

Obstructive Sleep Apnea and Stroke

Varuth Sudthikanueng, MD*, Chawanont Pimolsri, MD**

**Siriraj Piyamaharajkarun Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700 Thailand*

***Siriraj Sleep Center, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700 Thailand*

Abstract

Sleep-disordered breathing is common in normal population with obvious trend to increase in prevalence. Moreover, this condition is found 4–6 times higher in stroke patients. This article reviews definition and types of sleep-disordered breathing, mechanism of sleep-disordered breathing, association between sleep-disordered breathing and cardiometabolic disorders, including hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, as well as cerebrovascular diseases. We also review published data of treatment effects using continuous positive airway pressure device on stroke outcome.

Keywords: obstructive sleep apnea, sleep-disordered breathing, stroke (J Thai Stroke Soc. 2019;18(2):40–51)

Corresponding author: Varuth Sudthikanueng, MD (Email: varuth.sud@gmail.com)

Received 24 April 2019 Revised 8 May 2019 Accepted 26 May 2019

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและโรคหลอดเลือดสมอง

นพ.วรุฒม์ สุทธิคณิง*, พญ.ชวนนท์ พิมลศรี**

*โรงพยาบาลศิริราชปิยมหาราชการุณย์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700 ประเทศไทย

**ศูนย์นิรโรคันตรายทางกายภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

ภาวะการหายใจผิดปกติที่เกิดขึ้นขณะนอนหลับ (sleep-disordered breathing) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วไปและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีความชุกของภาวะการหายใจผิดปกติที่เกิดขึ้นขณะนอนหลับสูงกว่าในประชากรทั่วไปถึง 4-6 เท่า ในบทความนี้จะกล่าวถึงนิยามและชนิดของภาวะการหายใจผิดปกติที่เกิดขึ้นขณะนอนหลับ ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะการหายใจผิดปกติที่เกิดขึ้นขณะนอนหลับ ผลกระทบของภาวะการหายใจผิดปกติที่เกิดขึ้นขณะนอนหลับต่อโรคหลอดเลือดและเมตาบอลิกทั้งโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation รวมไปถึงโรคหลอดเลือดสมอง ข้อมูลการรักษาภาวะการหายใจผิดปกติที่เกิดขึ้นขณะนอนหลับด้วยเครื่องแรงดันอากาศบวกขณะหายใจเข้า (continuous positive airway pressure device, CPAP) และผลต่อโรคหลอดเลือดสมอง

คำสำคัญ: ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น, ภาวะการหายใจผิดปกติขณะนอนหลับ, โรคหลอดเลือดสมอง (J Thai Stroke Soc. 2019;18(2):40-51)

บทนำ

ภาวะการหายใจผิดปกติที่เกิดขึ้นขณะนอนหลับ หรือ sleep-disordered breathing (SDB) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป ในงานวิจัยของ Wisconsin Sleep Cohort Study ที่ทำการศึกษาล่าสุดในช่วงปี 2007-2010 รายงานพบอัตราความชุกของประชากรช่วงอายุ 30-70 ปี มีจำนวนครั้งของการหยุดหายใจขณะนอนหลับ (apnea hypopnea index, AHI) ≥ 5 และ ≥ 15 ครั้งต่อชั่วโมงมากถึง 26% และ 10% ตามลำดับ โดยพบในผู้ชายได้มากกว่าผู้หญิง นอกจากนี้งานวิจัยดังกล่าวยังแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มที่จะมีประชากรเป็นโรคดังกล่าวเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ¹ การศึกษาที่ผ่านมายังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีความชุกของ SDB สูงกว่าในประชากรทั่วไปถึง 4-6 เท่า² ทั้งนี้ SDB นอกจากจะมีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองทั้งในแง่ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ยังเป็นโรคร่วมที่ส่งผลให้การฟื้นตัวจากโรคหลอดเลือดสมองแย่ลง หรืออาจเป็นผลที่เกิดจากตัวโรคหลอดเลือดสมองก็ได้เช่นกัน

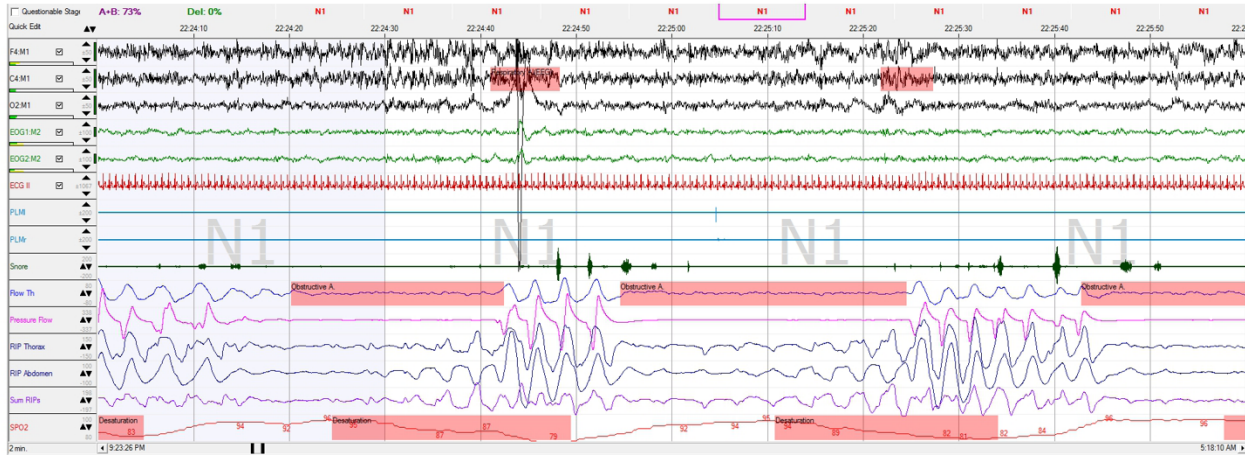
ชนิดของ sleep-disordered breathing

อ้างอิงจาก AASM scoring manual version 2.5³ ภาวะ apnea เป็นภาวะของการที่ inspiratory airflow ลดลงเกิน 90% นานกว่า 10 วินาที ในขณะที่ภาวะ hypopnea เป็นภาวะที่มี inspiratory airflow ลดลงเกิน 30% นานกว่า 10 วินาทีและสัมพันธ์กับการลดลงของระดับออกซิเจนในเลือดมากกว่า 3% จากระดับตั้งต้นหรือส่งผลให้เกิดการกระตุ้นของคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ ทั้งนี้ภาวะการหายใจผิดปกติที่เกิดขึ้นขณะนอนหลับ สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่

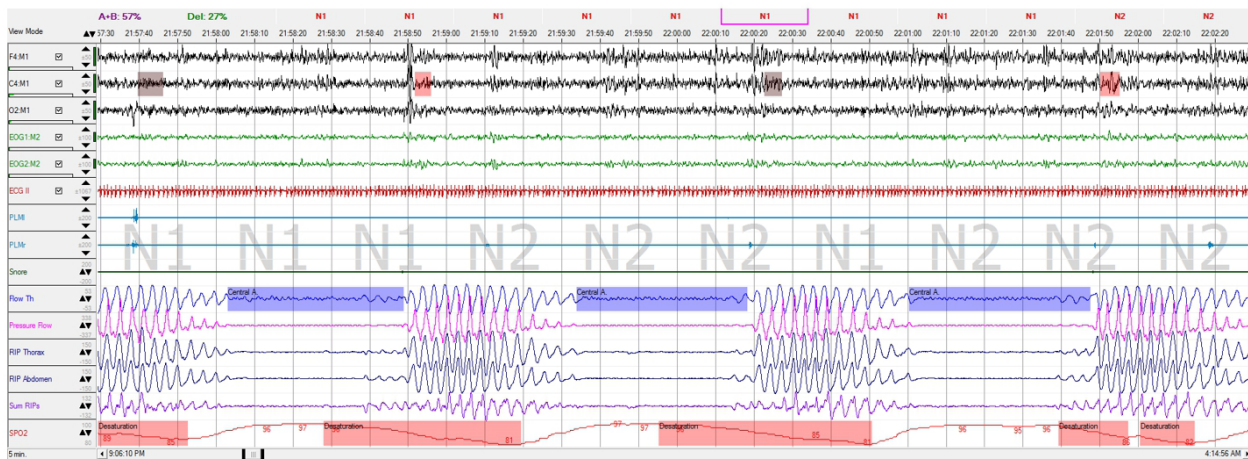
1. Obstructive sleep apnea (OSA) หรือภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น เกิดจากภาวะที่มีทางเดินหายใจส่วนต้นอุดกั้น โดยที่ยังมีการทำงานของสมองส่วนควบคุมการหายใจปกติ ซึ่งจะพบ respiratory effort คือกล้ามเนื้อที่ใช้หายใจยังมีการทำงานเพื่อพยายามหายใจปกติ ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงภาวะ OSA เป็นหลัก (รูปที่ 1)

2. Central sleep apnea (CSA) หรือภาวะหยุดหายใจจากความผิดปกติของสมองส่วนควบคุมการหายใจ ได้แก่ pontomedullary region รวมทั้งตำแหน่งอื่นๆที่ทำงานประสานกันเพื่อกำหนดและ

ควบคุมจังหวะการหายใจ ทำให้พบว่าการหยุดหายใจชนิดนี้จะไม่มีการหายใจเนื่องจากไม่มีการสั่งการหายใจให้เกิดขึ้นจากระบบสมองส่วนกลาง (รูปที่ 2)



รูปที่ 1. polysomnography (หน้าละ 2 นาที) แสดง obstructive apnea ที่มีสัญญาณการหายใจจาก thermister (Flow Th) ลดลงมากกว่าร้อยละ 90 เป็นระยะเวลานานกว่า 10 วินาที ซึ่งจะเห็นว่ามี respiratory effort จากการขยับของ respiratory inductance plethysmography (RIP) ที่หน้าอก (RIP thorax) และหน้าท้อง (RIP abdomen) ซึ่งในภาพจะเห็นเป็นลักษณะ paradoxical movement นอกจากนี้ยังพบสัญญาณกรน (snore) และมีการกระตุ้นของคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติ (C4:M1) และมีการลดลงของระดับออกซิเจนในเลือด (S_{pO_2}) หลังจากการหยุดหายใจแต่ละครั้ง



รูปที่ 2. polysomnography (หน้าละ 5 นาที) แสดง central apnea ที่เข้าได้กับ Cheyne-Stokes respiration ที่มีสัญญาณการหายใจจาก thermister (Flow Th) ลดลงมากกว่าร้อยละ 90 เป็นระยะเวลานานกว่า 10 วินาที ร่วมกับไม่มี respiratory effort คือไม่มีการขยับของ respiratory inductance plethysmography (RIP) ที่หน้าอก (RIP thorax) และหน้าท้อง (RIP abdomen)

ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองพบมีความชุกของ SDB สูงประมาณ 44–72%⁴ การวิจัยของ Bassetti พบว่าประมาณ 40% ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ตรวจพบว่าการหายใจผิดปกติขณะนอนหลับ จะกลับมามี AHI < 10 ครั้งต่อชั่วโมง ที่ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 6 เดือน⁴ ในขณะที่งานวิจัยของ Parra พบว่าค่าเฉลี่ย AHI ลดลงจาก 22 เหลือ 17 ครั้งต่อชั่วโมง ในระยะเวลา 3 เดือนหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมอง⁵ ซึ่งอาจอธิบายได้ด้วยหลายทฤษฎี เช่น การที่มีภาวะหยุดหายใจจากระบบประสาทส่วนกลาง (CSA) ที่ลดลง การฟื้นตัวของสมองที่ถูกทำลาย ผู้ป่วยมีการทำงานของปอดและหัวใจที่ดีขึ้นรวมถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนหงายที่ลดลงจากการฟื้นตัวของอาการอ่อนแรงของผู้ป่วย⁴ อย่างไรก็ตามยังพบว่ามีผู้ป่วยถึงประมาณ 30% ที่ยังมี AHI > 30 ครั้งต่อชั่วโมงภายหลังที่พ้นระยะของโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันไปแล้ว

ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น สามารถแบ่งออกได้ดังนี้

1. ปัจจัยทางโครงสร้างกายภาพ (anatomic factors)

โครงสร้างที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดทางเดินหายใจส่วนต้นอุดกั้น ได้แก่ ต่อมทอลซิลโต คางสั้น กระดูกกรามแคบเล็ก ลิ้นโต และผู้ที่มีรอบคอกว้างกว่า 43 เซนติเมตรในผู้ชายและ 37 เซนติเมตรในผู้หญิง^{6,7} สำหรับภาวะอ้วนซึ่งจะมีไขมันสะสมมากขึ้นทำให้ทางเดินหายใจส่วนต้นแคบลงและมีปริมาตรของปอดลดลง

ในเพศชายจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ OSA มากกว่าเพศหญิงจากหลายสาเหตุ ทั้งในเรื่องของภาวะที่มีไขมันสะสมบริเวณทางเดินหายใจส่วนต้นหรือช่องท้องที่มากกว่า การมี passive pharyngeal airway collapsing pressure ที่สูงกว่า และความยาวของทางเดินหายใจที่มากกว่าเมื่อเทียบกับเพศหญิง นอกจากนี้เพศชายมักมีการสะสมของไขมันในแกนกลางร่างกาย central fat distribution มากกว่าเพศหญิง ส่งผลให้ปริมาตรปอดลดลง อายุที่มากขึ้นทำให้ความยืดหยุ่นของ elastic recoil ในปอดลดลงประสิทธิภาพของกล้ามเนื้อ dilator ลดลง รวมไปถึง arousal threshold ที่ลดลงส่งผลให้เกิด OSA สูงขึ้น⁸ ท้ายสุดในผู้หญิงที่หมดประจำเดือน จะมี central fat

distribution ที่มากขึ้นและมีการลดลงของฮอร์โมนเพศหญิงซึ่งเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรค OSA ทำให้ความชุกของโรค OSA ในผู้หญิงวัยนี้สูงขึ้นใกล้เคียงกับเพศชาย⁹

2. กลไกการหายใจอื่นนอกเหนือจากโครงสร้างทางกายภาพ (functional factors)

2.1 ความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อกลุ่ม dilator ตัวอย่างเช่น โรคหรือภาวะที่ทำให้กล้ามเนื้อ genioglossus ทำงานลดลง เช่น โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง โรคความผิดปกติของเส้นประสาทสั่งการชนิดต่างๆ หรือ pharyngeal sensory impairment ซึ่งล้วนแล้วแต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด upper airway collapse⁸

2.2 ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ extracellular fluid เช่น heart failure, end-stage renal disease, hypertension โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเวลานอน จะมีการเคลื่อนย้ายของสารน้ำจากร่างกายส่วนล่างขึ้นมายังร่างกายส่วนบนมากขึ้น (rostral fluid shift) ส่งผลให้ pharyngeal lumen แคบลงและมีโอกาสเกิดการอุดกั้นของทางเดินหายใจง่ายขึ้น⁸

2.3 Arousal threshold ที่ต่ำซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหายใจมากเกินไป (hyperventilation) ช่วงสั้นๆเป็นระยะ ส่งผลให้เกิด hypocapnea และลดการทำงานของกล้ามเนื้อกลุ่ม dilator เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด airway collapse⁸

2.4 High loop gain หรือ respiratory control system instability นำไปสู่การตอบสนองของระบบการหายใจที่ไม่คงที่ ส่งผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อกลุ่ม dilator และความต้านทานของทางเดินหายใจที่เพิ่มขึ้น⁸

ผลกระทบของภาวะหยุดหายใจขณะหลับต่อระบบหลอดเลือดและเมตาบอลิก

การนอนหลับแบ่งเป็นสองระยะคือ non-rapid eye movement (NREM) sleep และ rapid eye movement (REM) sleep ซึ่งกินเวลา 80% และ 20% ตามลำดับ ในช่วง NREM sleep^{6,10} จะเป็นช่วงที่ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานอย่างคงที่ ระบบประสาท sympathetic ทำงานลดลง และ parasympathetic หรือ

vagal tone ทำงานโดดเด่นขึ้น ทำให้ความดันลดลง และชีพจรเต้นช้าลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง slow wave sleep ซึ่งพบมากในช่วง deep sleep ในทางกลับกัน ช่วง REM sleep จะเป็นช่วงที่มี sympathovagal fluctuation ค่อนข้างมาก ในผู้ป่วย OSA พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงต่างๆ เช่น การหลั่ง catecholamines ที่เพิ่มมากขึ้นทำให้ sympathetic system ทำงานมากขึ้น มีภาวะพร่องออกซิเจนและเกิด hypoxemia-reoxygenation ที่นำไปสู่การหลั่ง free radicals, oxidative stress, inflammatory cytokines ต่างๆ เช่น interleukin-6 (IL-6), tumor necrotic factor α (TNF- α), nuclear factor-kappa B, C-reactive protein ทั้งนี้พบว่าภาวะ OSA เป็นปัจจัยเสี่ยงเพิ่มโอกาสการเกิดโรคทางระบบหลอดเลือดและเมตาบอลิกหลายโรค ดังตัวอย่างที่จะยกมากล่าวดังต่อไปนี้⁶

1. โรคความดันโลหิตสูง

OSA ส่งผลต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูง โดยผ่านการกระตุ้น sympathetic activity, oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction, metabolic and hormonal disturbance โดยเฉพาะ renin-angiotensin-aldosterone system^{11,12} จากการศึกษา meta-analysis รวบรวมข้อมูลการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีภาวะ OSA ร่วม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่อง CPAP จะมีความดันต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา systolic blood pressure (SBP) และ diastolic blood pressure (DBP) 2.6 และ 2.0 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจะเห็นความแตกต่างมากยิ่งขึ้นใน nighttime blood pressure (SBP และ DBP = 3.8 และ 1.8 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ) เทียบกับ daytime blood pressure (SBP และ DBP = 2.2 และ 1.9 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ) ทั้งนี้ meta-analysis ดังกล่าว ยังแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของภาวะ OSA และประโยชน์ที่จะได้รับจากการรักษาด้วย CPAP โดยพบว่าทุกๆ AHI ที่มากขึ้น 10 ครั้งต่อชั่วโมงจะสามารถลดความดัน SBP ลงได้ 1 มิลลิเมตรปรอท¹¹ และหากนำผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension (ผู้ป่วยที่ยังคงมีความดันโลหิตสูงแม้จะ

ได้รับยาลดความดัน 3 ชนิด¹³) มาทำการวิเคราะห์ถึงผลการรักษา OSA ด้วยเครื่อง CPAP จะพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ OSA และได้รับการรักษาด้วยเครื่อง CPAP จะมีความดัน SBP และ DBP ลดต่ำกว่ากลุ่มควบคุมมากถึง 4.78 และ 2.95 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ¹² แสดงให้เห็นชัดว่ายิ่งผู้ป่วย OSA มีความดันโลหิตสูงมาก จะยิ่งได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยเครื่อง CPAP ทั้งนี้มีข้อมูลบ่งชี้ว่าการลดความดัน SBP และ DBP ลง 2-3 และ 1-1.5 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับจะสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมองและโรคหัวใจลงได้ถึง 4-8%¹⁴

2. โรคเบาหวาน

OSA พบได้สูงถึง 58-86% ของผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus – T2DM) และมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของภาวะ OSA และ T2DM^{15,16} โดยมีข้อมูลจากรandomized trials บ่งชี้ว่าการรักษาภาวะ OSA ด้วยเครื่อง CPAP นั้นทำให้ insulin sensitivity ดีขึ้น มีการตอบสนองต่อ glucose tolerance test ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน^{17,18} รวมไปถึงประโยชน์ในผู้ป่วย OSA ที่มี T2DM และรักษาด้วยเครื่อง CPAP อย่างสม่ำเสมอ สามารถลดระดับน้ำตาลสะสม hemoglobin A1C (HbA1C) และลด insulin resistance ลงได้¹⁹ เชื่อว่า OSA ส่งผลต่อ glucose metabolism ผ่านหลายกลไก ทั้ง sympathetic activation, hypothalamic-pituitary axis, inflammatory cascades และ hypoxia^{6,19} โดยการควบคุมระดับน้ำตาลที่ดีขึ้น ส่งผลถึงการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากเบาหวาน โดยการลด HbA1C ลง 1% จะสามารถป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิด major cardiovascular event ได้ 15-21% และลดความเสี่ยงการเกิด microvascular complication ลงได้ถึง 37%¹⁹ กล่าวโดยสรุป ปัจจุบันเชื่อว่าการรักษา OSA น่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย T2DM

3. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF)

การเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นของ intrathoracic negative pressure จากความพยายามในการหายใจเข้าเพื่อเอาชนะภาวะทางเดินหายใจส่วนต้นอุดตัน

ส่งผลให้ของหัวใจห้องล่างซ้ายมี afterload สูงขึ้น และเพิ่มความต้องการการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ รวมไปถึงทำให้ผนังหัวใจห้องบนบางลงจากการถูกดึงรั้งจาก negative pressure รอบๆ และกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของ ion channel เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ²⁰ จึงทำให้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ OSA จะมีความชุกของ AF มากกว่าประชากรทั่วไป (3-5% เทียบกับ 1% ตามลำดับ)²¹ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย AF ที่มี OSA ที่ได้รับการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะด้วย cardioversion หรือ ablation จะพบการกลับมาเป็นหัวใจเต้นผิดจังหวะซ้ำในกลุ่มที่รักษา OSA เทียบกับไม่รักษา ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{21,22}

ผลกระทบของภาวะหยุดหายใจขณะหลับต่อโรคหลอดเลือดสมอง

การศึกษา meta-analysis ในปี 2012 พิสูจน์ให้เห็นว่าภาวะ SDB เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odd ratio [OR] 2.24, 95% confidence interval [CI] 1.57-3.19)²³ SDB สัมพันธ์กับการเกิด white matter changes ที่เพิ่มขึ้น (OR 2.08, 95% CI 1.05-4.13)²⁴ และยังมีงานวิจัยที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ SDB กับการเกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมองในช่วงเวลากลางคืนอีกด้วย^{4,25}

จากที่ได้กล่าวมาข้างต้น เมื่อเกิดภาวะหยุดหายใจ จะทำให้เลือดมีภาวะเป็นกรดมากขึ้น มีภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง (ระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดเป็นตัวควบคุมการหดขยายตัวของหลอดเลือดสมองที่สำคัญที่สุด) และระดับความดันโลหิตสูงขึ้น ทั้งหมดนี้จะส่งผลให้ cerebral blood flow velocity เพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ระหว่างที่มีการหยุดหายใจ เมื่อกลับมาหายใจ จะทำให้ความดันโลหิตและ cerebral blood flow velocity ลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว บางงานวิจัยยังแสดงให้เห็นว่า cerebral blood flow velocity มักลดลงต่ำกว่าระดับพื้นฐานและอาจใช้เวลาถึง 1 นาทีจึงกลับสู่ระดับปกติ ภาวะดังกล่าวจะยิ่งส่งผลรุนแรงมากขึ้นในบางกรณี เช่น กรณีที่ผู้ป่วยมี dysautoregulation อยู่เดิมหรือ

ระดับความดันเปลี่ยนแปลงในช่วงกว้างและรวดเร็วมาก เหล่านี้ส่งผลให้ adenosine triphosphate (ATP) ลดลง, inorganic phosphate เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งกระทบต่อการทำงานของสมอง รวมไปถึงเกิด endothelial damage, blood brain barrier disruption ในขณะเดียวกัน ช่วงที่มีระดับความดันลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว ยังส่งผลให้เกิดความเสี่ยงต่อการขาดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณที่มี cerebrovascular reserve ไม่ดี ในระยะยาวมีข้อมูลบ่งชี้ว่าในผู้ป่วยกลุ่มโรค OSA จะมี cerebral blood flow ในขณะพักต่ำกว่าคนปกติ ไม่ว่าจะเป็นช่วงนอนหลับหรือตื่น และมี cerebral blood flow velocity fluctuation มากกว่าคนปกติ ส่งผลให้เกิด cerebrovascular dysfunction หรือ autoregulation แย่ลงได้ด้วยเช่นกัน²⁶

การศึกษาผลกระทบของภาวะ OSA ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์และโมเลกุลพบว่าภาวะ OSA จะส่งผลต่อการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ที่สูงขึ้นผิดปกติ ส่งผลต่อการทำงานของ renin-angiotensin system (RAS) เพิ่มมากขึ้น มีการหลั่ง angiotensin-II ส่งผลทำให้เกิดภาวะ oxidative stress มีระดับ nitric oxide (NO) ลดลง เกิดภาวะการอักเสบ โดยมีหลักฐานพบว่าผู้ป่วย OSA จะมี nuclear factor-kappaB, IL-6 และ TNF- α ที่เพิ่มสูงกว่าคนปกติ นำไปสู่ endothelial dysfunction, blood brain barrier (BBB) disruption, vascular remodeling ในระยะยาว ภาวะ OSA ยังส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ chemoreceptor ซึ่งจะไวต่อภาวะขาดออกซิเจนมากยิ่งขึ้น โดยกลไกนี้เกิดผ่านทาง angiotensin-II ที่ได้กล่าวมาข้างต้นและ endothelin-1 (ET-1) ซึ่งทำให้เกิดภาวะหดตัวของหลอดเลือดอย่างรุนแรง โดยปกติ NO จะเป็นตัวยับยั้งการสร้างและการปลดปล่อย ET-1 แต่เมื่อ NO ลดลงจึงทำให้การทำงานของ ET-1 เพิ่มขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นยังมีการเพิ่มขึ้นของ hypoxia-inducible factor 1 และลดลงของ hypoxia-inducible factor 2 ส่งผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ chemoreceptor ที่เกี่ยวข้องกับ reactive oxygen species (ROS) เหล่านี้ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง^{2,6,26}

ผลจากการที่ OSA ไปกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic และเกิดภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่งในเลือด ภาวะความดันโลหิตสูง และ inflammatory cytokines เพิ่มขึ้นตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น ทั้งหมดนี้ต่างส่งผลต่อการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ โดยทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดชั้นใน (endothelium) ทำงานของผิดปกติ และเกิดการอักเสบ หลอดเลือดหดตัวผิดปกติ

ภาวะเลือดหนืดขึ้น มีการกระตุ้นเม็ดเลือดขาว กระตุ้นภาวะการอักเสบและการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือดเกาะกลุ่มผิดปกติ ระดับของ CD40 ligand, P-selectin ซึ่งเป็น procoagulation factors รวมไปถึง fibrinogen สูงขึ้น มี plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) เพิ่มขึ้นซึ่งส่งผลกระทบต่อกระบวนการสลายลิ่มเลือด (fibrinolytic function) อีกด้วย^{2,27,28}

ตารางที่ 1. สรุปงานวิจัยประเภท randomized controlled trial ประเมิน cardiovascular outcome ในผู้ป่วย obstructive sleep apnea ที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่อง continuous positive airway pressure (CPAP)

	Parra, et al. ³² 2011	McEvoy, et al. ³⁴ SAVE study, 2016	Barbe, et al. ³⁶ 2012	Pecker, et al. ³⁷ RICCADSA, 2016
Number	140	2717	725	244
Age (mean), years	(64.7)	45–75 (61.3)	18–70 (51.9)	(66)
Inclusion criteria	first-ever acute ischemic stroke	underlying diseases of coronary artery disease, cerebrovascular diseases	non-cardiovascular event (patients with hypertension are included)	newly revascularized CAD
	age <75, AHI ≥ 20, CPAP initiation 3–6 days after stroke onset	AHI ≥ 12, ESS ≤ 15	AHI ≥ 20, ESS ≤ 10	AHI ≥ 15, ESS <10
Exclusion criteria		severe hypoxemia, Cheyne–Stokes respiration	any previous cardiovascular event	
Follow-up duration	mean 1.92 years	mean 3.7 years	median 4 years	median 4.7 years
Mean AHI (events/hour)	mean 38.4 vs 38.4	mean 29 vs 29.6	mean 42 vs 35	mean 28.3 vs 29.3
ESS	mean 7.8	mean 7.3	mean 6.5	mean 5.5
Diagnostic tools	cardiorespiratory polygraphy	cardiorespiratory polygraphy	cardiorespiratory polygraphy (47%) or conventional polysomnography (53%)	cardiorespiratory polygraphy or conventional polysomnography

CPAP usage (hours/night)	n/a	mean 3.3	median 5.0	mean 4.4–6.9 (from first month to sixth year)
Percentage of patients using CPAP ≥ 4 hours/night	n/a	42%	64%	n/a
Primary end point	1-month neurological improvement: Rankin Scale 90.9% vs 56.3%, OR = 7.8, $P < 0.01$, Canadian Scale 88.2% vs 72.7%, OR 2.8, $P < 0.05$	major cardiovascular outcomes	incidence of newly diagnosed hypertension, cardiovascular events	composite of repeated revascularization, myocardial infarction, stroke, cardiovascular mortality
	time to first cardiovascular event after stroke: 14.9 vs 7.9 months, $P = 0.044$; overall cardiovascular event-free survival: 87.7% vs 88.4%, $P = 0.911$	17% vs 15.4%	IR = 11.02 vs 9.02 per 100 person-years	IR = 4.18 vs 5.21 per 100 person-years
	cardiovascular mortality 0% vs 4.3%, $P = 0.161$; overall cardiovascular outcomes: 12.3% vs 11.6%, $P = 0.56$	HR = 1.1 (0.91–1.32, $P = 0.34$)	HR = 0.83 (0.63–1.1, $P = 0.2$)	HR = 0.8 (0.46–1.41, $P = 0.449$)
Subgroup analysis, CPAP usage ≥ 4 hours/night		stroke risk: HR = 0.56 (0.32–1.00, $P = 0.05$), composite end point of cerebral event: HR = 0.52 (0.3–0.9, $P = 0.02$)	IR = 0.72 (0.52–0.98, $P = 0.04$)	IR = 2.31 vs 5.32 per 100 person-years; HR = 0.29 (0.1–0.86, $P = 0.026$)

AHI = apnea-hypopnea index, CPAP = continuous positive airway pressure, ESS = Epworth Sleepiness Scale, HR = hazard ratio, IR = incidence rate, n/a = not available, OR = odds ratio

การศึกษา

วิธีรักษาโรค OSA ในผู้ป่วยที่มีค่าการหยุดหายใจมากกว่า 15 ครั้งต่อชั่วโมงขึ้นไป (AHI >15/hour) ในปัจจุบันแนะนำให้รักษาด้วยเครื่องแรงดันอากาศบวกต่อเนื่องหรือ continuous positive airway pressure device (CPAP) ซึ่งที่ผ่านมาการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ CPAP รักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีโรค OSA ร่วมด้วยสามารถลดค่าการอักเสบหลายชนิดลงได้ เช่น IL-6, TNF- α , PAI-1 เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รักษาด้วย CPAP² และเมื่อติดตามไปประมาณ 10 ปีหลังจากการเป็นโรคหลอดเลือดสมองพบว่า OSA เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มอัตราการตายของผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงขึ้น 1.76 เท่าอย่างมีนัยสำคัญ²⁹ ผลสรุปจาก meta-analysis ล่าสุดในปี 2018 ที่รวบรวม randomized trials พบว่าการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ SDB ด้วยเครื่อง CPAP สัมพันธ์ต่อการฟื้นตัวทาง neurofunctional outcome ที่ดีขึ้น (standard mean difference [SMD] 0.5406, 95%CI 0.0263–1.0548) อย่างไรก็ตามพบว่างานวิจัยชิ้นนี้มี heterogeneity ที่ค่อนข้างสูง ($I^2=78.9\%$, $P=0.0394$)³⁰ และยังมีข้อจำกัดในหลายประการ เช่น กลุ่มประชากรในแต่ละการศึกษาที่รวบรวมมามีขนาดค่อนข้างเล็ก มีการขาดการติดตามผลที่สูง (dropout rate 10–46%) ทั้งนี้ระยะเวลาในการเริ่มรักษาด้วยเครื่อง CPAP หลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมองก็ยังไม่มีความแตกต่างกัน ซึ่งอาจจะมีผลต่อผลการรักษาสมองขาดเลือดส่วน penumbra³¹

งานวิจัยของ Parra และคณะติดตามผู้ป่วยนาน 68 เดือน สรุปผลว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ CPAP จะมี longer cardiovascular event-free survival นานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.9 และ 7.9 เดือนตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังไม่พบความแตกต่างในแง่ของ overall cardiovascular event-free survival³² สอดคล้องกับงานวิจัย observational study ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองติดตามไปนาน 5 ปี พบว่าในกลุ่มที่มี AHI ≥ 20 ครั้งต่อชั่วโมงและไม่ได้รับการรักษาด้วย CPAP จะเพิ่ม mortality ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio = 1.58, 95%CI 1.01–2.49, $P=0.04$)³³

อย่างไรก็ดีมีการศึกษาความสัมพันธ์ของการรักษาภาวะ SDB ด้วยเครื่อง CPAP เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด โดยจนถึงปัจจุบันมีการศึกษา well-designed randomized controlled trials (RCTs) ทั้งสิ้น 4 งานวิจัย ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 1 โดยในส่วนของ main outcome เกี่ยวกับ major cardiovascular events พบว่าไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่อง CPAP กับกลุ่มควบคุม ทั้งนี้ผลจากงานวิจัยดังกล่าว อาจต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากยังมีข้อบกพร่องหลายประการ อาทิ

1. Selection bias เช่น ในงานวิจัยของ McEvoy และคณะ (CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea – SAVE study)³⁴ ได้ exclude ผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการง่วงมาก (Epworth Sleepiness Scale >15) รวมไปถึงกลุ่มประชากรที่อาจได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย CPAP บางกลุ่ม เช่น กลุ่มที่มีภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรง กลุ่มที่มีโรคประจำตัวเดิมทางหลอดเลือด ปอด และหัวใจที่อาการรุนแรง ออกไปจากการศึกษา³⁵

2. เครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัย เป็นการใช home sleep apnea test (HSAT) หรือ cardiorespiratory polygraphy ซึ่งมีข้อจำกัดของความแม่นยำทั้งในการแยกโรค OSA และ CSA และการประเมินความรุนแรงของโรค

3. Suboptimal treatment พบว่าโดยเฉลี่ยประชากรในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย CPAP ส่วนใหญ่มีการใช้งานเครื่อง CPAP เฉลี่ยต่ำกว่ามาตรฐานที่แนะนำคือ 4 ชั่วโมงต่อคืน ทั้งนี้ในช่วงหลังของการนอนมักมีการนอนหลับระยะ REM ในสัดส่วนที่สูง ซึ่งเป็นระยะที่มีการหย่อนตัวของกล้ามเนื้อมากที่สุด ส่งผลให้มักพบการหยุดหายใจและมีภาวะพร่องออกซิเจนจาก OSA รุนแรงที่สุดด้วยเช่นกัน โดยหากนำผลงานวิจัยของ McEvoy³⁴, Barbé³⁶ และ Pecker³⁷ มาวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มี compliance ต่อเครื่อง CPAP ดี (>4 ชั่วโมงต่อคืน) จะพบว่าการใช้ CPAP สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular event ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4. ระยะเวลาที่ใช้ติดตามการเกิด cardiovascular outcome ยังคงค่อนข้างสั้น อาจไม่เพียงพอต่อการเปรียบเทียบผลของอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากกลุ่มโรคดังกล่าวได้ชัดเจนเพียงพอ

สรุป

OSA นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของร่างกายในหลายระบบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเพิ่มสูงขึ้นของ sympathetic activity การเพิ่มขึ้นของ proinflammatory cytokines และ prothrombotic factors รวมถึง endothelial dysfunction ทั้งหมดนี้ นำไปสู่โอกาสการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่สูงขึ้น โดยภาวะ cerebral dysautoregulation และ high cerebral blood flow fluctuation ที่พบในผู้ป่วย OSA ยังเป็นปัจจัยให้ภาวะขาดเลือดของสมองส่วน penumbra แย่ลง และพบว่า OSA เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในอนาคต

องค์ความรู้ใหม่

บทความนี้ได้รวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับการรักษา OSA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งมีแนวโน้มว่าสามารถลดการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจในผู้ป่วยที่มี adherence ต่อการรักษาด้วย CPAP ที่ดี ทั้งนี้อาจยังต้องรอผลการศึกษานขนาดใหญ่เพื่อยืนยันผลของการรักษา OSA ต่อโรคหลอดเลือดสมองต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*. 2013;177(9):1006–14.
2. Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, Goldbart A, Abu-Salame I, Tal A, et al. Obstructive Sleep Apnea in Acute Stroke: A Role for Systemic Inflammation. *Stroke*. 2016;47(5):1207–12.
3. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus C, Vaughn BV. The AASM manual for the scoring of sleep and associated

events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine. 2012;176.

4. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006;37(4):967–72.
5. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(2 Pt 1):375–80.
6. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(7):841–58.
7. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, et al. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2014;12(4):231–41.
8. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736–47.
9. Jehan S, Auguste E, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Gupta R, Attarian H, et al. Obstructive sleep apnea: women's perspective. *Journal of sleep medicine and disorders*. 2016;3(6):1064.
10. Koo DL, Nam H, Thomas RJ, Yun C-H. Sleep disturbances as a risk factor for stroke. *Journal of stroke*. 2018;20(1):12–32.
11. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with

- OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(4):762–71.
12. 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. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016;18(2):153–8.
 13. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510–e26.
 14. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(7):841–58.
 15. Kaur A, Mokhlesi B. The effect of OSA therapy on glucose metabolism: it's all about cpap adherence! *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(03):365–7.
 16. Malik JA, Masoodi SR, Shoib S. Obstructive sleep apnea in Type 2 diabetes and impact of continuous positive airway pressure therapy on glycemic control. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017;21(1):106–12.
 17. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, et al. Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes. A randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(1):96–105.
 18. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, Ismail-Beigi F, Aylor J, Babineau DC, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep*. 2012;35(5):617–25.
 19. Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos A-M, Casitas R, Galera R, García-Benito C, et al. Effect of continuous positive airway pressure on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. A randomized clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(4):476–85.
 20. Sharma S, Culebras A. Sleep apnoea and stroke. *Stroke and vascular neurology*. 2016;1(4):185–91.
 21. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589–94.
 22. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circulation: Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3(5):445–51.
 23. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(5):720–8.
 24. Kim H, Yun C-H, Thomas RJ, Lee SH, Seo HS, Cho ER, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter

- change in a middle-aged and older general population. *Sleep*. 2013;36(5):709–15.
25. Iranzo A, Santamaria J, Berenguer J, Sanchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology*. 2002;58(6):911–6.
 26. Durgan DJ, Bryan Jr RM. Cerebrovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(4):e000091.
 27. Toraldo DM, Peverini F, De Benedetto M, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: blood viscosity, blood coagulation abnormalities, and early atherosclerosis. *Lung*. 2013;191(1):1–7.
 28. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep and Breathing*. 2014;18(4):761–6.
 29. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Archives of internal medicine*. 2008;168(3):297–301.
 30. Brill A-K, Horvath T, Seiler A, Camilo M, Haynes AG, Ott SR, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Neurology*. 2018;90(14):e1222–e30.
 31. Bassetti CL. Sleep and Stroke. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 903–15.
 32. Parra O, Sánchez-Armengol Á, Capote F, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Journal of sleep research*. 2015;24(1):47–53.
 33. Martínez-García MÁ, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(1):36–41.
 34. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(10):919–31.
 35. Collop N, Stierer TL, Shafazand S. SAVE Me From CPAP. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2016;12(12):1701–4.
 36. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, 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(20):2161–8.
 37. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunström E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(5):613–20.