

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Факултет „Медицина“

Катедра „Физиология и патофизиология“

Д-р Дарко Симонов

**Сърдечно-съдов риск и ефект от CPAP -терапията при
пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „Доктор“**

Докторска програма „Патофизиология“

Научен ръководител:

Проф. д-р Анелия Димитрова, д.м.

Научен консултант:

Проф. д-р Марио Милков д.м.

Дисертационният труд е написан на 158 машинописни страници, включващи 14 таблици, 31 фигури. Библиографският списък съдържа 277 литературни източника, от които 1 на кирилица и 276 на латиница.

Клиничният материал, свързан с дисертацията е събран в: АИПСИМП „Кардиолаб Симонов“ и Секция Патофизиология към Катедра Физиология, Патофизиология и Фармакология- Медицински Факултет, ТрУ- Стара Загора.

Материалите по дисертацията са на разположение на интересуващите се в Библиотеката на МУ Плевен и на сайта на университета – www.mu.pleven.bg.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 02.10.2026 г. от 14:30 часа в зала, Медицински Университет – Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	4
Въведение.....	6
Цели	8
Методи	9
Резултати	27
Дискусия.....	60
Изводи	72
Приноси	73
Summary	74
Списък с публикации.....	76

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АХ – артериална хипертония
АН – артериално налягане
АХИ - апнея-хипопнея индекс
БВ - Берлински въпросник
ВСС – внезапна сърдечна смърт
ГДП - горни дихателни пътища
ИБС - исхемична болест на сърцето
ИКД - индекс на кислородна десатурация
ИМИ - исхемичен мозъчен инсулт
ИОА - индекс на обструктивни апнеи
ИТМ - индекс на телесна маса
ИСА - индекс на смесени апнеи
ИХ - индекс на хипопнеи
ИЦА - индекс на централни апнеи
НДС - нарушено дишане по време на сън
ОСА - обструктивна сънна апнея
ПДС - прекомерната дневна сънливост
ПМ - предсърдно мъждене
СЧ - сърдечна честота
ЦСА - централна сънна апнея
ФИ – фракция на изтласкване на лява камера
ШО - шийната обиколка
ЯМР – ядрено-магнитен резонанс
EDSS - Expanded Disability Status Scale
ESS - Epworth Sleepiness Scale
NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale
SD - Standard deviation

SO₂ - кислородна сатурация

AHI- апнея - хипопнея индекс , сумата от всички апнеи и хипопнеи за час запис

ASP – средна склонност към заспиване

AAI - Autonomic Arousal Index, изчисляване на индекса на автономните микросъбуждания

AF – предсърдно мъждене

ABPM – 24 часово амбулаторно проследяване на артериалното налягане

ACE инхибитор –инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим

ARB – ангиотензин рецепторен блокатор

BP – артериално налягане

BNP – натриуретичен пептид

CRI - Cardiac Risk Index, индекса на сърдечно-съдовия риск

CCB – калциеви антагонисти, блкери на калциевите канали

CKD – хронично бъбречно заболяване

CRT – сърдечна ресинхронизираща терапия

DBP – диастолно артериално налягане

EF – фракция на изтласкване

HBPM – домашно мониториране на артериалното налягане

HMOD - Hypertension-Mediated Organ Damage, увреждане на органи, медирано от артериалната хипертония

HFpEF- сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

HFmrEF- сърдечна недостатъчност с междинна фракция на изтласкване

LA – ляво предсърдие

LAVI - индекс на левопредсърдния обем

LV – лява камера

LVH - левокамерна хипертрофия

LVMi - индекс на левокамерната маса

LVESV - телесистолен обем на лява камера

LVEDV - теледиастолен обем на лява камера

LVEF – фракция на изтласкване на лява камера

MAP - средно артериално кръвно налягане

NTproBNP - N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид

PVCs- надкамерни екстрасистоли

RA – дясно предсърдие

RV – дясна камера

SBP – систолно артериално налягане

SCORE - Systematic COronary Risk Evaluation

VT – камерна тахикардия

TAPSE - движения на равнината на трикуспидалния пръстен в систола

PAD – периферна артериална болест

Въведение

Нарушенията на дишането по време на сън, SDB(sleep disordered breathing) обхващат няколко състояния: обичайно хъркане, обструктивна сънна апнея (OSA), централна сънна апнея, синдром на обструктивна сънна апнея (т.е. OSA с дневни симптоми), дишане на Чейн-Стоукс и синдром на сънна хиповентиляция.

Обструктивната сънна апнея представлява често срещан, но все още недостатъчно добре разпознат и диагностициран респираторен проблем, свързан със съня, който засяга предимно мъжете в средна възраст. Тя нарушава качеството на съня и здравето на около 2–4% от възрастните хора (Георгиев, 2013).

Дихателните нарушения по време на сън често се подценяват като рисков фактор за системни усложнения и затова в първичната извънболнична помощ остават недиагностицирани (Kramer et al., 1999). Въпреки че OSA е дефинирана като синдром преди повече от три десетилетия, едва през последните десет години проблемът привлече сериозно както медицинското, така и общественото внимание (Chervin et al., 1996). Дори при нарастващата осведоменост сред медицинските специалисти, все още голям дял от пациентите с лечима, но неоткрита OSA остава нелекуван (Chervin et al., 1996; Redline et al., 1998; Silverberg et al., 1998). Честотата на заболяването сред мъжете на средна възраст е между 1% и 5%, а сред жените от същата възрастова група – между 1.2% и 2.5% (Young et al., 1993; Olson et al., 1995; Lavie et al., 1983; Stradling et al., 1991; Gislason et al., 1993). Наблюденията показват, че разпространението нараства с увеличаване на биологичната възраст (Bixler et al., 1982; Catterall et al., 1985). Установена е силна корелация между възрастта и индекса на апнея *(Ancoli-Israel et al., 1987)*.

Синдромът на обструктивна сънна апнея се определя чрез повтарящи се прекъсвания (апнеи) или намаление (хипопнеи) на въздушния поток с повече от 50% за над 10 секунди по време на сън, придружено от десатурация $\geq 4\%$, дължащо се на запушване на горните дихателни пътища (D'Andrea et al., 2020). Най-силните рискови фактори са затлъстяването и мъжкият пол (Drager et al., 2013). Честото събуждане води до невъзстановяващ сън, прекомерна дневна сънливост, намалена работоспособност, проблеми с паметта, вниманието и концентрацията. Спирането на дишането предизвиква кислороден дефицит и повишен стрес, което уврежда всички органи и системи, като най-засегнати са сърдечно-съдовата и ендокринната. Характерно е редуването на дихателни паузи със силно хъркане. Това е състояние на повтарящ се парциален или пълен колапс на горните дихателни пътища по време на сън с неефективно дихателно усилие. OSA се свързва с множество мултисистемни усложнения, включително сърдечно-съдови заболявания.

Обструктивната сънна апнея е асоциирана с различни форми на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) – хипертония, инсулт, сърдечна недостатъчност (CH), исхемична болест на сърцето (ИБС) и предсърдно мъждене (ПМ) (Shahar et al., 2001). Възрастните с OSA не само имат повишен риск от развитие на коморбидни ССЗ, но и по-лоши резултати, свързани с тях. Най-често описваните сърдечно-съдови усложнения при OSA включват

коронарна болест, сърдечна недостатъчност, артериална хипертония и различни аритмии. Основните патофизиологични механизми са ендотелна дисфункция, коагулационни нарушения, повишена симпатикова активност, оксидативен и възпалителен стрес. Подробните наблюдения дават основание OSA да се счита за самостоятелен, коригируем сърдечно-съдов рисков фактор. Множество изследвания показват, че прилагането на непрекъснато положително налягане в дихателните пътища (CPAP) подобрява клиничното състояние на тези пациенти и забавя прогресията на болестта. Поради това пациентите със ССЗ трябва целенасочено да се изследват за OSA, и обратно.

Механизмите които стоят в основата на OSA, са сложни и многофакторни – комбинация от анатомични, физиологични и неврологични фактори, които взаимодействат и водят до колапс на дихателните пътища и последващи респираторни смущения по време на сън. Анатомични аномалии, намален мускулен тонус, отрицателно интраторакално налягане, интермитентна хипоксия (IH), симпатикова активация и промени в нервния контрол играят ключова роля. Разбирането на тези механизми е от съществено значение за разработване на целенасочени диагностични и терапевтични стратегии. Интермитентната хипоксия е характерна черта на OSA. Съществуват убедителни доказателства, че този фактор е централен в патофизиологията на ССЗ. Моделът на IH при OSA – с повтарящи се кратки цикли на десатурация, последвани от бърза реоксигенация – съществено се различава от хроничната продължителна хипоксия при други респираторни или сърдечни заболявания и води до различни патофизиологични реакции.

Сред водещите фактори за OSA са анатомичните аномалии или промени в структурата на горните дихателни пътища – прекомерна мека тъкан в гърлото (уголемени сливици, дълго меко небце, голям език), което стеснява дихателните пътища и предразполага към колапс по време на сън (*Tsai et al., 2022; Xiao et al., 2022; Schwab et al., 2003*). Също така аномалии в лицевия и шийния скелет, като малка или ретрудирана челюст (микрогнатия или ретрогнатия), допълнително намаляват пространството за въздушен поток (*Cistulli et al., 1996*).

При честите обструкции на горните дихателни пътища по време на сън се наблюдават хипоксия и повтарящи се промени в интраторакалното налягане. Отрицателното интраторакално налягане повишава следнатоварването и нарушава релаксацията на лявата камера. Контрактилитетът намалява, което води до обемно натоварване както в систола, така и в диастола. Самата хипоксия уврежда енергийните процеси в кардиомиоцитите и допълнително понижава контрактилитета. В резултат се активира симпатиковата нервна система, което повишава сърдечната честота и периферната вазоконстрикция и още повече увеличава преднатоварването на лявата камера (*Lattimore et al., 2003; Javaheri et al., 2017*).

ЦЕЛ

Целта на настоящето проучване е да се оцени сърдечно-съдовият риск при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея (OSA) и да се анализира ефектът от продължителната CPAP терапия върху клиничните, антропометричните, хемодинамичните и ехокардиографските показатели, както и върху сърдечно-съдовата прогноза.

Задачи

1. Да се анализират клиничните и антропометричните характеристики на пациентите с OSA в българската популация.
2. Да се оцени диагностичната стойност на скрининговите въпросници (Epworth Sleepiness Scale) за откриване на пациенти с висок риск от OSA.
3. Да се определи наличието на съпътстващи сърдечно-съдови заболявания в момента на диагностицирането на обструктивната сънна апнея и възникналите сърдечно-съдови събития (новодиагностицирани АХ, СН, тахиаритмии) при пациентите на CPAP – терапия в сравнение с контролната група за период от три години.
4. Да се проследят промените в артериалното налягане при пациенти с и без CPAP терапия както и необходимостта от антихипертензивна терапия.
5. Да се проследят промените в левокамерната и левопредсърдната функция при пациенти с и без CPAP терапия.
6. Група пациенти при които да се определи нивото на NTproBNP при диагностицирането на обструктивната сънна апнея и шест месеца след използвана CPAP- терапия.
7. Да се проследят промените в левокамерната и левопредсърдната функция при пациенти с и без CPAP терапия, да се разработи модел за стратификация на риска, както и предиктори за по-трудно протичане на заболяването.

Методи

Проучването започва от 2017г. до момента. В него са включени 114 пациенти, разделени в две групи в зависимост от това дали е използвано CPAP устройство или не. Нашето проучване е проведено в съответствие с Декларацията от Хелзинки, съгласно Ръководството за добра клинична практика и с етичните правила на институционалния комитет на Медицински факултет на Тракийски университет, Стара Загора, България. Всички пациенти са подписали информирано съгласие, одобрено от институционалния съвет за преглед, протокол 16/2021.

Всички пациенти са с диагностицирана обструктивна сънна апнея, доказана с помощта на SOMNO check Cardio – многоканален апарат, измерващ въздушния поток, хъркането, сатурацията, пулсовата честота, плетизмографията и анализа на пулсовата вълна. Пациентите са разделени в две групи в зависимост от това дали ползват или не CPAP- терапия в лечението на OSA. И двете групи пациенти са проследени в рамките на 36 месеца, при диагностицирането, на 6-ти, 12-ти, 24-ти и 36-ти месец.

Кръвното налягане е установено с помощта на сфигмоманометър съгласно инструкциите на Европейското дружество по хипертония.

Теледиастоличното налягане (Е/Е') е определен чрез ехокардиография.

Морфометричните параметри тегло и височина са използвани за изчисляване на ИТМ.

Основният критерий, според който пациентите бяха разделени на групи, беше дали CPAP е прилаган като лечение за сънна апнея заедно с останалата терапия или дали устройството не е прилагано и пациентът е лекуван само със съответното лекарство за сърдечно-съдовото заболяване. Така бяха сформирани две групи: контролна група и група, подложена на CPAP терапия.

1. Критерии за включване и изключване на изследваните лица за оформяне на работните и контролните групи

1.1 Критерии за включване:

- Възраст > 18 години;
- Подписано информирано съгласие;
- Диагностицирана обструктивна сънна апнея чрез проведена амбулаторна полиграфия;

1.2 Изключващи критерии:

- Възраст < 18 години;
- Отказ за подписване на информирано съгласие;
- Диагностицирана СН с понижена фракция на изтласкване < 40%
- Диагностицирано перманентно предсърдно мъждене.

Пациентите със СН с понижена фракция на изтласкване < 40%, както и пациентите с перманентно предсърдно мъждене в момента на диагностицирането подлежат на

изключване от проучването поради голям риск от наличието на централна сънна апнея и Чейн-Стоуксово дишане.

Пациентите трябва да бъдат разделени в две групи:

- Група на редовна терапия с CPAP
- Контролна група пациенти без CPAP – терапия.

2. Проследяване

Пациентите е планирано да бъдат проследени на 6-ти, 12-ти, 24-ти и 36-ти месец от диагностицирането, като сърдечно-съдовият риск се следи чрез:

- оценка на сънливостта
- клиничен преглед;
- измерване на артериално налягане;
- електрокардиограма (ЕКГ);
- трансторакалната ехокардиография (ТТЕ);
- ВМІ;
- възникнали сърдечно-съдови усложнения (артериална хипертония, аритмии, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност);

2.1 Epworth sleeping scale (ESS) за оценка на сънливостта

Всички пациентите със съмнение за OSA отговаряха на въпросник – Epworth sleeping scale (ESS) за оценка на сънливостта, виж Таблица 3, с което бе оценен риска за наличие на OSA.

ESS е въпросник за самостоятелно прилагане с 8 въпроса. Анкетираният са помолени да оценят по 4-степенна скала (0-3) обичайните си шансове да подремнат или да заспят, докато са ангажирани с осем различни дейности. Повечето хора се занимават с тези дейности поне от време на време, макар и не непременно всеки ден. ESS резултатът (сумата от 8 резултата от точки, 0-3) може да варира от 0 до 24. Колкото по-висок е ESS резултатът, толкова по-висока е средната склонност към сън в ежедневието (ASP) на този човек или неговата „сънливост през деня“.

Първоначално беше съобщено през 1991 г., че „нормалният“ диапазон на резултатите от ESS е от 2 до 10 (*Johns, 1991*). С повече данни това се оказва невярно. Възрастните в Австралия, които нямат доказателства за хронично нарушение на съня (включително често хъркане), имат среден ESS резултат от 4,6 (95% доверителни интервали от 3,9-5,3) със стандартно отклонение от 2,8 и диапазон от нула до 10 (*Johns and Hocking, 1997*). По този критерий референтният диапазон на „нормалните“ ESS резултати е от нула до 10. Това е същото като диапазона, определен от 2,5 и 97,5 персентила.

Подобен „нормален“ диапазон е докладван от Обединеното кралство (средно = 4,5 +/- 3,3 (SD), n = 188) (*Chervin et al, 1995*), Италия (4,4 +/- 2,8, n = 54) (*Manni et al, 1999*) и Турция (3,6 +/- 3,0, n = 60) (*Izci et al, 2008*). Необходими са обаче повече доказателства, за да сме сигурни, че подобен референтен диапазон се прилага и за други популации.

Много резултати от ESS, докладвани от общата популация, без да се взема предвид наличието или липсата на нарушения на съня, са по-високи от този „нормален“ диапазон. Това вероятно е така, защото нарушенията на съня, които увеличават ASP, особено различните форми на нарушено дишане при сън, са често срещани в общността (*Mihăicută et al, 2013*). Въпреки това, не трябва да се приема, че нарушеното дишане при сън е единственият фактор, който влияе върху резултатите от ESS. Други причини, включително депресия, също са важни. Полът и възрастта имат малък ефект върху резултатите от ESS сред възрастните, но етническата принадлежност има. Афро-американците имат

значително по-високи резултати от ESS от американците от бялата раса (*Mihăicută et al, 2013; Sanford et al, 2006*).

Резултатите от ESS от 11-24 представляват нарастващи нива на „прекомерна дневна сънливост“ (EDS). Процентът на хората с EDS варира значително между различните групи, от около 10 до 40% или повече (*Johns and Hocking, 1997; Sanford et al, 2006*). Почти всички пациенти, страдащи от нарколепсия, имат тежка или умерена EDS според тези критерии на ESS, както се очаква (*Parkes et al, 1998; Johns, 2000; van der Heide et al, 2015*).

Като цяло резултатите от ESS могат да се тълкуват по следния начин:

- 0-5 По-ниска нормална дневна сънливост
- 6-10 по-висока нормална дневна сънливост
- 11-12 Лека прекомерна дневна сънливост
- 13-15 Умерена прекомерна дневна сънливост
- 16-24 Тежка прекомерна дневна сънливост

Таблица 3 Epworth sleeping scale (ESS)-скала за сънливост

Ситуация	Вероятност да задремете			
	никог а	Поняког а	често	винаги
Седя и чета	0	1	2	3
Гледам телевизия	0	1	2	3
Седя спокойно на публично място, например в театър, кино, събрание и др.	0	1	2	3
Ако ме возят в кола за един час без прекъсване	0	1	2	3
Полегнал съм да си почина след обяд	0	1	2	3
Седя и говоря с някого	0	1	2	3
Седя спокойно след като съм обядвал (без да съм употребявал алкохол)	0	1	2	3
В спряла кола поради улично задръстване или червен светофар.	0	1	2	3

Резултати повече от 10 се смятат за патологични по отношение на прекомерната дневна сънливост.

2.2 SOMNO check Cardio

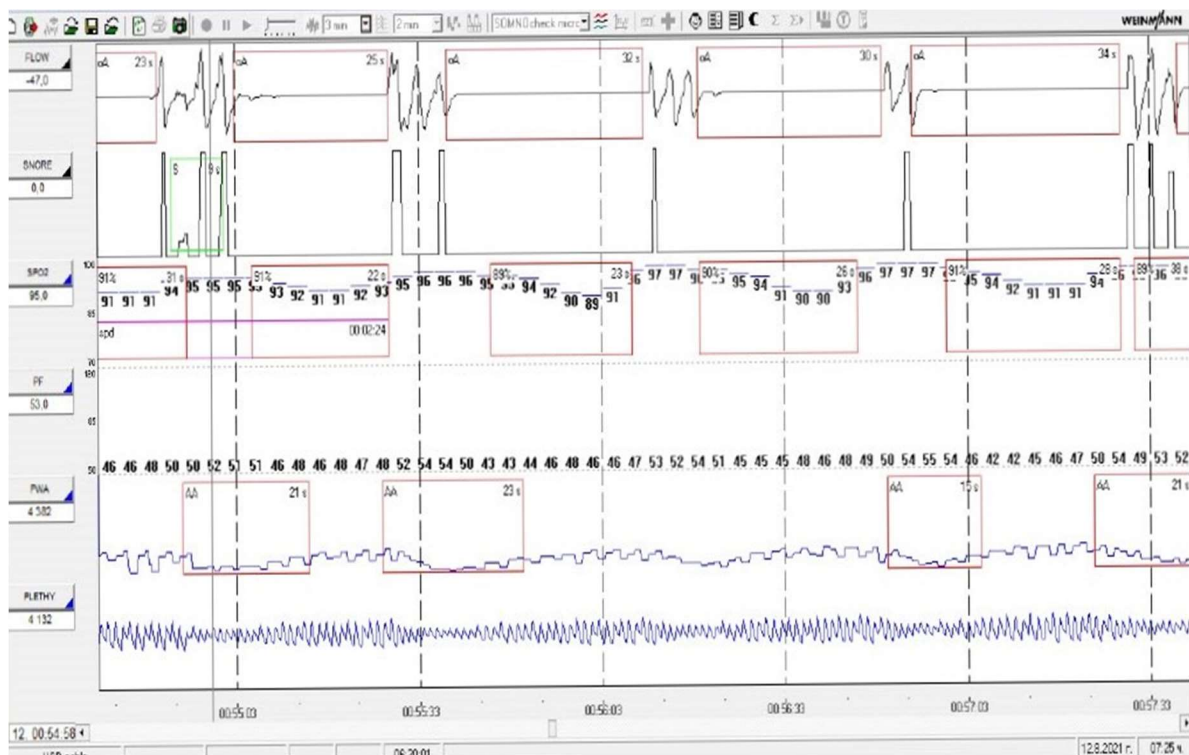
Всички пациенти бяха изследвани посредством SOMNO check Cardio – многоканално устройство, измерващо дихателен поток, хъркане, сатурация, пулсова честота, плетизмограма, анализ на пулсовата вълна (PWA).

Чрез устройството са изчислени:

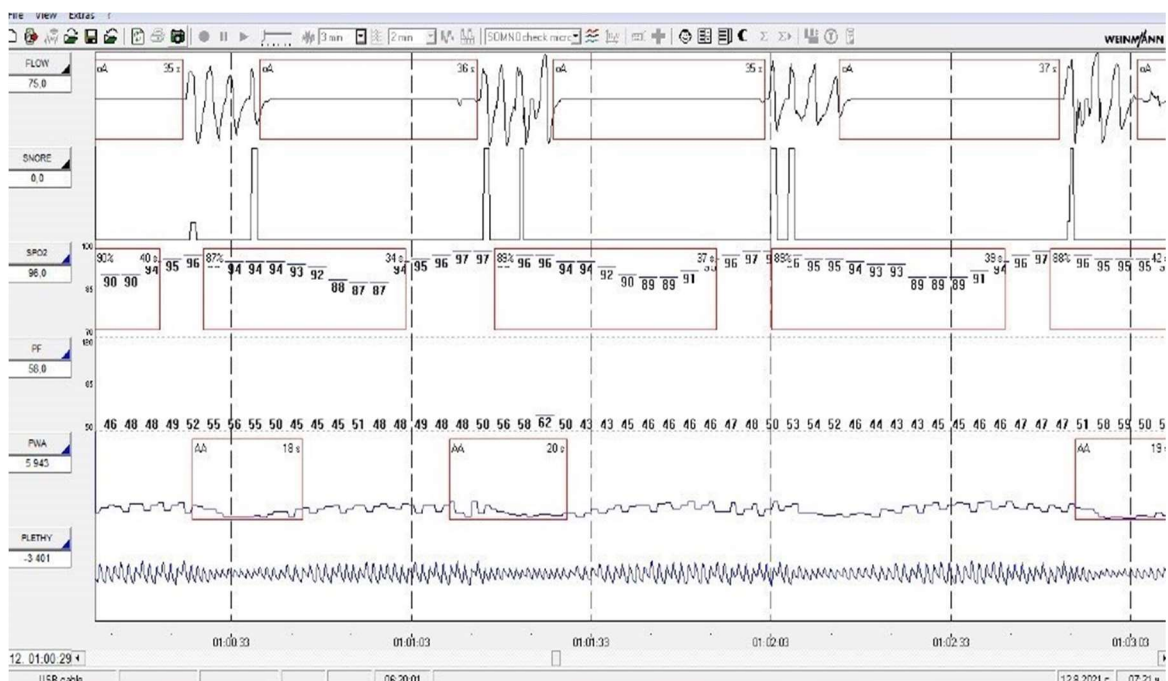
- апнея - хипопнея индекс (АHI)- сумата от всички апнеи и хипопнеи за час запис;
- минимална и средна сатурация, десатурационен индекс, минимална, средна и максимална пулсова честота;
- определяне на индекса на сърдечно-съдовия риск (Cardiac Risk Index, CRI) и представянето му под формата на радарна диаграма;
- автоматично разпознаване на абсолютна аритмия (предсърдно мъждене) и дишане тип Чейн-Стоукс;
- изчисляване на индекса на автономните микросъбуждания (Autonomic Arousal Index, AAI)

2.3 Полисомнография

Полиграфията има голяма диагностична стойност, по-удобна е за пациента, значително по-евтина е, може да се извърши в домашни условия. Последното е от огромно значение, защото пациентът е много по-спокоен въпреки и резултатите са много по-близки до реалните. Един от големите недостатъци на полисомнографското изследване е, че се извършва в специализирани лаборатории, където условията за сън са различни от тези в дома на пациента. Резултатите показват само моментното състояние за конкретната вечер, а това се абсолютизира като основен показател за определяне на степента на тежест на синдрома на обструктивна сънна апнея и оттам начинът на лечение (т.е. резултатите не винаги реално отразяват истинското състояние).



Фиг. 4. Полиграфски запис на пациент със синдром на обструктивна сънна апнея, апноични паузи с максимална продължителност 34s и спад на spO2 до 89%



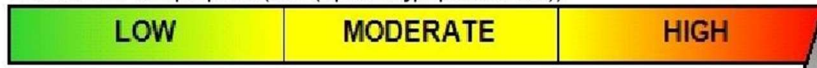
Фиг. 5 Полиграфски запис на пациент със синдром на обструктивна сънна апнея, апноични паузи с максимална продължителност 37s и спад на spO2 до 87%.

Risk summary

Cardiovascular risk



Your risk for sleep apnea (AHI (apnea/hypopnea index))



Risk for fragmented sleep (AAI)



Cardiovascular risk

Cardiac risk index (CRI) **0,48**

Respiration

AHI (apnea/hypopnea index) **36,0 / h (< 5 / h)**
 AI (apnea index) **34,6 / h**
 HI (hypopnea index) **1,7 / h**
 longest apnea **66 s**
 mean apnea duration **25 s**

oAHI (obstructive AHI) **35,5 / h**
 cAHI (central AHI) **0,3 / h**
 snoring **25 %**
 flattening **8 %**

Oxygen

Oxygen desaturation index **34,3 / h**
 lowest saturation **86 % (90-98 %)**
 mean saturation **94 % (94-98 %)**

Time below 95 % **02:01:45 [33 %]**
 Time below 90 % **00:28:19 [08 %]**
 Time below 85 % **00:08:03 [02 %]**
 Total hypoxemia duration (SpO2 <90% for >5 min.) **00:00:00 [00 %]**

Heart rate

mean pulse rate **52 / min**

highest pulse rate **80 / min (60-90 / min)**
 lowest pulse rate **42 / min (60-70 / min)**

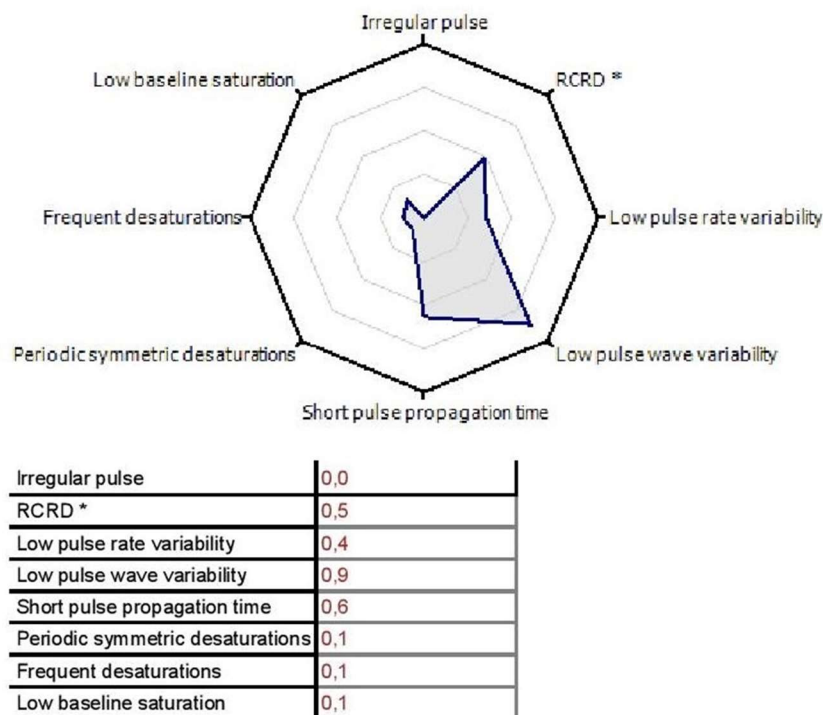
Sleep fragmentation

AAI (autonomous arousal index) **29,4 / h (< 30 / h)**
 AAI resp (AAI with respiratory events) **24,6 / h**

RERA **2,2 / h**
 AAI non resp (AAI without respiratory events) **4,8 / h**

Фиг. 6 Автоматичен анализ на апарат SOMNO check Cardio

Individual risk pattern



Findings

Moderate risk indicators:
 - Reduced chronotropic reaction to desaturations

Фиг. 7 Радарна диаграма на индивидуалния сърдечно-съдов риск при пациент с обструктивна сънна апнея

2.4 Други прегледи

Пациентите бяха проследени чрез клиничен преглед, измерване на артериално налягане, електрокардиограма, ехокардиография, BMI, с цел оценка за наличие на сърдечно-съдови усложнения (артериална хипертония, аритмии, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност).

2.4.1 Оценка на артериална хипертония

Хипертонията се дефинира, като офисни стойности на $SBP \geq 140$ mmHg и/или стойности на диастолното АН (DBP) ≥ 90 mmHg. На базата на офисното АН глобалното разпространение на хипертонията през 2015г. се изчислява на 1.13 милиарда, включително над 150 милиона в централна и източна Европа. Общата честота на хипертонията при възрастни е около 30–45%. Тази висока честота персистира в целия свят, независимо от доходите, т.е. в страни с ниски, средни и по-високи доходи. Хипертонията става все по-честа с напредване на възрастта и е $>60\%$ при лица на възраст >60 години. Със застаряване

на населението, възприемане на по-заседнал начин на живот и с повишаване на телесното тегло честотата на хипертонията в световен мащаб продължава да се покачва. Повишеното АН е водещият глобален фактор допринасящ за преждевременна смърт. Важно е да се подчертае, че въпреки напредъка в диагностиката и лечението през последните 30 години, човеко-годините в инвалидност отдавани на хипертонията са нараснали с 40% от 1990 г. Отговорно за по-голямата част от смъртността и инвалидността (~70%) е $SBP \geq 140$ mmHg, а най-голям брой свързани със SBP смъртни случаи годишно се дължат на исхемична болест на сърцето (4.9 млн.), хеморагичен инсулт (2.0 млн.) и исхемичен инсулт (1.5 млн.). Както офисното АН, така и извън-офисното АН показват независимо и непрекъснато отношение към честотата на няколко вида сърдечно съдови събития [хеморагичен инсулт, исхемичен инсулт, миокарден инфаркт, внезапна смърт, сърдечна недостатъчност и периферна артериална болест (PAD)], както и с крайния стадий на бъбречно заболяване. Нарастват данните за тясна връзка на хипертонията с повишен риск от развитие на предсърдно мъждене (ПМ), появяват се доказателства, които свързват ранното повишаване на АН с повишен риск от когнитивни промени и деменция. Непрекъсната зависимост между АН и риска от събития е доказана за всички възрасти и при всички етнически групи, и обхваща от високи нива на АН до относително ниски стойности. След 50-годишна възраст SBP изглежда по-добър предиктор на събития от DBP. Високото DBP е свързано с повишен CV риск и е по-често повишено при по-млади (<50 години) спрямо по-възрастни пациенти. DBP показва тенденция към понижение в резултат на артериално втвърдяване; съответно, от средна възраст нататък, SBP придобива още по-голямо значение като рисков фактор. При хора на средна и по-голяма възраст повишеното пулсово налягане (разликата между стойностите на SBP и DBP) има допълнително неблагоприятно прогностично значение.

Хипертонията се дефинира като резистентна на лечение, когато препоръчваната стратегия на лечение не успява да понижи стойностите на офисното SBP и DBP до <140 mmHg и/или съответно < 90 mmHg, а недостатъчният контрол на ВР се потвърждава с АВРМ(24 часово амбулаторно проследяване на артериалното налягане) или НВРМ(домашно мониториране на артериалното налягане) при пациенти с потвърдено придържане към терапията. Препоръчваната стратегия на лечение трябва да включва подходящи мерки насочени към начина на живот и лечение с оптимални или добре толерирани дози на три или повече лекарства, които трябва да включват диуретик, в типичните случаи АСЕ инхибитор или ARB и ССВ.

Трябва да се изключи псевдорезистентна хипертония, да бъдат изключени и вторични причини за хипертония. Проучванията за честотата на резистентната хипертония са ограничени от различията в използваните дефиниции, а съобщаваната честота варира между 5 и 30% при пациенти с лекувана хипертония. След прилагане на стриктна дефиниция и след изключване на причините за псевдорезистентна хипертония действителната честота на резистентната хипертония е най-вероятно <10% от лекуваните пациенти. Пациентите с резистентна хипертония имат по-висок риск от НМОД(Hypertension-Mediated Organ Damage, увреждане на органи, медирано от артериалната хипертония), СКД(хронично бъбречно заболяване) и преждевременни CV събития.

Псевдорезистентна хипертония- няколко възможни причини за псевдорезистентна хипертония трябва да бъдат преценени и изключени, преди да бъде направен извод, че пациентът има резистентна хипертония:

- Лошото придържане към предписаните лекарства е честа причина за псевдорезистентна хипертония, срещаща се при <50% от пациентите оценени чрез мониториране на лекарствената терапия и е пряко свързано с броя на изписаните таблетки;
- Феноменът на бялата престилка (при който офисното АН е повишено, но АН при АВРМ или НВРМ показва добър контрол) не е рядък сред пациентите, поради което преди потвърждаване на диагноза резистентна хипертония се препоръчва офисната хипертония да бъде потвърдена от хипертония при АВРМ или НВРМ.
- Недобрата техника на измерване на офисното АН, включително използване на прекалено малки за обиколката на ръката маншети, може да доведе до фалшиво покачване на АН.
- Изразена калциноза на брахиалната артерия, особено при по-стари пациенти с тежко калцирани артерии.
- Инерция на клинициста, водеща до недостатъчни дози или нерационални комбинации от антихипертензивни лекарствени средства.
 - Други причини за резистентна хипертония
- Фактори свързани с начина на живот, като затлъстяване или голямо натрупване на килограми, прекалена консумация на алкохол и висок натриев прием.
- Приемане на вазопресорни или задържащи натрий вещества, лекарства предписани за състояния различни от хипертония, някои билкови препарати или използване на стимулиращи средства (кокаин, анаболни стероиди и т.н.)
- Обструктивна сънна апнея (обикновено, но не задължително свързана със затлъстяване).
- Неоткрити вторични форми на хипертония.
- Хронично НМОН, особено СКД или втвърдяване на големите артерии.

Резистентната хипертония е свързана с по-напреднала възраст (особено >75 години), мъжки пол, черен африкански произход, по-високи начални стойности на АН при поставяне на диагнозата, най-високите стойности на АН достигани някога през целия живот на пациента, чести извънболнични прегледи, затлъстяване, диабет, атеросклеротична болест и НМОН, СКД и 10-годишен фрамингамски коронарен риск <20% (Таблица 3).

Вторичната хипертония е хипертония дължаща се на идентифицируема причина, която може да бъде лечима с намеса специфична за съответната причина. Високото ниво на суспекция и ранното откриване на вторични причини за хипертония са важни, защото намесите биха могли да доведат до излекуване, особено при по-млади пациенти [напр. коригираща хирургия при аортна коарктация, ренална ангиопластика при по-млади пациенти с фибромускулна дисплазия на бъбречната артерия, обратно развитие на ендокринна причина за хипертония (напр. чрез отстраняване на надбъбречен аденом) или лекарствено лечение на моногенно заболяване засягащо специфичен чувствителен на лекарства йонен канал (напр. селективна употреба на амилорид при синдром на Liddle). Намесите, които лекуват причината за вторична хипертония по-късно през живота е по-малко вероятно да доведат до излекуване (т.е. да премахнат необходимостта от антихипертензивни назначения), защото дълготрайната хипертония води до увреждания на съдовете и други органи, които поддържат повишеното АН, но намесата е все още важна, защото тя води често до много по-добър контрол на АН с по-малко лекарства (Фигура 3).

2.4.1.1 Проследяване на кръвното налягане

Артериалното налягане се проследява с автоматичен апарат за кръвно налягане Microlife BP A6 Plus с технология AFIB, апаратът разполага с:

–МАМ технология – автоматично тройно измерване за медицински точен резултат, съгласно препоръки на СЗО

–AFIB – измервайки кръвното налягане (единично или тройно) апаратът проследява наличието на предсърдно мъждене

При пациентите с труден контрол на артериалното налягане, при съмнение за резистентна хипертония, както и съмнение за липса на нощен дипинг на артериалното налягане се провежда холтер мониториране на артериалното налягане за 24 часа. За целта се използва холтер за кръвно налягане Contec ABPM50, с възможност за измерване на: систолично кръвно налягане (SYS), диастолично кръвно налягане (DIA), средно артериално кръвно налягане (MAP), пулс (PR), както и специализиран софтуер за задълбочен анализ на NIBP, трендове и графики.

2.4.1.2 Електрокардиография

Електрокардиографията се осъществява на 6-канален ЕКГ апарат ECG Contec 600G Touch Screen, разполагащ с автоматичен анализ и интерпретация, автоматично изчисляване на параметри, като например HR, P-R интервал, QRS комплекс, Q-T интервал, Q-Tc, P аксиса, QRS аксиса, T аксиса, R(V5), S(V1), R(V5) + S(V1) и др.

Таблица 4 Характеристики на резистентната хипертония, вторични причини и допринасящи фактори (адаптирана от *Williams et al, 2018*)

Характеристики на пациенти с резистентна хипертония	Причини за вторична резистентна хипертония	Лекарства и вещества, които могат да причинят повишено ВР
Демография • По-голяма възраст (особено >75 години) • Затлъстяване • По-често при чернокожи • Прекомерен прием на готварска сол • Високо базално ВР и хронична неконтролирана хипертония	По-чести причини • Първичен алдостеронизъм • Атеросклеротична реноваскуларна болест • Сънна апнея • CKD	Предписвани лекарства • Перорални контрацептиви • Симпатомиметични средства (напр. деконгестанти при патентовани лекарства за простуда) • Нестероидни противовъзпалителни лекарства • Циклоспорин • Еритропоедин • Стероиди (напр. преднизолон и хидрокортизон) • Някои онкологични терапии
Придружаващи болести • НМОН: LVH и/или CKD • Диабет • Атеросклеротични съдови заболявания • Втвърдяване на аортата и изолирана систолна хипертония	Нечести причини • Феохромоцитом • Фибромускулна дисплазия • Аортна коарктация • Болест на Cushing • Хиперпаратиреоидизъм	Лекарства без рецепта • Енергийни лекарства (напр. кокаин, амфетамини и анаболни стероиди) • Прекомерен прием на ликорис • Билкови лекарства (напр. ефедрин и ма хуанг)

ВР = кръвно налягане; CKD = хронично бъбречно заболяване; НМОН = хипертонично органно увреждане; LVH = левокамерна хипертрофия

2.4.1.3 Трансторакална ехокардиография

Трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) е метод на избор за оценка на миокардната систолна и диастолна функция. За оценка на левокамерната систолна функция се използва модифицираното бипланово правило на Simpson. LV теледиастолен обем (LVEDV) и LV телесистолен обем (LVESV) са измервани в апикална четирикухинна проекция. Методът на Teichholz за изчисляване на LVEF от линейните размери е използван само при пациенти без нарушения в сегментната кинетика.

Доплеровите методи са използвани за изчисление на хемодинамични параметри, като индекс на ударния обем и сърдечен дебит, въз основа на времевия интеграл на скоростта в областта на LV изходен тракт. При всички пациенти се оценява левокамерната диастолна функция LV диастолна функция с помощта на доплеровите методи. Диастолната дисфункция се счита за подлежащото патофизиологично нарушение при пациенти със HFpEF, а може би и със HFmrEF, и по тази причина оценката ѝ играе важна роля в диагностиката.

Задължителен елемент на ехокардиографското изследване е оценката на деснокамерната (RV) структура и функция, включително RV и деснопредсърдни (RA) размери, оценка на RV систолна функция и пулмоналното артериално налягане. Сред параметрите отразяващи RV систолна функция, следните мерки са от особена важност: движения на равнината на трикуспидалния пръстен в систола (TAPSE; патологични стойности на TAPSE < 17 mm показват RV систолна дисфункция. Сistolното налягане в белодробната артерия се получава с оптимална регистрация на максималния трикуспидален регургитационен джет и трикуспидалния систолен градиент, заедно с оценка на RA налягане въз основа на размера на долна празна вена (IVC) и нейния дихателен колапс.

Трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) е направена на ехокардиографски апарат Mindray MX7. Апаратът е с възможности за:

Pulse Wave Doppler - Пулсов доплер;

PW с HPRF за бързи кръвотоци

Color Doppler Flow Imaging – Цветен доплер

Power Doppler Flow Imaging – Силов (мощностен) доплер

Directional Power Doppler Flow Imaging – Силов доплер с указване посоката на кръвотока

M-режим; Цветен M-режим;

Дуплекс в реално време;

Триплекс в реално време, CW, TDI.

2.4.1.4 Определяне на BMI

За изчисляването на BMI бе използван онлайн калкулатор, базирани на използването на формулата:

$BMI = W/h^2$, където:

BMI – индекс на телесната маса;

W – тегло в килограми;
h – височина в метри.

2.4.2 Оценка на сърдечна недостатъчност

За целите на проучването е използвана функционалната класификация на NYHA - описване на тежестта на симптоматиката и непоносимостта към физически усилия.

Диагностиката на HFpEF изисква покриване на следните критерии:

- Наличие на симптоми и/или признаци на СН
- „Запазена” ФИ (определена като $LVEF \geq 50\%$ или 40–49% за HFmrEF);
- Повишени стойности на натриуретични пептиди ($BNP > 35 \text{ pg/mL}$ и/или $NTproBNP > 125 \text{ pg/mL}$);
- Обективни данни за други сърдечни функционални промени лежащи в основата на СН;
- В случай на несигурност, може да се направи стрес-тест или инвазивно измерване за повишено налягане на LV пълнене с цел потвърждаване на диагнозата.
- Задълбочена диагностика е необходима в случай на начални данни за HFpEF/HFmrEF и се състои от обективизиране на структурни и/или функционални сърдечни нарушения, които са подлежаща причина за клиничната картина. Ключови структурни нарушения са индекс на левопредсърдния обем (LAVI) $> 34 \text{ mL/m}^2$ или индекс на левокамерната маса (LVMI) $\geq 115 \text{ g/m}^2$ при мъже и $\geq 95 \text{ g/m}^2$ при жени. Ключови функционални промени са $E/e' \geq 13$ и средна e' на септалната и латералната стена.

2.4.3 Аритмии

Честотата на сърдечните аритмии, главно нощните, нараства с повишената тежест на синдрома на сънна апнея-хипопнея. Най-честите нарушения на сърдечния ритъм, наблюдавани при пациенти със синдром на сънна апнея-хипопнея, са синусова брадикардия, синусова пауза, AV блок първа степен и втора степен тип Mobitz I и увеличен брой PVCs. (Guilleminault et al, 1983). Демонстрирани са циркаден модел на настъпване на КА и по-висока честота на ВСС във времето за сън (от полунощ до 6 ч. сутринта).

Обструктивната сънна апнея е свързана с понижена средна нощна кислородна сатурация $< 93\%$, а най- ниската нощна сатурация $< 78\%$ се е оказала независим рисков фактор за ВСС ($P < 0.0001$). Следователно, наличието на обструктивна сънна апнея трябва да бъде включено в списъка от изследвания за стратификация на риска от ВСС (Gami et al, 2013).

Понастоящем няма данни, че при пациенти със синдром на сънна апнея-хипопнея трябва да се приложи по-различен от стандартния подход към КА, освен това, стойността на непрекъснатото позитивно налягане на дихателните пътища за превенция на КА и ВСС е все още неуточнена. Дали подходящото лечение на обструктивната сънна апнея може да промени клиничните прояви и да доведе до избягване на нуждата от терапия с пейсмейкър при пациенти, при които аритмиите са свързани само с обструктивни респираторни събития е неизвестно. В процес на изследване са по-нови новаторски методи на пейсмейкърна терапия за лечение при синдром на централна сънна апнея-хипопнея,

използващи стимулация на френикусовия нерв и стимулация на горните дихателни пътища при обструктивни форми.

2.4.4 NT pro BNP

Натриуретичният пептид BNP се секретира от камерите на сърцето в отговор на повишения стрес в мускулната стена, първоначално като про-хормон pro-BNP. Впоследствие като резултат на ензимно контролирани реакции от pro-BNP се продуцира BNP и NT-proBNP. Ефектите на BNP са:

- Нощна натриуреза.
- Диуретично действие.
- Вазодилатация.
- Инхибиция на ренин-алдостероновата секреция.
- Блокиране на натрий-задържащите свойства на алдостерона.

BNP и NT-pro-BNP се секретират не само при повишено налягане в камерите на сърцето, а и при минимални увреждания на кардиомиоцитите в резултат на исхемия. NT-pro-BNP има по-дълъг полуживот от BNP, по-добра стабилност *in vitro* и по-голяма концентрация в кръвта, което предполага и по-голямата сензитивност в хода на определянето. Повишени нива на BNP и NT-proBNP се установяват при лица с начално увреждане на сърцето - случаите със “тиха” исхемия, лявоventрикулна хипертрофия, увеличени размери на ЛП и при предсърдно мъждене. Нещо повече – те са налице даже и в случаите, които след няколко години развиват тези състояния. В този смисъл определянето на нивото на NT-proBNP може да бъде използвано за диагностиката на тези състояния.

NT-pro-BNP при нашите пациенти се изследват в СМДЛ „Рамус“. При група от 10 пациенти NT-pro-BNP е изследван при доказването на диагнозата обструктивна сънна апнея и шест месеца след използването на CPAP – терапия. Корелационният анализ показва зависимостта на NT-pro-BNP от левокамерния систолен стрес и левокамерната дисфункция.

2.4.5 Обща оценка на сърдечносъдовия риск

Хипертонията рядко се среща изолирано и често се съчетава с други CV рискови фактори, като дислипидемия и нарушен глюкозен толеранс. Това сгрупване на метаболитни рискови фактори оказва мултиплициращ ефект върху CV риск. Съответно, количествената оценка на тоталния CV риск (т.е. вероятността дадено лице да развие CV събитие за определен период от време) е важна част от процеса на рискова стратификация при пациенти с хипертония. Съществуват много системи за оценка на CV риск и повечето определят 10-годишен риск.

След 2003 г. европейското ръководство за превенция на CVD препоръчва употребата на система SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), защото тя се базира на големи репрезентативни европейски кохортни групи данни. Системата SCORE изчислява 10-годишния риск от първо фатално атеросклеротично събитие в зависимост от възраст, пол, тютюнопушене, ниво на общ холестерол и SBP. SCORE-системата позволява съобразяване с различни нива на CV риск в редица европейски страни, за което е

осъществено външно потвърждение. Едно от предишните ограничения на системата SCORE беше, че тя беше приложима само при пациенти на възраст 40–65 години; наскоро обаче SCORE-системата беше адаптирана за пациенти на възраст над 65 години. Хипертензивни пациенти с документиран ССЗ, включително безсимптомна атероматозна болест при образна диагностика, диабет тип 1 или тип 2, много високи нива на индивидуални рискови фактори (в това число 3-та степен хипертония) или хронично бъбречно заболяване (СКД; стадии 3–5), се причисляват автоматично към категорията много висок (т.е. $\geq 10\%$ смъртност от ССЗ) или висок (т.е. 5–10% смъртност от ССЗ) 10-годишен CV риск (Фигура 8). Такива пациенти не се нуждаят от специално изчисляване на CV риск за определяне на техните нужди от лечение на хипертонията им и други CV рискови фактори. При всички останали хипертензивни пациенти се препоръчва изчисляване на 10-годишния CV риск с помощта на системата SCORE. Оценката трябва да бъде допълнена чрез преценка за хипертонично органно увреждане (НМОД), което също може да повиши CV риск до повисоко ниво, дори когато е безсимптомно. Появиха се и доказателства, че повишението на серумната пикочна киселина до нива по-ниски от тези типични за подагра е самостоятелно свързано с повишен CV риск сред общото население, както и при хипертензивните пациенти. SCORE-системата изчислява само риска от фатални CV събития.

Много висок риск	Хора с някоя от следните особености:
	Документирани CVD, клинични или безспорни при образна диагностика. - Клиничните CVD включват остър миокарден инфаркт, остър коронарен синдром, коронарна или друг вид артериална реваascularизация, инсулт, TIA, аортна аневризма и PAD - Сигурно документиран с образна диагностика CVD са значима плака (т.е. $\geq 50\%$ стеноза) установена с ангиография или ултразвук; не включва повишена дебелина на каротидната интима–медия - Захарен диабет с увреждане на таргетни органи, напр. протеинурия или с голям рисков фактор, като степен 3 хипертония или хиперхолестеролемия. - Тежко CKD (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) - Изчислен 10-годишен SCORE $\geq 10\%$
	Хора с някоя от следните особености:
	- Рязко увеличение на единичен рисков фактор, особено холестерол > 8 mmol/L (> 310 mg/dL), напр. при фамилна хиперхолестеролемия, или степен 3 хипертония (BP $\geq 180/110$ mmHg) - Повечето други лица със захарен диабет (с изключение на някои млади хора със захарен диабет тип 1 и без големи рискови фактори, които могат да бъдат с умерен риск)
Висок риск	Хипертонична LVH
	Умерено CKD с eGFR 30–59 mL/min/1.73 m ²)
	Изчислен 10-годишен SCORE 5–10%
Умерен риск	Лица с: - Изчислен 10-годишен SCORE от 1 до $< 5\%$ - Степен 2 хипертония - Към тази категория принадлежат много хора на средна възраст
Нисък риск	Лица с: Изчислен 10-годишен SCORE $< 1\%$

BP = кръвно налягане; CKD = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечносъдови заболявания; eGFR = (изчислена) гломерулна филтрация; LVH = левокамерна хипертрофия; TIA = транзиторна исхемична атака; PAD = периферна артериална болест; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

Фигура 8 Категории на десетгодишния сърдечносъдов риск (по Systematic COronary Risk Evaluation) (адаптирана от *Williams et al, 2018*)

Общият риск от CV събития (фатални и нефатални) е приблизително три пъти по-висок от честотата на фаталните CV събития при мъжете и четири пъти по-висок при жените. Този множител е намален до по-малко от три пъти при по-стари хора, тъй като

при тях има по-голяма вероятност първото събитие да е фатално. Има важни общи модификатори на CV риск (Фигура 9), както и специфични модификатори на CV риск при пациенти с хипертония. Модификаторите на CV риск са особено важни при граничен CV риск и по-специално при пациенти с умерен риск, при които един рисков модификатор може да превърне умерения риск във висок риск и да повлияе върху избора на лечение целящ повлияване на CV рискови фактори.

Социална депривация, от която произлизат много причини за CVD
Затлъстяване (измерено чрез BMI) и централен тип затлъстяване (измерено чрез обиколката на талията)
Обездвижване
Психосоциален стрес, включително жизнено изчерпване
Фамилна анамнеза за преждевременни CVD (настъпили на <55 години при мъже и <60 години при жени)
Автоимунни и други възпалителни заболявания
Големи психиатрични заболявания
Лечение за инфекция с човешки имунодефицитен вирус
Предсърдно мъждене
LV хипертрофия
CKD
Синдром на обструктивна сънна апнея

BMI = индекс на телесната маса; CKD = хронично бъбречно заболяване; CVD = сърдечносъдови заболявания; LV = левокамерна.

Фигура 9 Рискови модификатори повишаващи сърдечносъдовия риск изчислен по системата Systemic COronary Risk Evaluation (SCORE) (адаптирана от *Williams et al, 2018*)

Сърдечно съдовият риск се влияе силно от възрастта (т.е. по-старите хора са неизменно с по-висок абсолютен CV риск). Напротив, абсолютният риск при по-млади лица, особено по-млади жени, е неизменно по-нисък, дори и при тези с изразено повишен рисков профил. При тях относителният риск е повишен, дори и при нисък абсолютен риск. Предложено е използване на израз „възраст на CV риск“ като подходящ начин за обозначаване на риска и избора на лечение, особено при по-млади хора с нисък абсолютен, но с висок относителен риск. Това става чрез илюстрация как един по-млад пациент (напр. на възраст 40 години) с рискови фактори, но нисък абсолютен риск, има CV риск съответстващ на много по-възрастен човек (60 години) с оптимални нива на рисковите фактори; и така, възрастта на сърдечния риск на по-младия пациент е 60 години. Възрастта на CV риск може да бъде изчислена автоматично с помощта на HeartScore (www.heartscore.org).

Второ обстоятелство е, че наличието на придружаващо заболяване често се отбелязва по бинарен начин в системите за оценка на CV риск (напр. диабет, да/не). Това не отразява значението на тежестта или продължителността на придружаващите заболявания върху тоталния CV риск. Например, дълготрайният диабет е ясно свързан с висок риск, докато при наскоро настъпил диабет рискът е по-неясен.

Третият специфичен за хипертонията ребус е кои стойности на АН да бъдат използвани в оценката на CV риск при пациент, който получава лечение за хипертония. Ако лечението е започнало наскоро, най-вероятно е подходящо да се използват стойностите на ВР преди започване на лечението. Ако е проведено продължително лечение, използването на текущата стойност на АН на фона на лечение неизменно ще доведе до подценяване на риска, защото не отразява продължителната предшестваща експозиция на по-високи нива на АН, а антихипертензивното лечение не води до пълна отмяна на риска, дори и при добър контрол на АН. Ако лечението е било продължително, тогава трябва да се използва „стойността на лекуваното АН“ с възражението, че изчисленият CV риск ще бъде по-нисък от действителния риск при пациента. Четвъртият ребус е по какъв начин в калибрираните според офисните стойности на АН рискови калкулатори да се използват извън-офисните стойности на АН. Тези разнообразни ограничения трябва да се имат предвид при калкулиране на CV риск в клиничната практика.

Нормално АН се понижава по време на сън. Граничната стойност за определяне на пациентите като „дипъри“ е ако нощното им АН спада с $>10\%$ от средната стойност на АН през деня; „дипинг“-статусът обаче често показва големи колебания между различни дни и следователно е с лоша възпроизводимост. Нарушенията на съня, обструктивната сънна апнея, затлъстяването, високият прием на готварска сол при лица със солева чувствителност, наличието на ортостатична хипотония, автономна дисфункция, СКД, диабетна невропатия и напреднала възраст са основните причини за липса на нощен дипинг (спад) на АН. Проучвания отчитащи дневното и нощното АН по еднакъв статистически модел са установили, че нощното АН е по-силен предиктор за клиничен изход от дневното АН. Отношението нощно към дневно АН е също значим предиктор за клиничен изход и пациентите с намален нощен спад на АН (т.е. 0.9) са с повишен сърдечносъдов риск. Нещо повече, тези, при които нямат нощен спад на АН или по-висока средна стойност на АН през нощта, отколкото през деня, са със силно повишен риск. Редица допълнителни индикатори, извлечени от записи на ABPM, имат известна прогностична стойност, включително 24-часовата вариабилност на ВР и сутрешното покачване на АН.

Метод на класификационните и регресионни дървета (CART)

Методът на класификационните и регресионни дървета (Classification and Regression Trees, CART), разработен от Leo Breiman и сътр. (Breiman et al., 1984), е статистически подход за анализ на връзката между изход (например наличие на заболяване) и множество клинични показатели. CART създава т.нар. „дърво на решенията“, при което изследваната група пациенти се разделя на подгрупи въз основа на определени стойности на клинични променливи (например индекс на телесна маса, индекс

на апнея-хипопнея, възраст и др.). Във всяка стъпка алгоритъмът избира този показател и тази гранична стойност, които най-добре разграничават пациентите според изхода. Методът работи чрез последователно разделяне на пациентите на все по-хомогенни групи, докато се достигнат крайни подгрупи с ясно изразен риск или вероятност за съответното състояние (напр. тежка сънна апнея). Резултатът е визуална структура (дърво), която може да се интерпретира като поредица от клинични правила от типа:

- ако АНІ > определена стойност → повишен риск
- ако ВМІ > определена стойност → допълнително нарастване на риска

Предимства в медицински изследвания

- лесна интерпретация като клинични правила
- идентифициране на **прагови стойности** с практическо значение
- възможност за откриване на взаимодействия между фактори
- не изисква специфични предположения за разпределението на данните

Ограничения

- възможно е „пренапасване“ при малки извадки
- резултатите могат да варират при различни извадки
- изисква проверка чрез допълнителни методи или валидиране.

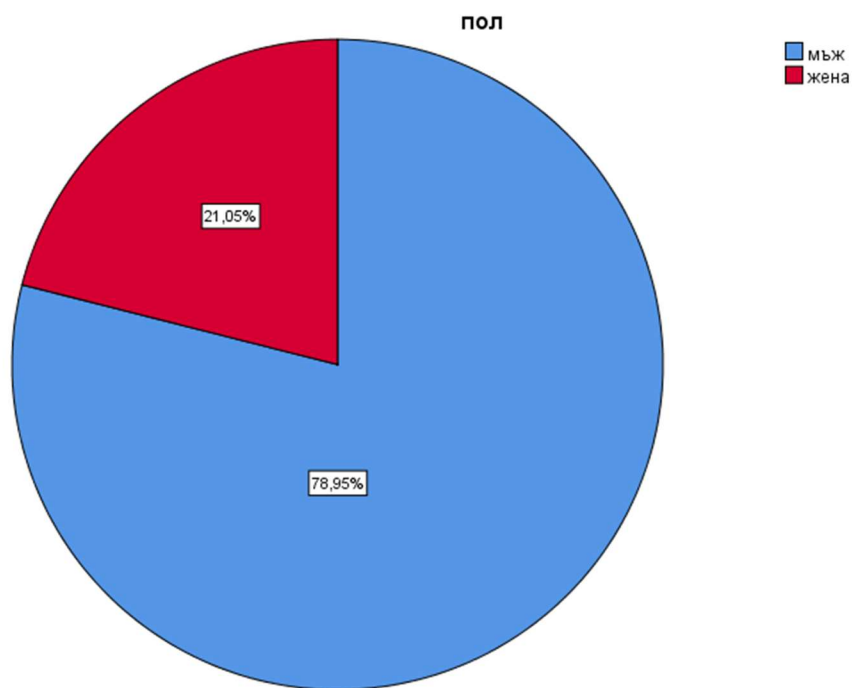
В настоящото изследване CART моделът е използван за идентифициране на ключови клинични предиктори и гранични стойности, свързани със степента на сънна апнея. Чрез този подход се извеждат ясни и практически приложими правила за стратификация на риска при пациентите. За оценка на промените в ИТМ във времето и ефектите от СРАР лечението, пола и възрастовата група беше приложен общ линейен модел с повтарящи се измервания, използвайки IBM SPSS Statistics, версия 26.

Моделът включваше четири времеви точки (ВМІ 0, ВМІ 12, ВМІ 24 и ВМІ 36), определени като вътрешно-субектен фактор с полиномна структура, и три между-субектни фактора – СРАР (потребител/непотребител), пол и възрастова група. Оценени бяха основните ефекти и взаимодействия между факторите (включително СРАР × пол × време и СРАР × пол × възраст).

Изчислени са многовариантни тестове (ламбда на Уилкс, следа на Пилай), еднопосочни ефекти, ефекти на взаимодействие и оценки на силата на ефектите (частичен ета-квадрат) и мощността на тестовете (наблюдавана мощност). За множествени сравнения е използвана корекция на Бонферони.

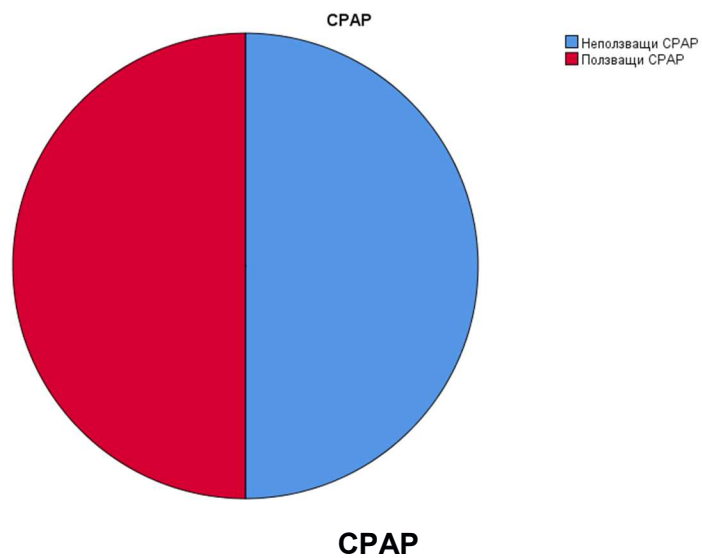
Резултати

От пациентите, участващи в проучването 78.95% са от мъжки пол и съответно 21.05% са жени. Приблизително същите съотношения се запазват и при отделните групи. Контролната група е съставена от 21.3% (n=10) жени и мъже – 78.7% (n=47). При групата, ползваща СРАР, жените са незначително повече – 32.6% (n=14), а мъжете са 68.4% (n=43). Тези съотношения потвърждават по-високата честота на заболяемост при мъжкия пол.



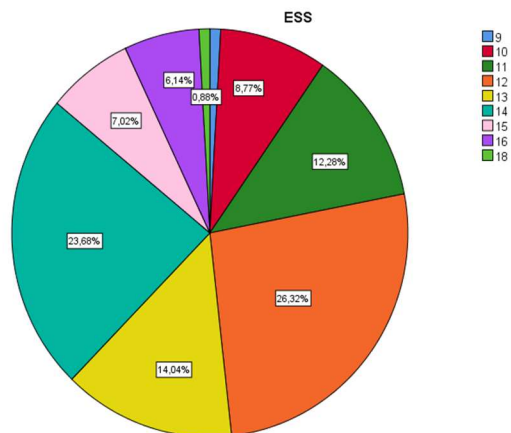
Фиг. 10 Разпределение на пациентите по пол

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	мъж	90	78,9	78,9	78,9
	жена	24	21,1	21,1	100,0
	Total	114	100,0	100,0	



		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Неползващи CPAP	57	50,0	50,0	50,0
	Ползващи CPAP	57	50,0	50,0	100,0
	Total	114	100,0	100,0	

Фиг. 11 Разпеделение на пациентите в две групи: ползващи и неползващи CPAP апарат



Фиг. 12 Epworth sleeping scale за оценка на сънливостта

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	9	1	,9	,9	,9
	10	10	8,8	8,8	9,6
	11	14	12,3	12,3	21,9
	12	30	26,3	26,3	48,2
	13	16	14,0	14,0	62,3
	14	27	23,7	23,7	86,0
	15	8	7,0	7,0	93,0
	16	7	6,1	6,1	99,1
	18	1	,9	,9	100,0
	Total	114	100,0	100,0	

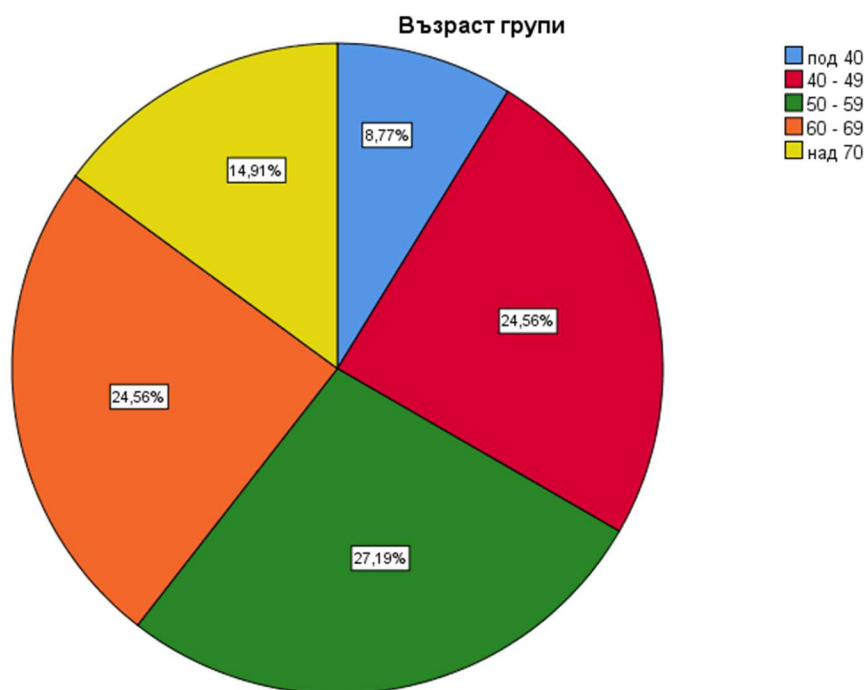
Табл. 5 Резултати от въпросника- Epworth sleeping scale за оценка на сънливостта с което бе оценен риска за наличие на OSA

При всички пациентите с новооткрита сънна апнея има повшена дневна сънливост ($ESS \geq 10$), като тежестта на ОСА корелира с по висок резултат от въпросника- Epworth sleeping scale. При изследване на пациентите с новооткрита сънна апнея се установи среден $AHI=42.35$.

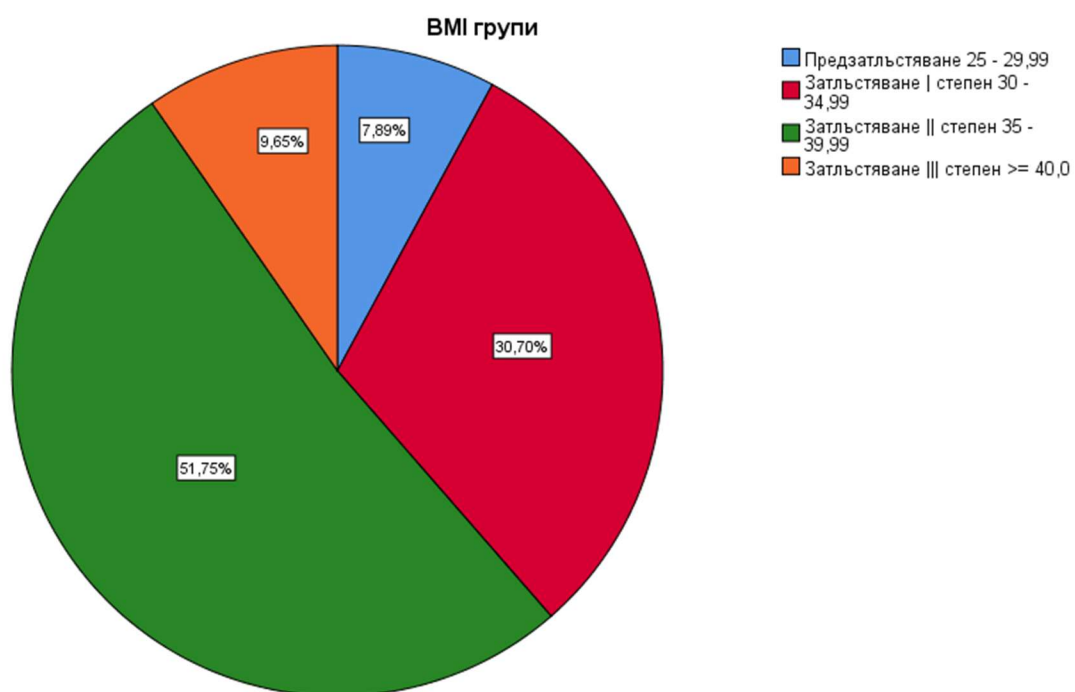
Statistics

	N		Mean	Std. Error of Mean	Median	Std. Deviation	Range	Minimum	Maximum
	Valid	Missing							
Възраст	114	0	55,59	1,102	55,00	11,766	57	25	82
BMI	114	0	35,8596	0,33496	36,1500	3,57637	17,90	26,40	44,30
вратна обиколка	114	0	40,54	0,356	40,00	3,805	22	27	49

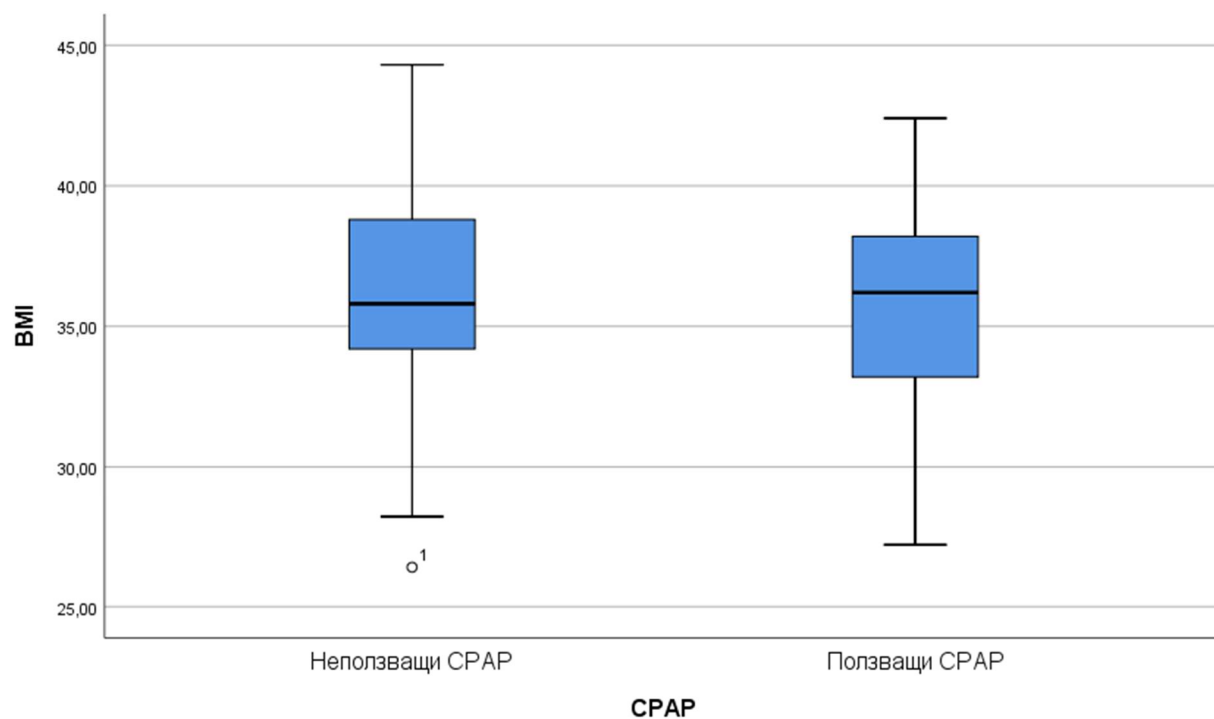
Фиг. 6 Антропометрични параметри



Фиг. 13 Разпределение спрямо възраст



Фиг. 14 Разпределение спрямо BMI

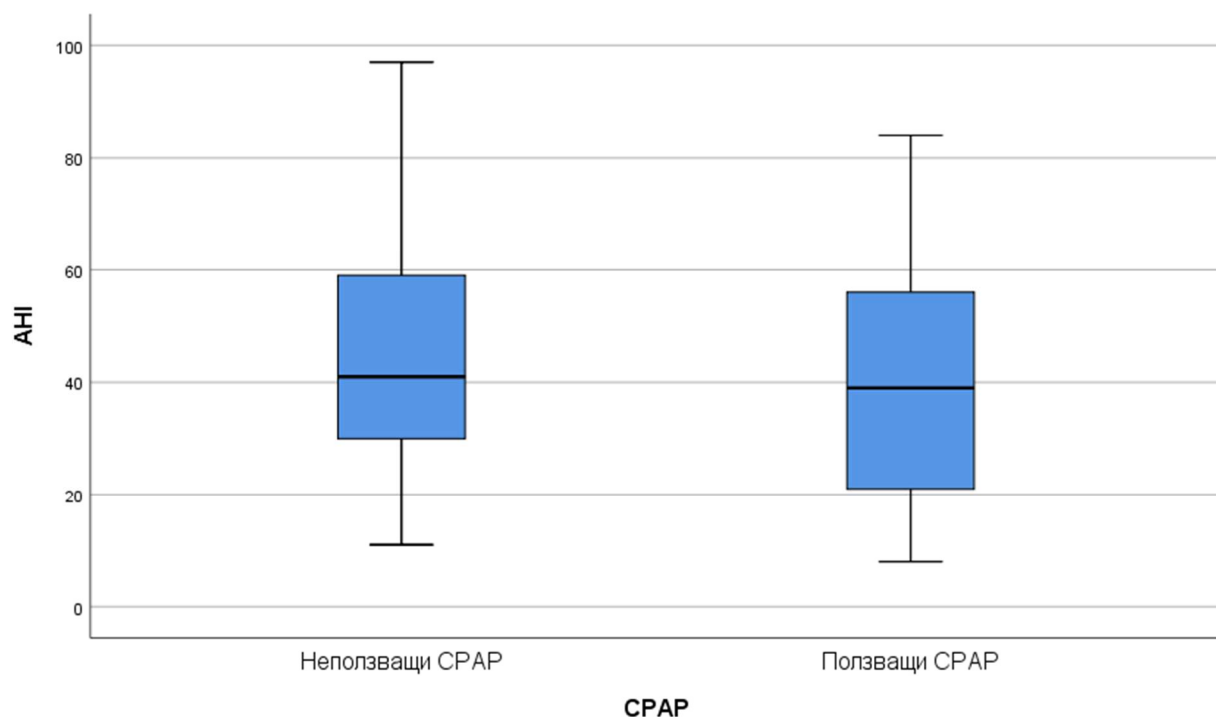


Фиг. 16 Разпределение спрямо BMI

Statistics

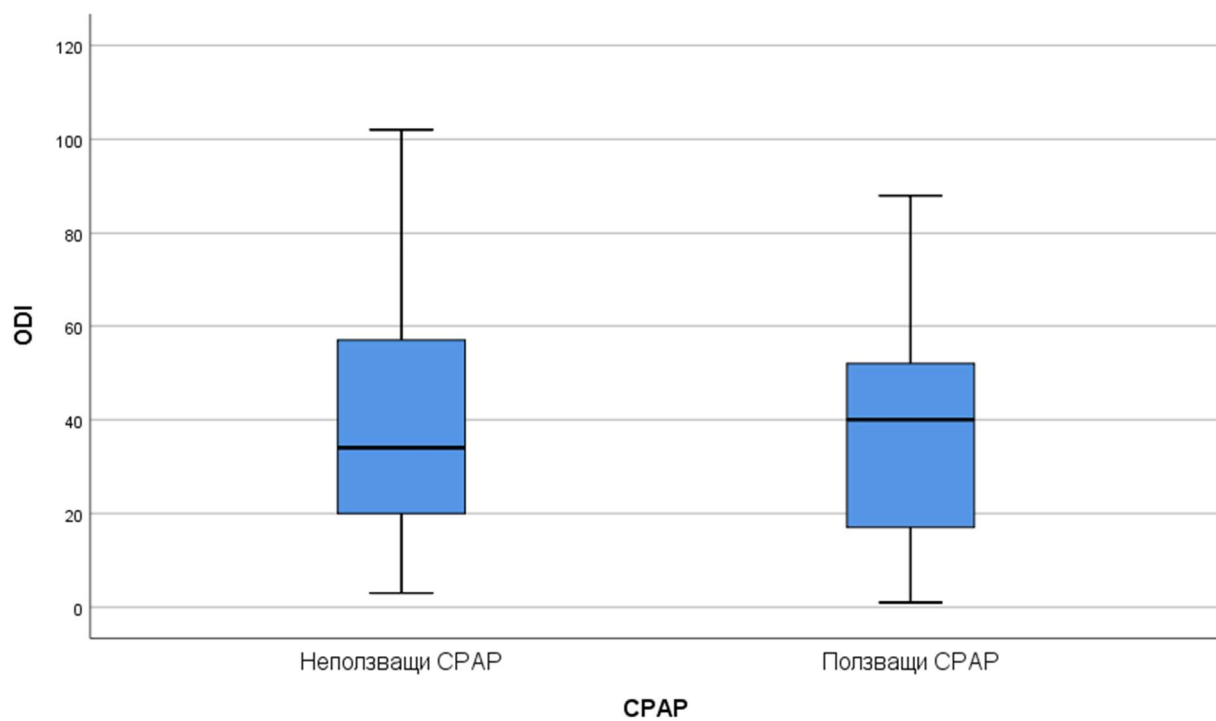
	N								
	Valid	Missing	Mean	Std. Error of Mean	Median	Std. Deviation	Range	Minimum	Maximum
AHI	114	0	42,35	1,978	40,00	21,120	89	8	97
lowest Sat	114	0	67,59	1,234	70,00	13,173	54	37	91
Mean Sat	114	0	90,02	0,456	91,50	4,872	23	73	96
ODI	114	0	38,97	2,260	36,50	24,131	101	1	102

Табл. 7 Резултати от проведеното диагностично полиграфско изследване



Фиг. 16 Резултати от полиграфското изследване - АНІ

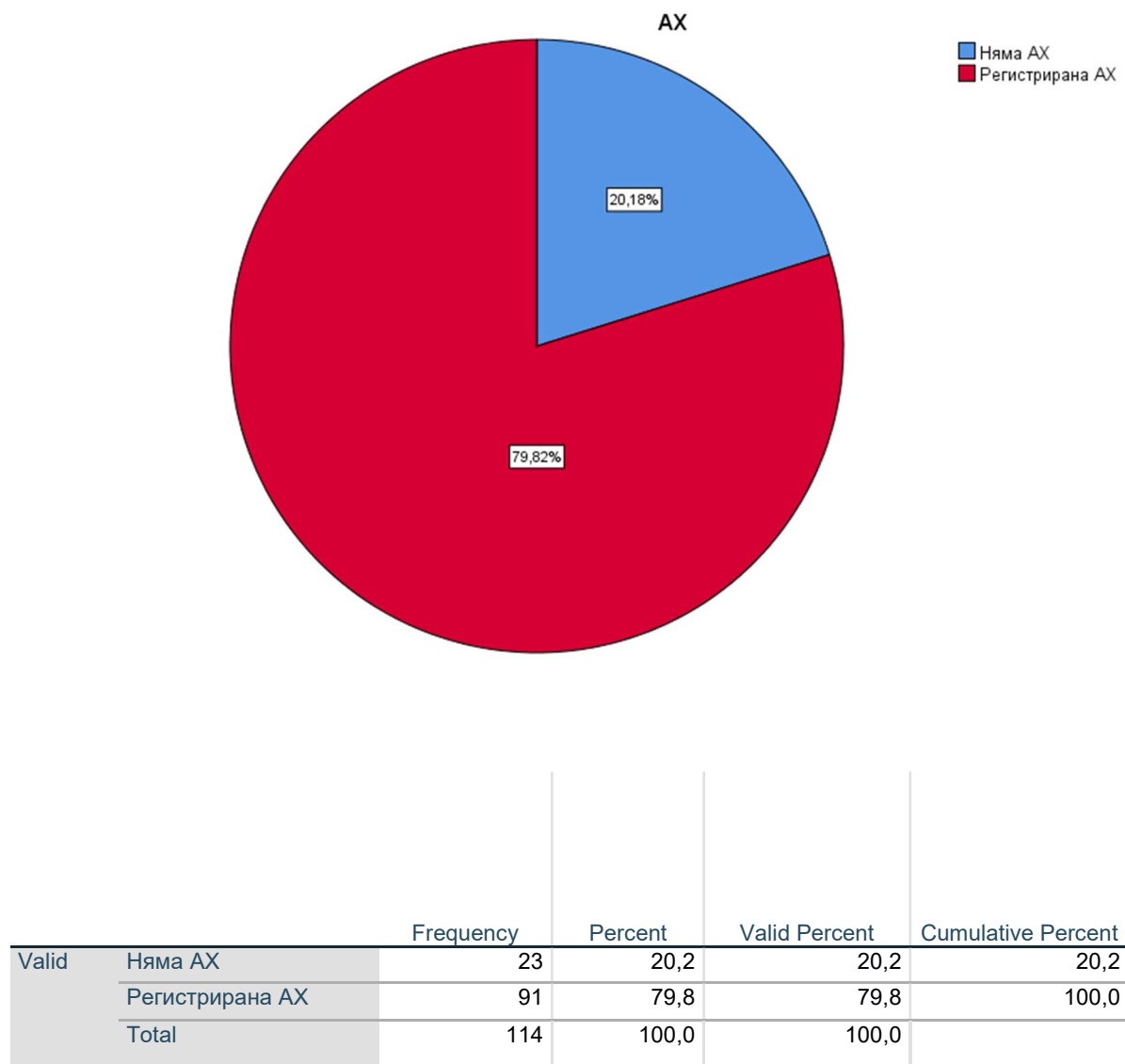
Анализът на резултатите от проведените полиграфски изследвания показва, че двете групи са съпоставими по отношение на тежестта на обструктивната сънна апнея. Стойностите на индекса АНІ (Apnea-Hypopnea Index) демонстрират сходно разпределение, като медианните стойности в групата на ползващите CPAP и групата на неползващите CPAP са близки. Липсата на съществени различия в разпределението на АНІ предполага, че двете групи са изходно сравними по тежест на заболяването, което позволява последващите анализи да бъдат интерпретирани без значимо влияние на различия в тежестта на сънната апнея.



Фиг. 17 ODI - Oxygen Desaturation Index, индекс на десатурация

	Valid	Missing	Mean	Std. Error of Mean	Median	Std. Deviation	Range	Minimum	Maximum
АН- систолно	114	0	152,38	1,454	155,50	15,528	62	126	188
АН-диаст.	114	0	85,79	0,548	85,00	5,847	32	70	102
ФИ-0	114	0	59,25	0,561	60,50	5,989	25	42	67
LA - площ-0	114	0	19,77	0,237	19,00	2,535	14	16	30
АН- систолно-6	114	0	141,72	0,849	142,00	9,069	38	126	164
АН-диаст.-6	114	0	83,01	0,358	84,00	3,827	22	70	92
ФИ-6	114	0	59,24	0,540	61,00	5,769	22	44	66
LA - площ-6	114	0	19,76	0,238	19,00	2,543	14	16	30
АН- систолно-12	114	0	139,95	1,176	136,00	12,561	58	124	182
АН-диаст.-12	114	0	82,53	0,385	82,00	4,112	28	70	98
ФИ-12	114	0	58,88	0,578	61,00	6,173	23	42	65
LA - площ-12	114	0	20,13	0,254	19,00	2,712	14	16	30
АН- систолно-24	114	0	141,23	1,283	138,00	13,700	54	122	176
АН-диаст.-24	114	0	82,19	0,440	82,00	4,700	22	72	94
ФИ-24	114	0	58,23	0,634	61,00	6,768	34	35	69
LA - площ-24	114	0	20,66	0,270	20,00	2,887	14	16	30
АН- систолно-36	113	1	137,02	0,939	136,00	9,983	50	116	166
АН-диаст.-36	113	1	81,60	0,346	82,00	3,678	19	70	89
ФИ-36	113	1	58,04	0,565	60,00	6,001	21	44	65
LA - площ-36	113	1	20,89	0,278	20,00	2,956	14	16	30

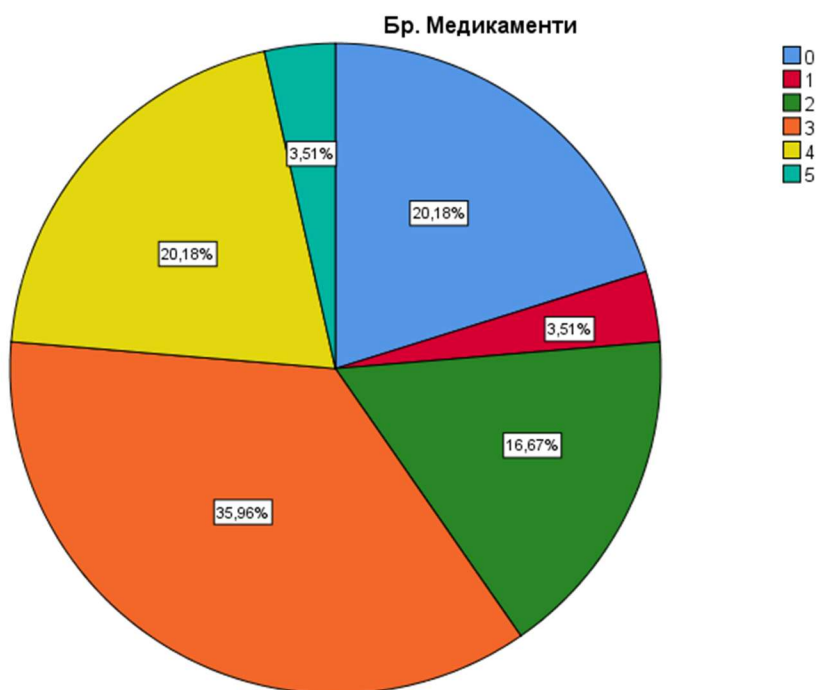
Табл. 9 Проследени параметри на 6-ти, 12-ти, 24-ти и 36-ти месец.



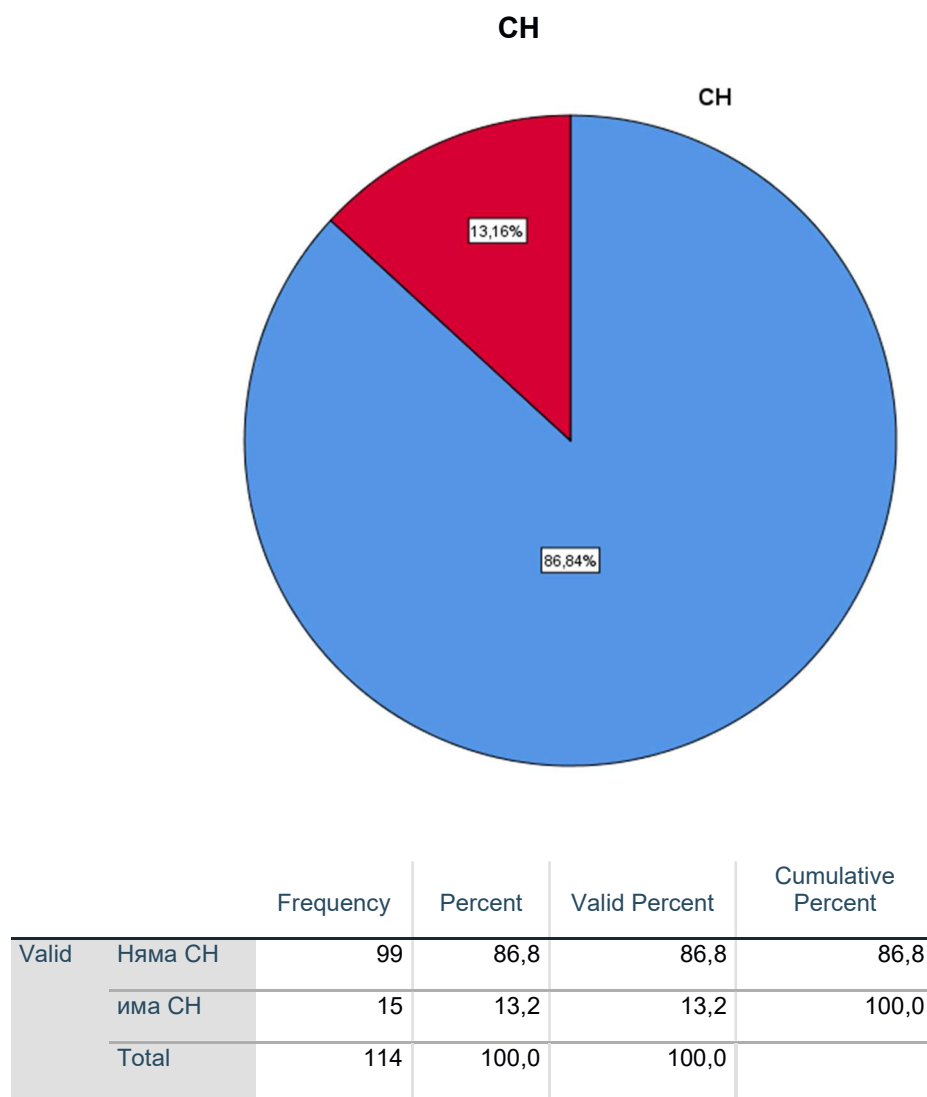
Фиг. 18 Артериална хипертония при пациенти с установна ОСА.

Бр. Медикаменти					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	23	20,2	20,2	20,2
	1	4	3,5	3,5	23,7
	2	19	16,7	16,7	40,4
	3	41	36,0	36,0	76,3
	4	23	20,2	20,2	96,5
	5	4	3,5	3,5	100,0
	Total	114	100,0	100,0	

Табл. 10 Използвани медикаменти

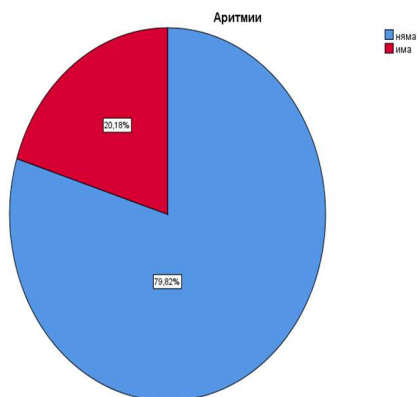


Фиг, 19 Брой използвани медикаменти



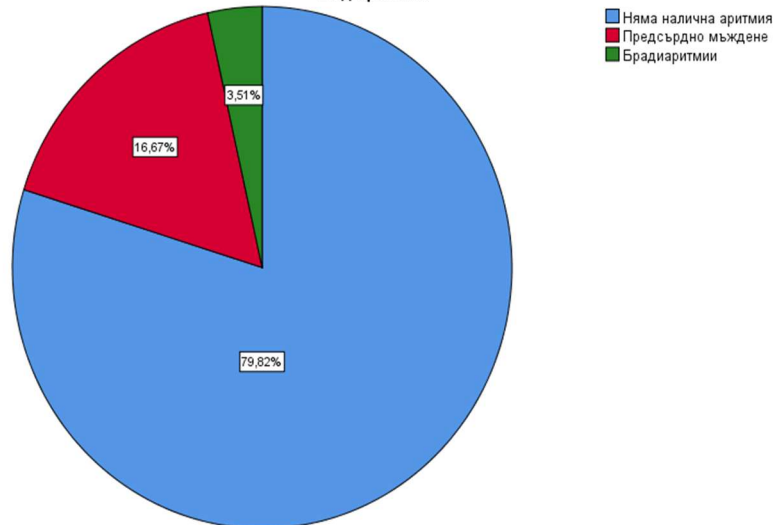
Фиг. 20 Сърдечна недостатъчност при пациенти с ОСА

Аритмии



		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Няма	91	79,8	79,8	79,8
	Има	23	20,2	20,2	100,0
	Total	114	100,0	100,0	

Вид аритмия



		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Няма налична аритмия	91	79,8	79,8	79,8
	Предсърдно мъждене	19	16,7	16,7	96,5
	Брадиаритмии	4	3,5	3,5	100,0
	Total	114	100, 0	100,0	

Фиг. 21 Аритмии при пациенти с ОСА.

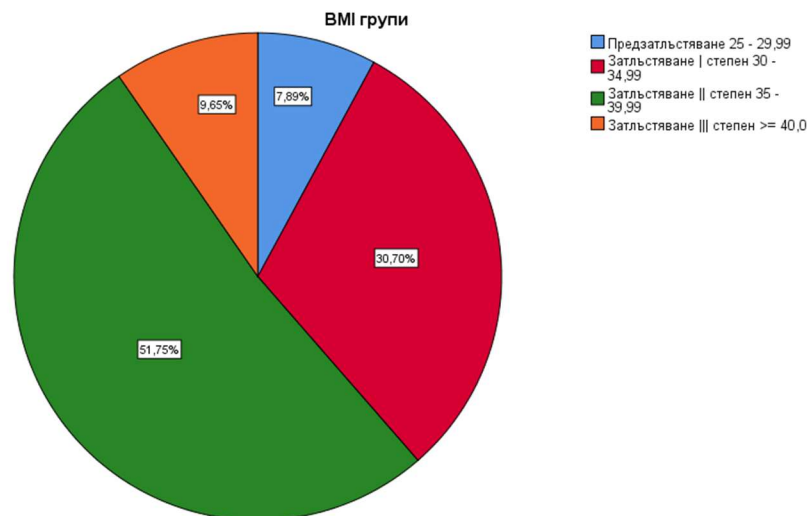
Голяма част от пациентите се оказаха полиморбидни по отношение на сърдечно-съдовите заболявания, като 91 от тях са с артериална хипертония, 23 са с налична аритмия (19 предсърдно мъждене, 4 с брадиаритмии), 15 със сърдечна недостатъчност.

Връзката между обструктивната сънна апнея и хипертонията е добре документирана, особено що се касае до нощната хипертония. Обструктивна сънна апнея може да бъде отговорна за голяма част от случаите на повишаване на артериалното налягане или за липса на намаляването му през нощта.

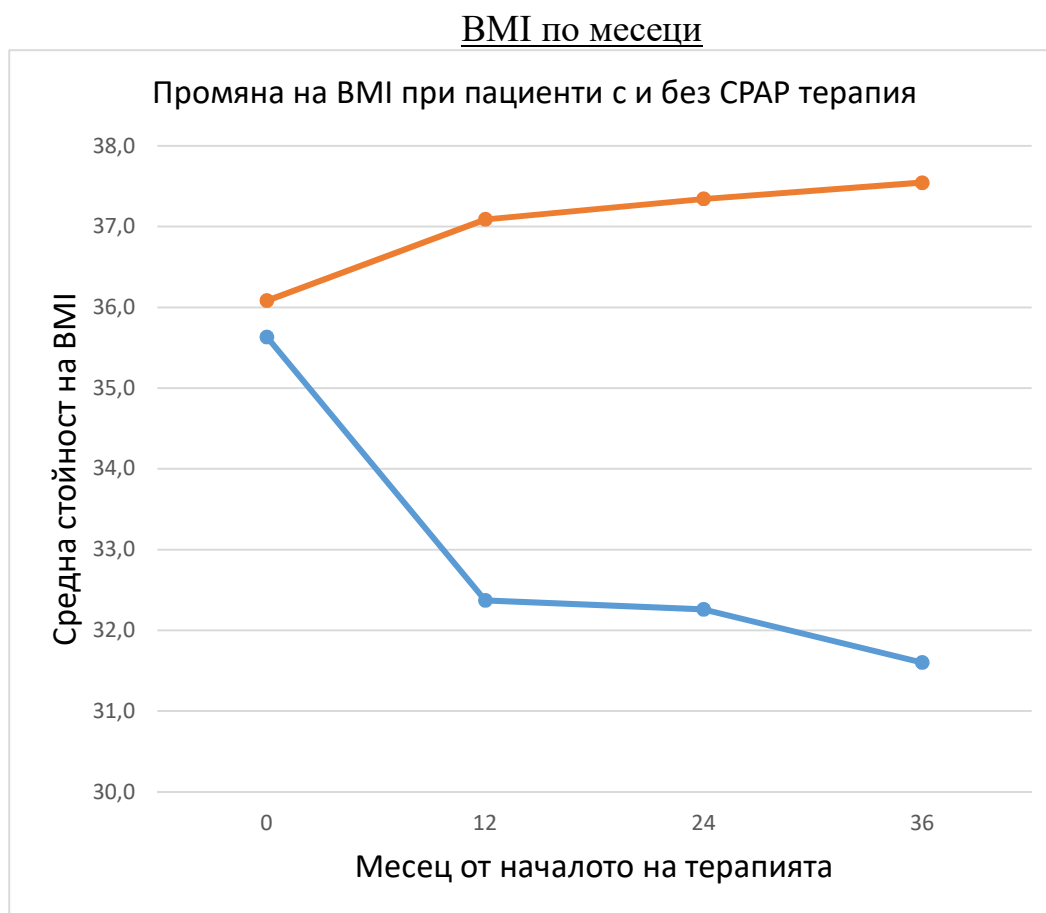
BMI

Процентното разпределение на пациентите по отношение степента на затлъстяването е представен на Фиг. 22

От всички пациенти, участващи в проучването 92.11% са с различна степен на затлъстяване. Оказва се, че най-висок - 51.75% е процентът на тези със затлъстяване II степен, чийто BMI варира от 35 до 39.99. Първа степен на затлъстяване е представена при 30.70% с BMI 30-34.99. Най-слабо е представена групата със затлъстяване III степен (BMI >40)



Фиг. 22 Процентното разпределение на пациентите по отношение степента на затлъстяването



Фиг. 23 Промяна на BMI при пациенти с и без CPAP терапия

Анализ на динамиката на индекса на телесна маса (ВМІ) при пациенти, ползващи и не ползващи СРАР терапия

Настоящият графичен анализ представя динамиката на средния индекс на телесна маса (ВМІ) при две групи пациенти – ползващи СРАР терапия и не ползващи такава – в рамките на 36 месеца наблюдение. Данните обхващат четири времеви точки: начална (0 месец), 12-ти, 24-ти и 36-ти месец от началото на проследяването.

Наблюдавани тенденции

В групата на пациентите, ползващи СРАР терапия, се отчита статистически значим спад на ВМІ още през първите 12 месеца – от 35.64 до 32.37 ($\Delta = -3.27$). През следващите периоди намалението продължава, макар и с по-слаба интензивност – до 31.60 в края на 36-месечния период. Общото понижение за трите години възлиза на -4.04 ВМІ единици, което може да бъде интерпретирано като клинично значимо.

Обратно, при пациентите, не ползващи СРАР, се наблюдава устойчива тенденция към повишаване на телесната маса: от 36.08 в началото до 37.55 на 36-тия месец. Това съответства на общо увеличение с +1.47 ВМІ единици за същия период. Темпът на нарастване е линеен и постоянен, без индикации за спонтанно стабилизиране или намаляване на теглото.

Междусекторна разлика

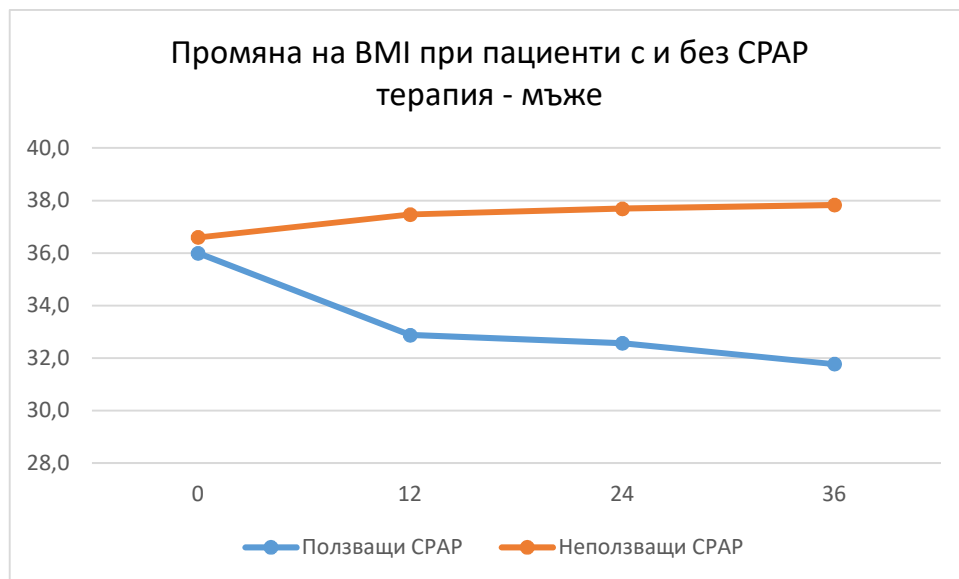
Разликата в ВМІ между двете групи се задълбочава във времето. Докато изходните стойности са близки, на 36-тия месец се отчита разлика от приблизително 6 единици в полза на групата с СРАР. Тази разлика е особено важна, тъй като епидемиологичните данни показват, че намаление от над 5 ВМІ единици е свързано с понижен риск от сърдечно-съдови заболявания, диабет тип 2 и сънна апнея.

Клинична интерпретация

Тенденциите в СРАР групата демонстрират не само стабилизиране на телесната маса, но и устойчиво подобрение във времето. Най-изразен е ефектът през първата година от терапията, след което намалението се „платоизира“, но се запазва. Това предполага, че СРАР терапията оказва благоприятно влияние не само върху дихателната функция по време на сън, но и върху метаболитния профил и телесното тегло на пациентите. Подобни резултати могат да се обяснят с редуцирано хронично възпаление, подобрен хормонален баланс (вкл. на грелин и лептин) и повишена енергийна ефективност на организма.

По пол – мъже:

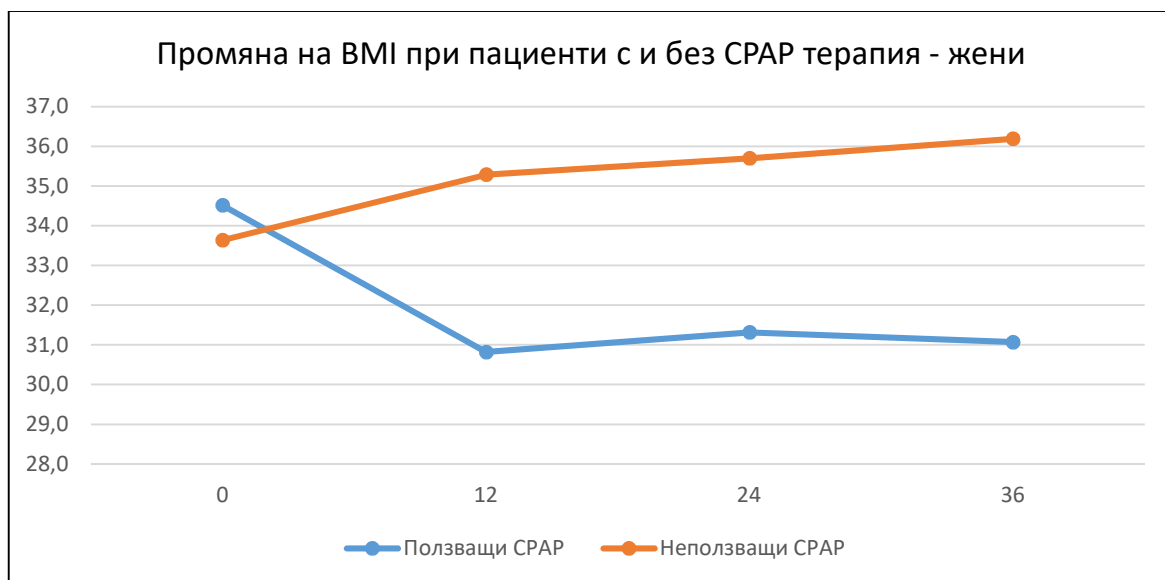
Месец	Ползвачи СРАР	Неползвачи СРАР
0	36,0000	36,6043
12	32,8767	37,4745
24	32,5698	37,6936
36	31,7767	37,8340



Фиг. 24 Промяна на BMI при пациенти с и без СРАР терапия - мъже

По пол – Жени:

Месец	Ползвачи СРАР	Неползвачи СРАР
0	34,5143	33,6400
12	30,8214	35,2900
24	31,3143	35,7000
36	31,0714	36,1900



Фиг. 25 Промяна на BMI при пациенти с и без CPAP терапия - жени

За оценка на промените в ИТМ в четири времеви точки: изходно ниво, 12 месеца, 24 месеца и 36 месеца е приложен общ линеен модел с повтарящи се измервания. Моделът включва времето като вътрешно-субектен фактор и използването на CPAP, пола и възрастовата група като между-субектни фактори.

Тестът на Мокли показва, че предположението за сферичност е нарушено, $W=0,411$, $\chi^2(5)=86,939$, $p<0,001$. Следователно, за интерпретация на вътрешно-субектните ефекти са използвани коригирани резултати по Greenhouse-Geisser.

Установен е значителен основен ефект на времето, $F(2,005, 198,510)=9,822$, $p<0,001$, частично $\eta^2=0,090$, което показва, че ИТМ се е променил значително по време на периода на проследяване в общата извадка. По-важното е, че взаимодействието между времето и употребата на CPAP е статистически значимо, $F(2,005, 198,510)=64,040$, $p<0,001$, частично $\eta^2=0,393$. Този резултат показва, че траекторията на ИТМ във времето се различава съществено между пациентите, които са използвали CPAP терапия, и тези, които не са я използвали.

В началото средните стойности на ИТМ са сходни в двете групи. При пациентите, които не са използвали CPAP, ИТМ се е увеличил от $36,08 \pm 3,61 \text{ kg/m}^2$ в началото до $37,09 \pm 3,26 \text{ kg/m}^2$ на 12 месеца, $37,34 \pm 3,24 \text{ kg/m}^2$ на 24 месеца и $37,55 \pm 3,35 \text{ kg/m}^2$ на 36 месеца. За разлика от това, пациентите, използващи CPAP, показват значително намаление на ИТМ от $35,64 \pm 3,56 \text{ kg/m}^2$ в началото до $32,37 \pm 3,23 \text{ kg/m}^2$ на 12 месеца. Това по-ниско ниво на ИТМ се е запазило на 24-ия и 36-ия месец, със средни стойности съответно $32,26 \pm 3,29 \text{ kg/m}^2$ и $31,60 \pm 3,84 \text{ kg/m}^2$.

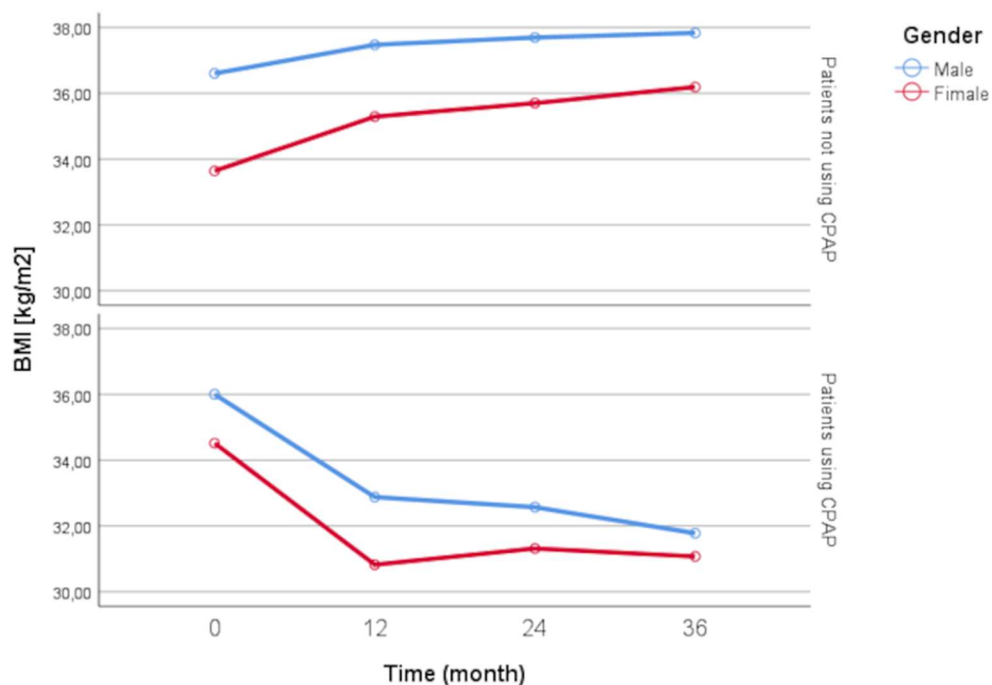
Междуиндивидуалният ефект от използването на CPAP също е бил статистически значим, $F(1,99)=8,194$, $p=0,005$, частично $\eta^2=0,076$. Оценените гранични средни стойности показват, че през периода на проследяване ИТМ е бил значително по-висок при не-

потребителите на СРАР в сравнение с потребителите на СРАР: съответно 35,69 kg/m² спрямо 32,68 kg/m². Средната разлика, коригирана по Bonferroni, е била 3,014 kg/m², 95% CI [1,369; 4,658], p<0,001.

Наблюдавано е и значително взаимодействие между времето и пола, F(2.005, 198.510)=3.205, p=0.043, частично $\eta^2=0.031$, което показва, че динамиката на ИТМ се различава до известна степен между мъжете и жените. Взаимодействието между времето, употребата на СРАР апарат и пола обаче не е статистически значимо, F(2.005, 198.510)=0.375, p=0.688, частично $\eta^2=0.004$. Следователно, благоприятният ефект на СРАР апарата върху динамиката на ИТМ е наблюдаван както при мъжете, така и при жените, без доказателства за статистически различен отговор, свързан с СРАР апарата, в зависимост от пола. Взаимодействието между времето, употребата на СРАР апарат и възрастовата група не е значимо, F(6.015, 198.510)=0.566, p=0.758, частично $\eta^2=0.017$. По подобен начин, четиристранното взаимодействие между времето, употребата на СРАР, пола и възрастовата група не е било значимо, F(4.010, 198.510)=0.769, p=0.547, частично $\eta^2=0.015$. Тези открития показват, че ефектът на СРАР върху намаляването на ИТМ не е бил съществено променен от възрастовата група.

Като цяло, резултатите показват ясно разминаване между двете групи. Пациентите, които не използват СРАР, демонстрират постепенно увеличение на ИТМ през 36-месечния период на наблюдение, докато потребителите на СРАР показват изразено намаление през първите 12 месеца, последвано от стабилизиране и леко по-нататъшно намаление до края на проследяването. При анализ на морфометричните параметри в началото на проучването се оказва, че няма статистическа значима разлика между мъжките подгрупи, както и между двете женски подгрупи. Контролната група има BMI 36.08 ± 3.6 kg/m² като е налице статистически значима разлика (p<0.05), обусловена от пола: мъже – BMI 36.6 ± 3.5 kg/m², а жените са с BMI 33.6 ± 3.0 kg/m². Сходни са стартовите параметри на групите, ползващи СРАР терапия. Общият BMI е 35.6 ± 3.6 kg/m² съответно мъже - BMI 36.0 ± 3.6 kg/m² и жени - BMI 34.5 ± 3.1 kg/m². Динамичната промяна на BMI в хода на изследването на 12-тия, 24-тия и 36-тия месец е представена на таблица 1 и фиг. 26

Групи	пол	Начално измерване	12 месец	24 месец	36 месец
Неползващи СПАП	Мъже	36.6 $\pm$ 3.5	37.47 $\pm$ 3.2	37.69 $\pm$ 3.3	37.83 $\pm$ 3.5
	Жени	33.64 $\pm$ 3.0	35.29 $\pm$ 3.0	35.70 $\pm$ 2.7	36.19 $\pm$ 2.4
	Общо	36.08 $\pm$ 3.6	37.09 $\pm$ 3.3	37.34 $\pm$ 3.2	37.55 $\pm$ 3.4
Ползващи СПАП	Мъже	36.0 $\pm$ 3.6	32.88 $\pm$ 3.2	32.57 $\pm$ 3.4	31.77 $\pm$ 4.1
	Жени	34.5 $\pm$ 3.1	30.82 $\pm$ 2.9	31.31 $\pm$ 3.0	31.07 $\pm$ 3.1
	Общо	35.6 $\pm$ 3.6	32.37 $\pm$ 3.2	32.26 $\pm$ 3.3	31.60 $\pm$ 3.8

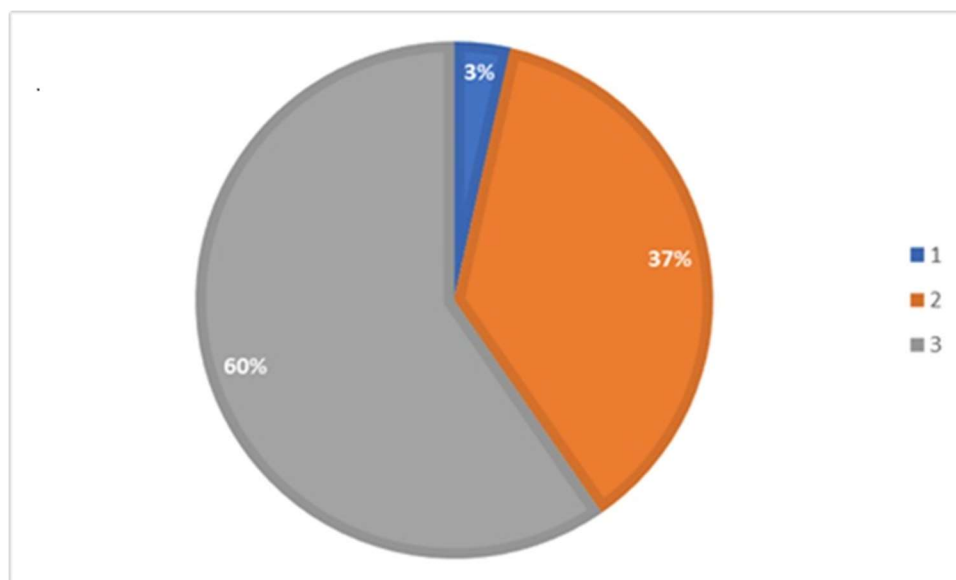


Фиг. 26 Промяна на BMI при пациенти с и без CPAP терапия - жени

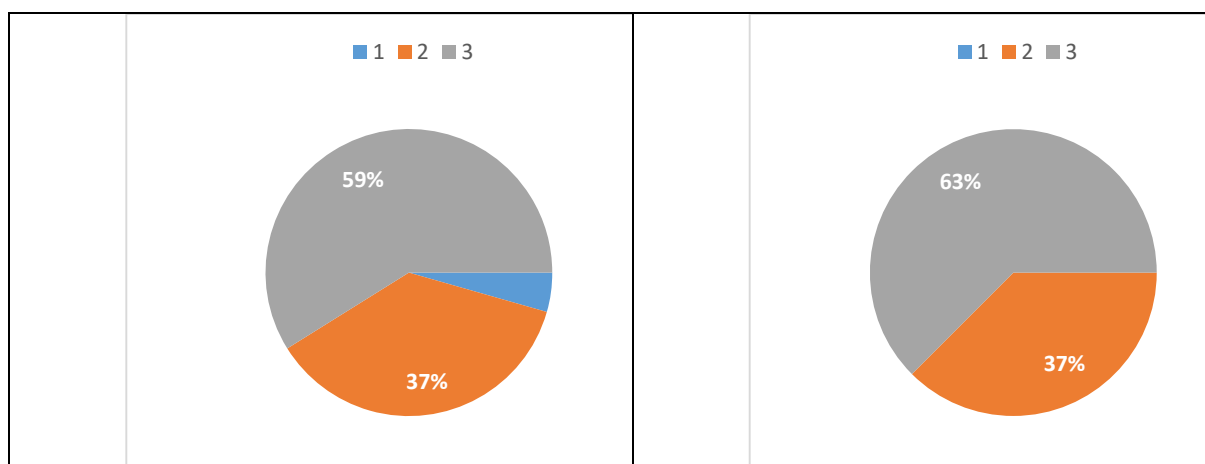
Проследявайки настъпилите динамични промени в процеса на тригодишното наблюдение, ясно се очертава статистически значимо намаляване на BMI на 12-тия месец, както при мъжете, така и при жените между двете основни групи. След първоначалната промяна на BMI, не се проявява тенденция към намаляване, а настъпва установено състояние с леки колебания.

Вратна обиколка

Процентното разпределение на пациентите по отношение затлъстяване, базирано на вратната обиколка е представено на фиг.... Пациентите с висок риск/централно затлъстяване и вратна обиколка за мъже ≥ 40 см и за жени ≥ 37 см са 60%. Повишен риск, вратна обиколка между 37-40 см за мъже и 34-37 см за жени са 30%. Незначителен 3% нормална стойност притежават само 3% от пациентите.



От разпределението, представено на фиг. 27 се вижда, че липсва наличие на полов диморфизъм в изследваната група.



Фиг. 27 Процентното разпределение на пациентите по отношение затлъстяване, базирано на вратната обиколка

ФИ- фракция на изтласкване на лява камера

Динамиката на промените във ФИ беше измерена в четири времеви точки 0, 6, 12, 24 и 36 часа. Получените промени са представени в таблица 11

Групи	пол	Начално измерване	6 месец	12 месец	24 месец	36 месец
Неползватели СРАР	Мъже	59.72±5.56	59.55±5.44	58.72±6.33	57.51±6.97	57.76±5.78
	Жени	58.40±5.70	58.60±6.38	57.30±5.90	55.30±7.20	54.30±6.78
Ползватели СРАР	Мъже	58.91±6.83	59.05±6.08	59.26±6.30	59.05±6.64	58.70±6.13
	Жени	59.29±5.24	59.21±6.00	59.36±5.84	60.21±5.73	59.57±5.12

Табл. 11 Динамика на промените във ФИ

Мъже

При мъжете, ползватели и неползватели СРАР, не се установи статистически значима разлика във ФИ. Средните стойности в началото са идентични (59.72±5.56 при група 1 и 58.91±6.83 при група 3). На 36-ия месец стойностите остават близки (57.76±5.78 срещу 58.70±6.13).

Това показва, че при мъжете приложението на СРАР не води до съществена промяна в левокамерната функция в рамките на наблюдавания период.

Жени

В първите времеви точки (0–24 ч.) жените, ползватели и неползватели СРАР, имат сходни стойности на ФИ. На 36-ия месец обаче се наблюдава отчетлива разлика:

- Жени без СРАР: ФИ = 54.30±6.78
- Жени със СРАР: ФИ = 59.57±5.12

Това е единствената статистически значима разлика, установена в анализа. Тя показва наличие на съществена промяна по посока на понижаване при жените, които не използват СРАР в края на периода на проследяване, както стабилност в показателя през целия период на изследване при тези, които са подложени на терапията.

Е/Е' - Анализ на динамиката на показателя Е/Е' в зависимост от СРАР терапията и пола

За оценка на промените в показателя Е/Е' по време на проследяването беше приложен General Linear Model (GLM) за повторени измервания. Вътресубектов фактор беше времето на проследяване с пет нива (0, 6, 12, 24 и 36 месец), а междусубектови фактори бяха полът и приложението на СРАР терапия.

Преди провеждането на анализа беше проверено предположението за сферичност чрез теста на Mauchly. Резултатите показаха статистически значимо нарушение на сферичността (Mauchly's $W = 0.515$, $\chi^2 = 71.339$, $p < 0.001$), поради което при интерпретацията на резултатите бяха използвани коригираните степени на свобода по Greenhouse–Geisser ($\epsilon = 0.712$). Описателният анализ показва, че средните стойности на Е/Е' варират през периода на проследяване. Средната стойност е 9.50 ± 2.63 при изходното изследване, намалява до 9.12 ± 2.22 на шестия месец, след което се наблюдава постепенно покачване до 9.88 ± 2.44 на 36-ия месец. Макар абсолютните промени да не са големи, те показват наличие на динамика на показателя във времето. Установен беше статистически значим основен ефект на времето върху стойностите на Е/Е' (Greenhouse–Geisser: $F(2.846; 310.246) = 9.502$, $p < 0.001$). Полученият резултат показва, че показателят Е/Е' претърпява значими промени през периода на проследяване.

Особен интерес представлява взаимодействието между времето и СРАР терапията. Анализът установи силно статистически значимо взаимодействие Time $\times$ СРАР (Greenhouse–Geisser: $F(2.846; 310.246) = 36.896$, $p < 0.001$). Този резултат показва, че промените в Е/Е' през периода на наблюдение протичат по различен начин при пациентите, лекувани с СРАР, в сравнение с пациентите без СРАР терапия. Следователно ефектът на СРАР не се изразява само в разлика между групите в определен момент, а преди всичко в различна дългосрочна траектория на промяна на показателя. Не беше установено статистически значимо взаимодействие между времето и пола (Greenhouse–Geisser: $F(2.846; 310.246) = 2.476$, $p = 0.065$). Въпреки че резултатът е близо до границата на статистическа значимост, наличните данни не позволяват да се приеме, че динамиката на Е/Е' се различава съществено между мъжете и жените.

Аналогично, тройното взаимодействие Time $\times$ Gender $\times$ СРАР не достига статистическа значимост (Greenhouse–Geisser: $F(2.846; 310.246) = 2.459$, $p = 0.066$). Това показва, че влиянието на СРАР терапията върху динамиката на Е/Е' е сходно при двата пола. При анализа на междусубектовите ефекти не беше установен статистически значим самостоятелен ефект на пола ($F(1;109) = 0.854$, $p = 0.357$), нито на СРАР терапията ($F(1;109) = 2.673$, $p = 0.105$). Не се установи и значимо взаимодействие между пола и СРАР терапията ($F(1;109) = 0.793$, $p = 0.375$).

Липсата на значим основен ефект на СРАР показва, че средните стойности на Е/Е', усреднени за целия период на проследяване, не се различават съществено между двете групи. В същото време значимото взаимодействие Time $\times$ СРАР показва, че терапията влияе върху начина, по който показателят се променя във времето. Следователно

клиничният ефект на СРАР върху E/e' се проявява предимно чрез промяна в дългосрочната динамика на показателя, а не чрез постоянна разлика между групите.

По време на проследяването един пациент не достига крайната 36-месечна визита, поради което за последната времева точка са налични данни за 113 участници. Делът на липсващите данни е под 1% и не се очаква да повлияе съществено върху надеждността на резултатите.

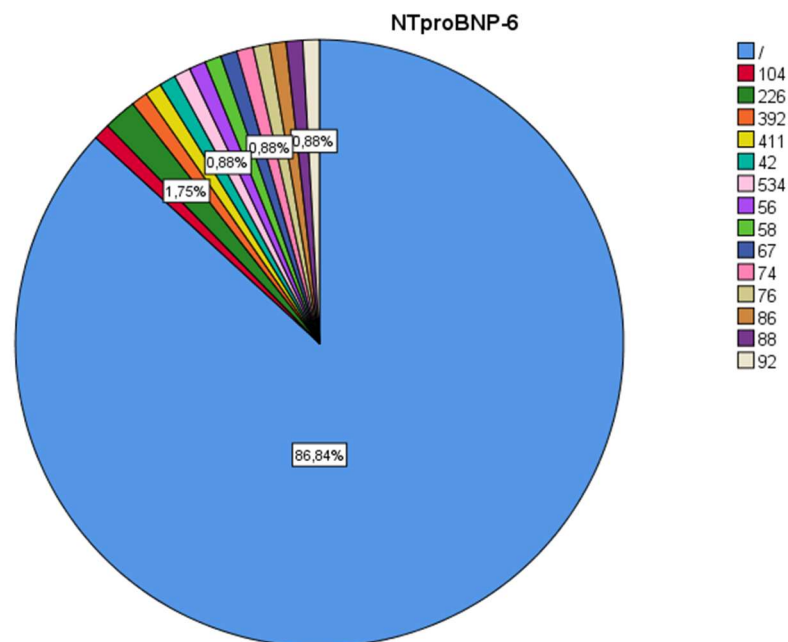
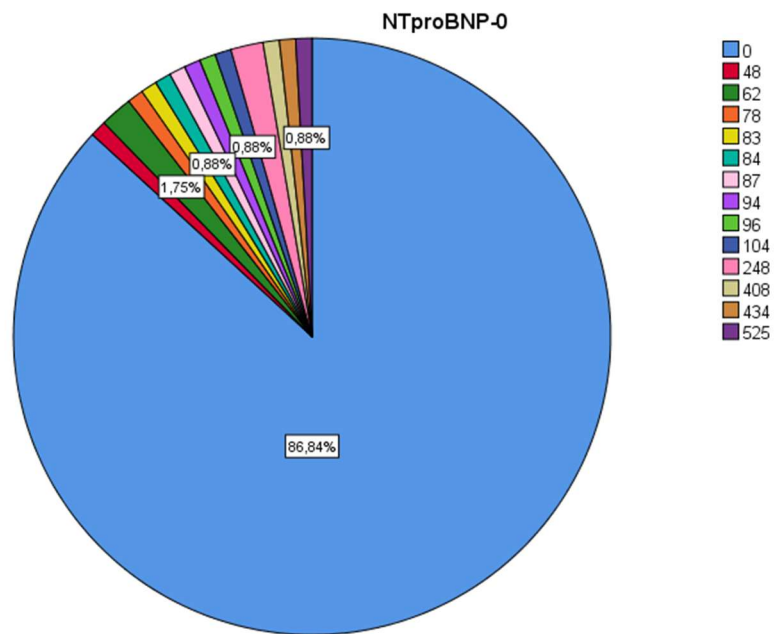
Промените в стойностите на E/e' за общата извадка показват противоположни тенденции между двете основни групи. В началния момент (месец 0) стойностите са статистически значимо по-високи при ползващите СРАР – 10.28 ± 2.61 спрямо 8.71 ± 2.42 при неползващите. След 6 месечно наблюдение се регистрира съществено намаление в групата със СРАР терапия до 9.25 ± 2.08 , докато при контролната се отчита леко повишение до 8.91 ± 2.36 . На 12-ия месец показаните тенденции продължават, като при контролната група, неползваща СРАР стойностите се увеличават статистически значимо до 9.59 ± 2.25 , а при групата, лекувана със СРАР стойностите на показателя статистически значимо се намаляват до 9.12 ± 1.28 . Неблагоприятната тенденция към трайно повишаване и то статистически значимо спрямо контролите продължава при неползващите и в следващите интервали от време на 24-тия месец и на 36-тия месец съответно 10.7 ± 2.73 и 10.8 ± 2.54 . Противоположни са промените при пациентите, ползващи СРАР терапия в същите интервали на 24-тия месец – 8.77 ± 1.61 , а на 36-тия – 8.95 ± 1.93 . Общата промяна за 36 месеца е -1.33 за СРАР групата и $+2.11$ за контролната – разлика от почти 3.5 единици, което е клинично значимо.

Жените, ползващи СРАР, демонстрират изразен спад на E/e' от 10.50 ± 1.99 до 8.86 ± 1.77 ($p < 0.05$) в края на периода редуцията е с 1.64. При жените без терапия има статистически значимо нарастване от 9.50 ± 2.5 до 12.20 ± 2.04 , т.е. $+2.70$. Разликата между групите на 36-тия месец е над 3.3 единици, като при контролната група се забелязва особено най-висока скорост на покачване между 12 и 24 месец.

Мъжете демонстрират още по-ясен и линеен отговор на терапията. Началната стойност на E/e' при ползващите е 10.21 ± 2.81 , а в края на периода – 8.98 ± 2.05 (статистически значимо намаление с -1.23). При неползващите СРАР се наблюдава покачване от 8.54 ± 2.38 до 10.52 ($+1.98$). Сходно с динамиката при жените, максималната разлика ($p < 0.05$) между групите се проявява около 24–36 месец.

При нашето проучване по отношение на теледиастолното налягане на лявата камера, различия са наблюдавани само между двете групи пациенти в началото на изследването. И при двата пол, ползващи СПАП се наблюдава значимо подобрение на стойностите на теледиастолното налягане на лявата камера (E/e') като жените демонстрират малко по-силен спад спрямо мъжете. От друга страна, при жените от контролната група се наблюдава и най-силно повишаване на налягането, което подчертава тенденцията към влошаване на сърдечната функция при липсата на СПАП терапия.

NTproBNP



Фиг. 28 Група пациенти при които е проследен NTpro BNP при диагностицирането и на 6-ти месец.

При група пациенти е изследван NT-pro-BNP при доказването на диагнозата обструктивна сънна апнея и шест месеца след използването на CPAP – терапия. Корелационният анализ показва зависимостта на NT-pro-BNP от левокамерния систолен стрес и левокамерната дисфункция, не и от използването на CPAP- терапия.

Артериално налягане- Анализ на динамиката на систолното артериално налягане

За оценка на промените в систолното артериално налягане беше приложен **General Linear Model (GLM) за повторени измервания**. Втресубектов фактор беше времето с пет нива: 0, 6, 12, 24 и 36 месец. Междусубектови фактори бяха CPAP терапията и полът.

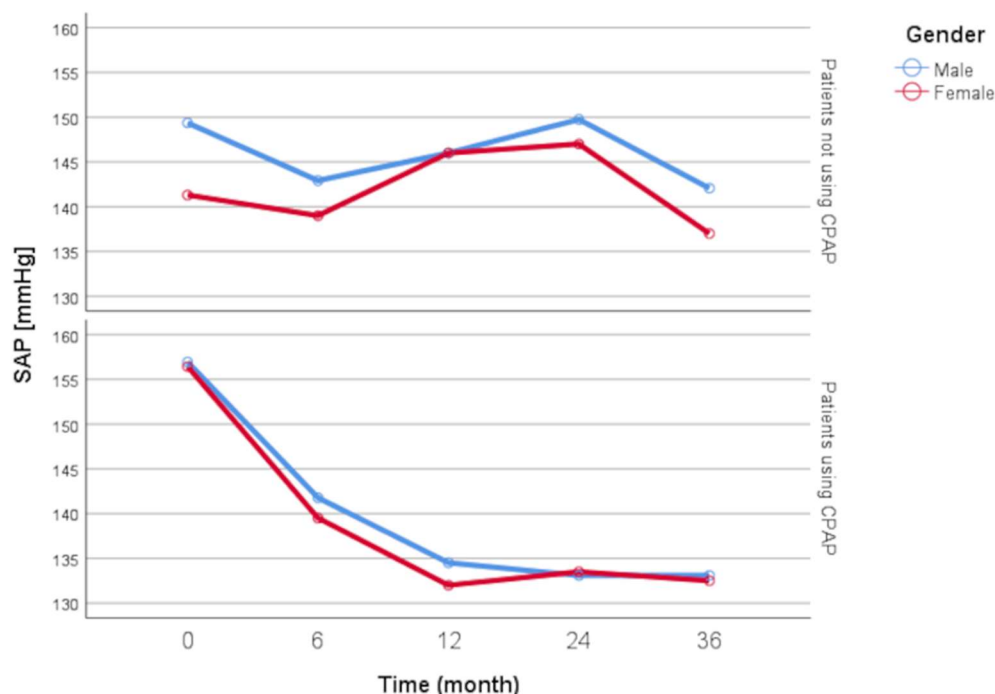
Проверката на сферичността чрез теста на Mauchly показва значимо нарушение на това предположение: $W = 0.481$, $\chi^2(9) = 78.652$, $p < 0.001$. Поради това резултатите за ефектите, включващи времето, се интерпретират по корекцията на Greenhouse–Geisser. Установи се статистически значим основен ефект на времето върху систолното налягане: $F(2.935, 319.915) = 20.250$, $p < 0.001$, $\eta^2p = 0.157$. Това показва, че систолното налягане се изменя съществено в хода на 36-месечното проследяване.

Ключовият резултат е значимото взаимодействие време $\times$ CPAP: $F(2.935, 319.915) = 19.113$, $p < 0.001$, $\eta^2p = 0.149$. Това означава, че промяната на систолното налягане във времето не е еднаква при пациентите с и без CPAP терапия. Следователно ефектът на CPAP се проявява именно като различна траектория на артериалното налягане през проследяването. Не се установява значимо взаимодействие време $\times$ пол: $F(2.935, 319.915) = 0.268$, $p = 0.845$, $\eta^2p = 0.002$. Не е значимо и тройното взаимодействие време $\times$ CPAP $\times$ пол: $F(2.935, 319.915) = 0.539$, $p = 0.652$, $\eta^2p = 0.005$. Следователно динамиката на систолното налягане не се различава съществено между мъже и жени, а ефектът на CPAP върху времевата промяна не зависи от пола.

При междусубектовите ефекти се установява значим общ ефект на CPAP: $F(1,109) = 10.386$, $p = 0.002$, $\eta^2p = 0.087$. Това показва, че средните стойности на систолното налягане за целия период се различават между CPAP групата и контролната група. Полът няма статистически значим самостоятелен ефект: $F(1,109) = 2.974$, $p = 0.087$, $\eta^2p = 0.027$. Взаимодействието CPAP $\times$ пол също не е значимо: $F(1,109) = 0.947$, $p = 0.333$, $\eta^2p = 0.009$. Двете основни групи показват промени в систоличните стойности на артериалното налягане, сходни с тези на теледиастолното налягане. В началния 0 момент стойностите на групата, ползващи CPAP са статистически значимо по-високи – 156.80 ± 14.57 mmHg спрямо неползващите 147.94 ± 15.31 mmHg. След 6 месечния период и при двете групи стойностите са почти еднакви с тенденция към намаляване при контролите - 142.23 ± 9.82 mmHg и със статистически значимо понижаване спрямо началния момент при пациентите със CPAP терапия до 141.21 ± 8.30 mmHg. На 12-ия месец продължават промените при пациентите, подложени на лечение със CPAP стойностите достигат 133.89 ± 14.17 mmHg, на лице е статистически сигнификантна разлика както спрямо началния момент на измерване, така и спрямо 6-тия месец. През последващите два момента на регустрация се

постига устойчиво състояние, на 24-тия месец 133.19 ± 7.87 mmHg и на 36-тия - 132.95 ± 8.41 mmHg.

Промените при жените, ползващи СРАР, следват същите тенденции, както и при общата група, с изразен спад от 156.43 ± 14.62 mmHg до 133.50 ± 7.95 mmHg ($p < 0.05$) в края на периода редукцията е с 22.93 mmHg. При жените без терапия има неблагоприятна тенденция към нарастване на систоличната стойност на кръвното налягане на 12-тия, 24-тия и 36-ия месец.



Фиг. 29 Промени в САН при 36 месечно проследяване

Мъжете показват аналогичен отговор на терапията със СРАР. Началната стойност на систоличното налягане при ползващите е 156.93 ± 14.72 mmHg, а в края на периода се постига устойчиво равновесие от близки стойности – 134.51 ± 6.62 mmHg, 133.09 ± 8.47 mmHg и 133.09 ± 8.65 mmHg (статистически значимо намаление с -23.84 mmHg). При неползващите СРАР се наблюдава липса на вариации през отделните периоди на проследяване без тенденция към покачване или намаляване.

И при двата пола, ползващи СРАР се наблюдава значимо подобрене на стойностите на систоличното налягане. От друга страна, при жените от контролната група се регистрира влошаване на хипертонията, дължащо се на повишаване на систоличните стойности.

Анализ на динамиката на диастолното артериално налягане

За диастолното артериално налягане беше приложен аналогичен **General Linear Model (GLM)** за повторени измервания със същата структура: време като вътресубектов фактор с пет нива и СРАР терапия и пол като междусубектови фактори.

Тестът на Mauchly отново показва нарушение на сферичността: $W = 0.756$, $\chi^2(9) = 30.030$, $p < 0.001$. Поради това резултатите се интерпретират чрез корекцията на Greenhouse–Geisser. Установен е статистически значим основен ефект на времето върху диастолното налягане: $F(3.497, 381.220) = 8.582$, $p < 0.001$, $\eta^2p = 0.073$. Това показва, че диастолното налягане също се изменя значимо през периода на проследяване, но големината на ефекта е по-малка от тази при систолното налягане. Взаимодействието време $\times$ СРАР е статистически значимо: $F(3.497, 381.220) = 9.083$, $p < 0.001$, $\eta^2p = 0.077$. Това означава, че динамиката на диастолното налягане във времето се различава между пациентите с СРАР терапия и пациентите без СРАР. Следователно и при диастолното налягане СРАР е свързан не толкова с постоянна обща разлика между групите, а с различен ход на промяна във времето. Не се установява значимо взаимодействие време $\times$ пол: $F(3.497, 381.220) = 0.745$, $p = 0.545$, $\eta^2p = 0.007$. Тройното взаимодействие време $\times$ СРАР $\times$ пол също не е значимо: $F(3.497, 381.220) = 1.512$, $p = 0.205$, $\eta^2p = 0.014$. Това показва, че полът не променя съществено времевата динамика на диастолното налягане и не модифицира ефекта на СРАР.

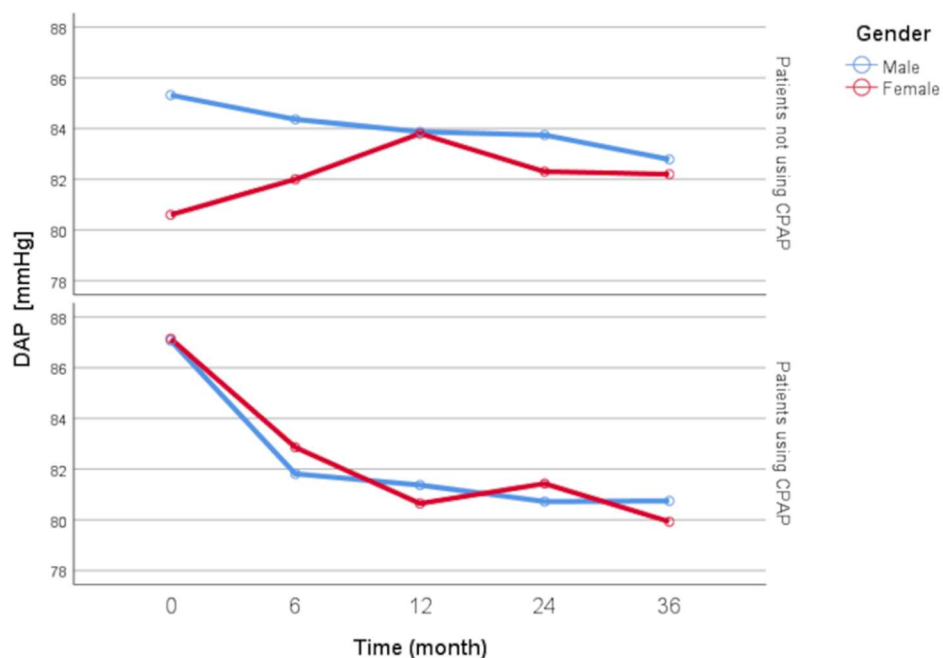
За разлика от систолното налягане, при диастолното налягане не се установява значим общ междусубектов ефект на СРАР: $F(1,109) = 1.542$, $p = 0.217$, $\eta^2p = 0.014$. Полът също няма значим самостоятелен ефект: $F(1,109) = 2.356$, $p = 0.128$, $\eta^2p = 0.021$. Взаимодействието СРАР $\times$ пол не е статистически значимо: $F(1,109) = 2.671$, $p = 0.105$, $\eta^2p = 0.024$. Резултатите показват, че както систолното, така и диастолното артериално налягане се променят значимо във времето. И при двата показателя взаимодействието време $\times$ СРАР е статистически значимо, което е основният аргумент, че проследяваната динамика на артериалното налягане се различава между пациентите с и без СРАР терапия. Ефектът е по-изразен при систолното налягане. Това се вижда както от по-високата стойност на η^2p за ефекта на времето при SAP (0.157 срещу 0.073 при DAP), така и от по-силното взаимодействие време $\times$ СРАР при SAP ($\eta^2p = 0.149$) спрямо DAP ($\eta^2p = 0.077$). Освен това само при систолното налягане има значим общ междусубектов ефект на СРАР, докато при диастолното налягане този ефект не достига статистическа значимост.

Така резултатите подкрепят извода, че СРАР терапията е свързана с по-благоприятна дългосрочна динамика на артериалното налягане, като ефектът е по-ясно изразен при систолното налягане. Полът не показва съществено влияние върху тази динамика и не променя ефекта на СРАР.

Групи	пол	Начално измерване	6 месец	12 месец	24 месец	36 месец
Неползващи CPAP	Мъже	85.32±5.01	84.36±3.25	83.87±4.57	83.74±5.17	82.78±3.23
	Жени	80.60±6.33	82.00±2.67	83.80±4.76	82.30±5.03	82.20±3.82
Ползващи CPAP	Мъже	87.07±5.95	81.81±4.51	81.37±3.10	80.72±3.77	80.74±3.87
	Жени	87.14±6.12	82.86±2.68	80.64±3.22	81.43±4.18	79.93±3.34

Табл. 12: Сравнително обобщение на GLM резултатите за САН и ДАН – Time, Time × CPAP, Time × Gender, Time × CPAP × Gender, CPAP main effect

Очевидно е, че тенденциите, проявяващи се при систоличните стойности са идентични и при диастоличните стойности с известни малки различия. Диастоличните стойности не надвишават референтните граници за разлика от систоличните и варират в рамките на високото нормално кръвно. В допълнение бихме могли да отбележим, че вариациите им са с по-малък размах.



Фиг. 30 Промени в ДАН при 36 месечно проследяване

LA, Табл. 13 Динамиката на площта на лявото предсърдие (LA) в пет времеви точки (0, 6, 12, 24 и 36 месеца)

Групи	пол	Начално измерване	6 месец	12 месец	24 месец	36 месец
Неползващи СРАР	Мъже	19.72±2.30	19.74±2.32	20.40±2.71	21.26±2.86	21.50±2.84
	Жени	19.20±1.62	19.20±1.62	20.10±1.97	21.40±2.12	22.00±2.31
Ползващи СРАР	Мъже	20.09±2.96	20.07±2.95	20.09±2.92	20.21±2.99	20.40±3.10
	Жени	19.36±2.50	19.29±2.55	19.36±2.62	19.50±2.77	19.64±2.79

Данните, представящи динамиката на площта на лявото предсърдие (LA) в пет времеви точки (0, 6, 12, 24 и 36 месеца) при двата пола и при двете групи, ползващи СРАР и неползващи са представени на таблица. 13

При мъжете, неползващи СРАР, LA площта се увеличава от **19.72 cm²** до **21.50 cm²** за 36 месеца, като общото нарастване е **+1.78 cm²**. Стандартното отклонение също се увеличава от 2.30 до 2.84, което показва по-голяма вариабилност. При жените, които не ползват СРАР поцесът е с аналогичен ход, но незначително по-силно подчертан, като от 19.20 cm², нарастването за целия период е с 2.80 cm² и достига 22.00 cm². Групите, прилагащи терапия със СПАП демонстрират по-голяма стабилност на LA.

Площта при двете групи, подложени на СПАП терапия остава практически стабилна: от **20.09 cm²** до **20.40 cm²**, с минимално увеличение- **+0.31 cm²**, а при жените от **19.36 cm²** до **19.64 cm²**, което дава увеличение от **+0.28 cm²**, най-малкото от всички групи.

Използвани медикаменти

Динамиката на използваните препарати, представени като средни стойности и стандартно отклонение са представени на таблицаБроят на приеманите медикаменти демонстрира отчетливи различия между групите според пола и употребата на СРАР терапия. При пациентите, които не използват СРАР, се наблюдава ясно изразена тенденция към прогресивно увеличаване на медикаментозното натоварване във времето. Мъжете без СРАР повишават броя медикаменти от 2.19±1.39 в началото до 3.39±1.02 на 36-ия месец, което представлява най-голямото нарастване сред всички групи. Жените без СРАР също показват значимо увеличение (1.90±1.10 → 3.10±1.20), като най-голямата промяна настъпва между 6-ия и 12-ия месец.

Обратно, при пациентите, които използват СРАР, се установява стабилизация или намаляване на броя медикаменти. Мъжете на СПАП намаляват медикаментозното натоварване от 2.70±1.63 до 2.44±1.16 на 36-ия месец, докато жените на СПАП демонстрират най-благоприятна динамика с редукция от 2.79±1.31 до 2.36±0.84 и устойчиви стойности след 12-ия месец.

Статистическата интерпретация на наблюдаваните тенденции предполага наличие на значим основен ефект на СРАР терапията, като пациентите на СРАР поддържат стабилен или намаляващ брой медикаменти, за разлика от тези без терапия. Налице е и значим ефект на времето, изразяващ се в прогресивно увеличаване на медикаментите при неползващите СРАР. Данните подсказват и взаимодействие между време и СРАР статус, както и вероятен ефект на пола, тъй като мъжете без СРАР показват най-неблагоприятна динамика, а жените на СРАР – най-благоприятна. Описаната тенденции са ясно демонстрирани в таблицата със статистически показатели (таблица .14)

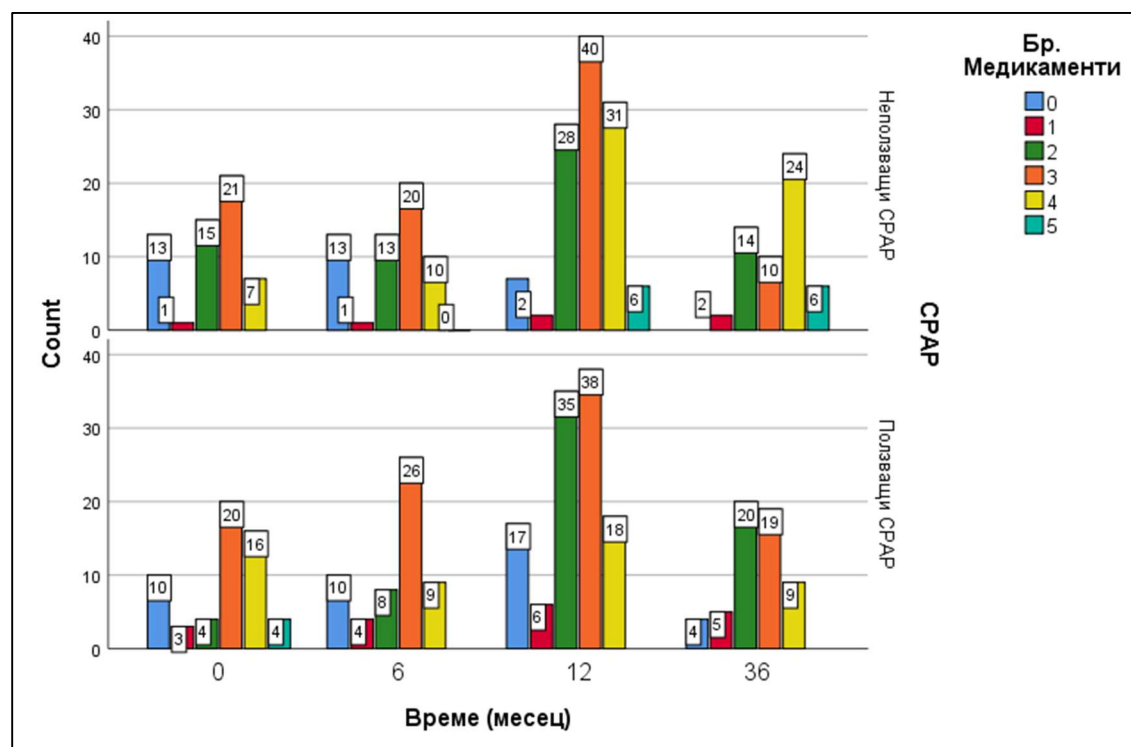


Табл. 31 Брой използвани медикаменти при проследяване в пет времеви точки (0, 6, 12, 24 и 36 месеца)

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	15,306 ^a	5	,009
Likelihood Ratio	17,409	5	,004
Linear-by-Linear Association	4,425	1	,035
N of Valid Cases	114		

a. 4 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,00.

Брой медикаменти/ СРАР

Тези резултати подчертават ролята на СРАР терапията за ограничаване на мултиморбидността и намаляване на фармакологичното натоварване при пациенти с обструктивна сънна апнея.

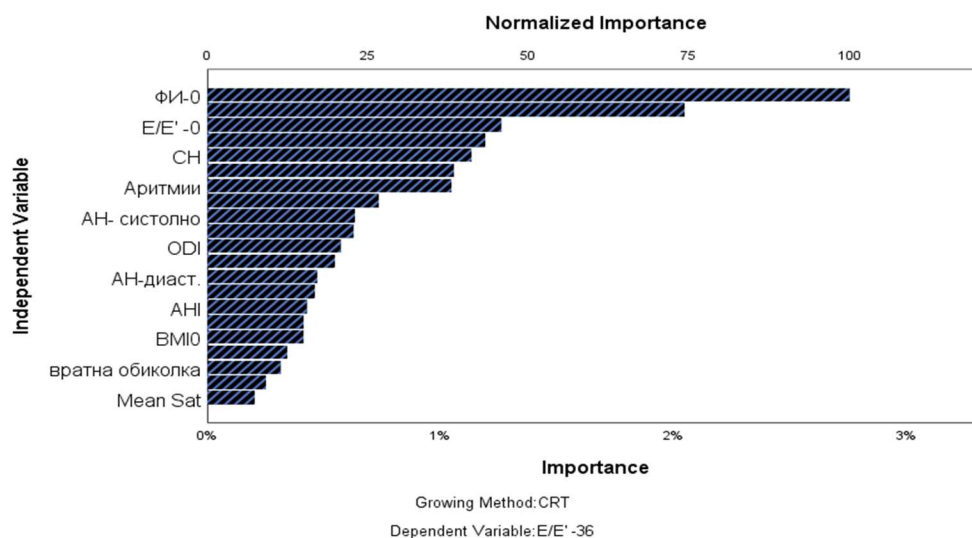
Групи	пол	Начално измерване	6 месец	12 месец	24 месец	36 месец
Неползващ и СРАР	Мъже	2.19±1.39	2.30±1.46	2.57±1.36	3.19±0.97	3.39±1.02
	Жени	1.90±1.10	1.90±1.10	2.70±0.82	3.40±0.84	3.10±1.20
Ползващи СРАР	Мъже	2.70±1.63	2.33±1.39	2.33±1.34	2.35±1.29	2.44±1.16
	Жени	2.79±1.31	2.43±1.16	2.07±1.07	2.29±0.99	2.36±0.84

Табл. 14 Брой използвани медикаменти при проследяване в пет времеви точки (0, 6, 12, 24 и 36 месеца)

Резултати на модел

Показател	Обучение	Кръстосана проверка
RMSE	1,64	1,93
MAE	1,29	1,51
R²	0,48	0,37
възли терминални	/ 11 / 6	—

- **Първи разделител:** $E/E'-0 \geq 9,5 \rightarrow$ най-силен единичен предиктор (Relative importance = 1,00).
- **Втори разделител (клон с ниско $E/E'-0$):** $BMI \geq 34,2 \text{ kg/m}^2 \rightarrow$ допълнително увеличава риска с $\Delta E/E' \approx +2,1$.
- **Вторичен разделител (клон с високо $E/E'-0$):** **Обиколка на врата $\geq 41 \text{ cm}$ или липса на СРАР** $\rightarrow$ прогноза за най-високи стойности ($E/E'-36 \approx 12,3 \pm 1,0$).
- **СРАР-терапията** се появява като разделител чак на трето ниво, но намалява медианния $E/E'-36$ с $\sim 1,4$ (клинично релевантно).
 - **Важност на предикторите (нормализирани %)**



$E/E'-0$ (100) › BMI (63) › СРАР (41) › LA-плоч-0 (32) › Обиколка на врата (29) › Възраст (18) › Брой медикаменти (12) › Пол (5)

Дискусия

Това 36-месечно проспективно проучване показва, че дългосрочната CPAP терапия оказва значителни и клинично значими ползи върху ВМІ, диастолната функция на лявата камера и артериалното кръвно налягане при пациенти с обструктивна сънна апнея. Резултатите предоставят убедителни доказателства, че продължителната употреба на CPAP допринася не само за подобряване на дихателната функция по време на сън, но и за благоприятно сърдечно-съдово ремоделиране и хемодинамична стабилизация. Важно е, че величината и постоянството на тези ефекти подчертават стойността на дългосрочното придържане към лечението, аспект, който не е бил достатъчно разгледан в предишни изследвания.

ВМІ

Basoglu и съавтори провеждат мултицентрово, проспективно проучване на пациенти с OSA, които използват терапия със CPAP. Авторите проследяват промените в антропометричните параметри за 1.1 ± 1 години. Те констатираха незначително понижаване на ВМІ при пациентите със затлъстяване и съответно повишаване при тези с ВМІ $>30 \text{ kg/m}^2$. Това показва критичното значение на граничната стойност 30 kg/m^2 на ВМІ. Аналогично проучване провеждат Гарсия и съавт (2011) като продължителността на проучването е 6 месеца. Те проследяват промяната на апетита и метаболизма. За относително краткото проучване, което провеждат, те не установяват съществени промени в телесното тегло. След едногодишно проследяване на пациенти от двата пола с ВМІ над и под 30 kg/m^2 Redenius et al.(2007) тествайки първоначалната си хипотеза за редукация на теглото под влияние на CPAP терапия с изненада установяват сигнификантно увеличаване на теглото при пациентите с липса на затлъстяване и липса на съществени промени при тези със затлъстяване. Редица от авторите търсят обяснението за този феномен в реакцията на лептина на CPAP терапията, а именно – намаляване на неговата секреция и съответно концентрацията му в кръвта. Последствието от това е разбираемото, намаляване на потискащия му ефект върху апетита. При проведеното от нас проучване се установява много добър ефект на CPAP терапията върху телесното тегло. При контролната група пациенти без CPAP терапия е налице линеен темп на нарастване на теглото, макар и минимално, без тенденция към стабилизиране или намаляване. Пациентите със CPAP терапия не само намаляват теглото си, но и достигат едно устойчиво състояние, което се запазва стабилно през последните години на наблюдение. За отбелязване е, че тези промени настъпват още в самото начало през първите 12 месеца. Скоростта на намаляване на теглото е подчертана в началния период. Нашите резултати подчертават получените от автори, изследвали подобни групи пациенти с ВМІ $>30 \text{ kg/m}^2$. Както виждаме и от предходни проучвания, пациенти с такъв ВМІ реагират на терапията със CPAP положително, редуцирайки своето тегло. Докато изходните стойности са близки, на 36-тия месец се отчита разлика от приблизително 6 единици в полза на групата с CPAP. Тази разлика е особено значима, тъй като наличието ѝ предполага благоприятно влияние не само върху дихателната функция по време на сън, но и върху метаболитния профил и понижен риск от сърдечно-съдови заболявания и диабет тип 2. Тези резултати биха могли

да намерят обяснение в повишената енергийна ефективност в резултат на подобрената доставка на кислород.

E/e'

OSA предизвиква промени в структурата и функцията на лявата камера, наличните литературни данни докладват противоречиви резултати. Един от основните параметри на състоянието на лявата камера е теледиастолното налягане. But и съавтори изследват 120 субекта, от които 40 са с доказана сънна апнея, 40 с хипертонично заболяване и 40 здрави контроли. OSA пациентите са подложени в продължение на 26 седмици на лечение със CPAP. Те установяват благоприятен ефект на CPAP терапията върху стойностите на E/e'. Подобряване на функцията на лявата камера установяват и Arias et al.(2005) при изследване на мъже, подложени на CPAP терапия за 12 седмици поради наличие на сънна апнея. За съжаление данните за ефекта на CPAP терапията върху лявокамерната функция и по-специално върху теледиастолното налягане са не само оскъдни, но и противоречиви. В нашето проучване и при двата пола, ползващи CPAP се наблюдава значимо подобрене на стойностите на теледиастолното налягане на лявата камера (E/e'), по-силно изразено при жените. CPAP терапията има отчетливо благоприятен ефект върху E/e' – индикатор за диастолна дисфункция – както при мъже, така и при жени. При отсъствие на терапия, показателят се влошава прогресивно. Анализът подчертава нуждата от своевременно включване на CPAP при пациенти с обструктивна сънна апнея и сърдечна коморбидност. Положителните промени биха могли да намерят своето обяснение в подобрения метаболизъм на миокарда при лечение със CPAP и в резултат настъпилото ремоделиране на миокардната стена.

Артериално кръвно налягане

При пациенти с OSA, придружена с други коморбидности, се развива резистентна хипертония, неподдаваща се или трудно повлияваща се от обичайните терапевтични схеми. В това отношение изключително благоприятен е ефектът на CPAP терапията. Установено е, че тя понижава стойностите както на систоличното, така и на диастоличното налягане. Phillips et al. (2008) съобщават, че след 8 седмично лечение със СПАП настъпва редукция както на централното систолично, така и на периферното артериално налягане. Известно е, че OSA допринася за съществено увеличаване ригидността на артериалните стени, като съответно това е един от факторите за стабилно поддържане на високо кръвно налягане и риск от появата на кардиоваскуларни инциденти. Използването на CPAP терапията значително намалява ригидността и понижава стойностите на кръвното налягане (Doonan et al., 2011). Недвусмислени са и данните, докладвани от Saito et al. (2010) за понижаването на кръвното налягане както при хипертензивни, така и при нормотензивни пациенти след 6-месечно лечение със CPAP. При изследваните от нас пациенти се наблюдават противоположни промени в реакцията на систоличното налягане между двете основни групи и липсват различия между жените и мъжете. Най-бърза е скоростта на промяната по посока към намаляване първите 12 месеца, когато се прилага CPAP терапията. Достигайки минимума през останалите 24 месеца стойностите са стабилни и липсват вариации. Нашите данни потвърждават резултатите на Pedrosa et al. (2013) при проследяване на систоличното налягане за шестмесечен период при контролна

група с OSA и при групата, третирана със CPAP. Диастоличното налягане варира в значително по-малка степен, като при мъжете максималният ефект се постига за 6 месеца, а при жените за 12. Различията от порядъка на 12-14 mm Hg систолична стойност говори за намаляване на следнатоварването на сърцето. Бихме могли да предположим, че промяната след лечението със CPAP се дължи на редуцираната симпатикова свръхактивност в резултат на подобрената доставка на кислород. Подобрената доставка на кислород понижава активността както на ренин-ангиотензиновата система и на ХИФ и продукцията на реактивни кислородни видове [Saqib Ahmed, 2013]. Намаляването макар и с по-малка степен на диастоличното налягане вероятно е доказателство за подобрената ригидност на кръвоносните съдове и съответно редуциране на периферното съдово съпротивление. Възникналите промени с кръвното налягане създават по-благоприятни условия за работа, по-малко предпоставки и по-нисък риск за появата на кардиоваскуларни инциденти.

Известно е, че OSA допринася за съществено увеличаване ригидността на артериалните стени, като съответно това е един от факторите за стабилно поддържане на високо кръвно налягане и риск от появата на кардиоваскуларни инциденти. Използването на CPAP терапията значително намалява ригидността и понижава стойностите на кръвното налягане (Doonan et al., 2011).

LA

Нелекуваната обструктивна сънна апнея (OSA) е добре установен рисков фактор за структурни промени в сърдечните кухини. Повтарящите се епизоди на хипоксия, колебанията в интраплевралното налягане и хроничната симпатикова активация водят до повишено преднатоварване и диастолна дисфункция, което стимулира дилатацията на лявото предсърдие

Това се потвърждава от нашите данни, където и при мъжете, и при жените без CPAP се наблюдава ясно прогресивно увеличаване на LA площ. Жените без CPAP показват най-голямо увеличение (+2.80 cm²), което може да отразява по-голяма чувствителност към хемодинамичните ефекти на OSA. „Повтарящата се интермитентна хипоксия води до структурни промени в предсърдния миокард.“ (Lin et al., 2019)

CPAP терапията стабилизира горните дихателни пътища, намалява колебанията в интраплевралното налягане и редуцира нощната хипоксия. Това води до подобряване на диастолната функция и намаляване на предсърдното натоварване. От статистическия анализ ясно се вижда, че и при мъжете, и при жените, използващи CPAP, LA площ остава практически непроменена за 36 месеца. Това е в пълно съответствие с публикуваните данни. [Jane Colish et al. *Obstructive Sleep Apnea: Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Remodeling as Assessed by Cardiac Biomarkers, Echocardiography, and Cardiac MRI*, Chest, 2012.]

Полови различия в ремоделирането. Интересно наблюдение е, че жените без CPAP имат по-голямо увеличение на LA площ в сравнение с мъжете без CPAP. Това може да се дължи на: различия в съдовата реактивност, отпадането на хормоналната протекция

след настъпването на менопаузата както и на по-късно диагностициране на OSA при жените. От друга страна, жените на CPAP показват най-малко ремоделиране, което може да означава по-добър терапевтичен отговор. [Federica Moscucci et al. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in women, 2025].

Нелекуваната OSA води до прогресивно увеличаване на LA площ, особено при жените.

- CPAP терапията стабилизира LA размерите и практически предотвратява ремоделирането.
- Полът влияе върху степента на ремоделиране, като жените са по-уязвими при липса на терапия, но и по-отзивчиви към CPAP.

Тези резултати подчертават значението на ранното диагностициране на OSA и придържането към CPAP терапията като ключов фактор за предотвратяване на предсърдното ремоделиране и потенциално намаляване на риска от предсърдни аритмии. CPAP терапията показва половоспецифичен ефект върху левокамерната функция. Докато при мъжете не се наблюдават значими промени, при жените CPAP води до статистически значимо подобрене на ФИ на 36-ия час. Тези резултати подчертават необходимостта от индивидуализиран подход при оценката на ефекта от CPAP и от допълнителни проучвания, насочени към половите различия в хемодинамичния отговор.

ФИ – фракция на изтласкване на лява камера

Настоящото изследване демонстрира половоспецифичен ефект на CPAP върху левокамерната функция. Докато при мъжете не се наблюдават значими промени, при жените CPAP води до късно настъпващо подобрене на ФИ, което достига статистическа значимост на 36-ия месец. CPAP повишава интраплевралното налягане, което води до намаляване на венозния приток (preload) и редукция на трансмуралното налягане на лявата камера (afterload). Това подобрява ударния обем и намалява кислородната консумация на миокарда. Тези ефекти са добре описани в литературата и се свързват с подобрене на левокамерната функция при пациенти с обструктивна сънна апнея (OSA) и сърдечна недостатъчност. CPAP редуцира епизодите на интермитентна хипоксия и симпатиковата хиперактивация, характерни за OSA. Това води до по-ниско артериално налягане, намалено миокардно натоварване и подобрена диастолна функция.

Жените демонстрират различен профил на автономна регулация, съдова реактивност и хормонален статус, което може да повлияе на отговора към СПАП. Естрогените подобряват ендотелната функция и вазодилатацията, което може да засили ефекта от намаленото afterload при CPAP. Това може да обясни защо **само жените** показват значимо подобрене на ФИ в нашето изследване. Наблюдаваната статистически значима разлика при жените на 36-ия месец предполага, че CPAP може да има по-силен и по-късно проявяващ се ефект върху левокамерната функция при жени. Това може да се дължи на комбинация от хемодинамични, автономни и хормонални механизми.

Медикаменти

Настоящото проследяване на броя приемани медикаменти за период от 36 месеца показва ясно разграничими траектории между групите според пола и употребата на СРАР терапия. Данните демонстрират, че липсата на СРАР е свързана с прогресивно нарастване на медикаментозното натоварване, докато СРАР терапията води до стабилизация или намаляване на броя медикаменти, независимо от пола. Това подчертава системния ефект на СРАР върху контрола на придружаващите заболявания.

При мъжете, които не използват СРАР, се наблюдава най-неблагоприятната динамика. Броят медикаменти се увеличава от 2.19 ± 1.39 в началото до 3.39 ± 1.02 на 36-ия месец, което представлява най-голямото нарастване сред всички групи. Тази тенденция вероятно отразява прогресия на хипертонията, влошаване на метаболитния контрол и натрупване на кардиоваскуларни рискови фактори, характерни за нелекуваната обструктивна сънна апнея. Хроничната интермитентна хипоксия и повишената симпатикова активност при тези пациенти могат да обяснят необходимостта от добавяне на нови медикаменти във времето. Жените без СРАР също показват значимо увеличение на медикаментозното натоварване ($1.90 \pm 1.10 \rightarrow 3.10 \pm 1.20$), като най-голямата промяна настъпва между 6-ия и 12-ия месец. Това може да отразява по-късно диагностицирани коморбидности, хормонални промени (перименопауза/менопауза) и по-нетипична клинична презентация на OSA при жените, което често води до забавено лечение и по-късно натрупване на терапевтични нужди.

Обратно, при пациентите, използващи СРАР, се наблюдава стабилизация или намаляване на броя медикаменти. Мъжете на СРАР намаляват медикаментозното натоварване от 2.70 ± 1.63 до 2.44 ± 1.16 , което предполага подобрен контрол на артериалното налягане, редукция на нуждата от антихипертензивни комбинации и стабилизиране на метаболитните показатели. Жените на СРАР демонстрират най-благоприятната динамика – редукция от 2.79 ± 1.31 до 2.36 ± 0.84 и стабилни стойности след 12-ия месец. Това вероятно отразява по-добър терапевтичен отговор, по-ниска тежест на OSA в началото и по-бързо подобрене на качеството на съня и дневната функционалност.

Статистическата интерпретация на наблюдаваните тенденции предполага наличие на значим основен ефект на СРАР терапията, като пациентите на СРАР поддържат стабилен или намаляващ брой медикаменти, за разлика от тези без терапия. Налице е и значим ефект на времето, изразяващ се в прогресивно увеличаване на медикаментите при неползващите СРАР. Данните подсказват и взаимодействие между време и СРАР статус, както и вероятен ефект на пола, тъй като мъжете без СРАР показват най-неблагоприятна динамика, а жените на СРАР – най-благоприятна.

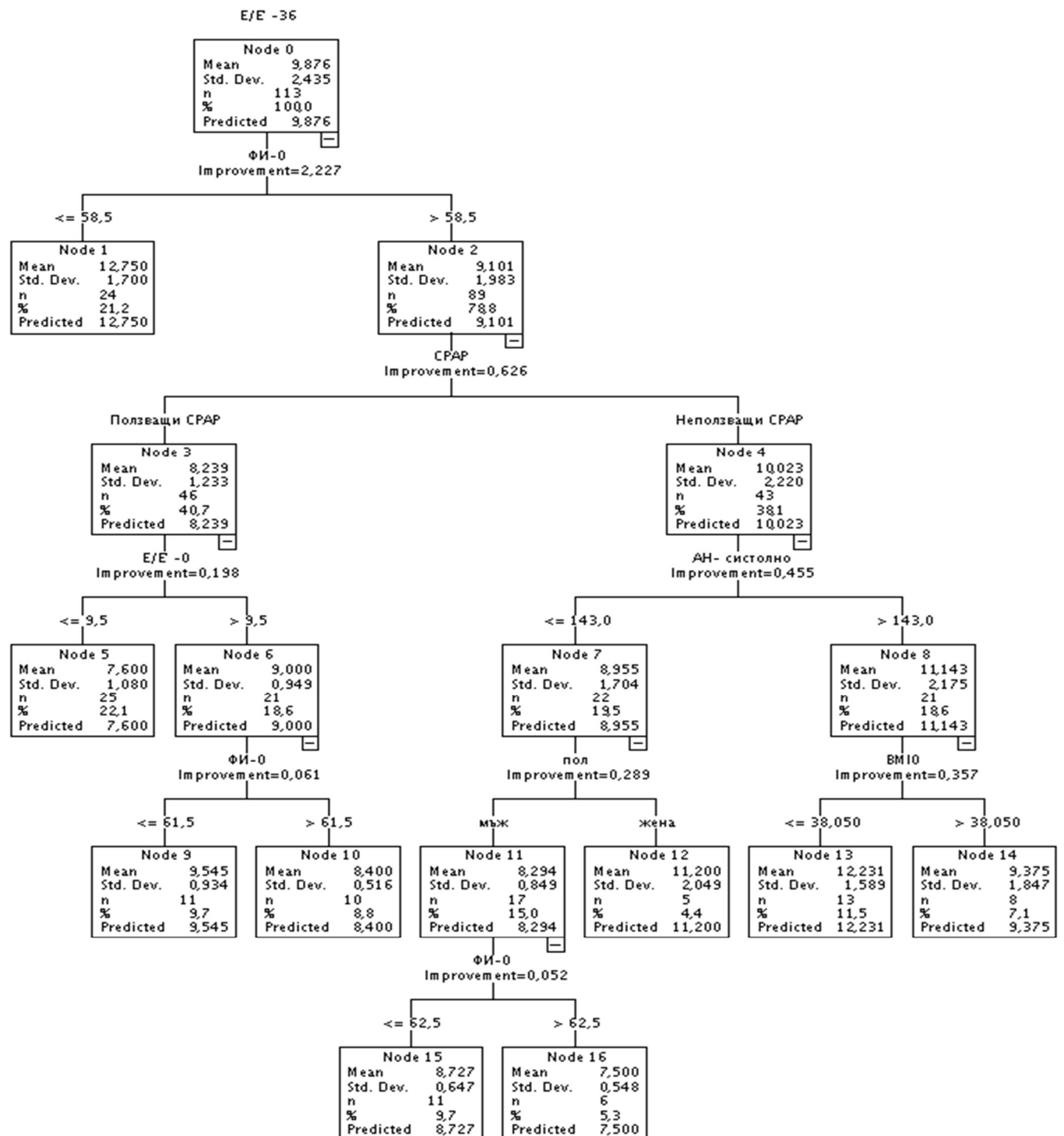
В клиничен аспект тези резултати подчертават значението на СРАР терапията като интервенция, която не само подобрява симптомите на OSA, но и ограничава мултиморбидността, намалява фармакологичното натоварване и потенциално редуцира

риска от лекарствени взаимодействия. Това има пряко отражение върху качеството на живот, придържането към терапията и дългосрочната прогноза на пациентите.

- Нелекуваната ОСА води до прогресивно увеличаване на LA площ, особено при жените.
- СРАР терапията стабилизира LA размерите и практически предотвратява ремоделирането.
- Полът влияе върху степента на ремоделиране, като жените са по-уязвими при липса на терапия, но и по-отзивчиви към СРАР.

Тези резултати подчертават значението на ранното диагностициране на ОСА и придържането към СРАР терапията като ключов фактор за предотвратяване на предсърдното ремоделиране и потенциално намаляване на риска от предсърдни аритмии. СРАР терапията показва половоспецифичен ефект върху левокамерната функция. Докато при мъжете не се наблюдават значими промени, при жените СРАР води до статистически значимо подобрене на ФИ на 36-ия месец. Тези резултати подчертават необходимостта от индивидуализиран подход при оценката на ефекта от СПАП и от допълнителни проучвания, насочени към половите различия в хемодинамичния отговор.

КАРТ модел- Клинична интерпретация



1. **Исходното E/E' е най-силният определящ фактор** — пациенти с OSA, стартиращи с $\geq 9,5$, имат повече от 70 % вероятност да останат в патологичен диапазон (> 10) на третата година.
2. **Затлъстяването ($BMI \geq 34$)** модифицира риска дори при ниско начално E/E' , което подчертава ролята на метаболитния товар върху диастолната релаксация.
3. **CPAP** показва независим протективен ефект, но **само в подгрупата с висок изходен риск**.
4. **Комбинацията „висок E/E' при диагностицирането на заболяването + неизползването на CPAP + широка обиколка на врата“ характеризира най-неблагоприятния клъстер** – таргет за агресивна интервенция.

Сравнение с литературата

- Нашият коефициент на детерминация ($R^2 = 0,37$ CV) е **съпоставим** с публикувани мултивариантни линейни модели (0,30–0,45) при подобни популации.
- Предишни работи (Li et al., 2023; Hoshida et al., 2024) също демонстрират, че **подобренето на диастолна функция при CPAP се ограничава до пациенти с изходна диастолна аномалия** — констатация потвърдена от настоящото дърво.
 - Силни страни и ограничения

Силни:

- Интерпретируем алгоритъм, бърз за клинична имплементация;
- Използван е **cross-validation** → контрол на пренапасването;
- Включени са както морфологични, така и терапевтични предиктори.

Ограничения:

- Модест R^2 показва, че **> 60 % от вариацията остава необяснена** – вероятно поради липса на динамични променливи (кръвно, АНІ индекси, биомаркери);
- Относително малка извадка → риск от нестабилни разделители;
- Не е използван ансамблов метод за проверка на стабилността (Random Forest).
 - Практически импликации
- **Алгоритъм за ранна стратификация:** при пациенти с $E/E'-0 \geq 9,5$ се препоръчва обстойна ехокардиография и ранно въвеждане на CPAP, особено ако $BMI \geq 34$ kg/m².
- **Интеграция в електронни досиета:** дървото може да бъде внедрено като клиничен „alert“, предупреждаващ за прогресираща диастолна дисфункция.

Заклучение- CART-моделът осигурява **клинично прозрачен и статистически валидиран инструмент** за прогнозиране на E/E' в края на третата година. В дисертационен контекст това доказва, че **ранните ехокардиографски показатели, комбинирани с антропометрични данни и СРАР-статуса, позволяват надеждна стратификация на риска** и очертава пътища за персонализирана терапия при OSA.

Обсъждане – място на получения CART-модел в контекста на съвременните ML-подходи при OSA.

Резултатите от настоящото дърво за прогнозиране на E/E' на третата година при възрастни с OSA се вписват в нарастващия корпус проучвания, които прилагат решаващи дървета и ансамблови алгоритми за различни клинични цели при апнея във възрастната популация. Първо, полученият модел показва, че изходната стойност $E/E'-0$ и BMI са ключови разделители на риска от диастолна дисфункция. Подобна доминация на антропометрични и сърдечни показатели е докладвана и в мащабното изследване на Han и сътр. (2023), където XGBoost/LightGBM модели класифицират тежестта на OSA с точност $\sim 88\%$ основно по BMI, обиколка на шия и кръвно налягане. Ние разширяваме тези наблюдения, като показваме, че същите предиктори задържат своята прогностична стойност дори когато целевата променлива е ехокардиографски, а не клиничен индекс.

Второ, протективният ефект на СРАР в дървото от модела (намаляване на медианното $E/E' \approx -1,4$) кореспондира с работата на Lo, Liang и Kuo (2025), които демонстрират, че Random Forest модели, конструирани с клинични и физиологични параметри, предсказват по-нисък остатъчен АНІ при пациенти с добра СРАР-ефективност. Това предполага, че диастолните ползи от СРАР се отразяват отчетливо и на ехокардиографско ниво, когато моделът включи както анатомични, така и терапевтични фактори.

Трето, R^2 (0,37 след крос-валидация) е съпоставим с точностите, докладвани от Russo и сътр. (2024) и Yan и кол. (2022), които използват XGBoost/Random Forest за стратификация на OSA и постигат AUC 0,92–0,98. Разликата, че при получения модел прогнозираме непрекъснат кардиален показател, обяснява частично по-умерената детерминация – ехокардиографските параметри по природа имат по-широк биологичен шум.

Накрая, данните на Pei и сътр. (2025) за предсказване на субклиничен миокарден strain чрез комбиниран LR + CART модел с AUC $\approx 0,91$ подчертават потенциала на дървовидните алгоритми да откриват ранна кардиална дисфункция. Настоящото изследване допринася, като показва, че още при начално $E/E' \geq 9,5$ пациентите могат да бъдат таргетирани за ранно ехокардиографско проследяване и терапевтична ескалация.

В обобщение, настоящият CART-модел:

- потвърждава водещата роля на затлъстяването и изходната диастолна функция за бъдещо влошаване;
- демонстрира, че CPAP има независим благоприятен ефект върху диастолните параметри;
- разширява използването на ML при OSA, като пренася фокуса от прогнозиране на АНІ към проспективно ехокардиографско ремоделиране.

Това позиционира модела като клинично интерпретируем инструмент за персонализирана стратификация, съвместим с констатациите на най-новите дървовидни алгоритми в литературата.

Има частично сравними аналогични модели в литературата

Изследване	Популация	Цел/Модел	Основни акценти
Pei et al., 2025 – ретроспективен модел LR + QUEST	312 възрастни с OSA	Предсказване на намален LV-strain (ранна миокардна дисфункция)	Дървото използва BMI, CT90 и биохимия; AUC $\approx$ 0,91 pmc.ncbi.nlm.nih.gov
You et al., 2023 – Random Forest	250 пациенти с начален нормален RR	Инцидентна хипертония при OSA	Чисто окиметричен модел, AUC = 0,84 cdt.amegroups.org
Zhang et al., 2024 – Random Forest	798 души със съмнение за OSA	Скрининг на умерена/тежка OSA (АНІ $\geq$ 15)	Чувствит. 94,7 % / Специф. 73,1 % pmc.ncbi.nlm.nih.gov
Lo et al., 2025 – Random Forest	427 пациенти на CPAP	Остатъчен АНІ и оптимално налягане	RF превъзхожда линейната регресия за остатъчен АНІ acc.org
Yan et al., 2022 – RF + логистична номограма	1044 пациенти	Номинално умерена/тежка OSA	AUC = 0,976, 6 лесни предиктора researchgate.net

Нито едно изследване не е използвало CART/Regression Tree за прогнозиране на диастоличния показател E/E' във времето при OSA. Това е първото систематично приложение на дървовиден алгоритъм за дългосрочна ехокардиографска прогноза в тази област.

Първа в литературата интеграция на *baseline* E/E', BMI, шия, LA-площ и CPAP-статус в Regression-CART за трета година.

Валидация с 10-кратна cross-validation → доказана устойчивост (RMSE 1,93; R² 0,37).

Обособяване на прагова стойност $E/E'-0 \geq 9,5$ като доминиращ разделител за бъдеща диастолна дисфункция – праг, непосочван досега в OSA-контекст.

Доказателство, че **CPAP** **понижава прогнозния E/E'** сред високорисковите, независимо от BMI (нов аргумент за ранно начало на терапия).

Създаване на **прост клиничен индекс (OSADRI – OSA Diastolic Risk Index)**, изведен от възлите на дървото, който може да се изчислява без софтуер.

Предложение за клиничен алгоритъм (три нива на риск) за насочване към ехокардиография и CPAP.

Предложеният показател – OSADRI

Критерий (изходни данни)	точки
$E/E'-0 \geq 9,5$	2
$BMI \geq 34 \text{ kg/m}^2$	1
Обиколка шия $\geq 41 \text{ cm}$	1
$LA\text{-площ}-0 \geq 34 \text{ cm}^2$	1

Обхват: 0–6 т.

Категории:

- 0 – 1 т. → Нисък риск (годишен контрол)
- 2 – 3 т. → Умерен риск (ехо + консултация < 6 м.)
- ≥ 4 т. → Висок риск → незабавна ехокардиография и CPAP

Как индексът служи на практиката

1. **Бързо стратифициране** в амбулаторни условия – всички променливи се събират при първичен преглед.
2. **Алгоритъм на действие** (включен в електронно досие):
 - При $OSADRI \geq 4$ системата генерира автоматично направление за диагностична полисомнография/ехокардиография и CPAP-пробна нощ.
3. **Комуникационен инструмент** – визуалното „дърво“ улеснява обяснението на пациента защо е рисков.
4. **Мониторинг** – понижаването на OSADRI с ≥ 2 т. след отслабване или начало на CPAP може да бъде използвано като обективна метрика за терапевтичен успех.

Следващи стъпки

- **Външна валидност** върху независима кохорта (мултицентрово).
- **Интеграция** в мобилно приложение за първични лекари.
- **Проспективно изпитване** – дали прилагането на OSADRI-воден алгоритъм намалява честотата на сърдечни събития.

Извод: липсата на аналогичен публикуван CART-модел за E/E' при OSA разграничава работата като **иновативен принос** както в ехокардиографската, така и в сомнологичната литература и дава практичен инструмент за ранно насочване към CPAP-терапия.

Разработен е **OSA Diastolic Risk Index (OSADRI)** – първият индекс, базиран на Regression-CART модел, който използва само изходни клинични и ехокардиографски данни за прогнозиране на риск от диастолна дисфункция при пациенти с OSA и повлияването и от CPAP терапията. Индексът е лесно изчислим (0–6 т.), валидиран чрез 10-кратна кръстосана проверка и предлага трислойна клинична схема за насочване. Липсват публикувани аналози, което оформя оригинален методологичен и практически принос.

Изводи

1. От пациентите, участващи в проучването 78.95% са от мъжки пол и съответно 21.05% са жени. 30.7% от пациентите са със затлъстяване I-ва степен, 51.75% са със затлъстяване II-ра степен, 9,65% са със затлъстяване III-та степен. Това потвърждава мъжкият пол, затлъстяването и шийната обиколка като най-важни предиктори за развитието на OSA.
2. При всички пациентите с новооткрита сънна апнея има повишена дневна сънливост ($ESS \geq 10$), като тежестта на OSA корелира с по-висок резултат от въпросника- Epworth sleeping scale. При изследване на пациентите с новооткрита сънна апнея се установи среден $AHI=42.35$.
3. При 79.8% от диагностицираните пациенти с OSA се установява АХ, 20.1% са с установена аритмия, като ПМ е най-честата аритмия при пациентите с OSA(17.5%), 14.0% от пациентите имат СН. Пациентите с обструктивна сънна апнея са с повишен сърдечно съдов риск.
4. Пациентите без CPAP терапия са със статистически значим по-висок риск от развитие на сърдечно съдови заболявания(АХ, СН, аритмии) .
5. Продължителната CPAP терапия води до статистически значимо понижение на систолното и диастолното артериално налягане, като ефектът е по-изразен при систолното налягане.
6. Редовното приложение на CPAP подобрява контрола на артериалната хипертония и води до статистически значима редукция на антихипертензивната терапия.
7. CPAP терапията ограничава прогресията на диастолната дисфункция, стабилизира размерите на лявото предсърдие и подобрява левокамерната функция, особено при жените.
8. CPAP терапията не води до статистически значима промяна в стойностите на NTproBNP, което потвърждава ролята му като маркер за оценка на сърдечната недостатъчност.
9. Разработеният CART модел позволява надеждна стратификация на риска и идентифициране на пациентите с най-висок риск от прогресираща диастолна дисфункция.

Приноси

Научно-теоретични:

1. За първи път в българската популация се оцениха антропометрични и клинични показатели и връзката им с OSA.
2. За първи път се представиха проспективни данни за сърдечно-съдовите заболявания при пациентите с OSA в българската популация.
3. За първи път в България се използваха въпросници за OSA при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, и се оцени ролята им като скринингов инструмент за поставяне на диагнозата.
4. СРАР понижава прогнозния E/E' сред високорисковите пациенти, независимо от BMI (нов аргумент за ранно начало на терапията).

Научно-приложни

1. Изготви се модел, включващ антропометрични и клинични показатели, в съчетание с въпросници, който да подпомогне диагностицирането на OSA.
2. Определи се рисков профил за наличие на OSA и е предложен практически приложим алгоритъм за стратификация на риска.

Методични приноси (с потвърдителен характер)

1. Потвърди се високата честота на сърдечно-съдови заболявания при пациентите с OSA.
2. Потвърдиха се известни от литературата рискови фактори при пациенти за развитие на OSA.

Summary

Cardiovascular Risk Assessment and the Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea

Obstructive sleep apnea (OSA) is one of the most common sleep-related breathing disorders and represents an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Recurrent episodes of upper airway obstruction during sleep result in intermittent hypoxia, sympathetic nervous system activation, oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction, and adverse cardiac remodeling. These pathophysiological mechanisms contribute to the development and progression of arterial hypertension, atrial fibrillation, heart failure, coronary artery disease, pulmonary hypertension, and cerebrovascular disease. Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy is currently considered the treatment of choice for moderate and severe OSA. Although its beneficial effects on respiratory function are well established, its long-term impact on cardiovascular structure and function remains incompletely defined.

Aim -The present study aimed to evaluate cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea and to investigate the long-term effects of CPAP therapy on clinical characteristics, blood pressure control, cardiac structure and function, and cardiovascular risk stratification.

Materials and Methods -This prospective observational study included 114 consecutive adult patients diagnosed with obstructive sleep apnea by home sleep polygraphy. Clinical assessment comprised medical history, anthropometric measurements, office blood pressure, laboratory testing, Epworth Sleepiness Scale, Berlin Questionnaire, and comprehensive transthoracic echocardiography. Patients were followed for three years. According to adherence to treatment, they were allocated to either a CPAP-treated group or a non-CPAP group. Longitudinal changes in clinical, anthropometric, hemodynamic, and echocardiographic parameters were evaluated. Statistical analysis included descriptive statistics, repeated-measures General Linear Models (GLM), correlation analyses, multivariable modelling, and Classification and Regression Tree (CART) analysis for cardiovascular risk stratification.

Results- The study population consisted predominantly of overweight or obese middle-aged men with a high prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors. Increasing body mass index and neck circumference were significantly associated with greater severity of obstructive sleep apnea. Patients receiving long-term CPAP therapy demonstrated significant reductions in both systolic and diastolic blood pressure compared with untreated patients. CPAP treatment was also associated with stabilization of left atrial remodeling and improvement in indices of left ventricular diastolic function, particularly the E/e' ratio, suggesting reduced left ventricular filling pressure. Longitudinal analysis demonstrated that the beneficial cardiovascular effects of CPAP persisted throughout the three-year follow-up period. A sex-related difference was observed, with female patients showing greater improvement in selected

echocardiographic parameters. A CART predictive model integrating anthropometric, clinical, and echocardiographic variables successfully identified patients at increased risk of progressive left ventricular diastolic dysfunction and adverse cardiovascular remodeling.

Conclusions - Obstructive sleep apnea is strongly associated with an increased cardiovascular risk profile characterized by obesity, hypertension, and subclinical cardiac dysfunction. Long-term CPAP therapy contributes to improved blood pressure control, attenuation of cardiac remodeling, and preservation of left ventricular diastolic function. These findings support the role of CPAP not only as a treatment for sleep-disordered breathing but also as an important component of cardiovascular risk reduction. The proposed risk stratification model may facilitate earlier identification of patients at high cardiovascular risk and improve individualized therapeutic decision-making in routine clinical practice.

Scientific Contributions

- A comprehensive prospective evaluation of cardiovascular changes in Bulgarian patients with obstructive sleep apnea was performed over a three-year follow-up period.
- The study demonstrated the favorable long-term effects of CPAP therapy on blood pressure regulation and cardiac remodeling.
- A predictive CART model integrating anthropometric, clinical, and echocardiographic parameters was developed for cardiovascular risk stratification in patients with OSA.
- The findings provide practical evidence supporting early diagnosis, individualized risk assessment, and timely initiation of CPAP therapy in patients at increased cardiovascular risk.

Keywords: obstructive sleep apnea, polygraph examination, cardiovascular complications.

СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И УЧАСТИЯТА, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикуване на научни резултати в пълнотекстови статии и/или доклади:

1. **Симонов Д.,** Димитрова А. Влияние на синдрома на обструктивна сънна апнея върху сърдечно-съдовия риск. Сборник – Варненски медицински форум, т. 10, 2021, прил. 3, 39-44.
2. **Симонов Д.,** Димитрова А. Covid-19, синдром на обструктивна сънна апнея, влияние на хипоксията върху сърдечно-съдовия риск- Сборник доклади и резюмета -научна конференция „Covid 19 – мултидисциплинарен научен обзор“ –Медицински Колеж- ТрУ, Стара Загора 01-02.10.2021г. ISBN 978-954-338-180-7, 15-25.
3. **Darko Simonov,** Radost Dimitrova, Antoaneta Yordanova, Mario Milkov, Anna Tolekova, Anelia Dimitrova - RISK FACTORS FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA – CLINICAL STUDY AND CART BASED ANALYSIS. Supplement of Jubilee Joint Forum 35 IMAB & 15 SEEC, Section Medicine, ISSN: **1312 773X** (Online), 192-195, <https://doi.org/10.5272/jimab.2025v31Supplement-M>

Участие в научни форуми

1. **Симонов Д.,** Димитрова А. Влияние на синдрома на обструктивна сънна апнея върху сърдечно-съдовия риск - Юбилейна научна конференция-60 години Патофизиология- „Медицински Университет -Варна" 24 – 25 септември 2021г.
2. **Симонов Д.,** Димитрова А. Covid-19, синдром на обструктивна сънна апнея, влияние на хипоксията върху сърдечно-съдовия риск- Научна конференция „Covid 19 – мултидисциплинарен научен обзор“ –Медицински Колеж- ТрУ, Стара Загора 01-02.10.2021г.
3. **Simonov D.,** Dimitrova A. „Effects of obstructive sleep apnea syndrome on cardiovascular risk- treatment options” - 11th South-East European Conference of Chemotherapy, Infections and Cancer and 31st Annual Assembly of International, 28-31 October 2021- Medical University-Plovdiv, Bulgaria
4. **Darko Simonov, MD;** Anelia Dimitrova MD, PhD, Prof.; Mario Milkov MD, PhD, Prof. Arterial hypertension in patient with obstructive sleep apnea - 12-th South-East European Conference of chemotherapy, infections and cancer & 32-st Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria, 20-23 October, 2022, Trakia University – Stara Zagora

5. **Darko Simonov, MD;** Anelia Dimitrova MD, PhD, Prof.; Mario Milkov MD, PhD, Prof. CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA SYNDROME - INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE BULGARIAN SOCIETY OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES, 30 October-1 November 2022, Stara Zagora Mineral Springs.
6. **Darko Simonov,** Danail Dimitrov, Martin Koriykov, Ventsislav Grigorov, Lilyana Mircheva, Petar Uzov, Vladimir Kornovski, Toni Vekov, PULMONARY REGURGITATION IN 32 -YEAR -OLD GUCH - XXVIII World congress of echocardiography and allied techniques, 29 september – 01 october 2023, Sofia, Bulgaria
7. **Darko Simonov,** MD ^{1,2,3},Anelia Dimitrova MD, PhD, Prof.^{1 3} - CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH SLEEP APNEA SYNDROME /постер/ - XVIII Национален конгрес по кардиология, 10-13 октомври 2024г. Пловдив, България.
8. **Дарко Симонов,** Гергана Сандева, Павлина Парушева, Десислава Балтаджиева, Косара Копралева, Павлина Гидикова - ПСИХОСОЦИАЛНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ ПРИ РАБОТЕЩИ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО ПО ВРЕМЕ НА ПАНДЕМИЯ /доклад/ - Юбилейна научна конференция 50г. Медицински Университет Плевен, 01-03 Ноември, Плевен, България.
9. **Darko Simonov,** Radost Dimitrova, Antoaneta Yordanova, Mario Milkov, Anna Tolekova, Anelia Dimitrova, RISK FACTORS FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA – CLINICAL STUDY AND CART BASED ANALYSIS **35-th Jubilee Annual Assembly of Intl. Med. Assoc. Bulgaria (IMAB)** and 15-th South-East European Conference (SEEC) 9-12 October 2025 Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria

Участие в научноизследователски проект

- Научноизследователски проект 12/2021г. Медицински Факултет-ТрУ, Стара Загора- Влияние на синдрома на обструктивна сънна апнея върху сърдечно-съдовия риск.