

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERSITY PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**I. interní klinika – kardiologická**

---



**Kardiovaskulární komplikace syndromu obstrukční spánkové  
apnoe**

**Dizertační práce**

**AUTOR: MUDR. MILAN SOVA**

**ŠKOLITEL: PROF. MUDR. ELIŠKA SOVOVÁ, PH.D., MBA**

**OLOMOUC 2016**

**Jméno a příjmení autora: MUDr. Milan Sova**

**Název disertační práce: Kardiovaskulární komplikace syndromu obstrukční spánkové apnoe**

**Obor: Vnitřní lékařství**

**Školitel: Prof. MUDr. Eliška Sovová, Ph.D, MBA**

**Rok obhajoby disertační práce: 2016**

**Abstrakt:** Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS) je nejvýznamnější porucha dýchání ve spánku. Významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění, jako je arteriální hypertenze a ischemická choroba srdeční. V této práci jsou shrnuty aktuální poznatky z výzkumu kardiovaskulárních komplikací syndromu obstrukční spánkové apnoe. Největší prostor je věnován arteriální hypertenzi a to zejména hypertenzi noční a maskované, kde jsou prezentovány výsledky naší prevalenční studie. Zde jsme prokázali velmi vysoký výskyt maskované (56,7%) a noční hypertenze (81,4%) u pacientů s OSAS. V další studii jsme se zabývali vlivem léčby pacientů s OSAS pomocí přetlakového dýchání (v režimu continuous positive airway pressure) na prevalenci noční/maskované hypertenze. Zde nebylo prokázáno statisticky signifikantní snížení prevalence maskované ( $p=1,000$ ), ani noční hypertenze ( $p=0,228$ ). Při rozboru používané farmakoterapie arteriální hypertenze u pacientů s OSAS bylo zjištěno, že pouze 24,7% pacientů je léčeno v souladu s aktuálními doporučenými postupy. Taktéž nebyla prokázána signifikantní korelace mezi jednotlivými skupinami léků a parametry obstrukční spánkové apnoe. V poslední části jsme se zaměřili na novou metodu měření tlaku krve, kterou je měření pulsního tranzitního času. Zde byla zaznamenána dobrá korelace mezi tímto měřením a výsledky klasického 24 hodinového ambulantního monitorování TK ( $r=0,594$ ).

**Klíčová slova: obstrukční spánkové apnoe, kardiovaskulární komplikace, ambulantní monitorování krevního tlaku, maskovaná hypertenze, noční hypertenze, pulsní tranzitní čas**

**Souhlasím se zapůjčováním disertační práce v rámci knihovních služeb.**

**Author's first name and surname: MUDr. Milan Sova**

**Title of the doctoral thesis: Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome**

**Branch of postgraduate study: Internal Medicine**

**Supervisor: prof. MUDr. Eliska Sovova, PhD., MBA**

**The year of presentation: 2016**

**Abstrakt:** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is the most important sleep breathing disorder. It increases risk of cardiovascular diseases such as arterial hypertension and ischemic heart disease. In this thesis summarizes current data from research of cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome. The biggest part is dedicated to arterial hypertension mostly to nocturnal and masked hypertension. Here we also present results of our arterial hypertension prevalence study in patients with OSAS. We have found very high prevalence of masked (56.7%) and nocturnal (81.4%) hypertension. As a second part we have studied influence of positive airway pressure (in the continuous positive airway pressure regime) on prevalence of nocturnal/masked hypertension in patients with OSAS. Here was not found statistically significant decrease of masked hypertension prevalence ( $p=1.000$ ) nor nocturnal hypertension ( $p=0.228$ ). Analysis of arterial hypertension pharmacotherapy has shown that only 24.7% of patients was treated according to current guidelines. This study has not found even significant correlation between parameters of obstructive sleep apnea and antihypertensives groups. The last part evaluated new method for arterial hypertension assessment which is represented by pulse transient time measurement. In this study was found good correlation between this measurement and ambulatory blood pressure monitoring ( $r=0.594$ ).

**Key words: obstructive sleep apnea, cardiovascular complications, ambulatory blood pressure monitoring, masked hypertension, nocturnal hypertension, pulse transient time**

**I agree with ledning of this thesis paper within the library service.**

## **Poděkování**

Rád bych tímto poděkoval všem kolegům a kolegyním Spánkové laboratoře Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy (vedoucí MUDr. Milada Hobzová, PhD.) Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy a I. Interní kliniky- kardiologické, díky kterým mohla tato práce vzniknout. Zejména bych rád poděkoval své školitelce prof. MUDr. Elišce Sovové PhD., MBA za její vedení a to nejen v odborném životě. V neposlední řadě bych rád poděkoval za zpracování statistických analýz Mgr. Janě Zapletalové Dr. z Ústavu lékařské biofyziky.

**Prohlašuji, že jsem dizertační práci zpracoval samostatně pod vedením školitelky prof. MUDr. Elišky Sovové, Ph.D, MBA, uvedl jsem všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval jsem zásady vědecké etiky.**

## Obsah

1	Úvod.....	8
2	Cíle práce .....	9
3	Přehled problematiky .....	10
3.1	Definice OSAS .....	10
3.2	Patogeneze OSAS .....	12
3.3	Rizikové faktory .....	15
3.4	Klinické projevy syndromu obstrukční spánkové apnoe .....	17
3.4.1	Noční příznaky.....	17
3.4.2	Denní příznaky.....	18
3.5	Patogeneze kardiovaskulárních onemocnění při OSAS .....	19
3.5.1	Aterosklerosa, endoteliální dysfunkce, metabolický syndrom, diabetes mellitus, obezita a adipokiny .....	19
3.5.2	Arteriální hypertenze .....	22
3.5.3	Plicní hypertenze.....	25
3.5.4	Akutní infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční .....	26
3.5.5	Arytmie .....	27
3.5.6	Náhlá srdeční smrt .....	28
3.5.7	Srdeční selhání .....	29
3.5.8	Cévní mozková příhoda .....	29
3.5.9	Erektivní dysfunkce .....	30
3.6	Diagnostika .....	31
3.6.1	Dotazníkové systémy .....	31
3.6.2	Noční monitorace.....	32
3.6.3	Otorhinolaryngologické vyšetření .....	35
3.7	Terapie OSAS .....	36
3.7.1	Režimová opatření .....	36
3.7.2	Léčba OSAS pomocí přetlakového dýchání.....	36
3.7.3	Jiné metody léčby OSAS .....	40
4	Experimentální část.....	44
4.1	Stanovení výskytu maskované a noční hypertenze u vybraného souboru pacientů s OSAS a provedení korelace s parametry OSAS .....	45
4.1.1	Soubor a metodika .....	45
4.1.2	Výsledky .....	47

4.1.3	Diskuze .....	51
4.2	Vliv roční terapie CPAP na prevalenci maskované a noční hypertenze u pacientů se středně těžkým a těžkým OSAS. ....	53
4.2.1	Soubor a metodika .....	53
4.2.2	Výsledky .....	57
4.2.3	Diskuze .....	64
4.3	Rozbor používané farmakoterapie u vybraného souboru osob s OSAS, hypertenzí a metabolickým syndromem .....	66
4.3.1	Soubor a metodika .....	66
4.3.2	Výsledky .....	69
4.3.3	Diskuze .....	73
4.4	Pilotní studie srovnání měření krevního tlaku pomocí 24 hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku a metodou PTT- studie PULWASE .....	76
4.4.1	Cíle studie .....	76
4.4.2	Soubor a metodika .....	76
4.4.3	Výsledky .....	78
4.4.4	Diskuze .....	81
5	Závěry .....	82
6	Literatura .....	84
7	Zkratky .....	103
8	Seznam obrázků, tabulek a grafů .....	105
9	Práce vztahující se k tématu .....	107

## 1 Úvod

Zaznamenaná pozorování syndromu obstrukční spánkové apnoe (OSAS) jsou stará více než 2000 let. Nicméně až ve 20. století s rozvojem přístrojového vybavení, bylo možné tuto poruchu dýchání ve spánku diagnostikovat a následně s rozvojem prvních terapeutických metod i léčit (Young et al., 2008). První spánková laboratoř byla založena v roce 1970 na Univerzitě ve Stanfordu profesorem Williamem Dementem. V roce 1981 profesor Sullivan publikoval v časopise Lancet přelomový článek, ve kterém poprvé popsal možnost léčby pacientů s OSAS pomocí přetlakového dýchání metodou CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) (Sullivan et al., 1981). Postupně byly po celém světě zakládány další spánkové laboratoře a rostl počet diagnostikovaných i léčených pacientů. Zároveň od 70. let probíhal intenzivní výzkum patofyziologických mechanismů, diagnostických možností a možností léčby. V poslední době je věnována pozornost zejména kardiovaskulárním komplikacím OSAS, které se ukazují být pro další osud pacienta klíčové.

OSAS se nachází u celého spektra osob nejrůznějšího věku, vyšší výskyt je však popisován u starších osob (Rajagopalan et al., 2011). Prevalence OSAS u mužů a u žen se mírně liší dle jednotlivých studií, do 50 let je její výskyt vyšší u mužů než u žen, nad 50 let je výskyt shodný u mužů i u žen (Rajagopalan et al., 2011, Young et al., 1993). Ve vyspělých zemích se výskyt lehkého OSAS odhaduje na 20% populace a výskyt středního až těžkého kolem 7% (Polez-Jimenez et al., 2008).

Kardiovaskulární onemocnění jsou dle údajů Eurostatu vedoucí příčinou úmrtí v Evropské unii i v České republice (Eurostat., 2015). Dle stejné statistiky jejich podíl na úmrtí díky lepší prevenci a léčbě postupně klesá. Tento trend může existovat pouze díky novým poznatkům v oblasti etiologických faktorů ischemické choroby srdeční a cerebrovaskulárních onemocnění. Díky studiu propojení OSAS s kardiovaskulárními chorobami bude možné i nadále redukovat riziko pacientů a tím zlepšit jejich prognózu a očekávanou dobu dožití.



## 2 Cíle práce

1. Vypracovat současný přehled problematiky syndromu obstrukční spánkové apnoe (OSAS) se zaměřením na vztahy s kardiovaskulárními onemocněními.
2. U vybraného souboru osob s OSAS stanovit výskyt maskované a noční hypertenze a zjistit vliv roční léčby pomocí kontinuálního přetlakového dýchání na vybrané parametry.
3. U vybraného souboru osob s OSAS a hypertenzí provést rozbor používané farmakoterapie a zjistit možné souvislosti parametrů kompenzace hypertenze s parametry spánkové apnoe.
4. U vybraného souboru osob s OSAS provést pilotní studii srovnání měření krevního tlaku pomocí 24 hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM) a metodou měření pulsního transitního času (pulse transient time- PTT).

### 3 Přehled problematiky

#### 3.1 Definice OSAS

Dle International Classification of Sleep Disorders- Third Edition (ICSD- 3) je syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS) definován jako klinický syndrom kombinace obstrukční spánkové apnoe nebo hypopnoe s dalšími příznaky viz tab č. 1.

V této tabulce jsou také vysvětleny další pojmy, které jsou v diagnostice poruch dýchání ve spánku klíčové.

Tabulka č. 1. Základní charakteristiky OSAS

Apnoe	Epizoda charakterizovaná úplným uzavřením dýchacích cest (reziduální průtok vzduchu < 20%, tj. omezení průtoku > 80%), trvající nejméně 10 vteřin.
Hypopnoe	Epizoda charakterizovaná omezením průtoku vzduchu mezi 20% a 70%, trvající nejméně 10 vteřin.
RERA: Respiratory effort related arousal (Probouzení spojené s respiračním úsilím)	Epizoda charakterizovaná zvýšeným respiračním úsilím způsobeným omezením průtoku vzduchu v horních dýchacích cestách, která je zakončena probuzením. Tyto epizody nejsou většinou doprovázeny hypoxémií.
AHI: apnoe-hypopnoe index	Počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku. Lehký OSAS: AHI 5-15 epizod/hodinu. Středně těžký OSAS: AHI 15-30 epizod/hodinu. Těžký OSAS: AHI > 30 epizod/hodinu.
ODI: Oxygen desaturation index	Počet desaturací za hodinu spánku.
RDI: respiratory disturbance index (index poruch dýchání)	Součet AHI a RERA.

<p>Chrápání</p>	<p>Zvuk vznikající vibrací horních dýchacích cest.</p> <p>Tento příznak svědčí pro omezení průtoku vzduchu v horních cestách dýchacích a je možné jej kvantifikovat.</p>
<p>OSAS: syndrom obstrukční spánkové apnoe</p>	<p>Kombinace nejméně 5 obstrukční epizod za hodinu spánku (apnoe, hypopnoe, RERA) + přítomnost některého z následujících příznaků A nebo B.</p> <p>A: Nadměrná denní spavost, která není jinak vysvětlitelná.</p> <p>B: Dva a více z následujících příznaků, které nejsou jinak vysvětlitelné:</p> <p>Dušení nebo lapání po dechu.</p> <p>Opakované probouzení se.</p> <p>Neosvěžující spánek.</p> <p>Denní spavost.</p> <p>Snížená schopnost koncentrace.</p>

### 3.2 Patogeneze OSAS

Při spánku dochází ke změně dýchání v závislosti na stadiu a na fázi spánku. Při usnutí se snižuje svalový tonus, snižuje se bazální metabolismus, což vede k útlumu dechového centra v prodloužené míše. Výsledkem je snížená minutová ventilace a mírný pokles saturace krve kyslíkem (méně než 3%). Tyto změny jsou větší u osob s obezitou, nemocemi srdce, plic, svalů a CNS (Sovová et al., 2004).

Při OSAS dochází ke kolapsu dýchacích cest a obstrukci orofaryngu, které vedou k apnoei viz obrázek č. 1.



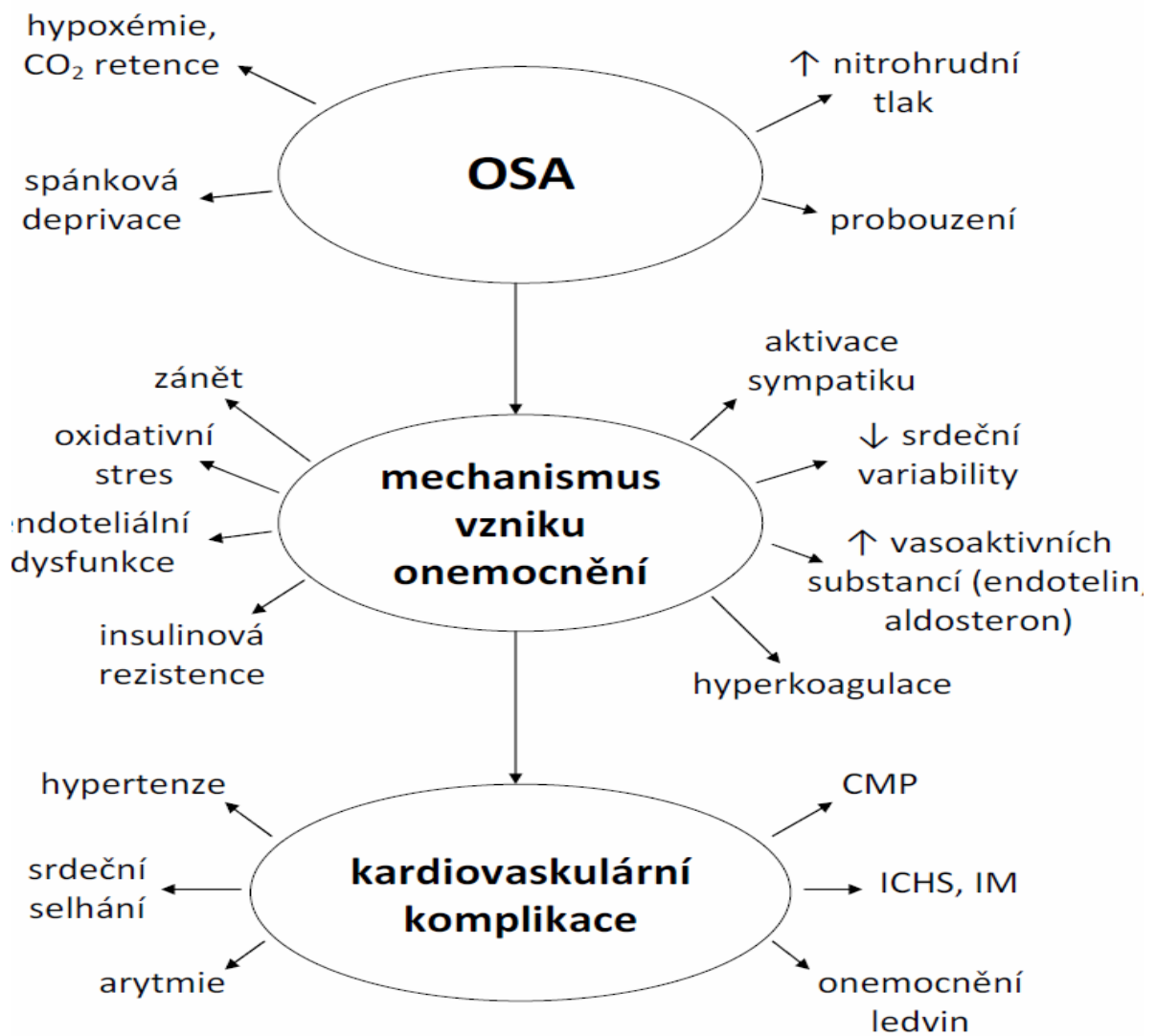
Obrázek č. 1. Mechanismus vzniku obstrukční spánkové apnoe, jednoduché schéma znázorňuje místa vzniku obstrukční spánkové apnoe (červené šipky)

Snižuje se parciální tlak kyslíku ( $pO_2$ ) a zvyšuje parciální tlak oxidu uhličitého ( $pCO_2$ ). Vlivem nervus vagus klesá tepová frekvence a krevní tlak. Pokles  $pO_2$  a vzestup  $pCO_2$  aktivuje chemoreceptory v oblasti karotického sinu, oblouku aorty a v míše a tato aktivace vede k reflexnímu zvýšení ventilace. Následně dojde k mikroprobuzení a při otevření dýchacích cest k hlasitému chrápání. Pacient hyperventiluje, má tachykardii a dochází ke zvýšení krevního tlaku v důsledku aktivace sympatiku. Zvýšený počet mikroprobuzení vede ke spánkové fragmentaci a ke spánkovému deficitu. Ubývá procentuální zastoupení stadia 3 NREM (non-rapid eye movement) spánku a REM (rapid eye movement) stádia.

Změny nitrohruďního tlaku mohou mít vliv na venózní návrat, plnění srdečních komor, arteriální a kardiopulmonální baroreflexy a hladinu atriálního natriuretického peptidu (Redline et al., 1998). Zvýšení sympatické aktivity je výsledkem akutní hypoxie a hyperkapnie (Cutler et al., 2002). Zvýšená sympatická aktivita vede k vasokonstrikci, zvýšení periferní vaskulární rezistence v systémovém i plicním řečišti a vede k progresivnímu zvýšení systémového krevního tlaku (Weis et al., 1996, Sahar et al., 2001). Aktivace sympatiku, oxidativní stres a systémový zánět jsou hlavní mechanismy spojené se spánkovou apnoe a hypoxií (Peker et al., 2000). Zvýšení hladiny katecholaminů prokazuje i jejich zvýšený obsah v moči u osob s OSAS (Lopez Sublet et al., 2014).

Některé studie prokazují souvislost mezi těžkým OSAS a fatálními a nefatálními kardiovaskulárními komplikacemi, nicméně tato souvislost je více vyjádřena pro cévní mozkovou příhodu (CMP) než pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a je slabá u pacientů s mírnou a střední apnoe (Soraya et al., 2008).

Přehled faktorů spojujících OSAS a kardiovaskulární komplikace je uveden na obrázku č. 2 (podle Sommers et al., 2008)



Obrázek č.2. Patofyziologické souvislosti syndromu obstrukční spánkové apnoe,  
 CMP- cévní mozková příhoda, ICHS- ischemická choroba srdeční, IM- infarkt myokardu

### 3.3 Rizikové faktory

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem rozvoje OSAS je jednoznačně obezita. Bylo prokázáno, že body mass index (BMI- hmotnost/výška(m)<sup>2</sup>) > 25 kg/m<sup>2</sup> má senzitivitu 93% a specificitu 74% pro rozvoj OSAS (Hagen et al., 2008). OSAS se vyskytuje až u 70-95% pacientů, kteří jsou odesláni k bariatrické operaci (Lopez et al., 2008) pro extrémní obezitu. Vzhled typického pacienta s OSAS můžeme vidět na obrázku č. 3.



*Obrázek č.3. Typický vzhled pacienta se syndromem obstrukční spánkové apnoe*

V České republice dle údajů Všeobecné zdravotní pojišťovny v současné době trpí 55% populace nadváhou či obezitou (VZP., 2015). Z těchto údajů je patrné, že i v naší zemi je tento rizikový faktor velmi významný. Redukce hmotnosti u obézních pacientů je také prvním léčebným opatřením. Dle našich klinických zkušeností je bohužel pouze mizivé procento pacientů ochotno nebo schopno svou hmotnost zredukovat.

Také se diskutuje, jak výrazný vliv na rozvoj OSAS má rozložení tuku v těle u jednotlivých pacientů. Je známo, že vyšší poměr viscerální obezity (jaká se často vyskytuje u mužů) je rizikovým faktorem rozvoje OSAS (Kryger et al., 2011). Tím je možné z velké části vysvětlit rozdíl v prevalenci OSAS u mužů a u žen.

Dalším významným rizikovým faktorem jsou genetické faktory. Podle studií zvyšuje pozitivní rodinná anamnéza riziko OSAS 2-4 krát (Redline et al., 1995, Guilleminault et al., 1995). Tento efekt autoři vysvětlují anatomickými poměry, které se u pacientů v horních dýchacích cestách vyskytují. Hlavní vliv má pravděpodobně utváření retropalatální a retroglotické oblasti spolu s predominantní lokalizací tukových depotů.

OSAS také zhoršuje užívání celé řady substancí. Výrazný vliv má zejména konzumace alkoholu ve večerních hodinách. Alkohol působí jako vynikající hypnotikum, avšak způsobuje svalovou relaxaci. Nižší tonus m. genioglossus a dilatátorů horních cest dýchacích vede k prohloubení apnoických pauz a ke zvýšení jejich počtu (Scrima et al., 1982). Také užívání hypnotik a sedativ vede ke zhoršení OSAS spolu se všemi jeho patofyziologickými následky (Roth et al., 1985).

Během posledních let se také na světlo dostává dosud opomíjený rizikový faktor OSAS a to je přetížení organismu tekutinami a jejich přesun během spánku do oblasti hlavy a krku. Dle dostupných údajů má tento rostrální přesun tekutin klinicky významný účinek na zhoršení OSAS (Ding et al., 2014).



### 3.4 Klinické projevy syndromu obstrukční spánkové apnoe

Nejčastěji si projevů tohoto onemocnění všimá jako první parter/partnerka pacienta. Pozoruje chrápání, lapání po dechu a apnoe (Kales et al., 1985). Pacienti samotní nejčastěji udávají poruchu koncentrace, zhoršení výbavnosti paměti, snížení intelektuálních schopností a zhoršení pracovního výkonu. K depresivnímu ladění, ranním bolestem hlavy a suchosti v ústech, bývá ranní únava s pocitem nevyspání, jsou častější poruchy potence, noční polyurie a noční pocení (Šonka et al., 2008).

#### 3.4.1 Noční příznaky

Prvním varovným příznakem u pacientů s OSAS je chrápání. Chrápání je dle platné mezinárodní klasifikace poruch spánku International Classification of Sleep Disorders (ICSD) definováno jako „zvuk vznikající při dýchání pacienta, které vzniká v horních dýchacích cestách a typicky se objevuje během nádechu, ale může se objevit i při výdechu“. Samotné chrápání bez přítomnosti apnoí či hypopnoí je spíše považováno za „kosmetický“ problém, který však může komplikovat osobní život pacientů. Dle jedné ze starších studií provedené ve Spojených státech amerických (USA), bylo zjištěno, že 46% partnerů pacientů, kteří chrápou, raději spí v oddělené ložnici (Kales et al., 1985). Dále si partneři často všimnou apnoických pauz, což mnohé z nich vyděsí, s pacientem zatřesou nebo jej jinak probudí. I samotný pacient může někdy pociťovat dušení a lapání po dechu. Více jak polovina pacientů také udává výrazný neklid (časté změny polohy) při spánku, což často potvrzují i partneři (Maislin et al., 1995). Dalším častým příznakem je noční močení. 28% pacientů uvádí, že chodí močit 4 až 7 krát za noc (Hajduk et al., 2003). Jako patofyziologický mechanismus je často uváděno zvýšení nitrohruďního tlaku a zvýšené vylučování síňového natriuretického peptidu (Krieger et al., 1989). Dalším velmi typickým příznakem je suchost v ústech, která se objevuje zejména u pacientů dýchajících ústy v důsledku neprůchodnosti nosu (zbytnění sliznice, infekce atd.).

### 3.4.2 Denní příznaky

Nejčastějším příznakem, který se u pacientů s OSAS vyskytuje, je denní spavost, únava a pocit neosvěžení spánkem (Kryger et al., 2011). Pacienti často usínají při monotónních činnostech, sledování televize, v práci a podobně. Nebezpečným následkem neléčeného OSAS je výrazné zhoršení schopností řídit motorová vozidla. V celé řadě studií bylo prokázáno, že u pacientů s OSAS se s vzrůstajícím AHI zvyšuje riziko dopravních nehod (Catarino et al., 2014, Philips et al., 2008). Příčin těchto jevů je několik. Nejvíce se na nich podílí narušení architektiky spánku v důsledku opakovaných mikroprobuzení jako následku apnoických pauz (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Dále byl u pacientů s OSAS popsán vyšší výskyt deprese, poruchy osobnosti a dalších psychiatrických onemocnění (Derderian et al., 1998). Bezprostředně po probuzení se také mohou objevit bolesti hlavy (Paiva et al., 1997).

OSAS také negativně ovlivňuje sexuální život pacientů. U žen s OSAS byl prokázán vyšší výskyt sexuální dysfunkce ve srovnání s kontrolní skupinou (Petersen et al., 2011). Stejný autorský kolektiv následně prokázal zlepšení sexuálních funkcí pacientek léčených CPAP po dobu 1 roku (Petersen et al., 2013). Podobná situace se vyskytuje u mužů. Zde je u pacientů s OSAS vyšší míra erektilní dysfunkce a terapie CPAP tento problém do jisté míry pomáhá řešit (Pastore et al., 2014).

### **3.5 Patogeneze kardiovaskulárních onemocnění při OSAS**

#### **3.5.1 Aterosklerosa, endoteliální dysfunkce, metabolický syndrom, diabetes mellitus, obezita a adipokiny**

Systémový zánět, aktivace sympatiku, vliv tlaku a oxidativní stres mohou vést ke vzniku endoteliální dysfunkce (Somers et al., 2008). Endoteliální dysfunkce vede ke zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění (KVO). U pacientů s OSAS je prokázáno snížení množství endoteliálního oxidu dusíku a zvýšení oxidativního stresu (Jelic et al., 2008). OSA může aktivovat patologické cesty, které vedou k inzulinové rezistenci, ateroskleróze a hypertenzi (Pack et al., 2009). Kombinace hypertenze a OSAS vede u pacientů k aditivnímu vlivu na rozvoj aterosklerosy, intima-media index má pozitivní korelaci s výškou systolického krevního tlaku a s AHI (Somers et al., 2008, Drager et al., 2009).

OSAS je provázen zánětem, což potvrzují vyšší hladiny C reaktivního proteinu (CRP), interleukinu 6 (IL-6), nukleárního faktoru kappa B (NF-kappa B), tumor necrosis faktoru (TNF-alpha), E-selectinu a dalších (Ramar et al., 2011). Tíže OSAS je zodpovědná i za zvýšení vysoce senzitivního CRP (Guven et al., 2011). Pacienti s OSAS mají ve srovnání s kontrolní skupinou nejen vyšší hladinu CRP, ale i fibrinogenu a vyšší agregaci a adhesivitu trombocytů (Peled et al., 2008).

Spolu se studiem vlivu obezity na OSAS se věnuje velká pozornost studiu adipokinů, jako je leptin, adiponektin a skupina proteinů vázajících mastné kyseliny.

Pacienti s OSAS mají zvýšenou rezistenci k leptinu, hormonu, který má důležitou roli v metabolismu a respiraci (Philips et al., 2000). Zvýšená hladina leptinu může zhoršovat regulační respirační pochody, agregaci trombocytů a vést tak ke zvýšenému riziku KVO.

Adipocyte fatty acid-binding protein (A-FABP) je jeden z devíti proteinů vázajících mastné kyseliny. Je produkován adipocyty a makrofágy a představuje asi 1,8- 8,1% všech proteinů, které jsou těmito buňkami produkovány (Storch et al., 2009). A-FABP má významnou roli v regulaci metabolismu glukózy. Pacienti s polymorfismem A-FABP mají

signifikantně snížené riziko pro vznik diabetu mellitu (DM) a kardiovaskulárních onemocnění (Tuncman et al., 2006). Zdá se, že A-FABP se může stát novým biologickým markerem pro riziko vzniku DM II. typu (Tso et al., 2007) a hrát roli v integraci stresu, zánětlivé odpovědi a metabolické homeostázy (Erbay et al., 2007). Hsu a kolektiv prokázali, že hladina A-FABP pozitivně koreluje s výskytem metabolického syndromu (Hsu et al., 2010). A-FABP hraje roli i v regulaci metabolismu lipidů, je ve vysoké míře exprimován v myších i lidských pěnových buňkách, které jsou součástí aterosklerotických plátů (Erbay et al., 2007). U myších modelů byl prokázán ochranný vliv deficitu A-FABP na rozvoj aterosklerózy (Makowski et al., 2001). V několika publikacích byla dále prokázána korelace mezi hladinou A-FABP v séru a onemocněním koronárních cév (Miyoshi et al., 2010, Rhee EJ et al., 2009), kdy pacienti s KVO mají signifikantně vyšší hladinu A-FABP. Podle jiné studie A-FABP suprimuje kontrakci kardiomyocytů (Lamounier-Zepter et al., 2009), a tak může být nadějný spojovací článek mezi metabolickým syndromem a aterosklerózou (Krusinova et al., 2008). Tso a kolektiv prokázali signifikantní asociaci mezi hladinou A-FABP a ischemickou cévní mozkovou příhodou a zdůrazňují, že A-FABP může být užitečný indikátor pro časnou mortalitu (Tso et al., 2011). Peeters a kolektiv se věnovali stanovení hladiny A-FABP v aterosklerotických plátech a prokázali, že vyšší hladina A-FABP je spojena s nestabilním charakterem plátu a nálezem symptomatické léze (Peeters et al., 2011). Lam et al. publikovali pozitivní korelaci mezi hladinou A-FABP a parametry OSAS (Lam et al., 2009). Hladiny A-FABP korelovaly s noční hypoxemií a inzulinovou rezistencí nezávisle na adipozitě pacienta. Tyto výsledky podporují hypotézu, že hladina A-FABP může spojovat OSAS s kardiometabolickou dysfunkcí.

Dalším zajímavým markerem, který je v souvislost s OSAS často zmiňován je adiponectin. Je to protein, který je nejvíce produkován adipocyty a jeho množství představuje 0,01% celkové hladiny bílkoviny (Kishida et al., 2014). Hladina adiponectinu bývá nižší u obézních pacientů a u osob s vysokým množstvím viscerálního tuku (Ryo et al., 2004). Kombinace hypoxemie a spánkové deprivace, která je pro OSAS charakteristická, může vést k dysregulaci produkce adipocytokinů (Kishida et al., 2014). Denní hypoadiponektinémie a noční poklesy hladiny adiponektinu (které byly u pacientů s OSAS a abdominální obezitou pozorovány) jsou způsobeny hypoxemickým stresem (Nakagawa et al., 2011). Noční pokles sérové hladiny adiponektinu může stejně jako celková hypoadiponektinémie přispívat k progresi aterosklerózy u pacientů s OSAS (Nakagawa et al., 2012).

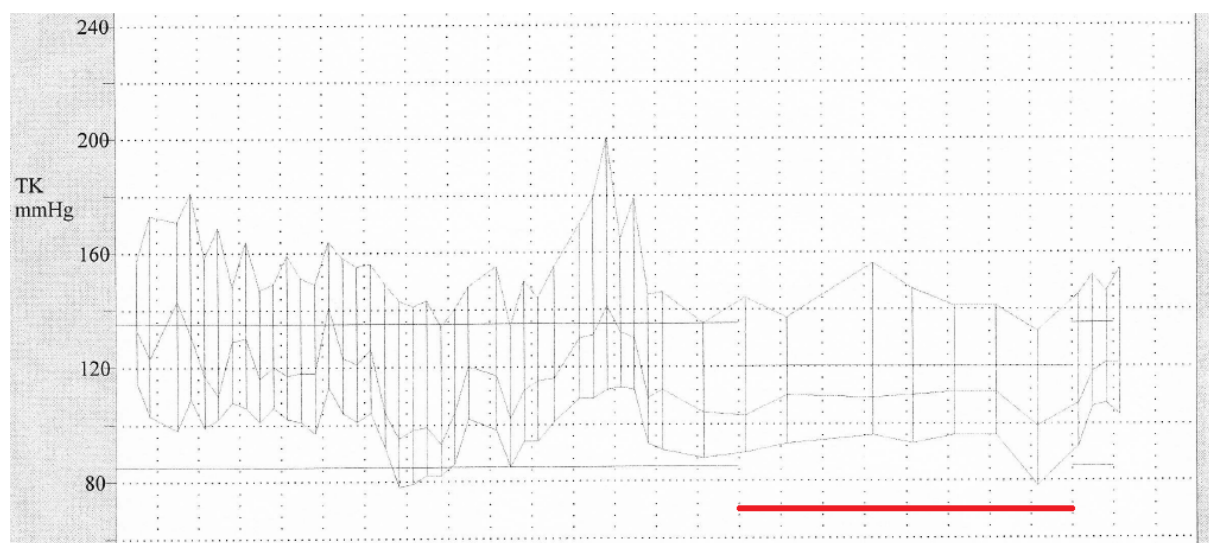
Pacienti s OSAS jsou často obézní, mají inzulinovou rezistenci, hypertenzi a dyslipidemii. Tím splňují parametry metabolického syndromu. Coughlin a kolektiv publikovali až 9,1x vyšší riziko metabolického syndromu u pacientů OSAS ve srovnání s kontrolní skupinou (Coughlin et al., 2004). Je prokázána i inverzní závislost mezi hladinou high density lipoproteinu (HDL) a AHI a pozitivní závislost mezi hladinou triglyceridů a AHI (Newman et al., 2001). Barcelo a kolektiv (Barcelo et al., 2008) se zabývali vztahem nadměrné denní spavosti u pacientů s OSAS a výskytem metabolického syndromu. Ve své práci prokázali u těchto pacientů statisticky významně vyšší hladiny glykémie, insulinu a vyšší výskyt inzulinové rezistence ve srovnání s kontrolní skupinou. Při terapii CPAP následně došlo ke zlepšení těchto parametrů. Hlavně pro podíl vlivu obezity nebyla jednoznačně prokázána nezávislá asociace mezi OSAS a metabolickým syndromem (Lam et al., 2007). Některé práce ale prokazují, že těžký OSAS je spojen s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění nezávisle na obezitě a inzulinové rezistenci (Tkacova et al., 2008).

Mechanismy, které spojují OSAS a DM je inzulinová rezistence, zvýšení sympatické aktivity, která vede ke zvýšení hladiny katecholaminů, spánková deprivace pak vede k poruše regulace glukokortikoidů a následně k poruše glukózové tolerance (Spiegel et al., 1999). Autoři Sleep Heart Health Study pak prokázali, že OSAS je spojen s poruchou glukózové tolerance a inzulinovou rezistencí a může tak vést ke vzniku DM II. typu (Punjabi et al., 2004). Tyto závěry potvrdili i další autoři, kdy sledovali vztah spánkové apnoe k výskytu DM u žen a u mužů mladších 55 let (Valham et al., 2009).

### 3.5.2 Arteriální hypertenze

V poslední době dochází ke zkracování doby spánku (Calhoun et al., 2010). Podle Sleep Heart Health Study osoby, které spí méně než 5 hodin za noc, mají o 66% vyšší riziko vzniku hypertenze (Gottlieb et al., 2006).

Arteriální hypertenze je u pacientů s OSAS vysoce prevalentní a podle stanoviska American Heart Association (AHA) je OSAS identifikovatelnou příčinou hypertenze (Calhoun et al., 2010). 50%-80% pacientů s OSAS má hypertenzi a 30-40% hypertenzních pacientů má OSAS (Peppard et al., 2000, O'Brien et al., 2013). V současné době je OSAS považován za významnou příčinu sekundární hypertenze (Sommers et al., 2008). Opakovně bylo prokázáno, že OSAS zhoršuje tíži arteriální hypertenze, která má u pacientů s OSAS nejčastěji podobu tzv. non-dipper typu (nedochází k poklesu krevního tlaku během nočních hodin) (Baquet et al., 2009, Logan et al., 2001) a je často příčinou noční hypertenze (Mancia et al., 2013). Typický nálezný non dippingu a noční hypertenze je uveden na obrázku č. 4.



Obrázek č.4. Non-dipping krevního tlaku, červeně vyznačeno noční období

U osob s farmakorezistentní hypertenzí se OSAS vyskytuje až u 83% pacientů (Logan et al., 2001). Z toho také vyplývá, že u všech pacientů s rezistentní hypertenzí (tj. pacienti, kteří užívají nejméně trojkombinaci antihypertenziv, z nichž jedno je diuretikum), by měl být OSAS vyloučen. U osob s rezistentní hypertenzí a OSAS byla také prokázána i vyšší hladina

aldosteronu (Gonzaga et al., 2010), což by mohlo mít vliv na výběr správné terapie. Nicméně jiné studie toto zvýšení popírají (Svatikova et al., 2009).

OSAS zvyšuje riziko hypertenze nezávisle na ostatních faktorech (váha, BMI, pohlaví) (Lavie et al., 2000). Stejně výsledky publikovali i autoři kohortové studie Wisconsin Sleep Study, kdy v této studii byl u pacientů s AHI > 15 vyšší výskyt hypertenze (OR 1,8). Autoři zároveň také prokázali lineární vztah mezi tíží OSAS a hypertenze (Young et al., 1993). Další studie Sleep Heart Health Study ukázala lineární závislost mezi výškou systolického a diastolického tlaku a tíží OSAS. OSAS je spojen s hypertenzí více u mladých až středně starých osob (mladších padesáti let) (Peppard et al., 2000). OSAS je spojen s poruchou cirkadiánního rytmu TK (Wang et al., 2014). V poslední době je velmi studována souvislost mezi OSAS a vznikem těhotenské hypertenze (Olivarez et al., 2011).

Maskovaná hypertenze (MH) je definována jako krevní tlak (TK), který je během 24 hodinového monitorování krevního tlaku (ABPM) nebo při selfmonitoringu vyšší než krevní tlak měřený v ordinaci (Yuchi et al., 2013). Prevalence MH je v běžné populaci odhadována na 10 až 25% (Pickering et al., 2007, Hansen et al., 2007, Angeli et al., 2010). Jako arbitrární hranice maskované hypertenze byla stanovena průměrná hodnota TK během dne > 135/85 mm Hg měřená pomocí ABPM (Yuchi et al., 2013). Sporným bodem této definice zůstává skutečnost, že pouhé hodnocení tlaku během dne nechává prostor pro hodnocení výskytu noční hypertenze, která dle této definice zůstává nezachycená.

Výskyt kardiovaskulárních komplikací u pacientů s MH je dvakrát vyšší než v běžné populaci a MH je velmi poddiagnostikovaná (Lancia et al., 2013). V minulosti bylo provedeno pouze několik studií, které se zabývaly prevalencí MH u pacientů s OSAS (Drager et al., 2011, Baquet et al., 2008). Společným poznatkem těchto prací je, že prevalence MH u pacientů s OSAS, je vyšší ve srovnání s běžnou populací.

Noční hypertenze (NH) je definována jako tlak TK > 120/70 mmHg v nočním intervalu (Myers et al., 2005). V poslední době je popsána i nová kategorie izolované NH (Li et al., 2013), která je definována jako noční TK > 120/70 mmHg a zároveň denní TK < 135/85 mm Hg. Prevalence NH je u pacientů s OSAS odhadována na takřka 80% (Baquet et al., 2009). Je charakterizována takzvaným non-dipping fenoménem, což je pokles TK v noci menší než 10% (Mancia et al., 2013). Důležitost tohoto jevu a jeho patofyziologické následky

byly dobře popsány v celé řadě studií. Bylo prokázáno, že u pacientů, u nichž se vyskytuje tento tzv. non-dipping fenomén je výrazně zvýšeno riziko kardiovaskulárních událostí (Boggia et al., 2007, Fagard et al., 2008, Fagard et al., 2009, Minutolo et al., 2011).

Prospektivní studie prokazují, že noční tlak krve je lepším prediktorem pro riziko KVO než denní tlak (Dolan et al., 2005, Pedersen et al., 2007). Například Dolan v souboru více než 5 tisíc osob s hypertenzí prokázal, že zvýšení nočního tlaku o 10 mm Hg vede k 21% zvýšení kardiovaskulární mortality (Dolan et al., 2005).

24 hodinové monitorování krevního tlaku (ABPM) je považováno za zlatý standard neinvazivního měření krevního tlaku všech druhů pacientů. Krevní tlak je měřen v pravidelných intervalech pomocí manžety umístěné na paži pacienta. Jeho výhody lze spatřit ve vícenásobných měřeních za 24 hodin, přesnějším měření skutečného TK, zhodnocení variability TK během dne, zlepšení jak diagnózy, tak i sledování léčby, možnost ověření diagnózy NH nebo MH a lepší reproducibilita než měření TK v ordinaci (Baquet et al., 2012).

Není však zcela jasné, jakým způsobem ovlivňuje toto vyšetření spánek pacientů. Dá se předpokládat, že opakovaná nafukování manžety mohou pacientům způsobit mikroprobuzení nebo je mohou pobudit úplně. Proto se hledají nové metody neinvazivního měření krevního tlaku, které by mohly klasické ABPM doplnit, eventuálně v budoucnu také nahradit.

Jedná se o novou metodu, která zatím nedosáhla rutinního klinického rozšíření. Tato metoda je založená na měření takzvaného pulsního transitního času (PTT). Pulsní transitní čas je definován jako doba přenosu tlakové vlny arteriálního pulsu z aortální chlopně do periferie (Pitson et al., 1998). V klinické praxi je používán elektrokardiogram (EKG) a to kmit R jako počáteční bod. Doba isometrické kontrakce levé komory nebo zpoždění mezi otevřením aortální chlopně a kmitem R jsou také do měření PTT zakomponovány. Tento čas je také označován jako preejekční perioda (PEP). Tato veličina je závislá na proměnách, které také ovlivňují PTT jako je krevní tlak a systolický objem. (Foo et al., 2006). Několik studií prokázalo poměrně silnou negativní korelaci mezi PTT a výškou krevního tlaku. Akutní zvýšení krevního tlaku způsobuje signifikantní změnu vaskulárního tonu a tím významně zkracuje PTT (Smith et al., 1999, Payne et al., 2006). Z toho také vyplývá, že PTT může odrážet akutní změny krevního tlaku a hemodynamických parametrů jako takových (Argod et



al., 1998, Kounalakis et al., 2009). Bohužel existuje pouze několik studií, které by se zabývaly hodnocením PTT a jeho korelací s tlakem krve u pacientů s různými onemocněními (Wagner et al., 2010).

Jak bylo popsáno výše, tato veličina samotná dobře koreluje s výškou krevního tlaku, ale limitací je, že je závislá na cévních faktorech, jako je míra aterosklerózy atd. Proto je nutné nejprve provést kalibraci přístroje.

Dle dostupné literatury zatím existuje pouze minimum prací, které by porovnávaly výsledky měření krevního tlaku pomocí této metody spolu s klasickým měřením krevního tlaku pomocí manžety u pacientů s OSAS. Dle Shmalgemeiera a kolektivu (Schmalgemeier et al., 2011) korelují výsledky měření krevního tlaku pomocí analýzy pulsní vlny s výsledky měření krevního tlaku pomocí manžety.

### **3.5.3 Plicní hypertenze**

V literatuře je udáván velmi různý výskyt plicní hypertenze (PH) u pacientů s OSAS od 21,6%- 43% (Yamakawa et al., 2002, Arias et al., 2006). Tkáčová uvádí ve své monografii, že ke chronickému zvýšení systolického tlaku v plicnici dochází pouze u těžkých forem OSAS, které je ale pravděpodobně klinicky nevýznamné (Tkáčová et al., 2006), což bylo potvrzeno i v další práci (Sovová et al., 2008).

### 3.5.4 Akutní infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční

Sleep Heart Health Study prokázala vyšší riziko ICHS u pacientů s AHI nad 11 (Sahar et al., 2001). Pacienti s OSAS a ICHS mají vyšší mortalitu a více nežádoucích událostí (např. akutní koronární syndrom) než kontrolní skupina (Peker et al., 2000). Pacienti s OSAS mají statisticky významně vyšší kalciové skóre než kontrolní skupina (Soraja et al., 2008).

Jak ukazují některé studie, výskyt OSAS u pacientů s infarktem myokardu (IM) je pravděpodobně vysoký. Lee a kolektiv publikovali práci, kdy u skupiny 120 pacientů s akutním IM prokázali OSAS s AHI vyšším než 15 u 65,7% pacientů (Lee et al., 2009). U těchto pacientů byl výskyt DM rizikový faktor pro OSAS (OR 2,86). Autoři zároveň neprokázali, že by přítomnost OSAS byla spojena se zhoršenou mikrovaskulární perfusí po perkutánní koronární intervenci (PCI). V roce 2014 byla publikována česká studie výskytu spánkové apnoe u pacientů s akutním infarktem myokardu. Zde Ludka a kolektiv prokázali, že spánková apnoe je u těchto pacientů vysoce prevalentní. Při použití hranice AHI > 5, byla spánková apnoe přítomna u 65,7% pacientů. (Ludka et al., 2014).

Diurnální variabilita vzniku IM je jiná u pacientů s OSAS a bez OSAS. Ve studii Kuniyoshiho a kolektivu u pacientů se vznikem IM od půlnoci do 6 hodin ráno až 91% pacientů mělo OSAS a riziko pro vznik IM bylo 6x vyšší než v ostatní hodiny (Kuniyoshi et al., 2008). Ludka et al ve své studii prokázali statisticky významně vyšší zastoupení IM v nočních a časně ranních hodinách (od půlnoci do 6 hodin), což může svědčit pro významný vliv neléčené spánkové apnoe na vznik infarktu myokardu (Ludka et al., 2014).

Otázkou zůstává, které pacienty s IM a v jakém časovém intervalu vyšetřovat na přítomnost OSAS a jak pacienty léčit (Lee et al., 2009).

Naše pracoviště publikovalo kasuistiku pacienta s OSAS, který měl komplikovaný průběh ICHS a až nastavení terapie pomocí CPAP vedlo ke stabilizaci stavu (Sovová et al., 2011).

V poslední době se objevují práce, které prokazují korelaci zvýšené hladiny troponinu a tíže OSAS. V norské studii, do které bylo zařazeno 514 osob, byla nalezena zvýšená hladina

troponinu I u 62% osob s OSAS a i po adjustaci na známé rizikové faktory korelovala s AHI, sníženou saturací O<sub>2</sub> a procentem doby spánku v saturaci O<sub>2</sub> pod 90% (Einvik et al., 2014).

### 3.5.5 Arytmie

U pacientů s OSAS se 2-4x více vyskytují srdeční arytmie, jako je fibrilace síní, tachykardicko bradykardický syndrom, atrioventrikulární (AV) blokády a komorové arytmie (Mehra et al., 2006). Arytmie v noci se objevují až u 50% pacientů (Sommers et al., 2008). Mehra a kolektiv ukázali ve své práci, že pacienti s poruchou dýchání ve spánku mají komplexnější arytmie než kontrolní skupina (Mehra et al., 2009).

Při elektrofyziologickém vyšetření pacientů s OSAS a bradyarytmiemi je prokazována normální nebo téměř normální funkce sinusového uzlu a AV převodního systému (Grimm et al., 1996). Pacienti s implantovaným kardiostimulátorem mají vysoký výskyt OSAS (59%) (Garrigue et al., 2007).

Mezi patofyziologické mechanismy, které mohou vyvolávat fibrilaci síní u pacientů s OSAS, patří dilatace síní vyvolaná změnami v intrathorakálním tlaku, vyšší sympatická aktivita, hypoxemie, hyperkapnie, acidosa a systémový zánět (Rajagopalan et al., 2011). Guilleminault popsal u souboru 400 pacientů 3% výskyt fibrilace síní (Guilleminault et al., 1983). Kumulativní riziko vzniku fibrilace síní u pacientů s OSAS je vyšší, než u pacientů bez OSAS (Gami et al., 2007), stejně jako recidiva fibrilace síní (83%) (Kahagala et al., 2003). OSAS je také nezávislý rizikový faktor pro neúspěch ablace fibrilace síní (Jongnarangsin et al., 2008). Přítomnost OSAS je nezávisle spojena s výskytem fibrilace síní u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií a může tak zhoršovat prognózu těchto nemocných (Pedrosa et al., 2010).

Garrigue a kolektiv publikovali práci, ve které prokázali, že u pacientů s OSAS léčba pomocí síňového overdrivingu snižuje výskyt epizod apnoe (Garrigue et al., 2002). Následně Baranchuk a kolektiv (Baranchuk et al., 2009) provedli metaanalýzu i dalších studií, které se zabývaly použitím stimulace síní v léčbě spánkové apnoe a shrnuly, že stimulace síní může

vést ke snížení spánkových apnoe, nicméně použití kontinuálního přetlakového dýchání (CPAP) je statisticky účinnější.

Problémem zůstává, že pouze minimum lékařů u pacientů s arytmiemi myslí na možnou souvislost s OSAS, jak jsme prokázali v naší práci (Sovová et al., 2010).

### **3.5.6 Náhlá srdeční smrt**

Existuje přímá souvislost mezi tíží spánkové apnoe a rizikem náhlé smrti v populaci (Gami et al., 2005). Pacienti s OSAS jsou vystaveni intermitentní těžké hypoxii a retenci oxidu uhličitého, zároveň s alterací aktivity sympatického a parasympatického nervstva. Tyto mechanismy mohou vést ke spuštění komorové tachykardie, která vzniká jak mechanismem reentry, tak i abnormální automacií nebo spouštěnou aktivitou.

Zatím ale není úplně jasné, zda OSAS zvyšuje riziko náhlé smrti v populaci (Sommers et al., 2008). Gami a kolektiv sledovali skupinu 10 701 osob, které podstoupily v letech 1987-2003 polysomnografii a prokázali výskyt náhlé srdeční smrti ročně u 0,27% (Gami et al., 2013). Při provedení multivariantní analýzy prokázali, že nezávislými rizikovými faktory pro náhlou smrt byl věk, hypertenze, ICHS, nález kardiomyopatie nebo srdečního selhání, komorové extrasystoly nebo nesetrvalá komorová tachykardie a nízká saturace O<sub>2</sub> v noci. Predikce náhlé smrti byla nejlepší při věku nad 60 let (HR 5,53), AHI nad 20 (HR 1,6), střední noční saturace O<sub>2</sub> pod 93% (HR 2,93) a nejnižší noční saturace O<sub>2</sub> pod 78% (HR 2,6).

V rámci této problematiky jsme publikovali kasuistiku mladého muže, který byl úspěšně resuscitován, následně provedená koronarografie prokázala významný nález na koronárních tepnách a kromě obezity byl přítomný jediný rizikový faktor a to neléčený OSAS (Sova et al., 2011).

### 3.5.7 Srdeční selhání

Až 37% pacientů se srdečním systolickým selháním má zároveň OSAS a výskyt OSAS je vyšší u mužů než u žen (Sin et al., 1999). OSAS zvyšuje riziko vzniku srdečního selhání u pacientů až 2,38 krát (Sahar et al., 2001). Možné mechanismy vlivu OSAS na vznik srdečního selhání jsou zvýšení sympatického tonu, zvýšení afterloadu levé a pravé komory srdeční, hypoxie a zvýšení rizika vzniku IM (Sommers et al., 2008). U pacientů se srdečním selháním může OSAS zvyšovat elektrickou nestabilitu hodnocenou pomocí T wave alternans, a tak zvyšovat riziko náhlé smrti ve spánku (Takasugi et al., 2009). Bitter a kolektiv prokázali ve své studii 244 pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory srdeční výskyt OSAS až u 69,3% pacientů, při zvyšování poruchy diastolické funkce levé komory se zvyšoval výskyt OSA (Bitter et al., 2009). Není známo, zda samotný OSAS může vést k srdečnímu selhání (Sommers et al., 2008).

### 3.5.8 Cévní mozková příhoda

Udávaná prevalence OSAS u pacientů s CMP je vzhledem k ovlivnění bias přežití a akutnímu vlivu vaskulárního postižení na dýchání nepřesná (Sommers et al., 2008). Sleep Heart Health Study ukázala vyšší riziko CMP v závislosti na tíži AHI (Sahar et al., 2001), stejně jako Arzt a kolektiv (Arzt et al., 2005), pacienti s AHI >20 měli až 4,33krát vyšší riziko CMP.

Výskyt poruch dýchání ve spánku je častý u pacientů s akutním lakunárním infarktem (Vilaplana-Bonnin et al., 2009). V této skupině pacientů mělo AHI > 10 až 69,1% pacientů. Minoguchi a kolektiv (Minoguchi et al., 2007) hodnotili pomocí magnetické rezonance přítomnost tichého mozkového infarktu a prokázali, že až 25% pacientů se středním až těžkým AHI má přítomný nález na magnetické rezonanci oproti 6% pacientů bez OSAS. Pacienti s OSAS a CMP mají také vyšší riziko úmrtí než skupina bez OSAS a to i po adjustaci na známá rizika (Sahlin et al., 2008).

Valham a kolektiv (Valham et al., 2008) sledovali efekt přítomného OSAS na vznik CMP, IM a náhlé smrti u pacientů, kteří podstoupili koronarografii, po adjustaci na další

rizika (věk, BMI, funkce levé komory srdeční, DM, pohlaví, typ intervence, hypertenze, fibrilace síní, předchozí CMP, kouření) pacienti s OSAS měli téměř třikrát vyšší riziko pro recidivu CMP. Toto riziko bylo navíc závislé na velikosti AHI, u pacientů se závažnou spánkovou apnoí bylo riziko až 3,6 násobné.

Ačkoliv pacienti s OSAS mají vyšší výskyt hypertenze a hyperkoagulačního stavu, mechanismus vzniku CMP u těchto pacientů je zatím nejasný. Jako možné faktory jsou zvažovány kolísání krevního tlaku, zhoršená cerebrální autoregulace, zhoršená endoteliální dysfunkce, akcelerovaná aterosklerosa a protrombotický a prozánětlivý stav (Sommers et al., 2008). Urbano a kolektiv (Urbano et al., 2008) zkoumali vliv OSAS na mozkovou autoregulaci pomocí měření rychlosti toku v mozkových artériích transkraniálním dopplerometrickým vyšetřením, měřením arteriálního tlaku krve pulsní fotopletysmografií během ortostatické hypotenze a během inhalace 5% CO<sub>2</sub>. Zjistili, že pacienti s OSAS mají zhoršenou reakci rychlosti toku v mozkových cévách po změně tlaku, než pacienti bez OSAS. To by mohlo vysvětlovat vyšší riziko vzniku mozkové ischémie během obstrukční apnoe. Někteří autoři prokazují vyšší výskyt stenozy karotické tepny u pacientů s CMP a OSAS, která není závislá na známých rizikových faktorech (Dziewas et al., 2007).

### **3.5.9 Erektální dysfunkce**

Erektální dysfunkce nebo snížené libido je popisováno u třetiny pacientů s OSAS (Rajagopalan et al., 2011). Dvě procenta pacientů s erektilní dysfunkcí pak mají OSAS.

## 3.6 Diagnostika

### 3.6.1 Dotazníkové systémy

První kontakt pacienta s OSAS s lékařem probíhá zpravidla v ordinaci praktického lékaře. Pro iniciační zhodnocení nadměrné denní spavosti pacienta bylo vyvinuto několik skórovacích systémů, z nichž je nejpoužívanější Epworthská škála spavosti viz tabulka. č. 2.

Tabulka č. 2- Epworthská škála spavosti

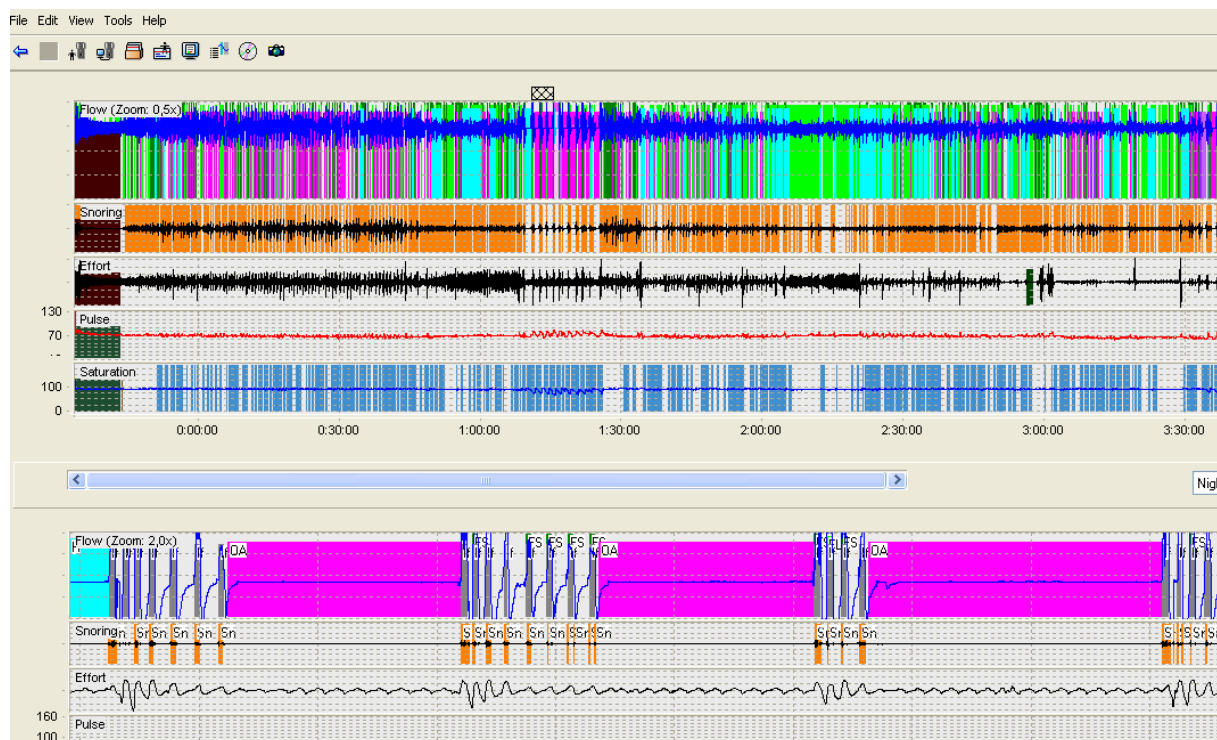
Epworthská škála spavosti	
Vyberte odpověď týkající se spánku v následujících situacích:	
0 = nikdy bych nedřímával / neusínal	
1 = slabá pravděpodobnost dřímoty / spánku	
2 = střední pravděpodobnost dřímoty / spánku	
3 = značná pravděpodobnost dřímoty / spánku	
1. Při četbě vsedě	.....
2. Při sledování televize	.....
3. Při nečinném sezení na veřejném místě (v kině, na schůzi)	.....
4. Při hodinové jízdě v autě (bez přestávky) jako spolujezdec	.....
5. Při ležení – odpočinku po obědě, když to okolnosti dovolují	.....
6. Při rozhovoru vsedě	.....
7. Vsedě, v klidu, po obědě bez alkoholu	.....
8. V automobilu stojícím několik minut v dopravní zácpě	.....
Součet:	.....
< 8- bez denní spavosti	
8-11 mírná nadměrná denní spavost	
12-15 středně významná nadměrná denní spavost	
16-24 významná nadměrná denní spavost	

### 3.6.2 Noční monitorace

Dalším krokem v diagnostice pacientů je noční monitorace. Zde existuje několik základních typů přístrojů k noční monitoraci pacientů se suspektním OSAS. Monitorace se provádí buď screeningově v domácích podmínkách nebo ve spánkové laboratoři.

#### a) Skrínigové přístroje (ApneaLink™, Somnocheck™ atd.)

Zde je pomocí nosní kanyly hodnocen průtok vzduchu nosem a saturačním čidlem je měřena saturace krve kyslíkem ( $SpO_2$ ). Výhodou tohoto přístupu je nízká finanční náročnost a stále se zlepšující dostupnost. V našich podmínkách jsou těmito přístroji vybaveny nejenom spánkové laboratoře, ale i někteří internisté, praktičtí lékaři a další specialisté. Nevýhodou je, že většina přístrojů nedokáže spolehlivě rozlišit obstrukční (jsou zachovány dýchací pohyby) od centrálních (nejsou přítomny dýchací pohyby) apnoí. Na obr. č 5 je ukázka záznamu ze skrínigového přístroje ApneaLink.

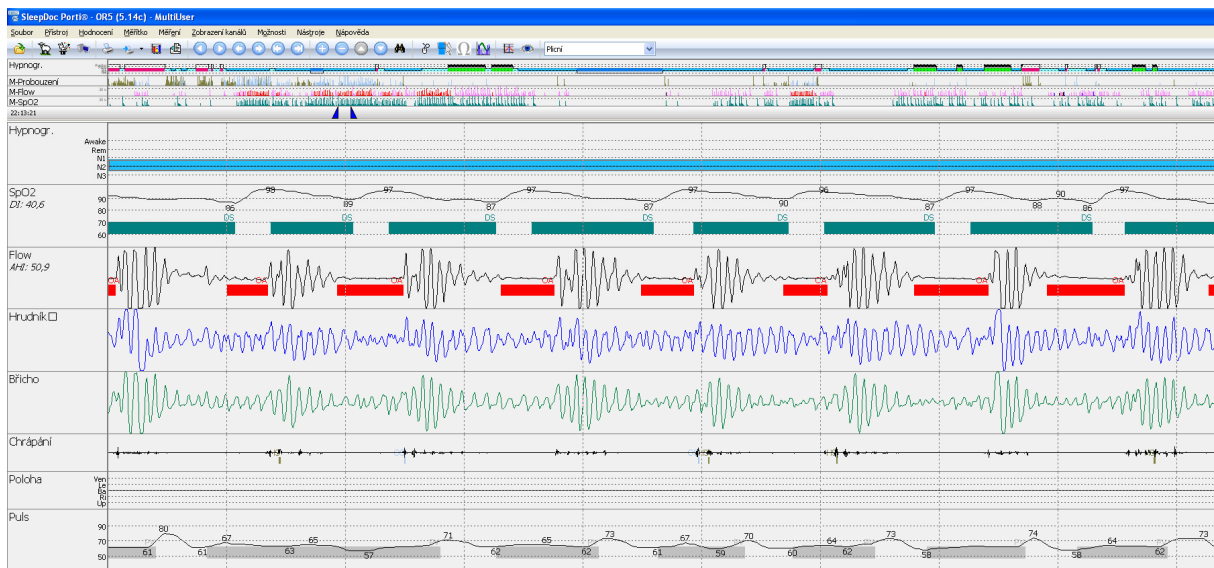


Obrázek č.5. Záznam skrínigového přístroje ApneaLink- fialově vyznačené apnoické pauzy



## b) Respirační polygrafie

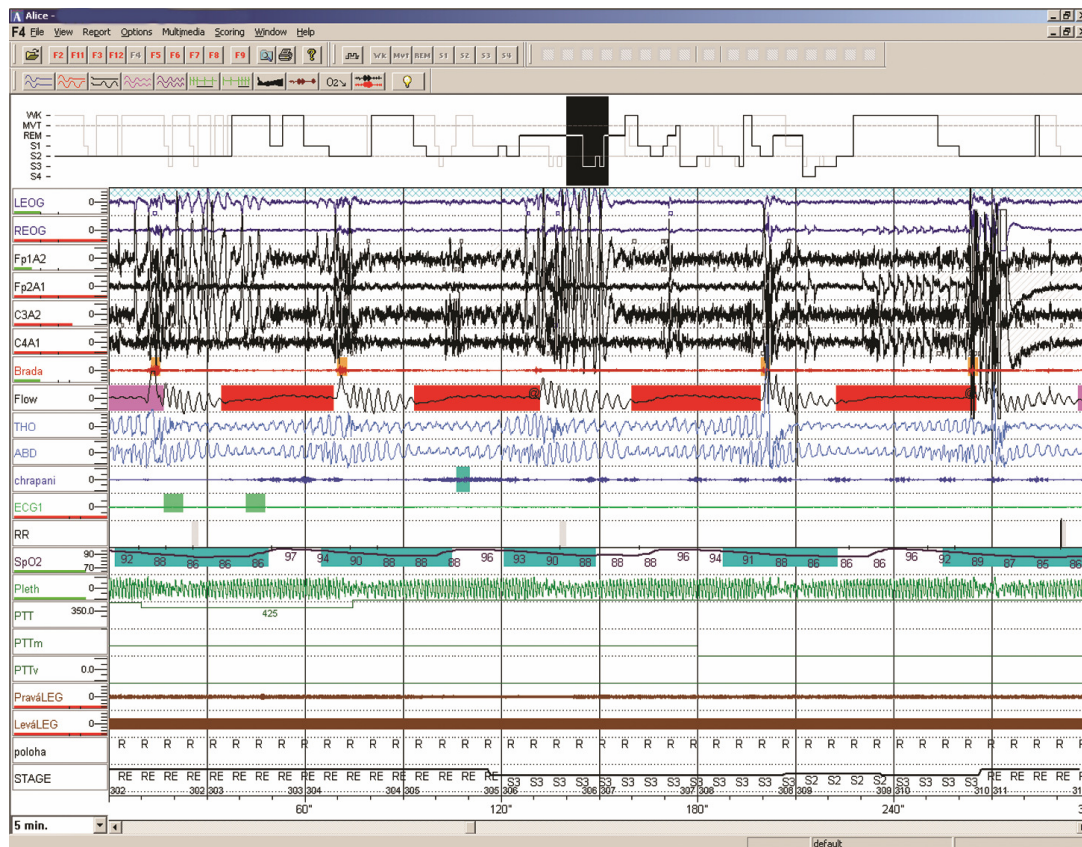
Toto vyšetření je v současné době v diagnostice obstrukční spánkové apnoe nejpoužívanější. Kromě průtoku vzduchu a saturace jsou navíc hodnoceny dýchací pohyby hrudníku a břicha, poloha pacienta a jsou také snímány údaje o chrápání. Zde již můžeme bezpečně určit, zda se jedná o spánkovou apnoei centrální nebo obstrukční, zhodnotit tíži spánkové apnoe a pacienta indikovat k některému z jednotlivých druhů terapie. Výhodou je poměrně nízká finanční náročnost, rychlé hodnocení a u většiny pacientů také dostatečná výtěžnost. Nevýhodou je, že tato metoda nám nedává informace o architektuře spánku pacienta, kolik času během vyšetření pacient skutečně spal a také nemůžeme vyloučit další poruchy spánku, jako jsou parasomnie, syndrom neklidných nohou atd.



Obrázek č. 6. Záznam z polygrafu Miniscreen- červeně v kanálu flow vyznačeny apnoické pauzy, modře poklesy saturace, je zachováno respirační úsilí (kanály hrudník, břicho), proto se jedná o obstrukční apnoe

### c) Videopolysomnografie

Videopolysomnografie je považována za zlatý standard vyšetření pacienta ve spánkové laboratoři. Kromě kanálů hodnocených během respirační polygrafie je navíc snímán i elektroencefalogram (EEG) pacienta, elektromyograf (EMG) z oblasti brady, končetin, je pořízen videozáznam, dále je možné nahrávat elektrokardiogram (EKG) a další veličiny. Nespornou výhodou je možnost posouzení všech onemocnění, které se během spánku vyskytují. Můžeme se zaměřit na přítomnost poruch dýchání ve spánku, stejně jako na neurologická onemocnění, nespavost atd. Nevýhodou je vysoká přístrojová náročnost, vyšší náklady na vyšetření jednoho pacienta a v neposlední řadě i výrazně delší doba hodnocení jedné noční monitorace.



Obrázek č. 7. Záznam kompletní videopolysomnografie Alice 5- červeně jsou v kanálu flow- průtok vzduchu, zvýrazněny apnoické pauzy. Je zachována aktivita dýchacích svalů (kanály THO- hrudník a ABD- břicho), proto tyto události označujeme jako obstrukční. Dále jsou modře zvýrazněny poklesy saturace krve kyslíkem, které korespondují s jednotlivými apnoickými pauzami.

### 3.6.3 Otorhinolaryngologické vyšetření

Jedním z vyšetření, které by každý pacient s OSAS měl podstoupit je i vyšetření otorhinolaryngologem (ORL). Zde jsou hodnoceny anatomické poměry laryngu a horních cest dýchacích s cílem identifikovat příčinu, která by následně mohla být chirurgicky odstraněna. Novou metodou, která v naší zemi zatím není rozšířená, je metoda DISE (Drug Induced Sleep Endoscopy) (Zerpa et al., 2015). Pomocí této metody je možné hodnotit výše zmíněné parametry během spánku, který je navozený farmakologicky. Diagnostika je ve srovnání s klasickým ORL vyšetřením přesnější, nicméně vyšší náklady zatím brání jejímu rutinnímu rozšíření.

## **3.7 Terapie OSAS**

Existuje několik doporučení pro léčbu OSAS. V roce 2013 byly publikovány doporučené postupy „Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians“ (Quaseem et al., 2013). Z těchto doporučených postupů vychází následující část.

### **3.7.1 Režimová opatření**

Jako první krok je všem pacientům doporučována redukce hmotnosti. V recentně publikované meta analýze autorského kolektivu Ashrafiana bylo prokázáno, že redukce hmotnosti vede ke snížení AHI (Ashrafian et al., 2015). U většiny pacientů bohužel nedochází k úplné normalizaci nálezu a toto opatření tak patří spíše mezi dlouhodobější strategie léčby. Ne vždy se podaří dostatečně postihnout příčinu uzávěru dýchacích cest pacientů, proto je nutné pacienty léčit pomocí neinvazivních ventilačních režimů. V randomizované studii Owense a kolektivu došlo k největšímu snížení hladin markerů zánětu právě u skupiny, která podstoupila kombinovanou léčbu a to redukci hmotnosti v kombinaci s terapií pomocí přetlakového dýchání (Owens et al., 2014)

### **3.7.2 Léčba OSAS pomocí přetlakového dýchání**

Metodou volby OSAS a nejefektivnější léčbou je přetlakové dýchání. Díky této léčbě dochází k normalizaci dýchání a vymizení apnoických pauz (Sullivan et al., 1981). Účinnost přetlakového dýchání na snížení nadměrné denní spavosti, únavy a zlepšení spánku byla prokázána v celé řadě studií, například v metaanalýze Sharplese a kolektivu (Sharplese et al., 2015). Tato léčba je tak považována za základ terapie OSAS a o dalších způsobech léčby je doporučováno uvažovat až při její intoleranci.

Tato léčba spočívá v aplikaci přetlaku vzduchu pomocí nosní nebo celoobličejové masky. Přetlak vzduchu je generován pomocí ventilátoru, který je během noci umístěn na

nočním stolku pacienta a poskytuje tlak, díky kterému nedochází k uzavírání dýchacích cest pacienta.

Jak již bylo uvedeno výše, první přístroje byly vyvinuty na počátku 80. let v Austrálii. Tento objev znamenal výrazný posun od dob, kdy jedinou terapii těžké spánkové apnoe byla tracheostomie.

V současné době se nejčastěji používá režim kontinuálního přetlakového dýchání-CPAP (Continuous positive airway pressure), výrazně méně často režim BPAP (Bilevel positive airway pressure). Během posledních let jsou k dispozici i nové přístroje umožňující i různé specifické ventilační režimy jako je ASV (Adaptive Servo-Ventilation) a AVAPS (Average Volume Assured Pressure Support) a iVAPS (Intelligent Volume Assured Pressure Support). Přehled základních ventilačních režimů je uveden v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3- Přehled ventilačních režimů

Ventilační režim	Charakteristika	Použití
CPAP (Continuous positive airway pressure)	Kontinuální přetlak	Základní terapie OSAS
BPAP (Bilevel positive airway pressure)	Dvojúrovňový přetlak, rozdílný inspirační a expirační tlak	Uspodňuje výdech, možné použít u pacientů, kteří pro vysoké tlaky netolerují CPAP, pacienty s chronickou obstrukční plicní nemocí atd.
Auto CPAP, AutoBPAP	Automatická titrace tlaku	Přístroj sám nastavuje optimální tlak pacienta, použití při zahájení terapie eventuelně v některých specifických případech, kdy pacient vyžaduje rozdílné nastavení léčby
ASV (Adaptive Servo-Ventilation)	Dvojúrovňový přetlak, rozdílný inspirační a expirační tlak, upravuje činnost dle aktuálních potřeb pacienta	Navíc k BPAP možné upravovat dýchací vzorec vzhledem k potřebám pacienta, vhodné pro pacienty s centrální apnoí, Cheyne Stokesovým dýcháním
AVAPS (Average Volume Assured Pressure Support) a iVAPS (Intelligent Volume Assured Pressure Support)	Dvojúrovňový přetlak, rozdílný inspirační a expirační tlak, možnost nastavení objemově řízené ventilace.	Navíc k BPAP možné nastavit aktuální objem vzduchu, který bude do pacienta aplikován, vhodné pro pacienty s chronickou obstrukční plicní nemocí, hyperkapnickým respiračním selháním atd.

Zda-li ale léčba pomocí CPAP snižuje incidenci hypertenze nebo kardiovaskulárních komplikací není jasné. Výsledky rozsáhlé multicentrické studie ze 14 španělských center u 725 dospělých s OSAS (bez denní spavosti), která srovnávala vliv CPAP terapie proti standardní terapii bez CPAP prokázaly, že terapie CPAP nevedla k redukci vzniku hypertenze a kardiovaskulárních komplikací (Philips et al., 2013), stejně jako další multicentrická studie (Barbe et al., 2012). Tyto výsledky jsou v rozporu s pracemi jako např. Bottini a kolektivu (Bottini et al., 2012) nebo Marina a kolektivu (Marin et al., 2012), kteří naopak prokázali, že při léčbě CPAP klesá riziko vzniku hypertenze u těchto pacientů.

Montesi provedl metaanalýzu 32 studií, které sledovaly, zda léčba CPAP snižuje TK a prokázali malé, ale statisticky významné snížení TK (Montesi et al., 2012).

Léčba pomocí CPAP má i pozitivní vliv při léčbě pacientů se srdečním selháním, jak potvrdila metaanalýza 15 randomizovaných studií (Aggarwal et al., 2014).

Zásadní otázkou zůstává, co je adekvátní délka nočního používání CPAP. Obvyklá hodnota 3-4 hodiny užití je pravděpodobně malá pro ovlivnění následků OSA (Levy et al., 2011). Tento fakt potvrzují i studie vlivu CPAP na výšku TK, kdy například Barbe a kolektiv prokázali snížení TK u pacientů, kteří používali CPAP více než 5,6 hodin za noc (Barbe et al., 2010).

### 3.7.3 Jiné metody léčby OSAS

#### a) Farmakoterapie

V minulosti byla provedena celá řada studií vlivu farmakoterapie na parametry OSAS jako je AHI, ODI, saturaci krve kyslíkem atd. Jako možnosti farmakoterapie byl hodnocen acetazolamid, eszopiclon, naltrexon, fosfocholinamin, fyzostigmin, donezepil, flutikason, ondasetron, paroxetin a fluoxetin. V metaanalýze Mason a kol. (25 léků u 516 osob) (Mason et al., 2013) se uvádí, že kvalita prováděných studií není většinou dobrá. I když u některých léků je prokázáno zlepšení AHI po léčbě (flutikason, donezepil, fluoxetin, ondasetron), je málo evidence based medicine důkazů na používání těchto léků. Vloni vyšla studie vlivu léčby zonisamidem (antiepileptikum) na výšku AHI (Eskandari et al., 2014), která prokázala snížení AHI po 4 týdnech. Tento preparát (inhibitor karboanhydrázy) vypadá slibně a to i pro jeho efekt na snížení váhy.

Jedna ze starších studií s klonidinem prokázala, že léčba může redukovat apnoické epizody a zlepšovat noční hypoxémii (Issa et al., 1992).

V patogeneze OSAS se uvádí jako jeden z mechanismů přetížení organismu tekutinami a jejich přesun během spánku do oblasti hlavy a krku (Ding et al., 2014). Tento jev se také stává cílem různých terapeutických přístupů. Potenciálním přístupem je použití diuretik. Například Gaddam a kolektiv prokázali pozitivní účinek podávání spironolaktonu na OSAS (Gaddam et al., 2009). Výsledky této práce bohužel nebyly potvrzeny v rozsáhlejším klinickém hodnocení.

Nerbass a kolektiv publikovali práci, která zjistila, že také kalcioví antagonisté mohou mít negativní vliv na délku spánku u pacientů s OSAS (Nerbass et al., 2011), autoři uvádí, že je třeba dalších studií, které by toto zjištění potvrdilo.



## **b) Léčba OSAS a orální přístroje**

V současné době se na trhu vyskytuje několik mandibulárních protraktorů použitelných v terapii OSAS. V metaanalýze (Lim et al., 2006) bylo prokázáno snížení AHI o 15 bodů a Epworthské škály spavosti o 1,8 bodů. Podobných výsledků bylo dosaženo i v další publikované metaanalýze (Quasem et al., 2013), kde byla prokázána redukce AHI o 14 bodů a Epworthské škály spavosti o 2 body. Do těchto metaanalýz bylo zařazeno 18, respektive 155 studií, což nám poskytuje poměrně robustní data pro použitelnost těchto přístrojů v klinické praxi.

Obrovskou limitací je zatím cena takového zařízení a náročnost jeho výroby. Pacient musí být vyšetřen odborníkem (nejčastěji stomatologem), který získá otisk chrupu a následně je tato terapeutická pomůcka zhotovena. Také není zcela jasné, jaké životnosti tyto pomůcky dosahují.

Ve světové literatuře se objevila zajímavá metaanalýza studií vlivu mandibulárních protraktorů na výšku krevního tlaku u pacientů s arteriální hypertenzí. Iftikhar a kolektiv (Iftikhar et al., 2013) hodnotili, zdali léčba OSAS pomocí orálních přístrojů ovlivňuje krevní tlak. V jejich metaanalýze hodnotili 7 studií u 399 pacientů a potvrdili snížení kauzálního systolického, diastolického a středního tlaku po léčbě pomocí těchto přístrojů.

Dalším zajímavým přístupem, který se v zahraniční literatuře objevil je systém Winx (ApniCure, Redwood City, USA). Toto zařízení se vkládá do úst a generuje podtlak. Díky tomu jsou uvula i měkké patro nasávány směrem dopředu a snižuje se náchylnost ke vzniku obstrukce. Podle dostupné studie (Colrain et al., 2013) je tato léčba účinná u 30-40 % pacientů s OSAS. I zde se dá předpokládat výrazný vliv správné indikace pacientů k této léčbě. Výhodou je relativní neinvazivnost, nevýhodou zůstává cena (cca 1000 USD- Americký dolar) a nutnost měnit náustek každých 3-6 měsíců.

### **c) Terapie OSAS pomocí nosních chlopní**

V USA se také objevil poměrně zajímavý způsob terapie OSAS pomocí jednorázových chlopní Provent vkládaných do nosu (Theravent, San Jose, USD). Tyto chlopně do značné míry ztěžují výdech pacientů a zachovávají schopnost nádechu. I když přesný mechanismus účinku v terapii OSAS není znám, předpokládá se, že tato léčba vede ke zvýšení objemu plic, pozitivnímu tlaku v horních dýchacích cestách během výdechu a u některých pacientů také k mírné hyperkapnii. Ve studii Rosenthala kolektivu (Rosenthal et al., 2009) bylo prokázáno snížení AHI z 24,5 na 13,5. Tyto chlopně jsou indikovány pouze pro pacienty s lehkým až středně těžkým OSAS, u kterých můžou mít pozitivní vliv. Nevýhodou je opět cena, která je cca 2 USD na noc.

### **d) Stimulační léčba OSAS**

I v invazivním přístupu k terapii OSAS se objevují nové cesty. Po roce 2010 se objevují práce zabývající se možností elektrické stimulace n. genioglossus. Pacientům je zaveden podkožní stimulátor a elektroda, která stimuluje n. genioglossus. Základní hypotézou účinku je, že zvýšený tonus svalů v okamžiku stimulu zabrání zapadnutí jazyka a vzniku apnoe nebo hypopnoe. V první práci Eastwooda a kolektivu (Eastwood et al., 2011) bylo prokázáno snížení AHI o 55% (z 43,1 na 19,5). Tato první data vypadala velice slibně, nicméně v následně publikované studii (Kezirian et al., 2014) byly pozitivní dopady stimulace tohoto nervu o něco horší (redukce AHI z 45,4 na 25,3).

Při použití této léčby je nesmírně důležitá pečlivá indikace pacientů. Není překvapující, že dobrých výsledků je dosaženo pouze u pacientů, u nichž dochází k výraznějšímu přesunu jazyku směrem dorzálním. Nezbytným vyšetřením se ukázala být metoda DISE (Drug Induced Sleep Endoscopy). Díky ní bylo možné správně indikovat pacienty, kteří budou mít z této léčby nejvyšší benefit. Tato léčba je zatím pouze experimentální a není schválena k rutinnímu klinickému použití, nicméně dle dostupných údajů se ve Spojených státech amerických očekává vydání souhlasného stanoviska agentury Food and Drug Administration. Také cena je zatím pouze odhadována, ale dá se očekávat, že léčba jednoho pacienta (zavedení+ titrace) bude dosahovat cca 30 000 USD. (White et al., 2014).

### **e) Léčba OSAS a kyslíková terapie**

V New England Journal of Medicine byla v roce 2014 publikována práce Gottlieba a kolektivu (Gottlieb et al., 2014), kteří srovnávali vliv CPAP a podání kyslíkové terapie u osob s OSAS na výšku krevního tlaku. U osob léčených pomocí CPAP prokázali snížení středního TK za 24 hodin na rozdíl od skupiny léčené pomocí kyslíkové terapie nebo kontrolní skupiny. Zde je vidět, že pouhá normalizace saturace nevede ke snížení kardiovaskulárních komplikací a kruciální je odstranit apnoické pauzy jako takové.

### **f) Ostatní možnosti léčby OSAS**

Experimentální práce se věnují zkoumání vlivu otoku ve faryngální oblasti na vznik OSAS a jeho tíži. Existují práce, které prokazují snížení AHI při používání kompresních punčoch dolních končetin, které je způsobeno snížením obvodu krku v noci (Redolfi et al., 2011, White et al., 2014).

#### **4 Experimentální část**

Experimentální část je podle cílů disertační práce rozdělena na čtyři části, které obsahují popis konkrétního vybraného souboru, metodiku práce, výsledky a diskuzi k danému tématu. Všechny studie byly schváleny lokální etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty UP v Olomouci.

## **4.1 Stanovení výskytu maskované a noční hypertenze u vybraného souboru pacientů s OSAS a provedení korelace s parametry OSAS**

### **4.1.1 Soubor a metodika**

Do této prospektivní studie bylo zařazeno celkem 97 (88 mužů) pacientů, průměrného věku  $53,9 \pm 9,7$  let, kteří splňovali diagnózu OSAS (diagnostikována polysomnografií (Alice 5, Respironics, USA) nebo respirační polygrafií (Miniscreen, F+G, Germany)) a kteří byli indikováni k terapii přetlakovým dýcháním v režimu CPAP (continuous positive airway pressure) (apnea- hypopnea index > 15).

#### ***Fyzikální vyšetření, dotazník***

Během fyzikálního vyšetření byly změřeny základní antropometrické parametry (výška, hmotnost, obvod krku, pasu, boků) a stanoveno BMI. Pacienti dále vyplnili dotazník Epworthské škály spavosti.

#### ***Měření krevního tlaku***

Krevní tlak v ordinaci (kazuální TK) byl měřen pomocí standardního sfygmomanometru, který byl pravidelně kalibrován a pro ABPM jsme použili tlakový Holter Spacelabs (Spacelabs Healthcare) viz obrázek č. 8. Měření TK probíhala každých 20 minut během dne a každých 30 minut během noci. Průměrný systolický a diastolický tlak krve byl měřen během následujících intervalů: 24 hodin, den, noc. Noc byla definována jako doba od 00.- do 6.00 hod.

Jako cílové hodnoty byly definovány následující: průměrný TK (pTK) 130/80 mmHg během 24 hodin; pTK 135/85 mm Hg během dne a pTK 120/70 mmHg během noci (Myers et al., 2005).

Syndrom bílého pláště byl definován jako TK > 140/90 mm Hg měřeného v ordinaci spolu s normálními hodnotami pTK měřenými pomocí ABPM.

Správná kompenzace TK byla definována jako TK v ordinaci <140/90 mmHg a všechny hodnoty pTK měřené pomocí ABPM v normě.

Zvoleny byly dvě definice maskované hypertenze (MH).

D I. Normální hodnota TK měřená v ordinaci spolu s nadhraniční hodnotou pTK, měřeného pomocí ABPM kdykoliv během 24 hodin

D II. Normální hodnota TK měřená v ordinaci spolu s nahraniční hodnotou pTK měřeného pomocí ABPM v denním intervalu.

Pro potřeby této studie byl termín maskovaná hypertenze použit jako syntéza maskované a maskované nekontrolované hypertenze dle doporučení European Society of Hypertension (O'Brien et al., 2013), protože tento termín byl platný v době provádění této studie a také lékařům je dobře znám.

Noční hypertenze (NH) byla definována jako pTK během noci > 120/70 mmHg.

### ***Polysomnografie, polygrafie***

Všichni pacienti podstoupili standardní noční polysomnografii (Alice 5, Respironics, USA) nebo respirační polygrafii (Miniscreen, F+G, Germany). Záznamy byly manuálně reskórovány (za použití kritérií American Academy of Sleep Medicine 2005) zkušeným lékařem/lékařkou (standardní postup v místě provádění studie). Použity byly standardní kritéria apnoe (zástava průtoku vzduchu > 10 sekund) a hypopnoe (omezení průtoku vzduchu > 50% a pokles saturace krve kyslíkem > 3 %). Apnoe byly klasifikovány jako obstrukční, smíšené a centrální dle přítomnosti/ absence dýchacích pohybů. Dále byly analyzovány následující parametry OSAS: apnoe-hypopnoe index (AHI), oxygen desaturation index (ODI), průměrná noční saturace krve kyslíkem (SpO<sub>2</sub>) a procento doby spánku v SpO<sub>2</sub> < 90%.



*Obrázek č. 8. Ambulantní monitor krevního tlaku Spacelabs*

### ***Statistické analýzy:***

Všechny statistické analýzy byly provedeny za použití softwaru SPSS verze 1.5. Jmenovitě byl použit dvouvýběrový Studentův t-test a Mann Whitney U test.

### **4.1.2 Výsledky**

Základní klinické parametry souboru a parametry OSAS jsou uvedeny v tab. č. 4.

Tabulka č. 4- Základní klinické parametry a parametry OSAS u sledovaného souboru

<b>Základní klinické parametry</b>	<b>Soubor (n=97) <math>\bar{x}</math>±SD</b>
Muži	85
Ženy	12
Věk	53,9±9,8
AHI	54,6±22,8
ODI	58,3±24
Průměrná noční SpO <sub>2</sub> (%)	88,8±5
% doby spánku < 90% SpO <sub>2</sub>	35,4±25,1
Epworthská škála spavosti	10,3±5,1
BMI	37,9±19,2

*AHI- Apnoe- hypopnoe index, ODI- oxygen desaturation index, BMI- Body mass index*

Průměrné hodnoty TK měřené v ordinaci a pomocí ABPM jsou uvedeny v tab. č. 5.



Tabulka č. 5- Průměrné vstupní hodnoty kazuálního TK a TK měřeného pomocí ABPM

TK (n=97) $\bar{x}$ ±SD			
TK v ordinaci (mm Hg)		Systolický TK	135,4±13,5
		Diastolický TK	82,4±10,7
pTK ABPM (mm Hg)	24 hodin	Systolický TK	136,4±13,3
		Diastolický TK	80,3±8,6
	Den	Systolický TK	139,7±13,5
		Diastolický TK	83,3±9,2
	Noc	Systolický TK	131,9±15,4
		Diastolický TK	75,8±9,7

TK- tlak krve

V tabulce č. 6 je uveden počet a poměr pacientů se správnou kompenzací kazuálního krevního tlaku (<140/90 mmHg) a TK měřeného pomocí ABPM (pTK<130/80 mmHg za 24 hodin; < 135/85 mmHg během dne a <120/70 mmHg v noci), dále pak výskyt maskované hypertenze (podle definice I, II), noční hypertenze (pTK> 120/70 mmHg) a prevalence syndromu bílého pláště.

Tabulka č. 6- Míra správné kompenzace krevního tlaku a prevalence noční/maskované hypertenze

<b>Správná kompenzace TK a prevalence maskované/noční hypertenze (n=97)</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Kompenzace TK v ordinaci (kazuální TK)</b>	67	69,1
<b>24 h systolický+diastolický pTK</b>	26	26,8
<b>24 h systolický pTK</b>	30	30,9
<b>24 h diastolický pTK</b>	46	47,4
<b>Den systolický+diastolický pTK</b>	33	34,0
<b>Den systolický pTK</b>	35	36,1
<b>Den diastolický pTK</b>	56	57,7
<b>Noc systolický+diastolický pTK</b>	18	18,5
<b>Noc systolický pTK</b>	23	23,7
<b>Noc diastolický pTK</b>	31	32,0
<b>Správná kompenzace TK podle ABPM</b>	<b>15</b>	<b>15,5</b>
<b>Maskovaná hypertenze- D I</b>	<b>55</b>	<b>56,7</b>
<b>Maskovaná hypertenze- D II</b>	<b>41</b>	<b>42,3</b>
<b>Noční hypertenze</b>	<b>79</b>	<b>81,4</b>
<b>Syndrom bílého pláště</b>	3	3,1

TK- tlak krve, ABPM- ambulantní monitorování tlaku krve

Správná kompenzace TK podle ABPM se vyskytovala pouze u 15 (15,5%) pacientů.

MH- definice I se vyskytovala u 55 (56,7%) pacientů z celého souboru (97 pacientů), což představuje 82,1% pacientů se správně kompenzovaným kazuálním TK (67 pacientů).

MH- definice II se vyskytovala u 41 (42,3%) pacientů z celého souboru (97 pacientů) což představuje 61,2% pacientů se správně kompenzovaným kazuálním TK (67 pacientů).

Pomocí dvouvýběrového studentova t-testu nebyla prokázána korelace MH a parametrů OSAS- AHI ( $p=0,841$ ) a ODI ( $p=0,137$ ) a pomocí Mann Whitney U test nebyla prokázána korelace mezi výskytem MH a průměrnou noční  $SpO_2$  ( $p=0,991$ ) a % doby spánku  $< 90\%$   $SpO_2$  ( $p=0,896$ ).

Dále jsme provedli korelaci výskytu NH a parametrů OSAS. Studentův t-test neprokázal signifikantní závislost mezi výskytem NH a AHI ( $p=0,059$ ), % doby spánku  $< 90\%$   $\text{SpO}_2$  ( $p=0,516$ ) a průměrnou noční  $\text{SpO}_2$  ( $p=0,167$ ). ODI bylo u pacientů s NH signifikantně vyšší než u pacientů bez ní ( $p=0,002$ ).

### 4.1.3 Diskuze

Do této studie jsme záměrně zařadili pacienty se středně těžkým až těžkým OSAS, kteří byli indikováni k terapii CPAP. Možná právě proto naše studie prokázala velmi vysokou prevalenci maskované hypertenze u pacientů s OSAS v tomto souboru pacientů ze spádové oblasti naší spánkové laboratoře. Tato studie byla také první prevalenční studií MH u OSAS provedenou v České republice. MH se vyskytovala u 56,7% pacientů, pokud použijeme přísnější kritérium zahrnující i noční hypertenzi a u 42% pacientů, pokud použijeme definici, která zohledňuje pouze vyšší pTK v denním intervalu. V pracích Dragera a kolektivu (Drager et al., 2010, Drager et al., 2011) a v práci Baqueta a kolektivu (Baquet et al., 2008), kteří hodnotili výskyt podle méně přísné definice, byl výskyt MH- 39%, 30% a 30%, což je v prvním případě prakticky shodné s výskytem v naší studii a v dalších případech je výskyt mírně nižší. Určitou roli může hrát i výběr pacientů, například ve studii Dragera a kolektivu (Drager et al., 2010), byli zařazeni pouze pacienti bez antihypertenzní medikace. Na základě porovnání našich výsledků s dostupnou literaturou, můžeme vyslovit hypotézu, že u pacientů se závažným OSAS se MH vyskytuje častěji.

Mechanismus, jakým OSAS vede k rozvoji MH není znám. Může být zprostředkován zvýšením tonu sympatického nerovového systému (Narkiewicz et al., 1998), dysregulací systému renin-angiotensin-aldosteron (Moller et al., 2003) a endoteliální dysfunkcí (Ip et al., 2004). V současné době neexistuje konsenzus stran patofyziologických mechanismů jejich rozvoje. Jednou z možných hypotéz je, že již minimální podnět vede k rozvoji arteriální hypertenze prostřednictvím autonomní dysregulace.

Takto vysoká prevalence maskované hypertenze má významné klinické následky. Pouze 15% pacientů mělo dobře kompenzovaný krevní tlak. To jistě svědčí pro to, že jakožto

lékaři máme stále co zlepšovat v oblasti péče o pacienty s arteriální hypertenzí a OSAS. U 81% pacientů jsme diagnostikovali noční hypertenzi, čímž jsme v souladu se světově publikovanou literaturou.

Provedené korelace mezi jednotlivými parametry syndromu obstrukční spánkové apnoe jako je AHI, ODI atd. nezaznamenaly statisticky významný výsledek, nicméně korelace mezi AHI a výskytem noční hypertenze téměř dosahovala hranice statistické významnosti. Také u pacientů s noční hypertenzí bylo zaznamenáno signifikantně vyšší ODI. To by mohlo svědčit pro vyšší význam desaturace samotné v patofyziologii vzniku noční hypertenze, než výskytu apnoických nebo hypopnoických pauz (Levy et al., 2011). Pro lepší porozumění patofyziologii vývoje noční hypertenze je nutné provést další studie.

## **4.2 Vliv roční terapie CPAP na prevalenci maskované a noční hypertenze u pacientů se středně těžkým a těžkým OSAS.**

### **4.2.1 Soubor a metodika**

Do této prospektivní studie jsme zařadili celkem 43 pacientů (40 mužů) průměrného věku  $54,2 \pm 10,5$  roků s diagnózou arteriální hypertenze. Všichni tito pacienti trpěli středně těžkým až těžkým OSAS a byli po úvodních vyšetřeních indikováni k terapii CPAP.

V rámci této studie byla použita následující vylučovací kritéria: nízká compliance s léčbou CPAP (definovaná jako používání CPAP < 4 hodiny/noc), ejekční frakce levé komory < 50%, významná vada srdečních chlopní, jiná příčina sekundární hypertenze než OSAS, plicní fibróza, chronická obstrukční plicní nemoc stádia III až IV dle klasifikace GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) 2011, pacienti s centrální spánkovou apnoe a Cheyne- Stokesovým dýcháním, pacienti užívající léčbu, která by mohla interferovat se sledovanými parametry, jakákoliv změna farmakoterapie (úprava dávky, změna medikace) arteriální hypertenze. Používaná farmakoterapie u souboru je uvedena v tabulce č. 7.

*Tabulka č. 7. Přehled antihypertenzní léčby,*

Skupina antihypertenziv	Antihypertenzní léčba
ACEi	21
ARB	11
CCB	14
Diuretika	17
Centrálně působící látky	7

*ACEi- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, ARB- blokátory receptoru pro angiotensin, CCB- blokátory kalciových kanálů*

### ***Fyzikální vyšetření, dotazník***

Během fyzikálního vyšetření byly změřeny základní antropometrické parametry (výška, hmotnost, obvod krku, pasu, boků) a bylo stanoveno BMI. Pacienti dále vyplnili dotazník Epworthské škály spavosti.

### ***Měření krevního tlaku***

Krevní tlak v ordinaci (kazuální TK) byl měřen pomocí standardního sphygmomanometru, který byl pravidelně kalibrován a pro ABPM jsme použili tlakový Holter Spacelabs (Spacelabs Healthcare) viz obrázek č. 8. Měření TK probíhala každých 20 minut během dne a každých 30 minut během noci. Průměrný systolický a diastolický tlak krve byl měřen během následujících intervalů: 24 hodin, den, noc. Noc byla definována jako doba od 00.- do 6.00 hod.

Jako cílové hodnoty byly definovány následující: průměrný TK (pTK) 130/80 mmHg během 24 hodin; pTK 135/85 mm Hg během dne a pTK 120/70 mmHg během noci (Myers et al 2005).

Syndrom bílého pláště byl definován jako nadhraniční hodnota TK měřeného v ordinaci spolu s normálními hodnotami pTK měřenými pomocí ABPM.

Správná kompenzace TK byla definována jako TK v ordinaci <140/90 mmHg a všechny hodnoty ABPM pTK v normě.

Zvoleny byly dvě definice maskované hypertenze (MH).

D I. Normální hodnota TK měřená v ordinaci spolu s nadhraniční hodnotou pTK měřeného pomocí ABPM kdykoliv během 24 hodin

D II. Normální hodnota TK měřená v ordinaci spolu s nadhraniční hodnotou pTK měřeného pomocí ABPM v denním intervalu.

Pro potřeby této studie byl termín maskovaná hypertenze použit jako syntéza maskované a maskované nekontrolované hypertenze dle doporučení European Society of Hypertension (O'Brien et al. 2013), protože tento termín byl platný v době provádění této studie a také lékařům je dobře znám.

Noční hypertenze (NH) byla definována jako pBP během noci > 120/70 mmHg.

Měření bylo provedeno vstupně a po roce terapie pomocí CPAP.

### ***Polysomnografie, polygrafie***

Všichni pacienti podstoupili standardní noční polysomnografii (Alice 5, Respiromics, USA) nebo respirační polygrafii (Miniscreen, F+G, Germany). Záznamy byly manuálně reskórovány (za použití kritérií American Academy of Sleep Medicine 2005) zkušeným lékařem/lékařkou (standardní postup v místě provádění studie). Použity byly standardní kritéria apnoe (zástava průtoku vzduchu > 10 sekund) a hypopnoe (omezení průtoku vzduchu > 50% a pokles saturace krve kyslíkem > 3 %). Apnoe byly klasifikovány jako obstrukční, smíšené a centrální dle přítomnosti/ absence dýchacích pohybů. Dále byly analyzovány následující parametry OSAS: apnoe-hypopnoe index (AHI), oxygen desaturation index (ODI), průměrná noční saturace krve kyslíkem (SpO<sub>2</sub>) a procento doby spánku v SpO<sub>2</sub> < 90%.

### *Titrace CPAP*

Terapie CPAP byla zahájena po vstupních vyšetřeních. Optimální tlak byl titrován za pomoci autoCPAP po dobu 3 nocí, během kterých byli pacienti hospitalizováni. Pravidelná terapie CPAP byla zahájena po stanovení optimálního tlaku.

### *Statistické analýzy*

Všechny statistické analýzy byly provedeny za použití softwaru SPSS verze 1.5. Použit byl Wilcoxonův párový test, McNemarův test, Mann-Whitney U test, Shapiro-Wilk test a Spearmanova korelační analýza.

Pro porovnání kontinuálních proměnných byl použit Wilcoxonův párový test. Změny v prevalenci MH a NH před léčbou a po jednom roce léčby CPAP ventilátorem byly analyzovány pomocí McNemarova testu. Ke zhodnocení vztahu mezi pTK a parametry OSAS byla použita Spearmanova korelační analýza. Rozdíly v jednotlivých parametrech OSAS u pacientů s NH a MH byly analyzovány za použití Mann-Whitney U testu. Normalita dat byla testována za použití Shapiro-Wilk testu. Hladina významnosti byla 0,05.



#### **4.2.2 Výsledky**

Parametry OSAS a klinické údaje vstupně a po roce léčby CPAP jsou uvedeny v tabulce č. 8. Prokázali jsme signifikantní změnu všech těchto parametrů po jednom roce terapie CPAP ( $p < 0,0001$ ) s výjimkou BMI.

Tabulka č. 8. Parametry OSAS, klinické charakteristiky a změny po jednom roce léčby CPAP u sledovaného souboru

Parametr	Vstupně n=43 Medián, rozmezí	Po roce n=43 Medián, rozmezí	<i>p</i>
AHI	59,2 (11,8-114,3)	4,0 (0,0-30,6)	< 0,0001
ODI	66,3 (12,6-118,4)	10,0 (1,0-57,3)	< 0,0001
Průměrná noční SpO <sub>2</sub> (%)	91,0 (64,0-95,0)	93,5 (82,0-96,0)	< 0,0001
% doby spánku < 90% SpO <sub>2</sub>	28,0 (1,0-89,0)	0,0 (0,0-19,7)	< 0,0001
Epworthská škála spavosti	10,0 (1,0-21,0)	5,0 (0,0-12,0)	< 0,0001
Body mass index	35,8 (26,6-47,3)	34,5 (27,7-44,6)	0,490

*AHI- apnoe- hypopnoe index, ODI- oxygen desaturation index,*

V tab. č. 9 jsou uvedeny hodnoty kazuálního TK, výsledky ABPM a jejich srovnání vstupně a po roce léčby. Po roce léčby došlo k statisticky signifikantnímu zlepšení všech parametrů ABPM s výjimkou parametru systolický pTK ve dne.

Tabulka č. 9. Krevní tlak v ordinaci, 24 hodinové monitorování krevního tlaku a jejich srovnání před a po jednom roce léčby CPAP

		Vstupně (n=43)	Po roce (n=43)	<i>p</i>	
		Medián, rozmezí	Medián, rozmezí		
Krevní tlak v ordinaci (mmHg)	Systolický	140,0 (100,0-160,0)	140,0 (110,0-160,0)	0,867	
	Diastolický	80,0 (50,0-100,0)	80,0 (60,0-100,0)	0,240	
Průměrný	24 hodin	Systolický	136,0 (113,0-162,0)	127,0 (113,0-174,0)	<b>0,036</b>
		Diastolický	81,0 (90,0-96,0)	73,0 (62,0-99,0)	<b>0,0004</b>
TK dle ABPM (mmHg)	Den	Systolický	136,0 (112,0-160,0)	131,0 (11,0-177,0)	0,099
		Diastolický	84,0 (59,0-99,0)	78,0 (61,0-101,0)	<b>0,001</b>
	Noc	Systolický	129,0 (106,0-165,0)	123,0 (105,0-169,0)	<b>0,010</b>
		Diastolický	73,0 (56,0-100,0)	70,0 (56,0-94,0)	<b>0,002</b>

TK- tlak krve, ABPM- ambulantní monitorování tlaku krve

Míra správné kompenzace TK a prevalence MH a NH vstupně a po roce jsou uvedeny v tab. č. 10. McNemarův test neprokázal významnou změnu kompenzace kazuálního TK (<140/90 mmHg,  $p=0,299$ ) a dále neprokázal signifikantní změnu prevalence MH DI ( $p=1,000$ ) a MH DII ( $p=0,265$ ) a ani změnu výskytu NH.

Tabulka č. 10. Míra správné kompenzace krevního tlaku a prevalence maskované a noční hypertenze

	Vstupně (n)	%	Po roce (n)	%	p
Krevní tlak v ordinaci	31	72,1	36	83,7	0,299
24 h systolický+diastolický pTK	11	25,6	23	53,5	<b>0,015</b>
24 h systolický pTK	15	34,9	24	55,8	0,083
24 h diastolický pTK	20	46,5	36	83,7	<b>0,001</b>
Den systolický+diastolický pTK	17	39,5	26	60,5	0,084
Den systolický pTK	19	44,2	26	60,5	0,195
Den diastolický pTK	24	55,8	38	88,4	<b>0,001</b>
Noc systolický+diastolický pTK	9	20,9	12	27,9	0,616
Noc systolický pTK	10	23,3	16	37,2	0,240
Noc diastolický pTK	17	39,5	24	55,8	0,195
Všechny intervaly pTK	7	16,3	10	23,3	0,589
MH D I	25	58,1	26	60,5	1,000
MH D II	19	44,2	13	30,2	0,265
NH	34	79,1	39	90,7	0,228
Syndrom bílého pláště	1	2,3	0	0	1,000

*MH- maskovaná hypertenze, NH- noční hypertenze*

Parametry OSAS ve skupině pacientů s (MH +) a bez (MH -) maskované hypertenze jsou uvedeny v tab. č. 11.

Tabulka č. 11- Parametry OSAS ve skupinách MH

Tabulka	Parametry OSAS	
	Medián (rozmezí)	
	MH I +	MH I -
AHI	59,2 (25,0-106,3)	57,5 (11,8-114,6)
ODI	70,0 (12,6-117,0)	56,3 (15,0-118,4)
Průměrná noční SpO <sub>2</sub> (%)	91,0 (84,0-94,0)	91,0 (64,0-95,0)
% doby spánku < 90% SpO <sub>2</sub>	23,1 (1,0-79,0)	28,5 (6,0-89,5)

*AHI- apnea-hypopnoe index, ODI- oxygen desaturation index, OSAS- syndrom obstrukční spánkové apnoe, MH- maskovaná hypertenze*

Dále jsme hodnotili vztahy mezi MH a parametry OSAS vstupně a po roce terapie CPAP. Zde jsme neprokázali signifikantní rozdíl mezi pacienty MH+ a MH- definice DI u AHI ( $p=0,522$ ;  $0,775$ ), ODI ( $p=0,093$ ;  $0,691$ ), průměrnou noční SpO<sub>2</sub> ( $p=0,796$ ;  $0,435$ ) a % doby spánku < 90% SpO<sub>2</sub> ( $p=0,709$ ;  $0,933$ ). U pacientů s MH + a bez MH- definice D II jsme také neprokázali signifikantní rozdíl u parametru AHI ( $p=0,541$ ;  $0,321$ ), ODI ( $p=0,174$ ;  $0,412$ ), průměrné noční SpO<sub>2</sub> ( $p=0,893$ ;  $0,857$ ) a % doby spánku < 90% SpO<sub>2</sub> ( $p=0,634$ ;  $0,454$ ).

Co se týká vztahu mezi NH a parametry OSAS, nebyl prokázán signifikantní rozdíl u pacientů NH+ a NH - (vstupně a po roce terapie CPAP) u AHI ( $p=0,170$ ;  $0,691$ ), % doby spánku < 90% SpO<sub>2</sub> ( $P=0,901$ ;  $0,983$ ) a průměrné noční SpO<sub>2</sub> ( $p=0,531$ ;  $0,831$ ). ODI však bylo signifikantně vyšší u pacientů s noční hypertenzí ( $p=0,014$ ) při vstupu, ale ne po jednom roce terapie CPAP ( $p=0,983$ ).

Výsledky Spearmanovy korelační analýzy pro vstupní hodnoty pTK dle ABPM a parametrů OSAS jsou uvedeny v tab. č. 12. Zde byla prokázána pozitivní korelace mezi hodnotou průměrného systolického a diastolického krevního tlaku během dne ( $0,318$ ;  $0,353$ ) a ODI.

Tabulka č. 12- Spearmanova korelační analýza vstupních hodnot pTK dle ABPM a parametrů OSAS

	AHI	ODI	Průměrná noční SpO <sub>2</sub>	% doby spánku < 90% SpO <sub>2</sub>
ABPM 24 h systolický pTK	0,136	0,300	-0,096	0,018
ABPM 24 h diastolický pTK	0,043	0,304	-0,194	0,139
ABPM Den systolický pTK	0,178	<b>0,318</b>	-0,069	-0,029
ABPM Den diastolický pTK	0,147	<b>0,353</b>	-0,179	0,123
ABPM Noc systolický pTK	0,101	0,243	-0,156	0,087
ABPM Noc diastolický pTK	-0,043	0,182	-0,116	0,063

ABPM- ambulantní monitorování tlaku krve, AHI- apnoe- hypopnoe index, ODI- oxygen desaturation index

Výsledky Spearmanovy korelační analýzy pTK dle ABPM a parametrů OSAS po roce terapie CPAP jsou uvedeny v tab. č. 13. Analýza prokázala mírnou negativní korelaci mezi průměrnou noční SpO<sub>2</sub> a pTK v následujících intervalech: systolický pTK během 24 hodin (-0,389), systolický pTK během dne (-0,372), systolický pTK během noci (-0,384).

Tabulka č. 13. Výsledky Spearmanovy korelační analýzy průměrného TK dle ABPM a parametry OSAS po roce terapie CPAP

	AHI	ODI	Průměrná noční SpO <sub>2</sub>	% doby spánku < 90% SpO <sub>2</sub>
ABPM 24 h systolický pTK	-0,145	0,078	<b>-0,389</b>	-0,011
ABPM 24 h diastolický pTK	0,153	0,093	-0,105	0,026
ABPM Den systolický pTK	-0,241	0,055	<b>-0,372</b>	-0,005
ABPM Den diastolický pTK	0,020	0,135	-0,076	0,043
ABPM Noc systolický pTK	-0,062	0,060	<b>-0,384</b>	0,057
ABPM Noc diastolický pTK	0,117	0,061	-0,053	0,032

ABPM- ambulantní monitorování tlaku krve, ODI- oxygen desaturation index

### 4.2.3 Diskuze

Prevalence MH (DI a DII) se po roce terapie CPAP signifikantně nezměnila. Dle dostupné literatury existuje pouze jedna práce zabývající se vlivem CPAP na prevalenci MH (Drager et al., 2011). Rozdílem a zároveň limitací této studie je doba léčby- pacienti byli pomocí CPAP léčeni pouze 3 měsíce a zařazeno bylo pouze 18 pacientů bez antihypertenzní medikace. Naše práce zahrnuje pacienty s léčenou arteriální hypertenzí bez změny antihypertenzní terapie v průběhu léčby.

Prokázali jsme signifikantní snížení TK ve všech sledovaných intervalech s výjimkou systolického TK během dne. Některé studie prokázaly pozitivní vliv léčby CPAP na výšku krevního tlaku (Parati et al., 2013, Becker et al., 2012, Bottini et al., 2012, Durán-Cantolla et al., 2010). Avšak na druhou stranu byly také publikovány práce, které pozitivní vliv CPAP na krevní tlak zpochybňují (Philips et al., 2013, Kasiakogias et al., 2013). V současné době neexistuje konsenzus, zda CPAP snižuje u pacientů s OSAS TK či nikoli, spíše převládají názory, že ano, ale toto snížení je pouze malé a ve srovnání s farmakoterapií neporovnatelně méně účinné.

V této studii léčba CPAP zlepšila kompenzaci krevního tlaku, ale ne prevalenci maskované hypertenze. Možným vysvětlením jsou arbitrární hranice těchto dvou entit. Došlo k významnému snížení TK po léčbě CPAP, ale toto snížení nebylo dostatečné k normalizaci TK během celého dne a noci. Stále zůstává otázka, zda bychom při delším sledování mohli pozorovat další snížení TK a jeho normalizaci i bez antihypertenzní terapie.

Prevalence NH byla u těchto pacientů velmi vysoká- 79%. Tento trend je konzistentní s dříve publikovanými daty (Baguet et al., 2009). V naší studii prevalence noční hypertenze korelovala s ODI. To může představovat důkazy pro vyšší význam desaturace krve kyslíkem v patofyziologii noční hypertenze než je pouhá přítomnost apnoických a hypopnoických pauz. To je také podpořeno faktem, že vyšší ODI koreluje s některými měřeními intervaly TK (den).

Tato studie přispívá k pochopení účinku léčby CPAP na TK díky svému dlouhodobému sledování a striktní selekci pacientů. Hlavní limitací je absence kontrolní skupiny pacientů, kteří by nebyli léčeni pomocí CPAP ventilátoru. Dle našeho názoru by však



bylo neetické takovou skupinu použít, protože dlouhodobé komplikace neléčeného OSAS výrazně zvyšují kardiovaskulární a jiná rizika. Dalším omezením je použití polygrafie spolu s polysomnografií, avšak v této studii nehodnotíme spánkovou apnoe jako takovou, ale zabýváme se účinkem CPAP na výšku krevního tlaku. V takovémto případě je použití respirační polygrafie odůvodnitelné a nemělo vliv na výsledky. Hodnocený vzorek je poměrně malý kvůli častým změnám antihypertenzní medikace a z toho plynoucího vyřazení těchto pacientů.

Při významu MH pro pacienty s OSAS by bylo vhodné, aby se ABPM stal rutinním vyšetřovacím postupem u všech pacientů s OSAS. Díky tomu bychom diagnostikovali MH dříve a lépe a tím zlepšili prognózu těchto pacientů.

### **4.3 Rozbor používané farmakoterapie u vybraného souboru osob s OSAS, hypertenzí a metabolickým syndromem**

#### **4.3.1 Soubor a metodika**

Soubor této prospektivní studie tvořilo celkem 85 (75 mužů) pacientů, průměrného věku  $53,6 \pm 9,3$  let, s metabolickým syndromem podle kritérií AHA- nejméně 3 z pěti následujících kritérií: abdominální obezita (obvod pasu  $> 102$  cm u mužů nebo  $> 88$  cm u žen), zvýšená hladina triglyceridů ( $> 1,7$  mmol/l), nízká hladina HDL cholesterolu ( $< 1,03$  mmol/l u mužů a  $< 1,3$  mmol/l u žen), arteriální hypertenze ( $> 130$  mmHg systolického tlaku), porucha glukózové tolerance (glykémie  $> 5,5$  mmol/l) nebo léčba diabetu mellitu (Grundy et al., 2005).

Od pacientů byla odebrána farmakologická anamnéza a za pomoci přepočtových tabulek u vybraných preparátů určeny lékové ekvivalenty.

Doporučené způsoby terapie hypertenze byly odvozeny od platných doporučených postupů ESH/ESC 2013 (Mancia et al., 2013) pro pacienty s metabolickým syndromem. Jako první volba byl doporučován inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi), inhibitor receptoru pro angiotensin (ARB, sartan). Tyto dvě skupiny byly pro korelaci terapie s ostatními parametry spojeny do jedné skupiny (A) pro snazší reproducibilitu výsledků a své podobné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Jako druhá volba byl doporučen blokátor kalciových kanálů (CCB) (C). Diuretika byla doporučena jako antihypertenziva třetí volby (D). Betablokátor je označen jako B, centrálně působící léky jako X.

Data pro výpočty ekvivalentů léků jsme získali z registračních údajů jednotlivých výrobců uvedených na stránkách Food and Drug Administration (FDA).

### ***Fyzikální vyšetření, dotazníky***

Během fyzikálního vyšetření byly změřeny základní antropometrické parametry (výška, hmotnost, obvod krku, pasu, boků) a stanoveno BMI. Pacienti dále vyplnili dotazník Epworthské škály spavosti.

### ***Měření krevního tlaku***

Krevní tlak v ordinaci (kazuální TK) byl měřen pomocí standardního sfygmomanometru, který byl pravidelně kalibrován a pro ABPM jsme použili tlakový Holter Spacelabs (Spacelabs Healthcare) viz obrázek č. 8. Měření TK probíhala každých 20 minut během dne a každých 30 minut během noci. Průměrný systolický a diastolický tlak krve byl měřen během následujících intervalů: 24 hodin, den, noc. Noc byla definována jako doba od 00.- do 6.00 hod.

Jako cílové hodnoty byly definovány následující: průměrný TK (pTK) 130/80 mmHg během 24 hodin; pTK 135/85 mm Hg během dne a pTK 120/70 mmHg během noci (Myers et al 2005).

Syndrom bílého pláště byl definován jako nadhraniční hodnota TK měřeného v ordinaci spolu s normálními hodnotami pTK měřenými pomocí ABPM.

Správná kompenzace TK byla definována jako TK v ordinaci <140/90 mmHg a všechny hodnoty pTK měřené pomocí ABPM v normě.

Zvoleny byly dvě definice maskované hypertenze (MH).

D I. Normální hodnota TK měřená v ordinaci spolu s nadhraniční hodnotou pTK měřeného pomocí ABPM kdykoliv během 24 hodin

D II. Normální hodnota TK měřená v ordinaci spolu s nadhraniční hodnotou pTK měřeného pomocí ABPM v denním intervalu.

Pro potřeby této studie byl termín maskovaná hypertenze použit jako syntéza maskované a maskované nekontrolované hypertenze dle doporučení European Society of

Hypertension (O'Brien et al., 2013), protože tento termín byl platný v době provádění této studie a také lékařům je dobře znám.

Noční hypertenze (NH) byla definována jako pBP během noci > 120/70 mmHg.

### ***Polysomnografie, polygrafie***

Všichni pacienti podstoupili standardní noční polysomnografii (Alice 5, Respironics, USA) nebo respirační polygrafii (Miniscreen, F+G, Germany). Záznamy byly manuálně reskórovány (za použití kritérií American Academy of Sleep Medicine 2005) zkušeným lékařem/lékařkou (standardní postup v místě provádění studie). Použity byly standardní kritéria apnoe (zástava průtoku vzduchu > 10 sekund) a hypopnoe (omezení průtoku vzduchu > 50% a pokles saturace krve kyslíkem > 3 %). Apnoe byly klasifikovány jako obstrukční, smíšené a centrální dle přítomnosti/ absence dýchacích pohybů. Dále byly analyzovány následující parametry OSAS: apnoe-hypopnoe index (AHI), oxygen desaturation index (ODI), průměrná noční saturace krve kyslíkem (SpO<sub>2</sub>) a procento doby spánku v SpO<sub>2</sub> < 90%.

### ***Statistické analýzy:***

Všechny statistické analýzy byly provedeny za použití softwaru SPSS verze 1.5. Použit byl Fischerův přesný test a Studentův t-test.

### 4.3.2 Výsledky

Základní klinické parametry jsou uvedeny v tab. č. 14. V tab. č. 15 jsou uvedeny výsledky ABPM.

*Tabulka č. 14. Základní klinické parametry sledovaného souboru*

Počet pacientů n=85 (75 mužů)	(průměr ± SD), medián (minimum-maximum)
Věk (roky)	53,6 ± 9,3
Body mass index	36,6 ± 5,3
% tělesného tuku	36,5 ± 6,0
Obvod krku (cm)	45,4 ± 3,6
Obvod pasu (cm)	119,8 ± 11,2
Obvod boků (cm)	117,2 ± 0,1
Epworthská škála spavosti	10,4 (5,0-21,0)
AHI	56,3 (15,0-114,0)
Průměrná noční saturace (%)	88,9 (64,0-95,0)
ODI	60,5 (19,0-118,4)
% doby spánku < 90%SpO2	37,0 (2,0-99,0)

*SD- směrodatná odchylka, AHI- apnoe- hypopnoe index, ODI- oxygen desaturation index*

Tabulka č. 15. Výsledky měření krevního tlaku v ordinaci a během ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM)

		Krevní tlak (mm Hg)	
		Ø±SD	
Krevní tlak v ordinaci		Systolický	135,8 ± 12,7
		Diastolický	82,5 ± 10,3
pTK ABPM	24 hodin	Systolický	137,0 ± 12,6
		Diastolický	80,5 ± 8,1
	Den	Systolický	139,9 ± 13,0
		Diastolický	83,3 ± 8,9
	Noc	Systolický	132,6 ± 14,9
		Diastolický	76,2 ± 9,5

ABPM- ambulantní monitorování krevního tlaku, SD- směrodatná odchylka

Pouze u 11,8% pacientů byla arteriální hypertenze správně kompenzovaná (dosáhli všech cílových hodnot). MH byla přítomna u 60% pacientů, NH u 84,7% pacientů.

Přehled farmakoterapie arteriální hypertenze je uveden v tabulce č. 16. Pouze 24,7% pacientů bylo léčeno v souladu se současně platnými doporučenými postupy. Většina pacientů byla léčena ACEi/ARB (76,4%), na druhém místě byla léčba beta blokátory a na třetím místě terapie kalciovými antagonisty. Diuretika, jako třetí látka v kombinaci, byly použity u pouze 36% pacientů.

Tabulka č. 16- Antihypertenzní medikace u souboru pacientů

	N	%
ACEi	41	48,2
ARB	24	28,2
CCB	37	43,5
Diuretika	32	37,6
Beta blokátory	39	45,9
Centrálně působící látky	19	22,4
Bez léčby	10	11,8
Monoterapie	17	20,0
Dvojkombinace	18	21,2
Trojkombinace	39	45,6
Adekvátní léčba	21	24,7

ACEi- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, ARB- blokátory receptoru pro angiotensin, CCB- blokátory kalciových kanálů

Byly stanoveny ekvivalenty léčiv: ACEi- 10,9±8,2 mg perindoprilu, ARB- 70,7±30,1 mg losartanu, CCB- 6,9±3,6 mg amlodipinu, beta blokátory 117,1±54,2 mg metoprololu. Tyto relativně nízké dávky ARB, CCB svědčí pro výrazné poddávkování antihypertensiv v souboru.

Fischerův přesný test s analýzou adjustovaných zbytků prokázal, že u pacientů ve skupině špatně kompenzovaného krevního tlaku byla signifikantně častěji použita trojkombinace antihypertensiv  $p=0,035$  (51,4% vs 10%). Neprokázali jsme statisticky signifikantní korelaci mezi počtem užívaných lékových skupin a přítomnosti NH nebo MH ( $p=0,145$ ); ( $p=0,248$ ).

Korelace mezi parametry OSAS a jednotlivými farmakologickými skupinami jsou uvedeny v tab. č. 17. Při porovnání parametrů syndromu obstrukční spánkové apnoe s farmakologickými skupinami jsme za použití Studentova t-testů neprokázali statisticky významnou korelaci.

Tabulka č. 17- Korelace mezi parametry OSAS a jednotlivými farmakologickými skupinami

Parametr OSAS	ACEi/ARB	CCB	Diuretika	Betablokátory
Apnea- hypopnea index	0,687	0,092	0,662	0,293
Oxygen desaturation index	0,788	0,139	0,317	0,199
Průměrná denní saturace	0,760	0,452	0,079	0,448
Epworthská škála spavosti	0,783	0,431	0,702	0,926
Saturace krve kyslíkem < 90%	0,965	0,515	0,095	0,511

*ACEi- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, ARB- blokátory receptoru pro angiotensin, CCB- blokátory kalciových kanálů*



### 4.3.3 Diskuze

V této studii jsme potvrdili vysokou míru špatné kompenzace arteriální hypertenze u pacientů se středně závažným a závažným syndromem obstrukční spánkové apnoe a s metabolickým syndromem. Pouze 11,8% pacientů mělo TK správně kompenzováno. To může mít významný dopad na prognózu pacientů, protože v minulosti bylo prokázáno, že snížení systolického tlaku krve o  $>10$  mm Hg a diastolického tlaku krve o  $> 5$  mm Hg vedlo ke snížení rizika kardiovaskulárních událostí o 22% a rizika cerebrovaskulárních onemocnění o 41% (Law et al., 2009).

Dle dostupné literatury není k dispozici mnoho studií, které by se systematicky zabývaly mírou správné kompenzace TK u pacientů s OSAS. Možným vysvětlením je použití pouze měření TK v ordinaci, kde nám zůstává významný prostor mezi výsledky tohoto vyšetření a mezi výsledky ABPM, které nám odhalí i hypertenzi maskovanou a noční. S tím také souvisí přítomnost OSAS, který, jak bylo prokázáno výše, významně zvyšuje prevalenci těchto dvou typů hypertenze.

V dostupné literatuře jsme našli pouze jednu práci sledování kompenzace arteriální hypertenze u pacientů s OSAS. Zde Sasaki a kolektiv prokázali, že 47% pacientů dosáhlo optimální kompenzace krevního tlaku (Sasaki et al., 2013). Možným vysvětlením lepšího výsledku této studie je nižší selekce souboru pacientů, na rozdíl od naší práce, kam jsme zařadili pouze pacienty se středně závažným a závažným OSAS a metabolickým syndromem.

Možný efekt denní doby užití léků na špatnou kompenzaci arteriální hypertenze může být do jisté míry vyloučen použitím ABPM. Špatná míra kompenzace krevního tlaku je také vysvětlitelná špatnou compliance s léčbou či jejím poddáváním. Pouze u ACEi bylo dávkování adekvátní, u zbytku skupin bylo přítomno výrazné poddávování. Musíme však zdůraznit, že i ve skupině ACEi svědčí směrodatná odchylka pro to, že u celé řady pacientů byla dávka ACEi nízká. Celkově vzato představuje poddávování léků významný klinický problém a v budoucnu plánujeme se na tuto problematiku zaměřit v některé z našich dalších studií.

Farmakoterapie arteriální hypertenze by se měla řídit současnými doporučenými postupy Evropské společnosti pro hypertenzi (European Society of Hypertension/ESH) a Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology/ESC). Protože v těchto doporučených postupech se přímo o terapii pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe nepíše, zvolili jsme pro potřeby této studie podskupinu pacientů s metabolickým syndromem, u kterého je terapie arteriální hypertenze jasně definovaná. Podle výsledků této studie pouze 24,7 % pacientů užívalo léčbu dle platných doporučených postupů. Zde je nutné zmínit spádovou oblast naší spánkové laboratoře. K vyšetření byli odesíláni pacienti z Olomouckého a částečně i z Moravskoslezského, Zlínského a Jihomoravského kraje. Největší část pacientů byla v péči praktických lékařů.

Podle současných poznatků není zcela jasné, zda pacienty s hypertenzí a s OSAS léčit standardně či farmakoterapii vzhledem k OSAS upravit. V našem souboru ze zvolených farmakoterapeutických režimů byly na prvním místě ACEi/ARB a beta blokátory. Podobné výsledky prokázal i Nerbasse a kolektiv (Nerbasse et al., 2011). Podobný postup doporučují i Ziegler a kolektiv, kteří v přehledné práci doporučují použít u pacientů s OSAS a hypertenzí betablokátory, dále ACEi nebo ACB (Ziegler et al., 2011). Zou a kolektiv publikovali v roce 2010 výsledek dvojité slepé studie vlivu terapie doxazosinem ve srovnání s enalapilem na výšku nočního TK (Zou et al., 2010). Při terapii doxazosinem byla prokázána horší kompenzace nočního TK než při terapii enalapilem.

Dle některých prací (Ziegler et al., 2011, Parati et al., 2012) by pacienti s OSAS mohli profitovat z užívání betablokátoru. Bylo prokázáno, že u pacientů s OSAS dochází ke zvýšení aktivity sympatiku (Parati et al., 2012), čemuž by mohlo být podáním této skupiny léčiv zabráněno. Heitmann a kolektiv srovnávali u pacientů s OSAS terapii nebivololem a valsartanem a neprokázali rozdíl v dosažení kompenzace hypertenze (Heitmann et al., 2010). Nebivolol pochopitelně snížil více srdeční frekvenci, což by mohlo být výhodou pro některé pacienty. Další studie srovnání atenololu, amlodipinu, enalaprilu, hydrochlorothiazidu a losartanu prokázala stejný vliv farmakoterapie na průměrný denní TK, na průměrný noční TK měl nejvýznamnější vliv atenolol (Kraiczi et al., 2000).

Další otázkou je, který betablokátor by byl pro tyto pacienty nejvhodnější. Zda spíše lipofilnější preparáty či naopak. Snad se v budoucnu dočkáme rozsáhlejších studií, které tuto hypotézu ověří.

Diuretika by podle doporučení měla být vždy použita jako třetí látka do kombinace. U OSAS by mohl mít pozitivní účinek spironolakton. Tato látka může zlepšit AHI snížením otoku v orofaryngeální oblasti (Gaddam et al., 2009). Ve stejné studii byl prokázán také pozitivní vliv na výšku krevního tlaku. V naší práci nebyl tímto lékem léčen žádný pacient, proto se k účinku nemůžeme vyjádřit.

Antihypertenziva mohou také negativně ovlivňovat spánek, jak bylo prokázáno v práci Nerbasse a kolektivu (Nerbass et al., 2011). Proto jsme provedli korelace mezi jednotlivými parametry OSAS a farmakologickými skupinami, avšak zde jsme žádnou statisticky významnou korelaci neobjevili.

Dále jsme u pacientů užívajících trojkombinaci léků prokázali signifikantně horší míru kompenzace arteriální hypertenze než u pacientů užívajících jiný počet antihypertenziv. Můžeme předložit hypotézu, že tento fakt byl pouze průkazem toho, že tito pacienti trpěli závažnější formou arteriální hypertenze a že tito pacienti užívající silnější kombinaci antihypertenziv jsou k přítomnosti MH náchylnější.

Limitací této studie bylo použití respirační polygrafie spolu s plnou polysomnografií. Tím zde zůstal určitý prostor pro nepřesnosti ve vyhodnocení OSAS. Nicméně pro potřeby této studie má zvolený postup dostatečné vypovídající parametry. Dalším omezením je relativně malý soubor.

#### **4.4 Pilotní studie srovnání měření krevního tlaku pomocí 24 hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku a metodou PTT- studie PULWASE**

##### **4.4.1 Cíle studie**

Zavést měření TK pomocí metody pulsního transitního času (PTT). Porovnat výsledky měření TK pomocí měření PTT s výsledky měření TK pomocí standardního ABPM. Sekundárním cílem této studie je zhodnocení, jak měření krevního tlaku pomocí ABPM ovlivňuje výsledky noční monitorace, zejména, zda během použití této metody nedochází k nechtěným jevům, jako je mikroprobuzení spojené s vyšším TK.

##### **4.4.2 Soubor a metodika**

Do této pilotní studie bylo zařazeno konsektivně 16 pacientů se středně závažným a závažným OSAS (AHI >15) průměrného věku  $58 \pm 12$  let.

##### *Fyzikální vyšetření, dotazníky*

Během fyzikálního vyšetření byly změřeny základní antropometrické parametry (výška, hmotnost, obvod krku, pasu, boků) a stanoveno BMI. Pacienti dále vyplnili dotazník Epworthské škály spavosti.

##### *Měření krevního tlaku*

Krevní tlak v ordinaci (kazuální TK) byl měřen pomocí standardního sfygmomanometru, který byl pravidelně kalibrován a pro ABPM jsme použili tlakový Holter Spacelabs (Spacelabs Healthcare) viz obrázek č. 8. Měření TK probíhala každých 20 minut během dne a každých 30 minut během noci. Průměrný systolický a diastolický tlak krve byl měřen během následujících intervalů: 24 hodin, den, noc. Noc byla definována jako doba od 22.00 do 6.00 hod.

Jako cílové hodnoty byly definovány následující: průměrný TK (pTK) 130/80 mmHg během 24 hodin; pTK 135/85 mm Hg během dne a pTK 120/70 mmHg během noci (Myers et al 2005).

### ***Polysomnografie a měření krevního TK pomocí PTT***

Jednotliví pacienti podstoupili celkem dvakrát noční monitoraci spánku se snímáním hodnot TK pomocí měření PTT. Druhou noc byl pacient vyšetřen zároveň ABPM.

Pacienti byli vyšetřeni pomocí přístroje Porti 8 výrobce Fenyves und Gut. Tento přístroj umožňuje polysomnografické vyšetření včetně EEG vyšetření. Díky tomu můžeme přesně zhodnotit jednotlivá spánková stádia a blíže se vyjádřit k tomu, zda jsou parametry spánku ovlivněny nafukováním manžety klasického ABPM. Přístroj má funkci měření krevního tlaku pomocí PTT integrovanou. Kalibrace spočívá ve změření klidového PTT a zároveň TK (standardní měření pomocí rtuťového sphygmomanometru) a zadání obou hodnot do přístroje. Ten si následně obě hodnoty spáruje. Protože vztah mezi PTT a výškou krevního tlaku není lineární, je nutné změřit druhou hodnotu krevního tlaku po zátěži (systolický krevní tlak musí být vyšší alespoň o 30 mm Hg) a tu spolu s aktuální hodnotou PTT zadat do přístroje. Algoritmus výrobce je následně schopen z PTT spočítat aktuální hodnotu systolického TK. Obrovskou výhodou tohoto přístroje je možnost kontinuálního měření TK během noční monitorace bez nutnosti dalšího vyšetření.

Záznamy byly manuálně reskórovány (za použití kritérií American Academy of Sleep Medicine 2005) zkušeným lékařem/lékařkou (standardní postup v místě provádění studie). Použity byly standardní kritéria apnoe (zástava průtoku vzduchu > 10 sekund) a hypopnoe (omezení průtoku vzduchu > 50% a pokles saturace krve kyslíkem > 3 %). Apnoe byly klasifikovány jako obstrukční, smíšené a centrální dle přítomnosti/ absence dýchacích pohybů. Dále byly analyzovány následující parametry OSAS: apnoe-hypopnoe index (AHI), oxygen desaturation index (ODI), průměrná noční saturace krve kyslíkem (SpO<sub>2</sub>) a procento doby spánku v SpO<sub>2</sub> < 90%.

### *Statistické analýzy*

Všechny statistické analýzy byly provedeny za použití softwaru SPSS verze 1.5. Použita byla Spearmanova korelační analýza a Studentův t-test.

#### **4.4.3 Výsledky**

Základní klinické parametry souboru spolu s parametry OSAS jsou uvedeny v tab. č. 18 a 19.

*Tabulka č. 18 Základní klinické parametry pacientů*

<b>Základní klinické parametry</b>	Soubor (n=16), průměr ± SD; medián (minimum-maximum)
Výška (cm)	172,8 ± 8,9; 174 (157- 185)
Hmotnost (kg)	99,4 ± 19,2; 103 (67- 128)
Obvod krku (cm)	42,9 ± 4,3; 43 (35- 51)
Obvod pasu (cm)	113,9 ± 11,8; 117 (93- 135)
Obvod boků (cm)	117,7 ± 10,1; 112 (99- 139)
Poměr pas/boky	1,020 ± 0,058; 1,000 (0,939- 1,128)
BMI	33,0 ± 4,0; 35,4 (25,3- 39,5)

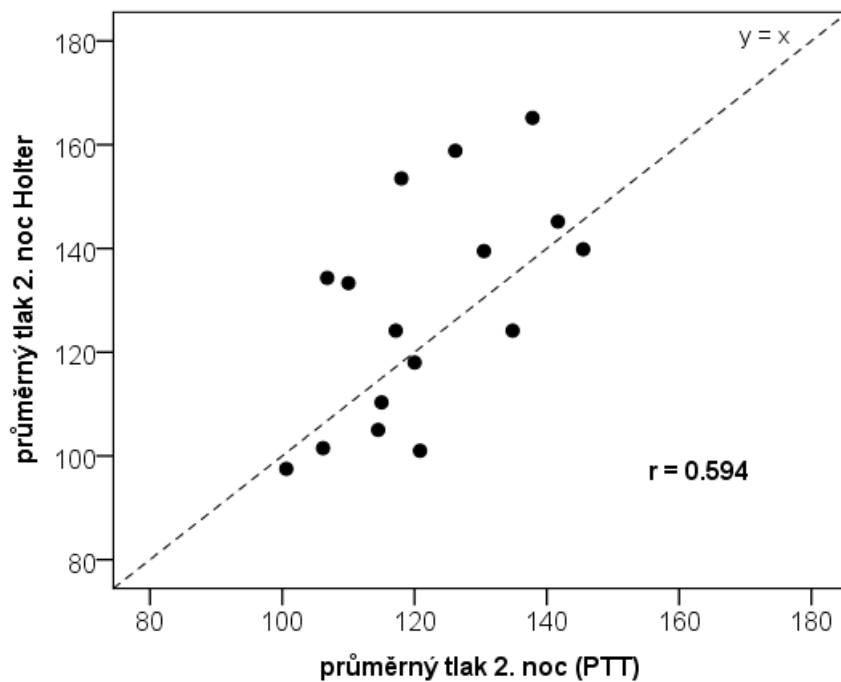
*BMI- body mass index*

Tabulka č.19. Parametry obstrukční spánkové apnoe a zastoupení jednotlivých spánkových stádií

<b>Parametry noční monitorace spánků</b>	Soubor (n=16), průměr ± SD; medián (minimum-maximum)
Apnea- hypopnoe index	41,2 ± 15,6; 40,5 (17,2- 67,1)
Oxygen desaturation index	40,1 ± 19,5; 42,1 (9,7- 76)
% doby spánku < 90% SpO <sub>2</sub>	10,6± 12,1; 7,5 (0,0- 49,0)
NREM1	6,5 ± 3,9; 5,2 (1,8- 17,4)
NREM2	53,7 ± 13,1; 52,0 (35,4- 77,3)
NREM3	15,7± 8,0; 15,8 (0,9- 28,0)
REM	14,4 ± 8,2; 13,7 (5,4- 36,5)
Počet probuzení	46,9 ± 37,6; 33,8 (12,7- 140)
SpO <sub>2</sub>	92,8 ± 1,7; 93,0 (88,0- 95,0)

*REM- rapid eye movements, NREM- non- rapid eye movements*

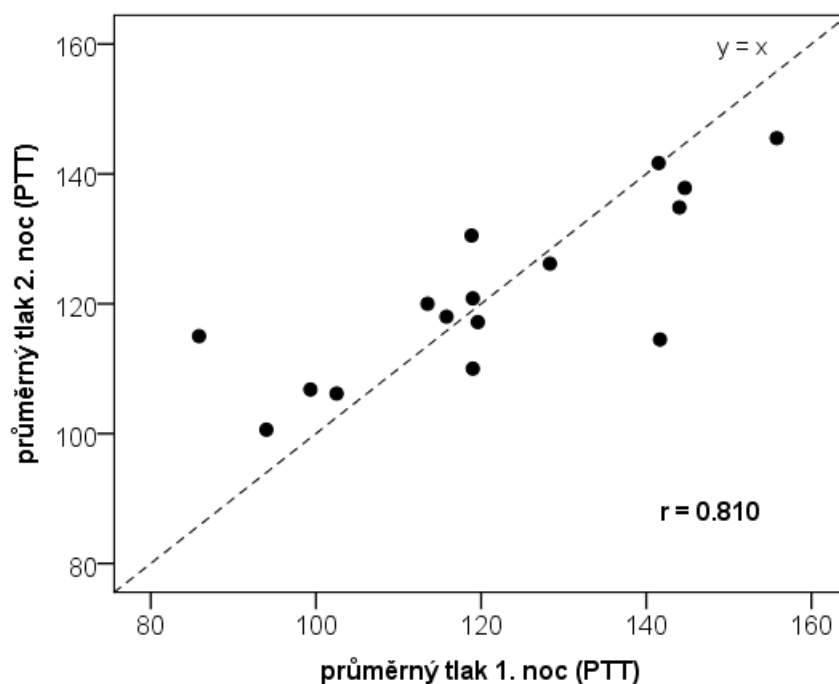
Pomocí Spermanovy korelační analýzy jsme srovnali výsledky ABPM s výsledky měření TK pomocí měření PTT a prokázali jsme dobrou korelaci mezi těmito měřeními (p= 0,594). Výsledky jsou uvedeny v grafu č. 1.



*Graf 1. Spearmanova korelační analýza vztahu měření TK pomocí PTT a ABPM*

Další analýzou bylo srovnání hodnot TK měřených pomocí PTT v obou nocích. Spearmanova korelační analýza ukázala statisticky významnou korelaci ( $p=0,810$ ), výsledky jsou uvedeny v grafu č. 2.





Graf 2. Výsledky Spearmanovy korelační analýzy- 1. a 2. noc- měření TK pomocí PTT

Dále byl doplněn Studentův t- test. Zde nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi výsledky měření TK v jednotlivých nocích ( $p = 0,965$ ).

#### 4.4.4 Diskuze

V této práci jsme prokázali dobrou korelaci mezi výsledky měření TK pomocí metody PTT a mezi ABPM. Tyto výsledky jsou konzistentní se studií provedenou Shmalgemeierem a kolektivem (Shmalgemeier et al., 2012). Stejných výsledků dosáhl Gómez et al. (Gómez et al., 2014). Naše data z této předběžné analýzy potvrzují použitelnost této nové metody v klinické praxi a otevírají tak diskuzi, zda by nemělo být toto monitorování TK během noční monitorace součástí každého vyšetření. Tím by bylo možné zhodnotit přítomnost NH během standardního vyšetření a provádět tak skrínig za prakticky nulových dodatečných nákladů. Použití této metody u pacientů s OSAS se dle dostupné literatury zatím nikdo příliš nezabýval.

Podle našich výsledků se hodnoty TK během první a druhé noci statisticky nelišily, což může svědčit pro to, že během hodnocení NH pomocí ABPM u osob s OSAS nedochází

ke vzniku falešně pozitivních výsledků v důsledku mikroprobuzení. K přesnému posouzení vlivu tlakového holteru na přítomnost a počet mikroprobuzení bude nutné provést studie na zdravých dobrovolnících.

Limitací této studie je zatím malý soubor, nicméně tato předběžná analýza slouží pouze jako takzvaná „proof of concept“ analýza. V současné době zařazujeme další pacienty.

## 5 Závěry

OSAS je významné onemocnění, které pokud není správně léčeno, významně zvyšuje kardiovaskulární rizika pacientů. Zejména zde hraje roli výrazný negativní vliv OSAS na výšku krevního tlaku. U OSAS se velmi často vyskytuje zejména noční hypertenze a i hypertenze maskovaná. Jak jsme prokázali v naší studii, tyto dvě entity jsou u pacientů s OSAS vysoce prevalentní. Maskovaná hypertenze se v tomto souboru pacientů vyskytovala u 56,7% a noční hypertenze u 81,4% pacientů.

Terapie pomocí přetlakového dýchání (ať už v režimu CPAP či jiných) je neúčinnější známou léčbou tohoto onemocnění. Zdá se však, že její vliv na výšku krevního tlaku je poměrně malý. Bylo prokázáno, že terapie CPAP sice může snižovat výšku krevního tlaku a to hlavně během noci, ale toto snížení samo o sobě není dostatečné k normalizaci nálezu a tím ke snížení výskytu noční/maskované hypertenze. Pomocí McNemarova testu nebyla prokázána signifikantní změna správné kompenzace kauzálního krevního tlaku ( $p=0,299$ ) ani signifikantní změna prevalence maskované hypertenze ( $p=1,000$ ) a ani změna výskytu NH ( $0,228$ )

O mnoho účinnějším způsobem ovlivnění výšky krevního tlaku u těchto pacientů je farmakoterapie. Tato by se měla ve většině případů řídit dostupnými doporučenými postupy. Jak jsme však prokázali v naší další analýze, v naší spádové oblasti tomu bohužel tak není a většina pacientů nebyla léčena dle těchto doporučených postupů (správně bylo léčeno pouze 24,7% pacientů). Tato non-compliance má výrazný podíl na celkové úrovni kompenzace arteriální hypertenze, kdy pouze u 11,8% pacientů byly přítomny optimální hodnoty krevního tlaku. To dále zhoršuje dlouhodobá rizika kardiovaskulárních příhod těchto pacientů.

V současné době se také objevují na trhu nové způsoby diagnostiky arteriální hypertenze. Je to zejména měření pulsního tranzitního času. Výhodou této metody je její použitelnost během standardní noční monitorace, čímž můžeme standardně provádět skrínig noční hypertenze. Jak jsme prokázali, výsledky této metody dobře korelují s výsledky klasického 24 hodinového ambulantního monitorování, čímž jsme potvrdili použitelnost této nové metody v klinické praxi.

## 6 Literatura

Aggarwal S, Nadeem R, Loomba RS, et al. The effects of continuous positive airways pressure therapy on cardiovascular end points in patients with sleep-disordered breathing and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol* 2014;37:57-65.

American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders (ICD-3). 3rd diagnostic and coding manual. Westchester, American Academy of Sleep Medicine 2014.

Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Masked hypertension: Evaluation, prognosis, and treatment. *Am J Hypertens* 2010;23: 941–8.

Argod J, Pépin JL, Lévy P. Differentiating obstructive and central sleep respiratory events through pulse transit time. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1778–1783.

Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso- Fernandez 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;27:1106-13.

Arzt M, Young T, Finn I, et al. Association of sleep- disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-51.

Ashrafian H, Toma T, Rowland SP. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg* 2015;25:1239-50.

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

Baquet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertension* 2009;23:431-3.

Baguet JP, Levy P, Rochette GP. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Hypertension* 2008;26:885-92.

Baranchuk A, Healey JS, Simpson CS, et al.. Atrial over pacing in sleep apnoea: a meta analysis. *Europace* 2009;11:1037-40.

Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F et al. Long term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Crit Care Med* 2010;181:718-726.

Barbe F, Durán-Cantolla J, Sanchez de la Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161-8.

Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.

Bitter T, Faber L, Hering D, et al. Sleep disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection function. *E J Heart Failure* 2009;11:602-08.

Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219–29.

Bottini P, Taranto-Montemurro L, Novali M, et al. Effects of CPAP on systemic hypertension in OSAH: a monocentric, observational, cohort study. *Respir Med* 2012;106:1329-34

Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest* 2010; 138: 434-443.

Barcelo A, Barbe F, Pena M, Martinez P, Soriano JB et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008;63:946-50.

Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest* 2010;138:434-43.

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

Colrain IM, Black J, Siegel LC, et al. A multicenter evaluation of oral pressure therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2013;14:830–37.

Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-41.

Cutler MJ., Hamdan AL., Hamdan MH et al. Sleep apnea: from the nose to the heart. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:128-141.

Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1998;94:1023-27.

Ding N, Lin W, Zhang XL. Overnight fluid shifts in subjects with and without obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2014;6:1736-41.

Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over chronic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156-61.

Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, et al. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2009;53:64-69.

Drager LF, Dieques-Silvia L, Diniz PM et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension and arterial stiffness in man. *Am J Hypertens* 2010;23:249-54.

Drager L, Pedrosa RP, Diniz PM. The Effects of Continuous Positive Airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2011;57:549-55.

Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;34:c5991

Dziewas R, Ritter M, Boentert M, et al. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:122-6.

Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep* 2011;34:1479–86.

Einvik G, Rosio H, Ranby A, et al. Severity of obstructive sleep apnea is associated with cardiac troponin I concentrations in a community based Hamle. Data from the Akershus sleep apnea project. *Sleep* 2014;37:1111-16.

Erbay E, Cao H, Hotamisligil GS. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins in metabolic syndrome; *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9:222-29.

Eskandari D, Zou D, Karimi M, et al. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo controlled study. *Eur Resp J* 2014;44:140-49.

Eurostat 2015. Dostupné 4.7.2015 na

[http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth\\_cd\\_asdr&lang=en](http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=hlth_cd_asdr&lang=en)

Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645–53.

Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008;13:325–32.

Foo JY, Lim CS, Wang P. Evaluation of blood pressure changes using vascular transit time. *Physiol Meas* 2006;27:685–94.

Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2009;24:532-37.

Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-14.

Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death. *JACC* 2013;62:610-16.

Garrigue S, Bordur P, Jais P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404-12.

Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007;115:1703-09.

Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010;6:363-68.

Gómez G, Troncoso A, Rodriguez G, et al. Alegre de Montaner R. Can pulse transit time be useful for detecting hypertension in patients in a sleep unit? *Arch Bronconeumol* 2014;50:278-84.

Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370:2276-85.

Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2006;29:1009-14.

Grimm W, Hoffmann J, Menz V, et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996;77:1310-14.

Grundey S, Cleeman J, Daniels S, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2005;112:2735-52.

Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances



during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-94.

Guilleminault C, Partinen M, Holman K, et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1545-51.

Güven SF, Turkkani MH, Ciftci B, et al. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012;16:217-21.

Hagen CC, Huynh N, Guilleminault C. Hypopnea definition fail to detect clinically significant obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in lean patients. *Sleep* 2008; 31(Suppl 1): A194.

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

Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: A meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007;25:1554–64.

Heitmann J, Greulich T, Reinke C, et al. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with Essential hypertension and OSA. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1925-32.

Hsu BG, Chen YC, Lee RP, et al. Fasting serum level of fatty-acid-binding protein 4 positively correlates with metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2010;74:327-31.

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 1;9:165-74.

Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:435-39.

Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348–53.

Jelic S, Le Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:253-60.

Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *Cardiovasc Elektrophysiol* 2008;19: 668-72.

Kales A, Candieux RJ, Bixler EO, et al. Severe obstructive sleep apnea. I: Onset, clinical course and characteristics. *J Chron Disorders* 1985;38:419-25.

Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-94.

Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens* 2013;31:352-60.

Kezirian EJ, Goding GS Jr, Malhotra A, et al. Hypoglossal nerve stimulation improves obstructive sleep apnea: 12-month outcomes. *J Sleep Res* 2014;23:77–83.

Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:119-30.

Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: role of adiponectin. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* 2012;12:118–31.

Kounalakis SN, Geladas ND. The role of pulse transit time as an index of arterial stiffness during exercise. *Cardiovasc Eng* 2009;9:92–97.

Kraiczi, H, Hedner, J, Peker Y, et al. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1423-8.

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;77:407-11.

Krusinova E, Pelikanova T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: A promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008;82:127-34.

Kryger M, Roth T, Dement W, et al. Principles and practice of SLEEP MEDICINE. Elsevier 2011;1:1206-18.

Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:343-6.

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;33:346-51.

Lam J, Ip M. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:484-89.

Lamounier-Zepter V, Look C, Alvarez J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease; *Circ Res* 2009;105:326-34.

Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *British Medical Journal* 2000;320:479-82.

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectation from prospective epidemiological studies. *British Medical Journal* 2009;338:1245-53.

Lee CH, Khoo SM, Tai BC, et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009;135:1488-95.

Lévy P, Tamsier R, Minville C, et al. Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future directions. *Eur Respir Rev* 2011;121:134-46.

Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension. A disease masked in the dark. *Hypertension* 2013;61:278-83.

Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;1:CD004435.

Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognised sleep apnoea in drug resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-77.

Lopez PP, Stefan B, Schulman CI. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg* 2008;74:384-8.

Lopez-Jiminez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, et al. Obstructive sleep apnea implications for cardiac and vascular disease. *Chest* 2008;133:793-804.

Ludka O, Stepanova R, Vyskocilova M. Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction- The Sleep Apnea in Post- acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study. *International Journal of Cardiology* 2014;176:13-19.

Polez Sublet M, Le Jeune S, Giroux- Leprieur B, et al. Correlation between urinary catecholamines dosage and apnea hypopnea index in a hypertension population. *Ann Cardiol Angiol* 2014;63:140-4.

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; *Nat Med* 2001;7:699–705.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-19.

Marin JM, Agusti A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;23:2169-76.

Mason M1, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5:CD003002. doi: 10.1002/14651858.CD003002.pub3.

Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-16.

Mehra R, Stone KL, Varosy PD, et al. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and sleep disordered breathing in older man. Outcomes of sleep disorders in older men (MROS Sleep) study. *Arch Intern Med* 2009;169:1147-55.

Minoguchi K, Yokoe T, Tazachi T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-17.

Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011;171:1090–98.

Miyoshi T, Onoue G, Hirohata A, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with coronary atherosclerotic burden measured by intravascular ultrasound; *Atherosclerosis* 2010;211:164- 69.

Moller DS, Lind P, Strunge B, et al. Abnormal vasoactive hormones and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16:274–80.

Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2012;8:587-96.

Myers, MG. Ambulatory blood pressure monitoring for routine clinical practice. *Hypertension* 2005;45:483-84.

Nakagawa Y, Kishida K, Funahashi T, et al. Coexistence of visceral fat accumulation and sleep-disordered breathing correlates with coronary artery disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2012;19:728–35.

Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, et al. Nocturnal falls of adiponectin levels in sleep apnea with abdominal obesity and impact of hypoxia-induced dysregulated adiponectin production in obese murine mesenteric adipose tissue. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2011;18:240–7.

Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:772–76.

Nerbass FB, Pedrosa RP, Genta PR, et al. Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2011;29:1236-41.

Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep disordered breathing to cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-59.

Novotný D., Vavřková H, Karásek D, et al. Adiponektin- parametr s protizánětlivým a protiaterogenním potenciálem. *Klin Biochem Metab* 2008;16:171-77.

O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertension* 2013;31:1731-68.

Olivarez SA, Ferres M, Antony K, et al. Obstructive sleep apnea screening in pregnancy, perinatal outcomes and impact of maternal obesity. *Am J Perinatol* 2011; 28: 651-658.

Owens RL, Shafazand S. Effects of CPAP and weight loss on OSA outcomes. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1365-7.

Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:434-51.

Paiva T, Farinha A, Martins A. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med* 1997;157:1701-05.

Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendation by the European Respiratory Society and the members of European COST ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertension* 2012;30:633-46.

Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:523-38.

Pastore AL, Palleschi G, Ripoli A, et al. Severe obstructive sleep apnoea syndrome and erectile dysfunction: a prospective randomised study to compare sildenafil vs. nasal continuous positive airway pressure. *Int J Clin Pract.* 2014; 8:995-00

Payne RA, Symeonides CN, Webb DJ, et al. Pulse transit time measured from the ECG: an unreliable marker of beat- to beat blood pressure. *Eur J Appl Physiol* 2006;100:136-41.

Pedersen OL, Mancia G, Pickering T, et al. VALUE trial group. Ambulatory blood pressure monitoring after 1 year on valsartan or amlodipine perindopril treatment: a VALUE substudy. *J Hypertens* 2007;25:707-12.

Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2010;137:1078-84.

Peeters W, de Kleijn DPV, Vink A, et al. Adipocyte fatty acid binding protein in atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events. *European Heart Journal* 2011;32:1758-68.

Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care* 2000;162:81-86.

Peled N, Kassirer M, Kramer MR, et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Tromb Res* 2008;121:631-6.

Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.

Petersen M, Kristensen E, Berg S, et al. Sexual function in female patients with obstructive sleep apnea. *J Sex Med.* 2011;8:2560-8.

Petersen M, Kristensen E, Berg S, et al. Long-term effects of continuous positive airway pressure treatment on sexuality in female patients with obstructive sleep apnea. *Sex Med.* 2013;2:62-8.

Philips BG, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:234-7.

Philips B, Shafazand S. CPAP and hypertension in nonleptin patients. *J Clin Sleep Med* 2013;9:181-2.

Philips P, Sagaspe P, Taillars J, et al. Maintenance of wakefulness test, obstructive sleep apnea syndrome, and driving risk. *Ann Neurol* 2008;64:410-16.



Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: A review. *Hypertens Res* 2007;30:479–88.

Pitson DJ, Stradling JR. Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:685–92.

Punjabi NM, Sahar E, Renine S, et al. Sleep disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.

Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159:471-83.

Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *Journal of Postgraduate Medicine* 2011;57:168-75.

Ramar K, Caples SM. Vascular changes, cardiovascular disease and obstructive sleep apnea. *Future Cardiol* 2011;7:241-9.

Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998;19:1-19.

Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, et al. The familial aggregates of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:682-87.

Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, et al. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;175:390-93.

Rhee EJ, Lee WY, Park CY, et al. The association of serum adipocyte fatty acid-binding protein with coronary artery disease in Korean adults; *Eur J Endocrinol* 2009;160:165-72.

Rosenthal L, Massie CA, Dolan DC, et al. A multicenter, prospective study of a novel nasal EPAP device in the treatment of obstructive sleep apnea: efficacy and 30-day adherence. *J Clin Sleep Med* 2009;5:532–37.

Roth T, Roehrs T, Zorick F. Pharmacological effect of sedative-hypnotics, narcotic analgesics, and alcohol duty sleep. *Med Clin North Am* 1985;69:1281-88.

Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circulation Journal* 2004;68:975–81.

Sahar E, Whitney CW, Renine S, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. Cross sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.

Sahlin C, Snadberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med* 2008;168:297-301.

Sasaki N, Ozono R, Yamauchi R, et al. The relationship between morning hypertension and sleep quality in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical Experimental Hypertension* 2013;35:250-56.

Schmalgemeier H, Bitter T, Bartsch S, et al. Pulse transit time: validation of blood pressure measurement under positive airway pressure ventilation. *Sleep Breath* 2012;16:1105-12.

Scrima L, Broudy M, Nay KN. Increased Severiny of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep* 1982;5:318-28.

Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev.* 2015;27:41-42.

Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-06.

Smith RP, Argod J, Pépin JL, et al. Pulse transit time: an appraisal of potential clinical applications. *Thorax* 1999;54:452–457.

Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institute of Health). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:686-17.

Soraja D, Gami AS, Somers VK, et al. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133:927-33.

Sova M, Hobzová M, Sovová E, et al. Fibrilace komor u pacienta se syndromem obstrukční spánkové apnoe. *Kasuistiky v alergologii a pneumologii* 2011;4:26- 28

Sovová E, Hobzová M, Kolek V, et al. Syndrom spánkové apnoe z pohledu kardiologa. *Kardiologická revue* 2004;4:151- 55.

Sovová E, Hobzová M, Sova M, et al. Syndrom obstrukční spánkové apnoe a kardiovaskulární komplikace- úloha mezioborové spolupráce. *Cesk Slov Neurol N* 2010;73:650-55.

Sovová E, Hobzová M, Zapletalová J, et al. Funkce pravé komory srdeční a výskyt plicní hypertenze u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. *Cesk Slov Neurol N* 2008;71:293-97.

Sovová E, Hobzová M, Sova M, et al. Výskyt symptomů a rizikových faktorů syndromu obstrukční spánkové apnoe u pacientů vyšetřených pro srdeční arytmie pomocí Holterovy monitorace. *Praktický lékař* 2010;90:469- 71.

Sovova E, Sova M, Hobzova M, et al. Complicated course of ischemic heart disease in a patient with obstructive sleep apnea. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011;155:51-54.

Spiegel K, Leproult R, Van Kauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-9.

Storch J, Corsico B. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annu Rev Nutr* 2008;28:73-95.

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;1:862-5.

Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone. *Sleep* 2009;32:1589-92.

Šonka, K, Slonková, J. Spánková apnoe dospělého věku. *Česk Slov Neurol N* 2008;6:643-56.

Takasugi N, Nishigaki K, Kubota T, et al. Sleep apnoea induces cardiac electrical instability assessed by T-wave alternans in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 2009;11:1063-70.

Tso AWK, 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;30:2667-72.

Tso AW, Lam TK, Xu A, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein associated with ischemic stroke and early death. *Neurology* 2011;76:1968-75.

Tkáčová R. Spánkové apnoe a ochorenia kardiovaskulárneho systému. Galen. Praha 2006.

Tkacova R, Dorkova Z, Molcanyiova A, et al. Cardiovascular risk and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit* 2008;14:438-44.

Tuncman G, Erbay E, Hom X, et al. A functional genetic variant at the fatty acid binding protein, aP2, locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes and cardiovascular disease; *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6970–75.

Urbano F, Roux F, Schindler J, et al. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J App Physiol* 2008;105:1852-7.

Valham F, Mooe T, Rabben T, et al. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea. A ten year follow up. *Circulation* 2008;118:955-60.

Valham F, Stegmayr B, Ericsson M, et al. Snoring and witnessed sleep apnea is related to diabetes mellitus in women. *Sleep Medicine* 2009;10:112-17.

Vilaplana-Bonnin M, Arboix A, Parra O, et al. Sleep related breathing disorders in acute lacunar stroke. *J of Neurology* 2009;356:2036-42.

VZP- Tisková zpráva průzkumu Všeobecné zdravotní pojišťovny. Dostupné na <https://www.vzp.cz/klienti/aktuality/v-ceske-republice-je-55-lidi-s-nadvahou-a-obezitou-dne-2.2.2015>

Wang Y, Li C, Feng L, et al. Prevalence of hypertension and circadian blood pressure variations in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *J Int Med Res* 2014;42:773-80.

Wagner DR, Roesch N, Harpes P, et al. Relationship between pulse transit time and blood pressure is impaired in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2010;99:657–64.

Weiss JW., Remsburg S., Garpestad E, et al. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:388-97.

White LH, Lyons OD, Yadollahi A. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2015;16:258-64.

White PD. New Therapies for Obstructive Sleep Apnea. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:621-28.

Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:311-12.

Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.

Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.

Yuchiri Y, Bakris G. Recognition and management of masked hypertension: A review and novel approach. *Journal of American Society of Hypertension* 2013;7:244-52.

Zerpa Zerpa V, Carrasco Llatas M, Agostini Porrás G. Drug induced sedation endoscopy versus clinical exploration for the diagnosis of severe upper airway obstruction in OSAHS patients. *Sleep Breath*. 2015;19:1367-72.

Ziegler MG, Milic M, Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:50-55.

Zou D, Grote L, Eder DN, et al. A double blind, crossover study of doxazosin and enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal blood pressure in sleep apnea patients. *Sleep Med* 2010;11:325-8.

## 7 Zkratky

ABPM- ambulantní monitorování krevního tlaku  
ACEi- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu  
A-FABP- Adipocyte fatty acid-binding protein  
AHI- Apnoe-hypopnoe index  
ARB- blokátory receptoru pro angiotensin  
ASV- Adaptive Servo-Ventilation  
AV- atrioventrikulární  
AVAPS- Average Volume Assured Pressure Support  
BPAP- Bilevel Positive Airway Pressure  
BMI- Body Mass Index  
CCB- blokátory kalciových kanálů  
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  
EKG- elektrokardiografie  
EMG- elektromyografie  
FDA- Food and Drug Administration  
ICHS- ischemická choroba srdeční  
ICSD- International Classification of Sleep Disorders  
IL- interleukin  
IM- infarkt myokardu  
iVAPS- Intelligent Volume Assured Pressure Support  
KVO- kardiovaskulárních onemocnění  
MH- maskovaná hypertenze  
NH- noční hypertenze  
NREM- non- rapid eye movement  
ORL- otorhinolaryngologie

PCI- perkutánní koronární intervence  
PEP- preejekční perioda  
PH- plicní hypertenze  
PTT- Pulse Transient Time  
ODI- Oxygen Desaturation Index  
OSAS- syndrom obstrukční spánkové apnoe  
pTK- průměrný tlak krve  
RDI- Respiratory Disturbance Index  
REM- Rapid Eye Movement  
RERA- Respiratory Effort Related Arousal  
SD- standardní odchylka  
TK- tlak krve  
TNF- Tumor Necrosis Factor  
USA- Spojené státy americké  
VZP- Všeobecná zdravotní pojišťovna



## 8 Seznam obrázků, tabulek a grafů

### *Obrázky*

Obrázek č.1. Mechanismus vzniku obstrukční spánkové apnoe

Obrázek č.2. Patofyziologické souvislosti syndromu obstrukční spánkové apnoe

Obrázek č.3. Typický vzhled pacienta se syndromem obstrukční spánkové apnoe

Obrázek č.4. Non-dipping krevního tlaku

Obrázek č.5. Záznam skríníngového přístroje

Obrázek č.6. Záznam z polygrafu

Obrázek č.7. Záznam kompletní videopolysomnografie

Obrázek č.8. Ambulantní monitor krevního tlaku Spacelabs

### *Tabulky*

Tabulka č. 1. Základní charakteristiky OSAS

Tabulka č. 2- Epworthská škála spavosti

Tabulka č. 3- Přehled ventilačních režimů

Tabulka č. 4- Základní klinické parametry a parametry OSAS u sledovaného souboru

Tabulka č. 5- Průměrné vstupní hodnoty kazuálního TK a TK měřeného pomocí ABPM

Tabulka č. 6- Míra správné kompenzace krevního tlaku a prevalence noční/maskované hypertenze

Tabulka č. 7- Přehled antihypertenzní léčby,

Tabulka č. 8- Parametry OSAS, klinická charakteristika a změny po jednom roce léčby CPAP

Tabulka č. 9- Krevní tlak v ordinaci, 24 hodinové monitorování krevního tlaku a jejich srovnání před a po jednom roce léčby CPAP

Tabulka č. 10- Míra správné kompenzace krevního tlaku a prevalence maskované a noční hypertenze

Tabulka č. 11- Parametry OSAS ve skupinách MH

Tabulka č. 12- Spearmanova korelační analýza vstupních hodnot TK dle ABPM a parameterů OSAS

Tabulka č. 13. Výsledky Spearmanovy korelační analýzy průměrného TK dle ABPM a parametry OSAS po roce terapie CPAP

Tabulka č. 14- Základní klinické parametry sledovaného souboru

Tabulka č. 15. Výsledky měření krevního tlaku v ordinaci a během ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM)

Tabulka č. 16- Antihypertenzní medikace u hodnocené populace

Tabulka č. 17- Korelace mezi parametry OSAS a typem antihypertenzní léčby

Tabulka č. 18- Základní klinické parametry pacientů

Tabulka č. 19. Parametry obstrukční spánkové apnoe a zastoupení jednotlivých spánkových stádií

### *Grafy*

Graf 1. Spearmanova korelační analýza

Graf 2. Výsledky Spearmanovy korelační analýzy- 1. a 2. noc- měření TK pomocí PTT

## 9 Práce vztahující se k tématu

### Publikace v časopisech s impact faktorem (IF)

- 1 Sovová E, Hobzová M, Sova M, Pastucha D. Syndrom obstrukční spánkové apnoe a kardiovaskulární komplikace- úloha mezioborové spolupráce. Čs Neurologie a neurochirurgie 2010;106:650-655.
- 2 Sovová E, Sova M, Hobzová M, Kamínek M, Kolek V, Táborský M, Ostřanský J. Complicated course of ischemic heart disease in patient with obstructive sleep apnea. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011;155:51-54.
- 3 Sovova E, Hobzova M, Stejskal D, Sova M, Kolek V, Zapletalova J. Treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure decreases adipocyte fatty acid-binding protein levels. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2012;156:58-62.
- 4 Sovová E, Hobzová M, Stejskal D, Sova M, Kolek V, Horáková D, Zapletalová J. Léčba obstrukční spánkové apnoe pomocí CPAP snižuje nezávisle hladinu A-FABP a CRP. Čs Neurologie a neurochirurgie 2012;108:438-442.
- 5 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M, Zapletalová J, Kolek V. The effect of continuous positive airway pressure therapy on the prevalence of masked hypertension in obstructive sleep apnea patients. Biomedical Papers 2015;159:277-282.

### Abstrakta v časopisech s IF

- 1 Hobzova M, Sovova E, Sova M, Zmeškal P, Kolek V, Langova K. Prevalence of metabolic syndrome in patients with hypertension and obstructive sleep apnea. European Respiratory Journal 2009;36:648-9.
- 2 Hobzova M, Sovova E, Sova M, Langova K, Kolek V. The influence of treatment by continous positive airway pressure (CPAP) on heart function. Sleep medicine 2009;10:582-3.
- 3 Hobzova M, Sovova E, Sova M, Zapletalova J, Zmeškal P, Kolek V, Taborsky M. The influence of continous positive airway pressure on blood pressure compensation and anthropometric parameters in patients with treated hypertension. Journal of Sleep Research 2010;19:374.

- 4 Sovova E, Hobzova M, Sova M, Kolek V, Stejskal D, Zapletalova J. Continuous positive airway pressure therapy positively affects AFABP level in patients with obstructive sleep apnea. *European Heart Journal* 2011;32:687.
- 5 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Zapletalová J. The influence of positive airway pressure on the severity of obstructive sleep apnea, chosen anthropometric parameters and blood pressure compensation. *Journal of Hypertension* 2013;31:Supplement A.
- 6 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Zapletalová J, Panáková S, Zurkova M, Koukalova E, Kolek V. The influence of continuous positive airway pressure treatment on echocardiographic parameters of systolic and diastolic function of left ventricle. *European Respiratory Journal* 2013;42:Supplement 57.
- 7 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M, Kolek V. Prevalence of masked hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *European Journal of Internal Medicine* 2013;24:Supplement 1.
- 8 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M, Kolek V. Analysis of pharmacotherapy and compensation of arterial hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2013;14:e274.
- 9 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M, Kolek V. The influence of continuous positive airway pressure therapy on prevalence of masked hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2013;14:e274.
- 10 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M, Zapletalová J. Prevalence of masked hypertension correlates with ACEI/ARB and CCB treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Hypertension* 2014;32:E-suppl 1.
- 11 Sova M, Sovova E, Hobzova M, Zapletalova J, Kolek V. Correlation between amount of epicardial fat and A-FABP level in patients with obstructive sleep apnea. *European Respiratory Journal* 2014;44:Supplement 58.
- 12 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M, Zapletalová J, Kolek V. Correlation between blood pressure overreaction during exercise test and severity of obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep research* 2014;23:Supplement 1.
- 13 Sovová E, Sova M, Hobzová M, Kamasová M, Zapletalová J, Kolek V. Correlation between exercise test results and body composition measured by bioimpedance method in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep research* 2014;23:Supplement 1.

### **Publikace v recenzovaných časopisech**

- 1 Sovová E, Hobzová M, Sova M, Kolek V, Buriánková I, Zmeškal P. Výskyt symptomů a rizikových faktorů syndromu obstrukční spánkové apnoe u pacientů vyšetřených pro srdeční arytmiie pomocí Holterovy monitorace. *Praktický lékař* 2010;90:469-471.
- 2 Sova M, Hobzová M, Sovová E, Ostřanský J, Losse S, Kolek V. Fibrilace komor u pacienta se syndromem obstrukční spánkové apnoe, *Kasuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2011;4:26-28.
- 3 Sova M, Václavík J, Sovová E, Kamasová M, Hobzová M. Syndrom spánkové apnoe a kardiovaskulární riziko. *Kap Kardiol* 2013;5:96-100.
- 4 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M, Zapletalová J, Kolek V. Prevalence of masked and nocturnal hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cor et Vasa* 2014;56:153-157.
- 5 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M, Kolek V. Studium souvislostí poruch spánku, obstrukční spánkové apnoe a vzniku a léčby arteriální hypertenze- módní vlna nebo dlouhodobý trend? *Vnitřní lékařství* 2015;61:50-55.
- 6 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M. Syndrom obstrukční spánkové apnoe v kostce. *Practicus* 2015;3:11-15.
- 7 Sova M, Sovová E, Hobzová M., Urbanek K., Zapletalová J., Kamasová M., Barinová D., Gottfriedová B., Kuca I., Kolek V. Analysis of arterial hypertension pharmacotherapy in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cor et Vasa* 2015;57:157-162.
- 8 Sova M, Sovová E, Hobzová M, Kamasová M, Harvan L, Bojko J, Kolek V. Nové trendy v léčbě syndromu obstrukční spánkové apnoe. *Stud. Pneumol. Phthiseol.*, 75, 2015, č. 5, s 190-193.