

# Hosszú távú CPAP terápia és terápiamegvonás hatásának elemzése súlyos obstruktív alvási apnoes betegeknél

Doktori értekezés

**Dr. Simon Beatrix**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Antus Balázs, DSc, osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Lázár Zsófia, PhD, egyetemi adjunktus  
Dr. Kunos László, PhD, főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:  
Elnök: Dr. Losonczy György, DSc, egyetemi tanár  
Tagok: Dr. Varga Gábor, DSc, egyetemi tanár  
Dr. Folyovich András, PhD, osztályvezető főorvos  
Dr. Vág János, PhD, egyetemi tanár

Budapest

2021

## 1. BEVEZETÉS

### 1.1. Obstruktív alvási apnoe

Az alvásfüggő légzésszavarok leggyakoribb formája az obstruktív alvási apnoe (OSA), amely a felső légutak periodikus szűkületét vagy teljes elzáródását okozza az alvás ideje alatt. A kezeletlen OSA-t éjszakai és nappali tünetek (horkolás, légzéskimaradások, álmoság, koncentrációhiány, teljesítmény csökkenés, stb.) jellemzik; hosszú távon mentális funkciózavar, depresszió, súlyos kardio- és cerebrovaszkuláris, valamint metabolikus szövődmények alakulnak ki. Az OSA világszerte több millió ember egészségi állapotára és életminőségére gyakorol negatív hatást. Ennek ellenére, az OSA egy erősen aluldiagnosztizált és alulkezelt betegség.

Az OSA patomechanizmusában kardinális szerepe van a krónikus intermittáló hipoxiának és az alvásfragmentációnak, melyek szimpatikus tónusfokozódáshoz, oxidatív stresszhez, valamint szisztémás és vaszkuláris inflammációhoz vezetnek. A fent említett folyamatok inzulinrezisztenciát, diabéteszt, diszlipidémiát, endoteliális diszfunkciót, hipertóniát és ateroszklerózist indukálnak, amelyek együttesen járulnak hozzá a fokozott kardiovaszkuláris morbiditáshoz és mortalitáshoz, mint az OSA egyik legsúlyosabb hosszú távú következményéhez. A diszlipidémia, amely az OSA-ban szenvedő betegekben rendkívül gyakori, független rizikófaktora a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának. Hátterében fokozott lipolízis, károsodott hepaticus lipidszintézis, gátolt lipoprotein lipáz működés és a már említett gyulladáshoz vezető folyamatok állnak.

Az OSA-indukálta ateroszklerózis kialakulásában a kóros lipid profil mellett számos egyéb mechanizmus, többek között a mátrix metalloproteinázok (MMP) és az azokat gátló fehérjék (TIMP) játszhatnak fontos szerepet. A MMP-k és a TIMP-ek közötti egyensúly megbomlása a simaizomsejtek proliferációjához, gyulladáshoz, sejtinfiltrációhoz, kollagén depozícióhoz, vaszkuláris remodellinghez és plakk képződéshez vezethet.

## 1.2. Az OSA terápiája

Az OSA leghatékonyabb kezelése a folyamatos pozitív légúti nyomás (CPAP) terápia. A kezelés lényege, hogy egy speciális maszkon keresztül folyamatos levegőnyomást biztosítunk a felső légutakon keresztül a tüdő felé. Ez az enyhe, pozitív nyomás megakadályozza a száj és garat lágyrész képleteinek a belégzés során történő összeesését a spontán be- és kilégzést a lehető legkevésbé terhelő légsín biztosítása révén.

A CPAP terápia a felső légúti obstrukció megszüntetésével javítja a légzésmechanikát és eliminálja a hipoxia-reoxigenizációhoz és az alvásfragmentációhoz kapcsolódó kóros folyamatokat. A terápia hatékonysága az alvás felépítésének javulásán és a jobb oxigéntelítettségen alapul. A nappali aluszékonyág csökkenése, a neurokognitív funkciók és az életminőség javulása a folyamatos CPAP-használat során kimutathatóan összefügg az alvás fragmentációjának megszüntetésével. Az a tény, hogy a CPAP enyhítheti az OSA kóros kardiovaszkuláris szövődményeit és így csökkenti a betegek kardiovaszkuláris kockázatát, rendkívül fontos, mivel az OSA-ban szenvedő betegek többsége elhízott, és általában számos egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezővel is rendelkezik. Bár a betegség és kezelésének élettani, patofiziológiai háttere egyre jobban ismert, a komorbiditásokkal kapcsolatban sok kérdés tisztázatlan.

## 2. CÉLKITŰZÉS

A legtöbb korábbi tanulmány, amely a CPAP hatásait vizsgálta az OSA különböző metabolikus és kardiovaszkuláris szövődményeire, korlátozott követési idejű volt. E problémát kiküszöbölendően egy hosszú távú vizsgálatot terveztünk, és egy 5 éves követési időszak alatt vizsgáltuk a CPAP-nak a diszlipidémiára és a kardiovaszkuláris markerekre gyakorolt hatásait súlyos OSA-ban szenvedő betegeknél. Ezenkívül

szándékunkban állt elemezni a CPAP rövid időre történő megvonásának hatását is ugyanazon betegpopulációban. Ezen megfontolások alapján az értekezésem alapjául szolgáló kutatások céljai a következők voltak:

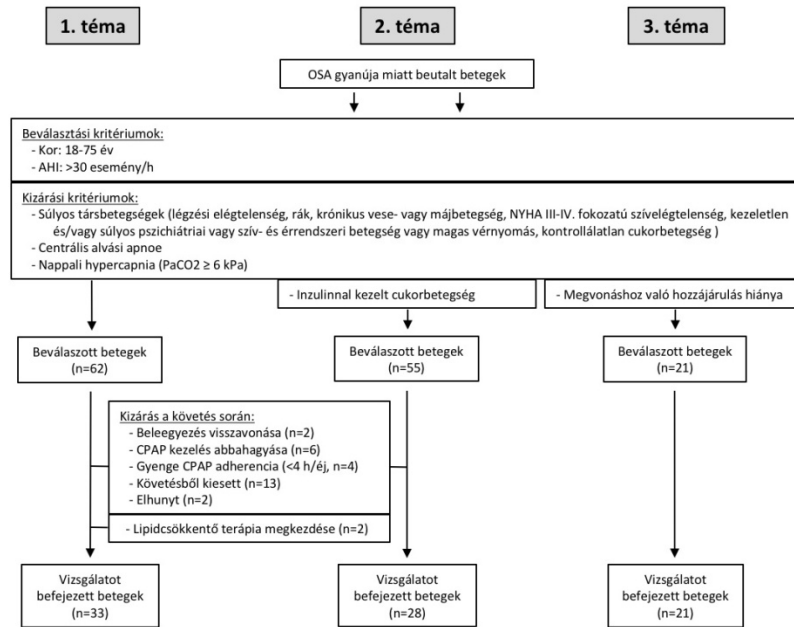
1. A CPAP terápia lipidanyagcserére gyakorolt rövid és hosszú távú hatásainak vizsgálata súlyos OSA-ban szenvedő betegekben az éhgyomri lipidek, így az összkoleszterin (TC), a triglicerid (TG), az alacsony és a magas sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C, HDL-C) frakciók mérésén keresztül a diagnózis felállításától kezdve 5 éven át (1. téma)
2. A CPAP terápia kardiovaszkuláris kockázati tényezőkre gyakorolt rövid és hosszú távú hatásainak vizsgálata az MMP-k és TIMP-ek szérum koncentrációjának mérésén keresztül súlyos OSA-ban szenvedő betegekben a diagnózis felállításától kezdve 5 éven át (2. téma)
3. Az 1 héten át tartó CPAP megvonás alvásélettani és kardiális paraméterekre gyakorolt hatásának vizsgálata súlyos OSA-ban szenvedő betegekben 5 éves folyamatos CPAP kezelést követően (3. téma).

## 3. MÓDSZEREK

### 3.1. Betegek

Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Alvás Laboratóriumában súlyos OSA-val (apnoe-hypopnoe index [AHI]  $\geq 30$  esemény/h) diagnosztizált betegekből toboroztuk a vizsgálati csoportot 2011 januárja és 2012 júliusa között. A részletes bevonási és kizárási kritériumokat az 1. ábra foglalja össze. Egyik résztvevőnél sem diagnosztizáltak korábban alvászavarral összefüggő légzésproblémát. Mielőtt Intézetünkbe kerültek volna, mindegyik beteg előzetes OSA szűrésen vett részt (ApneaLink, ResMed, Elektro-Oxigén Kft, Budapest), így a betegség kimutatásának valószínűsége ezekben az alanyokban igen nagy volt. A kutatási protokollt az etikai

bizottság jóváhagyta, és minden alany a tájékoztatást követően írásbeli beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez.



1. ábra. A három kutatási témához tartozó folyamatábra

### 3.2. Vizsgálati protokoll

A résztvevők először egy diagnosztikai alvászvizsgálaton estek át éjszakai poligráfia segítségével (SOMNOscreen RC, SOMNOmedics GmbH, Elektro-Oxigén Kft). Minden esetben, amikor súlyos OSA-t diagnosztizáltunk, egy standardizált protokoll szerint a következő paraméterek kerültek rögzítésre betegenként az alvászvizsgálatot követő reggelen (baseline vizit): vérgáz, légzésfunkció, testtömeg index (BMI), dohányzási szokások, társbetegségek és a szubjektív álmoság az Epworth álmoság skálán (ESS). Azon páciensek esetében, akik megfeleltek minden

beválasztási/kizárási kritériumnak éhgyomri vérmintákat gyűjtöttünk rutin laboratóriumi vizsgálatához és kutatási célra.

A CPAP terápia optimális nyomását a második éjszaka titráltuk, majd a betegek a titrálás utáni napon kezdték meg a fix nyomású CPAP alkalmazását.

A betegeket ezután a kezelés megkezdését követő 2. és 6. hónap végén felülvizsgáltuk. Ezen alkalmakon kontroll poligráfias vizsgálatra került sor, értékeltük a CPAP terápiához való adherenciát, és újabb vérmintát vettünk rutin laboratóriumi vizsgálatra és kutatáshoz.

Az utolsó felülvizsgálatra a CPAP terápia megkezdését követő 5. évben került sor. Ekkor megismételtük az éjszakai alvászvizsgálatot és a diagnózis felállítása során elvégzett laboratóriumi méréseket. A laboratóriumi méréseket éhgyomri vérmintákkal végeztük, amelyek levételére mindig a nap ugyanazon időpontjában (8:00 és 9:00 között) került sor.

#### 1. téma

A glükóz, C-reaktív protein (CRP), TC, HDL-C és TG szintek mérését vérmintákból végeztük. Az LDL-C értéket a Friedewald egyenlettel számoltuk ki.

#### 2. téma

A szérumban az MMP/TIMP fehérjék (MMP-1, -2, -3, -8, -9, -10 és -13, valamint a TIMP-1, -2 és -4) relatív expresszióját antitest microarray (Quantibody Human MMP Array 1; RayBiotech, Norcross, GA, USA) segítségével mértük.

#### 3. téma

Az 5 éves kontrollvizit, valamint az 1 hetes CPAP megvonást követő vizit során a betegeket ismételt éjszakai poligráfiával vizsgáltuk, mértük az alvásélettani (AHI, oxigén deszaturációs index (ODI), <90% oxigén szaturációval eltöltött idő [TIB90%]), illetve kardiális paramétereket, valamint az átlagos és a minimális oxigénszaturációt (SaO<sub>2</sub>) és felvettük az ESS-t.

### 3.3. CPAP adherencia

A betegek CPAP terápiás adherenciáját a CPAP-eszközök által rögzített adatok alapján értékeltük (S8 vagy S9 Escape modellek, ResMed). A tervezett látogatások során minden beteg esetében rögzítettük a CPAP használatának az éjszakánkénti átlagos idejét. Továbbá, a 2 hónapos és az 5 éves kontroll vizit során dokumentáltuk azoknak a napoknak a százalékos arányát, amelyeken a CPAP használata meghaladta a 4 órát. Az 5 éves értékek mindkét paraméter esetén a vizsgálat végét megelőző utolsó 6 hónap CPAP használati adatait jelentették.

### 3.4. Statisztikai analízis

Az adatok eloszlását a Kolmogorov-Smirnov teszttel elemeztük. A klinikai és poligráfiai változókat a Friedman-teszttel és a Dunns-teszttel (nem-parametrikus adatok) vagy ismételt méréses varianciaanalízissel és post hoc teszttel (Newman-Keuls teszt) (parametrikus adatok) elemeztük. A korrelációs együtthatókat a Spearman vagy a Pearson módszerrel számoltuk. A számításokat a GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) szoftverrel végeztük. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak. Az adatokat átlag $\pm$ SD, átlag $\pm$ SEM vagy medián (interkvartilis tartomány) formában adtuk meg.

## 4. EREDMÉNYEK

A vizsgálatokban bevont betegek demográfiai és klinikai jellemzőit az 1. táblázat mutatja.

### CPAP adherencia

Betegeink CPAP adherenciáját tekintve a CPAP használat átlagos éjszakai időtartama alanyonként  $>4$  óra volt a 2 és 6 hónapos, valamint az 5 éves viziten. Azoknak a napoknak a százalékos aránya, amikor a betegek napi 4 óránál többet használták az

eszközt, minden beteg esetében legalább 70% volt mind a vizsgálat elején, mind a végén.

1. Táblázat  
A vizsgálatokban résztvevő betegek demográfiai és klinikai adatai

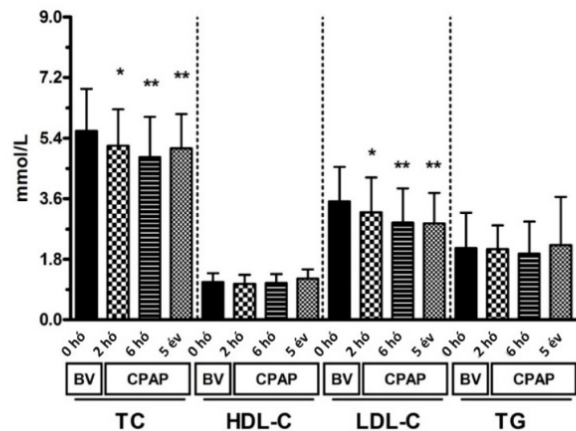
	1. téma	2. téma	3. téma
Demográfia			
Alanyok (n)	33	28	21
Kor (év)	54,2 $\pm$ 10,3	54,0 $\pm$ 9,1	55,7 $\pm$ 1,7
Nem (férfi/nő, n, %)	27 (82) / 6 (18)	22 (79) / 6 (21)	16 (76) / 5 (24)
Dohányzási szokások (n, %)			
Dohányosok	5 (15,2)	5 (17,9)	1 (4,8)
Volt dohányosok	11 (33,3)	9 (32,1)	7 (33,3)
Nem dohányzók	17 (51,5)	14 (50,0)	13 (61,9)
Társbetegségek (n, %) <sup>#</sup>			
Hipertónia	20 (60,6)	16 (57,1)	13 (61,9)
GERD	5 (15,2)	3 (10,7)	4 (19,0)
CAD	4 (12,1)	4 (14,3)	-
Asztma/COPD	4 (12,1)	4 (14,3)	-
Diabétesz	3 (9,1)	2 (7,1)	2 (9,5)
Allergiás rhinitis	3 (9,1)	-	-
Főbb gyógyszerek (n, %)			
Vérnyomáscsökkentők	12 (36,4)	12 (42,9)	8 (38,1)
Sztatinok	5 (15,2)	3 (10,7)	3 (14,3)
Inhalációs bronchodilatátorok/ kortikoszteroidok	4 (12,1)	4 (14,3)	1 (4,8)
Antidiabetikumok	3 (9,1)	2 (7,1)	1 (4,8)
Légzésfunkció			
FVC (% jelzett)	99,5 $\pm$ 13,8	100,7 $\pm$ 14,5	100,3 $\pm$ 14,3
FEV <sub>1</sub> (% jelzett)	92,9 $\pm$ 18,5	94,6 $\pm$ 20,4	93,2 $\pm$ 17,3
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	74,1 $\pm$ 8,32	74,7 $\pm$ 9,0	73,9 $\pm$ 8,5
Vérgázok			
PaCO <sub>2</sub> (kPa)	5,11 $\pm$ 0,36	5,03 $\pm$ 0,4	5,13 $\pm$ 0,38
PaO <sub>2</sub> (kPa)	9,21 $\pm$ 1,27	9,40 $\pm$ 1,4	8,90 $\pm$ 0,74

Az adatokat átlag  $\pm$  SD formában szerepelnek, kivéve, ha ezt másképp jelöltük. CAD: koszorúér betegség, GERD: gastrooesophagealis reflux betegség, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, FVC: forszírozott vitálkapacitás, FEV<sub>1</sub>: erőltetett kilégzési térfogat 1 másodperc alatt, PaCO<sub>2</sub>: artériás szén-dioxid tenzió, PaO<sub>2</sub>: artériás oxigén tenzió. <sup>#</sup>A vizsgálati alanyok  $<3\%$ -át érintő társbetegségeket nem jeleztük

#### 4.1. 1. téma

##### 4.1.1. A CPAP terápia hatása a lipidprofilra

A 2 hónapos CPAP kezelést követően mind a TC, mind az LDL-C szintek szignifikánsan csökkentek a kiindulási értékhez képest (TC:  $5,62 \pm 1,25$  vs.  $5,18 \pm 1,08$  mmol/L,  $p < 0,05$ ; LDL-C:  $3,52 \pm 1,02$  vs.  $3,19 \pm 1,04$  mmol/L,  $p < 0,05$ ; 2. ábra). Hasonlóképpen, a kezelés megkezdése után 6 hónappal ezen lipidfrakciók szintje továbbra is csökkent értéket mutatott (TC:  $4,83 \pm 1,2$  mmol/L,  $p < 0,01$ ; LDL-C:  $2,89 \pm 1,01$  mmol/L,  $p < 0,01$ ).



2. ábra. A CPAP terápia hatása az OSA-ban szenvedő betegek szérumban lévő lipidprofiljára a követés során

OSA: obstruktív alvási apnoe, BV: baseline vizit, CPAP: folyamatos pozitív légúti nyomás, HDL-C: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin, LDL-C: alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin, TC: összkoleszterin, TG: triglicerid. A hibásávok az SD-t jelzik. \* $p < 0,05$  és \*\* $p < 0,01$  a kiindulási vizithez képest

Ezzel ellentétben, a szérumban lévő TG és a HDL-C szint a 2 és 6 hónapos mérés során nem mutatott szignifikáns változást az alapértékhez viszonyítva (TG:  $2,1 \pm 0,7$  és  $1,97 \pm 0,95$  vs.  $2,13 \pm 1,05$  mmol/L,  $p > 0,05$ ; HDL-C :  $1,07 \pm 0,27$  és  $1,1 \pm 0,26$  vs.  $1,13 \pm 0,26$  mmol/L,  $p > 0,05$ ).

Az 5 éves CPAP kezelést követően a TC és az LDL-C szintek továbbra is csökkent értéket mutattak (TC:  $5,1 \pm 1,02$  mmol/L, és az LDL-C:  $2,86 \pm 0,91$  mmol/L,  $p < 0,01$  minden esetben a kiindulási értékhez képest). Továbbá, a HDL-C szint valamelyest emelkedő tendenciát mutatott ( $1,23 \pm 0,26$  mmol/L,  $p > 0,05$ ). A TG szint viszont továbbra sem változott ( $2,22 \pm 1,43$  mmol/L,  $p > 0,05$ ). A lipidfrakciók átlagos változása hasonló volt a kezelési időszakokban.

##### 4.1.2. Alcsoport elemzés

Először azt vizsgáltuk, hogy a vizsgálat eredményét befolyásolja-e, ha az elemzést azokra a betegekre korlátozzuk, akik nem részesültek lipidcsökkentő terápiában. Ez a korlátozás nem volt hatással az eredményre, a betegek ezen alcsoportja ( $n=28$ ) nem különbözött az egész kohorsztól, azaz mind a rövid, mind a hosszú távú CPAP kezelés csökkentette a szérumban lévő TC és LDL-C szinteket, de nem csökkentette a TG és HDL-C szintjét.

A CPAP kezelés hatásainak további vizsgálatához elemeztük a lipid szintek változásait a betegek további alcsoportokra osztásával a betegek átlagéletkora valamint BMI értéke szerint. Azt találtuk, hogy 5 évvel a kezelés megkezdését követően a TC és az LDL-C-szintek változásának átlagos különbsége nagyobb volt a fiatalabb ( $n=17$ ) és a magasabb BMI indexű betegeknél ( $n=17$ ) ( $p < 0,05$  mindkét változásra). Ezzel szemben a 2, illetve 6 hónapos CPAP kezelést követően ilyen különbséget nem lehetett kimutatni az alcsoportok között.

##### 4.1.3. Korrelációk

Diagnóziskor szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a BMI és AHI ( $r=0,436$ ,  $p < 0,05$ ), ODI ( $r=0,458$ ,  $p < 0,01$ ), illetve TIB90% ( $r=0,345$ ,  $p < 0,05$ ) értékek között. Ezen túlmenően a BMI gyenge negatív összefüggést mutatott a HDL-C szinttel (BMI:  $r=-0,263$ ,  $p < 0,05$ ), de a többi lipidfrakcióval nem. Nem találtunk összefüggést a poligráfiai változók és a lipidszintek, illetve egyéb klinikai változók között. Ahogy az

várható volt, a fenti összefüggések eltűntek a CPAP kezelés megkezdését követően, és a követés során sem találtunk klinikailag jelentős összefüggéseket.

## 4.2. 2. téma

### 4.2.1. CPAP terápia hatása az alvásparaméterekre és a klinikai változókra

A kiindulási értékhez képest a CPAP kezelés az alvási paraméterek - így az AHI, ODI, SaO<sub>2</sub>, TIB90% - jelentős javulását eredményezte ( $p < 0,01$  vagy jobb minden esetben). Az ESS pontszám szerint a CPAP normalizálta a szubjektív álmoságot is ( $p < 0,0001$ ). Másrészt viszont a BMI és a CRP szintje nem változott jelentősen az 5 éves követési periódus során ( $p > 0,05$ ).

### 4.2.2. CPAP terápia korai hatása a szérumban MMP/TIMP profiljára

Hígitatlan szérumban alkalmazásával az MMP-13 kivételével mindegyik marker a microarray detektálási tartományba esett. A 2 hónapos vizit az MMP-8 és az MMP-9 szintek szignifikáns csökkenését mutatta az OSA diagnosztizáltak megállapított szintekhez képest (146 (79-237 [95% CI 85-217]) vs. 287 (170-560 [95% CI 226-403]) pg/mL kiinduláskor,  $p = 0,028$  és 10,1 (7,1-14,1 [95% CI 7,8-13,2]) vs. 12,7 (10,4-15,6 [95% CI 10,8-15,0]) ng/mL kiinduláskor,  $p = 0,029$ ; 3. ábra), míg a panel többi része változatlan maradt a CPAP kezelés ezen kezdeti szakaszában.

6 hónap elteltével már csak az MMP-8 szintje volt szignifikánsan alacsonyabb az OSA diagnosztizáltak megfigyelt szintnél, bár hasonló csökkenési tendencia még mindig megfigyelhető volt az MMP-9 esetében is (146 (54-276 [95% CI 54-276]) vs. 287 (170-560 [95% CI 226-403]) pg/mL kiinduláskor,  $p = 0,018$  és 8,1 (4,7-13,6 [95% CI 4,7-13,6]) vs. 12,7 (10,4-15,6 [95% CI 10,8-15,0]) ng/mL kiinduláskor,  $p = 0,083$ ).

### 4.2.3. A szérumban MMP/TIMP profil az 5 éves CPAP kezelést követően

A folyamatos CPAP kezelés ellenére az 5 éves kontroll során az MMP-8, az MMP-9 és a TIMP-4 szintjének emelkedését észleltük az OSA diagnosztizáltak idején mért értékekhez képest (578 (255-1167 [95% CI 295-1070]) vs. 287 (170-560 [95% CI 226-403]) pg/mL kiinduláskor,  $p = 0,017$ ; 15,0 (12,4-24,2 [95% CI 12,9-22,7]) vs. 12,7 (10,4-15,6 [95% CI 10,8-15,0]) ng/mL kiinduláskor,  $p = 0,014$  és 893 (496-1542 [95% CI 568-1428]) vs. 828 (387-1211 [95% CI 482-1074]) pg/mL kiinduláskor,  $p = 0,023$ ; 3. ábra). A többi MMP szintjének 5 éves változása nem érte el a szignifikancia határát, bár egyes MMP-k, így pl. az MMP-2 és az MMP-10 összehasonlítva a CPAP kezelés megkezdését követő korai időpontokkal, szintén szignifikánsan növekedtek az 5 éves periódus végére (3. ábra).

### 4.2.4. Alcsoport elemzés

Annak feltárására, hogy a szérumban MMP-8, MMP-9 és TIMP-4 szintek rövid és hosszú távú változásait befolyásolták-e a betegek klinikai paraméterei, az adatokat elemeztük a betegek életkora, BMI-je és az OSA diagnosztizálásának időpontjában magas vérnyomás ellen szedett gyógyszer alapján történő alcsoportokra bontás után is. A jelzett alcsoportok között azonban különbség nem volt.

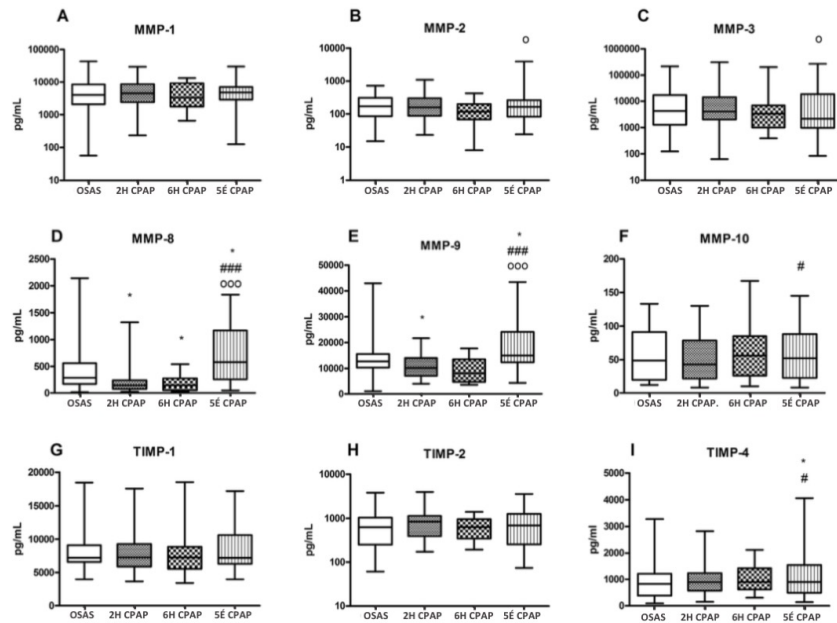
### 4.2.5. Az MMP-k és az alvásparaméterek közötti összefüggések

Az OSA diagnosztizáltak felállításakor nem találtunk összefüggést az MMP-k, a TIMP-k és a főbb poligráfias változók, így pl. az AHI, az ODI és a TIB90% értékek között.

### 4.2.6. Az MMP-k és a klinikai változók közötti összefüggések

A vizsgálat kezdetén erős, pozitív korrelációt találtunk az MMP-8 és a fehérvérsejtszám (WBC) ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,001$ ) és a neutrofilejtszám ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ) között. A CRP értékkel gyengébb kapcsolat mutatkozott ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,019$ ). Érdekes módon mindkét korrelációs kapcsolat megszűnt 2 hónap CPAP terápiát követően ( $r =$

0,02;  $p=0,933$  WBC esetén;  $r=-0,04$ ;  $p=0,855$  CRP esetén). Az MMP-3 és az MMP-9 gyenge pozitív korrelációt csak a WBC-vel mutatott az OSA diagnózisának időpontjában ( $r=0,40$ ;  $p=0,033$  és  $r=0,43$ ;  $p=0,021$ ). Egy másik potenciálisan fontos, bár gyenge korreláció volt megfigyelhető az MMP-1 és a BMI között ( $r=-0,37$ ;  $p=0,049$ ). Más, klinikailag releváns korreláció nem volt kimutatható.



3. ábra. A betegek szérumban MMP (A–F panel) és TIMP (G–I panel) szintje a 2 és 6 hónapos, valamint az 5 éves követés során

Az MMP szinteket az OSA diagnózis időpontjában, 2 és 6 hónapos (2M és 6M), valamint 5 éves CPAP terápia után (5Y) értékeltük. OSAS: obstruktív alvási apnoe szindróma (kiindulási vizit), CPAP: folyamatos pozitív légúti nyomás, MMP: mátrix metalloproteináz, TIMP: mátrix metalloproteináz szöveti inhibitora. Klasszikus boxplot diagram a mediánnal (25. és 75. percentilis) és a minimális és maximális értékekkel. \* $p<0,05$  a kiindulási vizithez képest; # $p<0,05$  és ### $p<0,001$  vs. 2 hónapos vizit; ° $p<0,05$  és °°° $p<0,001$  vs. 6 hónapos vizit

### 4.3.3. téma

#### 4.3.1. Alvásfiziológiai paraméterek

A diagnózis felállításakor a betegek alvási diagnosztikai paraméterei (AHI:  $57,6\pm 3,9/h$ , ODI:  $57,9\pm 4,0/h$ , min SaO<sub>2</sub>:  $72,2\pm 2,1\%$ , átlag SaO<sub>2</sub>:  $90,9\pm 0,6\%$ , TIB90%:  $26,7\pm 4,5\%$ ) a kóros tartományban voltak; ezek a CPAP kezelés mellett rövid (2-6 hónap) és hosszú távon (5 év) is normalizálódtak.

Az 1 hetes CPAP megvonás hatására az AI és ODI ( $57,9\pm 4,0$  vs.  $43,6\pm 4,8/h$ , diag. vs. 1-hetes megvonás után;  $p<0,01$ ) kivételével az összes paraméter visszaállt a betegség diagnóziskori értékére ( $p>0,05$ ). Ugyanakkor, az ESS értéke nem változott.

#### 4.3.2. Kardiovaszkuláris paraméterek

A hosszú távú CPAP kezelés számos kardiális paraméteren javított, így például a maximális és átlagos pulzusszámon (HR), a gyorsulási (AC), lassulási (DC) és aritmia indexen ( $p<0,001$ ). Az 1 hét CPAP megvonás után az átlagos HR és a DC kapacitás szignifikánsan romlott az 5 éves CPAP kontroll vizithez képest ( $63,0\pm 1,8$  vs.  $67,4\pm 1,8$ ;  $p<0,01$  és  $6,7\pm 3,0$  vs.  $12,7\pm 3,4$   $p<0,05$ ), míg az aritmia index és az AC kapacitás ( $5,9\pm 2,5$  vs.  $10,0\pm 3,7$  és  $6,8\pm 3,0$  vs.  $12,8\pm 3,4$ ;  $p>0,05$ ) alig változott.

Az 5 éves kontrollhoz képest az 1 hetes CPAP megvonás enyhe, de szignifikáns szisztolés vérnyomás-emelkedést mutatott ( $127,6\pm 3,6$  vs.  $135,0\pm 4,5$  Hgmm;  $p=0,02$ ), miközben a diasztolés vérnyomás ( $79,5\pm 2,0$  vs.  $83,9\pm 2,4$  Hgmm;  $p=0,064$ ) és vérgáz értékek (PaO<sub>2</sub>:  $9,7\pm 0,15$  vs.  $9,3\pm 0,26$  kPa  $p=0,072$  és PaCO<sub>2</sub>:  $5,2\pm 0,09$  vs.  $5,5$  kPa;  $p=0,058$ ) csak tendenciózus romlást mutattak.

#### 4.3.3. Korrelációk

A CPAP terápia hatására az OSA diagnózisának idején az alvászélettani és a kardiális paraméterek között fennálló korrelációk megszűntek. Az 1 hetes CPAP megvonás az AHI, az ODI és az aritmia index között olyan korrelációk megjelenését eredményezte, amelyek a diagnóziskor nem álltak fenn.

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

### 5.1. 1. téma

Kutatásaink ezen részében a hosszú távú CPAP kezelés hatását vizsgáltuk a súlyos OSA-ban szenvedő betegek lipidprofiljára. Adataink azt mutatják, hogy a CPAP kezelés kedvező hatása a TC és az LDL-C szintekre - amely már rövid távú kezelési eredményeként is jelentkezik - hosszú távon is fennmarad. A javuló lipidprofil hozzájárulhat a kardiovaszkuláris kockázat csökkenéséhez ezekben a betegekben.

### 5.2. 2. téma

Munkánk ezen részében a CPAP terápia rövid és hosszú távú hatását vizsgáltuk súlyos OSA-ban szenvedő betegek MMP/TIMP profiljára. Eredményeink szerint a CPAP terápia rövid távon csökkenti az MMP fehérjecsald kulcsenzimjeinek szérumkoncentrációját. Ugyanakkor, e potenciálisan előnyös hatások hosszú távon nem maradtak fenn, és az MMP-k és TIMP-ek szintjében észlelt késői eltérések hozzájárulhatnak e betegekben késői kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásához.

### 5.3. 3. téma

Eredményeink az mutatják, hogy a CPAP készüléket hosszú ideje, magas adherenciával használó, súlyos OSA-ban szenvedő betegeknél az 1 hetes CPAP megvonás hatására az OSA tünetei kevésbé súlyos formában térnek vissza. A folyamat háttérében dominálón az ismételten megjelenő apnoe kapcsolt repetitív szimpatikotónia áll. Emellett azt is megfigyeltük, hogy az OSA-hoz köthető hipertóniát a CPAP csökkenti, míg a CPAP megvonása a vérnyomást növeli. A CPAP megvonás tehát a kardiális paraméterek gyors romlását eredményezi, melyek fokozott szimpatikotóniára utalnak. Adataink alapján már az 1 hetes CPAP terápia megvonása is komoly kockázattal járhat.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 6.1 Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Simon B, Barta I, Gabor B, Paska C, Boszormenyi Nagy G, Vizi E, Antus B. (2020) Effect of 5-year continuous positive airway pressure treatment on MMPs and TIMPs: implications for OSA comorbidities. *Sci Rep*, 10: 8609.
2. Simon B, Gabor B, Barta I, Paska C, Boszormenyi Nagy G, Vizi E, Antus B. (2020) Effect of 5-year continuous positive airway pressure treatment on the lipid profile of patients with obstructive sleep apnea: A pilot study. *J Sleep Res*, 29: e12874.

### 6.2 Egyéb közlemények

3. Major T, Nagy L, Orosz M, Simon B. (2000) Szérum RANTES értékek szezonális allergiás rhinitisben *Med Thor*, 53: 101-105
4. Zsirai M, Markóczy Z, Simon B, Udud K, Strausz J. (2010) A cryptogen heamophthisis. *Med Thor*, 63: 154-157
5. Horváth H, Simon B, Zsiray M, Vizi É. (2018) Multiplex malignoma. *Med Thor*; 71: 36-40.
6. Antus B, Paska C, Simon B, Barta I. (2018) Monitoring antioxidant enzyme activity during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*, 15: 496-502.
7. Monostori Z, Kerpel-Fronius A, Soltész I, Harkó T, Zsiray M, Simon B, Kormos T. Esetbemutatók: klinikum, radiológia és patológia. In: Tárnoki D, Tárnoki Á, Karlinger K, Monostori Z (szerk.), *Az interstitialis tüdőbetegségek képkalkotása multidiszciplináris kitekintéssel*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2020: 141-150.
8. Varga J, Kerpel-Fronius A, Madurka I, Elek J, Toth K, Temesi G, Simon B, Szilagyai R, Fazekas-Pongor V., Fekete M, Bogos K, Horvath I. (2021) COVID-19-világjárvány: a fertőzés lefolyása és a gyógyszerkutatások reménykeltő eredményei *ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE* 28: 87-94.