

Η θεραπεία του συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια

Michael Arzt and T. Douglas Bradley

Sleep Research Laboratories of the Toronto Rehabilitation Institute; Toronto General Hospital–University Health Network and the Centre for Sleep Medicine and Circadian Biology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2006; 173:1300-8

Απόδοση στα ελληνικά: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ
Επιμελητής Πνευμονολόγος, Νοσοκομείο «Metropolitan»

Η αποφρακτική και η κεντρική άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου (obstructive sleep apnea, OSA και central sleep apnea, CSA αντίστοιχα) είναι συχνές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μπορεί να οδηγήσουν σε επιδείνωση της κατάστασης της υγείας τους, καθώς εκθέτουν την καρδιά σε επεισόδια διαλείπουσας υποξίας, αύξησης του προφορτίου και του μεταφορτίου, διέγερσης του συμπαθητικού και δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου.

Η θεραπεία των άπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου μειώνει τη βλαπτική επίδραση αυτών των επεισοδίων. Στο παρόν άρθρο επιχειρείται μία ανασκόπηση των κλινικών μελετών που αφορούν στην αποτελεσματικότητα των διαφόρων μορφών θεραπείας της OSA και CSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και, παράλληλα, προτείνεται ένας τρόπος προσέγγισης, εκτίμησης και θεραπείας των διαταραχών του ύπνου σε αυτούς τους ασθενείς.

Επιπολασμός της άπνοιας του ύπνου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Η άπνοια του ύπνου και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνές νόσοι που προσβάλλουν το 10% και 2% του πληθυσμού αντίστοιχα. Αν και δεν υπάρχουν αναφορές για τον επιπολασμό της άπνοιας του ύπνου σε αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια υπό αγωγή βάσει των τελευταίων οδηγιών, από τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα γίνεται σαφές ότι η άπνοια του ύπνου είναι περισσότερο συχνή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με άτομα φυσιολογικά. Η επίδραση των νέων θεραπειών για την καρδιακή ανεπάρκεια στον επιπολασμό της άπνοιας του ύπνου σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να διερευνηθεί. Τα στοιχεία, που προέρχονται από τυχαίο δείγμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ή από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που απευθύνονται σε κλινικές ύπνου, δείχνουν ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που πάσχουν κυρίως από OSA ανέρχονται σε ποσοστό 11–38% και αυτοί που πάσχουν κυρίως από CSA ανέρχονται σε 33–42%. Οι παράγοντες κινδύνου για OSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι το άρρεν φύλο, η παχυσαρκία (στους άνδρες) και η ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών (στις γυναίκες), ενώ για CSA το άρρεν φύλο, η ηλικία μεγαλύτερη

των 60 ετών, η κοιλιακή μαρμαρυγή και η τιμή $\text{PaCO}_2 \leq 38$ mmHg σε ηρεμία. Επιπρόσθετα, στοιχεία από την Sleep Heart Health Study δείχνουν ότι οι ασθενείς με OSA παρουσιάζουν 2,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με μη πάσχοντες.

Αποφρακτική άπνοια του ύπνου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Παθοφυσιολογία

Η ισχυρή εισπνευστική προσπάθεια έναντι αποφραγμένου αεραγωγού κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών άπνοιών και υποπνοιών στον ύπνο δημιουργεί μεγάλη αρνητική ενδοθωρακική πίεση, η οποία αυξάνει τη διατοχωματική πίεση της αριστερής κοιλίας και, κατ'έπекταση, το μεταφορτίο της. Η αρνητική πίεση, επιπρόσθετα, αυξάνει τη φλεβική επιστροφή και προκαλεί διάταση της δεξιάς κοιλίας και μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά κατά τη διαστολή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη πλήρωση της αριστερής κοιλίας και τη μείωση του όγκου παλμού. Η διαλείπουσα υποξία κατά την αποφρακτική άπνοια είναι δυνατόν να επηρεάσει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και να μειώσει την καρδιακή παροχή έμμεσα μέσω αύξησης της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η διαλείπουσα άπνοια, που ακολουθείται από υποξία, κατακράτηση CO_2 και αφύπνιση, αυξάνει τον τόνο του συμπαθητικού και οδηγεί σε οξείες αυξήσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Η νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, η απευαισθητοποίηση των β αδρενεργικών υποδοχέων και οι καρδιακές αρρυθμίες οδηγούν σε χρόνιες αυξήσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Αυτό το καρδιαγγειακό stress που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της νύχτας ⇨

⇒ έχει επιπτώσεις που διατηρούνται και κατά τη διάρκεια της ημέρας, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η αυξημένη συμπαθητική και μειωμένη παρασυμπαθητική δράση στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση.

Η OSA μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και αθηρωμάτωση. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με OSA παρουσιάζουν σημεία αυξημένου οξειδωτικού stress, δυσλειτουργία αγγειακού ενδοθηλίου, διαταραχή της ενδοθηλιακά διαμεσολαβούμενης αγγειοδιαστολής και σημεία πρώιμης αθηρωμάτωσης στις καρωτίδες, ανεξάρτητα από γνωστούς παράγοντες κινδύνου.

Κλινικές επιπτώσεις

Υπάρχουν στοιχεία ότι η OSA αυξάνει τον κίνδυνο για θανατηφόρα και μη καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι Martin και συν. μελέτησαν πρόσφατα για 10 χρόνια (σε μία μη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη) άτομα από μία κλινική ύπνου και δείγμα ατόμων από την κοινότητα, που δεν έπασχαν από OSA. Οι ασθενείς που έπασχαν από σοβαρή OSA (δείκτης άπνοιας- υπόπνοιας, Apnea-Hypopnea Index (AHI) ≥ 30 ανά ώρα ύπνου) είχαν κατά 2,9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα και κατά 3,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων των ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, μετά από συνυπολογισμό των υπόλοιπων γνωστών παραγόντων κινδύνου. Οι ασθενείς με σοβαρή OSA που βρισκόταν σε αγωγή με CPAP δε διέφεραν από άποψη κινδύνου από τα υγιή άτομα. Τα παραπάνω ευρήματα είναι ενδεικτικά για τον κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς που πάσχουν από OSA, αλλά λόγω της μη τυχαιοποίησης των ασθενών δεν μπορούν να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα. Δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της OSA, όταν παραμένει για πολύ χρόνο χωρίς θεραπεία, στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.



Θεραπεία OSA στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η μοναδική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που πάσχουν από OSA η οποία έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες είναι η ρινική CPAP. Σε αυτούς τους ασθενείς, η CPAP διορθώνει την OSA και τη συνοδό υποξαιμία, μειώνει την καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια της νύχτας, την αρτηριακή πίεση και το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας, ενώ παράλληλα βελτιώνει τον έλεγχο της συχνότητας και της πίεσης από το νευρικό σύστημα μέσω βελτίωσης των αντανακλαστικών μηχανισμών. Η χρόνια εφαρμογή CPAP σε αυτούς τους ασθενείς βελτιώνει συνολικά την καρδιαγγειακή λειτουργία.

Οι Malone και συν. μελέτησαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και OSA πριν και μετά τη θεραπεία με CPAP και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ένας μήνας θεραπεία με CPAP αυξάνει το μέσο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) από 37 σε 49% και βελτιώνει τη λειτουργική κατάσταση το ασθενούς (New York Heart Association, NYHA functional class). Οι Kaneko και συν. μελέτησαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και OSA και τους τυχαιοποίησαν ώστε να λάβουν την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για την καρδιακή τους ανεπάρκεια με ή χωρίς την προσθήκη CPAP κατά τη διάρκεια της νύχτας. Όσοι έλαβαν CPAP χρησιμοποιούσαν τη συσκευή κατά μέσο όρο για 6,2 ώρες ανά νύχτα, σε μέση πίεση 8,9 cmH₂O για ένα μήνα. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν 9% βελτίωση του LVEF (από 25 \pm 3 σε 34 \pm 2%, $p < 0,001$) και μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας (από 126 \pm 6 σε 116 \pm 5

mmHg, $p < 0,02$). Η βελτίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς αυτοί, παραδόξως, παρά τη μέτρια προς σοβαρή OSA, είχαν στην κλίμακα υπνηλίας του Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS) κατά μέσο όρο 6 έως 7 βαθμούς υπνηλίας, γεγονός που αποτελεί ένδειξη απουσίας σημαντικής ημερήσιας υπνηλίας. Οι Usui και συν. έδειξαν ότι η θεραπεία με CPAP μείωσε την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας και συνολικά την αγγειοσυσπαστική δράση του συμπαθητικού. Επιπρόσθετα, οι Ryan και συν. έδειξαν ότι η θεραπεία με CPAP ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια και OSA μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των νυχτερινών πρώιμων κοιλιακών συστολών.

Στη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη μέχρι σήμερα, οι Mansfield και συν. μελέτησαν την επίδραση της θεραπείας με CPAP για 3 μήνες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και OSA. Κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη ήταν οι ασθενείς να παρουσιάζουν ημερήσια υπνηλία (μέσο ESS score 9 με 11), ενώ έπασχαν από ηπιότερη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (μέσο LVEF 38%) και OSA (μέσο AHI 25/ώρα) σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν μελετηθεί από τους Kaneko και συν. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CPAP (μέση χρήση 5,6 \pm 0,4 ώρες/νύχτα) το LVEF αυξήθηκε (από 38 \pm 3 σε 43 \pm 0%, $p = 0,04$) και τα επίπεδα νορεπινεφρίνης στα ούρα κατά τη διάρκεια της νύχτας μειώθηκαν

($p = 0,036$). Τα παραπάνω συνοδεύτηκαν από βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών (που εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο Short Form-36) και της αναφερόμενης ημερήσιας υπνηλίας, αλλά χωρίς σημαντική αλλαγή της αρτηριακής πίεσης.

Η μικρότερη αύξηση του LVEF σε σχέση με τη μελέτη των Kaneko και συν., η οποία μάλιστα δε συνοδεύτηκε από αλλαγή της αρτηριακής πίεσης, αποδίδεται πιθανότατα στην ηπιότερη καρδιακή ανεπάρκεια και OSA. Η μακρόχρονη επίδραση της θεραπείας της OSA στον επιπολασμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα.

Κεντρική άπνοια του ύπνου και καρδιακή ανεπάρκεια

Παθοφυσιολογία

Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η CSA σχετίζεται με τη χρόνια υποκαπνία. Η υποκαπνία με τη σειρά της σχετίζεται με τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, τον αυξημένο τελιοδιαστολικό όγκο της, την πνευμονική συμφόρηση (που μπορεί να προκαλέσει υπεραερισμό μέσω της διέγερσης των ερεθιστικών υποδοχέων του πνευμονικού παρεγχύματος) και την αύξηση της ευαισθησίας των κεντρικών και περιφερικών χημειοϋποδοχέων. Οι κεντρικές άπνοιες οφείλονται στον υπεραερισμό που προκαλεί πτώση της PCO₂ σε επίπεδα κατώτερα του απνοϊκού ορίου. Όταν υπάρχει αυξημένη ευαισθησία των χημειοϋποδοχέων, η αναπνευστική αντίδραση (στην πτώση του SaO₂ και την άνοδο της PCO₂ που προκαλεί η άπνοια), προκαλεί μέσω υπεραερισμού πτώση της PCO₂ κάτω από το απνοϊκό όριο.

Έτσι, ο ασθενής οδηγείται σε έναν κυκλικό αερισμό που περιλαμβάνει περιόδους άπνοιας και περιόδους υπεραερισμού (υπεραερισμός → μείωση PCO₂ → άπνοια → αύξηση PCO₂ → υπεραερισμός). Όπως και η OSA, η CSA προκαλεί διαλείπουσα νυχτερινή υποξαιμία και αυξομειώσεις του τόνου του συμπαθητικού και της αρτηριακής πίεσης. Σε αντίθεση πάντως με την OSA, δε συνοδεύεται από αρντικές ενδοθωρακικές πιέσεις. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η CSA να επηρεάζει το προφορτίο και το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας λιγότερο από ⇒



Εικόνα 1. Αντιμετώπιση της άπνοιας του ύπνου με συσκευή CPAP και ρινική μάσκα.

την OSA. Η δραστηριότητα του συμπαθητικού είναι μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια του ύπνου, αλλά και κατά τη διάρκεια της ημέρας, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσιάζουν άπνοιας.

Κλινικές επιπτώσεις

Έχει αναφερθεί σε δύο μελέτες ότι η CSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο από τη νόσο ή μεταμόσχευση καρδιάς. Στις μελέτες αυτές, οι ασθενείς λάμβαναν β-αναστολείς σε ποσοστό 0% και 22% αντίστοιχα. Η αύξηση της χρήσης των β-αναστολέων στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ίσως να έχει επηρεάσει τα παραπάνω αποτελέσματα.

Ένας μηχανισμός μέσω του οποίου η CSA θα μπορούσε να μειώσει την επιβίωση είναι μέσω της αύξησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού. Οι β-αναστολείς μειώνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού και αυξάνουν την επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε διάφορες μελέτες στις οποίες δεν είχε διερευνηθεί η παρουσία CSA. Στη μελέτη CANPAP (Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Central Sleep Apnea in Heart Failure, θεραπεία με CPAP της CSA στην καρδιακή ανεπάρκεια) φάνηκε σημαντική μείωση της θνητότητας και της συχνότητας των μεταμοσχεύσεων καρδιάς σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA που είχαν τεθεί σε θεραπεία με CPAP (από 20 σε 4 ανά 100 άτομα-έτη μεταξύ του 1998 και 2004, $p=0,003$). Αυτή η μείωση των περιστατικών με κακή έκβαση σχετίζεται και με την ευρύτερη χρήση β-αναστολέων κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Γενικά, μπορούμε να πούμε ότι όταν πραγματοποιήθηκαν οι μελέτες που ασχολούνται με την επίπτωση της CSA στη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια δεν είχε γίνει δημοφιλής η αγωγή με σπιρονολακτόνη και β-αναστολείς. Έτσι, τα συμπεράσματά τους δεν μπορούν να αναχθούν εύκολα σε ασθενείς που λαμβάνουν σύγχρονη θεραπευτική αγωγή για την καρδιακή τους ανεπάρκεια.

Θεραπεία CSA στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η CSA οφείλεται κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια και γι' αυτό αγωγή πρώτης γραμμής είναι η βελτιστοποίηση της αγωγής για την καρδιακή ανεπάρκεια. Υπάρχουν αναφορές περιστατικών αντιμετώπισης με επιτυχία της CSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μόνο με την εντατικοποίηση της αγωγής της. Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες, η θεραπεία με συγχρονισμένη βηματοδότηση βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία και βοήθησε στην αντιμετώπιση της CSA. Επιπρόσθετα, η μεταμόσχευση καρδιάς επιδρά θεραπευτικά στην CSA. Από τα παραπάνω, λοιπόν, φαίνεται ότι η βελτιστοποίηση της αγωγής για την καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί πράγματι να βοηθήσει στην αντιμετώπιση της CSA.

Ειδικές θεραπείες για την κεντρική άπνοια του ύπνου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Διεγερτικά του αναπνευστικού

Η θεοφυλλίνη προκαλεί αύξηση της αναπνευστικής ώσης και βελτιώνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου μέσω ανταγωνισμού της αδενοσίνης. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη που αφορούσε σε 15 ασθενείς με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια και CSA, χορηγήθηκε θεοφυλλίνη για 5 ημέρες η οποία, ενώ βελτίωσε τον AHI, δε βελτίωσε το LVEF. Η θεοφυλλίνη είχε στο παρελθόν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε οξείες καταστάσεις, αλλά δε χρησιμοποιείται πλέον καθώς αυξάνει την πιθανότητα καρδιακών αρρυθμιών και ξαφνικών θανάτων.

Η ακεταζολαμίδη αναστέλλει το ένζυμο καρβονική ανυδράση και προκαλεί μεταβολική οξέωση, η οποία διεγείρει το αναπνευστικό κέντρο. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, χορηγήθηκε για μικρό χρονικό διάστημα ακεταζολαμίδη σε 12 ασθενείς με CSA και καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που έλαβαν ακεταζολαμίδη εμφάνισαν μείωση του AHI κατά 38% της ημερήσιας υπνηλίας και της κόπωσης. Η χορήγησή της, όμως, δεν μπορεί να συστηθεί γιατί δεν έχουν μελετηθεί οι επιπτώσεις από τη χρήση της για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Βηματοδότηση υπερκερασμού του ρυθμού του κόλπου

Οι Garrigue και συν. έδειξαν σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, που αφορούσε σε ασθενείς με βραδυαρρυθμία χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, ότι η βηματοδότηση υπερκερασμού του ρυθμού του κόλπου κατά 15 παλμούς ανά λεπτό πάνω από το βασικό ενδογενή καρδιακό ρυθμό μείωσε κατά 50% τόσο τις κεντρικές όσο και τις αποφρακτικές άπνοιας και υπόπνοιας. Ο πιο πιθανός μηχανισμός μείωσης των κεντρικών άπνοιών είναι μέσω αύξησης της καρδιακής παροχής και μείωσης της πνευμονικής συμφόρησης, ενώ δεν είναι ξεκάθαρος ο μηχανισμός μείωσης των αποφρακτικών άπνοιών. Σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες που ακολούθησαν σε ασθενείς με OSA, αλλά χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, η βηματοδότηση υπερκερασμού του ρυθμού δεν επηρέασε τον AHI.

Επιπρόσθετα, η τοποθέτηση βηματοδότη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που δεν έχουν άλλη ένδειξη σε βάθος χρόνου μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην κατάσταση των ασθενών προκαλώντας αρρυθμίες. Οι OSA και CSA δεν αποτελούν ένδειξη τοποθέτησης βηματοδότη.

Οξυγόνο

Μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες με διάρκεια από 1 νύχτα έως 1 μήνα έχουν δείξει ότι η οξυγονοθεραπεία κατά τη διάρκεια της νύχτας μειώνει κατά 50% τον AHI σε ασθενείς με CSA και καρδιακή ανεπάρκεια. Οι Staniforth και συν. βρήκαν ότι η οξυγονοθεραπεία για ένα μήνα μείωσε τη νυχτερινή έκκριση της νορεπινεφρίνης στα ούρα, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην τιμή της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της ημέρας, του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου (Brain Natriuretic Peptide, BNP), στην υπνηλία και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη των Andreas και συν. αναφέρεται ότι η χορήγηση οξυγόνου σε 22 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της νύχτας για 7 ημέρες βελτίωσε τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και την αναπνευστική τους λειτουργία, χωρίς, όμως, να έχει επίδραση στην ποιότητα ζωής τους. Οι Arzt και συν. σε 10 διαδοχικούς ασθενείς χορήγησαν οξυγόνο κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ έθεσαν τους επόμενους 16 σε θεραπεία με CPAP με πιέσεις 8 με 10 cmH₂O για 3 μήνες. Και οι δύο ομάδες ασθενών παρουσίασαν μείωση του AHI κατά 67%, αλλά μόνο όσοι έλαβαν CPAP είχαν βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας και του LVEF. Καμία παρέμβαση δεν είχε επίδραση στην κατανάλωση οξυγόνου στη μέγιστη άσκηση.





Εικόνα 2. Συσκευή CPAP σε μοντέλο.

Αν και το οξυγόνο βελτιώνει την CSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειώνει τη νυχτερινή δραστηριότητα του συμπαθητικού, δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι βελτιώνει την καρδιαγγειακή λειτουργία ή την κλινική έκβαση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην έχει επίσημη ένδειξη για τη θεραπεία της CSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα, η χορήγηση οξυγόνου μπορεί λόγω υπεροξυγόνωσης να προκαλέσει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και να επιδεινώσει το οξειδωτικό stress. Οι αρνητικές αιμοδυναμικές επιπτώσεις του οξειδωτικού stress είναι η αύξηση της αντίστασης των αγγείων, της αρτηριακής πίεσης και της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής παροχής. Αυτές οι επιπτώσεις είναι μερικά αναστρέψιμες με την ενδοαγγειακή έγχυση βιταμίνης C, με τις γνωστές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Για τους πιο πάνω λόγους, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες που να διευκρινίζουν το ρόλο του οξυγόνου στην κλινική έκβαση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA.

Διοξείδιο του άνθρακα

Η αύξηση της PCO_2 σε επίπεδα μεγαλύτερα του ουδού άπνοιας, είτε με την αύξηση του εισπνεόμενου CO_2 , είτε με την αύξηση του νεκρού χώρου, εξαφανίζει την CSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν ότι αυτό συνοδεύεται από βελτίωση της κλινικής έκβασης αυτών των ασθενών. Είναι, επίσης, γνωστό ότι η αύξηση της PCO_2 μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού. Για τους παραπάνω λόγους, δε συνιστάται η αύξηση της PCO_2 με εισπνοή εμπλουτισμένου σε CO_2 μείγματος ή με εισπνοή μέσω μάσκας που προκαλεί αύξηση του νεκρού χώρου σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια και CSA.

CPAP

Η CPAP μειώνει τη διατοχωματική πίεση και το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μέσω αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης. Επίσης, μειώνει το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας μέσω της μείωσης του τελωδιαστολικού όγκου και της τελωδιαστολικής πίεσης. Η άμεση επίδραση της CPAP στην καρδιακή παροχή ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε εγρήγορση εξαρτάται από το προφόρτιο και τον καρδιακό ρυθμό. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υψηλή πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας (π.χ. ≥ 12 mmHg) η CPAP σε πιέσεις 5 – 10 cmH_2O προκαλεί αύξηση της καρδιακής παροχής, ενώ σε ασθενείς με χαμηλή πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας (π.χ. < 12 mmHg) ή κοιλιακή μαρμαρυγή προκαλεί

μείωση της καρδιακής παροχής. Δεν είναι, όμως, γνωστή η αιμοδυναμική επίδραση της CPAP μετά από χρόνια χρήσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, CSA και χαμηλή πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας ή κοιλιακή μαρμαρυγή. Καθώς η CSA στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με αυξημένη πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, η CPAP έχει εφαρμοστεί σε αυτούς τους ασθενείς για τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων τους.

Η επίδραση της CPAP στην CSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι ξεκάθαρη γιατί υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον τρόπο εφαρμογής της. Σε τυχαίοποιημένες μελέτες στις οποίες είχε εφαρμοστεί CPAP κατά τη διάρκεια της νύχτας για 1 βράδυ έως 2 εβδομάδες χαμηλές πιέσεις (5 – 7,5 cmH_2O), η CSA δεν παρουσίασε ουσιαστική βελτίωση. Σε ασθενείς που προηγήθηκε εγκλιματισμός σε υψηλότερες πιέσεις CPAP για 2 με 7 ημέρες και χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία πιέσεις 8–12,5 cmH_2O , η συχνότητα των κεντρικών απνοιών και υποπνοιών έπεσε κατά 50–67% μετά από 2 έως 12 εβδομάδες.

Σε μικρές μελέτες που είχαν διάρκεια από 1 έως 3 μήνες χρησιμοποιήθηκε CPAP μετά από σταδιακή τιτλοποίηση της πίεσης για τη θεραπεία της CSA. Τα αποτελέσματά τους ήταν μείωση των κεντρικών απνοιών, αύξηση της PCO_2 και βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας (αύξηση της LVEF, αύξηση της μυϊκής ισχύος των εισπνευστικών μυών, μείωση της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας, μείωση των νυχτερινών και ημερήσιων επιπέδων νορεπινεφρίνης και μείωση των ημερήσιων συγκεντρώσεων νατριουρητικού πεπτιδίου των κόλπων στο πλάσμα). Οι μεταβολές στις παραπάνω παραμέτρους συνοδεύτηκαν από σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας των ασθενών. Σε μία μελέτη θεραπείας με CPAP 29 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που εμφάνιζαν CSA και 37 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς CSA (AHI ≥ 15 και AHI < 15 αντίστοιχα), φάνηκε ότι η CPAP δεν επηρέασε το LVEF και το δείκτη θνητότητας – μεταμοσχεύσεων στους ασθενείς χωρίς CSA. Αντίθετα, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA παρατηρήθηκε βελτίωση του LVEF μετά από θεραπεία 3 μηνών και τάση μείωσης του δείκτη θνητότητας – μεταμοσχεύσεων στην περίοδο παρακολούθησης (μέση παρακολούθηση 2,2 έτη) ($p = 0,059$). Στους ασθενείς που συμμορφώθηκαν πλήρως με την CPAP η μείωση του δείκτη θνητότητας – μεταμοσχεύσεων ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,017$).

Συνολικά, οι μελέτες που προαναφέρθηκαν δείχνουν ότι η CPAP βελτιώνει την καρδιαγγειακή λειτουργία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA, αλλιά μόνο στις περιπτώσεις που οι πιέσεις τιτλοποιούνται σταδιακά, φτάνουν σε επίπεδα 8 – 12,5 cmH_2O και συνοδεύονται από μείωση του AHI. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η CPAP βελτιώνει την καρδιαγγειακή λειτουργία με την πάροδο του χρόνου, κυρίως μέσω μείωσης των καρδιαγγειακών επιπτώσεων της CSA. Βέβαια, λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων στις μελέτες και λόγω της μη χρήσης των β-αναστολέων τη χρονική περίοδο διεξαγωγής τους, τα αποτελέσματά τους μπορεί να μην ανάγονται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σύγχρονη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Αυτός ήταν ο λόγος σχεδιασμού και διεξαγωγής της πολυκεντρικής μελέτης CANPAP που ως σκοπό είχε να διερευνήσει την επίδραση της CPAP στην CSA, τη νοσηρότητα, τη θνητότητα και την καρδιαγγειακή λειτουργία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA που λαμβάνουν συγχρόνως κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Στην CANPAP μελετήθηκαν 258 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (LVEF $< 40\%$) και CSA (AHI ≥ 15 ανά ώρα ύπνου και $> 50\%$ κεντρικές άπνοιες). Τυχαίοποιήθηκαν ώστε οι 128 τέθηκαν σε θεραπεία με CPAP, ενώ οι υπόλοιποι 130 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβεβαίωσε προηγούμενα ευρήματα και έδειξε ότι η CPAP βελτιώνει την CSA, βελτιώνει τη νυχτερινή οξυγόνωση και το

⇒ LVEF και μειώνει τη συγκέντρωση της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα. Τα παραπάνω αποτελέσματα διατηρούνται όταν η CPAP χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα (τουλάχιστον για 2 έτη). Επιπρόσθετα, η CPAP αυξάνει την απόσταση που διανύουν οι ασθενείς στη δοκιμασία εξάλεπτης βόδισης. Υπήρχαν όμως και αποτελέσματα που ήταν λιγότερο ενθαρρυντικά σε σχέση με τις προηγούμενες μελέτες. Για παράδειγμα, η αύξηση κατά 2,2% στο LVEF ήταν μικρότερη από το 7,7% που είχε αναφερθεί σε προηγούμενη τυχαίοποιημένη μελέτη. Η διαφορά αυτή μπορεί να αποδοθεί στη χαμηλότερη CPAP (8–9 έναντι 10 cmH₂O), στη μικρότερη συνολικά χρήση της συσκευής (4,3 έναντι 5,9 ώρες την ημέρα), στο υψηλότερο αρχικό LVEF (24,5% έναντι 20%) ή πιθανά στο μεγαλύτερο αριθμό ασθενών που λάμβαναν β-αναστολείς σε σχέση με τις προηγούμενες μελέτες (77% έναντι 20%). Ένας μηχανισμός με τον οποίο η CPAP δρα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι μέσω μείωσης της δραστηριότητας του συμπαθητικού και έτσι οι β-αναστολείς ίσως επιτελούν μέρος του θεραπευτικού έργου της CPAP σε αυτούς του ασθενείς. Αν και η μελέτη CANPAP έδειξε ότι η CPAP βελτιώνει την CSA, αλλά αυξάνει κατά ένα μικρό ποσοστό το LVEF, εντούτοις η αύξηση αυτή είναι συγκρίσιμη της αύξησης που προκαλεί η χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, που, όπως έχει φανεί σε αρκετές μελέτες, μείωσαν τη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Αν και η CPAP βελτιώνει την CSA και την καρδιαγγειακή λειτουργία, δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στο χρόνο που μεσολήβησε μέχρι τη μεταμόσχευση, (32 έναντι 32 περιπτώσεων, $p=0,54$), στον αριθμό των νοσηλείων ή την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ανάλυση επιβίωσης έδειξε αρχικά μία τάση που ευνοούσε τους πρώτους 18 μήνες την ομάδα ελέγχου ($p=0,02$), η οποία αναστράφηκε τους υπόλοιπους 18 μήνες υπέρ της ομάδας CPAP ($p=0,06$). Φαίνεται ότι η CPAP αρχικά προκαλεί επιδείνωση σε μερικά άτομα, ενώ έχει θετικό αποτέλεσμα η χρόνια χρήση CPAP σε κάποια άλλα. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω της αρχικά δυσμενούς επίπτωσης στην ομάδα ασθενών με CPAP. Μία πολύ μεγαλύτερη μελέτη απαιτείται για να πιστοποιηθεί αν η βελτίωση των φυσιολογικών παραμέτρων που προκαλεί η χρήση CPAP συνοδεύεται από βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων. Η CANPAP δεν είχε τη δυνατότητα να αποδείξει με σαφήνεια ότι η CPAP βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών που μελετήθηκαν, ενώ τα μέχρι σήμερα δεδομένα δε δίνουν τη δυνατότητα να υποστηρίξουμε τη χρήση CPAP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA με σκοπό τη βελτίωση της επιβίωσής τους. Η λεπτομερής εξέταση των δεδομένων της μελέτης CANPAP μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό των ασθενών στους οποίους η χρήση CPAP έχει τα καλύτερα αποτελέσματα.

Άλλες μορφές θετικής πίεσης των αεραγωγών

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν χρησιμοποιηθεί δύο ακόμα μορφές εφαρμογής θετικής πίεσης στους αεραγωγούς α) ο αερισμός πίεσης δύο επιπέδων (BiPAP) με υποχρεωτικές αναπνοές και ρύθμιση spontaneous timed και β) assisted servo-ventilation, ASV. Η τελευταία μορφή αερισμού παρέχει 4–5 cmH₂O εκπνευστική και 8 cmH₂O τελειοεισπνευστική πίεση κατά τη διάρκεια ήρεμης αναπνοής. Όταν ανιχνεύεται κεντρική άπνοια, η εισπνευστική πίεση αυξάνεται έως και 15 cmH₂O για τη διατήρηση του κατά λεπτό αερισμού στο 90% του μέσου αερισμού του ασθενή. Και στους δύο τύπους αερισμού, οι κεντρικές άπνοιες αντιμετωπίζονται με την εισπνευστική πίεση που προκαλεί η ανίχνευση της διακοπής της ροής του αέρα από τον αναπνευστήρα. Εξαιτίας του γεγονότος ότι και οι δύο συσκευές δίνουν ελάχιστες εισπνευστικές πιέσεις κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής αναπνοής και εκπνευστική πίεση που δεν ξεπερνά τα 4–5 cmH₂O κατά τη διάρκεια των απνοιών, η μέση πίεση στους αεραγωγούς είναι χαμηλότερη από πίεση CPAP 8–12,5 cmH₂O.

Οι Teschler και συν. συνέκριναν την επίδραση μίας νύχτας θεραπείας με 1) οξυγόνο (2 L/min), 2) CPAP (μέση πίεση 9 cmH₂O), 3) BiPAP (μέση πίεση 13,5/5,2 cmH₂O) και 4) ASV (μέση πίεση 7–9 cmH₂O) στη CSA και την ποιότητα του ύπνου για 5 συνεχόμενες νύχτες, με τυχαία σειρά παρεμβάσεων, σε 14 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ο AHI μειώθηκε από 45 (αρχική μελέτη), σε 28 (με οξυγόνο), 27 (με CPAP), 16 (με BiPAP) και 15 (με ASV). Βελτίωση της ποιότητας ύπνου σε ό,τι αφορά την αρχιτεκτονική του ύπνου και την αύξηση του ύπνου βραδέων κυμάτων και του ύπνου REM παρατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς που έλαβαν ASV. Δεν εκτιμήθηκαν καρδιαγγειακές παράμετροι κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Μόνο δύο μελέτες έχουν συγκρίνει τους δύο τρόπους αερισμού θετικής πίεσης για τη θεραπεία της CSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και είχαν διάρκεια μεγαλύτερη της μίας νύχτας. Στην πρώτη μελέτη, οι Kohnlein και συν. βρήκαν ότι η BiPAP (μέση πίεση 8,5/3 cmH₂O) και η CPAP (μέση πίεση 8,5 cmH₂O) προκάλεσαν σημαντική βελτίωση της CSA, της ποιότητας του ύπνου και της ημερήσιας κόπωσης σε 16 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA, μετά από 2 εβδομάδες αγωγής, αλλά δεν εκτιμήθηκε η καρδιακή λειτουργία. Οι Phillippe και συν. βρήκαν ότι και ο ASV και η CPAP (μέση πίεση 8 cmH₂O) μείωσαν τις κεντρικές άπνοιες σε 25 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά μόνο ο ASV διόρθωσε πλήρως τη CSA σε 6 μήνες (AHI < 10/ώρα). Η μέτρηση του LVEF ήταν διαθέσιμη μόνο σε 13 από τους ασθενείς που μελετήθηκαν. Στην ομάδα του ASV παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του LVEF, αλλά όχι στην ομάδα της CPAP. Παρ' όλα αυτά, επειδή η πίεση της CPAP ήταν μικρότερη αυτής που είχε αποτελεσματικά χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν και δεν έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων με βάση τη διάρκεια θεραπείας, δεν μπορεί να εξαχθεί με ασφάλεια το συμπέρασμα ότι ο ASV βελτιώνει το LVEF περισσότερο από την CPAP.

Οι Pepperell και συν. πραγματοποίησαν μία τυχαίοποιημένη μελέτη, συγκρίνοντας την επίδραση του θεραπευτικού και υποθεραπευτικού ASV σε 30 ασθενείς με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια και CSA για 1 μήνα. Στο θεραπευτικό ASV χρησιμοποιήθηκαν εισπνευστικές πιέσεις 8,0 έως 15,0 cmH₂O και στον υποθεραπευτικό ASV 2,5 έως 4,5 cmH₂O. Με το θεραπευτικό ASV μειώθηκαν σημαντικά τα νυκτερινά επίπεδα μεταδρεναλίνης στα ούρα και τα ημερήσια επίπεδα BNP, όπως και η ημερήσια υπνηλία σε σχέση με τον υποθεραπευτικό ASV. Όμως, επειδή η μελέτη δεν προέβλεπε επανάληψη της πολυυπνογραφίας, δεν έγινε δυνατή η εκτίμηση της επίδρασης του ASV στον AHI και την ποιότητα του ύπνου των ασθενών. Επίσης, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των Phillippe και συν., δε βρέθηκε επίδραση στο LVEF. Η διαφορά ανάμεσα στον ASV και τη CPAP σε ό,τι αφορά το LVEF είναι πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι ο ASV παρέχει μικρότερη μέση πίεση στους αεραγωγούς και η αριστερή κοιλία δεν αποφορτίζεται στο βαθμό που να βελτιώνεται η συστολική της λειτουργία.

Δεν είναι ακόμα αρκετά τα στοιχεία για να στηρίξουμε τη χρήση των διαφόρων μορφών θετικής πίεσης για τη θεραπεία της CSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς δεν έχει φανεί η βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας να αποτελεί σταθερό εύρημα στις μέχρι τώρα μελέτες. Επίσης, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες τυχαίοποιημένες παρατεταμένης διάρκειας μελέτες. Παρόλα αυτά, έχει φανεί ότι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και CSA, η καρδιαγγειακή λειτουργία βελτιώθηκε μόνο σε όσους βελτιώθηκε η CSA. Από τις διαθέσιμες μορφές εφαρμογής θετικής πίεσης, αυτή που έχει φανεί να βελτιώνει περισσότερο την CSA είναι ο ASV και γι' αυτό είναι η προτεινόμενη μορφή αερισμού που πρέπει να εξεταστεί σε μεγάλες κλινικές μελέτες με σκοπό να εκτιμηθεί καλύτερα η θετική του επίδραση στην καρδιαγγειακή λειτουργία.

Συμπεράσματα

Υπάρχουν ολόένα και περισσότερες ενδείξεις ότι η OSA και η CSA συμμετέχουν στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η συνεχής εξέλιξη στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας καθιστά αναγκαία τη συνεχή επανεκτίμηση της επίπτωσης, των παθοφυσιολογικών συνεπειών και του πιθανού οφέλους από την αντιμετώπιση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο.

Λόγω της ανάπτυξης ισχυρών αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων κατά τη διάρκεια επεισοδίων αποφρακτικής άπνοιας σε ασθενείς με OSA, η αρνητική επίδραση στην καρδιακή λειτουργία είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με την CSA. Γι' αυτό το λόγο και η θεραπεία της OSA είναι πιθανόν να μειώσει την επίπτωση των θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με τη θεραπεία της CSA. Βέβαια, δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες που εκτιμούν την επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και OSA που εμφανίζουν ημερήσια υπνηλία, η θεραπεία της OSA μειώνει την υπνηλία και βελτιώνει την ποιότητα ζωής. Έτσι, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και OSA, η παρουσία ημερήσιας υπνηλίας πρέπει να αποτελεί ένδειξη θεραπείας με CPAP. Οι Barbe και συν. έδειξαν σε μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς ημερήσια υπνηλία και OSA με AHI>30, ότι η θεραπεία με CPAP δε βελτίωσε τη νευροφυσιολογική και καρδιαγγειακή λειτουργία. Δεν είναι, λοιπόν, βέβαιο ότι η θεραπεία της OSA σε ασθενείς χωρίς υπνηλία θα έχει σημαντική επίδραση στην κλινική έκβαση των ασθενών.

Σε αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες έχει φανεί ότι η θεραπεία της OSA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς ημερήσια υπνηλία έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της συχνότητας των νυκτερινών έκτακτων κοιλιακών συστολών, καθώς και τη βελτίωση του LVEF. Οι μελέτες αυτές, όμως, είχαν διάρκεια 1 μήνα και δεν είναι σε θέση να επιβεβαιώσουν τη μακροχρόνια επίδραση της θεραπείας. Επιπρόσθετα, αν και η θεραπεία της OSA των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, δεν αποτελεί ένδειξη για αγωγή, καθώς υπάρχουν αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα που, αν και προκαλούν βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, δε βελτιώνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες μελέτες πρέπει να διεξαχθούν σε ασθενείς με OSA και καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς ημερήσια υπνηλία, για να απαντηθεί το ερώτημα αν η θεραπεία της OSA έχει θετική επίδραση στη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια και CSA σπάνια παρουσιάζουν ημερήσια υπνηλία. Δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η θεραπεία της CSA με τη χορήγηση οξυγόνου ή με θετική πίεση στους αεραγωγούς, όπως και αν εφαρμόζεται, έχει επίδραση στην υπνηλία. Αν και η μελέτη CANPAP έδειξε ότι η CPAP δρα θετικά στην CSA και βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, δεν απέδειξε μείωση της θνητότητας ή της νοσηρότητας. Τα δεδομένα, λοιπόν, δεν υποστηρίζουν τη χρήση CPAP σε ασθενείς με CSA και καρδιακή ανεπάρκεια με σκοπό την παράταση της ζωής των ασθενών.

Αν και η μελέτη CANPAP δεν έδειξε κάποια επίδραση της CPAP στην επιβίωση των ασθενών, το δείγμα των 258 ασθενών ήταν πιθανότατα αρκετά μικρό για να την αναδείξει. Σε άλλες μελέτες που αφορούσαν σε φαρμακευτικές παρεμβάσεις συμμετείχαν χιλιάδες ασθενείς για να φανεί η θετική τους επίδραση στη νοσηρότητα και τη θνητότητα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Γι' αυτό και είναι πιθανό, όταν

γίνουν μελέτες σε δείγμα ασθενών αρκετά μεγάλο, η θεραπεία με οξυγόνο, CPAP ή άλλους τρόπους εφαρμογής θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, να αποδειχθεί ότι παρέχει κλινικά σημαντικά οφέλη. Η CPAP βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία των ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια και CSA μόνο όταν βελτιώνει την CSA. Αυτό το δεδομένο ίσως αποτελεί το κλειδί στην επιλογή της βέλτιστης θεραπευτικής παρέμβασης. Μέχρι να υπάρξουν δεδομένα από μεγαλύτερες μελέτες, δεν μπορούμε να υποστηρίξουμε ως έλεγχο ρουτίνας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια τον έλεγχο για διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, εκτός και αν παρουσιάζουν συμβατά συμπτώματα.

Βιβλιογραφία

- Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97:2154-2159.
- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1101-1106.
- Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99:1574-1579.
- Leung RS, Floras JS, Lorenzi-Filho G, Rankin F, Picton P, Bradley TD. Influence of Cheyne-Stokes respiration on cardiovascular oscillations in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1534-1539.
- Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338:1480-1484.
- Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998; 98:2269-2275.
- Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1983; 55:1718-1724.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897-1904.
- Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, Yu E, Ando S, Kaneko Y, Usui K, Bradley TD, Floras JS. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005; 46:1327-1332.
- Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:473-479.
- Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:348-353.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
- American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2005 update. Dallas, TX; American Heart Association; 2005.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25.
- Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:72A-84A.
- Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van deBorne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98:1071-1077.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384.
- Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:934-939.
- Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004; 27:129-133.
- Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:613-618.
- Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:625-630.
- Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1447-1451.
- Hu FB, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Stampfer MJ. Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:308-313.
- Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkilä K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:16-19.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti 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; 365:1046-1053.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353:2034-2041.
- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295-1302.
- Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Continuous positive airway

- ⇒ pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000; 18:1257-1262.
29. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348:1233-1241.
 30. Usui K, Bradley TD, Spaak J, Ryan CM, Kubo T, Kaneko Y, Floras JS. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2008-2011.
 31. 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; 60:781-785.
 32. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:361-366.
 33. Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, Bradley TD. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J* 2002; 19:37-40.
 34. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1549-1555.
 35. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:330-338.
 36. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99:1435-1440.
 37. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102:61-66.
 38. van de Borne P, Oren R, Abouassaly C, Anderson E, Somers VK. Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81:432-436.
 39. Johnson D, Jin Y, Quan H, Cujec B. Beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors/receptor blockers prescriptions after hospital discharge for heart failure are associated with decreased mortality in Alberta, Canada. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1438-1445.
 40. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353:2025-2033.
 41. Dark DS, Pingleton SK, Kerby GR, Crabb JE, Gollub SB, Glatter TR, Dunn MI. Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome: improvement following medical therapy. *Chest* 1987; 91:833-836.
 42. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1995; 73:237-241.
 43. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, Norra C, Markus KU, Breuer C, Hanrath P, Stellbrink C. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:68-71.
 44. Gabor JY, Newman DA, Barnard-Roberts V, Korley V, Mangat I, Dorian P, Hanly PJ. Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronisation therapy. *Eur Respir J* 2005; 26:95-100.
 45. Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye DM, Naughton MT. The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest* 2003; 124:1675-1681.
 46. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335:562-567.
 47. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline: a multivariate analysis of clinical determinants. *Chest* 1991; 99:1415-1420.
 48. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1598-1602.
 49. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:234-237.
 50. Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah DC, Hocini M, Raheison C, Tunon De Lara M, Haissaguerre M, Clementy J. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:404-412.
 51. Luthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:118-122.
 52. Pepin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Levy P. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005; 25:343-347.
 53. Unterberg C, Luthje L, Szych J, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Heart J* 2005; 26:2568-2575.
 54. Himmrich E, Przbille O, Zellerhoff C, Liebrich A, Rosocha S, Andreas K, Nebeling D, Omogbehin B, Meyer J. Proarrhythmic effect of pacemaker stimulation in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2003; 108:192-197.
 55. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1486-1490.
 56. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989; 111:777-782.
 57. Krachman SL, D'Alonzo GE, Berger TJ, Eisen HJ. Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1999; 116:1550-1557.
 58. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998; 19:922-928.
 59. Arzt M, Schulz M, Wensel R, Montalvan S, Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M. Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005; 127:794-802.
 60. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:353-357.
 61. Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest* 2001; 120:467-473.
 62. Mak S, Egri Z, Tanna G, Colman R, Newton GE. Vitamin C prevents hyperoxia-mediated vasoconstriction and impairment of endothelium-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:H2414-H2421.
 63. Khayat RN, Xie A, Patel AK, Kaminski A, Skatrud JB. Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea. *Chest* 2003; 123:1551-1560.
 64. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Douglas Bradley T. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1490-1498.
 65. Andreas S, Weidel K, Hagenah G, Heindl S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. *Eur Respir J* 1998; 12:414-419.
 66. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91:1725-1731.
 67. Mehta S, Liu PP, Fitzgerald FS, Allidina YK, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiac volumes in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:128-134.
 68. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:377-382.
 69. De Hoyos A, Liu PP, Benard DC, Bradley TD. Haemodynamic effects of continuous positive airway pressure in humans with normal and impaired left ventricular function. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88:173-178.
 70. Kiely JL, Deegan P, Buckley A, Shiels P, Maurer B, McNicholas WT. Efficacy of nasal continuous positive airway pressure therapy in chronic heart failure: importance of underlying cardiac rhythm. *Thorax* 1998; 53:957-962.
 71. Buckle P, Millar T, Kryger M. The effect of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Chest* 1992; 102:31-35.
 72. Davies RJ, Harrington KJ, Ormerod OJ, Stradling JR. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:630-634.
 73. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J* 2002; 20:934-941.
 74. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:92-97.
 75. Tkacova R, Liu PP, Naughton MT, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:739-745.
 76. Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, Bradley TD. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1578-1584.
 77. Granton JT, Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Goldstein RS, Bradley TD. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:277-282.
 78. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, Shelton B. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91:2573-2581.
 79. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD investigators. *Circulation* 1992; 86:431-438.
 80. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-1435.
 81. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982; 38:163-170.
 82. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:614-619.
 83. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, Michel PL, Rouault S, d'Ortho MP. Compliance with and efficacy of adaptive servo-ventilation (ASV) versus continuous positive airway pressure (CPAP) in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* 2005; 92:337-342.
 84. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1109-1114.
 85. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Rander-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99:106-109.
 86. Fletcher EC, Proctor M, Yu J, Zhang J, Guardiola JJ, Hornung C, Bao G. Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1688-1696.
 87. Barbe F, Mayorals LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Lalaria A, Rubio M, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:1015-1023.
 88. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:1541-1547.
 89. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:1900-1905.
 90. Arzt M, Harth M, Luchner A, Muders F, Holmer SR, Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1998-2003.