

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE « CAROL DAVILA »

BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



**PROFILUL ARITMOLOGIC ȘI CARDIOVASCULAR AL
PACIENȚILOR CU SINDROM DE APNEE ÎN SOMN DE TIP
OBSTRUCTIV. ANALIZA PREZENȚEI FIBRILAȚIEI ATRIALE SAU
FLUTTER LA PACIENTUL APNEIC ȘI IMPACTUL
TRATAMENTULUI CU CPAP ÎN CONTROLUL ACESTOR
AFECȚIUNI**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Bogdan Miron Alexandru

Doctorand:

Grigoriu Liliana Alexandrina

București

2020

Cuprins

Introducere	6
I. Partea generală- Considerații teoretice	10
1. Apneea în somn de tip obstructiv.....	10
1.1. Definiții și aspecte clinice ale Apneei în somn de tip obstructiv.....	10
1.2. Metode de diagnostic ale Apneei în somn de tip obstructiv.....	16
1.3. Epidemiologia Apneei în somn de tip obstructiv.....	20
1.4. Fiziopatologia Apneei în somn de tip obstructiv.....	22
1.5. Consecințele cardiovasculare ale Apneei în somn de tip obstructiv.....	31
1.6. Consecințele metabolice ale Apneei în somn de tip obstructiv.....	49
1.7. Metode terapeutice în Apneea în somn de tip obstructiv.....	53
2. Apneea în somn de tip obstructiv și fibrilația atrială.....	58
2.1. Fibrilația atrială-Generalități.....	58
2.2. Corelațiile apneei în somn de tip obstructiv cu fibrilația atrială.....	63
II. Contribuții personale	67
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	67
4. Metodologia generală a cercetării.....	69
4.1. Material și metodă.....	69
4.2. Descrierea aparaturii utilizate în studiu.....	74
4.3. Analiza statistică.....	84
4.4. Caracteristicile generale ale pacienților incluși în baza de date și formarea grupurilor de studiu.....	85
5. Efectul tratamentului cu CPAP în menținerea ritmului sinusal la pacienții diagnosticați cu ASO moderat sever și tulburări de ritm de tipul FiA/Flutter la un an de urmărire și evaluarea aderenței la terapia cu CPAP.....	95
5.1. Ipoteza de lucru și obiective.....	95
5.2. Material și metodă.....	95
5.3. Analiza statistică.....	96
5.4. Rezultate și discuții.....	96
5.5. Concluzii.....	111
6. Analiza prezenței comorbidităților cardiovasculare și metabolice și modificărilor ecocardiografice ale atriului stâng la pacienții cu ASO moderat sever și ASO ușor.....	112
6.1. Ipoteza de lucru și obiective.....	112
6.2. Material și metodă.....	112
6.3. Rezultate și discuții.....	113
6.4. Concluzii.....	120
7. Concluzii și contribuții personale	121
Bibliografie	125
Anexe	

INTRODUCERE

Apneea în somn de tip obstructiv (ASO) reprezintă o patologie importantă a cărei prevalență se află în creștere, ca urmare a creșterii prevalenței obezității și a îmbunătățirii metodelor de screening și diagnostic. Obezitatea, care este principalul factor de risc în apariția ASO la adult, face parte din sindromul metabolic și este strâns asociată cu bolile cardiovasculare și metabolice.

ASO se caracterizează prin sforăit puternic, opriri ale respirației în timpul somnului și fragmentarea somnului, având drept consecințe hipoxemia intermitentă, activarea simpatică și somnolența diurnă, cu implicații cardiovasculare, metabolice și cognitive.

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate din lume, aproximativ o treime din totalitatea deceselor globale fiind atribuită acestor boli. Studii recente au demonstrat că ASO reprezintă un factor de risc independent în dezvoltarea BCV.

Principalele consecințe fiziopatogenice ale ASO cu implicații în apariția și agravarea bolilor cardiovasculare sunt reprezentate de hipoxemia intermitentă, microtrezirile și modificările de presiune intratoracică din timpul perioadelor de apnee. Aceste modificări determină activare simpatică, stres oxidativ, inflamație, hipercoagulabilitate, disfuncție endotelială și tulburări metabolice.

Diagnosticarea precoce a ASO precum și inițierea tratamentului prezintă o importanță deosebită în scopul prevenirii complicațiilor cardiovasculare și metabolice consecutive acestei afecțiuni.

Gold standardul de tratament al ASO este reprezentat de terapia cu presiune pozitivă continuă (CPAP), iar acest tip de tratament s-a dovedit a fi eficient în scăderea riscului cardiovascular atunci când este utilizat corect și cu o durată corespunzătoare (minim 4 ore/noapte).

Fibrilația atrială (FiA) este cea mai frecventă tulburare de ritm cardiac a cărei prevalență se află în creștere ca urmare a creșterii vârstei în populația generală, creșterii prevalenței obezității, a supraviețuirii după primul eveniment cardiovascular și îmbunătățirii metodelor de diagnostic.

Fibrilația atrială crește riscul de accidente vasculare cerebrale ischemice, riscul de hemoragie ca urmare a tratamentului anticoagulant și poate determina înrăutățirea funcției ventriculare, cardiomiopatie, angină pectorală, infarct miocardic, apariția insuficienței cardiace și a decesului prematur. Atât fibrilația cât și flutterul atrial cresc mortalitatea în populația generală așa cum a fost demonstrat în anumite studii.

Există o strânsă legătură între ASO și fibrilația atrială. Aceste boli se regăsesc frecvent împreună și de multe ori asociază și alte patologii cardiovasculare sau metabolice, cum ar fi HTA, boala coronariană ischemică, insuficiența cardiacă, hipertensiunea pulmonară, accidentul vascular cerebral, obezitatea, dislipidemia și diabetul zaharat.

Anumite studii au evidențiat că tratamentul cu presiune pozitivă continuă îmbunătățește rezultatele tratamentului farmacologic în ceea ce privește scăderea frecvenței cardiace și menținerea ritmului sinusal după procedurile de cardioversie sau ablație pe cateter la pacienții cu FiA/Flutter și ASO, dar aceste studii sunt în număr restrâns, devenind necesară realizarea de noi cercetări care să își aducă contribuția în acest domeniu.

Cercetarea descrisă în această teză își propune să analizeze relația care există între apneea în somn de tip obstructiv și fibrilația atrială/flutter, precum și conexiunile cu alte patologii cardiovasculare și metabolice, care pot fi prezente la pacienții cu asociere ASO-FiA/Flutter.

Teza cuprinde o **parte generală** în care se descriu date actuale referitoare la prevalența, factorii de risc, fiziopatogenie, aspecte clinice, metode de diagnostic, consecințele cardiovasculare și metabolice, precum și metodele de tratament ale ASO.

Partea specială sau contribuția personală cuprinde următoarele aspecte:

1. Analiza asocierii apneei în somn de tip obstructiv cu tulburările de ritm cardiac de tipul FiA și Flutter, precum și a efectului tratamentului cu presiune pozitivă continuă (CPAP) la pacienții care prezintă asocierea ASO cu FiA/Flutter.
2. Analiza relațiilor care există între severitatea ASO (evaluată prin indexul de apnee hipopneei, indexul de desaturare, timpul petrecut cu saturație sub 90%), comorbiditățile cardiovasculare și metabolice, tipul de tulburare de ritm, intervențiile terapeutice ale tulburărilor de ritm la pacienții cu ASO.
3. Analiza aderenței la terapia CPAP la această categorie de pacienți, fiind cunoscut faptul că efectul terapeutic este direct proporțional cu numărul de ore de utilizare.

CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

ASO reprezintă un factor de risc pentru apariția și agravarea tulburărilor de ritm cardiac, iar tratamentul ASO reprezentat de terapia cu presiune pozitivă continuă poate contribui la menținerea ritmului sinusal și implicit la prevenirea complicațiilor de cauză cardiovasculară.

Rezultatele tratamentului cu CPAP asupra bolilor CV depind de aderența pacienților la tratament, unele studii arătând că tratamentul este eficient atunci când este utilizat zilnic și minim 4h/noapte.

Obiectivele tezei au fost următoarele:

1. Analiza asocierii apneei în somn de tip obstructiv (ASO) cu tulburările de ritm cardiac de tipul FiA și Flutter.
2. Efectul tratamentului cu presiune pozitivă continuă (CPAP) adăugat terapiei medicamentoase sau de tip ablativ în menținerea ritmului sinusal la pacienții diagnosticați cu apnee în somn de tip obstructiv forma moderată-severă și FiA paroxistică/persistentă sau Flutter, care au utilizat CPAP și au fost urmăriți timp de 1 an.
3. Analiza relațiilor care există între severitatea ASO, comorbiditățile cardiovasculare și metabolice (HTAE, BCI, AVC, DZ, Dislipidemie), prezența modificărilor dimensionale ale atriului stâng, tipul de tulburare de ritm, intervențiile terapeutice ale tulburărilor de ritm la pacienții cu ASO.
4. Evaluarea aderenței la terapia CPAP la o lună prin interviu telefonic și la un an prin interpretarea datelor din cardurile de memorie ale CPAP-urilor, fiind cunoscut faptul că aderența la terapia CPAP reprezintă un factor important în obținerea beneficiului pe termen lung cu scăderea riscului cardiovascular global, efectul terapeutic fiind direct proporțional cu numărul de ore de utilizare. S-a analizat deasemenea presiunea de tratament necesară în controlul ASO la acești pacienți.

4. Metodologia generală a cercetării.

4.1. Material și metodă

Am realizat un studiu prospectiv, intervențional pe 63 de pacienți, diagnosticați de către un medic cardiolog aritmolog cu FiA paroxistică sau persistentă sau Flutter și care prezentau suspiciune clinică înaltă de ASO. Studiul a fost realizat în perioada ianuarie 2013-decembrie 2017, în cadrul Institutului Național de Pneumoftiziologie Marius Nasta. Suspiciunea clinică înaltă de ASO a fost definită atunci când pacienții prezentau minim două din următoarele semne: sforăit zgomotos, obezitate, pauze de respirație în timpul somnului sau somnolență diurnă. Acestor pacienți li s-a efectuat poligrafie cardiorespiratorie în scopul identificării și stabilirii gradului de severitate a ASO.

La intrarea în studiu pacienților li s-a întocmit o fișă medicală care a cuprins date pașaportale, date antropometrice (înălțime, greutate, index de masă corporală), istoricul de fumat, date clinice referitoare la simptomatologia prezentă (sforăit, somnolență diurnă, apnei în timpul somnului semnalate de anturaj, obezitate, nicturie, cefalee matinală, tulburări de memorie și concentrare, iritabilitate, astenie fizică, somn neodihnitor), istoricul comorbidităților CV (HTA, aritmii, boală coronariană ischemică, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, AVC), metabolice (dislipidemie, obezitate), endocrinologice (hiper sau hipotiroidism, acromegalie), medicația antiaritmică, hipolipemiantă și diabetologică, parametrii ecocardiografici.

Deasemenea, pacienților li s-a efectuat examinare clinică și li s-a măsurat TA, pulsul și saturația în oxigen (SaO_2) în aer ambiant, în repaus.

Toți pacienții au completat scala de somnolență Epworth (SSE) la intrarea în studiu. Scala de somnolență Epworth reprezintă o metodă subiectivă de evaluare a somnolenței și este cea mai utilizată metodă. SEE cuantifică pe o scară de la 0 la 3 posibilitatea de a adormi/ațipi în 8 situații, prin 8 întrebări la care răspunde pacientul. În urma completării SEE se obține un punctaj între 0 și 24 de puncte. Se consideră că pacientul este somnolent dacă obține un punctaj peste 10 puncte.

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- vârsta cuprinsă între 18-80 ani
- pacienți diagnosticați cu fibrilație atrială paroxistică sau persistent sau flutter

- pacienți cu suspiciune clinică înaltă de ASO
- pacienți care au fost de acord să semneze consimțământul informat.

Suspiciunea clinică înaltă de ASO a presupus prezența a minim două semne/simptome dintre următoarele: sforăit, pauze de respirație semnalate de anturaj, somnolență diurnă excesivă, obezitate.

Criteriile de excludere din studiu au fost următoarele:

- vârsta sub 18 ani și peste 80 de ani
- pacienți cu boli neuropsihice
- pacienți cu afecțiuni tiroidiene
- pacienți cu anomalii craniofaciale
- pacienți care nu au semnat consimțământul informat.

Pacienților diagnosticați cu ASO moderat sever li s-a efectuat titrare în scopul stabilirii presiunii optime de tratament și consecutiv au primit indicație de tratament cu CPAP și terapie medicamentoasă sau de tip ablativ. În urma titrării pacienții au primit ca indicație de tratament o presiune pozitivă fixă pentru a evita variațiile de presiune toracică care ar rezulta în urma aplicării unei presiuni variabile. Majoritatea titrărilor s-au efectuat la domiciliul pacientului fiind vorba despre o autotitrare care s-a realizat cu ajutorul poligrafului Porti 7 de Vilbis® conectat la autoCPAP.

La un an, pacienții care au utilizat CPAP (selectați în grupul A) și pacienții care nu au utilizat CPAP (selectați în grupul B), au fost evaluați din punct de vedere al prezenței/absenței aritmiei. S-a considerat recurență a aritmiei dacă pacienții au avut cel puțin un episod de aritmie (FiA/Flutter) certificat de către medicul cardiolog în acest interval de urmărire. Deasemenea li s-a efectuat o electrocardiogramă de repaus, și au fost culese informațiile din înregistrările Holter EKG referitor la prezența sau absența aritmiei. Pacienții au fost reevaluați referitor la prezența somnolenței diurne prin completarea chestionarului Epworth. Au fost descărcate cardurile de memorie ale CPAP-urilor și s-au analizat indexul de apnee hipopneei rezidual și aderența pacienților la CPAP (durata de utilizare medie zilnică și procentul de zile în care pacientul a utilizat CPAP mai mult decât 4 ore pe noapte).

Toți participanții la studiu au semnat consimțământul de informare referitor la procedurile studiului și la utilizarea datelor obținute în scop de cercetare. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică al Institutului de Pneumoftiziologie Marius Nasta.

4.2. Descrierea aparaturii utilizate în studiu

Poligrafiile cardiorespiratorii s-au realizat cu ajutorul poligrafului Porti 7 DeVilbis[®], care este un dispozitiv utilizat pentru diagnosticul tulburărilor de somn, adaptat pentru utilizarea atât în spital cât și ambulatoriu fiind ușor de aplicat de către pacient.

Poligraful Porti 7 DeVilbis[®] (**Figura 4.2.1.**) cu care am realizat **poligrafiile cardiorespiratorii (ventilatorii)** ale pacienților dispune de 10 canale de înregistrare și anume:

- Oximetrie- prin intermediul unui senzor de deget
- Puls -prin intermediul unui senzor de deget
- Fluxul respirator nazal – prin intermediul canulei nazale (**Figura 4.2.3.**)
- Mișcările toracice- prin intermediul unor senzori de presiune încorporați în centura toracică (2 senzori)
- Mișcările abdominale-prin intermediul unor senzori de presiune încorporați în centura abdominală (1 senzor)
- Sforăit – microfon integrat în aparat, se transmite prin intermediul canulei nazale
- Unda de puls- prin intermediul unui senzor de deget
- Poziția - senzor integrat pentru poziția corpului (5 poziții)
- Lumina ambientală – senzor de lumină care permite monitorizarea luminozității mediului de dormit
- Presiunea CPAP/BIPAP – obținută prin intermediul unui senzor de presiune integrat care poate fi direct conectat la mască sau tubulatură.

Deși poligrafia are dezavantajul că nu poate stadializa somnul și astfel subestima severitatea ASO comparativ cu polisomnografia, efectuarea de poligrafii cardiorespiratorii la pacienții din studiu prin intermediul acestui poligraf a fost fezabilă, deoarece pacienții aveau probabilitate clinică pretest mare de ASO și nu erau suspecti de alte tulburări de somn exceptând ASO.

Poligrafiile din studiu au fost realizate în marea majoritate a cazurilor la domiciliul pacientului, iar pacienții au fost bine instruiți în legătură cu montarea poligrafului înainte de culcare.

În corectarea și validarea traseelor s-a ținut cont de următoarele criterii de definire a evenimentelor respiratorii:

- Apneea: absența completă a fluxului respirator pe o durată de minim 10 secunde.

-Hipopneea : diminuarea fluxului respirator cu cel puțin 30% pe o durată de minim 10 secunde însoțită de o desaturare de minim 3% sau de o microtrezire legată de efortul respirator

-Desaturarea semnificativă: scăderea cu minim 3 puncte procentuale (3%) față de valoarea de bază.

-Index de desaturare (ID): numărul de desaturări semnificative pe ora de înregistrare.

-Index de Apnei Hipopnei (IAH): indexul de apnei și hipopnei pe oră de înregistrare.

-Apneea obstructivă: prezența mișcărilor toraco-abdominale

-Apneea centrală: absența mișcărilor toraco-abdominale

-Apneea mixtă: debutează ca o apnee centrală și se termină ca o apnee obstructivă

-Respirație Cheyne Stokes: episoade de crescendo-descrescendo la nivelul fluxului respirator, însoțite de apnei centrale.

După corectarea și validarea traseelor se obține un raport care conține date referitoare la severitatea ASO (Index de apnei-hipopnei, Index de desaturare, timp petrecut cu SaO_2 sub 90%), SaO_2 minimă, SaO_2 medie, valori care au fost analizate în studiul realizat.



Figura 4.2.1. Poligraf Porti 7 de Vilbis[®] prevăzut cu senzor de pulsoximetru, canula nazală, centura toracică, centura abdominală și cablul de date.

Titarea înseamnă stabilirea presiunii optime de tratament în scopul eliminării evenimentelor obstructive și sforăitului și s-a realizat în majoritatea cazurilor la domiciliul pacientului fiind vorba despre o autotitrare.

Autotitrarea s-a efectuat cu ajutorul poligrafului Porti 7 conectat la autoCPAP ResMed. La AutoCPAP s-a setat o presiune minimă de 4 cm H₂O și o presiune maximă de 20 cm H₂O, astfel, presiunea pe timpul nopții putând varia între aceste valori în funcție de necesități (gradul de obstrucție al CAS în diferite poziții ale corpului și în diferite faze de somn).

Deasemenea s-a descărcat informația din cardul de memorie al autoCPAP. În urma titrării s-a stabilit presiunea necesară de tratament în scopul eliminării evenimentelor respiratorii (apnei, hipopnei), sforăitului și a fenomenelor de hipoxemie intermitentă. Un control bun al ASO sub tratament cu CPAP implică o scădere a indexului de apnee hipopnee (IAH rezidual) sub 10/oră, ideal sub 5/oră, aceleași valori fiind indicate și pentru indexul de desaturare

Presiunea optimă de tratament, odată fixată, nu necesită modificări în decursul unui an decât foarte rar în situații particulare în special când pacientul crește în greutate.

În anul 2005 am realizat un studiu retrospectiv în Serviciul de Patologie Respiratorie din Centrul Universitar Limoges care a cuprins 165 de pacienți cu ASO aflați în tratament cu presiune pozitivă continuă cu valori fixe și supravegheați în anii 2003 și 2004.

Acest studiu a arătat că presiunea de tratament nu a fost modificată decât la un număr foarte mic de pacienți (la 3% dintre pacienții din 2003 și la 10% dintre pacienții din 2004), rezultate comunicate în teza pentru obținerea diplomei AFSA și în revista *Pneumologia* 55[1S] din anul 2006 [1].

În **Figura 4.2.4** este ilustrat autoCPAP-ul ResMed care a fost utilizat la autotitrarea pacienților.



Figura 4.2.4. AutoCPAP ResMed, tubulatura, alimentator.

Pentru măsurarea SaO₂ și a pulsului s-a utilizat pulsoximetrul digital Phillips-Respironics Nonin® GO₂. Măsurarea TA s-a realizat cu ajutorul tensiometrului mecanic cu manometru Litle doctor LD 91. În monitorizarea electrocardiografică a pacienților au fost utilizate Dispozitive Holter Labteh de 3 și 12 canale.

4.3. Analiza statistică:

- Pentru analiza statistică a datelor s-a folosit SPSS versiunea 20.
- Rezultatele au fost exprimate ca valori medii ± deviația standard, mediane sau ca număr absolut (procente).
- Pentru analiza distribuției variabilelor s-a utilizat testul Shapiro-Wilk.
- Pentru corelațiile între variabilele cu distribuție anormală (variabile nonparametrice) s-a utilizat corelația de tip Spearman rank, iar rezultatele au fost considerate semnificative statistic pentru o valoare $p < 0,05$.
- Testul Mann-Whitney U a fost utilizat pentru a compara grupurile.
- Relația dintre anumite variabile categoriale a fost evaluată folosind testul Chi Square și s-a considerat semnificație statistică la o valoare $p < 0,05$.
- Testul Wilcoxon a fost folosit pentru comparația înainte și după intervenția agentului terapeutic în cazul variabilelor continue, cu distribuție anormală. Semnificație statistică s-a considerat la o valoare $p < 0,05$.
- Diagramele sunt de tipul Scatter/Dot plots, grafice tip placintă și bare (pie and bar).

4.4. Caracteristicile generale ale pacienților incluși în baza de date de pacienți și formarea grupurilor de studiu.

Au fost cuprinși în studiu 63 de pacienți cu mediana vârstei de 60 [33-80] ani, cu suspiciune clinică înaltă de ASO (prezența a minim două semne dintre: sforăit, apnei semnalate de anturaj, obezitate, somnolență), care au fost diagnosticați de către un medic cardiolog-aritmolog cu FiA paroxistică/persistentă sau flutter.

Pacienții au fost adresați pentru efectuarea de poligrafie cardiorespiratorie în scopul identificării și evaluării severității ASO. Dintre cei 63 de pacienți, 60 pacienți (95%) au fost diagnosticați cu ASO (index apnei hipopnei ≥ 5). Astfel, prezența a cel puțin 2 caracteristici dintre următoarele: sforăit, apnei semnalate de anturaj, obezitate, somnolență diurnă excesivă (punctaj pe scala de somnolență Epworth $> 10/24$) la pacienții cu aritmii cardiace ar putea fi un

instrument valoros în recunoașterea ASO la acești pacienți [2]. Caracteristicile celor 60 de pacienți diagnosticați cu ASO sunt ilustrate în **Tabelul 4.4.1.**

Tabel 4.4.1. Caracteristicile lotului de pacienți cu ASO							
Vârstă (ani)	IAH (nr/oră)	IMC (kg/m²)	ID (număr/oră)	SaO₂ min (%)	SaO₂ medie (%)	t 90 (%)	Epworth
61,50 [33-80]	21,50 [7-76,00]	30,00 [22- 44,00]	19,50 [3-78]	81,00 [50-89]	93 [77-97]	2 [0- 55]	4 [0-23]

ASO: Apnea în somn de tip obstructiv, IAH: Index de Apnei Hipopnei; IMC: Index de Masă Corporală, ID: Index de Desaturare, SaO₂: saturația în oxigen; t90: timp petrecut sub SaO₂ sub 90%, scorul de somnolență Epworth.

Ca și repartiție pe sex, în lotul de 60 de pacienți, proporția de bărbați a fost aproape dublă față de proporția de femei (39 au fost bărbați și 21 au fost femei).

Pacienții au fost clasificați în funcție de severitatea bolii astfel: 20 de pacienți cu ASO ușor ($5 \leq \text{IAH} < 15$), 19 pacienți cu ASO moderat ($15 \leq \text{IAH} < 30$) și 21 pacienți cu ASO sever ($\text{IAH} \geq 30$). **Figura 4.4.2**

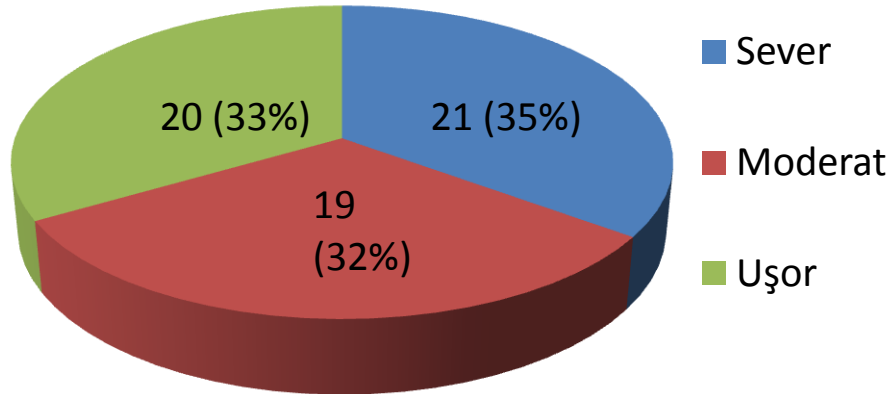


Figura 4.4.2. Repartiția în funcție de severitatea ASO a lotului de 60 de pacienți.

40 de pacienți au fost diagnosticați cu ASO moderat și sever ($IAH \geq 15h$), iar 20 de pacienți au fost diagnosticați cu ASO ușor ($5 \leq IAH < 15$), așa cum este ilustrat în **Figura 4.4.3.**

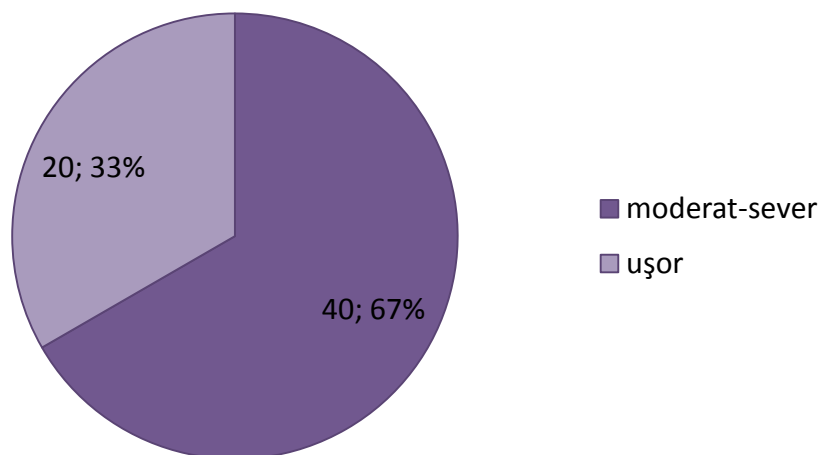


Figura 4.4.3. Repartiția lotului de 60 de pacienți în funcție de severitatea bolii: forma moderat- severă și forma ușoară.

După cum se observă în graficul de mai sus pacienții cu forme moderat severe au fost de 2 ori mai mulți decât cei cu forme ușoare.

În lotul de 60 de pacienți repartitia în funcție de IMC a fost următoarea: 1 pacient normoponderal, 26 de pacienți supraponderali, 21 de pacienți cu obezitate de gradul I, 7 pacienți cu obezitate gradul II și 5 pacienți cu obezitate gradul III sau morbidă. **Figura 4.4.5.**

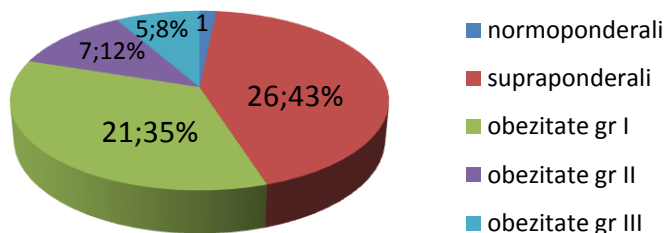


Figura 4.4.5. Repartitia lotului de 60 de pacienți în funcție de IMC

Pacienții studiați au asociat boli cardiovasculare și metabolice. Astfel, un număr important de pacienți 43 (72%) au asociat dislipidemie (**Figura 4.4.6.**)

38 de pacienți (63%) au asociat hipertensiune arterială esențială (HTAE), adică TA sistolică >140 mm Hg și/sau TA diastolică >90mm Hg sau luau medicație antihipertensivă (**Figura 4.4.7.**)

11 pacienți aveau afectare coronariană dintre care 2 cu antecedente de infarct miocardic (**Figura 4.4.8.**). 8 pacienți asociau diabet zaharat tip 2 (**Figura 4.4.9**) și 4 pacienți au avut AVC (**Figura 4.4.10.**)

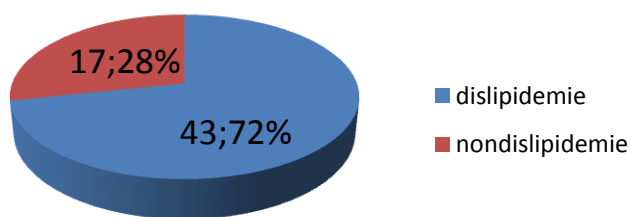


Figura 4.4.6. Prezența dislipidemiei în lotul de 60 de pacienți

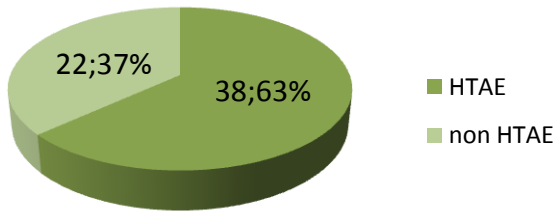


Figura 4.4.7. Prezența HTAE în lotul de 60 de pacienți

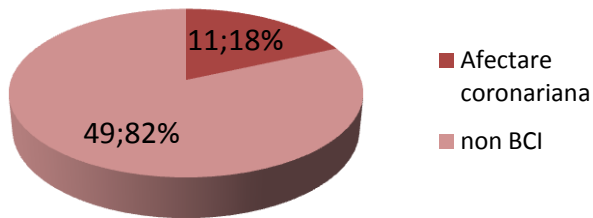


Figura 4.4.8. Prezența afectării coronariene în lotul de 60 de pacienți

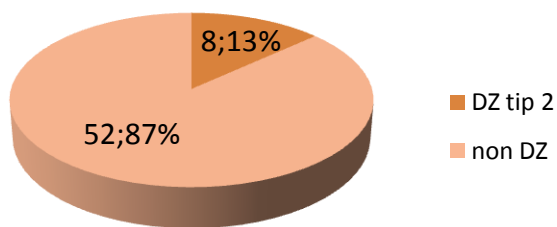


Figura 4.4.9. Prezența Diabetului zaharat în lotul de 60 de pacienți

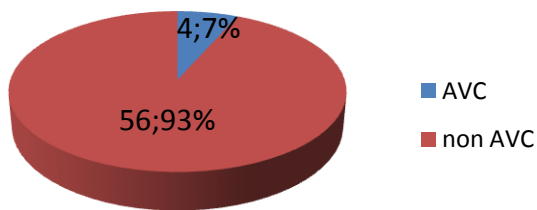


Figura 4.4.10. Prezența AVC în lotul de 60 de pacienți

Din punctul de vedere al tipului de aritmie cei mai mulți pacienți au prezentat FiA paroxistică (39;65%). 8 pacienți au prezentat FiA persistentă, 11 pacienți asociere FiA-flutter și 2 pacienți Flutter.

În legătură cu tipul de tratament al aritmiei la 20 de pacienți s-a efectuat o procedură de ablație pe cateter, restul de 40 au efectuat tratament farmacologic (**Figura 4.4.12.**)

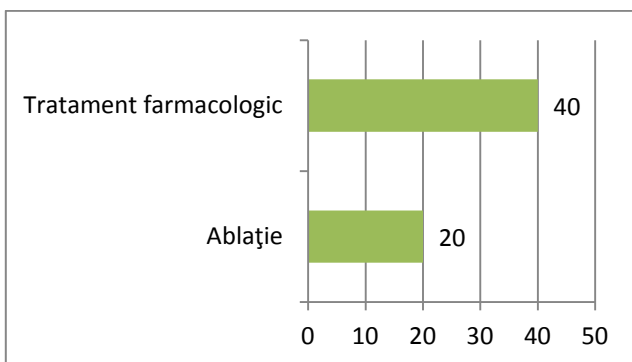


Figura 4.4.12. Tipul de tratament al aritmiei la cei 60 de pacienți

Din lotul de 60 de pacienți diagnosticați cu ASO și aritmie cardiacă am selecționat cei 40 de pacienți care au fost diagnosticați cu ASO moderat sever cărora le-am indicat tratamentul cu presiune pozitivă continuă (CPAP). Acești pacienți au fost împărțiți în două grupuri: grupul A a cuprins pacienții care au utilizat CPAP (în număr de 17) și grupul B pacienții care nu au utilizat CPAP (în număr de 23). Modelul studiului este ilustrat în **Figura 4.4.13.**

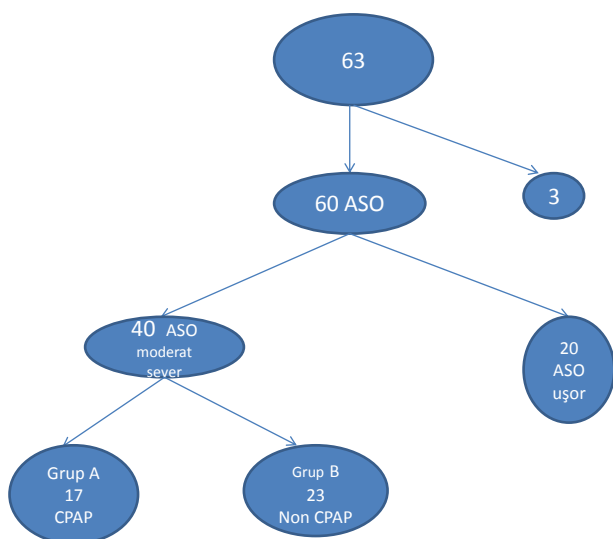


Figura 4.4.13. Modelul studiului

5. Efectul tratamentului cu CPAP în menținerea ritmului sinusal în grupul de pacienți diagnosticați cu ASO moderat sever și tulburări de ritm de tipul FiA/Flutter la un an de urmărire și evaluarea aderenței la terapia cu CPAP

5.1. Ipoteza de lucru și obiective

Apneea în somn obstructivă reprezintă un factor de risc pentru tulburările de ritm cardiac, iar acest risc crește cu severitatea bolii. Tratamentul cu CPAP reprezintă Gold standardul de tratament pentru ASO forma moderată și severă, simptomatică sau care asociază comorbidități cardiovasculare și metabolice.

Obiectivele urmărite au fost evaluarea efectului tratamentului cu CPAP în menținerea ritmului sinusal la un an de urmărire și a aderenței la terapia cu CPAP la o lună prin interviu telefonic și la un an prin descărcarea cardurilor de CPAP.

Deasemenea a fost evaluat efectul tratamentului cu CPAP asupra somnolenței diurne la un an de urmărire.

5.2. Material și metodă

40 de pacienți diagnosticați cu ASO moderată și severă și tulburări de ritm de tipul FiA/Flutter au efectuat titrare în scopul stabilirii presiunii optime de tratament și au primit indicație terapeutică (tratament cu CPAP plus tratament farmacologic și/sau intervenție de ablație).

La o parte din pacienți s-a intervenit printr-o procedură de ablație prin cateter (izolare de vene pulmonare sau ablație de istm cavo tricuspidian).

Evaluarea aderenței la terapia cu CPAP s-a realizat prin interviu telefonic la intervalul de o lună de la titrare și indicația de tratament cu CPAP. Pacienților li s-a explicat încă odată importanța utilizării acestui tip de terapie în controlul ASO și prevenirea complicațiilor cardiovasculare. La un an evaluarea aderenței la CPAP s-a realizat prin descărcarea cardurilor de memorie. La un an, pacienții care au utilizat CPAP au fost selectați în grupul A, iar pacienții care nu au utilizat CPAP au fost selectați în grupul B și au fost evaluați din punct de vedere al prezenței/absenței aritmiei. S-a considerat recurență a aritmiei dacă pacienții au avut cel puțin un episod de aritmie (FiA/Flutter) certificat de către medicul cardiolog în acest interval de urmărire.

Pacienților li s-a efectuat o electrocardiogramă de repaus, și au fost culese informațiile din înregistrările Holter EKG referitor la prezența sau absența aritmiei. Deasemenea au completat chestionarul Epworth pentru evaluarea somnolenței diurne.

5.3. Analiza statistică. Metodele statistice utilizate au fost descrise în subcapitolul **4.3.**

5.4. Rezultate și discuții

În lotul de 40 de pacienți diagnosticați cu ASO moderat- sever, vârsta medie a fost de $62,68 \pm 9,68$ ani. Prevalența ASO a fost mai mare la bărbați (26) comparativ cu femeile (14), în concordanță cu datele din literatură [3].

Pacienții au fost analizați din punct de vedere al vârstei, indexului de apnee-hipopnee, indexului de masă corporală, indexului de desaturare, SaO₂ minimă, SaO₂ medie, timpul petrecut cu SaO₂ sub 90%, scorul obținut pe scala de somnolență Epworth și presiunea optimă de tratament rezultată în urma efectuării titrării. Aceste caracteristici ale pacienților sunt descrise în **Tabelul 5.4.1.**

Tabel 5.4.1. Caracteristicile pacienților cu ASO moderată/severă

Vârstă (ani)	IAH (număr/oră)	IMC (kg/m ²)	ID (număr/oră)	SaO ₂ minim (%)	SaO ₂ medie (%)	t 90 (%)	Epworth	presiune CPAP (cm H ₂ O)
62,68±9,68	32,00 [15,70-76,50]	30,50 [25,00-41,00]	34,54± 18,46	77,50 [50-88]	93 [77-96]	4,05 [0,20-55]	5 [0-23]	7 (7-13)

ASO: Apneea în somn obstructivă; IAH: Index de apnee hipopneei; ID: Index de desaturare, SaO₂: saturația în oxigen a oxihemoglobinei; IMC: Index de masă corporală; CPAP: presiune pozitivă continuă.

În legătură cu tratamentul aritmiei, la 14 din cei 40 de pacienți s-a efectuat o procedură de ablație (la 5 pacienți din grupul A și la 9 din grupul B), restul de 26 de pacienți au primit doar tratament farmacologic.

Evaluarea aderenței la terapia cu CPAP s-a realizat prin interviu telefonic la intervalul de o lună de la titrare și indicația de tratament cu CPAP. Pacienților li s-a explicat încă odată importanța utilizării acestui tip de terapie în controlul ASO și prevenirea complicațiilor cardiovasculare.

Din cei 40 de pacienți cu indicație de tratament cu CPAP, 24 de pacienți (60%) au utilizat CPAP mai mult de 4 ore pe noapte fără reacții adverse majore la evaluarea de la o lună. Restul de 16 pacienți au renunțat la tratamentul cu CPAP datorită intoleranței la presiune sau mască, incapacitatea de a înțelege beneficiile pe termen lung ale utilizării terapiei cu CPAP sau dificultăți financiare (la noi în țară terapia cu CPAP nu este încă rambursată de către Casa de Asigurări de Sănătate).

Aderența pacienților la terapia CPAP la o lună de la indicație este ilustrată în **Figura 5.4.6.**

La un an de urmărire 17 pacienți (42.5%) au fost găsiți aderenți la terapia CPAP și au reprezentat grupul A. Restul de 23 de pacienți nu au utilizat CPAP și au constituit grupul B (**Figura 5.4.7.**)

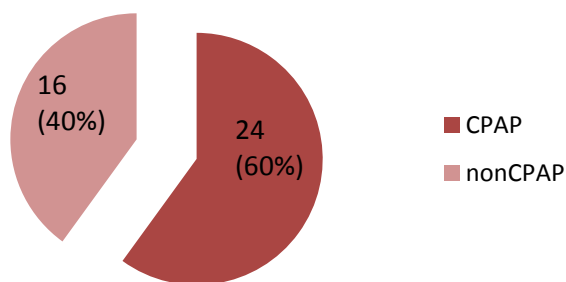


Figura 5.4.6. Aderența la terapia cu CPAP la o lună de la indicație.

Aderența crescută la CPAP de 42,5% la un an de urmărire poate fi explicată prin faptul că pacienții non complianți la terapie deja au renunțat la o lună după titrare, așa cum a fost menționat anterior, restul de pacienți care au utilizat CPAP au îndeplinit condițiile de aderență bună și anume: toleranță bună la presiune și mască, calitate bună a somnului, educație, resurse financiare. În literatura de specialitate rata de aderență variază între 30-60 % [4, 5].

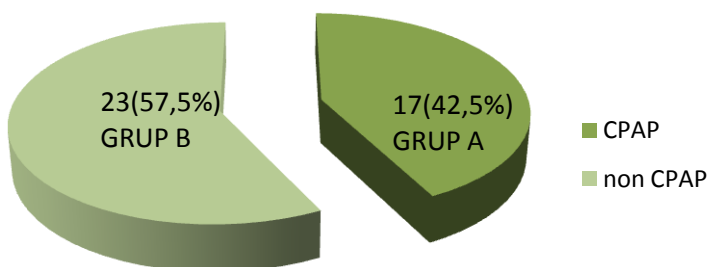


Figura 5.4.7. Aderența la CPAP la un an de urmărire

Caracteristicile grupului A și B sunt descrise în tabelul 5.4.2. și respectiv 5.4.3.

Tabel 5.4.2. Caracteristicile grupului A

Vârsta (ani)	IAH (număr/oră)	IMC (kg/m ²)	ID (număr/oră)	SaO ₂ minim (%)	SaO ₂ medie (%)	t 90 (%)	Epworth
65± 8,68	38,10 [16,10-76,50]	31,00 [26,00-40,80]	36,80 [13,40-78,00]	75 [50-87]	93 [77-95]	10,50 [0,20-55]	5 [0-23]

ASO: Apnea în somn de tip obstructiv; IAH: Index de apnee hipopneic; ID: Index de desaturare, SaO₂: saturația în oxigen a oxihemoglobinei; IMC: index de masă corporală, t 90%: timpul petrecut cu SaO₂ sub 90%; Scala de somnolență Epworth

Cele două grupuri au fost similare în ceea ce privește vârsta, Indexul de Masă Corporală, somnolența diurnă (evaluată prin scala de somnolență Epworth) și Indexul de Desaturare (ID). Diferențe semnificativ statistic s-au găsit pentru IAH și timpul petrecut sub SaO₂ < 90% (t90%), care au fost mai mari în grupul A comparativ cu grupul B (p < 0, 01; respectiv p < 0, 04).

Pacienții din grupul A au avut ASO mai sever și nivele mai scăzute ale SaO₂ decât pacienții din grupul B. Nivelele nocturne scăzute ale SaO₂ sunt recunoscute ca factor de risc în creșterea riscului cardiovascular global [6, 7], așa cum se observă și la pacienții din studiu.

Tabel 5.4.3. Caracteristicile grupului B

Vârsta (ani)	IAH (număr/oră)	IMC (kg/m ²)	ID (number/h)	SaO ₂ minim (%)	SaO ₂ medie (%)	t 90 (%)	Epworth
60,96± 10,21	27,50 15,70- 74,40]	30,00 [25-40]	26,90 [8,00- 74,40]	79 [50- 88]	93 [87-96]	1,80 [0,20- 42,40]	5 [0-17]

ASO: Apnea în somn de tip obstructiv; IAH: Index de apnee hipopneic; ID: Index de desaturare, SaO₂: saturația în oxigen a oxihemoglobinei; IMC: index de masă corporală, t 90%: timpul petrecut cu SaO₂ sub 90%; Scala de somnolență Epworth.

În grupul A, IAH se corelează pozitiv cu Indexul de Desaturare ($r: 0,85; p<0,001$), timpul petrecut sub $SaO_2 < 90\%$ ($r: 0,77; p<0,001$) și Scala de Somnolență Epworth ($r: 0,56; p: 0,01$) **Figura 5.4.8, Figura 5.4.9 și Figura 5.4.10.**

O corelație semnificativ statistic negativă a fost găsită între nivelele nocturne ale saturației oxihemoglobinei (medie și minimă) și IAH ($r: 0,78; p<0,01$; respectiv $r: 0,55; p: 0,02$) în grupul A. **Figura 5.4.11. și Figura 5.4.12**

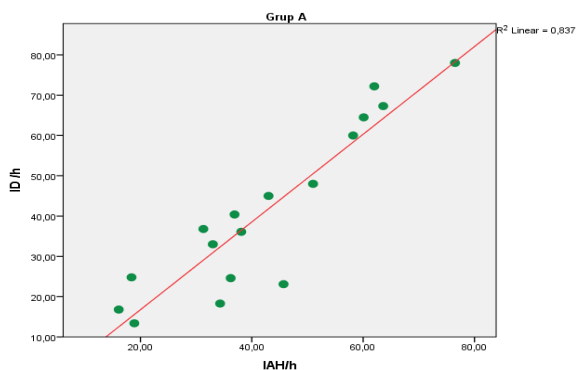


Figura 5.4.8. Corelație între IAH (Indexul de apnei hipopnei) și ID (Indexul de desaturare) în grupul A ($r: 0,85; p<0,001$)

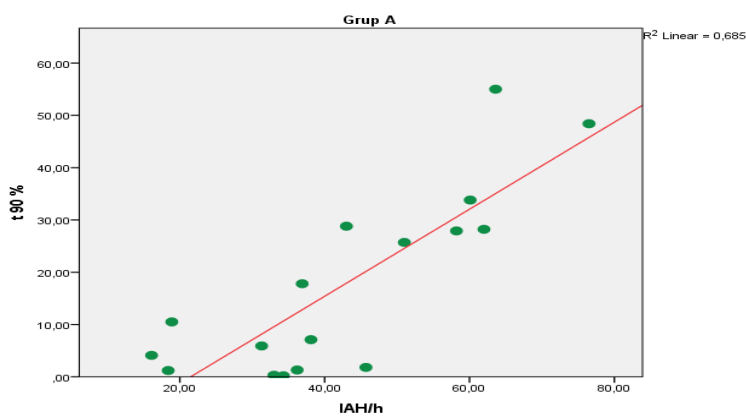


Figura 5.4.9. Corelație între IAH (Index de Apnei Hipopnei) și t90% (timp petrecut sub $SaO_2 < 90\%$) în grupul A ($r: 0,77; p<0,001$)

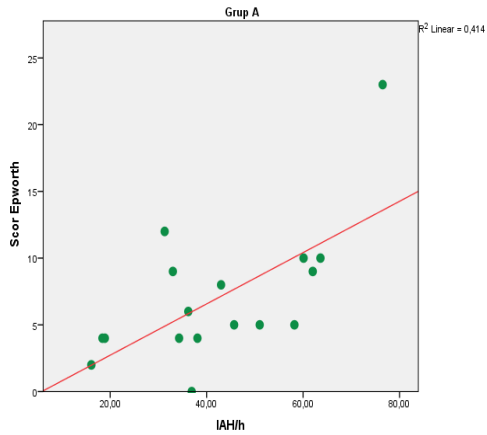


Figura 5.4.10. Corelație între IAH și scorul Epworth în grupul A ($r:0,56$; $p:0,01$)

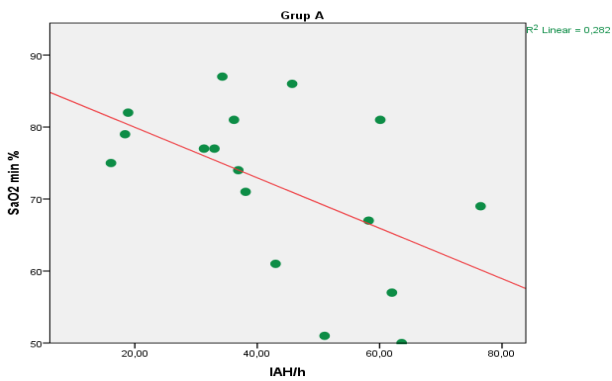


Figura 5.4.11. Corelație între IAH (Index de Apnei Hipopneei) și SaO2 min ($r:0,78$; $p<0,01$)

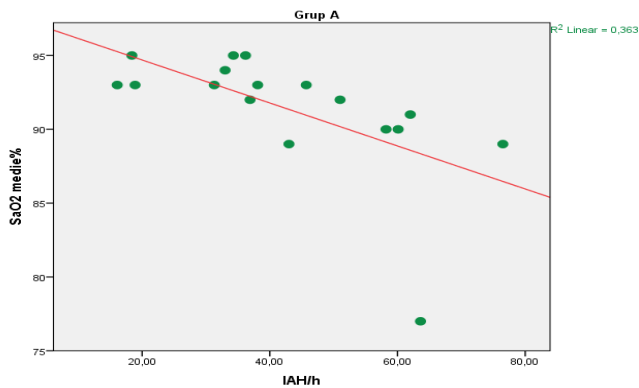


Figura 5.4.12. Corelație între IAH (Index de Apnei Hipopneei) și SaO2 medie ($r:0,55$; $p:0,02$)

Nu au existat diferențe semnificative statistice în ceea ce privește prezența comorbidităților cardiovasculare și metabolice între cele două grupuri A și B.

La un an de urmărire în grupul A (CPAP grup) au fost mai mulți pacienți în ritm sinusal (13; 76%) decât în FIA/Flutter (4; 24%) **Figura 5.4.13.**

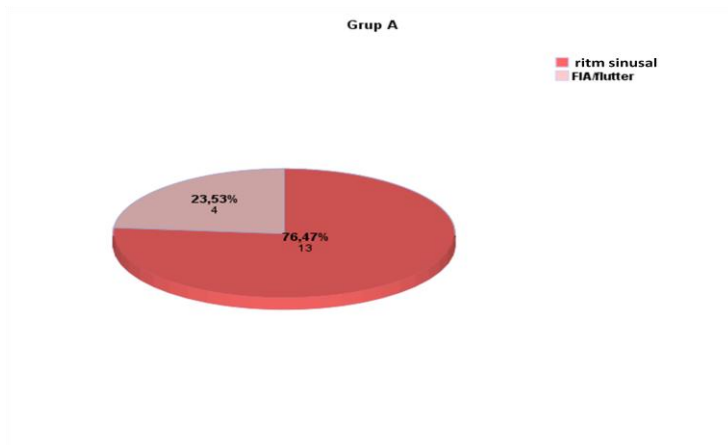


Figura 5.4.10. Proporția pacienților cu ritm sinusal și Fibrilație atrială (FIA)/ flutter în Grupul A

În grupul B (nonCPAP grup), au fost mai mulți pacienți în FIA (15; 65%) decât în ritm sinusal (8; 35%). **Figura 5.4.11.)**

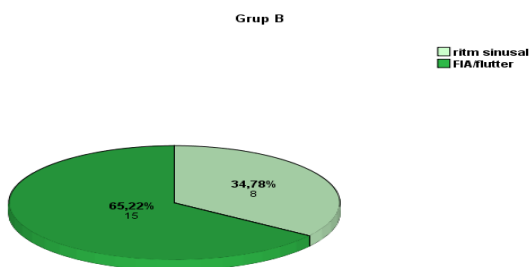


Figura 5.4.11. Proporția pacienților cu ritm sinusal și FIA/ flutter în Grupul B

La un an de urmărire, proporția pacienților în ritm sinusal în grupul celor care au utilizat CPAP a fost semnificativ statistic mai mare decât în grupul pacienților cu terapie standard (medicamentoasă și/sau ablație), după cum se observă în **Figura 5.4.12.**

În grupul A (CPAP grup) cei 5 pacienți la care s-a practicat ablația au fost găsiți în ritm sinusal la un an de urmărire.

În grupul B (nonCPAP grup) dintre cei 9 pacienți la care s-a practicat ablația 2 au fost găsiți în FIA la un an de urmărire.

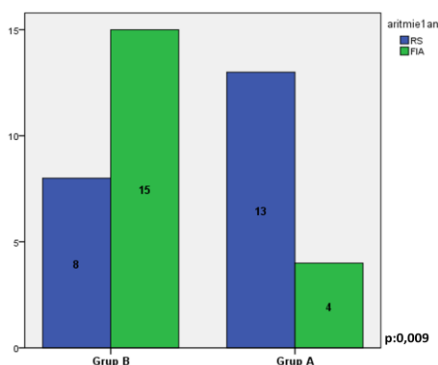


Figura 5.4.12. Proportia pacienților în ritm sinusal și aritmie în grupurile A și B la un an de urmărire . Chi-square=6,812, df=1, p=0,009

În ceea ce privește evaluarea somnolenței diurne prin completarea chestionarului Epworth s-a constatat o reducere semnificativă statistic ($Z = -3,531$, $p < 0,001$, folosind testul Wilcoxon) a scorului Epworth la pacienții care au fost aderenți la CPAP (grupul A) la un an.

	Scor Epworth inițial	Scor Epworth la 1 an
Grup A	5 [0-23]	0 [0-3]
Grup B	5 [0-17]	5 [0-18]

Tabel 5.4.4. Scorul Epworth inițial și la un an în grupul A și B

Informațiile obținute prin descărcarea cardurilor de memorie ale CPAP-urilor au arătat că 94,1 % dintre pacienți au utilizat CPAP mai mult decât 4 ore/noapte. Mediana IAH rezidual a fost de 1.90 [0.6-7.10] /oră. Aceste date arată o aderență bună la tratamentul cu CPAP și un control bun al bolii putând explica rezultatele obținute, deoarece aderența la CPAP reprezintă

o condiție importantă în obținerea beneficiului pe termen lung. Există studii care au arătat că utilizarea medie a CPAP mai puțin de 4 ore/noapte nu scade semnificativ riscul CV global [8].

5.5. Concluzii

1. Pacienții cu ASO moderat sever și aritmii cardiace de tipul FiA/Flutter asociază într-o proporție importantă și alte afecțiuni cardiovasculare și metabolice (HTA, Diabet zaharat, Dislipidemie).

2. Tratamentul cu presiune pozitivă continuă (CPAP) adăugat la terapia standard (tratament farmacologic și/sau proceduri de ablație) la pacienți cu ASO moderat sever și aritmii cardiace de tipul FiA/Flutter a avut un efect favorabil în menținerea ritmului sinusal la un an de urmărire și în ameliorarea somnolenței diurne.

3. O selecție adecvată a pacienților (apnee în somn de tip obstructiv forma moderat severă simptomatică) precum și aderența la terapia CPAP reprezintă factori importanți în obținerea unor rezultate bune la pacienții cu boli cardiovasculare.

6. Analiza prezenței comorbidităților cardiovasculare și metabolice și modificărilor ecocardiografice ale atriului stâng la pacienții cu ASO moderat sever și ASO ușor.

6.1. Ipoteza de lucru și obiective

Principalele mecanisme fiziopatogenice care contribuie la apariția FiA la pacienții cu ASO sunt reprezentate de hipoxemia intermitentă, activarea activității simpatice și modificările de presiune intratoracică. Presiunea negativă excesivă intratoracică din timpul perioadelor de apnee este transmisă la peretele atrial și poate determina dilatație atrială. Atât dilatația atrială cât și fibroza atrială reprezintă factori predispozanți pentru FiA.

ASO conduce la creșterea TA, iar HTA reprezintă principalul factor de risc în apariția FiA. Deasemenea, obezitatea și DZ reprezintă factori de risc în apariția FiA, iar obezitatea și DZ se întâlnesc frecvent la pacienții cu ASO.

Obiectivele urmărite în acest studiu au fost de a analiza dacă prezența comorbidităților CV și metabolice se asociază cu severitatea ASO și dacă modificările dimensionale ale atriului stâng se asociază cu severitatea ASO.

6.2. Material și metodă

Din cei 60 de pacienți diagnosticați cu ASO și tulburări de ritm de tipul FIA/Flutter am selectat două grupuri: grupul de 40 de pacienți diagnosticați cu ASO moderat sever și grupul de 20 de pacienți diagnosticați cu ASO ușor. Au fost analizate caracteristicile pacienților din cele două grupuri în ceea ce privește vârsta, sexul, IAH, IMC, ID, SaO₂ minim, SaO₂ medie, t90, scorul de somnolență Epworth. Deasemenea, s-a analizat asocierea comorbidităților cardiovasculare și metabolice în cele două grupuri.

Au fost culese datele din ecocardiografiile celor 60 de pacienți diagnosticați cu ASO și tulburări de ritm de tipul FIA/Flutter. S-au analizat modificările dimensionale ale atriului stâng la grupul cu ASO moderat sever (IAH > 15/oră) și la grupul cu ASO ușor (5 ≤ IAH < 15/oră). Metodele statistice utilizate au fost descrise în subcapitolul 4.3.

6.3. Rezultate și discuții

Valoarea mediană a IMC la pacienții cu ASO moderat sever a fost mai mare decât valoarea mediană a IMC la pacienții cu ASO ușor (30,50 [25,00-41,00] versus 28 [22-44]), ceea ce înseamnă că pacienții cu ASO moderat sever au fost mai obezi decât pacienții cu ASO ușor.

Analizând comparativ prezența comorbidităților CV și metabolice între grupul cu ASO ușor și grupul cu ASO moderat sever se observă că dislipidemia se întâlnește într-o proporție mai crescută cu valoare semnificativ statistic în grupul cu ASO moderat sever față de grupul cu ASO ușor (**Figura 6.3.5**).

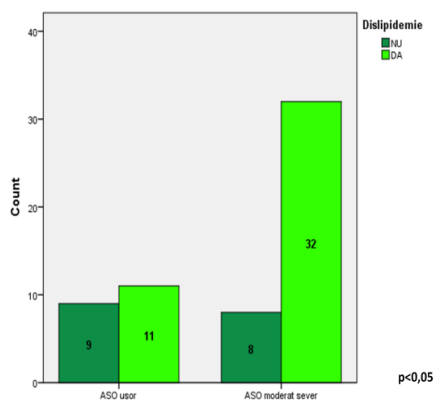


Figura 6.3.5. Prezența dislipidemiei în grupul cu ASO ușor și grupul cu ASO moderat sever. Chi-square=2,297, df=1, p=0,04.

HTAE și DZ se regăsesc deasemenea cu o frecvență mai crescută în grupul cu ASO moderat sever comparativ cu grupul cu ASO ușor, fără a atinge însă pragul de semnificație statistică (Figura 6.3.5 și Figura 6.3.6).

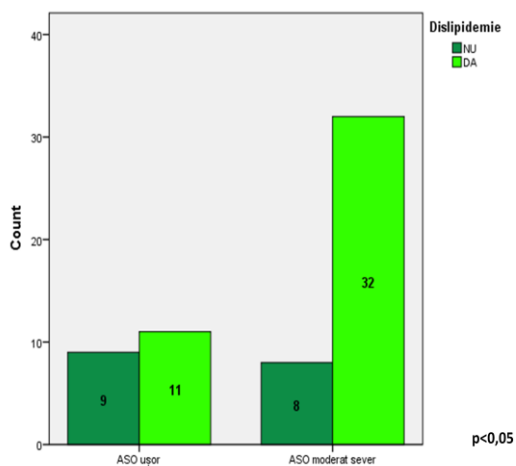


Figura 6.3.5. Prezența dislipidemiei în grupul cu ASO ușor și grupul cu ASO moderat sever. Chi-square=2,297, df=1, p=0,04.

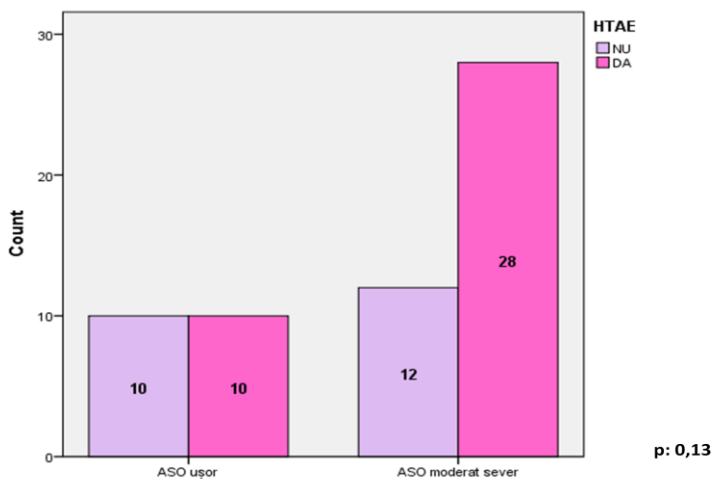


Figura 6.3.6. Prezența HTA în grupul cu ASO ușor și grupul cu ASO moderat sever. Chi-square=2,297, df=1, p=0,13.

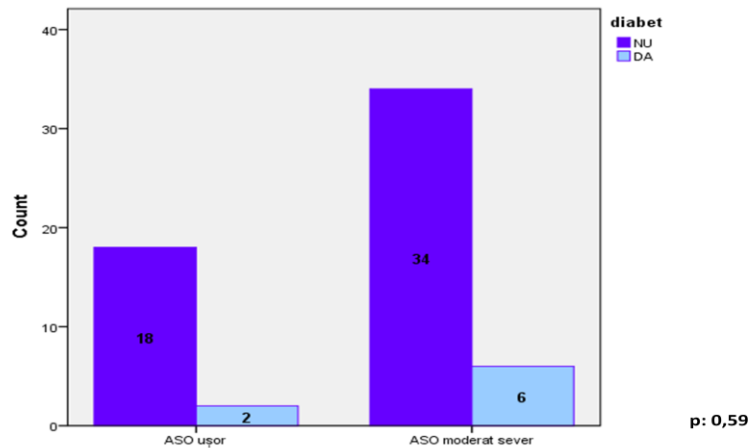


Figura 6.3.7. Prezența Diabetului zaharat în grupul cu ASO ușor și grupul cu ASO sever moderat. Chi-square=0,288, df=1, p=0,59.

Se observă că pacienții cu ASO ușor și tulburări de ritm cardiac prezintă comorbidități cardiovasculare și metabolice într-o proporție mai redusă decât pacienții cu ASO moderat sever și tulburări de ritm cardiac. Cu alte cuvinte cu cât ASO este mai sever cu atât asociază mai multe comorbidități CV și metabolice, deci riscul cardiovascular crește cu severitatea bolii.

Referitor la relația dintre dimensiunile atriului stâng (element indirect care evidențiază un grad de stază cardiacă (în cazul pacienților studiați prin mecanism de disfuncție diastolică cu fracție de ejeție conservată) și severitatea apneei în somn, am constatat o diferență semnificativă statistic între mărimea atriului stâng și severitatea ASO. Pacienții cu ASO moderat sever (IAH>15/oră) au avut atriul stâng de dimensiuni semnificativ statistic mai mari (p=0,011) comparativ cu cei cu ASO ușor (IAH<15/oră) așa cum se observă în **Figura 6.3.9.**

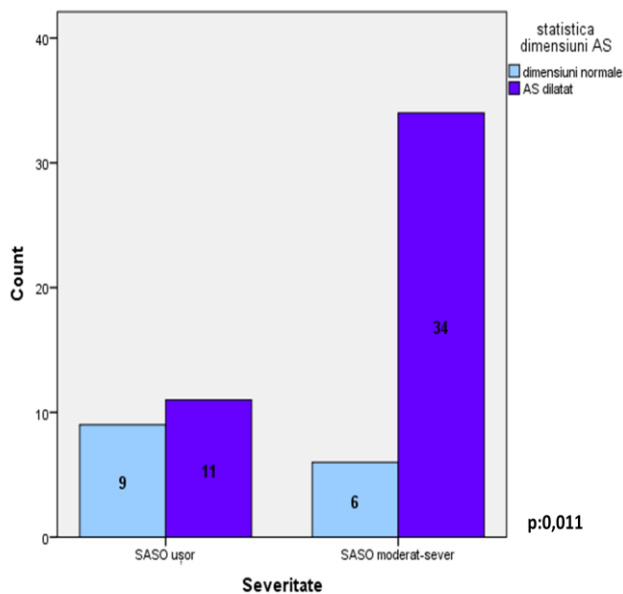


Figura 6.3.9. Dilatația atriului stâng la pacienții cu ASO moderat sever și ușor. Chi-square=6,400, df=1, p=0,011

6.4. Concluzii:

1. Frecvența afecțiunilor cardiovasculare și metabolice (HTA, obezitate, Dislipidemie, DZ) la pacienții cu ASO și tulburări de ritm de tipul FiA/Flutter se asociază cu severitatea ASO.
2. Prezența dilatației atriului stâng la pacienții cu ASO și tulburari de ritm de tipul FiA/Flutter se asociază cu severitatea ASO.

7. Concluzii și considerații personale.

1 Apneea în somn de tip obstructiv este asociată cu comorbidități cardio vasculare și metabolice. Pacienții din studiul nostru au asociat înafara tulburarilor de ritm cardiac de tipul FiA/ Flutter și alte boli: HTAE, BCI, Obezitate, Dislipidemie, Diabet zaharat, AVC.

2. Terapia CPAP adaugată terapiei standard are un rol în menținerea ritmului sinusal la un an.

3. Apneea în somn severă și moderată s-a asociat cu dimensiuni crescute ale atriului stâng.

4. Educația pacientului în ceea ce privește beneficiile aduse de terapia CPAP în diminuarea riscului CV reprezintă un factor important în aderența la acest tip de terapie, însă

lipsa rambursării CPAP la noi în țară constituie un dezavantaj în obținerea unor rezultate mai bune.

5. Este necesar un screening al pacienților cu FiA în vederea identificării ASO și deasemenea tratării ASO atunci când prezintă un anumit grad de severitate.

Bibliografie:

1. **Grigoriu LA**, Eichler B, Bonnaud F. Corelații între clinică și diagnostic în Sindromul de apnee în somn. Modificarea presiunii de tratament în perioada de supraveghere *Pneumologia*, 2006;55[1S]:36-37.
2. **Grigoriu LA**, Dumitrache Rujinski S, Vătășescu RG, Erhan I, Bogdan MA. Obstructive sleep apnea, cardiac arrhythmias and continuous positive airway pressure therapy: one-year follow-up. *Pneumologia*, 2020; 69 (1):47-52. ISSN: 2247-059X.
3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in the general population. The HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4): 310–318.
4. Weaver TE, Sawyer AM. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea: implications for future interventions. *Indian Journal of Medical Research*. 2010;131: 245–258.
5. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2): 173–178.
6. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62: 610–616
7. Dewan NA, Nieto FJ, Sommers VK. Intermittent hypoxemia and OSA; implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147: 266–274.
8. Mc Evoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(10): 919-931.

LISTĂ PUBLICAȚII

1. **Grigoriu LA**, Dumitrache-Rujinski Ș, Vătășescu RG, Bogdan MA. Pathophysiological correlations between obstructive sleep apnea syndrome and atrial fibrillation. *Pneumologia* 2018; 67(4):170-173. ISSN 2067-2993
2. **Grigoriu LA**, Dumitrache Rujinski Ș, Vătășescu RG, Bogdan MA. Comorbidities and medical course in a young patient diagnosed with severe obstructive sleep apnea. *Pneumologia* 2019; 68 (2):87-90. DOI: [10.2478/pneum-2019-0019](https://doi.org/10.2478/pneum-2019-0019) ISSN 2067-2993
3. **Grigoriu LA**, Dumitrache Rujinski Ș, Vătășescu RG, Erhan I, Bogdan MA. Obstructive sleep apnea, cardiac arrhythmias and continuous positive airway pressure therapy: one-year follow-up. *Pneumologia* 2020; 69 (1):47-52. ISSN: 2247-059X.
<https://doi.org/10.2478/pneum-2020-0005>
4. **Grigoriu LA**. Caz clinic – Evoluția unui pacient cu Apnee în somn obstructivă și multiple afecțiuni. Sesiunea de comunicări științifice a SRP, București, 7 iunie 2017.
5. **Grigoriu LA**, Dumitrache-Rujinski Ș, Bogdan MA. Modificări în evoluția sindromului de apnee în somn obstructiv la un pacient tânăr cu multiple comorbidități. Comunicare orală la a VII Conferință Națională de Somnologie, a II-a Conferință Națională de Ventilație Non-Invazivă, Sinaia, 8-11 noiembrie 2017.
6. **Grigoriu LA**, Eichler B, Bonnaud F. Corelații între clinică și diagnostic în Sindromul de apnee în somn. Modificarea presiunii de tratament în perioada de supraveghere Congresul al 19-lea al Societății Române de Pneumologie, Cluj-Napoca, 4-6 mai 2006 *Pneumologia* 2006; 55[1S]:36-37.
7. **Grigoriu LA**, Dumitrache- Rujinski Ș, Bogdan MA. Corelațiile sindromului de apnee în somn cu afecțiunile cardiovasculare. A 2-a Conferință Națională de Somnologie, 7-9 iunie 2007, Oradea.