EF u neobézných pacientů s OSA. Obdobné výsledky dosáhl rovněž Mariani et al. (2013) zkoumáním 115 obézných pacientů s OSA. Každopádně obě zmiňované kohorty jsou rozdílné od naší studijní populace čili lze uzavřít, že je potřeba doplnit další větší studie k objasnění této problematiky.

Byla nalezena signifikantní pozitivní korelace mezi tloušťkou epikardiálního tuku a hladinou A-FABP, který může hrát roli ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku u pacientů s nadváhou a ostrukční spánkovou apnoí.

V našem souboru po adjustaci na hmotnostní procento podílu tukové tkáně v těle nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi skupinami 1 a 2 dle přítomnosti EF. Zdá se tedy, že složení organismu je významnější prediktor hladiny A-FABP než přítomnost EF či OSA.

Je dobře známé, že u obézných pacientů s OSA je celkově vyšší kardiovaskulární riziko. Předchozí studie prokázaly vazbu přítomnosti epikardiálního tuku s koronárními syndromy a nestabilními aterosklerotickými pláty (Ito et al. 2012; Yerramasu et al. 2012). Rovněž byly publikovány data ohledně korelace tloušťky epikardiálního tuku a závažnosti koronární aterosklerózy (Okada et al. 2014). Na základě uvedeného lze předpokládat, že tloušťka epikardiálního tuku může korelovat s progresí koronární aterosklerózy. Větší tloušťka EF je považována za rizikový faktor vzniku a vulnerability koronárních aterosklerotických plátů (Demircelik et al. 2014).

Některé studie dokonce prokázaly, že tloušťka epikardiální tukové vrstvy se po terapii přetlakovou ventilací zmenšuje (Cetin et al. 2016). Lze se tedy domnívat, že u těchto pacientů bude nižší kardiovaskulární riziko.

Agra et al. (2014) prokázal, že koncentrace messengerové RNA (mRNA) pro expresi A-FABP byla vyšší u podkožních adipocitů ve srovnání s adipocyty epikardů ($p < 0.001$). Genová exprese A-FABP u obézných pacientů (BMI > 30) byla signifikantně vyšší ve srovnání s pacienty bez obezity. Naše studie zahrnovala pacienty s nadváhou a obezitou (medián BMI 35,1) – tedy jedince, u kterých je možné očekávat zvýšenou produkci A-FABP s potenciálně negativním dopadem na kardiovaskulární riziko (Chow et al. 2013).

U pacientů s obstrukční spánkovou apnoe našel Lam et al. (2009) signifikantní korelace hladin A-FABP a průměrné délky trvání desaturací ve spánku ($r = 0,293$, $p = 0,001$) a procenta doby spánku se saturací $< 90\%$ ($r = 0,004$, $p = 0,001$). Tyto korelace byly signifikantní i po adjustaci na obvod pasu.

Tato studie má několik limitací. První z nich je echokardiografické měření tloušťky epikardiálního tuku. Největší nevýhoda této metody je nutnost identifikace perikardu, což může být někdy velmi náročné, zejména u výrazně obézných pacientů, kde bývají podmínky pro transthorakální echokardiografii velmi nepříznivé. Na druhou stranu, tato metoda je bezpečná, ekonomická a rychlá. Iacobellis et al. (2003) popsal těsnou korelaci výsledků měření epikardiálního tuku echokardiograficky ve srovnání s měřením pomocí magnetické rezonance ($r = 0,91$; $p = 0,001$).

Druhou limitací je použití respirační polygrafie, která může vytvářet určitou bias v podobě podhodnocení či nadhodnocení tíže OSA u některých pacientů. Na druhou stranu je tato metoda široce užívaná a je považována za vhodnou pro diagnostiku OSA.

Třetí možnou limitací této studie je malý podíl žen v našem souboru, ale dle dostupné literatury (Akilli et al. 2014), nebyl popsán rozdíl v tloušťce epikardiálního tuku u žen.

4.3 Dlouhodobé sledování compliance s terapií přetlakovou ventilací u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe

Soubor a metodika

Tato část práce si kládla za cíl prospektivní sledování compliance pacientů s terapií přetlakovou ventilací u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe. Podle našich znalostí se jedná o první studii tohoto typu v České republice.

Cíle:

Stanovit, zda je compliance s terapií přetlakovou ventilací u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe signifikantně ovlivněna:

- (a) Objektivními klinicky významnými proměnnými: AHI, BMI, t90, ODI
- (b) Demografií: věkem, pohlavím, sociálním statutem, zaměstnaností
- (c) Subjektivním vnímáním spavosti u pacientů
- (d) Výškou tlaku (v mBarrech) a typem masky použitého při terapii

Studie měla prospektivní design, analyzované období bylo 2005 až 2018, sledování každého pacienta trvalo 10 let, anebo od zahájení terapie do jeho úmrtí či přerušení léčby ze strany pacienta. Vstupní kritérium byl syndrom obstrukční spánkové apnoe indikován k terapii CPAP (AHI nad 15).

Byla doplněna komplexní antropometrie – výška, váha, body mass index (BMI), obvody (krk, pas, boky). Diagnóza syndromu obstrukční spánkové apnoe byla stanovena na základě respirační polygrafie (Stardust, Easyscreen). Záznam měl délku minimálně 7 hodin. Optimální nastavení terapie přetlakovou ventilací bylo prováděno za hospitalizace pomocí automatického přístroje systémem autoCPAP po dobu nejméně 3 nocí. Jak záznam z respirační polygrafie, tak i titrační protokoly byly validovány lékařem spánkové laboratoře.

Vylučovacím kritériem byla přítomnost kontraindikace k terapii přetlakovou ventilací (zejména intolerance léčby a nespolupráce, komunikace nosní dutiny s likvorovým oběhem, chronické sinusitidy a jiné). Dobrá compliance byla pro účely této práce definována jako průměrné užití CPAP 4 a více hodin užití CPAP za jednu noc.

Epworthská škála spavosti byla použita ke stanovení míry spavosti u pacientů s OSAS (Johns et al. 1991). Pacienti byli rozdělení do skupin dle sociálního statutu – nezaměstnaní, důchodci, dělníci, úředníci, vysokoškolsky vzdělaní a profesionální řidiči. K analýze dat byl použit software IBM SPSS Statistics version 2.2. Pearsonův korelační koeficient byl použit k analýze korelace kvantitativních dat a míry compliance s terapií. Kruskal-Wallisův test anebo Mann-Whitney U-test byly použity k vyhodnocení rozdílů mezi compliance u jednotlivých skupin. K vyhodnocení statistické významnosti změny míry compliance v průběhu sledování byl použit Mc Nemarův test. U všech metod byla stanovena statistická významnost na úrovni $p = 0.05$. K vyhodnocení významnosti prediktorů dlouhodobé compliance byla následně použita binární logistická regresní analýza.

Výsledky

Celkový počet pacientů ve studii byl 107 - 91 mužů (85 %) a 16 žen (15 %). Charakteristika souboru je v tabulce 13.

Parametr	Průměr	Medián	Minimum	Maximum
Věk (roky)	53,5 ± 10,1	55,0	21,0	73,0
BMI (kg/m ²)	36,7 ± 6,4	35,8	26,0	60,7
ESS (počet bodů)	10,6 ± 5	10,0	3,0	24,0
AHI (za hodinu)	54,6 ± 23	53,4	15,25	119,1
t90 (%)	36,3 ± 23,7	29,2	1,04	99
PAP (mBarr)	8,3 ± 2	8,5	4	15,5
PAP compliance (hodin)	5,0 ± 2,3	5,33	0	12,97

Tabulka 13: Charakteristika souboru; vysvětlivky: věk = věk pacientů na začátku sledování; BMI = body mass index; ESS = Epworthská škála spavosti před léčbou; AHI = apnoe-hypopnoe index; t90 = procento doby spánku v saturaci pod 90 %; PAP = výška použitého tlaku při terapii (mBarr), PAP compliance = průměrný počet hodin užití CPAP za noc.

Mezi mužskými a ženskými pacienty nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly v compliance. Více než 4 hodiny průměrné compliance bylo dosaženo u 57 pacientů při kontrole v 1. roce sledování, 57,5 % při 3. roce, 58,6 % při 5. roce a 57,3 % při 10. roce

sledování. Nebyly zaznamenány žádné signifikantní změny v compliance ve srovnání s compliance po 1. roce (vyhodnoceno pomocí McNemarova testu). Více než 6 hodin užití dosáhl ještě nižší počet sledovaných pacientů – v 1.roce 27,1 %, ve 3.roce 34 %, v 5.roce 36,5 % a v 10.roce 27,7 % pacientů.

V průběhu studie celkem 13 pacientů zemřelo (průměrný věk úmrtí 64,2 let, průměrně po 5,15 letech terapie CPAPem). Dalších 21 pacientů v průběhu sledování terapii CPAP ukončilo pro intoleranci či non-compliance (většinou v prvním roce užívání).

Korelace věku, Epworthské škály spavosti, AHI, t90 a použitého tlaku jsou shrnuty v tabulce 14. Pacienti, u kterých chyběla data, či ti u kterých došlo k úmrtí během sledování nebyli do analýzy zavzati.

Věk ani BMI pacientů nekorelovaly s compliance s terapií CPAP. Epworthská škála spavosti před léčbou vykazovala slabou, ale statisticky významnou korelaci po roku a 10 letech sledování, ve 3. a 5. roce sledování byla korelace s compliance blízka statistické signifikanci. Apnoe-hypopnoe index signifikantně koreloval s compliance při 1., 3. a 5. roce sledování (slabá až středně silná korelace), při 10. roku sledování jsme statistickou signifikanci neprokázali. Podobně oxygen-desaturation index (ODI) – korelace s compliance byla signifikantní při 3. a 5. roce sledování. Index t90 vykazoval slabou korelaci pouze v 10. roce sledování pacientů. Výška použitého tlaku nekorelovala s compliance při žádném kontrolním bodu sledování.

Parametr	1 rok N = 94		3 roky N = 92		5 let N=77		10 let N = 73	
	r	p	r	p	R	p	r	p
Věk (roky)	-0,10	0,34	-0,03	0,80	-0,11	0,33	-0,10	0,38
BMI (kg/m ²)	-0,02	0,86	0,17	0,11	0,07	0,53	0,12	0,32
ESS (počet bodů)	0,25	0,02	0,17	0,12	0,20	0,09	0,32	0,01
AHI	0,24	0,02	0,30	0,004	0,32	0,004	0,19	0,12
T90 (%)	0,15	0,16	0,14	0,20	0,05	0,70	0,25	0,04
ODI	0,20	0,06	0,30	0,003	0,30	0,008	0,12	0,3
PAP (mBarr)	0,04	0,35	0,13	0,11	0,13	0,137	0,08	0,25

Tabulka 14: Korelační analýza věku, Epworthské škály spavosti (ESS), AHI, t90 a výšky pozitivního tlaku na CPAP (v mBarrech) vzhledem k průměrné době použití CPAP za noc během sledování. R = Pearsonův korelační koeficient, p = hladina významnosti.

Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly v průměrném užívání terapie při srovnání různých typů masek (nosní, celoobličejová) – viz tabulka 15.

Průměrné užití CPAP za noc		Typ masky		Mann-Whitney U test p
		Nosní N=89	Celoobličejová N=18	
1 rok	Medián	4,73	4,74	0,920
	Minimum	0,07	1,63	
	Maximum	11,14	8,45	
3 roky	Medián	5,51	4,83	0,740
	Minimum	0,19	1,92	
	Maximum	12,97	7,23	
5 let	Medián	5,87	5,32	0,152
	Minimum	0,75	1,42	
	Maximum	10,74	7,26	
10 let	Medián	5,43	5,03	0,293
	Minimum	0,36	1,55	
	Maximum	10,80	7,42	

Tabulka 15: Rozdíly v průměrném užívání terapie CPAP – srovnání nosní a celoobličejové masky

Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly v compliance s terapií při srovnání zaměstnaných, důchodců a invalidních důchodců (tabulka 16).

Průměrné užití CPAP za noc		Sociální skupiny			Kruskal-Wallis test p
		Zaměstnaný N=72	Důchodce N=25	Invalidní důchodce N=10	
1 rok	Medián	4,42	4,99	4,86	0,634
	Minimum	0,11	0,58	0,07	
	Maximum	9,39	11,14	8,57	
3 roky	Medián	5,01	5,68	6,19	0,566
	Minimum	0,19	0,39	1,10	
	Maximum	12,97	8,01	9,80	
5 let	Medián	5,56	5,70	6,73	0,742
	Minimum	0,75	1,83	1,39	
	Maximum	10,74	8,06	10,06	
10 let	Medián	5,29	5,55	4,77	0,798
	Minimum	0,36	1,55	1,47	
	Maximum	9,73	8,06	10,80	

Tabulka 16: Průměrné užívání terapie CPAP – srovnání základních sociálních skupin.

Nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi průměrným užíváním terapie CPAP a různými skupinami dle zaměstnání (Tabulka 17).

Průměrné užití CPAP za noc		Sociální skupina					Kruskal-Wallis test p
		1 N=2	2 N=59	3 N=15	4 N=19	5 N=9	
1 rok	Medián	3,23	4,90	4,33	5,29	2,59	0,509
	Minimum	3,23	0,07	0,74	0,63	0,11	
	Maximum	3,23	11,14	9,39	7,82	6,45	
3 roky	Medián	/	5,70	5,43	5,54	3,19	0,564
	Minimum		0,39	1,00	0,19	0,86	
	Maximum		12,97	8,92	7,04	7,23	
5 let	Medián	/	5,87	4,92	5,76	3,70	0,781
	Minimum		0,75	1,91	2,10	1,94	
	Maximum		10,74	8,93	8,29	9,34	
10 let	Medián	/	5,37	4,89	5,52	4,15	0,734
	Minimum		1,55	1,71	0,36	2,24	
	Maximum		10,80	9,73	8,28	7,71	

Tabulka 17: Compliance s CPAP u různých skupin dle povolání. 1=nezaměstnaný, 2=dělník, 3=úředník, 4=pacient s univerzitním titulem, 5=profesionální řidič.

Regresní analýza

Průměrné užívání terapie CPAP

K vyhodnocení nejsignifikantnější proměnné, která je asociovaná s průměrným užíváním terapie CPAP byla použita vícenásobná regresní analýza. Průměrná doba užití terapie CPAP v hodinách byla v analýze použita jako závislá proměnná. Nezávislé proměnné byly pacientův věk, skóre Epworthské škály spavosti, apnoe-hypopnoe index, t90, průměrná noční desaturace, BMI, výška použitého tlaku, kouření, příjem alkoholu a přítomnost psychiatrické komorbidity. Na základě devítistupňové regresní analýzy byly indentifikovány dva statisticky signifikantní faktory – Epworthská škála spavosti a t90 (Tabulka 18).

Model	Faktory regrese	B	SE	β	t	p
9	ESS	0,107	0,050	0,251	2,156	0,035
	t90	0,027	0,011	0,279	2,408	0,019
	ANOVA: F= 7,056 df=68; p<0,001 adjustováno r squared = 0,211					

Tabulka 18: Vícenásobná regresní analýza faktorů ovlivňujících průměrnou compliance s terapií CPAP, zkratky: SE = standard error; B = unstandardized coefficients; β = standardized coefficients; t = t statistic

Compliance versus noncompliance po 10 letech terapie přetlakovou ventilací

Ke zhodnocení prediktorů compliance po 10 letech byla použita binární logistická regresní analýza. Proměnné, které byly vložena v kroku 1 byly: věk, Epworthská škála spavosti (ESS), AHI, ODI, t90, průměrná saturace kyslíkem, kouření, alkohol a přítomnost psychiatrické komorbidity. Nagelkerke R square v souboru byl 0,194. Celkem bylo testovaných 11 regresorů. Po devíti krocích regresní analýzy byl prokázán signifikantní vliv na dlouhodobou compliance pouze v případě ESS a ODI. Žádné další signifikantní faktory nebyly detekovány (tabulka 19).

Model	Faktory regrese	B	S.E.	Wald	df	p
9	ESS	0,116	0,056	4,326	1	0,038
	ODI	0,025	0,010	5,798	1	0,016
	Constant	-2,614	0,909	8,263	1	0,004

Tabulka 19: Výsledek regresní analýzy po 9. kroku – signifikantní prediktory compliance se CPAP po 10 letech terapie; Zkratky: B = unstandardized coefficients (nestandardizované koeficienty B); S.E. = standard error (standardní chyba), df = počet stupňů volnosti, p = hladina významnosti, ESS = Epworthská škála spavosti, ODI = oxygen-desaturation index.

Diskuse

Naše studie byla zaměřena na vyšetřování compliance u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe léčených pomocí terapie přetlakovou ventilací v průběhu desetiletého sledování. Cílem bylo identifikovat faktory, které compliance se CPAP ovlivňují.

Tan et al. (2018) v prospektivní studii na celkem 2160 pacientů s lehkým až středně těžkým OSAS zkoumal compliance s různými typy terapie. V jeho souboru až 38,4 % všech osob odmítlo jakýkoliv způsob navrhované terapie. 26,8 % zvolilo terapii chirurgickou a 34,8 % pacientů se rozhodlo pro terapii přetlakovou ventilací (celkem 751 pacientů). Z této podskupiny mělo 50,7 % pacientů dobrou compliance (více než 4 hodiny průměrného užití CPAP za noc) po měsíci terapie. 78,5 % subjektů z podskupiny pacientů s dobrou compliance po měsíci mělo dobrou compliance i po roce léčby. Celkově tedy 43 % pacientů co se rozhodlo léčit terapií CPAP jej užívalo v průměru alespoň 4 hodiny za noc. Autor identifikoval vyšší věk, BMI a normální skóre Epworthské škály spavosti jako rizikové faktory nižší compliance. Lze konstatovat, že v naší studii byla compliance s CPAPem vyšší (57,3% po roce), pacienti z našeho souboru byli ale pacienti s převážně těžkým syndromem obstrukční spánkové apnoe (průměrné AHI 54,6). V naší studii dále, a to v kontrastu s daty Tan et al. (2018) nebyla nalezena korelace compliance s terapií a věku či BMI. Epworthská škála spavosti i v našem souboru prokazovala pozitivní korelaci s průměrnou compliance s CPAP. Ani naše studie ani studie Tan et al. neodhalila žádné rozdíly mezi compliance mužů a žen.

Gagnadoux et al. (2011) sledoval celkem 1104 pacientů průměrnou dobu 504 dnů, přičemž prokázal u 59 % z nich compliance and 4 hodiny terapie CPAP za průměrnou noc. Identifikoval celkem čtyři signifikantní faktory ovlivňující adherence k terapii přetlakovou ventilací – AHI, BMI, zaměstnanost a rodinný stav. Věk, pohlaví, skóre Epworthské škály spavosti, asociované kardiovaskulární komorbidity, vzdělání či druh povolání celkovou compliance neovlivňovaly. Některé výsledky autora se shodují s naší studií – věk, pohlaví či druh povolání na compliance se CPAP vliv v obou zkoumaných populacích nemají. Taktéž lze konstatovat, že procento compliantních pacientů je v naší studii srovnatelné se studií Gagnadoux.

Campbell et al. (2012) na rozdíl od předchozích autorů našel při sledování 214 pacientů z Nového Zélandu výrazný vliv socioekonomického statutu na compliance s terapií přetlakovou ventilací. Zajímavé zjištění bylo, že pacienti evropského původu měli v

sledovaném souboru signifikantně vyšší compliance ve srovnání s pacienty aborigenského původu.

Inoue et al. (2019) ve své studii prezentoval 711 japonských pacientů s AHI and 20. Z tohoto počtu se celkem 543 (76,3 %) rozhodlo, že začne s terapií CPAPem. 393 z nich bylo rozhodnuto pokračovat v terapii i po roce léčby (81,1 %), ale pouze 219 (45,2 %) mělo průměrné užití terapie přetlakovou ventilací více než 4 hodiny za noc. Nejvýznamnější prediktory compliance ve studii jsou AHI a BMI; věk či pohlaví neměly na adherenci vliv.

Parametry tíže OSAS (AHI, t90 a ODI) v naší studii vykazují slabou, ale statisticky signifikantní korelaci s průměrnou compliance se CPAPem. Podle regresní analýzy jsou nejdůležitější parametry predikující compliance pacientů vstupní míra spavosti dle Epworthské škály a t90. Tyto výsledky jsou v korelaci s nálezem Tan et al. (2018), který rovněž identifikoval nízkou míru spavosti jako prediktor slabé compliance.

Obdobně jako v naší studii, Inoue et al. (2019) neprokázal vztah mezi pohlavím či věkem a mírou compliance s terapií CPAP. Jak AHI, tak i BMI dle jeho zjištění signifikantně korelovaly s mírou compliance. Naproti tomu, v našem souboru nebyla korelaci s BMI identifikována. Uspokojivá compliance (více než 4 hodiny za noc) byla nalezena u 45,2 % pacientů což je méně než v naší studii.

Je poměrně intuitivní, že zvýšená denní spavost a únava, která je subjektivně vyjádřená pacientem pomocí Epworthské škály spavosti (ESS) může motivovat pacienta k pravidelnému užívání terapie. Tento předpoklad se ověřil v našem souboru (signifikantní korelace skóre ESS a míry compliance byla prokázána v 1. a 10. roce sledování). Obdobně Tan et al. (2018) prokázal, že pacienti s minimální spavostí mají horší compliance. Naproti tomu v sobourech autorů Gagnadoux a Campbella tento vztah prokázán nebyl.

Van Ryswyk et al. (2019) v post-hoc analýze dat ze studie SAVE (1121 účastníků, 24 měsíců sledování) prokázal, že mezi prediktory compliance patří: míra compliance v průběhu prvního měsíce sledování, zlepšení subjektivní spavosti po 1. měsíci terapie, fixovaný tlak na CPAP (ve srovnání s terapií autoCPAP), parametry tíže OSA, kardiovaskulární onemocnění v anamnéze a velmi hlasité chrápání. Nejsilnější prediktivní hodnotu na dlouhodobou compliance měla míra compliance po prvním měsíci užívání CPAPu.

Výška použitého tlaku na CPAP a typ masky neměly vliv na míru compliance, což se potvrdilo ve všech bodech sledování pacientů. Tyto zjištění jsou konzistentní se závěry Schirlawa (2018) a Sovy (2016). Rowland et al. (2018) prokázal signifikantně lepší kvalitu spánku u pacientů s nasální (nosovou) maskou. Compliance pacientů s nasální a oronasální

(celoobličejovou) se však signifikantně nelišily. Naproti tomu Borrel et al. (2013) na 2311 pacientech prokázal signifikantně vyšší compliance u pacientů s nasální maskou, a proto ji doporučuje jako první volbu. V našem sobouru nebyly prokázány rozdíly v compliance pacientů s nasální a oronasální maskou – podskupina s oronasální maskou však byla malá (18 pacientů). Výška použitého tlaku (pokud je správně vytitrována) nemá vliv na míru compliance s terapií CPAP – v tomto se naše studie shoduje Weaverem et al. (2008).

Tato studie má několik limitací. Všichni pacienti ve studii byli diagnostikováni pomocí respirační polygrafie, což může být zčásti zdrojem určité bias při nadhodnocení či podhodnocení tíže jejich nemoci. Tato metoda je ale široce užívaná a je považována za vhodnou při diagnostice OSAS. Dále nutno přiznat, že tato studie má relativně malý počet pacientů, zejména pokud mluvíme o počtu pacientů v jednotlivých skupinách. Další limitací je počet pacientů, u kterých bylo sledování ukončeno předčasně – 13 pacientů vypadlo ze sledování v průběhu prvního roku, dalších 21 v následujících 9 letech. Z těchto celkem 34 pacientů 13 zemřelo a 21 mělo velmi slabou compliance či motivaci k léčbě a CPAP vrátilo. Naopak hlavní výhodou této studie je dlouhý interval sledování pacientů ve studii. Všichni ostatní pacienti ve studii jsou nadále sledováni na našem pracovišti k vyhodnocení jejich compliance i výskytu komplikací.

4.4 Dopad pandemie COVID-19 na činnost spánkových laboratoří v České republice a na Slovensku

Pandemie COVID-19 zasáhla celý systém zdravotní péče. Nyní je důležité stanovit potenciální dopady na různé specializace, protože tyto tzv. kolaterální škody mohou do budoucna působit problém. Cílem studie bylo stanovit dopady pandemie COVID-19 na spánkovou medicínu v Česku (CZE) a na Slovensku (SVK).

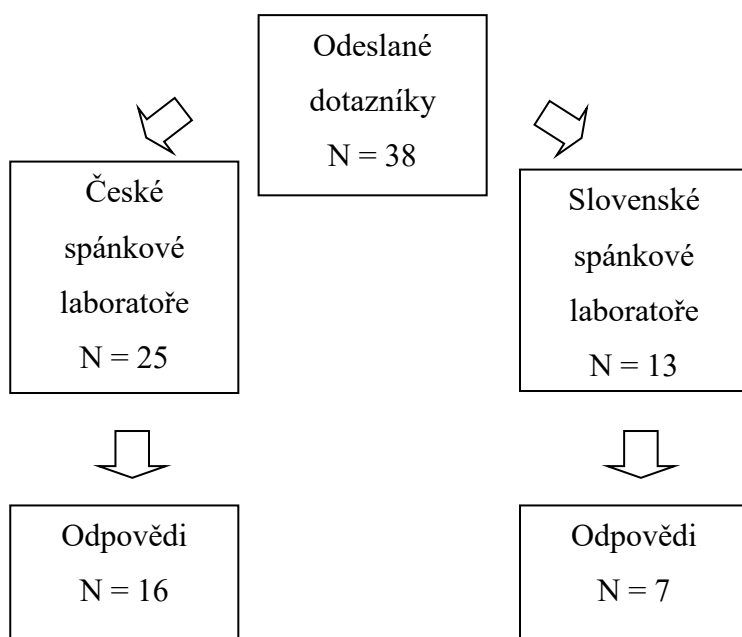
Metody

Hlavním cílem této studie bylo stanovení očekávaného dopadu pandemie COVID-19 na oblast spánkové medicíny, zejména ve smyslu redukce počtu nově diagnostikovaných a léčených pacientů s poruchami dýchání ve spánku.

Zvolili jsme metodu dotazníkového průzkumu (plné znění dotazníku – viz příloha 1), který byl následně rozeslán elektronickou poštou do všech akreditovaných spánkových laboratoří v České i Slovenské republice. Analyzované období bylo březen až květen 2020.

Na obrázku 10 jsou znázorněny počty oslovených spánkových laboratoří i míra odezvy (celkové procento vyplněných dotazníků bylo 57,8 % (60 % CZE; 53,8 % SVK)).

Získaná data byla statisticky analyzována.



Obrázek 10: Schéma získávání dat z pracovišť

Výsledky

V oblasti bývalého Československa vedly opatření proti šíření COVID-19 v jarní fázi restrikcí k úplnému uzavření 43,5 % spánkových laboratoří (SL) (31,3 % CZE a 71,4 % SVK). Zbytek spánkových laboratoří v tuto dobu pracovalo ambulantní či telemetrickou formou a žádná ze spánkových laboratoří nebyla v daném regionu v plném provozu.

Vzhledem k omezení tzv. neakutní péče byla dále část lůžkové kapacity SL transformována na covidové jednotky (36,4 % CZE a 33% SVK) a 43,5 % personálu bylo přesunuto na jiné oddělení (41,2% CZE; 42,8% SVK). Zde se jednalo zejména o SL pneumologických oddělení a klinik (60,9 %).

Důležitou součástí této studie byl odhad počtu nočních monitorací spánku, které nebyly provedeny kvůli jarním restrikcím pro COVID-19. Na základě odpovědí z dotazníků odhadujeme, že v analyzovaném regionu nebylo provedeno asi 1000 nočních monitorací spánku. V případě neprovedených/odložených titrací terapie přetlakovou ventilací se jednalo až o 1900 pacientů (viz tabulka 20).

	Celkově	CZE	SVK
Úplné uzavření spánkových laboratoří (%)	43,5	31,3	71,4 %
Omezení kapacity spánkových laboratoří (%)	34,8	23,5	57,1
Snížení počtu (%)	59,1	53,3	71,4
Neprovedené noční monitorace spánku	1900	1500	400
Neprovedené titrace terapie	1000	800	200

Tabulka 20: Dopad pandemie COVID-19 na činnost spánkových laboratoří a odhad redukce jejich činnosti

Až 33 % SL očekávalo i na konci května 2020 trvání redukce jejich kapacity.

Přibližně 59,1 % respondentů neočekávalo dosažení stejného počtu diagnostikovaných/léčených pacientů ve srovnání s rokem 2019 (53,3 % CZE; 71,4 % SVK).

34,8 % SL nebylo otevřeno do konce května 2020, anebo byla jejich kapacita výrazně omezena (23,5 % CZE; 57,1 % SVK). Do jisté míry mohla být péče poskytnuta formou

telemetrie, kdy v laboratořích CZE pouze 13 % pracovišť telemetrii vůbec nepoužívalo, 53 % jí používalo v případě kontrol a titrací terapie přetlakovou ventilací, 27 % pouze při kontrolách a 7 % pouze při titraci terapie. V případě SVK bylo zaznamenáno nižší používání telemetrie, a to celkově pouze 50 % (37 % kontroly, 13 % titrace terapie).

Diskuse

V souladu se závěry této studie, pandemie COVID-19 zasáhla všechny části systému zdravotní péče. Výhodou této studie je zapojení pracovišť mimo fakultní a krajské nemocnice. Byly osloveny a získány data z České i Slovenské republiky.

Očekávaně – spánková medicína byla těžce zasažena pandemií Covid-19 a tato studie poskytuje ilustrativní data jak významný tento dopad byl. Nejdůležitějším závěrem studie je vysoký počet nočních monitorací spánku a titrací terapie přetlakovou ventilací, které nebyly provedeny kvůli COVID-19. Odhadované číslo – 1900 nočních monitorací spánku představuje signifikantní problem, zejména pro odklad léčby pacientů s poruchami dýchání ve spánku.

Pro ilustraci velké spánkové laboratoře ve fakultních nemocnicích provádí každoročně okolo 1200 nočních monitorací spánku. Na většině pracovišť již není možno kapacitu vyšetření dále významněji navyšovat, proto vyšetření i titrace terapie u těchto pacientů budou ve srovnání s rokem 2019 chybět. V České republice je každý rok nově diagnostikováno přibližně 7500 pacientů s poruchami dýchání ve spánku vyžadujícími terapii přetlakovou ventilací. Dle našich odhadů ve srovnání s rokem 2019 bylo kvůli jarním restrikcím zameškáno asi 1000 titrací terapie přetlakovou ventilací, což představovalo asi 12 % všech pacientů.

Studie European sleep apnoea database (ESADA) (2020) při analýze dat evropských spánkových laboratoří uváděla, že přibližně 20 % pracovišť během jarních restrikcí pracovalo v běžném provozu. Lze konstatovat, že plná činnost nebyla v regionu České a Slovenské republiky na žádném z dotazovaných pracovišť. V studii ESADA uvádělo velké množství center změnu zvyklostí ve smyslu zvýšení zapojení principů telemedicíny při titraci terapie přetlakovou ventilací a při pravidelných kontrolách. Využití telemedicíny je zatím ve spánkových laboratořích v Česku a na Slovensku limitováno převahou lůžkových spánkových laboratoří.

Pandemie COVID-19 představuje závažný problém pro spánkovou medicínu na celém světě. Zejména v prvních měsících pandemie byly publikovány četné studie zaobírající se bezpečností použití terapie domácí neinvazivní ventilací – například u pacientů s domácí karanténou s COVID-19 Lance et al. (2020) nedoporučoval použití ventilátoru (a to ani u bezpříznakových pacientů) – vzhledem k možnému zvýšenému riziku přenosu infekce na okolní osoby. Drummond et al. (2020) doporučoval plošné uzavření spánkových laboratoří v Anglii vzhledem k neakutnosti této zdravotní péče.

Barker et al. (2020) dokonce nedoporučoval terapii přetlakovou ventilací ani u osob bez prokázaného COVID-19 (s výjimkou těžkých poruch dýchání ve spánku, kde terapii lze považovat za vitálně indikovanou) - aby se omezilo šíření infekce. Postupem času se naštěstí více rozšířil názor potřeby pokračování diagnostiky i terapie poruch dýchání ve spánku. Shiza s kolektivem autorů (2020) vyjádřili naléhavou potřebu obnovení činnosti spánkových laboratoří spolu s vytvořením doporučení Evropské respirační společnosti (ERS).

Cilea et al. (2021) publikoval praktické doporučení vycházející ze zkušeností spánkové laboratoře v Bologni. Doporučená opatření k zamezení šíření COVID-19 při provádění nočních monitorací spánku a titraci terapie přetlakovou ventilací jsou zejména: měření teploty u pacientů, dotazování se na možné symptomy před nástupem k hospitalizaci, dezinfekce a hygiena rukou; nošení roušky u pacientů ve všech případech, kdy je to možné; dezinfekce přístrojového vybavení a prostor spánkové laboratoře po každém pacientovi. Preventivní testy na přítomnost viru v HCD doporučuje autor v případě hospitalizovaných pacientů, zde dále doporučuje setrvání pacienta po celou dobu hospitalizace ve svém pokoji. Obdobné jsou i oficiální doporučení Italské hrudní společnosti (Insalaco et al. 2020), kde je navíc doporučováno provádění titrací terapie přetlakovou ventilací pokud možno telemetricky. V naší studii dotazované spánkové laboratoře využívaly telemetrické kontroly/titraci terapie přetlakovou ventilací ve větší míře v České republice (87 % dotazovaných pracovišť) než na Slovensku (50 % pracovišť). Konkrétní telemetrická data pacientů z Francie publikoval Attias et al. (2020). Zaznamenal při sledování 7485 pacientů v období 15.1.2019 až 15.4.2020 signifikantní nárůst compliance (z průměrných 386 minut užití CPAP za noc na 401 minut v období pandemie Covid-19). Autoři předpokládají příčinu zlepšení compliance ve zvýšeném zájmu o vlastní zdraví během pandemie.

Limitací této studie je použití dotazníku a možné nepřesnosti odhadu dopadu COVID-19. Další restriktce plánované zdravotní péče byly na podzim 2020 a vedly k dalšímu odkladu zdravotní péče, včetně diagnostiky a terapie poruch dýchání ve spánku.

4.5 Závěry

V prvním zkoumaném souboru pacientů byla prokázána pozitivní korelace mezi RDW a tíží OSA. Vyšší distribuční šíře objemu erytrocytů i vyšší střední destičkový objem mohou zvyšovat riziko trombotických komplikací. Všichni pacienti ze souboru budou nadále v našem sledování a kardiovaskulární komplikace budou zaznamenávány – v plánu je tedy vyhodnocení míry kardiovaskulárního rizika jako i dalších příčin morbiditu a mortality u těchto pacientů v prospektivní studii.

V dalším souboru pacientů – pilotní studii korelace A-FABP a epikardiálního tuku jsme prokázali, že složení organismu (podíl tukové tkáně) je nejvýznamnější prediktor hladiny A-FABP u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe. Pokud zvážíme, že tloušťka epikardiálního tuku koreluje s mírou kardiovaskulárního rizika, tak se zdá, že abdominální obezita je významnější prediktor kardiovaskulárního rizika u těchto pacientů než tíže obstrukční spánkové apnoe. Z tohoto důvodu je důležité všechny pacienty s OSA a obezitou povzbuzovat k redukci hmotnosti, v indikovaných případech i s odbornou pomocí.

Dostatečná compliance s terapií přetlakovou ventilací je velmi důležitá. Na základě našich výsledků se zdá, že pacienti s větší tíží OSAS a s výraznější symptomatikou mají lepší compliance s terapií. Dle našich výsledků jiné možné faktory neměly signifikantní vliv na míru compliance s terapií přetlakovou ventilací. Personalizovaný přístup k terapii různých skupin pacientů a jejich důsledná edukace mohou zlepšit míru compliance s terapií.

Poslední studie experimentální části se věnuje aktuální problematice, a to dopadu pandemie COVID-19 na oblast spánkové medicíny v České a Slovenské republice. Zameškaný počet nočních monitorací spánku (nejméně 1900) i titrací terapie přetlakovou ventilací (1000) je ve zkoumaném regionu velmi vysoký. Podzimní restriktce vedly k dalšímu útlumu činnosti spánkových laboratorí, data z tohoto období nyní analyzujeme a výsledky budou odprezentovány při obhajobě práce. Tyto důsledky lze považovat za kolaterální škody pandemie.

5 Použitá literatura

Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath*. 2014;18(1):13-18.

Agra RM, Fernandez-Trasancos A, Sierra J et al. Differential association of S100A9, an inflammatory marker, and p53, a cell cycle marker, expression with epicardial adipocyte size in patients with cardiovascular disease. *Inflammation*. 2014;37(5):1504-1512.

Akilli H, Kayrak M, Bekci TT et al. Gender-related changes of the epicardial fat thickness and leptin in obstructive sleep apnea. *Echocardiography*. 2014;31(4):411-419.

Akyol S, Çörtük M, Baykan AO et al. Mean platelet volume is associated with disease severity in patients with obstructive sleep apneasyndrome. *Clinics*. 2015;70(7):481-485.

Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001(68):566–572.

Al Dabal L, Bahammam AS. Obesity hypoventilation syndrome. *Ann Thorac Med*. 2009;4(2):41-49.

Alonso J, Camacho M, Chhetri DK et al. Catathrenia (Nocturnal Groaning): A Social Media Survey and State-of-the-Art Review. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(4):613-622.

American Academy of Sleep Medicine, diagnostic and scoring manual, version 2.6., 2020.

Ambrogio C, Lowman X, Kuo M et al. Sleep and non-invasive ventilation in patients with chronic respiratory insufficiency. *Intensive Care Med*. 2009;35(2):306-313.

Archontogeorgis K, Voulgaris A, Papanas N et al. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Concurrent Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(8):1216-1222.

Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1106-1113.

Armanian AM, Badiee Z, Afghari R, et al. Prophylactic aminophylline for prevention of apnea at higher-risk preterm neonates. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(8):e12559.

Armstrong TS, Shade MY, Breton G, et al. Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors. *Neuro Oncol.* 2017;19(3):323-335.

Arzt M, Young T, Finn L et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1716-1722.

Attias D, Pepin JL, Pathak A. Impact of COVID-19 lockdown on adherence to continuous positive airway pressure by obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001607.

Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep.* 2012;35(1):17-40.

Badr MS, Dingell JD, Javaheri S. Central Sleep Apnea: a Brief Review. *Curr Pulmonol Rep.* 2019;8(1):14-21.

Bady E, Achkar A, Pascal S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 2000(55):934–939.

Baessler A, Lamounier-Zepter V, Fenk S et al. Adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with left ventricular diastolic dysfunction in morbidly obese subjects. *Nutr Diabetes.* 2014(4):e106.

Baquet JP. Out of office blood pressure: from measurement to kontrol. *Intergrated Blood Pressure Control.* 2012; 5:27-33.

Barker J, Oyefeso O, Koeckerling D et al. COVID-19: community CPAP and NIV should be stopped unless medically necessary to support life. *Thorax.* 2020;75(5):367.

Bergofsky EH, Haas F, Porcelli R. Determination of the sensitive vascular sites from which hypoxia and hypercapnia elicit rises in pulmonary arterial pressure. *Fed Proc.* 1968;(27):1420–1425.

Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB et al. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2013;101(1):18-28.

Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1273-1285.

Borel AL, Tamisier R, Böhme P et al. Obstructive sleep apnoea syndrome in patients living with diabetes: Which patients should be screened? *Diabetes Metab.* 2019;45(2):91-101.

Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PloS one*. 2013;8(5):e64382.

Bradley TD, Floras JS; ADVENT-HF Investigators. The SERVE-HF Trial. *Can Respir J*. 2015;22(6):313.

Browaldh N, Markström A, Friberg D. Elective tracheostomy is an alternative treatment in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome and CPAP failure. *Acta Otolaryngol*. 2009;129(10):1121-1126.

Brown DL, McDermott M, Mowla A et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study. *Sleep Med*. 2014;15(8):887-891.

Budweiser S, Jörres RA, Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):605-618.

Burgess KR, Ainslie PN. Central Sleep Apnea at High Altitude. *Adv Exp Med Biol*. 2016(903):275-283.

Cabezas E, Pérez-Warnisher MT, Troncoso MF et al. Sleep Disordered Breathing Is Highly Prevalent in Patients with Lung Cancer: Results of the Sleep Apnea in Lung Cancer Study. *Respiration*. 2019;97(2):119-124.

Camacho M, Nesbitt NB, Lambert E et al. Laser-Assisted Uvulopalatoplasty for Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017;40(3).

Cambon D, Leclercq F. Clinical and echographic characteristics of patients exposed to fenfluramin or its derivatives: Results of a prospective, single-centre, observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(3):172-80.

Campbell A, Neill A, Lory R. Ethnicity and socioeconomic status predict initial continuous positive airway pressure compliance in New Zealand adults with obstructive sleep apnoea. *Internal medicine journal*. 2012;42(6):e95-101.

Carelli G, Krieger J, Calvi-Gries F et al. Periodic limb movements and obstructive sleep apneas before and after continuous positive airway pressure treatment. *J Sleep Res*. 1999;8(3):211-6.

Catarino R, Spratley J, Catarino I et al. Sleepiness and sleep-disordered breathing in truck drivers: risk analysis of road accidents. *Sleep Breath*. 2014(18):59-68.

Cetin S, Vural MG, Gunduz H et al. Epicardial fat thickness regression with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea: assessment by two-dimensional echocardiography. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128(5-6):187-192.

Chadda KR, Fazmin IT, Ahmad S et al. Arrhythmogenic mechanisms of obstructive sleep apnea in heart failure patients. *Sleep*. 2018;41(9):136.

Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996;109(2):380-386.

Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2265-2275.

Chow WS, Tso AW, Xu A et al. Elevated circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict incident cardiovascular events in a community-based cohort: a 12-year prospective study. *J Am Heart Assoc*. 2013(2): e004176.

Chu SG, Becker RC, Berger PB et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;8(1):148–156.

Chung F, Yegneswaran B, Liao P et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-821.

Cilea R, Guaraldi P, Barletta G et al. Performing sleep studies after the COVID-19 outbreak: practical suggestions from Bologna's sleep unit [published online ahead of print, 2020. *Sleep Med*. 2020(77):45-50.

Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M et al. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988(29):807–809.

Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al. Adaptive servoventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;(373):1095–1105.

Cross MD, Mills NL, Al-Abri M et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial *Thorax*. 2008;63:578-583.

Demircelik MB, Yilmaz OC, Gurel OM et al. Epicardial adipose tissue and pericoronary fat thickness measured with 64multidetector computed tomography: potential predictors of the severity of coronary artery disease. *Clinics*. 2014;69(6):388-392.

Derin S, Altun I, Koseoglu S et al. Association of epicardial fat thickness with clinical and polysomnographic parameters in non-obese obstructive sleep apnoea patients. *J Laryngol Otol.* 2018;132(5):439-445.

De Santis S, Cambi J, Tatti P et al. Changes in ghrelin, leptin and pro-inflammatory cytokines after therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) patients. *Otolaryngol Pol.* 2015;69(2):1-8.

Destors M, Tamisier R, Sapene M et al. Nocturia is an independent predictive factor of prevalent hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2015(16):652-658.

Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep.* 2016;39(7):1353-1359.

Drakatos P, Higgins S, Duncan I et al. Catathrenia, a REM predominant disorder of arousal? *Sleep Med.* 2017(32):222-226.

Dreher M, Neuzeret PC, Windisch W et al. Prevalence Of Chronic Hypercapnia In Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data From The HOmeVent Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019(14):2377-2384.

Drummond M. Sleep labs, lung function tests and COVID-19 pandemic – Only emergencies allowed! *Pulmonology.* 2020;26(4):244-245.

Duiverman ML, Vonk JM, Bladder G et al. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2020;75(3):244-252.

Dumitrascu R, Tiede H, Eckermann J et al. Sleep apnea in precapillary pulmonary hypertension. *Sleep Med.* 2013;(14):247–251.

Dzierzewski JM, Wallace DM, Wohlgemuth WK. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure in Existing Users: Self-Efficacy Enhances the Association between Continuous Positive Airway Pressure and Adherence. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2016;12(2):169-176.

Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P et al. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131(2):595-607.

Els C, Jackson TD, Kunyk D et al. Adverse events associated with medium – and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD012509.

Feng B, Xu WH, Gao YQ et al. Intermittent Oxygen Inhalation with Proper Frequency Improves Overall Health Conditions and Alleviates Symptoms in a Population at High Risk of Chronic Mountain Sickness with Severe Symptoms. *Chin Med J.* 2016;129(11):1322-1329.

Filiatrault ML, Chauny JM, Daoust R et al. Medium Increased Risk for Central Sleep Apnea but Not Obstructive Sleep Apnea in Long-Term Opioid Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(4):617-625.

Fonseca MI, Pereira T, Caseiro P. Death and disability in patients with sleep apnea--a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(1):58-66.

Ford ES. Trends in Mortality From All Causes and Cardiovascular Disease Among Hypertensive and Nonhypertensive Adults in the United States. *Circulation,* 2011;123(16).

Franczak A, Bil-Lula I, Sawicki G et al. Matrix metalloproteinases as possible biomarkers of obstructive sleep apnea severity – A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2019(46):9-16.

Freedman N. Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Choosing the Best Positive Airway Pressure Device. *Sleep Med Clin.* 2020;15(2):205-218.

Gagnadoux F, Le Vaillant M, Goupil F et al. Influence of marital status and employment status on long-term adherence with continuous positive airway pressure in sleep apnea patients. *PloS one.* 2011;6(8):e22503.

Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J et al. Gender differences in the association of sleep apnea and inflammation. *Brain Behav Immun.* 2015(47):211-217.

Ghadiri, M, Grunstein, RR. Clinical side effects of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2020(25):593–602.

Gilani S, Quan SF, Pynnonen MA et al. Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux: A Multivariate Population-Level Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(2):390-395.

Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012; 130: e575– e580.

Gonzalez-Martín MC, Vega-Agapito MV, Conde SV et al. Carotid body function and ventilatory responses in intermittent hypoxia. Evidence for anomalous brainstem integration of arterial chemoreceptor input. *J Cell Physiol.* 2011;226(8):1961-9.

Grote L, McNicholas WT, Hedner J. Sleep apnoea management in Europe during the COVID-19 pandemic: data from the European Sleep Apnoea Database (ESADA). *Eur Respir J.* 2020;(55):2001323.

Gulati A, Ali M, Davies M et al. A prospective observational study to evaluate the effect of social and personality factors on continuous positive airway pressure (CPAP) compliance in obstructive sleep apnoea syndrome. *BMC pulmonary medicine.* 2017;17(1):56.

Gumus F, Solak I, Ervilmez MA. The effects of smoking on neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(2):116-119.

Gunbatar H, Sertogullarindan B, Ekin S et al. The correlation between red blood cell distribution width levels with the severity of obstructive sleep apnea and carotid intima media thickness. *Med Sci Monit.* 2014;(20):2199-2204.

Hafeez KR, Tuteja A, Singh M et al. Postoperative complications with neuromuscular blocking drugs and/or reversal agents in obstructive sleep apnea patients: a systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):91.

Haifeng H, Yange Z, Wenqing Yu. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2018; 8(1): 010405.

Hajduk IA, Strollo PJ, Jasani RR, et al. Prevalence and prediction of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome – a retrospective study. *Sleep.* 2003(26):61-64.

Hanipah, ZN, Mulcahy MJ, Sharma G et al. Bariatric surgery in patients with pulmonary hypertension. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2018;14(10):1581–1586.

Haytoğlu S, Arikan OK, Muluk NB et al. Comparison of anterior palatoplasty and uvulopalatal flap placement for treating mild and moderate obstructive sleep apnea. *Ear Nose Throat J.* 2018;97(3):69-78.

Hetzl M, Kochs M, Marx N et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung.* 2003(181):157–166.

Hill CM, Baya A, Gavlak J, et al. Adaptation to Life in the High Andes: Nocturnal Oxyhemoglobin Saturation in Early Development. *Sleep.* 2016;39(5):1001-1008.

Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C et al. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PLoS One*. 2013;8(6): e66891.

Hoyos CM, Melehan KL, Phillips CL et al. To ED or not to ED--is erectile dysfunction in obstructive sleep apnea related to endothelial dysfunction? *Sleep Med Rev*. 2015; 20: 5-14.

Hudgel DW, Hendricks C. Palate and hypopharynx – sites of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1542–1547.

Hu YY, Yu Y, Wang ZB et al. Reliability and Validity of Simplified Chinese STOP-BANG Questionnaire in Diagnosing and Screening Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Curr Med Sci*. 2019;39(1):127-133.

Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5163-5168.

Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA et al. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(2):165-174.

Inoue A, Chiba S, Matsuura K et al. Nasal function and CPAP compliance. *Auris, nasus, larynx*. 2019; 46(4):548-558.

International Classification of Sleep Disorders 3rd Ed. Darien, IL USA: American Academy of Sleep Medicine. 2014.

Isono S, Remmers JE, Tanaka A et al. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol*. 1997(82):1319–1326.

Insalaco G, Dal Farra F, Braghiroli A et al. Sleep Breathing Disorders in the COVID-19 Era: Italian Thoracic Society Organizational Models for a Correct Approach to Diagnosis and Treatment. *Respiration*. 2020;99(8):690-694.

Ito T, Nasu K, Terashima M et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(5):408-415.

Jaffuel D, Molinari N, Berdague P et al. Impact of sacubitril-valsartan combination in patients with chronic heart failure and sleep apnoea syndrome: the ENTRESTO-SAS study design. *ESC Heart Fail.* 2018(3):222-230.

Janda S, Shahidi N, Gin K et al. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Heart.* 2011(97):612–622.

Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med.* 2014(14):45.

Javaheri S, Parker TJ, Wexler L et al. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med.* 1996(335):562–567.

Javaheri S. Heart failure and sleep apnea: emphasis on practical therapeutic options. *Clin Chest Med.* 2003;24(2):207-222.

Javaheri S, Sands SA, Edwards BA. Acetazolamide attenuates Hunter-Cheyne-Stokes breathing but augments the hypercapnic ventilatory response in patients with heart failure. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(1):80-86.

Ji X, Leng XY, Dong Y et al. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review. *Ann Transl Med.* 2019;7(22):632.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545.

Jullian-Desayes I, Revol B, Chareyre E et al. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol.* 2017(83):688-708.

Kales A, Candieux RJ, Bixler EO et al. Severe obstructive sleep apnea. I: Onset, clinical course and characteristics. *J Chron Disorders.* 1985(38):419-425.

Kamasova M, Vaclavik J, Vaclavik T et al. Ambulatory screening for obstructive sleep apnea in patients with resistant arterial hypertension. *Sleep Breath.* 2018;22(2):361-367.

Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):459.

Kholidani C, Fares WH, Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulm Circ* 2015;5(2):220-227.

Klozar J, Plzak J, Ondrova M et al.: Doporučený postup u dospělých pacientů s poruchami dýchání ve spánku. Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu, 2016.

Kim J, Lee SK, Yoon DW et al. Concurrent Presence of Obstructive Sleep Apnea and Elevated Homocysteine Levels Exacerbate the Development of Hypertension: A KoGES Six-year Follow-up Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):2665.

Kompelli AR, Ni JS, Nguyen SA et al. The outcomes of hypoglossal nerve stimulation in the management of OSA: A systematic review and meta-analysis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;5(1):41-48.

Krieger K, Laks L, Wilcox I et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci.* 1989(77):407-411.

Krusinova E, Pelikanova T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 (82) Suppl 2: S127-134.

Kryger M, Roth T, Dement W et al. Principles and practice of SLEEP MEDICINE. Elsevier 2011;(1):1206-1218.

Lam DC, Xu A, Lam KS et al. Serum adipocyte-fatty acid binding protein level is elevated in severe OSA and correlates with insulin resistance. *Eur Respir J* (2009). 33: 346-351.

Lance CG. PAP therapy increases the risk of transmission of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020 doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc003. Epub ahead of print. PMID: 32371560.

Launay JM, Herve P, Peoch K et al. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nat Med* 2002(8):1129–1135.

Lee SA, Amis TC, Byth K et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep.* 2008;31(9):1207-1213.

Leggio M, Fusco A, Limongelli G et al. Exercise training in patients with pulmonary and systemic hypertension: A unique therapy for two different diseases. *Eur J Intern Med.* 2018(47):17-24.

Leung RST, Huber MA, Rogge T et al. Association Between Atrial Fibrillation and Central Sleep Apnea, *Sleep.* 2005;12(28): 1543–1546.

Lippi G, Targher G, Montagnana M et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009(133):628-632.

Lira AB, de Sousa Rodrigues CF et al. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep Breath.* 2016;20(4):1155-1160.

Lorenzi F, Geraldo G, Pedro R et al. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. *Clinics.* 2005; 60(4), 333-344.

Ludka O, Stepanova R, Vyskocilova M et al. Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction--the Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study. *International journal of cardiology.* 2014;176(1):13-9.

Lundetræ RS, Saxvig IW, Pallesen S et al. Prevalence of Parasomnias in Patients With Obstructive Sleep Apnea. A Registry-Based Cross-Sectional Study. *Frontiers in psychology.* 2018(9):1140.

Lysdahl M, Haraldsson PO. Long-term survival after uvulopalatopharyngoplasty in nonobese heavy snorers: a 5- to 9 - year follow-up of 400 consecutive patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(9):1136-1140.

Macavei VM, Spurling JK, Loft J et al. Diagnostic Predictors of Obesity-Hypoventilation Syndrome in Patients Suspected of Having Sleep Disordered Breathing. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2013; 9(9).

Maislin G, Pack AI, Kribbs NB et al. A survey screen for prediction of sleep apnea. *Sleep* 1995;(18):158-166.

Makowski L, Boord JB, Maeda K et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nature medicine.* 2001;7(6):699-705.

Manley BJ, Arnolda GRB, Wright IMR et al.; HUNTER Trial Investigators. Nasal High-Flow Therapy for Newborn Infants in Special Care Nurseries. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2031-2040.

Mariani S, Fiore D, Barbaro G et al. Association of epicardial fat thickness with the severity of obstructive sleep apnea in obese patients. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2244-2249.

Martin S, Atlantis E, Wilson D et al. Clinical and biopsychosocial determinants of sexual dysfunction in middle-aged and older Australian men. *J Sex Med.* 2012(9):2093-2103.

Martin SA, Atlantis E, Lange K et al. Predictors of sexual dysfunction incidence and remission in men. *J Sex Med.* 2014(11):1136-1147.

Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension The HIPARCO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2013;(310):2407-2415.

Marshansky S, Mayer P, Rizzo D et al. Sleep, chronic pain, and opioid risk for apnea. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;87(Pt B):234-244.

McEvoy RD, Antic NA, Heeley E et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016;375(10):919-931.

McNicholas WT, Hansson D, Schiza S et al. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190064.

Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(2):538-544.

Meng F, Ma J, Wang W et al. Obstructive sleep apnea syndrome is a risk factor of hypertension. *Minerva Med.* 2016;107(5):294-299.

Minai OA, Ricaurte B, Kaw R et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 2009(104):1300–1306.

Mohsenin V, Urbano F. Circulating antiangiogenic proteins in obstructive sleep apnea and hypertension. *Respir Med.* 2011(105):801–807.

Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. *An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep.* 2008;31(1):141-147.

Mosso A. *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi: studii fatti sul Monte Rosa.* 1897.

Mubashir T, Abrahamyan L, Niazi A et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in mild cognitive impairment: a systematic review. *BMC Neurol.* 2019;19(1):195.

Mullane S, Loke W. Influence of short-term side effects on oral sleep appliance compliance among CPAP-intolerant patients: An objective monitoring of compliance. *J Oral Rehabil.* 2019;46(8):715-722.

Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest.* 1992(101):753–757.

Musso G, Cassader M, Olivetti C et al. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(5):417-431.

Naeije R. Physiology of the pulmonary circulation and the right heart. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):623-631.

Nagayoshi M, Lutsey PL, Benkeser D et al. Association of sleep apnea and sleep duration with peripheral artery disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2016(251):467-475.

Naughton MT. Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. *Thorax.* 1998(53):514-518.

Ng SS, Tam W, Chan TO et al. Use of Berlin questionnaire in comparison to polysomnography and home sleep study in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Res.* 2019;20(1):40.

Niedermeyer S, Murn M, Choi PJ. Respiratory Failure in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chest.* 2019;155(2):401-408.

Nigam G, Pathak C, Riaz M. A systematic review on prevalence and risk factors associated with treatment – emergent central sleep apnea. *Ann Thorac Med.* 2016(3):202-210.

Nisbet RE, Graves AS, Kleinhenz DJ et al. The role of NADPH oxidase in chronic intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 2009(40):601–609.

Okada K, Ohshima S, Isobe S et al. Epicardial fat volume correlates with severity of coronary artery disease in nonobese patients. *Journal of cardiovascular medicine.* 2014;15(5):384-390.

Oksenberg A, Arons E. Sleep bruxism related to obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure. *Sleep Med.* 2002;3(6):513-515.

Orth MM, Grootenck S, Duchna HW et al. Short-term effects of oral theophylline in addition to CPAP in mild to moderate OSAS. *Respiratory Medicine*. 2005; 99(4):471-476.

Ozkok A, Ozkok S, Takır M et al. Serum heparanase levels are associated with endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1693-1699.

Pagel JF, Kwiatkowski C, Parnes B. The effects of altitude associated central apnea on the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: comparative data from three different altitude locations in the mountain west. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(6):610-5A.

Paintal AS, Damodaran VN, Guz A. Mechanism of excitation of type J receptors. *Acta Neurobiol Exp*. 1973;33(1):15-19.

Passali D, Corallo G, Yaremchuk S et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(6):420-425.

Petitto L, Com G, Jackson R et al. Catathrenia and Treatment With Positive Airway Pressure in the Pediatric Population. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(12):1853-1857.

Philips P, Sagaspe P, Taillars J et al. Maintenance of wakefulness test, obstructive sleep apnea syndrome, and driving risk. *Ann Neurol*. 2008(64):410-416.

Pretl M, Hobzová M, Honnerová M et al. Indikační kritéria pro léčbu poruch dýchání ve spánku pomocí přetlaku v dýchacích cestách. Doporučený postup České pneumologické a ftizeologické společnosti a České společnosti pro výzkum spánku a spánkovou medicínu. 2019. Dostupné na www.pneumologie.cz/guidelines.

Qian H, Luo Z, Chen J et al. Red cell distribution width in coronary heart disease: prediction of restenosis and its relationship with inflammatory markers and lipids. *Postgrad Med J*. 2018;94(1115):489-494.

Reutrakul S, Thakkinstian A, Anothaisintawee T et al. Sleep characteristics in type 1 diabetes and associations with glycemic control: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2016(23):26-45.

Roberts AM, Bhattacharya J, Schultz HD et al. Stimulation of pulmonary vagal afferent C-fibers by lung edema in dogs. *Circ Res*. 1986(58):512-522.

Roche J, Gillet V, Perret F. Obstructive Sleep Apnea and Sleep Architecture in Adolescents With Severe Obesity: Effects of a 9 – Month Lifestyle Modification Program Based on Regular Exercise and a Balanced Diet. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(6):967-976.

Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F et al. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea Implications for Treatment. *Chest.*2010;137(3):711–719.

Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008(117):605-613.

Rowland S, Aiyappan V, Hennessy C et al. Comparing the Efficacy, Mask Leak, Patient Adherence, and Patient Preference of Three Different CPAP Interfaces to Treat Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2018;14(1):101-118.

Rowley JA, Sanders CS, Zahn BR et al. Gender differences in upper airway compliance during NREM sleep: Role of neck circumference. *J Appl Physiol.* 2002(92):2535–2541.

Ruan H, Xun P, Cai W et al. Habitual Sleep Duration and Risk of Childhood Obesity: Systematic Review and Dose-response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Sci Rep.* 2015(5):16160.

Sahlin C, Svanborg E, Stenlund H et al. Cheyne-Stokes respiration and supine dependency. *Eur Respir J.* 2005;25(5):829–833.

Sajkov D, Wang T, Saunders NA et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):152-158.

Sajkov D, Wang T, Saunders NA et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999(159):1518–1526.

Sands SA, Owens RL. Congestive heart failure and central sleep apnea. *Crit Care Clin.* 2015;31(3):473-495.

Sasaki A, Kanai M, Kijima K et al. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet.* 2003;114(1):22–26.

Schiza S, Mermigkis C, Margaritopoulos GA et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and sleep disorders: no longer strangers in the night. *European Respiratory Review*. 2015; 24(136):327-339.

Schiza S, Simonds A, Randerath W et al. Sleep Laboratories Reopening and COVID-19: A European Perspective. *Eur Respir J*. 2020; 2002722. doi: 10.1183/13993003.02722-2020. Epub ahead of print.

Schofield CG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004(5):343-354.

Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995(152):1673–1689.

Seeger W, Adir Y, Barbera JA et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (25):109-116.

Selim BJ, Wolfe L, Coleman JM et al. Initiation of Noninvasive Ventilation for Sleep Related Hypoventilation Disorders: Advanced Modes and Devices. *Chest*. 2018;153(1):251-265.

Shirlaw T, Duce B, Milosavljevic J et al. A randomised crossover trial comparing nasal masks with oronasal masks: No differences in therapeutic pressures or residual apnea-hypopnea indices. *J Sleep Res*. 2018; 28(5):e12760.

Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatiaet I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(25): D34-D41.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913.

Sökücü SN, Karasulu L, Dalar L et al. Can red blood cell distribution width predict severity of obstructive sleep apnea syndrome? *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):521-525.

Sökücü SN, Ozdemir C, Dalar L et al.: Is mean platelet volume really a severity marker for obstructive sleep apnea syndrome without comorbidities? *Pulm Med*. 2014;754839.

Sova M, Valisova Z, Hobzova M. Adherence to continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea syndrome - An observational study. *Studia Pneumologica et Phthiseologica*. 2016;76(6):219-225.

Sova M, Sovova E, Hobzova M et al.: The effect of continuous positive airway pressure therapy on the prevalence of masked hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(2):277-282.

Sovova E, Sova M, Zapletalova J et al. Positive correlation between adipocyte fatty acid-binding protein and epicardial fat in patients with a family history of cardiovascular disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017(161):174-178.

Srijithesh PR, Aghoram R, Goel A et al. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD010990.

Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *Journal of thoracic disease.* 2015;7(9): E298-310.

Storch J, Corsico B. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annual review of nutrition.* 2008(28):73-95.

Storre JH, Seuthe B, Fiechter R et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest.* 2006;130(3):815-821.

Subramani Y, Singh M, Wong J et al. Understanding Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea: Applications in Anesthesia, Surgery, and Perioperative Medicine. *Anesth Analg.* 2017;124(1):179-191.

Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981(1):862-865.

Sundar KM, Daly SE. Chronic cough and OSA: a new association? *J Clin Sleep Med.* 2011;7(6):669-677.

Szollosi I, Jones M, Morrell MJ et al. Effect of CO₂ inhalation on central sleep apnea and arousals from sleep. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2004(71):493–498.

Tagaya M, Otake H, Suzuki K et al. The comparison of nasal surgery and CPAP on daytime sleepiness in patients with OSAS. *Rhinology.* 2017;55(3):269-273.

Takemoto M, Sun J, Hiroki J et al. Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2002(106):57–62.

Tan B, Tan A, Chan YH et al. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure therapy in Singaporean patients with Obstructive Sleep Apnea. *American journal of otolaryngology.* 2018;39(5):501-516.

Thunström E, Glantz H, Fu M et al. Increased inflammatory activity in nonobese patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(3):463-471.

Toraldo DM, De Benedetto M, Scoditti E et al. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep and Breathing*. 2015(20):457-465.

Trang H, Dehan M, Beaufils F et al. The French congenital central hypoventilation syndrome registry: general data, phenotype, and genotype. *Chest*. 2005;127(1):72–79.

Trip P, Nossent EJ, de Man FS et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *European Respiratory Journal*. 2013(42):1575-1585.

Troy, LK, Young, IH, Lau, EMT et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with adverse outcomes in interstitial lung disease. *Respirology*. 2019(24):996–1004.

Tso AW, Xu A, Sham PC et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007(30):2667-2672.

Ugur MB, Dogan SM, Sogut A et al. Effect of adenoidectomy and/or tonsillectomy on cardiac functions in children with obstructive sleep apnea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2008;70(3):202-208.

Upala S, Sanguankeo A, Congrete S. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol Metab*. 2016;14(3): e36317.

Van Ryswyk E, Anderson CS, Antic NA et al. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep*. 2019;42(10):152.

Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(2):199-207.

Vatansever E, Surmen-Gur E, Ursavas A et al. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath*. 2010(15):275–282.

Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):517-520.

Viera AJ. Hypertension Update: Current Guidelines. *FP Essentials.* 2018;(469):11-15.

Walia HK, Griffith, SD, Foldvary-Schaefer N et al. Longitudinal Effect of CPAP on BP in Resistant and Nonresistant Hypertension in a Large Clinic-Based Cohort *Chest.* 2016 Mar; 149(3): 747–755.

Wang S, Niu X, Zang P et al.: Analysis of OSAS incidence and influential factors in middle-aged and elderly patients with hypertension. *Minerva Med.* 2019;110(2):115-120.

Wang Z, Liang-yi S. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Ups J Med Sci.* 2012;117(4):370–382.

Waters P, Hack MA, Richards J et al. Quantitating nocturia: a study into the recording of solute and water excretion to determine causation. *Ann Clin Biochem.* 201;48: 321-326.

Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008;5(2):173-178.

Weaver TE, Maislin G, Dinges DF et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* 2007;30(6):711-719.

Westlake K, Plihalova A, Pretl M et al. Screening for obstructive sleep apnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective study on sensitivity of Berlin and STOP-Bang questionnaires. *Sleep Med.* 2016(26):71-76.

Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL et al. Neck soft tissue and fat distribution: Comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax.* 1999(54):323–328.

Whyte KF, Gould GA, Airlie MA et al. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep.* 1988 (11):463–472.

Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal.* 2018; 33(39): 3021–3104.

Witthaus MW, Nipa F, Yang JH et al. Bladder oxidative stress in sleep apnea contributes to detrusor instability and nocturia. *J Urol*. 2015(193):1692-1699.

Wu W, Platoshyn O, Firth AL et al. Hypoxia divergently regulates production of reactive oxygen species in human pulmonary and coronary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007(293):952-959.

Wu X, Fu C, Zhang S et al. Adaptive servoventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in heart failure patients with sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2017;11(5):547-557.

Yan L, Luo Q, Zhao Z et al. Nocturnal hypoxia in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2020;10(3):2045894019885364.

Yaremchuk K. Why and When to Treat Snoring. *Otolaryngol Clin North Am*. 2020;53(3):351-365.

Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-1235.

Yue Z, Wang M, Xu W et al. Secretion of antidiuretic hormone in children with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2009(129): 867-871.

Xia W, Huang Y, Peng B et al.: Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis. *Sleep Med*. 2018(47):11-18.

Zagaceta J, Zulueta JJ, Bastarrika G et al. Epicardial adipose tissue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2013(8):e65593.

Zohar Y, Talmi YP, Frenkel H et al. Cardiac function in obstructive sleep apnea patients following uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107(3):390-4.

6 Seznam zkratek

AASM = American Association of Sleep Medicine
A-FABP = Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein
AHI = Apnoe-Hypopnoe Index
ASV = Adaptive Servo-Ventilation
autoCPAP = Automatic Continuous Positive Airway Pressure
autoBPAP = Automatic Bilevel Positive Airway Pressure
BHP = Benigní Hyperplázie Prostaty
BMI = Body Mass Index
BPAP = Bilevel Positive Airway Pressure
CMP = Cévní Mozková Příhoda
CNS = Centrální Nervová Soustava
CPAP = Continuous Positive Airway Pressure
CRP = C-Reaktivní Protein
DISE = Drug Induced Sleep Endoscopy
DM = Diabetes Mellitus
EEG = Elektroencefalografie
EF = Epicardial Fat (epikardiální tuk)
EKG = Elektrokardiografie
EMG = Elektromyografie
EPAP = Expiratory Positive Airway Pressure
ERS = Evropská Respirační Společnost
ESADA = European Sleep Apnoea Database
HIF-1 = Hypoxia Inducible Factor-1
CHOPN = Chronická Obstrukční Plicní Nemoc
ICHS = Ischemická Choroba Srdeční
ICSD = International Classification of Sleep Disorders
IL = Interleukin
IM = Infarkt Myokardu
IPAP = Inspiratory Positive Airway Pressure
MH = Maskovaná Hypertenze
MPV = Mean Platelet Volume (střední destičkový objem)
NADPH = Hydrogenovaný nikotin amid adenin dinukleotid fostát

NH = Noční Hypertenze
NO = oxid dusnatý
NOS = NO – syntáza
NREM = Non – Rapid Eye Movement
ORL = Otorhinolaryngologie
ODI = Oxygen Desaturation Index
OSAS = Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (syndrom obstrukční spánkové apnoe)
PAI-1 = Plasmonogen-1 Activator Inhibitor (inhibitor aktivátoru plasminogenu-1)
PAP = Positive Airway Pressure
PDGF-r- β = Platelet Derived Growth Factor Receptor β
PH = Plicní Hypertenze
RDI = Respiratory Disturbance Index
RDW = Red cell Distribution Width (střední distribuční šíře erytrocytů)
REM = Rapid Eye Movement
RERA = Respiratory Effort Related Arousal
ROS = Reactive Oxygen Species (reaktivní formy kyslíku)
SD = Standard deviation (standardní odchylka)
SE = Standard Error (standardní chyba)
TK = Tlak Krve
TNF = Tumor Necrosis Factor

7 Seznam obrázků a tabulek

Obrázek 1: Vztahy obezity, spánkové apnoe, spánkové deprivace a životního stylu, upraveno podle Toraldo et al. (2015) (kapitola 1).

Obrázek 2: Typický nálezný respirační polygrafie (kapitola 3.2).

Obrázek 3: Schéma vzniku obstrukční apnoe (kapitola 3.3.1).

Obrázek 4: Patofyziologické konsekvence spánkové apnoe, upraveno a adaptováno podle Javaheri et al. (2003) (kapitola 3.3.3).

Obrázek 5: Vznik prokoagulačního stavu u syndromu spánkové apnoe – upraveno podle Toraldo et al. (2015) (kapitola 3.3.3).

Obrázek 6: Patofyziologické vztahy plicní hypertenze a OSAS – upraveno podle Kholdani et al. (2015) (kapitola 3.3.3).

Obrázek 7: Schéma vzniku centrálních apnoí a CSB u městnavého selhání srdce – upraveno podle Lorenzi-Filho (2005) (kapitola 3.4).

Obrázek 8: Terapie přetlakovou ventilací (kapitola 3.7.2).

Obrázek 9: Korelace mezi ODI a RDW – lineární regresní křivka (kapitola 4.1).

Obrázek 10: Schéma získávání dat z pracovišť (kapitola 4.4).

Tabulka 1: Přehled poruch spánku dle ICSD-3 (kapitola 3.1)

Tabulka 2: Poruchy dýchání ve spánku – rozdělení dle aktuální verze ICSD-3 (kapitola 3.1)

Tabulka 3: Dotazník STOP-BANG (kapitola 3.2)

Tabulka 4: Epworthská škála spavosti, všechny situace jsou uvedeny bez požití alkoholu (kapitola 3.2)

Tabulka 5: Základní dechové události při hodnocení polysomnografie (kapitola 3.2)

Tabulka 6: Vstupní a vylučovací kritéria (kapitola 4.1)

Tabulka 7: Vybrané parametry a charakteristika souboru (kapitola 4.1)

Tabulka 8: Vybrané korelace (kapitola 4.1)

Tabulka 9: Základní antropometrické parametry - BMI – body mass index (kapitola 4.2)

Tabulka 10: Parametry noční monitorace spánku (kapitola 4.2)

Tabulka 11: Spearmanův korelační koeficient vyjadřující vztah mezi tloušťkou epikardiálního tuku a rozličnými parametry (kapitola 4.2)

Tabulka 12: Charakteristiky skupin dle přítomnosti epikardiálního tuku (kapitola 4.2)

Tabulka 13: Charakteristika souboru (kapitola 4.3)

Tabulka 14: Korelační analýza věku, Epworthské škály spavosti (ESS), AHI, t90 a výšky pozitivního tlaku na CPAP vzhledem k průměrné době použití CPAP za noc (kapitola 4.3)

Tabulka 15: Rozdíly v průměrném užívání terapie CPAP – srovnání nosní a celoobličejové masky (kapitola 4.3)

Tabulka 16: Průměrné užívání terapie CPAP – srovnání základních sociálních skupin (kapitola 4.3)

Tabulka 17: Compliance s CPAP u různých skupin dle povolání (kapitola 4.3)

Tabulka 18: Vícenásobná regresní analýza faktorů ovlivňujících průměrnou compliance s terapií CPAP (kapitola 4.3)

Tabulka 19: Výsledky logistické regresní analýzy – signifikantní prediktory compliance CPAP při 10 letech terapie (kapitola 4.3)

Tabulka 20: Dopad pandemie Covid-19 na činnost spánkových laboratoří a odhad redukce jejich činnosti (kapitola 4.4)

8 Práce autora vztahující se k tématu

Publikace v časopisech s impact faktorem (IF)

Genzor S, Sova M, Mucska I et al. Impact of the COVID-19 pandemic on sleep medicine in the Czech Republic and Slovakia. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2020; 81/116 (4): 421-423. IF 0,377.

Sova M, Genzor S (corresponding author), Sovova E et al. A positive correlation between adipocyte fatty acid binding protein and epicardial fat thickness in patients with obstructive sleep apnoea – preliminary data. *Neuro Endocrinol Lett*. 2020; 41(5):239-244. IF = 0,750.

Vanek J, Prasko J, Genzor S et al. Insomnia and emotion regulation. *Neuro Endocrinol Lett*. 2020;41(5):255-269. IF = 0,750.

Hobzova M, Prasko J, Genzor S et al. Depression and obstructive sleep apnea. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017;38(5):343-352. IF = 0,754.

Hobzova M, Hubackova L, Genzor S et al. Cognitive function and depressivity before and after cpap treatment in obstructive sleep apnea patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017;38(3):145-153. IF = 0,754.

Vanek J, Prasko J, Genzor S et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med*. 2020;72:50-58. IF = 3,586.

Vanek J, Prasko J, Genzor S et al. Sleep Disturbances in Patients with Non-epileptic Seizures. *Nature and Science of Sleep*. 2021(13): 209-218. IF = 4,375.

Publikace v recenzovaných časopisech

Genzor S, Sova M, Kolek V et al. Střední destičkový objem a distribuční šíře objemu erytrocytů u pacientů se syndromem spánkové apnoe. *Studia Pneumologica et Phtiseologica*. 2019(1):25-29.

Genzor S, Kolek V, Prasko J et al. Causes of death in sleep apnoea patients treated with positive airway pressure. *Studia Pneumologica et Phtiseologica*. 2019(6):208-213.

Genzor S, Gregar J, Hobzova M. Syndrom spánkové apnoe a gastroesofageální reflux v klinických a patofyziologických souvislostech. *Interní Med*. 2018;20(1):7-9.

Genzor S, Sova M, Vaclavik J et al. Arteriální hypertenze a syndrom spánkové apnoe. *Kardiol Rev Int Med* 2018. 20(1):304-306.

Genzor S, Sova M, Kolek V et al. Plicní hypertenze a syndrom spánkové apnoe. *Kardiol Rev Int Med* 2019. 21(3):121-124.

Sova M, Genzor S (corresponding author), Palyzová P et al. Limitovaná ambulantní noční monitorace spánku: Je opravdu indikovaná? *Vnitr Lek*. 2019;65(5):348-351

Sova M, Genzor S (corresponding author), Sovova M et al. High incidence of masked hypertension in patients with obstructive sleep apnoea despite normal automated office blood pressure measurement results. *Adv Respir Med*. 2020;88(6):567-573.

Genzor S. Jednoduchý skríníng spánkové apnoe formou dotazníku STOP-BANG – využití a význam pro praxi. *Practicus*. 2019(4):12-15.

Sova M, Genzor S, Sovova E et al. Adiponectin level and epicardial fat thickness in patients with obstructive sleep apnoea. *Studia Pneumologica et Phtiseologica*. 2020(5):197-202.

Publikovaná abstrakta

Genzor S, Hobzova M. Causes of death in sleep apnoea patients treated with positive airway pressure. *Sleep Medicine* 40(2017):e3-E185. suppl.1.

Sova M, Genzor S, Sovova E et al. Chronotropic incompetence in patients before lung cancer surgery. *European Respiratory Journal*. 2019, 54(suppl 63) PA4675.

Sova M, Genzor S, Sovova E et al. Adiponectin and epicardial fat in patients with obstructive sleep apnoea. 2019, 54(suppl 63) PA811.

Další publikace nesouvisející s tématem práce:

Sova M, Genzor S (corresponding author), Ghazal Asswad A et al. Chronotropic incompetence could negatively influence post-operative risk assessment in patients before lung cancer surgery. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2595-2601.

Sova M, Poruba M, Genzor S et al. Efficacy and analgesic use during the therapy of iatrogenic pneumothorax using Pleuralvent™ and Chest Tube (ASPIRATE): A randomised controlled trial protocol. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020;164(2):213-215.

Genzor S, Kolek V, Zurkova M et al. Drug induced lung toxicity by nitrofurantoin. *Cas Lek Cesk*. 2020;159(1):35-37.

Sova M, Genzor S (corresponding author), Kolek V et al. Epicardial fat in patients with chronic obstructive pulmonary disease as a marker of high cardiovascular risk - review. *Adv Respir Med*. 2018. doi: 10.5603/ARM.a2018.0051. Epub ahead of print. PMID: 30595000.

Zurkova M, Kolek V, Genzor S et al. Naše dvouleté zkušenosti s péčí o pacienty po transplantaci plic na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy v Olomouci. *Studia Pneumologica et Phtiseologica*. 2019(1):13-16.

Sova M, Poruba M, Genzor S et al. Srovnání užití analgetik během léčby iatrogenního pneumothoraxu za použití ambulantního zařízení a hrudního drénu – pilotní studie. *Studia Pneumologica et Phtiseologica*. 2019(6):234-238.

Sova M, Genzor S, Zela O et al. Terapie maligního fluidothoraxu pomocí tunelizovaného hrudního drénu – IPC. *Studia Pneumologica et Phtiseologica*. 2018(6):210-214.

Sova M, Zela O, Genzor S et al. Systémová terapie glukokortikoidy u COVID-19 – aktuální data k srpnu 2020. *Studia Pneumologica et Phtiseologica*. 2020(4):173-176.

Genzor S, Zurkova M, Sova M et al. Polékové postižení po amiodaronu – „amiodaronová plíce“ *Kardiol Rev Int Med*. 2019;21(3):142-144.

Genzor S. Fixní trojkombinace v léčbě symptomatické chronické obstrukční plicní nemoci - je čas k rozšíření indikačních kritérií? *Acta medicae*. 2020(9):60-63.

Sova M, Abrmanova B, Genzor S et al. (Ne)vysazování inhalačních kortikosteroidů v klinické praxi. *Studia Pneumologica et Phtiseologica*. 2020(2):54-57.

Kufa J, Jakubec P, Genzor S et al. Infekce u transplantací plic. *Postgraduální medicína*. 2019 (21):15-20.

Mizera J, Genzor S, Lostakova V et al. „Pink amyloid“: vzácný případ fokální laryngotracheobronchiální amyloidózy. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*. 2019 (16):23-26.

Genzor S, Lostakova V, Kolek V. Pátrání po diagnóze u pacienta s eozinofilií a migrujícími plicními infiltráty. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*. 2018(15):12-15.

Kapitola v monografii (skriptum):

Sova, M, Vachutka J et al. Scénáře akutní medicíny pro simulátor SimMan 3G. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2019. ISBN 978-80-244-5513-6.

- spoluautor celkem v 5 kapitolách

Příloha 1 - Dotazník k analýze předpokládaného výpadku zdravotní péče ve spánkových laboratořích v rámci epidemie COVID-19

1. Kde je Vaše spánková laboratoř umístěna?
 - a. Fakultní nemocnice
 - b. Okresní nemocnice
 - c. Ambulance
2. V rámci, jakého oboru je Vaše spánková laboratoř provozována?
 - a. Pneumologie
 - b. Neurologie
 - c. Otorhinolaryngologie
 - d. Kardiologie
 - e. Psychiatrie
 - f. Jiné
3. Kolik lůžek má Vaše SL k dispozici?
 - a. 1-2
 - b. 3-5
 - c. 6-10
 - d. >11
 - e. nemáme lůžka, pouze ambulantní provoz
4. Jak zasáhla ke dni 1.5.2020 epidemie COVID-19 provoz Vaší spánkové laboratoře?
 - a. SL byla zcela uzavřena
 - b. Probíhali telemetrické kontroly
 - c. Probíhali ambulantní kontroly
 - d. Provoz byl plně zachován
5. Jakým způsobem byl/bude obnoven provoz Vaší spánkové laboratoře po 1.5.2020?
 - a. Počet pacientů bude stejný
 - b. Počet pacientů se sníží
 - c. Počet pacientů se zvýší
6. Pokud je Vaše SL součástí nemocnice, byla Vaše lůžka vyčleněna pro pacienty s COVID-19
 - a. Ano

- b. Ne
 - c. Nelze použít
7. Byl Váš personál přesunut na jiné jednotky v rámci nemocnice?
- a. Ano
 - b. Ne
 - c. Nelze použít
8. V případě omezení/uzavření SL, kolik nočních monitorací spánku nebylo provedeno?
- a. <10
 - b. 10-50
 - c. 50-100
 - d. >100
9. V případě omezení/uzavření SL, kolik titrací terapie přetlakovým dýcháním nebylo provedeno?
- a. <10
 - b. 10-50
 - c. 50-100
 - d. >100
10. Předpokládáte, že naplníte stejné počty vyšetření/titrací v roce 2020 jako v uplynulém roce 2019?
- a. Ano
 - b. Ne
11. Předpokládáte otevření SL do konce měsíce května?
- a. Ano
 - b. Ne
 - c. Již máme plně otevřeno
 - d. Pouze v omezeném režimu
12. Setkal/s jste se osobně s pacientem s COVID-19
- a. Ano
 - b. Ne
13. Jakým způsobem probíhala titrace přetlakového dýchání na Vašem pracovišti?
- a. Ambulantně
 - b. Za hospitalizace

14. Jak se eventuálně změní titrace přetlakového dýchání v souvislosti s přijatými opatřeními?

- a. Nezmění se
- b. Bude probíhat více ambulantních titrací
- c. Bude probíhat více titrací za hospitalizace

15. Kdy Vaše SL využívala telemetrii?

- a. V rámci kontrol
- b. V rámci titrací přetlakového dýchání
- c. V rámci kontrol i titrací
- d. Telemetrii nevyužíváme vůbec