

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА

Медведева Е. А.¹, Коростовцева Л. С.¹, Сазонова Ю. В.¹, Бочкарёв М. В.¹, Свиричев Ю. В.^{1,2}, Конради А. О.^{1,3}

В обзоре представлены данные о нарушениях дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с акцентом на синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС). Обсуждаются аспекты распространённости, патогенеза, диагностики и особенностей терапии СОАС при сниженной и сохранённой фракции выброса. Представлены собственные результаты по оценке нарушений дыхания во сне у пациентов с тяжёлой систолической дисфункцией. Обоснована необходимость персонализированного диагностического и терапевтического подхода к пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна, который является не только фактором риска развития сердечной недостаточности, но и коморбидным состоянием на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Российский кардиологический журнал 2018, 1 (153): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>

Ключевые слова: обструктивное апноэ во время сна, хроническая сердечная недостаточность, полисомнография, CPAP-терапия.

¹ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ науки Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; ³ГАОУ ВО Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Институт трансляционной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Медведева Е. А.* — врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, Коростовцева Л. С. — н.с. рабочей группы по сомнологии НИО артериальной

гипертензии, Сазонова Ю. В. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 8, Бочкарёв М. В. — м.н.с. рабочей группы по сомнологии НИО артериальной гипертензии, Свиричев Ю. В. — д.м.н., руководитель рабочей группы по сомнологии, руководитель лаборатории сравнительной сомнологии и нейророзендокринологии, Конради А. О. — д.м.н., зам. генерального директора по научной работе, руководитель НИО артериальной гипертензии, директор Института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 elena5583@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, НДС — нарушения дыхания во сне, ОР — относительный риск, ПСГ — полисомнография, СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, BNP — brain natriuretic peptide, CAT-HF study — The Cardiovascular Improvements with Minute Ventilation-targeted Adaptive Servo-Ventilation (ASV) Therapy in Heart Failure, CPAP — Continuous Positive Airway Pressure, SERVE-HF — the treatment of Sleep-Disordered Breathing With Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive ServoVentilation in Patients With Heart Failure, SICA-HF — Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure, SF-36 — the Short Form 36.

Рукопись получена 08.02.2017
 Рецензия получена 01.03.2017
 Принята к публикации 13.03.2017

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN CONGESTIVE HEART FAILURE: CARDIOLOGIST PERSPECTIVE

Medvedeva E. A.¹, Korostovtseva L. S.¹, Sazonova Yu. V.¹, Bochkarev M. V.¹, Sviryaev Yu. V.^{1,2}, Konradi A. O.^{1,3}

In the review, the data presented, on sleep disordered respiration in chronic heart failure patients with emphasis on sleep apnea syndrome (SAS). The aspects of prevalence are discussed, as of pathogenesis, diagnostics and specifics of SAS management in decreased or normal ejection fraction. The original results presented, on the disordered breathing assessment in patients with severe systolic dysfunction. The necessity underscored for personalized diagnostic and management approach to obstructive sleep apnea syndrome which is not just a risk factor for heart failure, but is a comorbidity at various stages of cardiovascular continuum.

Russ J Cardiol 2018, 1 (153): 78–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>

Для совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью используются новейшие стратегии современной кардиологии: широкий круг визуализирующих методик, биомаркерная панель, новые фармакологические агенты, электрофизиологические и хирургические методы лечения. В то же время, показатели заболеваемости и смертности в указанной когорте остаются высокими [1].

Key words: obstructive sleep apnea, chronic heart failure, polysomnography, CPAP therapy.

¹Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; ²Sechenov Institute of Evolution Physiology and Biochemistry, Saint-Petersburg; ³Saint-Petersburg National Research University of Informational Technologies, Mechanics and Optics, Translational Medicine Institute, Saint-Petersburg, Russia.

По данным Европейского общества кардиологов, 74% пациентов с сердечной недостаточностью имеют, по крайней мере, одну коморбидную патологию [1], высокая частота различных сопутствующих заболеваний, ухудшающих прогноз пациента, отмечается и по результатам крупных регистров США [2]. Именно поэтому всё более актуализируется оценка коморбидного статуса пациента с сердечной недостаточностью.

Расстройства дыхания во сне по данным разных авторов встречаются в 50-80% случаев при сердечной недостаточности, при этом синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) занимает одно из ведущих мест, его распространённость в данной когорте составляет около 18%, что значительно превышает общепопуляционные показатели [3, 4].

Прогностическая роль расстройств дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью оценивалась в крупном мета-анализе с включением 11 исследований (1944 пациента: 1399 с апноэ во сне и 545 из группы контроля). В группе пациентов с нарушениями дыхания во сне показано достоверное увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами без указанной коморбидности (относительный риск — ОР 1,66 (1,19-2,31); ОР 1,79 (1,21-2,86)). Кроме того, проводился субанализ групп с учётом отдельных параметров, более значимый эффект наблюдался в исследованиях со средним значением индекса апноэ-гипопноэ ≥ 30 эпизодов/час у пациентов с расстройствами дыхания во сне и средним периодом наблюдения ≥ 3 лет для всех пациентов ($p=0,002$). Необходимо отметить, что в анализ включались исследования с участием пациентов с систолической дисфункцией, однако авторы использовали различные критерии для её оценки: в пяти работах фракция выброса (ФВ) $\leq 45\%$, в двух исследованиях ФВ $< 35\%$, в остальных — ФВ < 50 или $< 55\%$ [5]. В настоящее время экспертами для унификации подхода к оценке систолической дисфункции предложены чёткие критерии. Так, согласно рекомендациям ESC 2016г, в зависимости от ФВ выделены 3 группы хронической сердечной недостаточностью (ХСН): со сниженной ФВ $< 40\%$, с промежуточной — 40-49% и сохранённой — более 50% [6].

В связи с появлением новых данных о прогностической значимости СОАС вопросы терапии данного коморбидного состояния у пациентов с ХСН актуализируются в большей степени. Эффективным методом лечения СОАС по праву считается неинвазивная вентиляция лёгких, в клинической практике наиболее часто применяемым её видом является CPAP-терапия (Continuous Positive Airway Pressure, режим неинвазивной вентиляции лёгких путем создания постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях). Ещё одним вариантом аппаратного лечения является адаптивная сервоventиляция, применяемая при некоторых нарушениях дыхания во сне (преимущественно центрального генеза), лечебное воздействие реализуется посредством плавного изменения разницы между давлением на вдохе и на выдохе в зависимости от дыхательного потока в каждом дыхательном цикле. Эффективность и прогностическая роль данных методов в когорте пациентов с сердечной недостаточностью остаётся дискуссионной и продолжает активно изучаться, о чем будет сказано далее.

В рамках крупного популяционного исследования была продемонстрирована значимость выявления апноэ во сне среди пациентов с впервые диагностированной сердечной недостаточностью ($n=30719$). Сложный дизайн исследования предполагал выделение и дальнейший анализ следующих групп: 1. обследованные (полисомнография — ПСГ), с диагностированными нарушениями дыхания во сне (НДС), без терапии ($n=295$); 2. обследованные, с диагностированным апноэ во время сна, получавшие лечение (CPAP-терапия) ($n=258$); 3. обследованные, без НДС, без терапии ($n=19$); 4. лица, которым ПСГ не проводилась, с клинически диагностированными НДС (апноэ во время сна), без лечения ($n=630$); 5. лица без ПСГ, с клинически диагностированными НДС, получавшие лечение ($n=80$); 6. лица без ПСГ, без клинических признаков НДС, без лечения ($n=29437$). После внесения поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью, которым была проведена диагностика и последующее лечение апноэ во сне, выявлено достоверное преимущество по двухлетней выживаемости по сравнению с пациентами, которым обследование не выполнялось (ОР 0,33 (95% доверительный интервал — ДИ 0,21-0,51), $p=0,0001$). Кроме того, среди пациентов, прошедших диагностический скрининг, лучшая двухлетняя выживаемость была в группе, получавшей лечение НДС, по сравнению с группой без терапии (ОР 0,49 (95% ДИ 0,29-0,84), $p=0,009$) [7]. При этом при анализе авторы не разделяли пациентов по типу НДС, хотя по совокупным характеристикам в обследованной выборке отметили преобладание обструктивного апноэ во сне.

Патогенез СОАС при ХСН

СОАС — это состояние, характеризующееся повторными эпизодами прекращения легочной вентиляции за счёт окклюзии верхних дыхательных путей при сохраняющихся торакоабдоминальных дыхательных усилиях. В случае полного спадания дыхательных путей развивается апноэ — уменьшение воздушного потока более чем на 90% в течение 10 с и дольше. При неполном спадании дыхательных путей отмечается гипопноэ — существенное снижение воздушного потока от 50 до 90% от исходных значений, сочетающееся со снижением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом на 3% и более или активацией головного мозга по данным электроэнцефалографии. Необходимо отметить, что у пациентов с ХСН следует проводить полисомнографическое исследование с обязательной регистрацией электроэнцефалограммы с целью оценки макроструктуры сна (так как снижение качества сна за счет частых пробуждений может занижать выраженность НДС при скрининговом исследовании). Критерием степени тяжести СОАС является частота апноэ

и гипопноэ за час сна — индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ): ИАГ 5-14,9 эпизодов/час — легкая, 15-29,9 — средней тяжести, ≥ 30 тяжёлая форма [8].

В свою очередь, коллапс дыхательных путей обусловлен дисфункцией мотонейронов, контролирующей мускулатуру глотки. У пациентов с сердечной недостаточностью существуют дополнительные факторы, способствующие спаданию верхних дыхательных путей. Так, в течение дня жидкость накапливается в межтканевом и внутрисосудистом пространствах ног под действием силы тяжести, а в положении лежа ночью перераспределяется в ростральном направлении, и часть жидкости может аккумулироваться в шее, увеличивая давление в тканях и вызывая сужение верхних дыхательных путей. Значимые колебания вентиляции вследствие застойных явлений в лёгких также способствуют возникновению периодического дыхания и предрасполагают к развитию обструктивного апноэ во сне [9].

С другой стороны, обструктивное апноэ в свою очередь может приводить к прогрессированию СН: отрицательное внутригрудное давление (достигающее -65 мм рт.ст.), повышенное трансмуральное давление левого желудочка увеличивают преднагрузку и венозный возврат к правому желудочку. Повышение кардиальной преднагрузки ассоциировано с дальнейшим снижением левожелудочковой функции. Кроме того, прекращение дыхания приводит к значимой активации симпатoadренальной системы, что коррелирует с эпизодами апноэ, пробуждениями и последующей гипоксией и гиперкапнией [10]. Симпатическая активация приводит к целому ряду гемодинамических эффектов: повышению системного сосудистого сопротивления, дальнейшему увеличению постнагрузки и потребности миокарда в кислороде. Повторяющиеся эпизоды апноэ и гипопноэ, а, следовательно, гипоксии и реоксигенации приводят к активации оксидативного стресса, нарушению функции эндотелия, активации провоспалительных плазменных факторов и повышению агрегационной активности тромбоцитов [11].

Также отмечается снижение парасимпатической активности, что сопровождается изменением вариабельности сердечного ритма и может быть ассоциировано с риском развития фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий. Кроме того, развитию нарушений ритма может способствовать прогрессивное увеличение внутрипредсердного давления, дилатация и электрическое ремоделирование предсердий [12, 13]

СОАС и диастолическая дисфункция

По разным данным среди пациентов с диастолической сердечной недостаточностью обструктивное апноэ сна выявляется в 50-75% случаев, в свою очередь описанные ранее негативные эффекты данного синдрома, такие как симпатическая активация, пост-

нагрузка, гипоксемия приводят к прогрессированию гипертрофии и диастолической дисфункции, замыкается порочный круг взаимовлияния данной коморбидности и сердечной недостаточности. Влияние обструктивного апноэ во время сна на прогноз пациентов с ХСН с сохранённой фракцией выброса остаётся мало изученной проблемой. В проведённых исследованиях в основном оценивалась распространённость СОАС в когорте, а не его влияние на долгосрочный прогноз [14, 15].

Интересная гипотеза тестировалась в одной из последних публикаций, посвящённых данной проблеме: ухудшает ли долговременный прогноз наличие СОАС у пациентов с впервые выявленной сердечной недостаточностью с сохранённой ФВ $>50\%$. Из 58 обследованных пациентов у 39 по данным полисомнографии диагностировано обструктивное апноэ во время сна (67%), им дополнительно проводилась CPAP-терапия. При исходном сравнении 2 групп с СОАС и без него не выявлено достоверных различий по частоте коморбидной патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет), по плазменной концентрации мозгового натриуретического пептида (BNP), однако отмечалось достоверное увеличение показателя E/E' в 1 группе при отсутствии различий по другим ЭхоКГ-параметрам. Период наблюдения составил 36 мес., в обеих группах не наблюдалось кардиоваскулярных событий: оценивалась сердечно-сосудистая смертность, повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности, ишемические события и новые случаи нарушений ритма. Однако при серийном измерении уровня BNP через 6, 12 и 36 мес. выявлены значимые различия ($p < 0,05$): показатели у пациентов с обструктивным апноэ достоверно превышали таковые в группе сравнения [16]. Таким образом, несмотря на проводимую адекватную CPAP-терапию, пациенты с диастолической сердечной недостаточностью и СОАС имеют более высокие показатели миокардиального стресса, чем пациенты без нарушений дыхания во сне.

СОАС при ХСН

с нарушением систолической функции

Проблема нарушений дыхания во время сна у пациентов с систолической сердечной недостаточностью является комплексной и активно исследуемой в разных аспектах: распространённости, диагностики, прогноза, возможностей терапевтической коррекции.

По нашим данным, полученным в рамках деятельности научного консорциума SICA-HF — Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (EC 7th Framework Programme) в когорте из 57 пациентов (средний возраст $57,1 \pm 9,3$ года) с ХСН ФВ $<40\%$ (средняя ФВ $27,6 \pm 6,6\%$), которым на базе ФГБУ “Северо-Западный федеральный медицинский

исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Минздрава России выполнялась ПСГ, нарушения дыхания во время сна (НДС) были выявлены у 89,5% обследованных, при этом средний ИАГ составил $23,2 \pm 15,6$ эпизода в час сна. Этиология ХСН в исследуемой когорте в 71,9% была представлена ишемической болезнью сердца, в 28,1% случаев — кардиомиопатиями различного генеза. Преобладающим НДС был именно СОАС (43,9%), такой высокий показатель отчасти может быть обусловлен наличием у данных пациентов избыточной массы тела (средний индекс массы тела — $28,5 \pm 6,6$ г/м²). При дальнейшем наблюдении (медиана продолжительности наблюдения составила 533 дня) анализ выживаемости не продемонстрировал значимых различий между группами с НДС и без них (LogRank = 1,033; $p=0,31$), что, безусловно, может быть связано как с небольшим объемом выборки, так и с малым сроком наблюдения (неопубликованные данные).

По данным Gellen B, et al., проводившим полисомнографическое исследование и трехлетнее наблюдение 376 пациентов с ХСН и систолической дисфункцией (ФВ <45%), было установлено, что ночное снижение сатурации <88% является предиктором неблагоприятного исхода по данным мультивариантного анализа, независимо от наличия апноэ во время сна. На основании полученных данных авторы заключили, что данный параметр должен учитываться при определении риска пациентов наряду с ИАГ. При этом, в качестве первичной комбинированной конечной точки они оценивали смертность, трансплантацию сердца или имплантацию вспомогательных устройств левого желудочка [17].

Необходимость коррекции патогенетически значимых процессов, ассоциированных с синдромом обструктивного апноэ во время сна у пациентов с ХСН, инициировала целый ряд исследований, направленных на оценку возможностей терапии.

Эффективность CPAP-терапии у пациентов с систолической дисфункцией (ФВ <50%) изучалась в рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с застойной сердечной недостаточностью. При включении в исследование и через 3 мес. проводилась комплексная клиническая оценка, в том числе полисомнография, определение концентрации норэпинефринов в моче, также изучалось качество жизни пациентов с использованием опросников SF-36, Chronic Heart Failure questionnaire. Было показано, что CPAP-терапия ассоциирована с улучшением систолической функции левого желудочка (Δ ФВ в группе CPAP-терапии $5,0 \pm 1,0\%$, по сравнению с группой контроля $1,5 \pm 1,4\%$, $p=0,04$), достоверным снижением ночной экскреции норметанефринов и улучшением качества жизни [18].

По данным обсервационного исследования с включением пациентов с ХСН с ФВ <50% и обструк-

тивным апноэ во время сна (ИАГ ≥ 15 эпизодов/час) оценивалась эффективность CPAP-терапии и её влияние на долгосрочный прогноз (период наблюдения $25,3 \pm 15,3$ мес.). Было продемонстрировано достоверное увеличение риска смерти и госпитализации в группе пациентов, не получавших CPAP-терапию ($n=23$), по сравнению с группой лечения ($n=65$) (ОР 2,03; 95% ДИ 1,07-3,68; $p=0,030$) [19].

Адаптивная сервовентиляция как метод терапии нарушений дыхания во сне широко изучалась при лечении центрального апноэ во время сна у пациентов с систолической дисфункцией как при стабильном течении ХСН — SERVE-HF, так и при острой декомпенсации — CAT-HF: по результатам обоих исследований применение адаптивной сервовентиляции было ассоциировано с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности [20, 21]. В то же время более обнадеживающие результаты были получены в исследовании эффективности адаптивной сервовентиляции у пациентов с СОАС и систолической сердечной недостаточностью. 76 пациентов с ФВ <50% были разделены на 2 группы по выраженности систолической дисфункции: группа L (с тяжёлой систолической дисфункцией) с ФВ <30% и группа H (с умеренной систолической дисфункцией). Всем проводилось полисомнографическое исследование, оценивался плазменный уровень BNP, затем применялась адаптивная сервовентиляция в обеих группах, период наблюдения после терапии составил 6 мес. Повторно проводилась оценка ФВ, BNP, и регистрировались исходы — фатальные кардиоваскулярные события: смерть от прогрессирования ХСН, кардиоэмболические инсульты, фатальные нарушения ритма. При оценке показателей полисомнографии до лечения в группе с ФВ <30% индекс апноэ/гипопноэ составил $48,9 \pm 27,9$ эпизода в час сна и достоверно превышал таковой в группе с умеренной систолической дисфункцией — $35,8 \pm 22,2$ эпизода в час сна ($p=0,05$), также выявлена недостоверная тенденция увеличения в L-группе индекса обструктивного апноэ во время сна. Группа с тяжёлой систолической дисфункцией значимо отличалась от H-группы и по параметрам пульсоксиметрии: более высокие суммарная доля времени, проведенного при сатурации кислорода <90% ($p=0,01$), и индекс десатурации при учете эпизодов снижения содержания кислорода в крови на 4% и более ($p=0,001$). После 6 мес. адаптивной сервовентиляции в обеих группах продемонстрировано достоверное увеличение ФВ и снижение плазменного уровня BNP [22]. Безусловно, более детальные данные о возможности применения данного метода у пациентов с систолической дисфункцией и СОАС будут доступны при объявлении результатов продолжающегося рандомизированного контролируемого исследования — ADVENT-HF.

Комплексное лечение хронической сердечной недостаточности по данным ряда исследований также

может уменьшить тяжесть СОАС. С учетом данных последних проспективных исследований требуются более строгие подходы к выбору категории больных ХСН для лечения методом неинвазивной вентиляции легких. В то же время, у них более широкие возможности для медикаментозной терапии, которая малоэффективна в других группах лиц с СОАС. Так, применение диуретиков, антагонистов альдостерона, дозированная физическая нагрузка показали положительный эффект в отношении уменьшения выраженности расстройств дыхания во сне у пациентов с ХСН. Применение ресинхронизирующей терапии (CRT) наряду с улучшением систолической функции по данным ряда авторов приводило к достоверному снижению индекса апноэ/гипопноэ. Наконец, трансплантация сердца как метод лечения терминальной сердечной недостаточности также активно изучается в аспекте его влияния на обструктивное апноэ во время сна [23].

Заключение

Детальная оценка нарушений дыхания во сне представляется всё более актуальной проблемой

Литература

- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 103-11.
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126: 65-75.
- Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (2): 119-27.
- Mentz RJ, Fiuzat M. Sleep-Disordered Breathing in Patients with Heart Failure. *Heart Failure Clin* 10 (2014) 243-50. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.10.001.
- Nakamura S, Asai K, Kubota Y, et al. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 208-16.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal. 2016; 37: 2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Javaheri S, Caref EB, Chen E, et al. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 539-46.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8: 597-619.
- White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol* 2013; 591 (5): 1179-93. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.245159.
- Cowie MR. Sleep-Disordered Breathing — Do We Have to Change Gears in Heart Failure? *Curr Heart Fail Rep* 2016; 13: 255-65. DOI: 10.1007/s11897-016-0304-x.
- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-7.
- Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne–Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter–defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 61-74.
- Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1355-61.
- Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep Disordered Breathing in Heart Failure Patients with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 104-9.
- Herrscher TE, Akre H, Overland B, et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail* 2011; 17: 420-5.
- Arikawa T, Toyoda S, Haruyama A, et al. Impact of Obstructive Sleep Apnoea on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart, Lung and Circulation* 2016; 25: 435-41. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.09.011.
- Gellen B, Canoui-Poitrine F, Boyer L, et al. Apnea–hypopnea and desaturations in heart failure with reduced ejection fraction: Are we aiming at the right target? *Intern J Cardiol* 2016; 203: 1022-8.
- 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.
- Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-6.
- Fiuzat M, Oldenberg O, Whellan DJ, et al. Lessons learned from a clinical trial: Design, rationale, and insights from The Cardiovascular Improvements with Minute Ventilation-targeted Adaptive Servo-Ventilation (ASV) Therapy in Heart Failure (CAT-HF) Study. *Contemporary Clinical Trials* 2016; 47: 158-64. DOI: 10.1016/j.cct.2016.01.00.
- Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrlé H, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 873-81. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30244-2.
- Takama N, Kurabayashi M. Safety and efficacy of adaptive servo-ventilation in patients with severe systolic heart failure. *J Cardiol* 2014; 63: 302-7. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.09.008.
- Stanchina ML, Ellison K, Malhotra A, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. *Chest* 2007; 132 (2): 433-9.
- Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep Disordered Breathing in Heart Failure Patients with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. *Heart, Lung and Circulation* 2013; 22: 104-9.