

Uporaba lijekova u oboljelih od opstruktivske apneje tijekom spavanja

Roso, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:495186>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-02-28**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marija Roso

**UPORABA LIJEKOVA U OBOLJELIH OD OPSTRUKCIJSKE APNEJE TIJEKOM
SPAVANJA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2022./2023.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Ivana Pavlinac Dodig

Split, srpanj 2023.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Fiziologija spavanja	2
1.2. Poremećaji spavanja	3
1.3. Poremećaji spavanja povezani sa smetnjama disanja	3
1.3.1. Hipoventilacija povezana sa spavanjem.....	4
1.3.2. Centralna apneja tijekom spavanja.....	4
1.3.3. Opstruktivska apneja tijekom spavanja	4
1.3.3.1. Čimbenici rizika za OSA-u	5
1.3.3.1.1. Pretilost	5
1.3.3.1.2. Spol.....	6
1.3.3.1.3. Anatomija gornjih dišnih puteva	6
1.3.3.2. Klinička slika OSA-e	8
1.3.3.3. Fizikalni pregled	8
1.3.3.4. Polisomnografija i poligrafija.....	9
1.3.3.5. Komorbiditeti povezani s OSA-om	10
1.3.3.5.1. Arterijska hipertenzija i OSA.....	11
1.3.3.5.2. Astma i OSA	12
1.3.3.5.3. Kronična opstruktivna bolest pluća	15
1.3.3.5.4. Šećerna bolest.....	17
1.3.3.5.5. Depresija	19
1.3.3.5.6. Gastroezofagealna refluksna bolest	22
1.3.3.6. OSA i lijekovi	24
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	26

3. ISPITANICI I POSTUPCI	28
4. REZULTATI	32
5. RASPRAVA	38
6. ZAKLJUČCI.....	42
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	44
8. SAŽETAK	54
9. SUMMARY	57
10. ŽIVOTOPIS.....	59

ZAHVALA

Neizmjerno hvala mojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Pavlinac Dodig što me pristala voditi kroz zadnje poglavlje mog studiranja. Hvala na pomoći, strpljivosti i razumijevanju prilikom izrade ovog rada.

Hvala mojim kolegama i prijateljima s kojima su stvorene najljepše uspomene iz studentskih dana.

Naposljetku, najveće hvala mojoj obitelji koja je svojom ljubavlju i podrškom bila oslonac u svim usponima i padovima.

I za kraj, posebno hvala mojoj baki Nedi kojoj posvećujem svoj rad.

POPIS OZNAKA I KRATICA

EEG – Elektroencefalogram (engl. *Electroencephalogram*)

REM – Stadij brzih pokreta očiju (engl. *Rapid Eye Movement*)

Non-REM – Stadij spavanja bez brzih pokreta očiju (engl. *Non Rapid Eye Movement*)

EMG – Elektromiografija (engl. *Electromyography*)

EOG – Elektrookulografija (engl. *Electrooculography*)

CPAP – Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*)

CSA – Centralna apneja u spavanju (engl. *Central Sleep Apnea*)

PSG – Polisomnografija (engl. *Polysomnography*)

EKG – Elektrokardiografija (engl. *Electrocardiography*)

ACC – Američki kardiološki koledž (engl. *American College of Cardiology*)

ACE - inhibitori – Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors*)

ARB – Blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *Angiotensin Receptor Blockers*)

RAAS – Sistem renin–angiotenzin–aldosteron (engl. *Renin-Angiotensin-Aldosterone System*)

CCB – Blokatori kalcijevih kanala (engl. *Calcium Channel Blockers*)

IL-10 – Interleukin 10 (engl. *Interleukin 10*)

KOPB – Kronična opstruktivna bolest pluća (engl. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*)

ROS – Slobodni kisikovi radikali (engl. *Reactive Oxygen Species*)

GOLD – Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

FEV1 – Funkcionalni ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (engl. *Forced Expiratory Volume in First Second*)

FVC – Funkcionalni vitalni kapacitet (engl. *Forced Vital Capacity*)

LLN – Donja granica normale (engl. *Lower Limit of Normal*)

LABA – Dugodjelujući β agonist (engl. *Long-Acting β -Agonist*)

LAMA – Dugodjelujući muskarinski antagonist (engl. *Long-Acting Muscarinic Antagonist*)

DM – Šećerna bolest (engl. *Diabetes Mellitus*)

MODY – Dijabetes zrele dobi u mladih (engl. *Maturity – Onset Diabetes of the Young*)

T1DM – Tip 1 šećerne bolesti (engl. *Type 1 Diabetes Mellitus*)

T2DM – Tip 2 šećerne bolesti (engl. *Type 2 Diabetes Mellitus*)

HbA1c – Hemoglobin A1c (engl. *Hemoglobin A1c*)

ADA – Američko dijabetološko društvo (engl. *American Diabetes Association*)

DPP-4 inhibitori – Inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (engl. *Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors*)

SGLT-2 inhibitori – Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *Sodium-Glucose Transport Protein 2*)

GLP-1 agonisti – Glukagonu sličan peptid-1 (engl. *Glucagon-Like Peptide -1*)

DSM 5 – Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje Američkog psihijatrijskog udruženja, peto izdanje

5- HT – 5-hidroksitriptamin (engl. *5-Hydroxytryptamine*)

CNS – Središnji živčani sustav (engl. *Central Nervous System*)

SSRI – Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*)

CBT – Kognitivno bihevioralna terapija (engl. *Cognitive Behavioural Therapy*)

MBCT – Kognitivna terapije temeljena na svjesnosti (engl. *Mindfulness-Based Cognitive Therapy*)

SNRI – Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors*)

TMS – Transkranijalna magnetna stimulacija (engl. *Transcranial Magnetic Stimulation*)

ECT – Elektrokonvulzivna terapija (engl. *Electroconvulsive Therapy*)

GERB – Gastroefozfagealna refluksna bolest (engl. *Gastroesophageal Reflux Disease*)

IPP – Inhibitori protonske pumpe (engl. *Proton Pump Inhibitors*)

H2RA – Antagonisti histaminskih 2 receptora (engl. *Histamine 2 Receptor Antagonists*)

LES – Donji ezofagealni sfinkter (engl. *Lower Esophageal Sphincter*)

1. UVOD

1.1. Fiziologija spavanja

Spavanje možemo definirati kao prirodni reverzibilni gubitak svjesnosti odnosno kao stanje relativne inaktivnosti sa smanjenim odgovorom na vanjske podražaje (1). Gotovo jednu trećinu života provedemo spavajući, a spavanje ima važnu ulogu u bitnim moždanim funkcijama kao što su stvaranje memorije i procesuiranje informacija (2). Za kvalitetno dnevno funkcioniranje potrebno je sedam do osam sati spavanja, iako taj broj varira među pojedincima (3). Potrebe za spavanjem mijenjaju se tijekom života, stoga stariji ljudi spavaju kraće, ali i manje duboko (3).

Širokom upotrebom elektroencefalograma (EEG) dokazano je postojanje više stadija spavanja koji bi u zdrave odrasle osobe trebali imati specifičan redoslijed (3). Prva tri stadija spavanja predstavljaju fazu spavanja bez brzih pokreta očiju (non-REM) (3). Usviženjem ulazimo u stadij jedan spavanja u kojem dolazi do smanjenja frekvencije u EEG zapisu, ali isto tako do porasta amplituda moždanih valova (3). Drugom stadiju spavanja svojstvena je pojava vretena spavanja odnosno kratkotrajnih šiljastih valova visoke frekvencije (3). U trećem stadiju spavanja dolazi do dodatnog smanjenja frekvencije u EEG zapisu, a istodobno se i broj vretena spavanja smanjuje te se pojavljuju delta valovi (3). Zbog niske frekvencija delta valova stadij tri non-REM spavanja naziva se također i sporovalno spavanje (3).

U ljudi prijelaz iz budnosti u spavanje se događa ulaskom u stadij 1 non-REM spavanja (3). Nakon prolaska kroz tri stadija non-REM spavanja, trebalo bi ući u stadij brzih pokreta očiju (REM) (3). Nakon perioda REM spavanja, kratko buđenje može se dogoditi prilikom ponovnog ulaska u non-REM stadije (3). Tijekom noći se uobičajeno izmjeni četiri do šest ciklusa spavanja, a svaki ciklus traje između 80 i 110 minuta (4).

REM stadij spavanja obilježen je periodičnim ponavljanjem brzih pokreta očiju s dramatičnim smanjenjem amplitude na EEG-u (5). Rastom i razvojem organizma skraćuje se trajanje REM spavanja (6).

Konsenzus o definiranju REM spavanja temelji se na tri metodološka pokazatelja: elektromiografija (EMG) pokazuje atoniju mišića, elektrookulografija (EOG) otkriva brze pokrete očiju i EEG pokazuje aktivnu moždanu koru (7). U rutinskim okolnostima, ove su tri mjere dovoljne za razlikovanje REM stadija spavanja od budnosti i non-REM stadija (7).

1.2. Poremećaji spavanja

Poremećaji spavanja spadaju u neke od najčešćih problema u kliničkoj praksi. Neadekvatno spavanje može dovesti do poremećaja normalnog mentalnog, fizičkog, socijalnog i emocionalnog funkcioniranja. Opće zdravlje, sigurnost i kvaliteta života mogu biti značajnije narušeni. Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja pruža standardiziranu klasifikaciju i definira 6 poremećaja spavanja kao što je prikazano u Tablici 1 (8).

Tablica 1. Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja

Nesanica
Poremećaji spavanja povezani sa smetnjama disanja
Hipersomnija
Poremećaji cirkadijanog ritma
Parasomnije
Poremećaji spavanja udruženi s poremećajima pokreta

1.3. Poremećaji spavanja povezani sa smetnjama disanja

Najčešći poremećaji spavanja povezani sa smetnjama disanja su opstruktivna apneja tijekom spavanja, centralna apneja tijekom spavanja i hipoventilacija povezana sa spavanjem. Stupanj suženja dišnih putova može varirati te se u kliničkoj slici može prezentirati hrkanjem, ali i potpunom opstrukcijom dišnih puteva s prestankom disanja. Polisomnografija (PSG) se smatra zlatnim standardom u dijagnostici tih stanja. Rano prepoznavanje takvih poremećaja te redovita kontrola i liječenje, osim što poboljšavaju kvalitetu života, smanjuju učestalost morbiditeta i mortaliteta (9).

1.3.1. Hipoventilacija povezana sa spavanjem

Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja opisuje šest podtipova hipoventilacije povezane sa spavanjem: hipoventilacijski sindrom u pretilih osoba, hipoventilacija s hipotalamičkom disfunkcijom s kasnim početkom, idiopatska centralna hipoventilacija, hipoventilacija povezana sa spavanjem zbog uzimanja lijekova ili supstanci, hipoventilacija povezana sa spavanjem zbog medicinskog poremećaja (10). Svi hipoventilacijski poremećaji obilježeni su smanjenjem minutne ventilacije, porastom parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida iznad 45 milimetara žive, normalnom pH vrijednošću u arterijskoj krvi i porastom razine bikarbonatnih iona (10). U akutnim poremećajima ventilacije javlja se i značajniji poremećaj acidobazne ravnoteže kao što je respiracijska acidoza ili alkalozna (10). Budući da spavanje znatno smanjuje minutnu ventilaciju i u zdravih osoba, izraženije smanjenje osobito je vidljivo u pacijenata s pridruženim bolestima prsne stijenke ili pluća (10). Važno je naglasiti da hipoventilacija povezana sa spavanjem može biti rani stadij kroničnih hipoventilacijskih sindroma (10). Nakon liječenja pridruženih bolesti potrebna je simptomatska terapija s neinvazivnom ventilacijom (10).

1.3.2. Centralna apneja tijekom spavanja

Centralna apneja tijekom spavanja (CSA) poremećaj je u kojem dolazi do privremenog smanjenja ili potpunog prestanka rada centra za stvaranje ritma disanja smještenog u pontomedularnoj regiji mozga (11). Klinički se najčešće manifestira razdobljima apneje ili hipopneje koja se mogu izmjenjivati s hiperpnejom (11). Poremećaj ima nižu prevalenciju od opstruktivne apneje tijekom spavanja, ali ta dva poremećaja nerijetko se javljaju zajedno (11). Čimbenici rizika za CSA su: muški spol, dob iznad 60 godina, poremećaji srčanog ritma ili kongestivno zatajenje srca, neurološki poremećaji, korištenje CPAP uređaja u liječenju opstruktivne apneje tijekom spavanja i upotreba opioida (12).

1.3.3. Opstruktivna apneja tijekom spavanja

Opstruktivna apneja tijekom spavanja (OSA) poremećaj je karakteriziran potpunim ili gotovo potpunim prestankom strujanja zraka u gornjim dišnim putevima deset sekundi ili duže

(13). Posljedično dolazi do pojačanog rada dišne muskulature, smanjenja zasićenosti krvi kisikom i (mikro)buđenja (14). Ukupan broj svih epizoda apneje i hipopneje tijekom jednog sata spavanja označava se kao apneja-hipopneja indeks (AHI) (14). Na temelju vrijednosti indeksa AHI, OSA se klasificira u blagi, umjereni i teški stupanj (Tablica 2) (14). Osim određivanja AHI indeksa, moguće je mjerenje indeksa desaturacije kisikom (ODI) (97). Desaturacije se opisuju kao smanjenje prosječne saturacije od 3% ili više koje traje barem 10 sekundi (97).

Tablica 2. Klasifikacija težine OSA-e prema apneja-hipopneja indeksu (AHI)

AHI manji od 5 – uredan nalaz
AHI između 5 i 15 – blaga OSA
AHI između 15 i 30 – umjerena OSA
AHI veći od 30 – teška OSA

Ukoliko postoje simptomi dnevne pospanosti i neurološki simptomi koji su direktno povezani s apnejama i hipopnejama, možemo reći da se radi o sindromu opstruktivske apneje/hipopneje tijekom spavanja (15). Prvi zapisi o OSA-i datiraju iz 19. stoljeća u knjizi Charlesa Dickensa “Zapisi kluba Pickwick” (16). U knjizi se pretili mladić žali starijem gospodinu da ima dnevnu pospanost i hrkanje (16). Pickwickov sindrom, koji je upravo po spomenutoj knjizi dobio naziv, definiran je preti lošću, hrkanjem, velikom dnevnom pospanošću povezanom s hipoventilacijom koja posljedično dovodi do hiperkapnije u budnom stanju (16).

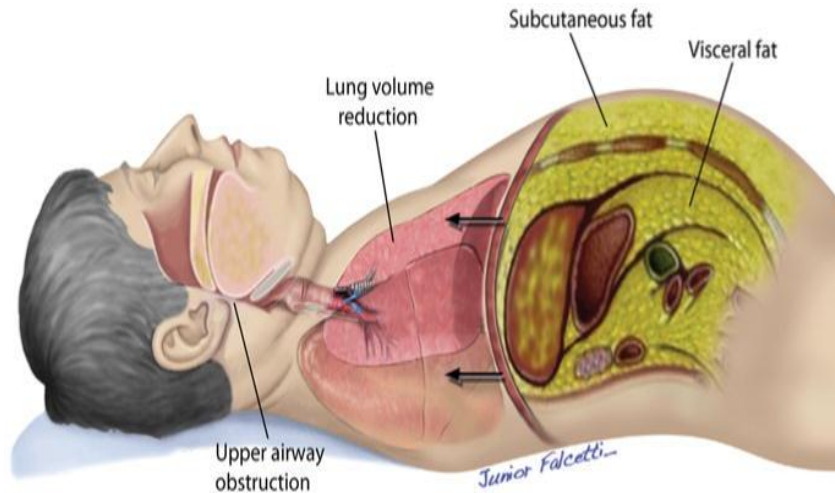
Jedna od glavnih patofizioloških posljedica OSA-e je ponavljana hipoksija koja dovodi do aktivacije simpatikusa i porasta krvnog tlaka (17).

1.3.3.1. Čimbenici rizika za OSA-u

1.3.3.1.1. Preti lo st

U budnom stanju pacijenti s OSA-om suženje gornjih dišnih puteva kompenziraju dodatnom aktivacijom mišića gornjih dišnih puteva (18). Takav protektivan učinak gubi se tijekom spavanja kada dolazi do opuštanja muskulature i posljedične opstrukcije (19). Masno tkivo povećava obujam mekog tkiva koje okružuje gornje dišne puteve i tako značajno doprinosi suženju (19). Osim izravnog učinka na gornje dišne puteve, plućni volumeni značajno su

reducirani zbog zajedničkog učinka ležećeg položaja i visceralnog masnog tkiva (Slika 1) (20). Opseg vrata u muškaraca i indeks tjelesne mase (ITM) u žena čine se najboljim pokazateljima težine OSA-e u pretilih pacijenata (21).



Slika 1. Prikaz utjecaja masnog tkiva na respiraciju. Preuzeto iz (22).

1.3.3.1.2. Spol

Ženski spol smatra se protektivnim čimbenikom u OSA-i (23). Anatomski, žene imaju kraće ždrijelo, a samim time i manji odsječak u kojem može doći do opstrukcije gornjeg dišnog puta noću (23). ITM u žena koje imaju OSA-u veći je nego u muškaraca s istom težinom OSA-e (23). Iako su muškarci u većem riziku od OSA-e, nakon ulaska žena u menopauzu taj se rizik izjednačava (13). Postmenopauzalne žene kojima je prepisana hormonska nadomjesna terapija imaju niže stope incidencije OSA-e što sugerira da ženski spolni hormoni imaju protektivan učinak u nastanku OSA-e te gubitkom hormona raste rizik za OSA-u (13).

1.3.3.1.3. Anatomija gornjih dišnih puteva

Smanjen tonus dilatatora gornjih dišnih puteva, osobito *genioglossusa* kao jednog od najvažnijih, čimbenik je koji doprinosi OSA-i (24). Njegovom kontrakcijom izravno se dilatiraju gornji dišni putevi usmjeravanjem baze jezika naprijed (25). Reaktivnost mišića jako je povezana

sa stanjima kao što su hipoksija ili hiperkapnija (26). EMG-om utvrđeno je da im je aktivnost u pacijenata s OSA-om tijekom budnosti veća nego u zdravih pojedinaca (27), ali je smanjena na početku spavanja i u zdravih pojedinaca i u ljudi s OSA-om (28).

Mallampati klasifikacija prikazana na Slici 2 jedna je od metoda pomoću koje se procjenjuje relativna veličina baze jezika u odnosu na orofarinks kako bi se mogle predvidjeti potencijalne poteškoće pri endotrahealnoj intubaciji (29). Danas se koristi modificirana Mallampati klasifikacija (29).



Slika 2. Mallampati klasifikacija. Preuzeto iz (30).

Postoje dokazi da se modificirana Mallampati klasifikacija može koristiti kao alat u procjeni postojanja OSA-e i njene težine (31). Primijećen je niži Mallampati indeks u žena, a time i manja povezanost nakupljanja masnog tkiva u jeziku i OSA-e za razliku od muškaraca (31). Važno je ipak naglasiti da Mallampati klasifikacija ima ograničnu prediktivnu vrijednost kao neovisni čimbenik rizika za OSA-u, ali ima ulogu u procjeni cjelokupne kliničke slike u OSA-i (32).

1.3.3.2. Klinička slika OSA-e

OSA je jedno od niza stanja koja mogu dovesti do poremećaja spavanja (33). Klinički pristup pacijentu sa sumnjom na OSA-u uključuje prikupljanje anamnestičkih informacija o spavanju kao i fizikalni pregled koji je usmjeren na respiracijski, kardiovaskularni i neurološki sustav (33). Osobitu pažnju treba usmjeriti na simptome kao što su hrkanje, zamijećene apneje, noćno gušenje i prekomjerna dnevna pospanost (33). Važno je prepoznati medicinska stanja povezana s OSA-om kao što su pretilost, hipertenzija, moždani udar ili kongestivno zatajenje srca (33). Klinički alati kao što su upitnici ili prediktivni algoritmi ne bi se trebali koristiti za dijagnosticiranje OSA-e bez uporabe polisomnografije (PSG) ili poligrafije (PG) (33). Ipak, upitnici imaju važnu ulogu u probiru pacijenata s povećanim rizikom za OSA-u. Berlinski upitnik sastoji se od 11 pitanja podijeljenih u tri kategorije kojima se pacijent svrstava u niskorizičnog ili visokorizičnog (34). Koristan je probirni alat za OSA-u zbog dobre osjetljivosti i visoke negativne prediktivne vrijednosti za isključenje teške OSA-e (34). Za usporedbu, STOP-Bang upitnik, kao još jedan alat za pomoć u prepoznavanju visokorizičnih OSA pacijenata, sadrži četiri da/ne pitanja koja su povezana s hrkanjem, umorom, zamijećenim apnejama i visokim krvnim tlakom (35). Osim toga, upitnik se sastoji i od demografskih pitanja koja uključuju ITM, dob, opseg vrata i spol (35). Nedavne studije pokazale su da STOP-Bang upitnik ima visoku osjetljivost i nisku specifičnost (35). Epworthova ljestvica pospanosti sastoji se od osam svakodnevnih situacija, a osoba ocjenjuje vjerojatnost da će zaspati u svakoj od tih osam situacija (36). Vjerojatnost usnivanja tijekom svake navedene situacije boduje se na ljestvici od nula do tri boda te se zatim svi odgovori zbrajaju (36). Ukupni rezultat može biti između 0 i 24 (36). Vrijednosti iznad 10 smatraju se pretjeranom dnevnom pospanošću, a iznad 15 teškom pospanošću (36).

1.3.3.3. Fizikalni pregled

Neka fizička obilježja u sklopu kliničkog pregleda mogu sugerirati na postojanje OSA-e (Tablica 3) (37). U novije vrijeme sve više je u upotrebi Friedmanova klasifikacija za procjenu opstrukcije orofarinksa koja obuhvaća procjenu veličine tonzila, modificiranu Mallmapati klasifikaciju, te ITM (37). Prema njoj pacijenti se svrstavaju u 4 kategorije (37). U literaturi ima dobro definiranu prognostičku vrijednost: što je viša ocjena prema Friedmanovoj klasifikaciji,

manja je uspješnost uvulopalatofaringoplastike (38). Uvulopalatofaringoplastika povećava velofarinks ekscizijom mekog nepca i uvule, remodeliranjem prednjih i stražnjih nepčanih lukova te vađenjem tonzila ukoliko nisu prethodno izvađene (38).

Tablica 3. Fizički čimbenici koji povećavaju rizik za OSA-u

Opseg vrata veći od 43 cm za muškarce ili 40 cm za žene
ITM veći od 30
Prema Friedmanovoj klasifikaciji položaj jezika 3 i više
Značajke usne šupljine (prisutne/ povećane tonzile, makroglosija, nepravilnost čeljusti)
Nazalne abnormalnosti (devijacija septuma)

1.3.3.4. Polisomnografija i poligrafija

Polisomnografija predstavlja nužan alat za dijagnozu OSA-e (39). Metoda je kojom se bilježe i analiziraju višestruki podatci dobiveni EEG-om, EOG-om, EKG-om, ali i respiracijski signali (39). Zlatni je standard za dijagnozu i evaluaciju OSA-e. Provodi se u specijaliziranom laboratoriju ili centru tijekom cijele noći, a pritom postoje utvrđeni kriteriji za dijagnostiku OSA-e (39). PSG može biti prilagođena prema pacijentovoj povijesti bolesti kako bi se odredila potreba za terapijom kisikom, detektirale povišene razine ugljičnog dioksida, ali i monitorirali napadaji ili parasomnije (39). PSG-om omogućeno je praćenje REM i non-REM stadija spavanja i poremećaja vezanih za njih, položaj tijela tijekom spavanja, ali i varijabilnost tonusa mišića tijekom različitih stadija spavanja (39).

Poligrafijom mjeri se protok zraka, dišni napor pletizmografijom i zasićenost arterijske krvi kisikom u kućnim uvjetima (39). Obzirom da metoda ne uključuje EEG, analiza stadija spavanja nije moguća te se pretpostavlja da pacijent spava za vrijeme testiranja. Respiracijski poremećaji tijekom spavanja prepoznaju se temeljem desaturacije arterijske krvi, smanjenog protoka i tlaka zraka te dišnih napora prsnog koša i abdomena (39). PG, iako prikladna za većinu pacijenata, ipak može podcijeniti težinu OSA-e (39). Primarna svrha PG-a je potvrđivanje OSA-e u pacijenata s visokim rizikom za OSA-u na temelju anamnestičkih podataka i rezultata testova probira (40).

1.3.3.5. Komorbiditeti povezani s OSA-om

OSA je povezana s različitim komorbiditetima koji uključuju metaboličke, kardiovaskularne, bubrežne, plućne i neuropsihijatrijske (41). Postoji velik broj dokaza koji ukazuju na to da OSA predstavlja neovisan čimbenik rizika za te komorbiditete, ali i da ti komorbiditeti predisponiraju razvoju OSA-e (41). Povezanost navedenih komorbiditeta s OSA-om osobito je snažna u nekim stanjima, tako je primjerice od kardiovaskularnih bolesti povezanost najveća sa arterijskom hipertenzijom i fibrilacijom atrijske (44). Dokazivanje neovisne povezanosti između OSA-e i komorbiditeta može biti teško zbog vrlo visoke prevalencije poremećaja disanja tijekom spavanja u općoj populaciji, uz zbunjujući učinak zajedničkih čimbenika rizika kao što je primjerice pretilost (41). Nadalje, postoje dokazi o dvosmjernoj vezi između OSA-e i nekoliko komorbiditeta koji uključuju zatajenje srca (HF) kao rezultat noćnog nakupljanja tekućine u vratu, uz moždani udar i metabolički sindrom (41).

Mogući mehanizmi koji doprinose komorbiditetima su ponavljana hipoksija, fluktuacije u intratorakalnom tlaku, ponavljajuća mikro-buđenja s posljedičnom aktivacijom simpatikusa, sistemskom upalom i oksidacijskim stresom (42). Različiti mehanizmi doprinose specifičnim komorbiditetima (43). Stoga je poznato da je simpatička aktivacija jedan od glavnih patogenetskih mehanizama za razvoj hipertenzije (43), dok je sistemska upala i oksidacijski stres osobito bitan u nastanku ateroskleroze i koronarne bolesti (43).

Ponavljana hipoksija smatra se jednim od glavnih mehanizama uključenih u patogenezu komorbiditeta povezanih s OSA-om (45). Posljedično smanjenim razinama kisika aktivira se simpatički živčani sustav što dovodi do vazokonstrikcije (46). Osim toga, hipoksemija je važan podražaj koji dovodi do povećanog oslobađanja endotelina što također rezultira vazokonstrikcijom (47). Utvrđeno je da pacijenti s OSA-om imaju povišene razine C-reaktivnog proteina (CRP) i jasno vidljivu pojačanu leukocitnu aktivnost (48). Svi ti mehanizmi koji povećavaju sistemska upala dovode posljedično do endotelne disfunkcije (49). Stoga je obilježje ponavljane hipoksije povezane s OSA-om povećano stvaranje slobodnih kisikovih radikala, poticanje angiogeneze s povećanim tonusom simpatičkog živčanog sustava te sistemska i vaskularna upala s disfunkcijom endotela (45).

1.3.3.5.1. Arterijska hipertenzija i OSA-a

Arterijska hipertenzija definirana je sistoličkim tlakom iznad 130 milimetara žive i/ili dijastoličkim tlakom iznad 80 milimetara žive (50). Većina pacijenata ima idiopatsku hipertenziju koja se još naziva i esencijalna hipertenzija te je asimptomatska, a dijagnosticira se slučajnim mjerenjima krvnog tlaka (50). Ponekad se prezentira oštećenjem organa u obliku hipertenzivne encefalopatije, moždanog udara ili akutnim plućnim edemom (50). Prema Američkom kardiološkom koledžu, za dijagnozu hipertenzije preporučeno je napraviti barem dva mjerenja arterijskog tlaka u dvije odvojene prigode (50). Prije mjerenja krvnog tlaka pacijenti bi trebali mirovati 5 minuta, a manžeta bi trebala pokrivati 80% opsega nadlaktice jer neodgovarajuća manžeta može precijeniti ili podcijeniti vrijednost tlaka (50). Daljnja evaluacija prilikom utvrđivanja povišenog arterijskog krvnog tlaka uključuje procjenu oštećenja ciljnih organa korištenjem 12-kanalnog EKG-a, fundoskopiju, albumin-kreatinin omjer, analizu krvi (51).

Ciljne vrijednosti mogu se postići farmakološkim i nefarmakološkim mjerama (50). Nefarmakološke mjere uključuju promjenu načina života neovisno o dobi, spolu, pridruženim bolestima ili kardiovaskularnom statusu (50). Pacijenti bi trebali biti detaljno informirani o odražavanju ciljne tjelesne težine, smanjenju unosa soli, prestanku pušenja, adekvatnoj kontroli OSA-e i tjelovježbi (50). Farmakološka terapija uključuje inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori), blokatore angiotenzinskih receptora (ARB), diuretike, blokatore kalcijevih kanala, i β blokatore (50). Antihipertenzivna terapija može se započeti s jednim lijekom ili korištenjem fiksnih kombinacija nekoliko lijekova (51). Lijekove se može podijeliti u nekoliko većih skupina: diuretici, simpatolitici, blokatori kalcijevih kanala, ACE-inhibitori, ARB-ovi, direktni reninski antagonisti i razni diuretici (51). Blokatori kalcijevih kanala, ACE-inhibitori, ARB-ovi i direktni reninski inhibitori su među najpotentnijima i najbolje podnošljivim lijekovima koji su u visokoj primjeni (51).

ACE-inhibitori su u širokoj primjeni za liječenje hipertenzije, a djeluju tako da blokiraju konverziju angiotenzina I u angiotenzin II, te stvaranje tog aktivnog peptida koji uzrokuje vazokonstrikciju i zadržavanje soli (52). Smatraju se prvom linijom u liječenju hipertenzije i osobito su korisni u prevenciji bubrežnih komplikacija šećerne bolesti i visokog arterijskog tlaka

(52). U nekim slučajevima se koriste u pacijenata s relativno normalnim krvnim tlakom u liječenju srčanog zatajenja i prevenciji dijabetičke neuropatije (52).

Antagonisti kalcijevih kanala (CCB) krvni tlak poglavito snižavaju vazodilatacijom i smanjenjem perifernog otpora (53). Poznato je da su slobodni kisikovi radikali (ROS) uključeni u proces ateroskleroze tako što stimuliraju proizvodnju upalnih tvari kao što su kemokini, citokini i adhezivne molekule (54). CCB-ovi mogu smanjiti aktivnost slobodnih kisikovih radikala u vaskularnim stanicama i arterijskim stijenkama (53).

Diuretici su široka skupina lijekova koji povećavaju protok urina te dovode do većeg gubitka soli urinom (55). U velikoj su primjeni u terapiji kongestivnog srčanog zatajenja, hipertenzije i edematoznih stanja (55). Neželjene nuspojave posljedica su povećane diureze i gubitka soli, a uključuju slabost, vrtoglavicu, elektrolitni disbalans, u prvom redu niske razine natrija i kalija (55).

Terapija jednim lijekom u većine pacijenata sa sistoličkim tlakom koji je 15 milimetara žive ili više iznad ciljne vrijednosti neće dovesti do adekvatne kontrole arterijskog tlaka (56). Kad je u terapiji potrebno više od jednog lijeka, terapija s dugodjelujućim ACE-inhibitorom ili ARB-om u kombinaciji s dugodjelujućim blokatorom kalcijevih kanala ili diuretikom je prvi izbor (53). U kombinaciji se ne bi trebali koristiti ACE-inhibitori i ARB-ovi (53). Idući korak u kontroli tlaka je kombinacija sistem renin–angiotenzin–aldosteron (RAAS) blokatora, CCB-a i tiazidnih/tiazid nalik diureticima (53). Ukoliko tlak nije izreguliran trostrukom kombinacijom lijekova, mogu se dodati mineralokortikoidni antagonisti (57). U pacijenata s hipertenzijom rezistentnom na terapiju moguće je dodati β i α blokatore ili direktne arterijske vazodilatatore (53). Istodobno uzimanje β blokatora i CCB-ova treba izbjegavati jer obje skupine lijekova snižavaju srčanu frekvenciju (53).

1.3.3.5.2. Astma i OSA

Astma je kronična upalna bolest donjih dišnih puteva obilježena mnogostrukim fenotipovima i povezana s genetskim čimbenicima i brojnim vanjskim čimbenicima (58). Ipak postoje određene nepoznanice vezane za pojavnost te bolesti, a posljedično i za primarnu prevenciju (58). U djece do dvadesete godine češće se javlja u dječaka, a nakon te dobi

prevalencija je jednaka u oba spola (59). Različitosti u djetinjstvu mogu biti povezane s atopijom ili više suženim dišnim putevima u dječaka (59). Ulogu u nastanku astme ima i obiteljska komponenta (59). Ipak, geni odgovorni za nastanak astme za sada još nisu u potpunosti identificirani (59). Nasljeđivanje astme ne prati Mendelove zakone nasljeđivanja, iako postoje mehanizmi nasljeđivanja fenotipa s jakom korelacijom (59). Najvjerojatnije se radi o poligenском nasljeđivanju, s nekoliko varijacija za heterogenost lokusa što dovodi do različite ekspresije bolesti (59).

Astma prvenstveno zahvaća bronhalno stablo koje ima ulogu u distribuciji zraka prema alveolama (60). Bronhi sadrže glatke mišiće i elastična vlakna kako bi se održao integritet stijenke koja se može mijenjati ovisno o kontrakciji i relaksaciji glatkog mišićja pod utjecajem upalnih medijatora, bronhokonstriktora ili bronhodilatatora (60). U normalnoj respiraciji popustljivost pluća je mogućnost pluća da se rašire, dok je elastičnost sposobnost povratka u prvobitnu poziciju (59). U pacijenata s astmom ti fiziološki mehanizmi se mijenjaju zbog upale i dovode do smanjenja radijusa dišnih puteva. Svi ti mehanizmi smanjuju popustljivost pluća i povećavaju dišni rad (59).

Hiperreaktivnost dišnih puteva glavno je obilježje astme, a znači pretjerani bronhokonstriktorski odgovor na različite podražaje (59). Razni mehanizmi dovode do hiperreaktivnosti dišnih puteva (59). Neka objašnjena za to su povećano oslobađanje histamina iz mastocita ili povećanje mišićnog sloja bronha (59). Uz to, vidljivo je i povećanje tonusa vagusa i povećanje unutarstanične razine slobodnog kalcija što dodatno povećava kontraktilnost glatkih mišića (61).

Za postavljanje dijagnoze astme potrebno je provesti testove koji moraju odrediti smanjenje protoka zraka u izdisaju, potvrditi reverzibilnost opstrukcije te isključiti postojanje druge dijagnoze (59). Na astmu može sugerirati opstrukcija na spirometriji te reverzibilnost nakon davanja bronhodilatatora (59). Opstrukcija se na spirometriji prepoznaje ako je forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1) manji od 0,8, a omjer FEV1/FVC (forsirani vitalni kapacitet) manji od 0,70 (59). Druga metoda testiranja je bronhoprovokacijski test s metakolinom (62). Metakolin je muskarinski agonist koji djelovanjem na M1, M2 i M3 receptore dovodi do kontrakcije glatkih mišića (62). Alergijsko testiranje nije nužno korisno u

dijagnosticiranju astme, ali može pomoći u identifikaciji određenih okidača koji je pogoršavaju (59).

Astmatičari mogu, ali i ne moraju imati tzv. *wheezing*, kratkoću daha i kašalj koji je češće teži noću (59). Različiti okidači kao što su hladan zrak, tjelovježba i zagađivači okoliša intenziviraju astmu (59). Od ostalih nespecifičnih simptoma koji ukazuju na težu bronhopneumoniju su tahipneja, tahikardija ili zauzimanje položaja tronošca (59).

Astma može biti teška bolest ako nije primjereno liječena (59). Nužno je ciljati i smanjiti bronhokonstrikciju, upalu i remodeliranje dišnih putova (59). Većinom su u primjeni kratkodjelujući β agonisti, dugodjelujući β agonisti, muskarinski antagonisti, te inhalacijski i sistemski kortikosteroidi (60). β agonisti preko receptora i G proteina, dovode do povećanja cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) (58). cAMP dovodi do opuštanja glatkog mišićja (59). Muskarinski antagonisti sprječavaju upalni učinak smanjujući privlačenje i preživljenje upalnih stanica, smanjujući otpuštanje citokina (63).

Glukokortikoidi smanjuju upalu i sprječavaju remodeliranje plućnog parenhima (59), uglavnom povećanjem razine interleukina 10 (IL-10) (59). Sam IL-10 ima inhibicijsko djelovanje na upalne citokine, aktivaciju T-stanica i brojnih drugih kao što su eozinofili (64). Inhalacijski kortikosteroidi obično se inhaliraju jednom ili dva puta dnevno te uključuju beklometazon, budezonidne suspenzije, flunizolid, flutikazon i mometazon (65).

Doze mogu varirati od minimalnih u monoterapiji do vrlo visokih u kombiniranoj terapiji s β_2 agonistima ili antikolinergicima (65). Uobičajeni lijekovi za kombiniranu terapiju uključuju flutikazon i salmeterol, budezonid i formoterol, mometazon i formoterol te flutikazon i vilanterol (65). Monoterapija s kortikosteroidom poželjnija je od kombinirane terapije s β_2 agonistom jer kortikosteroidi nude kontrolu temeljne upalne patologije, čime se smanjuje ponavljanje egzacerbacija; dok β agonisti pružaju simptomatsko olakšanje astme (65).

Imunomodulirajući lijekovi novije klase, monoklonska protutijela, mogu se koristiti u specifičnim situacijama u kojima pacijenti ne reagiraju učinkovito na terapiju inhalacijskim glukokortikoidima i kada se utvrdi da imaju eozinofiliju (65). Ovi lijekovi imaju za cilj razdvojiti Th2 upalni put kako bi se smanjio imunološki odgovor na podražaj koji izaziva astmu, učinkovito smanjujući eozinofiliju (65).

1.3.3.5.3. Kronična opstruktivna bolest pluća

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je kronična upalna bolest pluća koja dovodi do progresivnog smanjenja plućne funkcije (66). Bolest je usko povezana s pušenjem cigareta i rezultira kroničnim simptomima kao što su dispneja, kašalj i stvaranje sputuma, često isprekidanim povremenim akutnim egzacerbacijama bolesti (66). Pušenje se smatra glavnim vanjskim čimbenikom koji dovodi do bolesti (67). Oksidacijski stres uključen je u razvoj nekoliko upalnih stanja i važan je patogenetski čimbenik KOPB-a (68). Stimulacija pacijenata dimom ili prašinom dovodi do oštećenja plućnih stanica (68). Pretjerano lučenje sluzi i nakupljanje neutrofila stvaraju veliku količinu ROS-a (68). Nakupljanje neutrofila također dovodi do aktivacije velikog broja upalnih čimbenika što vodi proizvodnji više ROS-a i pogoršava odgovor na oksidacijski stres (69). Kada su bolesnici s KOPB-om stimulirani infekcijom, neutrofili će napustiti cirkulaciju kako bi se nakupili u plućima i zaštitili stanice i okolna tkiva fagocitozom infektivnog agensa te stvorili proteaze, baktericidne proteine i ROS, što je neophodan mehanizam za zaštitu tijela od oštećenja slobodnih radikala i uzročnika oksidacijskog stresa (68).

U pogoršanjima KOPB-a prekomjerni oksidacijski stres potiče upalne stanice da stvaraju velike količine ROS-a (68).

Dijagnozu KOPB-a treba razmotriti u svakog pacijenta koji se žali na dispneju, kronični kašalj ili stvaranje sputuma, te u povijesti bolesti ima rekurentne infekcije donjeg dišnog puta i/ili povijest izloženosti čimbenicima rizika za bolest (71). Od 2001. godine Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (GOLD) objavila je svoj strateški dokument za dijagnostiku i liječenje KOPB-a (72). Ipak, za postavljanje dijagnoze KOPB-a potrebno je dokazati da je omjer $FEV_1/FVC < 0,7$ (70). FEV_1 također služi za određivanje ozbiljnosti opstrukcije protoka zraka (GOLD stupnjevi 1, 2, 3 i 4 ili blagi, umjereni, teški i vrlo teški) (70). Ovdje treba uzeti u obzir nekoliko važnih aspekata vezanih uz spirometriju (70). Prvo, opstrukcija protoka zraka koja nije u potpunosti reverzibilna nije specifična za KOPB (70). Na primjer, može se naći i u pacijenata s astmom i drugim bolestima, tako da se klinički kontekst i čimbenici rizika također moraju uzeti u obzir prilikom postavljanja dijagnoze KOPB-a (70). Postoji dugogodišnja rasprava o tome je li za dijagnozu KOPB-a bolje koristiti fiksni omjer $FEV_1/FVC < 0,7$ ili donju granicu normale (LLN) (70). GOLD daje prednost upotrebi prvog jer je

jednostavan i neovisan o referentnim vrijednostima, budući da se odnosi na varijable izmjerene istoj osobi i korišten je u svim kliničkim ispitivanjima koja čine bazu dokaza na temelju koje se izvlače preporuke za liječenje (70). Ipak, GOLD 2023. godine priznaje da uporaba fiksnog omjera FEV1/FVC < 0,7 za definiranje opstrukcije protoka zraka može nedovoljno dijagnosticirati mlade odrasle osobe i pretjerano dijagnosticirati starije osobe, osobito u slučaju blage bolesti, u usporedbi s korištenjem LLN vrijednosti (72).

Rendgenska snimka prsnog koša ne može potvrditi dijagnozu KOPB-a (70). Međutim, radiološke promjene povezane s KOPB-om mogu uključivati znakove hiperinflacije pluća (izravnata dijafragma i povećan retrosternalni zračni prostor), povećanu prozračnost pluća i brzo sužavanje vaskularnih oznaka (70). S druge strane, rendgenska snimka prsnog koša može pomoći u isključivanju alternativnih dijagnoza i utvrđivanju prisutnosti značajnih komorbiditeta kao što su popratna plućna fibroza, bronhiektazije, pleuralne bolesti, kifoskolioza i kardiomegalija (70).

Glavni cilj liječenja KOPB-a je smanjiti simptome te učestalost i ozbiljnost egzacerbacija, dok se poboljšava kvaliteta života povezana sa zdravljem i tolerancija na tjelovježbu (73). Dostupna su različita farmakološka sredstva za liječenje KOPB-a, uključujući bronhodilatatore (npr. β_2 agoniste, antikolinergike, metilksantine), protuupalna sredstva kao što su inhalacijski kortikosteroidi (ICS), inhibitori fosfodiesteraze-4 i mukolitici (73). Terapija inhalacijskim bronhodilatatorima glavno je liječenje KOPB-a, pri čemu se preferiraju dugodjelujući lijekovi u odnosu na kratkodjelujuće lijekove (71).

Kombinacija bronhodilatatora s različitim mehanizmima djelovanja, kao što su dugodjelujući β_2 agonist (engl. *long-acting β_2 agonist*, LABA) i dugodjelujući muskarinski antagonist (engl. *long-acting muscarinic antagonist*, LAMA), može povećati stupanj bronhodilatacije i smanjiti simptome u usporedbi s monoterapijom pojedinačnim bronhodilatatorima (70). Korištenje jednog inhalatora umjesto više zasebnih inhalatora za davanje kombiniranih terapija može uvelike poboljšati pridržavanje liječenja i suradljivost pacijenata (74).

1.3.3.5.4. Šećerna bolest

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*, DM) uzrokuje neadekvatnu kontrolu razine glukoze u krvi (75). Postoji puno podvrsta šećerne bolesti uključujući tip 1 DM (T1DM), tip 2 DM (T2DM), šećernu bolest zrele dobi u mladima (MODY), gestacijsku šećernu bolest, steroidnu šećernu bolest (75). Tip 1 i 2 su glavni podtipovi, s različitom patofiziologijom, prezentacijom i liječenjem, ali oba dovode do hiperglikemije (75). U Langerhansovim otočićima gušterače postoje dvije glavne skupine endokrinih stanica: β stanice koje stvaraju inzulin i α stanice koje proizvode glukagon (75). β i α stanice kontinuirano mijenjaju razinu sekrecije hormona ovisno o razinama glukoze u krvi (75). U slučaju DM-a inzulina nema ili on ima smanjeno djelovanje (inzulinska rezistencija) što dovodi do hiperglikemije (75). T1DM je karakteriziran destrukcijom β stanica gušterače, tipično sekundarno uslijed autoimunog procesa (75). Rezultat toga je apsolutno oštećenje β stanica, a posljedično tome inzulina nema ili je iznimno nizak (75). T2DM ima više podmukao početak gdje neravnoteža između razine inzulina i osjetljivosti na inzulin uzrokuje funkcionalni deficit inzulina (75). Inzulinska rezistencija ima multifaktorijalne uzroke, ali se najčešće razvija zbog pretilosti i starenjem (75).

Genetska podloga za obje vrste DM je potencijalni rizični čimbenik (75). Za razvoj T2DM važna je kompleksna interakcija između genetike i životnog stila (75). T2DM se najčešće viđa u osoba starijih od 45 godina (76). Međutim, sve se češće viđa u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba zbog rastuće razine pretilosti, tjelesne neaktivnosti i energetski bogate prehrane (76). Većina pacijenata sa T2DM ima barem jednog roditelja sa T2DM (77). Monozigotni blizanci oboljelih imaju 90% šanse za razvoj T2DM u svom životnom vijeku (75). Do sada je opisano otprilike 50 polimorfizama koji doprinose riziku ili zaštiti od T2DM (75). Ovi geni kodiraju proteine uključene u različite puteve koji vode do DM, uključujući razvoj gušterače, sintezu i sekreciju inzulina, taloženje amiloida u β stanicama, inzulinsku rezistenciju i poremećenu regulaciju glukoneogeneze (75). Inzulinska rezistencija može se pripisati višku masnih kiselina i proupalnih citokina, što dovodi do oslabljenog transporta glukoze i povećanja razgradnje masti (75). Budući da postoji neadekvatan odgovor ili proizvodnja inzulina, tijelo reagira neprimjerenim povećanjem razine glukagona, čime dodatno pridonosi hiperglikemiji (75). Dok je inzulinska rezistencija sastavni dio T2DM, puni opseg bolesti nastaje kada pacijent ima nedovoljnu proizvodnju inzulina da nadoknadi manjak zbog inzulinske rezistencije (75).

Razine glukoze natašte i HbA1c test korisni su za ranu identifikaciju T2DM (75). Uzorak krvi uzima se nakon 8-satnog noćnog gladovanja (76). Prema Američkom dijabetološkom društvu (ADA), razina glukoze u plazmi natašte veća od 126 mg/dL (7,0 mm/L) u skladu je s dijagnozom (76).

U oralnom testu opterećenja glukozom (OGTT) razina glukoze u plazmi mjeri se prije i 2 sata nakon peroralnog uzimanja 75 g glukoze (76). DM se dijagnosticira ako je razina glukoze u plazmi u 2-satnom uzorku viša od 200 mg/dL (11,1 mmol/L) (76). To je također standardni test, ali je nezgodan i skuplji od mjerenja razine glukoze natašte, a postoje i poteškoće s varijabilnošću rezultata (76). Naime, OGTT je promijenjen u akutnom stresu, bolesti ili vježbanju i ima visoku stopu intraindividualne varijabilnosti s koeficijentom varijacije (CV) do 5,7% vrijednosti glukoze u plazmi natašte i 16,7% na 2-satnom uzorku (78). Bolesnici trebaju provoditi dijetu s najmanje 150 g dnevno ugljikohidrata tijekom 3 do 5 dana prije OGTT-a i ne uzimati nikakve lijekove koji mogu utjecati na toleranciju glukoze, poput steroida i tiazidnih diuretika (76).

Bolesnicima s HbA1c većim od 6,5% (48 mmol/L) dijagnosticira se DM (76). HbA1C je prikladan, brz, standardiziran test i pokazuje manje varijacije zbog pre-analitičkih varijabli (76). Dobro je poznato da vrijednosti HbA1c može biti teško protumačiti u specifičnim kliničkim situacijama, kao što je prisutnost određenih varijanti hemoglobina ili bilo kakvo oštećenje metabolizma hemoglobina (79). Transfuzija krvi dovodi do krivog tumačenja rezultata HbA1c jer koncentracije HbA1c u crvenim krvnim stanicama darivatelja nisu povezane s kontrolom glikemije primatelja (79). Na njega ne utječu mnogo akutne bolesti ili stres (76).

Nekoliko endokrinopatija, uključujući akromegaliju, Cushingov sindrom, glukagonom, hipertireozu, hiperaldosteronizam i somatostatinozom, povezano je s intolerancijom na glukozu i DM-om, zbog glukogenog djelovanja endogenih hormona koji se prekomjerno luče u tim stanjima (75). Stanja poput idiopatske hemokromatoze povezana su sa DM-om zbog prekomjernog taloženja željeza u gušterači i uništavanja β stanica (75).

U T2DM, dijeta i tjelovježba mogu biti odgovarajući tretmani, osobito u početku (75). Terapija može ciljati na osjetljivost na inzulin ili povećati lučenje inzulina u gušterači (75). Specifične podskupine lijekova uključuju bigvanide (metformin), derivate sulfonilureje, meglitinide, inhibitore α -glukozidaze, tiazolidindione, agoniste glukagonu sličnog peptida-1

(GLP-1), inhibitore dipeptidil peptidaze IV (DPP-4) i inhibitore transporter natrij-glukoze-2 (SGLT-2) (76).

Metformin je prva linija propisanih lijekova za DM i djeluje na snižavanje bazalne i postprandijalne glukoze u plazmi (75). Metformin može dovesti do laktacidoze i treba ga koristiti s oprezom u pacijenata s bolešću bubrega i prekinuti njegovu primjenu ako je procijenjena glomerularna filtracija ispod 30 ml/min (75). GLP-1 agonisti liraglutid i semaglutid koreliraju s poboljšanim kardiovaskularnim ishodima (75). Također se pokazalo da inhibitori SGLT-2 empagliflozin i kanagliflozin poboljšavaju kardiovaskularne ishode zajedno s potencijalnom renoprotekcijom kao i prevencijom razvoja zatajenja srca (75). Predloženi mehanizam kroz koji inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2) inhibitori djeluju i pomažu pacijentima sa zatajenjem srca je putem poticanja natriureze i osmotske diureze i smanjenog predopterećenja (75). SGLT-2 inhibitori mogu dovesti do povećanih infekcija mokraćnog sustava zbog povećanog izlučivanja glukoze mokraćom (80). Niske doze tricikličkih antidepresiva, duloksetina, antikonvulziva, topikalnog kapsaicina i lijekova protiv bolova mogu biti potrebni za liječenje neuropatske boli kod DM-a (75).

Jedna od najrazornijih posljedica DM je njegov učinak na kardiovaskularne bolesti. Američko dijabetološko društvo također preporučuje redovito mjerenje krvnog tlaka za dijabetičare, sa ciljem da sistolički krvni tlak bude do 130 mmHg, a dijastolički do 85 mmHg (81). U T2DM, glukoza natašte veća od 100 mg/dL značajno doprinosi riziku od aterosklerotske vaskularne bolesti, a kardiovaskularni rizik može se razviti prije izrazite hiperglikemije (82).

1.3.3.5.5. Depresija

Depresija je poremećaj raspoloženja koji uzrokuje uporan osjećaj tuge i gubitak interesa (83). Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje Američkog psihijatrijskog udruženja, peto izdanje (DSM-5) klasificira depresivne poremećaje u disruptivni poremećaj regulacije raspoloženja; Veliki depresivni poremećaj; Trajni depresivni poremećaj (distimija); Predmenstrualni disforični poremećaj i Depresivni poremećaj zbog drugog zdravstvenog stanja (84). Zbog pogrešne percepcije, gotovo 60% ljudi s depresijom ne traži liječničku pomoć (84). Mnogi smatraju da stigma poremećaja mentalnog zdravlja nije prihvatljiva u društvu i da može omesti osobni i profesionalni život (84).

Neki dokazi upućuju na to da genetski čimbenici igraju manju ulogu u depresiji s kasnim početkom nego u depresiji s ranim početkom (84). Postoje potencijalni biološki čimbenici rizika koji su identificirani za depresiju u starijih osoba (84). Neurodegenerativne bolesti (osobito Alzheimerova bolest i Parkinsonova bolest), moždani udar, multipla skleroza, rak, makularna degeneracija i kronična bol povezani su s višim stopama depresije (84).

Temeljna patofiziologija velikog depresivnog poremećaja nije jasno definirana (84). Trenutačni dokazi upućuju na složen međuodnos između dostupnosti neurotransmitera i regulacije receptora i osjetljivosti koja je u pozadini afektivnih simptoma (84). Uloga serotonina (5-hidroksitriptamina, 5-HT) u patofiziologiji velikog depresivnog poremećaja sugerira se terapijskom učinkovitošću selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) (84).

Sezonski afektivni poremećaj oblik je velikog depresivnog poremećaja koji se obično javlja tijekom jeseni i zime, a nestaje tijekom proljeća i ljeta (84). Studije sugeriraju da je sezonski afektivni poremećaj također posredovan promjenama u razinama 5-HT u središnjem živčanom sustavu i čini se da je potaknut promjenama u cirkadijanom ritmu i izloženosti sunčevoj svjetlosti (84). Vaskularne lezije mogu doprinijeti depresiji ometanjem neuronskih mreža uključenih u regulaciju emocija i to posebno frontostriatalnih puteva koji povezuju dorzolateralni prefrontalni korteks, orbitofrontalni korteks, prednji cingularni i dorzalni cingularni girus (84). Ostale komponente limbičkog sustava, posebice hipokampus i amigdala, također su uključene u depresiju (84). Potrebno je provjeriti lijekove koje pacijent uzima, a osobito one koji bi mogli uzrokovati simptome depresije (85). Primjeri uključuju kroničnu upotrebu benzodijazepina, osobito u starijih osoba, β blokatore, hormone (npr. estrogen), interferon, kortikosteroide, antikonvulzive, vareniklin, izotretinoin, alkohol, opioide (85).

Nema dostupnih dijagnostičkih laboratorijskih testova za dijagnosticiranje velikog depresivnog poremećaja (84).

Za sve bolesnike s depresijom treba procijeniti rizik za suicid (85). Svakom riziku od samoubojstva mora se odmah pristupiti, što može uključivati hospitalizaciju ili pažljivo i često praćenje (84).

Sami lijekovi i kratka psihoterapija (kognitivno-bihevioralna terapija (KBT), interpersonalna terapija) mogu sami ublažiti simptome depresije (84). U bolesnika s blagom do

umjerenom depresijom početno liječenje može biti lijekovima, psihoterapijom utemeljenom na dokazima ili oboje, prema preferencijama pacijenta i liječnika (85). U pacijenata s umjerenom do teškom depresijom lijekovi su često prva linija liječenja (84). Psihoterapija i farmakoterapija u kombinaciji nadmašuju bilo samu psihoterapiju ili samu farmakoterapiju (86). Neki dokazi pokazuju da nakon uzimanja lijekova tečaj KBT-a ili kognitivne terapije temeljene na svjesnosti (MBKT) može produljiti remisiju depresije (87).

SSRI često su propisivani antidepresivi (88). U usporedbi sa svojim prethodnicima, inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI) i tricikličkim antidepresivima, SSRI su povezani s manje toksičnih učinaka (89). SSRI-ovi, kao što su fluoksetin, citalopram, sertralin, paroksetin i fluvoksamin, najčešće su propisivani antidepresivi zbog određenih prednosti u odnosu na tricikličke antidepresive u pogledu bolje podnošljivosti, sigurnosti i jednostavnosti doziranja (90). Pojedinačni SSRI međusobno se razlikuju po strukturi i farmakokinetici, ali kao skupina djeluju tako što pojačavaju djelovanje serotonina (88). Toksičnost serotonina najozbiljnija je reakcija na lijek uzrokovana nenamjernim ili namjernim predoziranje SSRI-om i može biti jatrogena, uzrokovana uvođenjem serotonergičkog sredstva, povećanim doziranje poznatog serotonergičkog sredstva ili nakon istodobne primjene s drugim sredstvom koje povećava aktivnost serotonina (91).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), koji uključuju venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin i levomilnacipran, mogu se koristiti kao lijekovi prve linije, osobito u pacijenata sa značajnim umorom ili boli povezanom s depresivnom epizodom (84).

MAOI su učinkoviti za depresiju otpornu na liječenje, ali ih je teško koristiti zbog rizika od serotoninskog sindroma i hipertenzivne krize ukoliko se kombiniraju s nekim namirnicama (85). Bolesnici koji uzimaju MAOI (fenelzin, tranilcipromin, izokarboksazid) ili visoke doze (oralnog ili transdermalnog) selegilina moraju biti upućeni da slijede dijetu s ograničenim unosom tiramina; to je neophodno jer takvi (često vrlo učinkoviti) lijekovi uzrokuju značajna smanjenja u sposobnosti tijela da metabolizira različite monoamine, poput tiramina, koji mogu biti prisutni u različitim koncentracijama i u hrani i u piću (92). Hrana koja tijekom proizvodnje prolazi kroz procese fermentacije, kao što su mliječni proizvodi (npr. sir), sušene kobasice (npr. salame), vino ili pivo, imat će relativno visoke količine tiramina (93).

U slučaju apstinencijskog sindroma potrebno je smanjiti doze većine SSRI-ova i SNRI-ova (85). Ovaj sindrom može se pojaviti pri naglom prekidu mnogih serotoninergičkih antidepresiva, osobito kratkodjelujućih kao što su paroksetin ili venlafaksin (85).

Može se razmotriti transkranijska magnetna stimulacija (TMS) za pacijente koji nisu reagirali na klasične antidepresive ili koji su imali nepodnošljive nuspojave lijekova (85). TMS je odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za depresiju i nekoliko drugih psihijatrijskih poremećaja (85). To je oblik stimulacije mozga koji se svakodnevno primjenjuje na ambulantnim pacijentima tijekom 4-6 tjedana u specijaliziranim klinikama za TMS (85).

U pacijenata s velikim depresivnim poremećajem može se primjeniti elektrokovulzivna terapija (ECT) (87). ECT je jedan od najučinkovitijih tretmana u medicini, s brzim početkom i vrlo visokim stopama odgovora, osobito izraženim u najtežih bolesnika (85). ECT je opcija za teške bolesnike i kod raznih poremećaja otpornih na liječenje zbog svoje učinkovitosti i jednostavnosti primjene (85).

1.3.3.5.6. Gastroezofagealna refluksna bolest

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) uglavnom je klinička dijagnoza koja se temelji na tipičnim simptomima žgaravice i regurgitacije kiseline (94). Međutim, iako su ti simptomi specifični za bolest, oni su neosjetljivi markeri refluksa (94). Međunarodnim konsenzusom GERB je definiran kao stanje koje se razvija kada refluks želučanog sadržaja uzrokuje neugodne simptome s ili bez komplikacija (94).

Simptomi GERB-a mogu se pogoršati u ležećem položaju, osobito nakon jela (94). Treba napomenuti da disfagija može biti simptom nekompliciranog GERB-a, ali njezina prisutnost zahtijeva detaljniji pregled i potencijalnu intervenciju, budući da može biti uzrokovana strikturama, prstenovima, malignom bolešću ili dismotilitetom jednjaka (94). Bol u prsima još je jedan simptom koji se često povezuje s GERB-om, ali treba razmotriti i isključiti srčani uzrok prije nego što se razmotri GERB (94).

Ostali simptomi GERB-a uključuju dispepsiju, mučninu, nadutost, bol u grlu, osjećaj globusa i epigastričnu bol (94). Podskupina pacijenata ima ekstraesofagealne simptome GERB-a

kao što su astma, laringitis, faringitis, kronični kašalj, sinusitis, idiopatska plućna fibroza, dentalne erozije i rekurentna upala srednjeg uha (94). Sada poznati čimbenici koji doprinose GERB-u uključuju: prolazno opuštanje donjeg ezofagealnog sfinktera (engl. *lower esophageal sphincter*, LES), klizna hijatalna hernija, nizak LES tlak, povećana rastezljivost gastroezofagealnog spoja, pretilost i odgođeno pražnjenje želuca (94).

Trenutačne smjernice navode da pacijentima s tipičnim simptomima prvo treba dati probnu terapiju inhibitorom protonske pumpe (IPP) (94). Međutim, pacijenti sa alarmantnim simptomima uključujući disfagiju, anemiju, gubitak tjelesne težine, krvarenje i ponovno povraćanje trebaju biti upućeni izravno na ezofagogastroduodenoskopiju (94). Abnormalni endoskopski nalazi kod GERB-a mogu uključivati erozivni ezofagitis, strikture i Barrettov jednjak (96). Međutim, mnogi bolesnici s GERB-om imaju normalne nalaze na endoskopiji (94). Općenito, ako se tipični simptomi povuku s početnom terapijom IPP-om, potrebno je dijagnosticirati GERB i pacijent treba nastaviti uzimati IPP svakodnevno (94).

Praćenje pH vrijednosti jednjaka indicirano je u bolesnika s perzistentnim simptomima i normalnim nalazima na endoskopiji prije razmatranja kirurških ili endoskopskih intervencija (94). Praćenje pH jednjaka može se obaviti pomoću 24-satnog transnazalnog pH ili katetera za pH-impedanciju ili 48-satne Bravo bežične kapsule (94). U kliničkoj praksi, pH testiranje se provodi dok pacijent ne uzima terapiju IPP-om kada postoji mala klinička sumnja na GERB, dok se testiranje pH-impedancije provodi dok je pacijent još na terapiji IPP-om kada postoji veća vjerojatnost za postojanje GERB-a (94). Ako su rezultati pH i testa impedancije normalni, najčešći uzroci kontinuiranih simptoma su refluksna preosjetljivost i funkcionalna žgaravica (94). Refluksna preosjetljivost pojačan je odgovor na nepatološki refluks, dok je funkcionalna žgaravica prisutnost simptoma bez ikakvih dokaza abnormalne izloženosti (94). Ove pacijente treba uvjeriti da je njihovo stanje benigno i da se može započeti s modulacijom boli lijekovima kao što su SSRI-ovi, SNRI-ovi i triciklički antidepressivi (94).

U liječenju GERB-a promjena načina života prva je opcija za većinu pacijenata (94). Brojne studije imale su za cilj pronaći hranu koja pogoršava simptome refluksa (94). Povijesno gledano, pacijentima se savjetovalo da izbjegavaju pušenje, čokoladu, gazirana pića, začinjenu hranu, masnu hranu, alkohol i obilne obroke (94). Do sada nijedno istraživanje nije pokazalo poboljšanje simptoma GERB-a s prestankom pušenja ili pijenja alkohola (94). Što se tiče

konzumacije hrane, nijedna hrana nije uvjerljivo povezana s pojačanim simptomima GERB-a (94).

Ako intervencije u načinu života ne uspiju, opcije liječenja lijekovima su IPP, antagonisti histaminskih 2 receptora (H2RA) i antacidi (94). IPP-ovi se smatraju terapijom izbora za simptomatsko ublažavanje i izlječenje erozivnog ezofagitisa (94). U usporedbi s H2RA, pokazalo se da IPP-ovi osiguravaju poboljšane stope izlječenja i manje recidiva u bolesnika s erozivnim ezofagitisom (94). IPP-ovi inhibiraju izlučivanje želučane kiseline inaktivacijom molekula hidrogen kalij-ATPaze parijetalnih stanica (94). Optimalna supresija kiseline događa se kada su protonske pumpe aktivirane i parijetalne stanice maksimalno stimulirane nakon obroka (94). Sve IPP-ove treba uzimati 30 do 60 minuta prije obroka za optimalnu kontrolu pH osim dekslanzoprazola, koji koristi tehnologiju dvostrukog odgođenog otpuštanja koja dovodi do održivih koncentracija lijeka u plazmi; stoga se može uzimati u bilo koje doba dana (94). Za pacijente s dnevnim simptomima, IPP-ove treba uzeti ujutro, a za noćne simptome dozu treba uzeti navečer (94). Nakon početne 8-tjedne terapije, većina bolesnika s GERB-om trebala bi pokušati uzimati najnižu dozu potrebnu za kontrolu simptoma (94). Ako IPP-ovi dovedu do djelomičnog olakšanja, treba ih nastaviti, ali se mogu prekinuti za pacijente koji ne reagiraju na njih (94). Široka upotreba IPP-ova u liječenju poremećaja vezanih za želučanu kiselinu, uključujući terapiju za eradikaciju *Helicobacter pylori*, otkrila je da individualne razlike u CYP2C19 polimorfizmu jetrenih enzima imaju različit utjecaj na antisekretornu aktivnost i terapijsku učinkovitost prve generacije IPP-ova (npr. omeprazol, pantoprazol) (95). Razvojem druge generacije (npr. rabeprazol i esomeprazol) pokazano je da je farmakokinetika i farmakodinamika tih lijekova pod manjim utjecajem genetike (95).

1.3.3.6. OSA i lijekovi

Komorbiditeti u bolesnika s OSA-om značajno utječu na korištenje zdravstvenih resursa i imaju veliki utjecaj na smrtnost. OSA i komorbiditeti zajedno mogu povećati kardiometabolički rizik, pogoršati pobol i smrtnost (96). Najčešće bolesti povezane s OSA-om su šećerna bolest, hipertenzija, zatajenje srca, bubrežna disfunkcija, KOPB, depresija i astma (41). Stoga je za očekivati da pacijenti s OSA-om koriste brojne lijekove, prije svega ACE-inhibitore, β blokatore, antagoniste kalcijjskih kanala ili diuretike zbog povećanog kardiovaskularnog rizika do kojeg

dovodi OSA kao posljedica hipoksije (45). Obzirom da je OSA važan čimbenik rizika za KOPB i astmu, u pacijenata s OSA-om može se očekivati češće korištenje dugodjelujućih β agonista i inhalacijskih kortikosteroida (45). Nadalje, zbog povezanosti sa šećernom bolesti, za očekivati je i veću učestalost korištenja metformina i SGLT-2 inhibitora (45). Noćni simptomi GERB-a dovode do učestalog buđenja, kraćeg spavanja i edema grkljana te time i do OSA-e, a posljedično vjerojatno i do veće upotrebe IPP-a (97). Postoji značajno preklapanje simptoma depresije, anksioznosti i OSA-e stoga su tim pacijentima češće prepisivani benzodijazepini i antidepresivi (98). Ovu studiju smo proveli kako bismo ispitali korištenje lijekova za liječenje komorbiditeta u oboljelih od OSA-e.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja je istražiti povezanost težine OSA-e s brojem i vrstom korištenih lijekova u oboljelih.

Specifični ciljevi ovog istraživanja su:

- Istražiti koji su najčešće korišteni lijekovi u oboljelih od OSA-e.
- Ispitati povezanost težine OSA-e mjerene AHI i ODI indeksima s brojem korištenih lijekova.
- Ispitati postoji li povezanost između težine OSA-e te vrste korištenih lijekova.

HIPOTEZE

1. Oboljeli od OSA-e najčešće koriste antihipertenzive te preparate za liječenje šećerne i gastrointestinalnih bolesti.
2. Postoji pozitivna korelacija između težine OSA-e mjerene AHI-jem i ODI-jem te broja korištenih lijekova.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Etička načela

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa : 003-08122-A3 IOOO3, Ur. Br. 2 181-198-03-04-22-0069). Ovo istraživanje obavljeno je u skladu sa svim potrebnim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju, uključujući Kodeks medicinske etike i deontologije (NN 55/08 i 139/15), Helsinšku deklaraciju, Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (NN 14/10, 127/10, 25/15 i 124/15), Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 100/18) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08).

3.2. Ispitanici

U ovom presječnom retrospektivnom istraživanju sudjelovalo je 2219 pacijenta. Na pacijentima je provedena cjelonoćna PSG/PG zbog sumnje na OSA-u u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta i KBC-a Split. Kriteriji na temelju kojih su navedeni pacijenti uključeni u istraživanje bili su: dob ≥ 18 godina, potpisan informirani pristanak za cjelonoćnu PSG/PG, uspješna cjelonoćna PSG/PG (najmanje ukupno vrijeme spavanja 180 min) i primjerene psihofizičke sposobnosti. U PSG/PG nisu sudjelovala djeca, trudnice, novorođenčad i nesposobni za rasuđivanje. Ovo istraživanje započelo je u listopadu 2022. te je trajalo do srpnja 2023. godine.

3.3. Postupci

Svim pacijentima je obavljena dijagnostička pretraga cjelonoćne PSG/PG u Centru za medicinu spavanja. Pretraga je zlatni standard za dijagnostiku poremećaja disanja tijekom spavanja (uključuje EEG, EKG, EMG, pulsnu oksimetriju, mikrofonski snimanje hrkanja, te termistor za mjerenje protoka zraka kroz nos u slučaju polisomnografije te pulsnu oksimetriju, mikrofonski snimanje hrkanja, te termistor za mjerenje protoka zraka kroz nos u slučaju poligrafije). Za snimanje PSG-a korišteni su uređaji Alice 5LE i Alice 6 (Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska), te PolyMesam (MAP, Martinsried, Njemačka), Embleta- GOLD (ON, Kanada), SOMNOcheck2 (Weinmann, Njemačka) i Alice1Night (Philips Respironics,

Eindhoven, Nizozemska) za snimanje PG. Prema ustaljenim radnim protokolima Centra za medicinu spavanja svim pacijentima se prije PSG/PG snimanja prikupljaju i demografski te antropometrijski podatci, neinvazivno mjeri arterijski tlak i uzimaju anamnestički podatci o dosadašnjim bolestima i propisanim i korištenim lijekovima.

3.4. Mjesto istraživanja

Mjesto ovog istraživanja bio je Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC-a Split.

3.5. Metode prikupljanja i obrade podataka

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada, demografski, antropometrijski i anamnestički podatci o simptomima, dosadašnjim bolestima i lijekovima koje uzimaju kao i PSG/PG nalazi bili su dostupni isključivo u šifriranom obliku iz digitalne baze podataka Centra za medicinu spavanja.

3.6. Primarne mjere ishoda

Primarna mjera ishoda je broj i vrsta lijekova koju pacijenti uzimaju.

3.7. Sekundarne mjere ishoda

Sekundarna mjera ishoda je AHI i ODI indeks.

3.8. Statistička obrada podataka

Svi korišteni podatci preuzeti su iz digitalne arhive Centra za medicinu spavanja Split. Podatci su organizirani i pregledavani pomoću programa Microsoft Excel za Windows, verzija 11.0. (Microsoft Corporation, Washington, SAD). Za statističku obradu korišten je računalni statistički paket MedCalc for Windows, verzija 19.1.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija).

Podaci o učestalosti (kategorijske varijable) su analizirani pomoću hi kvadrat testa te u slučaju niskih učestalosti Fisherovog egzaktnog testa. Srednje vrijednosti u skupinama za kontinuirane varijable su analizirane pomoću jednosmjerne analize varijance (ANOVA), a korelacije su testirane Pearsonovim koeficijentom korelacije. *P* vrijednost manja od 0,05 označavala je statističku značajnost.

4. REZULTATI

U istraživanju provedenom u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta i KBC-a Split sudjelovalo je ukupno 2219 ispitanika, od toga 1506 (67,9%) muškaraca i 713 (32,1%) žena. Udio žena među pacijentima bez OSA-e u odnosu na muškarce je veći (56,0% vs. 44,0%), ali porastom težine OSA-e raste udio muškaraca, stoga primjerice u skupini s teškom OSA-om udio muškaraca s OSA-om značajno je veći nego udio žena s OSA-om (81,0% vs. 19,0%, $P<0,001$; Tablica 4).

U Tablici 4 prikazana su antropometrijska obilježja ispitanika. Prosječna dob pacijenata bez OSA-e iznosila je $46,0\pm 14,5$ godina, dok je u teškoj OSA-i prosječna dob pacijenata bila veća i iznosila je $60,0\pm 11,3$ godina ($P<0,001$). Srednja tjelesna masa pacijenata bez OSA-e bila je $79,7\pm 15,9$ kg, a u skupini blage OSA-e $87,9\pm 16,9$ kg, dok je u teškoj OSA-i bila $105,0\pm 20,9$ kg ($P<0,001$). Opseg struka ispitanika bez OSA-e iznosio je $93,5\pm 13,2$ cm, dok je u teškoj OSA-i iznosio $115,5\pm 15,8$ cm ($P<0,001$).

Tablica 4. Demografska i antropometrijska obilježja pacijenata

	Ukupno N=2219	Zdravi N=273	Blaga OSA N=659	Umjeren OSA N= 659	Teška OSA N= 849	P
Spol						
Muškarci	1506 (67,9%)	120 (44,0%)	396 (60,1%)	396 (60,1%)	688 (81,0%)	<0,001*
Žene	713 (32,1%)	153 (56,0%)	263 (39,9%)	263 (39,9%)	161 (19,0%)	
Dob (godine)	$54,3\pm 13,2$	$46,0\pm 14,5$	$52,5\pm 13,5$	$57,5\pm 12,2$	$60,0\pm 11,3$	<0,001 [†]
Tjelesna visina (m)	$177,1\pm 10,5$	$174,6\pm 10,4$	$176,4\pm 10,3$	$176,6\pm 9,9$	$178,7\pm 10,9$	<0,001 [†]
Tjelesna masa (kg)	$94,2\pm 20,7$	$79,7\pm 15,9$	$87,9\pm 16,9$	$91,6\pm 17,0$	$105,0\pm 20,9$	<0,001 [†]
ITM (kg/m ²)	$29,9\pm 5,8$	$26,0\pm 4,9$	$28,2\pm 4,9$	$29,3\pm 4,4$	$32,8\pm 6,0$	<0,001 [†]
Opseg vrata (cm)	$41,4\pm 4,9$	$37,7\pm 3,7$	$39,7\pm 4,4$	$41,2\pm 4,01$	$44,0\pm 4,5$	<0,001 [†]
Opseg struka (cm)	$106,0\pm 16,2$	$93,5\pm 13,2$	$100,9\pm 13,5$	$105,1\pm 12,3$	$115,5\pm 15,8$	<0,001 [†]
Opseg bokova (cm)	$110,2\pm 11,8$	$105,0\pm 11,9$	$107,5\pm 9,5$	$109,0\pm 9,1$	$115,1\pm 13,2$	<0,001 [†]

OSA-opstruktivna apneja tijekom spavanja, ITM-indeks tjelesne mase. Podatci o spolu su navedeni kao apsolutne i relativne učestalosti, a svi ostali podatci kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. *hi kvadrat test, [†]jednosmjerna ANOVA

U Tablici 5 prikazani su nalazi PSG/PG u pacijenata uključenih u istraživanje. Prosječna vrijednost AHI-ja u pacijenata bez OSA-e bila je $2,3\pm 1,3$, pacijenata s blagom OSA-om $9,3\pm 2,8$,

pacijenata s umjerenom OSA-om $20,5\pm 3,5$, te je najveća prosječna AHI vrijednost zabilježena u pacijenata sa teškom OSA-om te je iznosila $50,7\pm 18,7$ ($P<0,001$). Prosječna vrijednost ODI-ja u pacijenata bez OSA-e iznosila je $1,8\pm 1,5$, a u ispitanika s blagom OSA-om $7,6\pm 5,2$ ($P<0,001$). Veći ODI zabilježen je u umjerenom OSA-i i iznosio je $16,5\pm 6,4$, a najveći je bio u teškoj OSA-i s vrijednošću od $47,6\pm 23,6$ ($P<0,001$). Pacijenti bez OSA-e imali su prosječnu zasićenost arterijske krvi kisikom u vrijednosti od $95,8\pm 1,7\%$, a pacijenti s blagom OSA-om $94,9\pm 2,4\%$ te pacijenti s umjerenom OSA-om $94,3\pm 2,2\%$. Najnižu prosječnu zasićenost arterijske krvi kisikom u vrijednosti od $92,3\pm 4,0\%$ imali su pacijenti sa teškom OSA-om ($P<0,001$). Pacijenti bez OSA-e imali su najnižu zasićenost arterijske krvi kisikom u vrijednosti od $89,5\pm 4,5\%$, pacijenti s blagom OSA-om $85,8\pm 5,8\%$, pacijenti s umjerenom OSA-om $82,6\pm 6,6\%$, a pacijenti s teškom OSA-om $72,4\pm 12,4\%$ ($P<0,001$).

Tablica 5. Nalazi poligrafije ili polisomnografije

	Ukupno	Zdravi	Blaga OSA	Umjerena OSA	Teška OSA	P*
AHI (/h)	$26,7\pm 23,5$	$2,3\pm 1,3$	$9,3\pm 2,8$	$20,5\pm 3,5$	$50,7\pm 18,7$	$<0,001$
ODI (/h)	$24,1\pm 24,6$	$1,8\pm 1,5$	$7,6\pm 5,2$	$16,5\pm 6,4$	$47,6\pm 23,6$	$<0,001$
Srednja zasićenost krvi kisikom (%)	$93,9\pm 3,3$	$95,8\pm 1,7$	$94,9\pm 2,4$	$94,3\pm 2,2$	$92,3\pm 4,0$	$<0,001$
Minimalna zasićenost krvi kisikom (%)	$80,4\pm 11,2$	$89,5\pm 4,5$	$85,8\pm 5,8$	$82,6\pm 6,6$	$72,4\pm 12,4$	$<0,001$

OSA-opstrukijska apneja tijekom spavanja, AHI-apneja-hipopneja indeks, ODI-indeks desaturacije kisikom. Svi podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija.

*jednosmjerna ANOVA

U ukupnoj populaciji pacijenata uključenih u istraživanje najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija koju je imalo 965 (43,5%) pacijenata (Tablica 6). Također je vidljivo da je to bio najčešći komorbiditet i u pacijenata bez OSA-e, a imalo je 55 (20,2%) pacijenata. Nadalje arterijsku hipertenziju najčešće smo pronašli i u skupini s blagom OSA-om u 250 (37,9%) pacijenata, umjerenom OSA-om u 191 (29,0%) pacijenta i teškom OSA-om u 459 (54,1%)

pacijenata ($P<0,001$). S druge strane, fibrilacija atriya je najviše bila prisutna u pacijenta s blagom OSA-om te ju je imalo 100 (15,2%) pacijenata, te nadalje s umjerenom OSA-om 98 (14,2%) pacijenata ($P<0,001$). T2DM imao je 61 (9,3%) pacijent s blagom OSA-om, 46 (7,0%) pacijenata s umjerenom OSA-om i 155 (18,3%) pacijenata s teškom OSA-om ($P<0,001$).

Tablica 6. Učestalost komorbiditeta s obzirom na težinu OSA-e

	Ukupno N=2219	Zdravi N=273	Blaga OSA N=659	Umjerena OSA N=659	Teška OSA N=849	P
Arterijska hipertenzija	965 (43,5%)	55(20,2%)	250 (37,9%)	191 (29,0%)	459 (54,1%)	<0,001*
Fibrilacija atriya	200 (9,0%)	1(0,4%)	100 (15,2%)	98(14,9%)	1(0,1%)	<0,001 [†]
Hiperlipidemija	156 (7,0%)	10(3,7%)	42(6,4%)	30(4,6%)	73(8,6%)	0,058*
T2DM	280 (12,6%)	15(5,5%)	61(9,3%)	46(7,0%)	155 (18,3%)	<0,001*
Astma	97(4,3%)	11(4,0%)	33(5,0%)	19(2,9%)	31(3,7%)	0,586*
KOPB	28(1,2%)	2(0,7%)	9(1,4%)	3(0,5%)	13(1,5%)	0,583 [†]
Psihijatrijske bolesti	226 (10,2%)	32(11,7%)	68(10,3%)	39(5,9%)	83(9,8%)	0,665*
Gastrointestinalne bolesti	187 (8,4%)	31(11,4%)	55(8,4%)	31(4,7%)	69(8,1%)	0,226*

OSA-opstrukijska apneja tijekom spavanja, TSDM-tip 2 šećerne bolesti, KOPB-kronična opstruktivna plućna bolest. Svi podaci su prikazani kao apsolutne i relativne učestalosti.

*hi kvadrat test, [†]Fisherov egzaktni test

U ukupnoj populaciji ispitanih pacijenata najčešća skupina lijekova koja se koristila bili su lijekovi s djelovanjem na RAAS koje je uzimalo 547 (24,7%) pacijenata (Tablica 7). Isti lijekovi bili su najčešće korišteni i u pacijenata s OSA-om. Uzimalo ih je 137 (20,8%) pacijenata s blagom OSA-om, 98 (14,9%) pacijenata s umjerenom OSA-om i 285 (33,6%) pacijenata s teškom OSA-om ($P<0,001$). Sve navedene skupine lijekova (β blokatori, diuretici, lijekovi s djelovanjem na RAAS, blokatori kalcijevih kanala, antidijabetici, lijekovi za snižavanje

masnoća, antiastmatici, antiepileptici, psiholeptici, psihoanaleptici) češće su koristili pacijenata s blagom OSA-om nego li pacijenti s umjerenom OSA-om, primjerice antidijabetike je uzimalo 58 (8,8%) pacijenata s blagom OSA-om, dok ih je u skupini s umjerenom OSA-om koristilo 49 (7,4%) pacijenata ($P<0,001$).

Tablica 7. Lijekovi

	Ukupno N=2219	Zdravi N=273	Blaga OSA N=659	Umjerenom OSA N=659	Teška OSA N=849	<i>P</i>*
β blokatori	543 (24,5%)	32 (11,7%)	158 (24,0%)	108 (18,4%)	239 (28,5%)	<0,001
Diuretici	377 (17,0%)	17 (6,2%)	97 (14,7%)	62 (9,4%)	199 (23,4%)	<0,001
Lijekovi s djelovanjem na RAAS	547 (24,7%)	24 (8,8%)	137 (20,8%)	98 (14,9%)	285 (33,6%)	<0,001
Blokatori kalcijevih kanala	342 (15,4%)	23 (8,4%)	91 (13,8%)	57 (8,7%)	170 (20,0%)	<0,001
Antidijabetici	285 (12,8%)	15 (5,5%)	58 (8,8%)	49 (7,4%)	161 (19,0%)	<0,001
Lijekovi za snižavanje masnoća	260 (17,7%)	8 (2,9%)	66 (10,0%)	45 (6,8%)	139 (16,4%)	<0,001
Antiastmatici	103 (4,6%)	14 (5,1%)	33 (5,0%)	15 (2,3%)	40 (4,7%)	0,040
Antiepileptici	52 (2,3%)	16 (5,9%)	13 (2,0%)	4 (0,6%)	18 (2,1%)	<0,001
Psiholeptici	237 (10,7%)	41 (15,0%)	79 (12,0%)	42 (6,4%)	72 (8,5%)	<0,001
Psihoanaleptici	125 (5,6%)	19 (7,0%)	41 (6,2%)	21 (3,2%)	43 (5,1%)	0,034

OSA-opstruktivna apneja tijekom spavanja. Svi podaci su prikazani kao apsolutne i relativne učestalosti.

*hi kvadrat test

Većina lijekova se više koristila u oboljelih od teške OSA-e u odnosu na blagu OSA-u (Tablica 7), a takav primjer su β blokatori koje je koristilo 32 (11,7%) pacijenata bez OSA-e, 158 (24,0%) pacijenata s blagom OSA-om, 108 (18,4%) pacijenata s umjerenom OSA-om te 239 (28,5%) pacijenata s teškom OSA-om ($P<0,001$). Antidijabetike je upotrebljavalo 15 (5,5%)

pacijenata bez OSA-e, 58 (8,8%) pacijenata s blagom OSA-om, 49 (7,4%) s umjerenom OSA-om i 161 (19,0%) pacijenata s teškom OSA-om ($P<0,001$).

Najčešće korišteni lijekovi u pacijenata bez OSA-e bili su psiholeptici koje je koristilo 15,0% ispitanika bez OSA-e. U skupini s teškom OSA-om ukupno 72 (8,5%) pacijenta koristilo je te lijekove, što pokazuje veću incidenciju korištenja psiholeptika u pacijenata bez OSA-e u odnosu na pacijente s teškom OSA-om ($P<0,001$).

Dokazali smo pozitivnu korelaciju ukupnog broja uzimanih lijekova i težine OSA-e mjerene AHI-jem ($r=0,115$ $P<0,001$) i ODI-jem ($r=0,120$ $P<0,001$; Tablica 8). Također, postojala je negativna korelacija između broja uzimanih lijekova i srednje zasićenosti arterijske krvi kisikom ($r=-0,085$, $P<0,001$) kao i najniže zasićenosti arterijske krvi kisikom ($r=-0,149$, $P<0,001$; Tablica 8).

Tablica 8. Korelacija težine OSA-e i broja lijekova

	r	P*
AHI	0,115	<0,001
ODI	0,120	<0,001
Srednja zasićenost arterijske krvi kisikom (%)	-0,085	<0,001
Najniža zasićenost arterijske krvi kisikom (%)	-0,149	<0,001

AHI-apneja-hipopneja indeks, ODI-indeks desaturacije kisikom.

*Pearsonov koeficijent korelacije

5. RASPRAVA

Cilj provedenog istraživanja bio je utvrditi povezanost težine OSA-e s brojem i vrstom korištenih lijekova u oboljelih. Rezultati istraživanja pokazuju da se povećanjem težine OSA-e povećava i broj korištenih lijekova. Nadalje, pokazana je veća učestalost kardiovaskularnih, metaboličkih i dišnih komorbiditeta u pacijenata s težom OSA-om.

U našem istraživanju su ispitanici bili podijeljeni u skupine bez OSA-e, pacijente s blagom OSA-om, pacijente s umjerenom OSA-om i pacijente s teškom OSA-om prema AHI vrijednostima dobivenim tijekom cjelonoćne PSG/PG. Utvrđeno je da antropometrijske mjere kao što je primjerice ITM, rastu porastom stupnja težine OSA-e, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja naglašavaju važnost pretilosti u patofiziologiji poremećaja disanja (20). Istraživanje Isono i sur. pokazalo je da pretjerano središnje taloženje masti može smanjiti plućne volumene i uzdužnu napetost stijenke ždrijela (20). Osim ITM, pronađene su i veće vrijednosti opsega struka, bokova i vrata kao i tjelesna visina i masa u pacijenata s težim stupnjem OSA-e. Višu tjelesnu visinu možemo objasniti većim udjelom muškaraca u skupinama s težom OSA-om u provedenom istraživanju. Također, ukupan broj muškaraca kojima je provedena cjelonoćna PSG/PG bio je veći od broja žena što potvrđuje muški spol kao važan rizični čimbenik za razvoj OSA-e (23). Primjetno je također da je veći broj žena u odnosu na muškarce bio u skupini ispitanika bez OSA-e. Slične rezultate ima istraživanje Jordan i sur. te implicira da je muški spol važan čimbenik rizika za OSA-u.

U ovom istraživanju utvrđena je pozitivna korelacija težine OSA-e iskazane AHI i ODI indeksima s brojem uzimanih lijekova. S druge strane, postojala je negativna korelacija prosječne i najmanje zasićenost arterijske krvi kisikom i broja uzimanih lijekova. Istraživanje Ip i sur. sugerira da su pokazatelji težine OSA-e (AHI i minimalna zasićenost kisikom) povezani s inzulinskom rezistencijom. Poznato je da mnogi oboljeli od OSA-e imaju visceralnu pretilost i druge značajke metaboličkog sindroma za koji se najčešće smatra da se sastoji od hiperinzulinemije, intolerancije glukoze, dislipidemije, središnje pretilosti i hipertenzije (101). Metabolički sindrom poznat kao i sindrom inzulinske rezistencije, posljedično može dovesti do promijenjene anatomije gornjih dišnih putova zbog većeg obujma masnog tkiva koje okružuje gornje dišne puteve (19) te posljedično hipoksije koja dovodi do smanjene kontraktilnosti mišića *genioglossusa* (24). Zbog ponavljane hipoksije povećava se tonus simpatičkog živčanog sustava te dolazi do disfunkcije endotela krvnih žila što je uzrok velikom pobolu od kardiovaskularnih

bolesti i većoj upotrebi lijekova, a osobito kardioprotektivnih (45). Obzirom da je riječ o sistemskoj upali (45), svi se organski sustavi narušavaju i dolazi do razvoja više komorbidnih stanja i većeg upotrebe lijekova, osobito u oboljelih od teške OSA-e.

U svih oboljelih od OSA-e najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija što ukazuje na značaj kardiovaskularnih bolesti u oboljelih od OSA-e (44), ali i pacijenata bez OSA-e. Primjerice učestalost fibrilacije atrijske i šećerne bolesti tipa 2 veća je u pacijenata s blagom OSA-om nego li u pacijenata s umjerenom što može značiti da pacijenti s blagom OSA-om lijekovima dobro kontroliraju komorbiditete, ranije dijagnosticiraju OSA-u i bolje kontroliraju svoje stanje. Oboljeli od teške OSA-e imaju značajno više komorbiditeta nego primjerice oboljeli od blage OSA-e što ukazuje da je broj komorbiditeta povezan s težinom OSA-e. Utvrđeno je da pacijenti s OSA-om imaju povišene razine CRP-a i jasno vidljivu pojačanu leukocitnu aktivnost (48) što nam govori o razvoju sistemne upale i utjecaju OSA-e na sve organske sustave. Narušava se homeostaza organizma što pridonosi razvoju brojnih komorbiditeta. Sama OSA, ali i njoj pridružena stanja predstavljaju važan javnozdravstveni problem te bi se pravodobnom prevencijom i prepoznavanjem takvih stanja mogla smanjiti učestalost OSA-e, a osobito težih oblika.

U svih pacijenata koji su sudjelovali u istraživanju najčešće korištena skupina lijekova su lijekovi s djelovanjem na RAAS. To možemo objasniti visokom učestalošću kardiovaskularnih bolesti u populaciji. Prema našem istraživanju gotovo sve skupine lijekova (β blokatori, diuretici, lijekovi s djelovanjem na RAAS, blokatori kalcijevih kanala, antidijabetici i lijekovi za snižavanje masnoća) imaju veću učestalost korištenja u oboljelih od teške OSA-e u nego u oboljelih od blage i umjerene OSA-e. Time smo potvrdili hipotezu da postoji povezanost težine OSA-e i broja korištenih lijekova. U našem ispitivanju ne možemo točno odgovoriti na pitanje je li veća upotreba lijekova posljedica OSA-e koja doprinosi razvoju dodatnih komorbiditeta ili komorbiditeti koji dovode do OSA-e povećavaju ukupan broj korištenih lijekova.

U našem ispitivanju najčešće korišteni lijekovi u pacijenata bez OSA-e su psiholeptici kojima pripadaju antipsihotici, anksiolitici, hipnotici i sedativi. Zanimljivo je da je u istraživanju dokazano da je veća incidenciju korištenja psiholeptika u pacijenata bez OSA-e u odnosu na pacijente s teškom OSA-om. To možemo objasniti visokom učestalošću primjene tih lijekova u općoj populaciji, primjerice anksiolitika, osobito iz skupine benzodijazepina, koji su i najčešće

korišteni psiholeptici. Budući da negdje između 2 i 7,5% opće populacije dugoročno koristi benzodijazepine, od čega polovica za nesanicu (99) govori nam u prilog neracionalnom propisivanju te skupine lijekova.

Ovo istraživanje imalo je nekoliko ograničenja. U prvom redu to je što su navedene veće skupine komorbiditeta (primjerice psihijatrijske bolesti), a nisu detaljnije opisane. Za pretpostaviti je da je u pacijenata s OSA-om veća incidencija depresije ili anksioznosti zbog narušene kvalitete spavanja, ali na temelju dostupnih podataka to nije bilo moguće detaljnije analizirati. Isto vrijedi i za neke skupine lijekova kao što su psiholeptici ili psihoanaleptici gdje bi bilo dobro istražiti njihov detaljniji utjecaj na težinu OSA-e obzirom da remete arhitekturu spavanja.

6. ZAKLJUČCI

1. Pacijenti s težom OSA-om imaju veće vrijednosti antropometrijskih obilježja.
2. Najčešći komorbiditeti u oboljelih od OSA-e su hipertenzija, T2DM i psihijatrijske bolesti.
3. Najčešće korišteni lijekovi u oboljelih od OSA-e su antihipertenzivi, antidijabetici i lijekovi za snižavanje masnoća.
4. β blokatore, diuretike, lijekove s djelovanjem na RAAS, blokatore kalcijских kanala, antidijabetike, lijekovi za snižavanje masnoća, antiastmatike, antiepileptike, psiholeptike, psihoanaleptike češće koriste pacijenati s blagom OSA-om nego li pacijenti s umjerenom OSA-om.
5. Veća je incidencija korištenja psiholeptika u pacijenata bez OSA-e u odnosu na pacijente s teškom OSA-om.
6. Postoji pozitivna korelacija ukupnog broja uzimanih lijekova i težine OSA-e mjerene AHI-jem i ODI-jem.
7. Postoji negativna korelacija između broja uzimanih lijekova i srednje zasićenosti arterijske krvi kisikom kao i najniže zasićenosti arterijske krvi kisikom.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013;93:681-766.
2. Canto CB, Onuki Y, Bruinsma B, van der Werf YD, De Zeeuw CI. The sleeping cerebellum. *Trends Neurosci.* 2017;40:309-23.
3. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. *Neuroznanost*. 5. izdanje. Zagreb; 2016. 625 str.
4. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143-72.
5. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Četvrto izdanje. 2005. str. 120
6. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science.* 1966;152:604-19.
7. Blumberg MS, Lesku JA, Libourel PA, Schmidt MH, Rattenborg NC. What is REM sleep? *Curr Biol.* 2020;30:38-49.
8. StatPearls [Internet]. Karna B, Sankari A, Tatikonda G. Sleep Disorder; 2023. [citirano: 5. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560720/>
9. Lin J, Suurna M. Sleep apnea and sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51:827-33.
10. Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis.* 2015;7:1273-85.
11. StatPearls [Internet]. Rana AM, Sankari A. Central Sleep Apnea; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578199/>
12. Mayo Clinic. Central sleep apnea - Symptoms and causes [Internet]. 2019 [citirano: 5. srpnja 2023.].
13. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ i sur. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1186-92.
14. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK i sur. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the sleep apnea

- definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597-619.
15. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009;33:907–14.
 16. Sankri-Tarbichi AG. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: Etiology and diagnosis. *Avicenna J Med*. 2012;2:3-8.
 17. Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW i sur. Nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37:119–28.
 18. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R i sur. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:522–30.
 19. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:462–6.
 20. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17:32–42.
 21. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A i sur. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:669-75.
 22. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome [Internet]. *Journal of the American College of Cardiology*; 2013 [citirano 3. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713022481>
 23. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, MacDonald M i sur. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99:2020-7.
 24. Subramani Y, Singh M, Wong J, Kushida CA, Malhotra A, Chung F. Understanding phenotypes of obstructive sleep spnea: Applications in anesthesia, surgery, and perioperative medicine. *Anesth Analg*. 2017;124:179-91.
 25. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46:772-9.

26. Loewen, Andrea H. Response of genioglossus muscle to increasing chemical drive in sleeping obstructive apnea patients. *Sleep*. 2011. doi:10.5665/SLEEP.1162.
27. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA i sur. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2025-30.
28. Worsnop C, Kay A, Pierce R, Kim Y, Trinder J. Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. *J Appl Physiol (1985)*. 1998;85:908-20.
29. StatPearls [Internet]. Stutz EW, Rondeau B. Mallampati Score; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585119/>
30. Chris Moseley and Mike Cadogan. Mallampati score [Internet]. LITFL – Life in the FastLane; 2013 [citirano 5. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://litfl.com/mallampati-score/>
31. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope*. 2008;118:339-47.
32. Yu JL, Rosen I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2020;16:303-8.
33. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K i sur. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:479-504.
34. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485–91.
35. Tan A, Yin JD, Tan LW, van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Using the Berlin Questionnaire to Predict Obstructive Sleep Apnea in the General Population. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:427-32.
36. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartoral EG, Miozzo ICS, Barba MEF i sur. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index. *Sleep Med*. 2011;12:70–5.
37. Rodrigues MM, Dibbern RS, Goulart CW, Palma RA. Correlation between the Friedman classification and the Apnea-Hypopnea Index in a population with OSAHS. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76:557-60.

38. Sheen D, Abdulateef S. Uvulopalatopharyngoplasty. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2021;33:295-303.
39. Sharon A. Keenan. *Handbook of Clinical Neurophysiology.* 6. Izdanje. Elsevier; 2005. 33-50 str.
40. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:737–747
41. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2022;31:210256.
42. Vgontzas AN, Gaines J, Ryan S, McNicholas WT. CrossTalk proposal: Metabolic syndrome causes sleep apnoea. *J Physiol.* 2016;594:4687-90.
43. Crinion SJ, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea as a cause of nocturnal nondipping blood pressure: recent evidence regarding clinical importance and underlying mechanisms. *Eur Respir J* 2017;49:1601818.
44. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156–78.
45. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: Implications for comorbidities. *Chest.* 2015;147:266-74.
46. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67:2095-100
47. Kanagy NL, Walker BR, Nelin LD. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension.* 2001;37:511-15.
48. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V i sur. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002;105:2462-4.
49. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V i sur. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2000;102:2607-10.

50. StatPearls [Internet]. Iqbal AM, Jamal SF. Essential hypertension; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/>
51. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Antihypertensive Agents [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548812/>
52. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Angiotensin-converting enzyme inhibitors [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548912/>
53. Isabella Sudano. Blood pressure-lowering therapy [Internet]. Springer; 2022 [citirano: 7. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584312/>
54. Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis*. 2002;165:191-9.
55. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Diuretics [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548808/>
56. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290-300.
57. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G i sur. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059-68.
58. Cruz AA, Bateman ED, Bousquet J. The social determinants of asthma. *Eur Respir J*. 2010;35:239–42.
59. StatPearls [Internet]. Sinyor B, Concepcion Perez L. Pathophysiology Of Asthma; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>

60. StatPearls [Internet]. Amador C, Weber C, Varacallo M. Anatomy, Thorax, Bronchial; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537353/>
61. Doeing DC, Solway J. Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114:834-43.
62. Buels KS, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;208:317-41.
63. D'Amato M, Vitale C, Molino A, Lanza M, D'Amato G. Anticholinergic drugs in asthma therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:103-8.
64. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765.
65. StatPearls [Internet]. Sharma S, Hashmi MF, Chakraborty RK. Asthma Medications; 2023. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531455/>
66. Sagana, Rommel L. Care of the Hospitalized Patient with Acute Exacerbation of COPD [Internet]. Ann Arbor: Michigan Medicine University of Michigan; 2022 [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582288/
67. Wang C, Zhou J, Wang J, Li S, Fukunaga A, Yodoi J i sur. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Signal transduct target ther*. 2020;5:248.
68. Guo P, Li R, Piao TH, Wang CL, Wu XL, Cai HY. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1565-75.
69. Dang X, He B, Ning Q. Alantolactone suppresses inflammation, apoptosis and oxidative stress in cigarette smoke-induced human bronchial epithelial cells through activation of Nrf2/HO-1 and inhibition of the NF- κ B pathways. *Respir Res*. 2020;21:95.
70. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P i sur. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J*. 2023;61:2300239.
71. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A i sur. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:347-65.

72. van Dijk W, Tan W, Li P. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015;13:41–48.
73. Heo YA. Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol: A review in COPD. *Drugs*. 2021;81:1411-22.
74. Zhang S, King D, Rosen VM, Ismaila AS. Impact of single combination inhaler versus multiple inhalers to deliver the same medications for patients with asthma or COPD: A systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:417-38.
75. StatPearls [Internet]. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
76. StatPearls [Internet]. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
77. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*. 1996;19:827-30.
78. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care*. 2011;34:518-23.
79. E, Jaisson S, Pileire C, Gillery P. Labile hemoglobin A1c: Unexpected indicator of preanalytical Corbé-Guillard contraindications. *Clin Chem*. 2011;57:340-1.
80. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, Vasawala H. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22:837-42.
81. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P i sur. Diabetes and hypertension: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:1273-84.
82. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P i sur. Emerging risk factors collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-41.
83. StatPearls [Internet]. Salik I, Marwaha R. Electroconvulsive Therapy; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538266/>
84. StatPearls [Internet]. Chand SP, Arif H. Depression; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>

85. Warnick, Stephen J. Unipolar Depression [Internet]. Ann Arbor: Michigan Medicine University of Michigan; 2021 [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572297/
86. Cuijpers P, Wit LM de, Weitz ES, Andersson G, Huibers MJH. The combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of adult depression: A comprehensive meta-analysis. *J Evidence-Based Psychother.* 2015;15:147-68.
87. Guidi J, Fava GA, Fava M, Papakostas GI. Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: A preliminary meta-analysis. *Psychol Med.* 2011;41:321-31.
88. StatPearls [Internet]. Bruggeman C, O'Day CS. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Toxicity; 2022. [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534815/>
89. McKenzie MS, McFarland BH. Trends in antidepressant overdoses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:513-23.
90. Budău M, Hancu G, Rusu A, Cărcu-Dobrin M, Muntean DL. Chirality of modern antidepressants: An overview. *Adv Pharm Bull.* 2017;7:495-500.
91. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J.* 2013;13:533-40.
92. Van den Eynde V, Gillman PK, Blackwell BB. The prescriber's guide to the MAOI diet-thinking through tyramine troubles. *Psychopharmacol Bull.* 2022;52:73-116.
93. Önal A. A review: current analytical methods for the determination of biogenic amines in foods. *Food Chem.* 2007;103:1475–86.
94. Young A, Kumar MA, Thota PN. GERD: A practical approach. *Cleve Clin J Med.* 2020;87:223-30.
95. Scarpignato C, Hongo M, Wu JCY, Lottrup C, Lazarescu A, Stein E i sur. Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going? *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482:193-212.
96. Milicic Ivanovski Dragana. Comorbidity Profile and Predictors of Obstructive Sleep Apnea Severity and Mortality in Non-Obese Obstructive Sleep Apnea Patients [Internet]. *Medicina*; 2023 [citirano: 6. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10223591/>

97. Althoff MD, Ghincea A, Wood LG, Holguin F, Sharma S. Asthma and three colinear comorbidities: Obesity, OSA, and GERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3877-84.
98. Vanek J, Prasko J, Genzor S, Ociskova M, Kantor K, Holubova M and sur. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med*. 2020;72:50-8.
99. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines remain important therapeutic options in psychiatric practice. *Psychother Psychosom*. 2022;91:307-34.
100. Destan Temirbekov. The ignored parameter in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome: The oxygen desaturation index [Internet]. *Turk Otolarengoloji Arsivi/Turkish Archives of Otolaryngology*; 2018 [citirano: 7. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017211>
101. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insuline resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:670-76.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati povezanost težine opstruktivne apneje tijekom spavanja (OSA) s brojem i vrstom korištenih lijekova u oboljelih, istražiti koji su najčešće korišteni lijekovi u oboljelih od OSA-e te ispitati postoji li povezanost između težine OSA-e mjerene AHI i ODI indeksima te vrste korištenih lijekova.

Ispitanici i metode: U ovom presječnom retrospektivnom istraživanju sudjelovalo je 2219 pacijenta. Srednja dob ispitanika bila je 54,3 godine. Na pacijentima je provedena cjelonoćna polisomnografija ili poligrafija (PSG/PG) u razdoblju od 2011. do 2022. zbog sumnje na poremećaj spavanja u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta i KBC-a Split. Demografski, antropometrijski i anamnestički podatci o simptomima, dosadašnjim bolestima i lijekovima uzimaju kao i PSG/PG nalazi bili su dostupni isključivo u šifriranom obliku iz digitalne baze podataka Centra za medicinu spavanja.

Rezultati: Udio žena među pacijentima bez OSA-e u odnosu na muškarce bio je veći (56,0% vs. 44,0%), ali porastom težine OSA-e povećavao se udio muškaraca, stoga je u skupini s teškom OSA-om udio muškaraca bio značajno veći nego udio žena ($P<0,001$). Prosječna dob pacijenata bez OSA-e iznosila je $46,0\pm 14,5$ godina, a onih s teškom OSA-om $57,0\pm 11,3$ godina ($P<0,001$). Opseg struka ispitanika bez OSA-e iznosio je $93,5\pm 13,2$, dok je u teškoj OSA-i iznosio $115,5\pm 15,8$ cm ($P<0,001$). U ukupnoj populaciji pacijenata uključenih u istraživanje najčešći komorbiditet bila je arterijska hipertenzija koju je imalo 965 (43,5%) pacijenata, ali je bio i najčešći komorbiditet u pacijenata bez OSA-e (20,2%), s blagom OSA-om (37,9%), s umjerenom (29,0%) pacijenata i s teškom OSA-om (28,5%). U ukupnoj populaciji ispitanih pacijenata najčešća skupina lijekova koja se koristila su lijekovi s djelovanjem na RAAS koje je uzimalo 547 (24,7%) pacijenata. Dokazali smo pozitivnu korelaciju između ukupnog broja uzimanih lijekova i težine OSA-e mjerene AHI-jem ($r=0,115$ $P<0,001$) i ODI-jem ($r=0,120$ $P<0,001$). Također, dokazali smo negativnu korelaciju između broja uzimanih lijekova i srednje zasićenosti arterijske krvi kisikom ($r=-0,085$, $P<0,001$) kao i najniže zasićenosti arterijske krvi kisikom ($r=-0,149$, $P<0,001$).

Zaključci: Težina OSA-e povezana je s brojem komorbiditeta i korištenih lijekova stoga pacijenti s većim stupnjem OSA-e imaju i veći broj pridruženih komorbidnih stanja, a pritom i veću upotrebu lijekova. Najčešći pridruženi komorbiditeti su arterijska hipertenzija, T2DM i

psihijatrijske bolesti, dok su najupotrebljivaniji lijekovi koje oboljeli od OSA-e koriste antihipertenzivi, antidijabetici i lijekovi za snižavanje masnoća.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Medication use in obstructive sleep apnea patients

Aim: To examine the relationship between the obstructive sleep apnea (OSA) severity and the number and type of used medications, to investigate which are the most commonly used medications in patients with OSA, and to examine association between the OSA severity measured by AHI and ODI and types of drugs used.

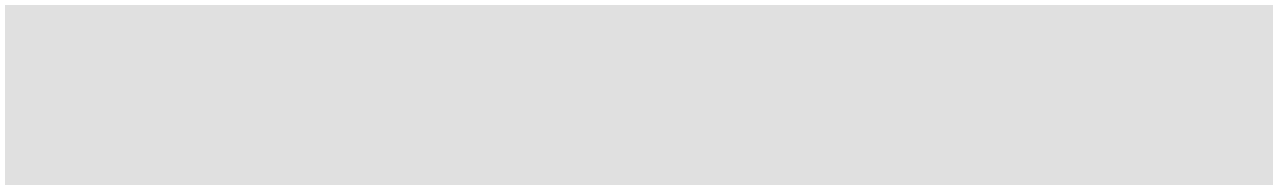
Subjects and methods: 2219 patients participated in this cross-sectional retrospective study. The median age of the respondents was 54.3 years. Full-night polysomnography or polygraphy (PSG/PG) was performed from 2011 to 2022 at the Sleep Medicine Center of the School of Medicine and KBC Split. Demographic and anthropometric data as well as history including symptoms, diagnoses and drugs taken, as well as PSG/PG data were available in anonymized form from the digital database of the Center for Sleep Medicine.

Results: The proportion of women among patients without OSA compared to men was higher (56.0% vs. 44.0%), but the proportion of men increased as the severity of OSA increased ($P<0.001$). The average age of patients without OSA was 46.0 ± 14.5 years, while the average age of patients with severe OSA was 57.0 ± 11.3 years ($P<0.001$). The waist circumference of subjects without OSA was 93.5 ± 13.2 , while in severe OSA it was 115.5 ± 15.8 cm ($P<0.001$). In all assessed patients, the most common comorbidity was arterial hypertension, which was present in 965 (43.5%) patients, but it was also the most common comorbidity in patients without OSA (20.2%), with mild OSA (37.9%), with moderate (29.0%) patients and with severe OSA (28.5%). Among all patients, the most commonly used drugs were drugs with an effect on the RAAS, which were taken by 547 (24.7%) patients. There was a positive correlation between the total number of medications taken and the severity of OSA measured by AHI ($r=0.115$, $P<0.001$) and ODI ($r=0.120$, $P<0.001$). Also, there was a negative correlation between the number of medications taken and the mean arterial blood oxygen saturation ($r=-0.085$, $P<0.001$) as well as the lowest arterial blood oxygen saturation ($r=-0.149$, $P<0.001$).

Conclusions: The severity of OSA is associated with the incidence of comorbidities and number of drugs used, therefore patients with more severe OSA have more comorbidities and use more medications. The most common comorbidities are arterial hypertension, T2DM, and psychiatric diseases, while the most commonly used medications in OSA patients are antihypertensives, antidiabetics, and lipid-lowering medications.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI



OBRAZOVANJE

2013.-2017. III. gimnazija, Split

2017.-2023. Medicinski fakultet Split, studij Medicina

DRUGO

Vozačka dozvola (kategorija B)