

9. Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda PAP Tedavisi Kardiyovasküler Morbidite ve Mortaliteyi Önler mi?

Uzm. Dr. Burcu OKTAY ARSLAN¹, Prof. Dr. Yüksel PEKER²

¹ SBÜ, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uyku Bozuklukları Merkezi, İzmir

² Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Obstrüktif uyku apne (OUA), artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi, özellikle gündüz aşırı uykululuk hali tarif eden OUA hastalarında ilk seçenek tedavi yöntemidir. OUA'li hastalarda PAP tedavisinin kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine etkisini değerlendiren gözlemsel çalışmalarda genel olarak olumlu sonuçlar ortaya konmuştur. Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalar, hipertansiyon hariç, PAP tedavisinin kardiyovasküler sonuçlar üzerinde olumlu etkiler gösterdiğini desteklememektedir. Bununla birlikte en az 4 saat/gün olarak tanımlanan yeterli PAP kullanımı, serebrovasküler olaylarda daha anlamlı olmak üzere, majör serebrovasküler ve kardiyovasküler sonuçlarda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne (OUA) toplumda yaygın görülen, uyku boyunca tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Prevelansı 30-70 yaş grubu kadınlarda %17, erkeklerde %34 olarak bildirilmiştir⁽¹⁾. OUA gündüz aşırı uyku hali (GAUH), bozulmuş yaşam kalitesi, artan motorlu araç kazaları ve kardiyovasküler hastalıklarda dahil olumsuz sağlık sonuçları ile ilişkilidir⁽²⁾. OUA prevelansı kardiyovasküler klinik kohortlarında daha yüksek tespit edilmiştir⁽³⁾. Kalp yetmezliği, inme, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır⁽⁴⁾. İnsülin sensitivitesi ile ilgili sonuçlar çelişkili, ve bazen obezite karıştırıcı bir faktör olsa

da, OUA'nın insülin sensitivitesini bozduğu ve Tip II diabetes mellitusu predikte ettiği gösterilmiştir⁽⁵⁾. OUA ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. OUA ilişkili kardiyovasküler sonuçların ortaya çıkmasında rol oynayan temel olaylar; uyku fragmentasyonu ve intermitant hipoksi ile tetiklenebilen sempatik aktivasyon artışı, oksidatif stres, vasküler inflamasyon, endotelial disfonksiyon, arteriyel sertleşme ve hiperkoagülasyondur. OUA'nın etkin tedavisi ile kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk yükü ortadan kaldırılabilecektir⁽⁶⁾.

Bir dizi tedavi seçeneğinin ortaya çıkmasına rağmen, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi ilk tanıtıldığından bu yana, özellikle GAUH tarif eden

OUA hastaları için birincil tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir⁽⁷⁾. Cerrahi tedavi, ağız içi araçlar, obez bireyler için kilo kontrolü, pozisyon tedavisi ve hipoglossal sinir stimülasyonu OUA tedavisinde uygulanan diğer yöntemlerdir⁽⁸⁾.

Bu derlemede PAP tedavisinin kardiyovasküler sonuçları üzerindeki etkisini inceleyen gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalara (RCT) odaklanılmıştır.

PAP TEDAVİSİNİN KARDİOVASKÜLER MORBİDİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

PAP tedavisinin kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkisini değerlendiren ileriye dönük gözlemsel çalışmaların çoğunluğunda faydalı etkiler bildirilmektedir. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Tablo 1). Sistemik hipertansiyon, pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH), kardiyak aritmi, KAH, kalp yetmezliği (KY) ve kardiyovasküler mortaliteye ilişkin literatür bilgileri sırası ile tartışılacaktır.

Sistemik Hipertansiyon

Gerçekleştirilen gözlemsel çalışmalarda CPAP tedavisi ile OUA'li hastalarda hipertansiyon paterninin non-dipper'dan dipper paterne değiştiği ve kan basıncında azalma izlendiği gösterilmiştir^(9,10). Barnes ve ark. gerçekleştirilen RCT'da ise 8 haftalık CPAP tedavisi sonrasında kan basıncında anlamlı azalma izlenmemiştir⁽¹¹⁾. Bir diğer RCT'de ise; GAUH olmayan OUA'li hastalarda CPAP tedavisi sonrasında kan basıncında anlamlı azalma izlenmez iken, GAUH olanlarda kan basıncında azalma izlendiği gösterilmiştir⁽¹²⁾. Duran-Cantolla ve ark. gerçekleştirilen RCT'ya yeni tanı hipertansiyon hastaları dahil edilmiş ve CPAP tedavisi ile sham-CPAP karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonu yapılmış ve ılımlı bir azalma (sistolik 2.1 mmHg, diastolik 1.3 mmHg) tespit edilmiştir⁽¹³⁾.

Esansiyel hipertansiyona ek olarak OUA ve dirençli hipertansiyon ilişkisini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. OUA dirençli hipertansiyonun en yaygın nedenleri arasındadır⁽¹⁴⁾. CPAP tedavisinin dirençli hipertansiyon üzerine etkisi değerlendiren RCT'larda çoğunlukla faydalı etkiler bildirilmiştir. Çalışmaların bir kısmında CPAP tedavisi ile kan basıncında düşme izlendiği gösterilirken⁽¹⁵⁻¹⁸⁾, Muxfeldt ve ark. gerçekleştirilen çalışmada CPAP tedavisinin dirençli hipertansiyon üzerinde olumlu etki yaratmadığı ileri sürülmüştür⁽¹⁹⁾. Ancak 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonunun yapıldığı RCT'ların değerlendirildiği bir

meta-analizde CPAP tedavisi ile dirençli hipertansiyonlu hastalarda kan basıncında daha fazla azalmanın olduğu gösterilmiştir^(20,21).

Bir diğer RCT'da, Pepin ve ark. bir anjiyotensin reseptör antagonisti olan valsartan ile CCPAP'ı karşılaştırılmış ve kan basıncını düşürmede valsartan CCPAP'dan üstün bulunmuştur⁽²²⁾. Thunström ve ark ise, yine bir anjiyotensin reseptör antagonisti olan losartan'ın OUA olan hastalarda, OUA olmayanlara göre kan basıncını daha az düşürdüğü, ancak tedaviye CPAP eklendiğinde kan basıncında daha anlamlı bir düşme izlendiğini tespit etmişlerdir⁽²³⁾.

Gözlemsel ve randomize kontrollü çalışma sonuçları ve meta-analizler; OUA'li hastalarda CPAP tedavisinin özellikle noktürnal kan basıncını düşürmede ve dirençli hipertansiyonlu hastalarda faydalı etkisinin olduğunu vurgulamaktadır. Bunun yanında anti-hipertansif ilaçlara ek olarak CPAP tedavisi uygulanması etkin bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir⁽⁶⁾.

Pulmoner Arteryel Hipertansiyon

Chaouat ve ark. tarafından gerçekleştirilen beş yıl süreli gözlemsel çalışmada CPAP tedavisinin ortalama pulmoner arter basıncı üzerinde anlamlı değişiklik meydana getirmediği tespit edilmiştir⁽²⁴⁾. Diğer gözlemsel çalışmalarda ise CPAP tedavisinin pulmoner arter basıncı üzerinde olumlu etkiler yarattığı ortaya konmuştur⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Arias ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir RCT'da OUA ve eşlik eden PAH'nu olan hastalarda CPAP tedavisi ile sham-CPAP karşılaştırılmış ve 12 haftalık efektif CPAP tedavisi sonrasında pulmoner arteryel basınçta anlamlı azalma olduğu tespit edilmiştir⁽²⁹⁾. Yapılan bir meta-analizde CPAP tedavisinin izole OUA ve PAH'nu olan hastalarda daha düşük pulmoner arter basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Bir diğer meta-analizde yine CPAP tedavisinin OUA'lı hastalarda pulmoner arter basıncını azalttığı belirtilmiştir⁽³¹⁾. Ancak yapılan analizlerde vakaların heterojenitesi ve ölçüm yöntemlerinin farklılık göstermesi bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Özetle, mevcut literatür CPAP tedavisi ve PAH ilişkisi yönünden net sonuçlara varmak için yeterli görünmemektedir.

Kardiyak Aritmiler

Elektriksel kardiyoversiyon ile sinüs ritmine dönüştürülen atriyal fibrilasyonlu(AF) hastalarda bir yıl içerisinde AF'nin nüks etme oranı ve CPAP tedavisi ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, yetersiz tedavi alan grupta nüks oranları daha yüksek tespit

edilmiştir⁽³²⁾. Yine yapılan bir meta-analizde kateter ablasyonu sonrasında AF nüks riskinin CPAP tedavisi ile %44 oranında azalacağı bildirilmiştir⁽³³⁾. Fein ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da CPAP tedavisinin daha uzun AF'suz sağkalım oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽³⁴⁾. Takip eden gözlemsel çalışmalarda da CPAP tedavisi ile AF nüks riskinin azaldığını destekleyen bulgular elde edilmiştir^(35,36). Holmqvist ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise CPAP tedavisi alan OUA'lı hastalar ile almayanlar karşılaştırıldığında, tedavi alanların AF'nun daha ileri formlarına daha az geçme eğiliminde olduğu gösterilmiştir⁽³⁷⁾. Yayımlanan bir başka çalışmada OUA ve eşlik eden AF'u olan hastalarda CPAP tedavisi ile atriyal ve ventriküler ektopik atım sayının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir⁽³⁸⁾. CPAP tedavisi ve ventriküler aritmiler üzerine etkisini inceleyen gözlemsel çalışmalarda da CPAP tedavisinin ventriküler aritmi şiddetini azalttığı, repolarizasyon değişikliklerini düzelttiği gösterilmiştir^(39,40).

Craig ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir RCT'da dört haftalık CPAP tedavisinin ortalama kalp atış hızını azalttığı, ancak disritmi sıklığında önemli bir azalmaya neden olmadığı tespit edilmiştir⁽⁴¹⁾. Bunun yanında bir diğer RCT'da ise CPAP tedavisinin ventriküler ektopik atımları azalttığı gösterilmiştir⁽⁴²⁾.

Çoğunlukla gözlemsel çalışmaların sonuçlarına dayalı mevcut literatüre göre CPAP tedavisi AF'lu hastalarda elektriksel kardiyoversiyon ve ablasyon işlemi sonrasında nüks riskini azaltmakta ve sinüs ritminin sürdürülmesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu alanda yeni RCT'lara ihtiyaç vardır.

Kalp Yetmezliği

Javaheri ve ark. tarafından gerçekleştirilen gözlemsel çalışmada CPAP tedavisinin ventriküler irribiliteyi azalttığı gösterilmiştir⁽⁴³⁾. Bir diğer çalışmada da CPAP tedavisi ile yapısal ve fonksiyonel kardiyak anormalliklerde düzelme olduğu tespit edilmiştir⁽⁴⁴⁾. Akar Bayram ve ark. da CPAP tedavisi ile sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiğini göstermişlerdir⁽⁴⁵⁾.

Ngugen ve ark. tarafından kalp yetmezliği olmayan OUA'lı hastalarda gerçekleştirilen bir RCT'da CPAP tedavisinin miyokardiyal perfüzyonu ve endotelial vazodilatasyonu iyileştirdiği tespit edilmiştir⁽⁴⁶⁾. MO-SAIC çalışmasında da CPAP tedavisinin endotelial fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler yarattığı bulunmuştur⁽⁴⁷⁾. Ancak bu çalışmanın devamında altı aylık CPAP tedavisi sonrasında ekokardiyografik ve magnetik rezonans görüntüleme ile incelenen kardi-

yak fonksiyonel ve yapısal parametrelerde değişiklik olmadığı gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) korunmuş kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirildiği bir RCT'da 12 haftalık CPAP tedavisi sonrasında diyastolik fonksiyonlarda iyileşme olduğu tespit edilmiştir⁽⁴⁹⁾. Kaneko ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir RCT'da kalp yetmezliği olan OUA'lı hastalarda bir aylık CPAP tedavisi sonrasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %9'luk iyileşme olduğu tespit edilmiştir⁽⁵⁰⁾. Bir diğer RCT'da da yine CPAP tedavisi ile sempatik aktivite, yaşam kalitesi ve ejeksiyon fraksiyonunda düzelme izlendiği bildirilmiştir⁽⁵¹⁾. Egea ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada kalp yetmezliği ve OUA olan hastalarda CPAP tedavisi ile sham-CPAP tedavisi alan gruplar karşılaştırılmış ve özellikle EF > %50 olan hastalarda EF'da daha belirgin düzelme izlenirken, diğer kardiyak parametreler açısından farklılık gözlenmemiştir⁽⁵²⁾. Hall ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ise CPAP grubunda miyokardiyal sempatik fonksiyonlarda iyileşme olduğu, ancak tüm enerjetikleri etkilemediği belirtilmiştir⁽⁵³⁾. Bir başka RCT'da, bir yıllık CPAP tedavisi sonrasında CPAP alan grup ile almayan grup arasında diyastolik fonksiyonlar açısından farklılık izlenmesine de, post-hoc analizlerde gecede dört saatten fazla CPAP kullanımı ile diyastolik relaksasyon zamanı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁴⁾.

Özet olarak, yapılan çalışmalarda CPAP tedavisinin kalp yetmezliği olan ve olmayan OUA'lı hastalarda bazı olumlu sonuçları olduğu gösterilse de daha geniş vaka serileri içeren randomize kontrollü çalışmalara halen ihtiyaç vardır. Yapılan meta-analizler, kalp yetmezliği olsun ya da olmasın, OUA'lı hastalarda CPAP tedavisinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu üzerinde klinik olarak anlamlı etkiler ile sonuçlandığını gösterememiştir⁽⁷⁾.

Koroner Arter Hastalığı, Kardiyovasküler Sonuçlar ve Mortalite

Bir uyku kliniği kohortunda gerçekleştirilen gözlemsel çalışmada, CPAP tedavisinin OUA'lı hastalarda KAH gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. KAH ve eşlik eden OUA olan, ve CPAP ile tedavi edilen ve tedaviyi kabul etmeyen hasta popülasyonunun major kardiyovasküler olaylar [yeni miyokard infarktüsü (MI), akut koroner sendrom, kalp yetmezliği nedeni ile hospitalizasyon, koroner revaskülarizasyon gereksinimi ve kardiyovasküler mortalite] yönünden izlendiği bir gözlemsel çalışmada CPAP tedavisi ile kardiyovasküler olay riskinin azaldığı

Tablo 1. OUAS'lu hastalarda PAP tedavisinin kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkisini değerlendiren makalelerin özeti.

Sonuç	Yazar	Yıl	Örneklem	Dizayn	Ana bulgu	
Sistemik hipertansiyon	Akashiba ve ark.(9)	1999	30	Gözlemsel	CPAP hipertansiyon paternini non-dipper'dan dipper'a çevirir.	
	Campos-Rodriguez ve ark.(10)	2007	55	Gözlemsel	CPAP dipper paterni iyileştirir, diyastolik kan basıncını düşürür.	
	Barnes ve ark.(11)	2002	28	RCT	CPAP 24 saatlik kan basıncını düşürmez.	
	Robinson ve ark.(12)	2006	35	RCT	CPAP kan basıncını düşürür.	
	Duran-Cantolla ve ark.(13)	2010	169/171	RCT	CPAP kan basıncını düşürür.	
	Lozano ve ark.(15)	2010	38/37	RCT	CPAP dirençli kan basıncını düşürür.	
	Pedrosa ve ark.(16)	2013	20/20	RCT	CPAP dirençli kan basıncını düşürür.	
	Martinez-Garcia ve ark.(17)	2013	98/96	RCT	CPAP dirençli kan basıncını düşürür.	
	De Olivera ve ark.(18)	2014	24/23	RCT	CPAP dirençli kan basıncını düşürür.	
	Muxfeldt ve ark.(19)	2015	57/60	RCT	CPAP dirençli kan basıncını düşürür.	
	Pepin ve ark.(22)	2010	14/14	RCT	Kan basıncını düşürmede Valsartan CPAP'dan üstündür.	
	Thunström ve ark.(23)	2016	13/23	RCT	CPAP ve losartan kombinasyonu kan basıncını düşürür.	
	Pulmoner hipertansiyon	Chauat ve ark.(24)	1997	44	Gözlemsel	CPAP ortalama pulmoner arter basıncını düşürmez.
		Alchanatis ve ark.(25)	2001	29/12	Gözlemsel	CPAP hafif pulmoner hipertansiyonu düzeltir.
		Sajkov ve ark.(26)	2002	22	Gözlemsel	CPAP ortalama pulmoner arter basıncını düşürür.
		Duchna ve ark.(27)	2006	20/20	Gözlemsel	CPAP pulmoner arter basıncını düşürür.
Colish ve ark.(28)		2012	47	Gözlemsel	CPAP pulmoner arter basıncını düşürür.	
Arias ve ark.(29)		2006	10/11	RCT	CPAP pulmoner arter basıncını düşürür.	
Kardiyak aritmi		Kanagala ve ark.(32)	2003	12/27	Gözlemsel	CPAP AF nüksünü azaltır.
		Fein ve ark.(34)	2013	32/30/30/22*	Gözlemsel	CPAP AF'suz sağkalımı artırır.
		Neilan ve ark.(35)	2013	56/57	Gözlemsel	CPAP AF nüks riskini azaltır.
		Naruse ve ark.(36)	2013	82/34	Gözlemsel	CPAP AF nüks riskini azaltır.
	Holmqvist ve ark.(37)	2015	937/687	Gözlemsel	CPAP AF nüksünü azaltabilir.	
	Abumammar ve ark.(38)	2019		Gözlemsel	CPAP atriyal ve ventriküler ektopik atımların sayısını azaltır.	
	Harbison ve ark.(39)	2000	45	Gözlemsel	CPAP kardiyak ritim bozukluklarını kontrol eder.	
	Roche ve ark.(40)	2005	38/38	Gözlemsel	CPAP ventriküler repolarizasyon değişikliklerini düzeltir.	
	Craig ve ark.(41)	2009		RCT	CPAP ortalama kalp hızını azaltır, disritmi sıklığında önemli bir azalmaya neden olmaz.	
	Ryan ve ark.(42)	2005	38/38	RCT	CPAP ventriküler ektopik atımları azaltır.	

Kalp yetmezliği	Yayın	Yıl	Özlem	Özlem	Özlem	Özlem	Özlem	Özlem	Özlem
Javaheri ve ark.(43)	2000	29	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Shivalkar ve ark.(44)	2006	43/40	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Akar Bayram ve ark.(45)	2009	28/18	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Nguyen ve ark.(46)	2010		RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Kohler M ve ark.(47)	2010		RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Craig S ve ark.(48)	2015		RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Arias ve ark.(49)	2005	14/13	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Kaneko ve ark.(50)	2003	12/12	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Mansfield ve ark.(51)	2004		RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Egea ve ark.(52)	2007		RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Hall ve ark.(53)	2014		RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Giantz ve ark.(54)	2017	87/84	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Peker ve ark.(55)	2006	105/203	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Milleron ve ark.(56)	2004	25/29	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Marin ve ark.(57)	2005	372/235/403/377/264*	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Doherty ve ark.(58)	2005	107/61	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Buchner ve ark.(59)	2007	364/85	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Cassar ve ark.(60)	2007	175/196	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Martinez-Garcia ve ark.(61)	2012	503/436	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Campos-Rodriguez ve ark.(62)	2012	576/540	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Garcia-Rio F ve ark.(63)	2013		Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Capadonna ve ark.(64)	2014		Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Wu ve ark.(65)	2015		Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Peker ve ark.(66)	2017	155/112	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem	Gözlem
Barbe ve ark.(67)	2012	357/366	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Huang ve ark.(68)	2015	42/41	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Peker ve ark.(69)	2016	122/122	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
McEvoy ve ark.(70)	2016	1.359/1.358	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Sanchez-de-la Terra M ve ark.(71)	2019	633/631/603*	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, RCT: Randomize kontrollü çalışma, AF: Atriyal fibrilasyon, MR: Magnetik rezonans görüntüleme, OUA: Obstrüktif uyku apne, KAH: Koroner arter hastalığı, MI: Miyokart enfarktüsü, GAUH: Gündüz aşırı uyku hali.

*: Detaylar için referansa gidiniz.

tespit edilmiştir⁽⁵⁶⁾. Diğer gözlemsel çalışmalarda da CPAP tedavisinin kardiyovasküler olay ve mortaliteyi azalttığını destekleyen bulgular elde edilmiştir⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. Martinez-Garcia ve ark tarafından gerçekleştirilen bir gözlemsel çalışmada tedavi edilmeyen ağır OUA'lı hastalarda kardiyovasküler mortalite riskinin 2.25 kez arttığı tespit edilmiştir⁽⁶¹⁾. Benzer şekilde dizayn edilen ve uyku kliniği kohortunda gerçekleştirilen bir diğer çalışmada da tedavi almayan grupta kardiyovasküler mortalitenin arttığı tespit edilmiştir⁽⁶²⁾. Garcia-Rio F ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada hafif-orta şiddetli OUA'nın MI için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve CPAP ile tedavi edilen hastalarda rekürrent MI ve revaskülarizasyon riskinin daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır⁽⁶³⁾. KAH ve eşlik eden OUA'lı hastalarda CPAP tedavisinin etkinliğini değerlendirilen bir diğer çalışmada da, CPAP tedavisi ile major kardiyak ve serebrovasküler olaylarda azalma olduğu tespit edilmiştir⁽⁶⁴⁾. Wu X ve ark tarafından gerçekleştirilen gözlemsel bir çalışmada da tedavi edilmeyen orta-ağır şiddetli OUA'nın perkütan girişimsel işlem sonrası tekrar revaskülarizasyon riskinde anlamlı artış ile ilişkili olduğu ve CPAP tedavisinin bu riski azalttığı gösterilmiştir⁽⁶⁵⁾. RICCADSA kohortunun gözlemsel grubunun çalışma sonuçları, KAH ve eşlik eden GAUH tarif eden OUA-olan ve CPAP ile tedavi edilen hastalar ile, KAH olan ancak başlangıçta OUA olmayan hastalar karşılaştırıldığında major kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda artış olmadığını göstermiştir⁽⁶⁶⁾.

CPAP tedavisinin uzun dönem kardiyovasküler sonuçlarını değerlendiren ilk RCT Barbe ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada gündüz uykululuğu ve başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olmayan OUA'lı hastalar CPAP tedavisi alan ve almayan şeklinde randomize edilmişlerdir. Ortalama dört yıl boyunca izlenen iki grup arasında kardiyovasküler sonuçlar açısından (non-fatal MI, non-fatal inme, geçici iskemik atak, unstable anjina ve aritmi nedeniyle hastaneye yatış, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm) anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte, yapılan post-hoc analizlerde gecede en az dört saat cihazını kullanan hastaların fayda sağladığı gösterilmiştir (incidence density ratio 0.72; 95% CI, 0.52–0.98)⁽⁶⁷⁾. Bir diğer RCT ise başlangıçta eşlik eden hipertansiyon ve KAH olan OUA'lı hastalar CPAP tedavisi alan ve almayan şeklinde randomize edilmiş ve 36 aylık izlem sonrasında yine iki grup arasında kardiyovasküler sonuçlar (yeni MI, kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatış, koroner revaskülarizasyon, inme, kardiyovasküler ve serebrovasküler

nedenli ölüm) açısından farklılık izlenmemiştir⁽⁶⁸⁾.

Koroner arter hastalığı kohortunda CPAP tedavisinin uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği ilk çalışma ise RICCADSA çalışmasıdır⁽⁶⁹⁾. Bu çalışmada yeni revaskülarize edilen KAH olan ve gündüz uykululuğu olmayan OUA'ı hastalar CPAP tedavisi alan ve almayan şeklinde randomize edilmişler ve ortalama 57 ay süreyle izlenmişlerdir. Sonuçta yine iki grup arasında kardiyovasküler olay (yeni revaskülarizasyon, MI, inme, kardiyovasküler mortalite) insidansı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte gecede en az dört saat CPAP kullanan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (HR 0.29; 95% CI, 0.10–0.86).

Bir diğer RCT ise SAVE çalışmasıdır⁽⁷⁰⁾. Çok daha fazla sayıda katılımcının olduğu bu çalışmada da yine KAH ya da serebrovasküler hastalığı ve buna eşlik eden OUA olan hastalar CPAP tedavisi alan ve almayan şeklinde randomize edilmişlerdir. Hastalar ortalama 3.7 yıl izlendikten sonra iki grup arasında yine kardiyovasküler olaylar (serebrovasküler ölüm, MI, inme, unstable anjina nedeni ile hospitalizasyon, kalp yetmezliği, transient iskemik atak) açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu çalışmada, CPAP grubunda hastaların ortalama gecelik CPAP kullanım süresi 3.3 saat olarak bildirilmiştir. Hastaların yalnızca %42'si gecede dört saat ve üzeri CPAP kullanmıştır. Yeterli CPAP kullanımı olan ve olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında özellikle serebrovasküler hastalık gelişimi açısından gece saatte en az dört saat CPAP kullanımı olan hasta grubunda, riskte belirgin azalma tespit edilmiştir (HR 0.52; 95% CI, 0.30–0.90).

Son olarak, yakın zamanda yayınlanan ISAACC çalışmasına KAH ve eşlik eden OUA olan ve olmayan 1868 hasta dahil edilmiştir⁽⁷¹⁾. Bu çalışmada da hastalar CPAP tedavisi alan ve almayan şeklinde randomize edilerek, 3.4 yıl boyunca major kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar (akut MI, non-fatal inme, kalp yetmezliği, unstable anjina ve geçici iskemik atak nedeni ile hastaneye yatış) yönünden izlenmiştir. Sonuçta iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiş ve CPAP tedavisinin akut koroner sendromlu hastalarda herhangi bir kardiyovasküler fayda gösteremediği belirtilmiştir. Bu çalışmada CPAP alan grupta ortalama komplyans gecede 2.8 saat olarak bildirilmiştir ki, bu düzey bir etki beklemek için oldukça düşük olarak değerlendirilmiştir⁽⁷²⁾. ISAACC çalışmasında major kardiyovasküler olaylar ile CPAP komplyansı ve başlangıçtaki OUA şiddeti arasında da bir ilişki tespit edilmemiştir⁽⁷¹⁾.

KAH ve OUA olan hastalarda CPAP tedavisinin uzun dönem kardiyovasküler sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde; gözlemsel çalışma sonuçlarının faydalı kardiyovasküler etkileri desteklerken, RCT sonuçlarının anlamlı bir farklılık ortaya koymadığı belirtilmiştir⁽⁷³⁾. Bir diğer meta-analizde de; gecede dört saat ve üzerinde CPAP kullanan hasta grubu hariç, CPAP kullanımının kardiyovasküler sonuçlarda iyileşmeye neden olmadığı gösterilmiştir⁽⁷⁴⁾. Javaheri S ve ark tarafından gerçekleştirilen bir başka meta-analizde ise CPAP uyumunun kardiyovasküler ve serebrovasküler sonuçlar üzerindeki önemi vurgulanmıştır⁽⁷⁵⁾.

TARTIŞMA

OUA, kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür. CPAP tedavisi, özellikle GAUH tarif eden OUA hastalarında ilk tedavi seçeneğidir⁽⁷⁶⁾. Yapılan gözlemsel ve RCT'larda CPAP tedavisinin hipertansiyon açısından olumlu etkiler yarattığı gösterilmiştir. Ancak diğer kardiyovasküler sonuçlar yönünden gözlemsel çalışma sonuçları faydalı bulgular ortaya çıkarsa da RCT sonuçları bu bulguyu destekler nitelikte değildir. CPAP uyumu kardiyovasküler sonuçları etkileyen önemli bir faktör gibi görünmektedir. CPAP tedavisinin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha büyük ölçekli RCT'lara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310-8.
2. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15015.
3. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 841-58.
4. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) [published correction appears in *Circulation*. 2009 Mar 31;119(12):e380]. *Circulation* 2008; 118: 1080-111.
5. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest* 2017; 152: 1070-86.
6. Peker Y, Balcan B. Cardiovascular outcomes of continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl 34): 4262-79.
7. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med* 2019; 15: 301-34.
8. Dedhia RC, Strollo PJ, Soose RJ. Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Past, Present, and Future. *Sleep* 2015; 38: 899-906.
9. Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, et al. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 849-53.
10. Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, Grilo-Reina A, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1847-52.
11. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 773-80.
12. Robinson G V, Smith DM, Langford BA, et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1229-35.
13. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5991.
14. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811-7.
15. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: A randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010; 28: 2161-8.
16. Pedrosa RP, Drager LF, De Paula LKG, et al. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: A randomized trial. *Chest* 2013; 144: 1487-94.
17. Martínez-García MÁ, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: The HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407-15.
18. De Oliveira AC, Martínez D, Massierer D, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: A randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 345-7.
19. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LMS, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *Hypertension* 2015: 736-42.
20. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LRA, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *J Hypertens* 2014; 32: 2341-50.

21. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18: 153-8.
22. Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 954-60.
23. Thunström E, Manhem K, Rosengren A, Peker Y. Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 310-20.
24. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Five-year effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2578-82.
25. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: The effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001; 68: 566-72.
26. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152-8.
27. Duchna HW, Myslinski W, Dichmann M, et al. Cardiac structure and function in patients with obstructive sleep apnea syndrome and coprevalent arterial hypertension. Influence of CPAP therapy. *Med Klin* 2006; 101: 1-8.
28. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, 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; 141: 674-81.
29. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: Effects of continuous positive airway pressure: A randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1106-13.
30. Imran TF, Ghazipura M, Liu S, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on pulmonary artery pressure in patients with isolated obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 591-8.
31. Sun X, Luo J, Xiao Y. Continuous positive airway pressure is associated with a decrease in pulmonary artery pressure in patients with obstructive sleep apnoea: A meta-analysis. *Respirology* 2014; 19: 670-4.
32. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-94.
33. Qureshi WT, Nasir U Bin, Alqalyoobi S, et al. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1767-73.
34. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 300-5.
35. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000421.
36. Naruse Y, Tada H, Satoh M, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2013; 10: 331-7.
37. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2015; 169: 647-54.e.2.
38. Abumumar AM, Newman D, Dorian P, Shapiro CM. Cardiac effects of CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2019; 54: 289-97.
39. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118: 591-5.
40. Roche F, Berthelemy J, Garet M, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves the QT rate dependence adaptation of obstructive sleep apnea patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 819-25.
41. Craig S, Pepperell JCT, Kohler M, et al. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: A randomised controlled trial. *J Sleep Res* 2009; 18: 329-36.
42. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005; 60: 781-5.
43. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101: 392-7.
44. Shivalkar B, Van De Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: More insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1433-9.
45. Bayram NA, Ciftci B, Durmaz T, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 376-82.
46. Nguyen PK, Katikireddy CK, McConnell MV, et al. Nasal continuous positive airway pressure improves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilation in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 50.
47. Kohler M, Craig S, Pepperell JCT, et al. CPAP improves endothelial function in patients with minimally symptomatic OSA: Results from a subset study of the MOSAIC trial. *Chest* 2013; 144: 896-902.
48. Craig S, Kylintireas I, Kohler M, et al. Effect of CPAP on cardiac function in minimally symptomatic patients with OSA: Results from a subset of the MOSAIC randomized trial. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 967-73.
49. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375-83.

9. Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda PAP Tedavisi Kardiyovasküler Morbidite ve Mortaliteyi Öner mi?

50. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-41.
51. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-6.
52. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: A multicenter study. *Sleep Med* 2008; 9: 660-6.
53. Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: A randomized study. *Circulation* 2014; 130: 892-901.
54. Glantz H, Johansson MC, Thunström E, et al. Effect of CPAP on diastolic function in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2017; 241: 12-8.
55. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: A long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596-602.
56. Milleron O, Pillière R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-34.
57. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
58. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-84.
59. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1274-80.
60. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, et al. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1310-4.
61. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: Role of long-term continuous positive airway pressure treatment: A prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 909-16.
62. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: A cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 115-22.
63. García-Río F, Alonso-Fernández A, Armada E, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1328-35.
64. Capodanno D, Milazzo G, Cumbo M, et al. Positive airway pressure in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea syndrome. *J Cardiovasc Med* 2014; 15: 402-6.
65. Wu X, Lv S, Yu X, et al. Treatment of OSA reduces the risk of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2015; 147: 708-18.
66. Peker Y, Thunström E, Glantz H, et al. Outcomes in coronary artery disease patients with sleepy obstructive sleep apnoea on CPAP. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700749.
67. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-De-La-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-8.
68. Huang Z, Liu Z, Luo Q, et al. Long-term effects of continuous positive airway pressure on blood pressure and prognosis in hypertensive patients with coronary heart disease and obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2015; 28: 300-6.
69. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, et al. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea: The RICCADSA randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 613-20.
70. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-31.
71. Sanchez De La Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, et al. Effect of Sleep Apnea and Its Treatment in the Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome: Isaacc Study. *Lancet Respir Med* 2019; 8: 359-67.
72. Peker Y. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 4: E16.
73. Wang X, Zhang Y, Dong Z, et al. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2018; 19: 61.
74. Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 2017; 120: 693-9.
75. Javaheri S, Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, et al. Continuous positive airway pressure adherence for prevention of major adverse cerebrovascular and cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 607-10.
76. Khayat R, Pleister A. Consequences of Obstructive Sleep Apnea: Cardiovascular Risk of Obstructive Sleep Apnea and Whether Continuous Positive Airway Pressure Reduces that Risk. *Sleep Med Clin* 2016; 11: 273-86.