

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО СПЕШНА МЕДИЦИНА

---

УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА „ЦАРИЦА ЙОАННА“ – ИСУЛ

**Д-р Петър Росенов Калайджиев**

Дисертационен труд на тема:

**Остра сърдечна недостатъчност  
и нарушения на съня**

за присъждане на образователна и научна степен “доктор”

по научна специалност “Кардиология”, шифър 03.01.47

Научен ръководител: Чл. кор. проф. д-р Асен Гудев, дмн

София, 2023 г.

## **Съдържание:**

<b>Въведение</b> .....	7
<b>Глава I Литературен обзор</b> .....	8
1.1 Сърдечна недостатъчност – патофизиология.....	9
1.2 Остра сърдечна недостатъчност. ....	10
1.2.1 Рискови фактори. ....	11
1.2.2. Заболеваемост и смъртност.....	12
1.2.3. Патофизиологични механизми на ОСН.....	13
1.2.4. Лвеокамерна систолна и диастолна дисфункция.....	14
1.2.5 Задържане на течности.....	16
1.2.6 Преразпределение на течности.....	18
1.2.7. Провокиращи фактори за ОСН.....	19
1.2.8. Поведение и мерки преди изписване.....	21
1.2.9. Поведение след изписване.....	23
1.2.10. Качество на живот (QOL) ....	27
1.3 Сънна апнея.....	30
1.3.1 Обструктивна сънна апнея и сърдечна недостатъчност.....	30
1.3.2 Обструктивната сънна апнея в общата популация.....	31
1.3.3 Патофизиологични механизми.....	32
1.3.4 Последствия от сънната апнея през нощта.....	35
1.4 Централна сънна апнея.....	36
1.4.1 Патофизиология на сърдечно-съдовите заболявания при централна сънна апнея.....	37
1.5 Разпространение на сънната апнея при HFrEF, HFpEF и Остра СН.....	42
1.6 Лечение на сънната апнея при пациенти със сърдечна недостатъчност.....	43
1.6.1 Лечение на ОСА : въздействие на терапията върху симпатиковата активност, LVEF, рехоспитализацията и смъртност.....	44
1.6.2 Терапия при ЦСА и сърдечна недостатъчност.....	46
1.7 Фенотипизиране.....	51
1.8 Изводи от литературния обзор.....	51
<b>Глава II Цели и задачи</b> .....	53
2.1 Цели.....	53
2.2 Задачи.....	53

<b>Глава III Методи и материали</b> .....	54
3.1 Клиничен контингент.....	54
3.2 Физикален преглед.....	57
3.3 Въпросник за дневна сънливост на Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	57
3.4 Ехокардиографска оценка.....	58
3.4.1 Измервания на лява камера.....	58
3.4.2 Транс-митрален кръвоток на лява камера.....	58
3.4.3 Тъканен Доплер.....	59
3.5 Устройство за скрининг на съня ApneaLink Air на ResMed.....	60
3.5.1 Софтуерна обработка на данните с ApneaLink™ Reporting Software.....	61
3.6 Автоматичен CPAP апарат.....	62
3.7 Лабораторни изследвания.....	63
3.8 Статистическа обработка.....	63
<b>Глава IV Резултати</b> .....	65
4.1 Характеристика на пациентите.....	65
4.1.1 Демографска характеристика.....	65
4.1.2 Съпътстващи заболявания при пациентите.....	66
4.1.3 Съпътстваща терапия.....	67
4.2 Физикален преглед и оценка на систолна и диастолна функция.....	67
4.3 Ехокардиографски параметри за оценка на систолна и диастолна дисфункция.....	68
4.4 Параметри свързани със сънната апнея.....	70
4.4.1 The Epworth Sleepiness Scale – ESS.....	70
4.4.2 Параметри изчислени по време на сън в двете групи.....	70
4.5 Корелационни зависимости.....	71
4.6 Множествена линейна регресия.....	75
4.7 Преживяемост и първа хоспитализация за сърдечна недостатъчност.....	76
4.8 Сравняване на подгрупата на терапия със CPAP.....	77
4.8.1 Проследяване по отношение на BMI в групите със и без CPAP.....	78
4.8.2 Сравнение по отношение на систолно артериално налягане (САН) и диастолното артериално налягане (ДАН) .....	79
4.8.3 Сравнение по отношение на апнея-хипопнея индекс(АНИ) и дневна сънливост(ESS) .....	80
4.8.4 Промяна на фракцията на изтласкване (ФИЛК%) при пациентите със и без CPAP терапия.....	81
4.8.5 Първа хоспитализация и преживяемост в подгрупите с и без CPAP.....	84

## **Глава V**

<b>Дискусия</b> .....	86
5.1. Честота.....	87
5.2. Фенотипна характеристика.....	87
5.3. Демографска характеристика на групите.....	89
5.4. Съпътстващи заболявания.....	90
5.5. Съпътстваща терапия.....	91
5.6. Артериално налягане, сърдечна честота, BMI и NT-proBNP.....	92
5.7. Ехокардиографски параметри.....	93
5.8. Параметри свързани със сънната апнея.....	95
5.9. Корелационни зависимости.....	96
5.10. Множествена регресия.....	98
5.11. Преживяемост и хоспитализация.....	99
5.12. Сравнение на данните в подгрупата на пациентите със CPAP терапия.....	101
5.13. Прогноза при пациентите с и без CPAP терапия.....	103

<b>Глава VI Изводи</b> .....	104
------------------------------	-----

<b>Глава VII Приноси</b> .....	106
--------------------------------	-----

7.1 Приноси с оригинален характер.....	106
7.2 Приноси с потвърдителен характер.....	106
7.3 Публикации във връзка с дисертационния труд.....	107

<b>Глава VIII Библиография</b> .....	109
--------------------------------------	-----

## **Списък на използвани съкращения**

### **На Български език:**

АРБ- ангиотензин рецепторен блокер

АСЕ инхибитор- инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим

АТФ – аденозинтрифосфатаза

АХ- Артериална хипертония

АХИ – Апнея-хипопнея индекс

ДАН- диастолично артериално налягане

ДК- дясна камера

ДП- дясно предсърдие

ЕКГ- електрокардиография

ЕхоКГ- ехокардиография

ЗД- Захарен диабет

ИБС- исхемична болест на сърцето

ИТМ- индекс телесна маса

ЛК- лява камера

ЛКФИ – Левокамерна фракция на изтласкване

ЛП- ляво предсърдие

ОДСН – Остра декомпенсирала сърдечна недостатъчност

ОСА – Обструктивна сънна апнея

ОСН - Остра сърдечна недостатъчност

САН- систолно артериално налягане

СН- сърдечна недостатъчност

ССЗ – Сърдечно-съдови заболявания

СЧ- сърдечна честота

ФИ- фракция на изтласкване

ХЗСН – Хронична застойна сърдечна недостатъчност

ЦСА – Централна сънна апнея

**На Английски език:**

AHI – апнея-хипопнея индекс

BNP- мозъчен натрийуретичен пептид

E- ранна диастолна скорост на митралния кръвоток

E/E<sub>m</sub>- съотношение на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток към ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус от TDI

EF – Фракция на изтласкване

EFLV – Фракция на изтласкване на лява камера

E<sub>l</sub>- ранна диастолна скорост на латералния митрален анулус от TDI

E<sub>m</sub>- ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус от TDI

ESC- Европейско Кардиологично Дружество

FDA – Американска агенция по храните и лекарствата

HFrEF – Сърдечна недостатъчност със запазена систолна функция

HFrEF – Сърдечна недостатъчност с редуцирана систолна функция

hsTnI- високочувствителен тропонин I

NT- proBNP- прекурсор на мозъчния натрийуретичен пептид

TDI- Тъканен доплер

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Сърдечната недостатъчност остава едно от социално значимите сърдечно-съдови заболявания. Причина е за милиони хоспитализации в световен мащаб, както и за висока смъртност. Съвременният начин на живот, в съчетание с лошите хранителни навици и ниската физическа активност е предпоставка за развитие на допълнителни заболявания, които биха усложнили лечението и терапията на пациентите със сърдечна недостатъчност.

Диагностиката и лечението на заболяванията на съня са сравнително ново направление на медицината. Редица са изследванията и проучванията в света, които дават отговори на това кога и как да бъдат третирани нарушенията на съня, но комбинацията със сърдечна недостатъчност е все още дискутабилен в научните среди. Няма ясни насоки и конкретна терапия.

Скрининга за сънна апнея при пациенти с обострена сърдечна недостатъчност би бил в полза за отдиференциране на допълнителен рисков фактор. Това би дало възможност за допълнително терапевтично повлияване на пациентите с обструктивна форма на сънна апнея.

Настоящият дисертационен труд е насочен към пациенти постъпващи в клиника по кардиология с прояви на обострена сърдечна недостатъчност. Провеждане на скрининг за сънна апнея и определяне на вида и степента на тежест. Проследяване на двете основни групи тези с Обструктивна форма и тези с Централна форма на сънна апнея за период от 2 години.

# ГЛАВА I

## ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Сърдечната недостатъчност (СН) е основен проблем за общественото здраве. Повече от 5,8 милиона болни в САЩ и над 23 милиона по целия свят, поставят заболяването в челните редици по смъртност, заболеваемост, инвалидизация и разходи за здравни грижи (171). Приблизително 2% от населението в България страда от СН, което е около 140 000 души. Диабетът, наднорменото тегло и застаряването на нацията са основните и прогресивно нарастващи рискове за развитието на СН. Известен факт е, че приблизително 60% от смъртността в България е в резултат от сърдечносъдови заболявания, а при 18% от тях смъртността се дължи на СН (4). Нарушенията на съня и в частност - обструктивна сънна апнея (ОСА) и централна сънна апнея (ЦСА), са често срещани при пациенти със СН. Степента на тежест на сънната апнея се измерва в броя апнеи и хипопнеи за един час: апнея-хипопнея индекс (АХИ).

Нарушенията на съня при пациенти със сърдечна недостатъчност се срещат по-често отколкото при останалата популация. При пациентите с ОСА честотата варира от 11-38%, докато при пациентите без СН тя е едва от 2-26%. При пациентите с ЦСА този процент е още по-голям (28-82% срещу <5%) (52). Това поставя въпроса за диагностиката и лечението на тези съпътстващи заболявания. При пациенти хоспитализацията за обостряне на сърдечната недостатъчност е по-често явление в сравнение с пациентите без нарушения на съня. Проучват се начини за терапия, като към момента позитивни резултати се отчитат само при обструктивната форма, докато при централната апнея изследванията не са дали категорични ползи (49).

## 1.1. Сърдечна недостатъчност – патофизиология

Сърдечната недостатъчност (СН) е сложен, хетерогенен синдром, който възниква в резултат на нарушение в пълненето и/или изтласкването на кръв от камерите на сърцето, съпроводено от симптоми като затруднено дишане, умора, както и периферни отоци и/или белодробен застой (130; 207). Пациентите със сърдечна недостатъчност (СН) обикновено се стратифицират в две групи в зависимост от контрактилитета на миокарда на лявата камера: СН с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) или СН със запазена фракция на изтласкване (HFpEF)(158). Пациентите с HFrEF имат фракция на изтласкване на лявата камера (EF) под 40% и намален ударен и минутен обем. В сравнение с това, пациентите с HFpEF имат запазена изтласна фракция (EF >50%), но с релаксиране на лявата камера (192). Клиничният спектър на сърдечната недостатъчност е разнообразен и зависи от конкретното подлежащо патологично състояние. Пациентите със сърдечна недостатъчност може да бъдат безсимптомни за известно време, докато се стигне до функционално ремоделиране на сърцето. Причини за това могат да бъдат като остри, така и хронични нарушения. Също така могат да са вродени или придобити. След като настъпи началното увреждане на миокарда, се активира каскада от компенсаторни физиологични промени, за да се запази сърдечният дебит и функция. Промени в ренин-ангиотензин-алдостероновата система, системата на натриуретични пептиди и симпатичният тонус довеждат до общо катаболично, провъзпалително състояние с оксидативен стрес, което с течение на времето води до сърдечна дисфункция и поява на симптоми. Продължителните хормонални и цитокинови промени довеждат до атрофия и ослабване на скелетните и дихателните мускули, което допълнително допринася за умора, затруднено дишане и намалена физическа работоспособност (194).

## 1.2. Остра сърдечна недостатъчност.

Острата сърдечна недостатъчност (ОСН) се дефинира като нови или влошаване на симптомите и признаците на хронична СН и е най-честата причина за непланирано приемане в болница при пациенти над 65-годишна възраст (132). От клинична гледна точка, ние разграничаваме *de novo* СН — при която симптомите се появяват при пациенти без предишна анамнеза за СН и остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност — при която симптомите се засилват при пациенти с преди това диагностицирана хронична сърдечна недостатъчност (ХСН). Тази класификация предоставя малко допълнителна информация по отношение на патофизиологията на ОСН, но има главно клинични аспекти (*de novo* СН изисква по-обширен диагностичен процес за изследване на подлежащата сърдечна патология в сравнение с хроничната сърдечна недостатъчност). Тъй като СН е хронично и прогресиращо заболяване, по-голямата част от хоспитализациите са свързани по-скоро с ХСН, отколкото с *de novo* СН (18; 50). Клиничното представяне на ОСН се характеризира най-вече със симптоми и признаци, свързани със системна конгестия (т.е. натрупване на екстрацелуларна течност, предизвикано от повишено налягане на пълнене) (89;132). Съответно, първоначалното лечение при повечето пациенти с ОСН се състои от неинвазивна вентилация и интравенозни диуретици, които се прилагат самостоятелно или в комбинация с краткодействащи вазодилататори (134). Само малка част от пациентите с ОСН имат кардиогенен шок, критично състояние, характеризиращо се с наличието на клинични признаци на периферна тъканна хипоperfузия; кардиогенният шок има десетократно по-висока вътреболнична смъртност в сравнение с ХСН без шок и изисква специфично лечение (132; 134).

За разлика от съществените подобрения в терапията на хронична сърдечна недостатъчност, ОСН все още е свързана с лоши резултати, с рехоспитализациите в рамките на 90 дни, както и 1-годишна смъртност, достигащи 10–30% (62; 75). Въпреки че ОСН не е специфично заболяване, а общата клинична изява на различни, хетерогенни сърдечни аномалии, повечето пациенти все още получават само деконгестивни лекарства, в найдобрия случай съобразени с първоначалния хемодинамичен статус, без да се вземат предвид основните патофизиологични особености.

### **1.2.1 Рискови фактори.**

Установено е, че исхемичната болест на сърцето е основният рисков фактор за хоспитализация на пациенти с ОСН, като това е повече от 50 % в регионите с високи доходи, както и в Източна и Централна Европа. Хипертонията постоянно допринася за СН в световен мащаб - 17% (110). Хетерогенната група кардиомиопатии, която може да включва фамилни, перипартални, инфекциозни (например поради ХИВ инфекция), аутоимунни, постмиокардитни и идиопатични кардиомиопатии, съставляват 25% от причините за ОСН (162). В добре развитите райони пациентите с ОСН обикновено имат средна възраст от >75 години при дебюта, докато в други области, като Латинска Америка и Субсахарска Африка, средната възраст на пациентите с ОСН е до две десетилетия по-ниска (57). Тази разлика може да се дължи на лошо лекувана хипертония, исхемична болест на сърцето и късно диагностицирано ревматично сърдечно заболяване, което води до поява на СН в по-млади възрастови групи. Освен това има различия между регионите в разпределението по пол; например, ревматичното сърдечно заболяване обикновено засяга жените повече от мъжете (214; 182), а перипарталната кардиомиопатия е особено разпространена в Африка (29). Тъй като епидемията от затлъстяване също засяга непропорционално

жените, хипертоничното сърдечно заболяване, водещо до СН, обикновено е по-разпространено при жените, отколкото при мъжете (56).

### **1.2.2. Заболеваемост и смъртност.**

В световен мащаб вътреболничната смъртност от ОСН е около ~4%, като нараства до ~10% в рамките на 60 до 90 дни след изписването и се увеличава допълнително до 25-30% на 1 година (67; 81; 48; 14; 183). Проспективното кохортно проучване INTER-CHF показва поразителни глобални вариации в смъртността, свързана със СН, с най-висока 1-годишна обща и свързана със СН смъртност в страните с най-младото население като Индия и африканските страни (56).

Данните от регистъра THESUS-HF (проспективно проучване на ОСН в девет страни) бяха анализирани, за да се определят предикторите за рехоспитализация и смърт след хоспитализация за ОСН (183).

В страните с високи доходи, предикторите за 180-дневна смъртност включват неоплазия, тежко белодробно заболяване, история на тютюнопушене, систолично кръвно налягане и сърдечна честота под или над техните физиологични граници и симптоми и признаци на конгестия (ортопнея, диспнея, периферен оток и хрипове) при постъпване, бъбречна дисфункция и анемия.

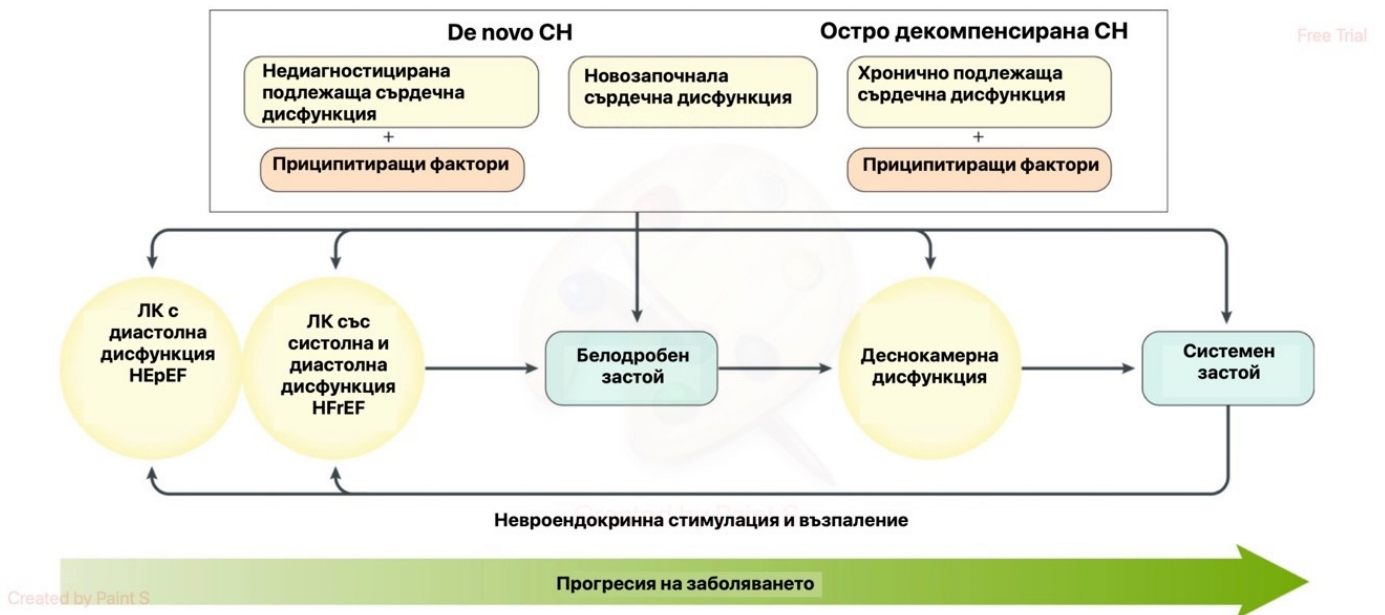
### **1.2.3. Патологични механизми на ОСН**

Подлежащо структурно или функционално сърдечно заболяване е предпоставка за ОСН и включва множество различни остри (например миокарден инфаркт) или хронични (например диалативна кардиомиопатия и исхемична болест на сърцето) сърдечни патологии.

Основното сърдечно заболяване води до активиране на няколко патологични пътища (първоначално компенсаторни реакции, които с

времето стават патологични), които противодействат на отрицателните ефекти върху доставянето на кислород до периферните тъкани. Това довежда до системна конгестия, камерно ремоделиране и органна дисфункция (22).

Системната конгестия има голям ефект върху клиничното представяне при повечето пациенти с ОСН и е важен фактор за мултиорганна дисфункция, възникваща при ОСН (21) (Фиг. 1).



Фигура 1. Схематично представяне на възможните патофизиологични механизми при ОСН. Острата сърдечна недостатъчност е резултат от комбинацията от подлежащи, но новопоявили се провокиращи фактори с появата на нова сърдечна дисфункция (de novo СН) или комбинацията от подлежаща хронична сърдечна дисфункция и един или повече провокиращи фактори (остра декомпенсирана СН). Провокиращите фактори могат директно да повлияят на левокамерната или дяснокамерната функция (например миокардна исхемия и аритмии) или могат да допринесат за развитието на конгестия (например инфекция, хипертония и/или неспазване на назначената терапия). Левокамерна дисфункция (диастолна дисфункция при СН със запазена фракция на изтласкване (HFpEF) или диастолна и систолна дисфункция при СН с намалена фракция на изтласкване (HFrEF)) води до белодробна конгестия, която от своя страна допринася за дисфункция на дясна камера и системна конгестия. Системната конгестия, неврохуморалното активиране и възпалението влияят отрицателно на камерната функция и допълнително допринасят за поддържане на патологичния кръг. Адаптирано по Arrigo M et. al. Acute heart failure. Nat Rev Dis Primers. 2020 Mar 5;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7. (21)

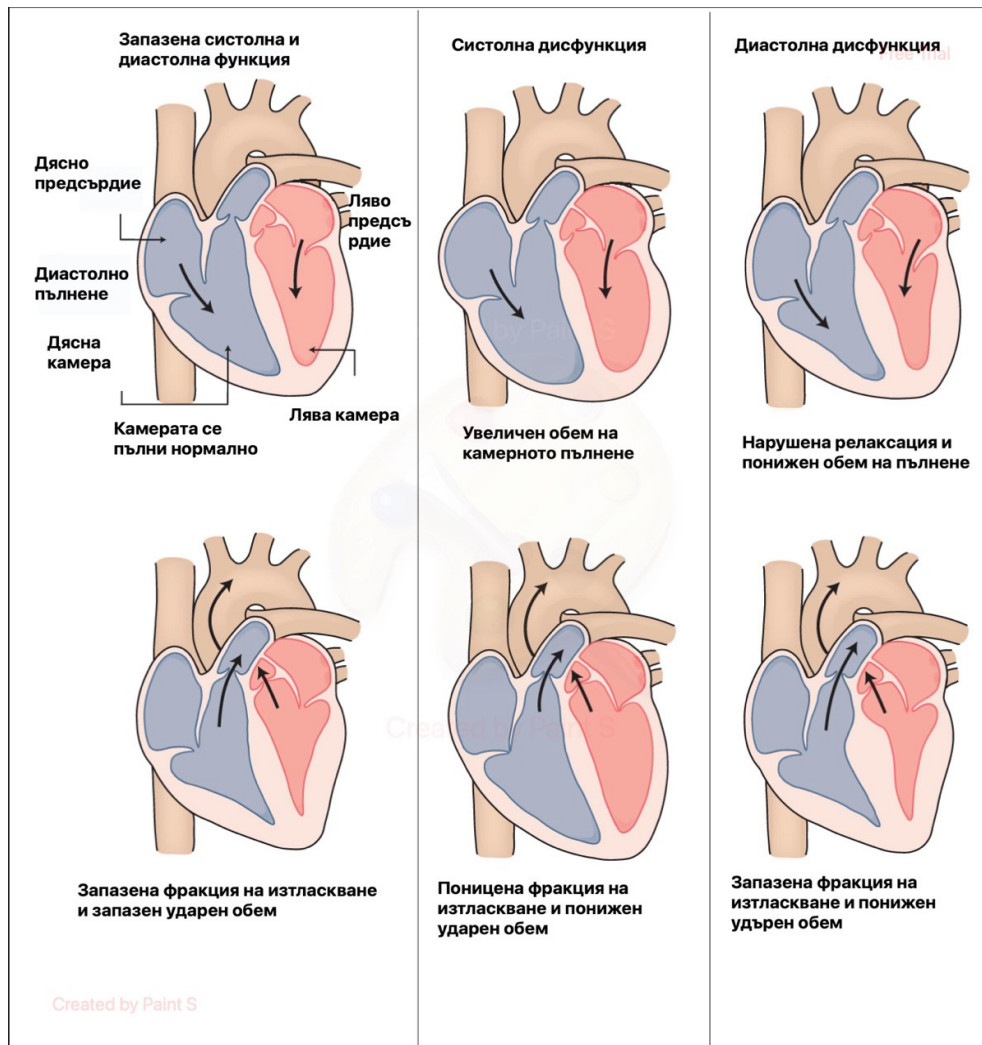
#### **1.2.4. Левокамерна систолна и диастолна дисфункция**

Остра промяна в сърдечната функция, най-вече влошаване на диастолната функция на лявата камера, което от своя страна води до повишаване на налягането на пълнене и белодробна конгестия, може да доведе до остра сърдечна недостатъчност (176). Няколко патофизиологични механизма са в основата на връзката между исхемията, левокамерната систолна и диастолна дисфункция и белодробна конгестия. Контракцията на лява камера (ЛК) е силно зависима от кислородната субституция и следователно исхемията предизвиква систолно увреждане, което води до повишен остатъчен краен диастоличен обем на ЛК и повишено налягане на пълнене.

Пълненето на ЛК обикновено се извършва в две фази, ранна бърза фаза, която е силно зависима от бързата миокардна релаксация и по-късна фаза, която зависи от контракцията на лявото предсърдие и градиента на налягането между предсърдие към камера. Релаксацията на миокарда също е активен процес, изискващ енергия, който включва прибирането на цитоплазмения калций, най-вече чрез реъптейк в саркоплазмения ретикулум от  $Ca^{2+}$  аденозинтрифосфатазна помпа от части чрез екструзия

през плазмената мембрана на кардиомиоцитите. Намаляването на синтеза на аденозинтрифосфат (АТФ) в кардиомиоцитите с началото на тежка остра исхемия бързо уврежда миокардната релаксация, като по този начин засяга ранното пълнене на ЛК и допълнително повишава налягането. Наличието на всякакви съпътстващи състояния, при които релаксацията вече е нарушена или вече е увеличена крайна диастолна ригидност на ЛК ще увеличи вероятността от ОСН. Състоянията, при които крайният диастолен стифнес може да бъде увеличен включват хронична систолна дисфункция с повишен левокамерен краен диастолен обем и структурна фиброза и/или хипертрофия, и двете което може да е резултат от захарен диабет, хронична хипертония, хронично бъбречно заболяване, хронична аортна стеноза и стареене (201).

Пълненето на ЛК може също да бъде нарушено от внезапното развитие на предсърдно мъждене със съпътстващата загуба на предсърдна контракция, което може значително да повиши налягането на пълнене, когато вече е налице диастолна дисфункция. Например, тежката митрална стеноза (която е често срещана проява на ревматично сърдечно заболяване) е вид диастолна дисфункция, дължаща се по-скоро на аномалия на клапата, отколкото на структурно заболяване на ЛК, и може също да индуцира предсърдно мъждене, като по този начин повишава риска от остра сърдечна недостатъчност (Фиг. 2).



Фигура 2. Схематично представяне на систолна и диастолна функция.

### 1.2.5 Задържане на течности.

При сърдечна недостатъчност увеличаването на обема на извънклетъчната течност и/или преразпределението на вътресъдовия обем, без това да е съпроводено от увеличен общ обем може да доведе до повишаване на налягането на пълнене в лява камера. В действителност, при повечето пациенти, ОСН възниква без остри промени в сърдечната функция, но се индуцира от натрупване и/или преразпределение на течности, което води до системна конгестия, особено при наличие на подлежаща диастолна дисфункция (213).

Взаимодействията между обемите на интраваскуларната и интерстициалната течност са сложни и няма линейна корелация между централната хемодинамика и промените в обема (139).

Проучванията при животни показват, че изразеното увеличаване на вътресъдовия обем не води до повишени налягания на пълнене в сърцето, ако симпатиковата активност е ниска (109; 59), а при пациенти със СН интраваскуларният обем е само незначително намален след диуретична терапия въпреки големите редукиции на телесното тегло (139).

Само половината от пациентите проявяват наддаване на тегло с  $>0,9$  кг. през месеца, предшестващ хоспитализацията за ОСН, което показва, че промените във венозното преразпределение са важни двигатели на конгестията (37). По-голямата част от задържания натрий се съхранява в извънклетъчното пространство, което се състои както от вътресъдовото, така и от интерстициума (152). При здрави индивиди повишеният общ натрий обикновено не е придружен от образуване на оток, тъй като голямо количество натрий може да бъде буферирано от интерстициалните гликозаминогликанови комплекси без компенсаторно задържане на вода. При пациенти със СН, когато натрупването на натрий продължава, гликозаминогликановите комплекси могат да станат дисфункционални, което води до намален буферен капацитет, повишено интерстициално налягане и образуване на оток дори при наличието на леко повишено хидростатично налягане (197).

Задържането на течности често е свързано с повишено неврохуморално активиране (т.е. активиране на системата ренин-ангиотензиналдостерон и на вазопресин), което води до задържане на сол и вода в бъбреците, като това може да бъде и ятрогенно (например причинено от прилагането на големи количества интравенозни течности). При пациентите с хронична сърдечна недостатъчност или хронично

бъбречно заболяване тези пътища вече активирани над нивото на физиологичните. Следователно тези пациенти са особено предразположени към натрупване на течности (86).

При СН промените както в проксималния, така и в дисталния сегмент на нефрона повишават реъптейка на натрия в бъбреците (147), който вече е повишен дори преди появата на клинични симптоми на СН (131; 146). Освен това, в няколко проучвания повишеното централно венозно налягане е свързано с влошаване на бъбречната функция, което често води до понататъшен спад в натриурезата (145; 51; 151). Въпреки това промените в бъбречната функция по време на ОСН трябва да се тълкуват в рамките на специфичния клиничен контекст, тъй като този подход помага за правилна оценка на риска и определяне на по-нататъшни стратегии за лечение. Понастоящем погрешното тълкуване на кардиореналния синдром в условията на ОСН е водеща причина за непостигане на деконгестия. За да се разграничи „истинската“ нарушена бъбречна функция от „псевдо“ влошаването по време на ОСН, оценката на бъбреците трябва да включва преценка не само на промените в гломерулната функция, но също и на тубулния отговор на диуретична терапия т.е. способността да се елиминира остатъчната конгестия (151).

### **1.2.6 Преразпределение на течности.**

Симпатикувата стимулация може да индуцира преходна вазоконстрикция, водеща до внезапно изместване на обема от вътрекоремните органи и периферната венозна система към белодробната циркулация, без екзогенна задръжка на течности — тоест преразпределение на течности.

Големите вени физиологично съдържат една четвърт от общия кръвен обем и стабилизират преднатоварването на сърцето, като буферират

задържането на течности (48). Преднатоварването показва степента на разтягане на кардиомиоцитите в края на диастолата и корелира с крайния диастоличен обем и налягане.

Обратно, следнатоварването показва налягането, което сърцето трябва да преодолее, за да изхвърли кръвта по време на камерна контракция и корелира със систоличното артериално налягане. Увеличеното следнатоварване и намаленият венозен капацитет (водещи до повишено преднатоварване и увеличен краен диастолен обем) могат да увеличат прекомерно сърдечното натоварване и да влошат белодробната и системната конгестия (198).

Острите механични увреждания на ЛК могат също да увеличат преднатоварването и да причинят ОСН например, внезапна поява на митрална регургитация, дължаща се на разкъсани хорди на папиларния мускул или внезапно настъпило нарушение на междукаметния или междупредсърдния септум.

Натрупването на течности и преразпределението на течности водят до системна конгестия при ОСН, но техният относителен принос вероятно варира в зависимост от различните клинични сценарии и деконгестивната терапия трябва да бъде съобразена с това (21).

### **1.2.7. Провокиращи фактори за ОСН.**

Увеличаването на системната конгестия, която предшества ОСН се развива от часове до дни. Може да бъде предизвикано директно чрез стимулиране на патофизиологични механизми, водещи до натрупване или преразпределение на течности, но също така и индиректно чрез влошаване на диастолната или систолната функция. Разбирането на патофизиологията, участваща в развитието на ОСН, е важно за осигуряване на подходящо лечение. Въпреки че при много пациенти може да се наблюдава

прогресивно повишаване на телесното тегло и белодробното налягане още няколко дни преди приемането в болница, при голяма част от пациентите с ОСН се наблюдава само минимално увеличение на телесното тегло (213; 139).

Няколко регистъра, включително северно-американският регистър OPTIMIZE-HF и евро-азиатският регистър GREAT, са изследвали наличието на провокиращи фактори при пациенти с ОСН (63; 20). Остри коронарни синдроми, аритмии (по-специално предсърдно мъждене), инфекции (по-специално инфекции на дихателните пътища), неконтролирана хипертония и неспазване на диетични препоръки и предписания на лекарства са найчестите открити преципитанти.

Трябва да се отбележи, че при голяма част от пациентите (~40–50%) не се идентифицира конкретен предразполагащ фактор, докато комбинация от множество фактори се наблюдава при ~5–20% от случаите (63; 20). Идентифицирането на приципитиращи фактори предоставя прогностична информация, както се подчертава от няколко проучвания, показващи връзката между провокиращите фактори и нивата на смъртност и рехоспитализация (63; 20; 75). ОСН, предизвикана от ОКС или инфекция, е свързана с по-висока краткосрочна смъртност, отколкото ОСН, предизвикана от предсърдно мъждене или неконтролирана хипертония. Трябва да се отбележи, въпреки че пациентите с ОСН, предизвикана от ОКС и тези предизвикана от инфекция, имат подобни неблагоприятни прогнози, рискът от смърт се променя с времето по различен начин в двете групи пациенти: той е най-висок през първите дни след приемането в първата група, докато в другата група пика е около третата седмица след хоспитализацията (70). Обяснението на този феномен е дискутабилно. Предполага се комплексно взаимодействие между възпаление и комбинация от ендотелна дисфункция, нестабилност на атеросклеротична

плака, активирана коагулация, задържане на течности, възпалително и исхемично миокардно увреждане, аритмии и риск от други предразполагащи фактори за несърдечни заболявания, които могат да доведат до смърт (20).

В допълнение, идентифицирането на провокиращи фактори за развитието на ОСН има за цел насочване на пациенти към специфичен терапевтичен подход. В нашето проучване изследвахме именно сънната апнея като предразполагащ фактор за обостряне на сърдечната недостатъчност.

Няма да се спираме в подробности за алгоритмите на лечение на пациентите със остра сърдечна недостатъчност. Но е от важност да споменем дългосрочната прогноза и мениджмънта след изписването на тези болни, тъй като това е един от водещите проблеми в нашата научна разработка.

### **1.2.8. Поведение и мерки преди изписване.**

Пациентите, които оцеляват след първия епизод на ОСН, имат увеличен риск от нов епизод през следващите 12 месеца (75). Осигуряването на стабилно състояние на пациенти, което позволява безопасно изписване от болница, е основен елемент на управлението преди дехоспитализация. Пациентите с ОСН се считат за готови за изписване след като постигнат адекватна деконгестия и стабилна бъбречна функция с перорална терапия, според актуалните препоръки (128).

Конгестията е най-честата причина за повторно приемане при ОСН, а постоянният застой и бъбречната дисфункция са известни маркери за лоша прогноза след изписване (84). Разнообразието от клинични (загуба на тегло и течности) и биохимични маркери (натриуретични пептиди) се считат за индикатори за конгестия, но тъй като декомпенсацията на СН може да се

случи поради натрупване на течности и преразпределение, тези биомаркери не се прилагат универсално при пациенти с ОСН. Няколко проучвания показват, че натриуретичните пептиди и тропонина са необходими за прогнозиране на риска от смърт и рехоспитализация заради СН (207; 162; 120; 70). При пациенти с ОСН, които имат значително повишени нива на натриуретични пептиди преди изписване, клиничните резултати са по-неблагоприятни, вкл. по отношение на общата и сърдечно-съдова смъртност и заболяваемост, в сравнение с пациенти с по-ниски нива. Въпреки това, не е доказана ползата от постигането на конкретни целеви стойности на натриуретичните пептиди преди изписване.

Необичайно високите нива на кардиални тропонини често се откриват при пациенти с ОСН в отсъствие на явна миокардна исхемия и също са свързани с неблагоприятни резултати (159; 112).

Освен постигането на адекватна деконгестия се препоръчва и лечение на провоциращите фактори за подобрене на резултатите след изписване. При пациенти със СН с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), лечението с перорални медикаменти срещу СН според препоръките (включващи  $\beta$ -адренергични блокатори, инхибитори на ангиотензинпревръщащия ензим или инхибитори на ангиотензиновия рецептор– неприлизин, и антагонисти на минералокортикоидния рецептор) трябва да се продължи или започне по време на хоспитализация и постепенно да се титрират дозите, тъй като това е свързано с по-ниска смъртност и рехоспитализации. При пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFrEF) се препоръчва оптимален контрол на съпътстващите заболявания и провокиращи фактори.

Допълнителни терапии, включително подходящи медикаменти за някои конкретни форми на СН или нуждата от хирургично лечение, трябва да се оценяват по време на хоспитализация (65; 70).

Накрая, стълбовете на управлението преди изписване включват осигуряването на обмислен преход към амбулаторно лечение и създаването на план за оценка и подобрене на прогнозата след изписване. Координирането на грижите за пациенти със СН е изключително сложно, тъй като лекари, пациенти, грижещи се и помощни институции трябва да си сътрудничат за оптимизиране на фармакологичната терапия, мониторинг на статуса на телесните течности и електролити, лечение на съпътстващи заболявания, инициране на промени в начина на живот и установяване на планове за спазване на терапията и спешна помощ (206). Разговори относно тежестта на заболяването, пречките за саморегулиране и планирането на грижа трябва да бъдат обсъдени преди изписване. Психическото състояние на тези пациенти изисква пълна подкрепа от близки, тъй като склонността към депресия е висока при тези болни (71).

### **1.2.9. Поведение след изписване.**

Освен продължаващата под надзор медицинска терапия, мениджмънта след изписване трябва да включва усилия за подобрене на симптомите и качеството на живот (QoL), забавяне на прогресията на заболяването и опити за третиране и прогнозиране, използвайки рамка за оценка на риска, с цел предотвратяване на повторно хоспитализиране и смърт. Като цяло, прогностичните модели съдържат няколко клинични променливи на пациент (възраст, жизнени показатели по време на хоспитализация, лабораторни данни и съпътстващи заболявания) и ги свързват със смъртността в рамките на 30 дни и 1 година. Независимо от разглеждания период, пациентите с ОСН са във висок риск от повторна хоспитализация и смърт (161).

Така че, насоката на Американската колегия по кардиология и Американската асоциация по сърдечно-съдови заболявания за управление

на СН препоръчва първия телефонен контакт да се извърши след изписване в рамките на 3 дни и последващо посещение 7-14 дни след изписване, а насоките на Европейското кардиологично дружество препоръчват първото амбулаторно посещение в рамките на 7 дни след изписване (128; 207).

Въпреки сложността на факторите, свързани с повторната хоспитализация за СН, честотата е широко използван показател за разясняване на пациентски фактори и фактори на здравната система, които допринасят за сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Такива фактори на здравната система включват, например, качеството на предоставената грижа, образованието на пациента, преходна подкрепа и съгласуване на медикаментите (т.е. уверяване, че списъкът на всички медикаменти, които пациентът приема, е възможно най-точен и актуален, за да се облекчат корекции на терапията, когато пациентът е приет, прехвърлен или изписан от болница). Финансовите тежести от повторните хоспитализации нарастват, затова някои национални здравни политики (напр. Програмата за намаляване на повторните хоспитализации в САЩ) имат за цел да намалят броя им. За съжаление се регистрира непредвидена последица – увеличение на смъртността след изписване (199).

Идентифицирането на пациентите с ОСН с висок риск от повторно хоспитализиране, въз основа на пълна оценка на клинични, лабораторни, образни и хемодинамични данни, е ключово за добрия мениджмънт на тези болни. Научни публикации насочват внимание в периода на дехоспитализация към клиничните характеристики (като съпътстващи заболявания, ниско систолно кръвно налягане, висока сърдечна чистота и прогресираща ортопноя) и към някои лабораторни параметри (ниска концентрация на натрий в урината, повишен кръвен уреен азот и серумен креатинин, нисък серумен албумин и повишени натриуретични пептиди (66; 144). Освен традиционните ехокардиографски параметри, използвани за

оценка на двете камери на сърцето, също ултразвуковото изследване на белите дробове показва обещаващи резултати при прогнозиране на повторна хоспитализация поради ОСН (179; 166). Авторски колектив доказва, че пълната клинична оценка на пациенти с ОСН трябва да се базира върху контрол на маркерите за декомпенсация, както и образованието на пациента в уязвимата ранна фаза след изписване (158).

Литературни данни сочат, че имплантируеми сензори за налягането в белодробната артерия за мониторинг на хемодинамичното състояние и насочване на терапията могат да намалят риска от хоспитализация свързана с ОСН при пациенти с ОСН и намалена фракция на изтласкване (HFrEF) и ОСН с запазена фракция на изтласкване (HFpEF) (13; 15; 69; 114). Дистанционната грижа чрез мониторинг на интраторакалния импеданс е свързана с увеличен риск от хоспитализация свързана с ОСН (197). Затова препоръките на Европейското общество по кардиология от 2021 г. дават слаба препоръка за използване на безжични имплантируеми системи за хемодинамичен мониторинг при пациенти с ОСН с цел намаляване на риска от повторна хоспитализация поради ОСН (128). Предотвратяването на повторно хоспитализиране след ОСН остава предизвикателство.

Използването на иновативни модели за управлението на СН без съмнение е обещаващо, но до момента данните са разочароващи. Публикуваните резултати от големи многоцентрови и многонационални изпитвания, включващи телемониторинг и модели за пациентоцентрирана преходна грижа, подчертават сложността на наблюдението при СН след дехоспитализация.

Телемониторингът, който мнозина се надяваха, че ще е пробив в намаляването на повторните хоспитализации, не е дава очакваните резултати в многоцентрови и многонационални проучвания. Това доказва,

че технологията сама по себе си не е достатъчна за съществено влияние върху резултатите.

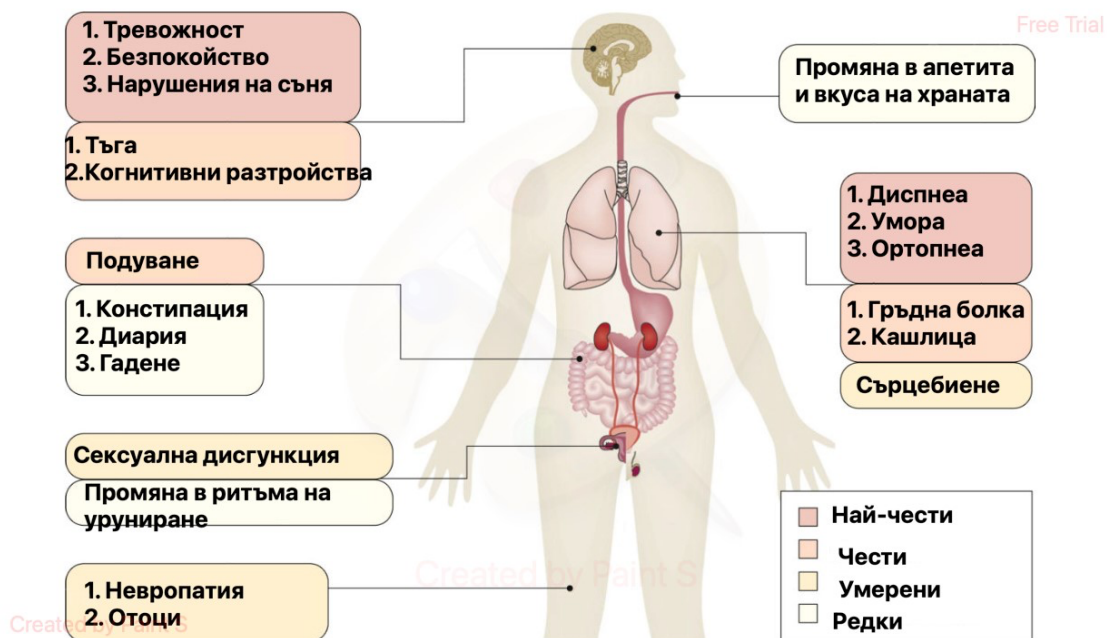
Също така, преходните подходи за грижа, които се фокусират върху структурирано образование, комуникация, клинична грижа и тясно наблюдение, не показват по-добри резултати в сравнение с традиционните модели за грижа. Това поражда въпроси относно приложимостта на тези модели в реални условия в тяхната текуща форма (102). Важно е обаче да се има предвид, че популацията от пациенти с СН е разнообразна, включваща множество съпътстващи заболявания, различни стадии на заболяването и разнообразни характеристики на пациентите. Затова е възможно някои от тези подходи да са полезни за конкретни подгрупи от пациенти с СН.

Също така, липсата на влияние до момента може да се дължи на факта, че повечето изследвания разглеждат тези стратегии изолирано. Предвид многофакторната природа на СН и нейното управление, може да е необходим интегриран подход, комбиниращ пациентоцентрирани стратегии, за да се види измеримо подобрене в резултатите след изписване от болницата.

Общо взето, разработването на ефективни стратегии за управление след освобождаване от болницата за пациенти с СН е развиваща се област, изискваща продължаващи изследвания и клинични изпитвания, за да се идентифицират комбинации от интервенции, които могат ефективно да намалят повторните хоспитализации и да подобрят дългосрочните резултати (45).

### 1.2.10. Качество на живот (QOL).

Пациентите с ОСН и хронична СН са с множество физически и психологически симптоми, които неблагоприятно влияят на тяхното качество на живот. Задуха, умора, ксеростомия, ортопнея, нарушения на съня и трудности в концентрацията са широко разпространени, силно въздействащи и обременяващи. Те са предиктори за намалено QOL в тази популация (212) (Фиг. 3.)



Фигура 3. Качество на живот при пациенти с ОСН. Физически и психологически симптоми, които допринасят за нарушено качество на живот при пациенти с остра сърдечна недостатъчност. Адаптирано по Arrigo M et. al. Acute heart failure. Nat Rev Dis Primers. 2020 Mar 5;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7. (21)

Депресията е по-често срещана сред пациенти със СН отколкото в общата популация, като поне 20% от пациентите с СН отговарят на критериите за тежка депресия (172). Разпространението на депресията в популацията с хронична застойна сърдечна недостатъчност (ХЗСН) варира значително, от

9% до 60%, и се смята, че такива различия се дължат главно на различия в методите за установяване на резултатите (тоест интервюта срещу самооценъчни анкети) и на тежестта на СН в момента на оценка (18). Пациентите с ХЗСН и по-тежка депресия имат по-чести рехоспитализации и по-висока смъртност (154). За клиницистите е предизвикателство да разграничат симптомите, причинени от СН, от тези, причинени от депресия, което подчертава критичната нужда от прагматичен и стандартизиран подход към оценката на качеството на живот в рутинната клинична практика. Българско проуване на изследователски екип от гр. Плевен показва сходни резултати със световните тенденции. Средната честота на депресия в анализирана група е 15.1% (71).

Освен физиологичните промени при пациенти с ОСН, стресът може да засили физическите и психологически увреждания и да доведе до допълнително намаляване на качеството на живот. Възрастните хоспитализирани пациенти с ОСН имат изразено по-тежка симптоматика и по-лошо качество на живот в сравнение със съответни възрастови групи със стабилна СН със запазена систолна функция и стабилна СН с редуцирана систолна функция. Например, в перспективно, многоцентрово изследване на 27 пациенти на възраст  $\geq 60$  години, хоспитализирани с ОСН в сравнение с три възрастово съответстващи амбулаторни групи със стабилна СН, 78% от групата ОСН проявяват когнитивни нарушения, а 30% - депресивно настроение, но само 11% са с предходна диагноза депресия. Това предполага значително неразпознаване на депресията в тази популация. В анализ, стратифициран по пол, на няколко големи международни проучвания за хронична СН, се забелязва непропорционално по-лошо болестно-специфично и общо качество на живот при жените в сравнение с мъжете (55). В глобално изследване на пациенти с LVEF  $< 40\%$ , хоспитализирани с ОСН, 13% от пациентите съобщиха за неблагоприятно качество на живот,

определено чрез резултати от Канзаския кардиомиопатичен въпросник (KCCQ) под 45, на 1 и 24 седмици след изписването от болницата. Въпроси, свързани с качеството на живот, също влияят на спазването на фармакологичното и немедикаментозно лечение от страна на пациентите и оказват изключителен стрес върху близките. Въпреки че са публикувани много изследвания, разглеждащи качеството на живот на пациенти с хронична стабилна ХС, има забележителен недостиг на доказателства относно качеството на живот при пациенти с ОСН (17).

Интервенции, насочени към подобряване на качеството на живот при пациенти с ОСН, не са добре проучени. Терапията според последните препоръки води до редуциране на симптомите и подобряване на качеството на живот при пациенти с HFrEF. Нефармакологични и небазирани на устройства или хирургични стратегии терапии, като мултидисциплинарно менажиране на СН, физиотерапия, образование за самопомощ и промени в начина на живот, се изследват по-обстойно при амбулаторни пациенти с хронична СН, но не се оказват ефективни в подобряване качеството на живот. В малко едноцентрово изследване на хоспитализирани пациенти с СН, консултация със специалист по палиативни грижи се асоциира с подобрение на депресивните симптоми и качество на живот до 3 месеца след хоспитализация. QOL се включва все повече в клинични изпитвания за СН и се признава като прогностичен фактор за нежелани събития. Понататъшното изследване на инструменти за оценка и стратегии за подобряване на качеството на живот в популацията с ОСН трябва да се приоритизира, тъй като глобалната популация на пациенти с СН продължава да нараства (178).

### **1.3 Сънна апнея**

Сънната апнея се характеризира с частично или пълно прекъсване на дишането по време на сън, което води до повтарящи се събуждания, намаление на насищането на кръвта с кислород и дневна сънливост. Апнеята се дефинира като пълно спиране на въздушния поток за >10 секунди. Хипопнеята е частично спиране на въздушния поток, дефиниран като намаление на въздушния поток с 50% до 90% за >10 секунди, придружено от намаление с >3% на насищането на кръвта с кислород (SaO<sub>2</sub>) и последвано от електроенцефалографско събуждане. Трите типа апнеи са централни, обструктивни и смесени. При ОСА торакалните дихателни мускули, включително диафрагмата, са активни, така че се наблюдават торако-абдоминални движения. Отсъствието на въздушен поток е резултат от затваряне на горните дихателни пътища, предизвикано от загуба на тонуса на фарингеалните дилататорни мускули и последващ колапс на фаринкса (181).

Централната сънна апнея (ЦСА) е състояние, при което липсва дихателно усилие за повече от 10 секунди поради спиране на предаването на нервните импулси към респираторната мускулатура. Основна характеристика е Чейн-Стоксово дишане, при което вентилационните периоди между апнеите имат характерна кресчендо-декресчендо форма (186).

#### **1.3.1 Обструктивна сънна апнея и сърдечна недостатъчност.**

ОСА се нарича още обструктивен сънен апнея-хипопнея синдром при който се появяват 5 или повече епизода на апнея или хипопнея на час сън апнея-хипопнея индекс (АХИ). Клинично ОСА може да се прояви със сънливост през деня или силно хъркане, апнеи регистрирани от партньора, събуждания поради задушаване или предъвкване, нарушена концентрация или памет, главоболия сутрин, раздразнителност или безсъние (44).

Обструктивната сънна апнея се класифицира като лека (АХИ, 5–14), умерена (АХИ, 15–30) или тежка (АХИ, >30). Полисомнография в лаборатория за сън се приема като най-добрият диагностичен тест за измерване на АХИ, но също така са разработени надеждни преносими устройства за кардиореспираторен мониторинг в домашни или стационарни условия. Такова утвърдено преносимо устройство е използвано и в настоящата дисертационна разработка – ApneaLink на ResMed. Регистрирано и одобрено за диагностика от Американската агенция по храните и лекарствата (FDA).

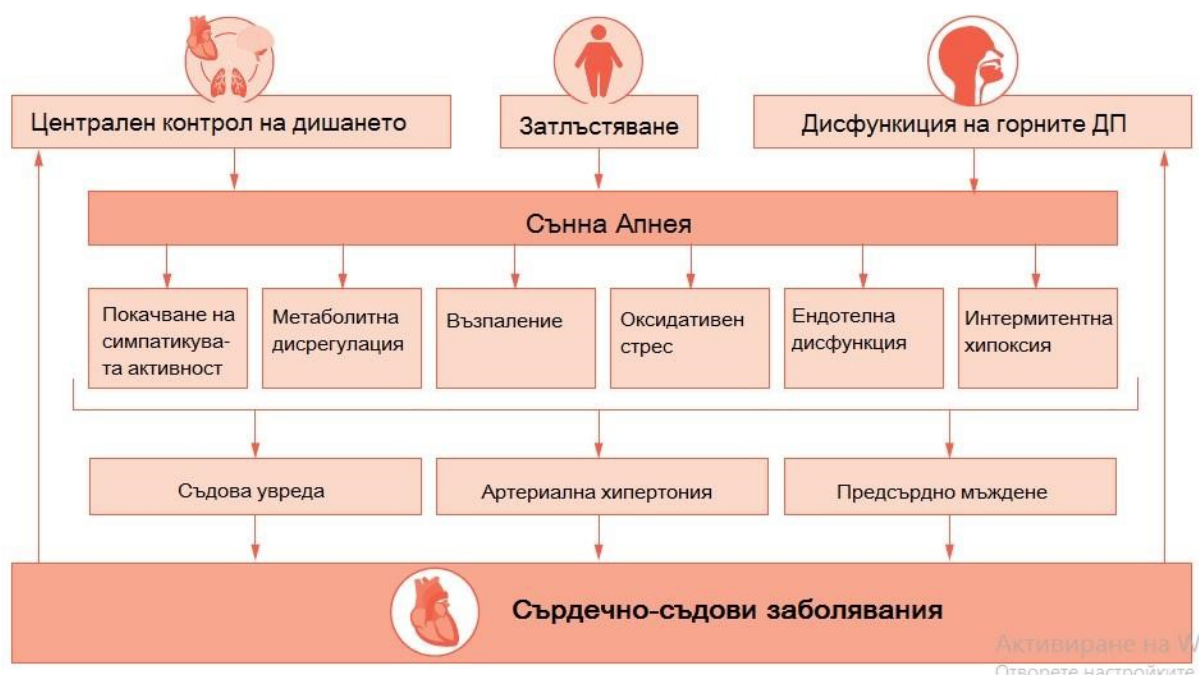
### **1.3.2 Обструктивната сънна апнея в общата популация**

В общата популация ОСА засяга приблизително 4% от мъжете и 2% от жените на средна възраст. По-ниската честота на ОСА при жените не е напълно изяснена, въпреки че женските хормони могат да играят роля (The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999). В Wisconsin Sleep Cohort Study - популационно проспективно проучване за кардиопулмонални нарушения на съня при 3513 участници, изчисленото разпространение на недиагностицираната сънна апнея е 9% при жените и достига до 24% при мъжете (134). В други проучвания оценките за разпространението на лека и умерена ОСА в популацията варират съответно от 3% до 28% и 1% до 14% (192). Въз основа на средното разпространение, приблизително 1 на 5 възрастни има поне лека ОСА и 1 на 15 има поне умерена ОСА. Данни от проучването Sleep Heart Health Study (57) в което изследват напречните връзки между свързаните със съня дихателни разстройства и сърдечно-съдови заболявания, съобщавани от самите тях при 6 424 възрастни, показват, че ОСА е свързана с 2,38 по-висок шанс за наличие на СН. Резултатите от няколко проучвания при популации със СН показват различно общо разпространение на обструктивни и централни дихателни разстройства, свързани със съня (диапазон 47%–81%), което

вероятно се дължи на различни демографски критерии (възраст, пол, етническа принадлежност и раса), риск фактори (затлъстяване и коморбидни състояния), граница на АНІ и тежест на СН в различните популации.

### **1.3.3 Патофизиологични механизми.**

Обструктивната сънна апнея се характеризира с повтарящ се фарингеален колапс по време на сън. Обикновено пациентите имат тесен фаринкс с висока еластичност, който е склонен към колапс при нормално намаляване на тонуса на фарингеалния дилататор по време на сън, като по този начин позволява стесняване на дихателните пътища (хипопнея) или оклузия (апнея). Много пациенти са с наднормено тегло и отлагането на мазнини около фаринкса може да е отчасти отговорно за стесняването на фаринкса (210). Доказателствата сочат, че роstralното изместване на течността, натрупана в краката през деня, причинява отток на околофарингеалните структури, когато спи, което предразполага индивида към ОСА (209; 31; 177; 170; 193). Обструктивната сънна апнея е уврежда сърдечно-съдовата система чрез механични, химични, неврохуморални и възпалителни механизми (43) (Фиг. 4).



Фиг. 4 Механизми на въздействие на сънната апнея върху сърдечно-съдовата система. Адаптирано по Javaheri, Shahrokh et al. "Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 69,7 (2017): 841-858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069(90)

Независимо от това кои фактори са причина, последствията обхващат променливи нива на кислород в кръвта и нестабилни нива на въглероден диоксид, както и често повтарящи се събуждания и значителни промени в наляганията в гърдния кош. Тези флукутации причиняват нарушения в автономната нервна система, което води до увеличение на симпатиковата активност и намаляване на парасимпатиковата функция, както и нарушения в хипоталамо-хипофизната регулация. Вариациите в нивата на кислород и последващата реоксигенация водят до образуване на свободни кислородни радикали и оксидативен стрес, активирайки възпалителни механизми като некротичен фактор-кб (NF-kb) и тумор-некротичен фактор-алфа (TNF-α). Накрая, големите промени във вътрегърдното налягане могат да причинят разтягане на предсърдията, промени в налягането през стената

на ЛК и увеличение на нуждата от кислород от страна на сърдечния мускул (90).

Механизмите, свързващи затлъстяването с ОСА са сложни, но предимно се дължат на директни механични ефекти върху дихателната система. Те включват натрупване на мазнини в горните дихателни пътища и намаляване на обема на белите дробове, което води до загуба на каудално разжирениеф на горните дихателни пътища по време на сън (107).

Въпреки че затлъстяването е основният фактор, който увеличава риска за обструктивна сънна апнея, е важно да се отбележи, че между 20% и 40% от хората с ОСА не са със затлъстяване (39). В тези случаи, неанатомични фактори играят значителна роля. Те включват проблеми като дисфункция на мускулите, които разширяват горните дихателни пътища, повишена чувствителност към химични тригери, които контролират дишането, и нисък праг на събуждане, който причинява преждевременно събуждане на хората и дестабилизира тяхната дихателна система.

Тези конкретни черти или "фенотипи" на ОСА предлагат възможности за насочени терапии. Например, дисфункцията в разширителните мускули на горните дихателни пътища може най-добре да бъде лекувана чрез стимулация на хипоглосалния нерв. Подобно на това, повишената чувствителност към химически сигнали и ниският праг на събуждане могат да бъдат контролирани с фармакологични методи, насочени към регулиране на дихателните реакции и увеличаване на прага за събуждане.

В ера, в която индивидуалната медицина става все по-разпространена, установяването на тези конкретни механизми, които стоят зад ОСА, може да доведе до по-специфични и ефективни лечения. Нужна е още много работа в тази област, за да се разберат напълно тези процеси и да се разработят насочени терапевтични подходи (53).

В последно време все повече внимание се обръща на друг рисков фактор - наличието на течност около горните дихателни пътища. У хората с оток, излишната течност може да се натрупа в областта на гърлото, когато преминават от стоящо в положение на седене или лежане. Това преместване на течност от долните към горните части на тялото прави горните дихателни пътища по-уязвими към колапс по време на сън (123; 41).

#### **1.3.4. Последствия от сънната апнея през нощта.**

Нормалният сън предоставя период на нисък физиологичен стрес, който е благоприятен за сърдечно-съдовата система. По-специално, по време на сън без фазата на бързо очно движение (REM-фазата)(около 80% от общото време за сън), симпатиковата активност намалява, а парасимпатиковата активност се увеличава, което води до понижаване на кръвното налягане и сърдечната честота. Обаче, разстройствата на дишането по време на сън прекъсват нормалния сън. Апнеите и хипопнеите, както и следващите компенсаторни хиперпнеи, са свързани с четири остри неблагоприятни последствия за сърдечно-съдовата система: 1) абнормен кръвно-газов анализ, с променлива хипоксемия-реоксигенация и колебания в парциалното налягане на въглеродния диоксид (PCO<sub>2</sub>); 2) чести събуждания; 3) намалена парасимпатична и увеличена симпатична активност и 4) големи отрицателни колебания на вътре гръдното налягане (187;53). Стига се до силни отрицателни промени в налягането поради опитите за вдишване против затворени горни дихателни пътища, което се прехвърлят към близките сърдечни структури. Това влияе на налягането в компоненти в предсърдия, камери, вътрегръдна аорта и белодробни съдове.

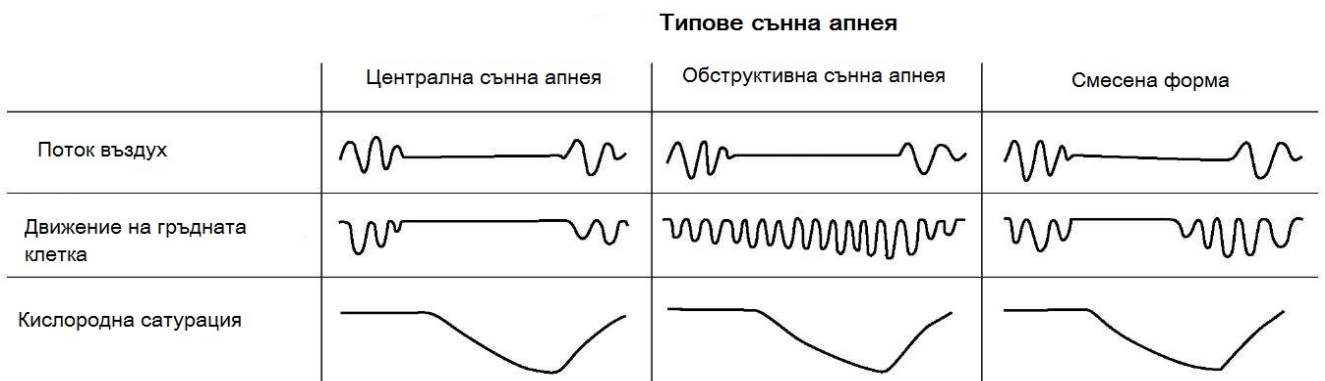
Тези промени в налягането имат отрицателни последици за тези структури. Например, отрицателното налягане увеличава следтовара на лявата камера, което повишава консумацията на кислород от миокарда и понижава ударния

обем. Стените на предсърдията са уязвими към околното отрицателно налягане и се разтягат лесно, стимулирайки механорецептори и активация на йонни канали, които улесняват развиването на предсърдни аритмии, конкретно предсърдно мъждене. Тези ефекти са най-изразени в комбинация с други последици от апнеята, като тъканна хипоксия и повишена симпатикова активност. Разтягането на предсърдията също води до секреция на атриален натриуретичен пептид, причинявайки нощно уриниране, един от общите симптоми на сънната апнея и СН (123).

#### 1.4. Централна сънна апнея.

ЦСА е състояние, при което липсва дихателно усилие за повече от 10 секунди поради спиране на предаването на нервните импулси към респираторната мускулатура. Основна характеристика е Чейн-Стоксовото дишане, при което вентилационните периоди между апнеите имат характерна кресчендо-декресчендо форма (47).

ЦСА е широко разпространена макар и често неразпознатата коморбидност при пациенти със СН с честота до 50% (119). Тя намалява качеството на живот и влошава прогнозата им. Чейн-Стоксовото дишане е характерен маркер за ЦСА. Основните разлики са представени на Фиг.5 .



Фигура 5. Основни разлики във въздушния поток и движението на гръдната клетка в трите групи сънна апнея.

#### **1.4.1 Патопфизиология на сърдечно-съдовите заболявания при централна сънна апнея.**

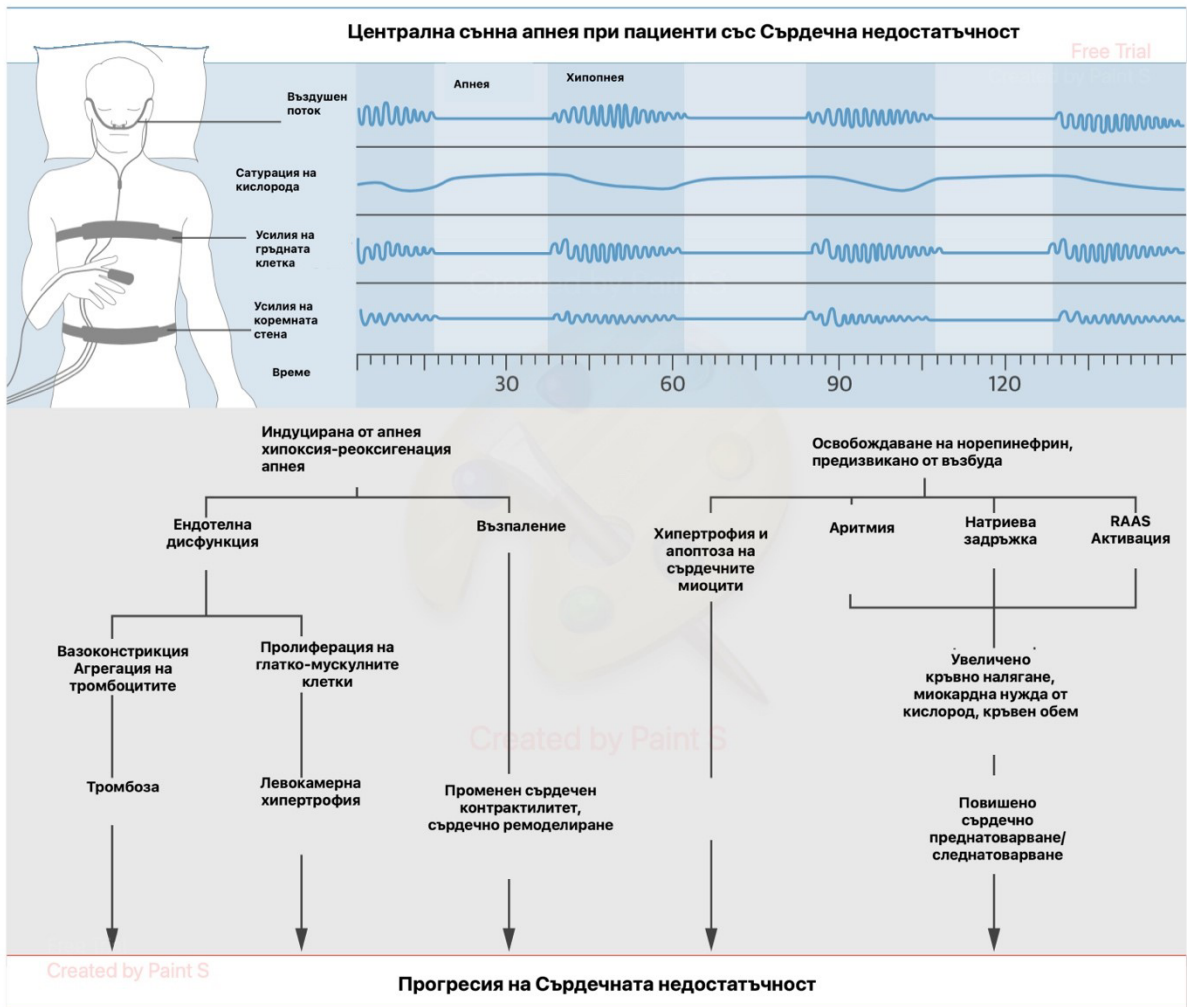
Патогенезата на централната сънна апнея при СН е сложна и до голяма степен все още не е разбрана напълно. Въпреки това, значителна част от изследванията предполагат, че повишеният отговор на дихателния контрол към промените в  $P_{aCO_2}$  над и под прага на апнея е централен за патогенезата на ЦСА при СН. Разбирането на нормалния дихателен контрол както в будно, така и в спящо състояние може да помогне за разбирането на настоящите теории относно патогенезата на ЦСА (148; 82; 54).

Системата за контрол на дишането се състои от сложна матрица от периферни и централни рецептори и ритъмни генератори, взаимодействащи непрекъснато с белия дроб, гръдната стена и газовото съдържание на артериалната кръв. Тази система работи в цикъл на отрицателна обратна връзка, докато изпълнява задачата си да поддържа строго регулирани нива на  $O_2$  и  $CO_2$  при многобройните изисквания от човешката дейност, болести и стареене. По време на будност нормалното дишане се влияе както от метаболитни, така и от поведенчески фактори (40; 35; 169; 122). Метаболитни фактори (като ацидоза, предизвикана от физически усилия или алкалоза, свързана с диуретици) променят скоростта на производство на  $CO_2$  и модифицират дишането в отговор на въвеждане от централните и периферните хеморецептори. Въз основа на информация от тези рецептори, дихателният обем и честотата на дишане се променят, за да поддържат  $CO_2$  в тесни граници. Поведенческите фактори също променят дишането чрез неволево (напр. стрес) и волево (напр. говорене или задържане на дъх) респираторни действия. По време на сън поведенческите фактори са до голяма степен елиминирани, оставяйки контрола върху дишането изцяло на метаболитни фактори. Поради това  $P_{aCO_2}$  става единственият стимул за вентилация по време на сън. Като такава, всяко

увеличение на  $P_{aCO_2}$  ще стимулира вентилацията, докато всяко намаляване на  $P_{aCO_2}$  ще я потисне. Дишането ще спре напълно, ако  $P_{aCO_2}$  падне под строго регулираното ниво, наречено праг на апнея. Обикновено в началото на съня вентилацията намалява и  $P_{aCO_2}$  се повишава. Това поддържа преобладаващото ниво на  $P_{aCO_2}$  доста над прага на апнея, което позволява нормално, ритмично дишане да продължи през цялата нощ. При пациенти със СН се наблюдават значителни промени в съня през нощта поради динамиката на заболяването. Понастоящем се теоретизират три основни фактора, които си взаимодействат и водят до респираторна нестабилност при СН: хипервентилация, забавяне на кръвообращението и цереброваскуларна реактивност. Промените в тези 3 фактора дестабилизируют нормалното дишане, което води до респираторна нестабилност и ритмичен модел на дишане, наричан дишане на Чейн-Стокс. Пациентите със СН имат склонност към хронична хипервентилация; защо това се случва не е напълно разбрано, въпреки че се смята, че са включени няколко механизма (205). Белодробна интерстициална конгестия, дължаща се на изместване на течност от краката към гърдите и белите дробове, докато пациента е в легнало положение по време на сън, активира белодробни рецептори за разтягане, които стимулират вентилацията (211; 187; 121; 203). В допълнение, основното структурно сърдечно заболяване активира периферните хеморецептори, което предизвиква повишена реакция на тялото към пониженото ниво на  $CO_2$ , което води до апнея. Тази апнея предизвиква значително увеличение на  $CO_2$ , което води до друг патологичен отговор - хипервентилация - установявайки цикличния модел на дишане на Чейн-Стокс (186; 95). Поради намаления сърдечен дебит при пациенти със СН, времето на циркулация се увеличава, което забавя отговора на промените в кръвните газове между периферните и централните хеморецептори. Това удължава времето за обратна връзка от

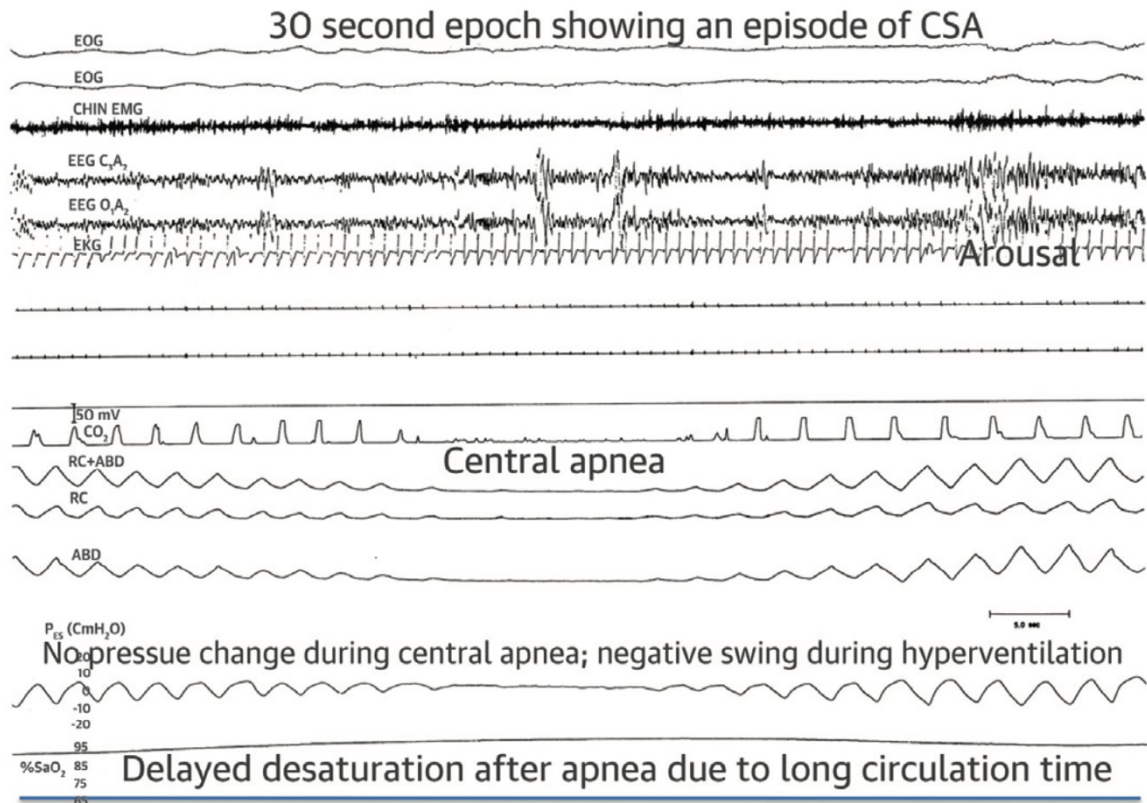
периферните хеморецептори към мозъка, което в крайна сметка променя дишането. Проучванията при пациенти със сърдечна недостатъчност и ЦСА показват, че времето на кръвообращението от белите дробове до ухото, сурогатна мярка за забавяне на кръвообращението, корелира обратно пропорционално на сърдечния дебит и че забавянето на кръвообращението влияе върху продължителността на модела на периодичното дишане, наблюдавано при ЦСА. Първоначално се смяташе, че това е основният механизъм за развитие на ЦСА, но сега се смята, че е само 1 от няколко фактора, които дестабилизируют дишането и води до цикличния модел (80). Индуцираните от дишането промени в  $P_aCO_2$  играят ключова роля в регулирането на мозъчния кръвен поток. Промените в церебралния кръвоток, причинени от промени в  $P_aCO_2$ , се наричат цереброваскуларна реактивност. Проучвания на пациенти със СН и ЦСА показват, че те имат намален цереброваскуларен отговор към  $CO_2$  и това може да е друг важен фактор за нестабилността на дишането, наблюдавана при тези пациенти по време на сън (204). Въпреки че множество фактори допринасят за развитието на ЦСА, веднъж задействан, патологичният модел продължава да поддържа нестабилността. Всеки епизод води до хипоксия и относително увеличение на  $CO_2$ , което увеличава вероятността от повторение на цикъла. Необходима е стабилизация на газообмена и/или подобряване на активирането на рецепторите, за да се прекъсне ненормалния модел на дишане. Последствията от всички тези механизми са представени на Фиг. 6.

Както ОСА, така и ЦСА са чести при пациентисъсСН и могат да доведат



Фигура 6. Патофизиологични последици от централната сънна апнея върху прогресията на сърдечната недостатъчност. RASS - Ренин-ангиотензин-алдостеронова система. Адаптирано по Costanzo, Maria Rosa et al. "Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 65,1 (2015): 7284. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.025(47).

до прогресия и декомпенсация на СН. Що се отнася до ЦСА, Джон Хънтър първи описва модела на дишане на Чейн-Стокс. Хънтър отбелязва повтарящи се цикли на плавни и постепенни кресчендо-декресчендо промени в дихателния обем с намесена централна апнея при пациент със СН, които вероятно са имат предсърдно мъждене. Поради тази причина се нарича този модел на дишане като дишане на Хънтър-Чейн-Стокс (HCSB) (Фиг.7).



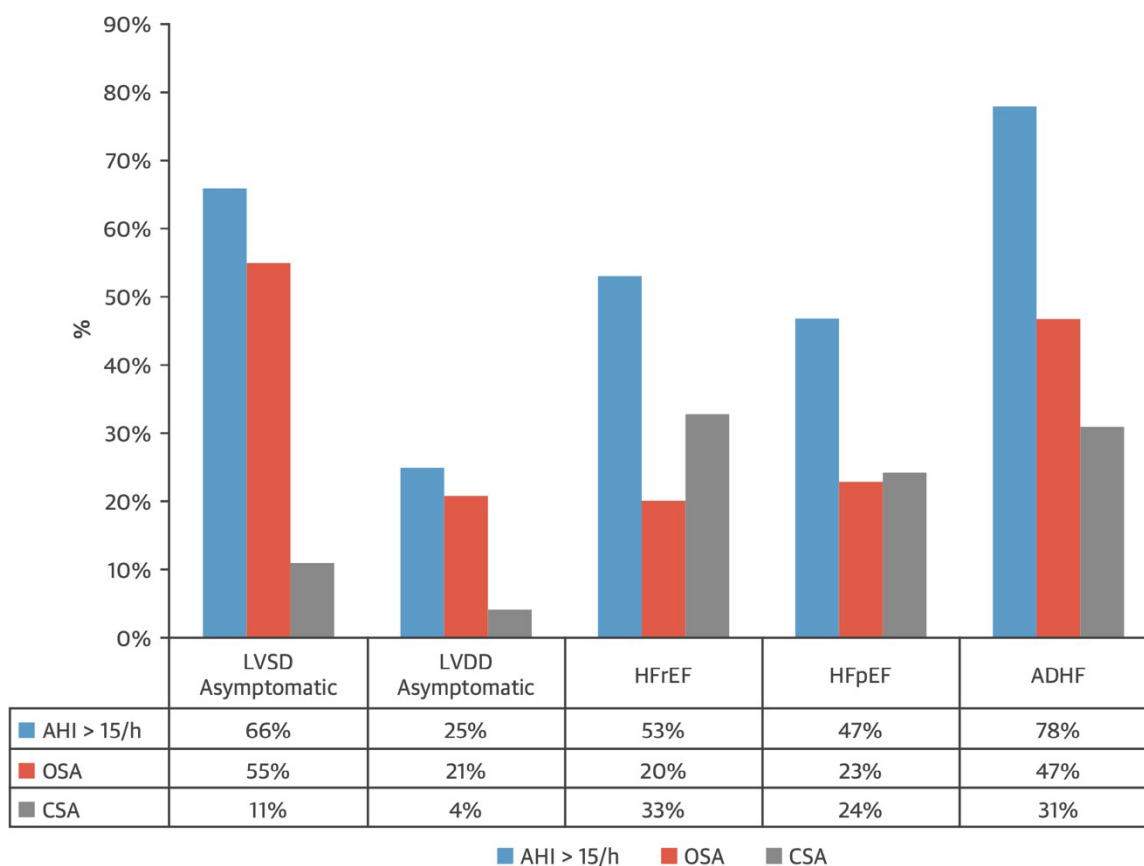
Фигура 7. Дишане на Хънтър-Чейн-Стокс (HCSB). Има междинна централна апнея, липса на назо-орален въздушен поток и екскурзии в плевралното налягане, гръдния кош и корема. Възбудата настъпва в пика на хипервентилация. Десатурацията се забавя поради дългото време на циркулация при сърдечна недостатъчност. Адаптирано по Javaheri S, McGinnis W. Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome: clinical and polysomnographic features. Am Rev Respir Dis 1990;141:871(95)

HCSB е уникален за пациенти със СН, тъй като има дълъг цикъл, отразяващ удълженото време на циркулация, патологична характеристика на сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) (90). Въпреки че HCSB с централни апнеи или хипопнеи е често срещан при HF, пациентите имат едновременно както OSA събития, така и на ЦСА събития, но като цяло преобладава 1 вариант. Умерена до тежка сънна апнея (AHI>15/ч) е силно разпространено при различни патологични състояния, свързани със симптоматична или асимптоматична левокамерна дисфункция.

### **1.5. Разпространение на сънната апнея при HFrEF, HFpEF и ОСН.**

Комбинирайки резултатите от няколко проучвания (90; 92; 94), 53% от 1607 пациенти с HFrEF имат умерена до тежка сънна апнея (дефинирана като  $AHI > 15$ ), от които около 34% - ЦСА и 19% - ОСА. Тези констатации са в съответствие с едно скорошно проучване на 963 добре лекувани пациенти с HFrEF, което показва, че при 58% е установена умерено до тежка сънна апнея ( $AHI \geq 15$ ), като 46% са класифицирани като ЦСА и 16% ОСА (156). Съществуват обаче значителни вариации в докладваното на разпространение на тези 2 форми сънна апнея, с подценяване на разпространението на ОСА в някои проучвания поради погрешна класификация на хипопнеите (обструктивни или централни) като компонент на АНІ. Това е и една от причините да се подготви нашето проучване. За да се отдиференцира типа превалираща сънна апнея в българската популация при пациенти със обострена сърдечна недостатъчност.

Разпространението на сънна апнея при HFpEF е подобно на това при HFrEF. Комбинирайки 2 проучвания с общо 263 последователни пациенти, 47% имат сънна апнея ( $AHI > 15$ ): 24% ОСА и 23% ЦСА (31; 89). Въпреки това, с обострена сърдечна недостатъчност, разпространението се увеличава значително. При 1 117 последователни пациенти със HFrEF, хоспитализирани с ОСН, които са били подложени на вътреболнична полиграфия, 334 пациенти са идентифицирани с ЦСА (31%) и 525 с ОСА (47%) (112)(Фиг.8).



Фигура 8. Преобладаване (%) на умерена до тежка сънна апнея (AHI<sup>3</sup>15) при асимптоматична левокамерна систолна дисфункция (LVSD) или левокамерна диастолна дисфункция (LVDD), сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFpEF) или сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) и остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност (ADHF). AHI ( индекс на апнея-хипопнея); CSA ( централна сънна апнея); OSA ( обструктивна сънна апнея). Адаптирано по Javaheri, Shahrokh et al. "Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 69,7 (2017): 841-858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069(90)

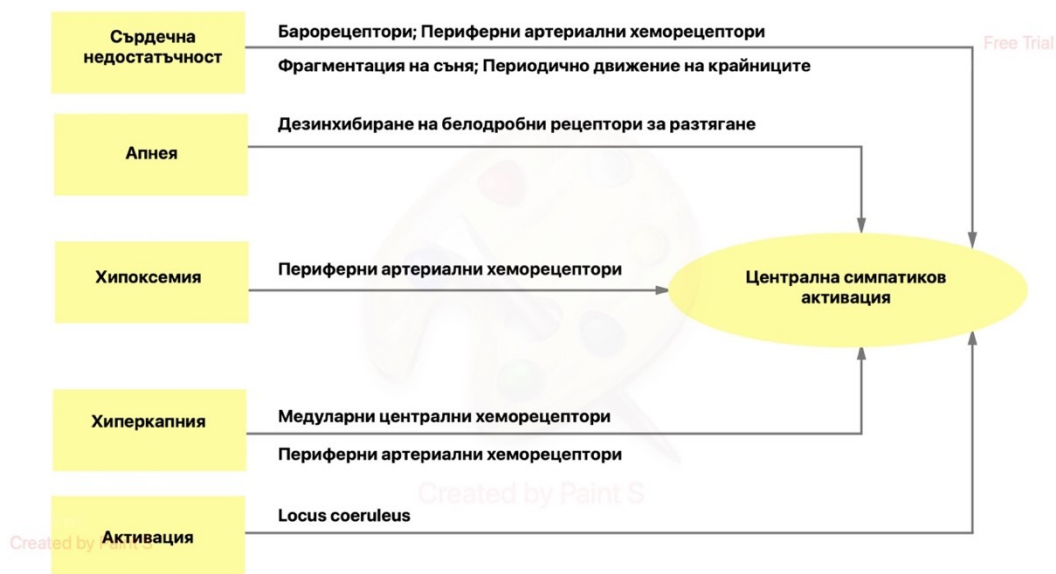
### **1.6 Лечение на сънната апнея при пациенти със сърдечна недостатъчност.**

В зависимост от преобладаващия фенотип на сънната апнея, стратегиите за лечение са различни. Въпреки това, редица подходи са приложими за всеки тип сънна пнея.

Общи мерки. Оптимизиране на кардиопулмоналната функция. Проучванията показват, че преди провеждането на амбулаторно изследване на съня е полезно да се използва насочена медицинска терапия на СН за подобряване на кардиопулмоналната функция и минимизиране на обемното претоварване (123; 159). Лечението на обемното претоварване е важно, тъй като преразпределението течността от долните крайници може да доведе до стесняване на горните дихателни пътища и да предизвика обструктивни събития. Обратно, транслокацията на течности в белите дробове насърчава ЦСА (125) чрез увеличаване на белодробното капилярно налягане (38). Интензивната терапия за СН трябва да се провежда внимателно, в противен случай могат да възникнат неблагоприятни последици като бъбречна недостатъчност и да не настъпи подобряване на качеството на живот и обратно ремоделиране (64). По отношение на терапията с устройства, мета-анализ (117) на проучванията за сърдечна ресинхронизираща терапия при пациенти с HFrEF демонстрира подобрене на ЦСА, но не и на ОСА.

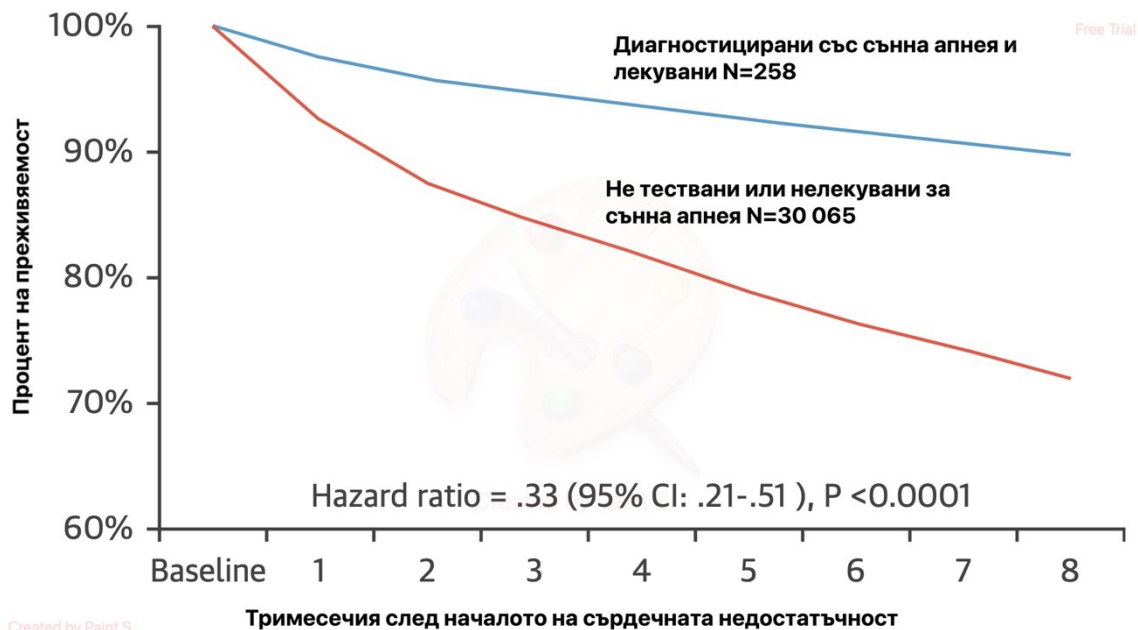
#### **1.6.1 Лечение на ОСА : въздействие на терапията върху симпатиковата активност, LVEF, рехоспитализацията и смъртност.**

Продължителната терапия с позитивно налягане (CPAP) се използва успешно за лечение на ОСА при пациенти със СН, както остра (99), така и хронична (196; 79; 108), с благоприятни ползи за сърдечно-съдовата система. Един важен въпрос е увеличената адренергична активност при пациенти с HFrEF (Фиг.9).



Фигура 9. Сърдечната недостатъчност е хиперадренергично състояние. Сънната апнея допълнително допринася за повишаване на Централната симпатикова активация. Locus ceruleus е мрежата за възбуждане на мозъчния ствол, а норепинефринът е невротрансмитерът.

Малки рандомизирани клинични изпитвания (РКИ) показват, че лечението с CPAP намалява като съдовата така и миокардната симпатикова нервна активация (79), подобрява енергетиката на миокарда в случай на тежка ОСА и увеличава левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) (108; 127). ОСА е независимо свързана с повишена рехоспитализация и повишена смъртност (112; 92). В най-голямото обсервационно проучване на около 30 000 пациенти на Medicare, новодиагностицирани със СН лечението на сънната апнея е свързано с намалена рехоспитализация, разходи за здравеопазване и смъртност (92; 93) (Фиг.10).



Фигура 10. Сравняване на преживяемостта на 258 пациенти със СН, лекувани за сънна апнея, и 30 000 пациенти, които не са тествани и не са лекувани за сънна апнея. Адаптирано по Javaheri, Shahrokh et al. "Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences." Journal of the American College of Cardiology vol. 69,7 (2017): 841-858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069(90).

По отношение на ОСА и HFrEF, има 1 рандомизирано проучване показващо позитивна тенденция на диастолната дисфункция при пациенти лекувани със CPAP (126).

Български автори също имат принос в разглеждането на CPAP терапията при пациенти със сърдечна недостатъчност и сънна апнея, като го тестват и при пациенти със Централна сънна апнея. Разглеждат и усложнения като перикарден излив във връзка с ОСА (5; 11; 12; 19).

### 1.6.2. Терапия при ЦСА и сърдечна недостатъчност.

За разлика от ОСА, CPAP е само частично ефективен при ЦСА (около 50% от пациентите) и може да бъде вреден при тези, където ЧейнСтоуксовото дишане не е потиснато (24). Медикаменти, включително теофилин и ацетазоламид, са били използвани в малки РКИ (93). Подобно на ОСА, ЦСА също налага повишено хиперадренергично състояние при HFrEF

(47), измерено чрез нощни уринарни и сутрешни плазмени нива на норепинефрин (149). Важно е, че няколко рандомизирани проучвания са показали, че добавянето на CPAP терапия при ЦСА намалява норепинефрина в плазмата и урината и нощната минутна вентилация (сурогат за дихателната функция), подобрявайки силата на дихателните мускули и намалявайки умората (74; 148; 149;). Намаляването на катехоламините в урината също е потвърдено в рандомизирани проучвания, сравняващи терапевтичната адаптивна сервовентилация (ASV) с фиктивната ASV и нощния кислород със стаен въздух от концентратор (164; 190). В съответствие с редица предишни проучвания в най-голямото рандомизирано проучване за СН и сънна апнея представено от 963 лекувани пациенти с HFrEF, тези с ЦСА показват най-лоша преживяемост (156). Тези данни са в съответствие с твърдението, че ЦСА е отрицателен прогностичен индикатор. Изненадващо, неотдавнашното изпитване на ASV, SERVE-HF (Лечение на преобладаваща централна сънна апнея чрез адаптивна сервовентилация при пациенти със сърдечна недостатъчност) (49), предназначено специално за лечение на CSA с ASV, не само не показва полза за преживяемостта, но се свързва с повишена сърдечно-съдова смъртност. Алгоритъмът ASV осигурява антициклично поддържане на налягането, така че когато пациентът е в хиповентилация, поддържането се увеличава и обратно 93). Изследователите на SERVE-HF имат две обяснения за своите изненадващи открития 1) увеличеният PAP (Positive airway pressure) намалява сърдечния дебит; или 2) ЦСА служи като компенсаторен механизъм със защитни ефекти, както се предполага по-рано (49). Предвид резултатите от изпитването SERVE-HF, ASV е противопоказан за лечение на ЦСА при пациенти с ниска фракция на изтласкване. Необходими са изследвания с ASV устройства от ново поколение, като едно е в процес ADVENT-HF - Ефект на адаптивната серво вентилация върху преживяемостта и хоспитализацията

в болница при сърдечна недостатъчност (124). По значимите РКИ през последните години са представени на таблица 1.

**Таблица 1. Клинични проучвания при пациенти със СН и ЦСА. Терапия с CPAP или ASV и публикуваните резултати до този момент**

	Година на публикуване	Брой пациенти	Форма на сърдечно-съдово заболяване	Интервенция	Първични крайни точки	Резултати
<b>CANPAP (24)</b>	2005	258 (спряно преждевременно поради трудно набиране на пациенти и негативни междини резултати)	Хронична сърдечна недостатъчност с понижена систолна функция и централна сънна апнея	CPAP	Преживяемост без сърдечна трансплантация	Неутрално (p = 0,54)
<b>SERVE-HF (49)</b>	2015	1325	Хронична сърдечна недостатъчност с понижена систолна функция и централна сънна апнея	ASV	Смъртност, сърдечно-съдови интервенции и хоспитализация за сърдечна недостатъчност	Неутрално (p = 0,10), но незначително висока сърдечно-съдова смъртност (p = 0,006) и смърт от всякакъв произход (p = 0,01)
<b>SAVE (129)</b>	2016	2717	Обструктивна сънна апнея и коронарни и цереброваскуларни заболявания (без СН)	CPAP	Смърт от всякакъв произход, миокарден инфаркт, инсулт, хоспитализация за ССЗ	Неутрално (p = 0,34)
<b>CAT-HF (154)</b>	2017	126 (Спряно рано след резултатите от SERVE-HF)	Хоспитализация за СН (със запазена и с редуцирана систолна функция) и нарушение на съня (OSA и ЦСА)	ASV	Хоспитализации, смъртност и промяна в изминатото разстояние при 6-минутния тест	Неутрално (p = 0,92)
<b>ADVENT-HF (124)</b> Все още набира пациенти Цели > 800 Хронична сърдечна недостатъчност (със запазена и с редуцирана систолна функция) и нарушение на съня (OSA и ЦСА)				ASV	Смъртност, хоспитализация за ССЗ, новопоявило се предсърдно мъждене	Предстоят резултати

ADVENT-HF = Effect of Adaptive Servo Ventilation (ASV) on Survival and Hospital Admissions in Heart Failure; AF = atrial fibrillation; CANPAP = Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial; CAT-HF = Cardiovascular Outcomes with Minute Ventilation Targeted Adaptive Servo Ventilation Therapy In Heart Failure; SAVE = Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints Study; ERVE-HF = Treatment of Sleep-Disordered Breathing with Predominate Central Sleep Apnea by Adaptive Servo Ventilation in Patients with Heart Failure. CPAP = continuous positive airway pressure; ASV = adaptive servo ventilation; OCA = обструктивна сънна апнея; ССЗ = сърдечносъдови заболявания; ЦСА = централна сънна апнея; p = коефициент на сигнификантност.

Несигурността относно използването на устройства с повишени налягания при пациенти с намалена фракция на изтласкване отвори вратата за други терапевтични възможности, лишени от повишаване на интраторакалното налягане. Систематичните проучвания при пациенти с HFrEF показват, че нощният назален кислород подобрява ЦСА, подобрява функционалния капацитет при натоварване, намалява екскрецията на норепинефрин в урината през нощта и подобрява симпатиковата нервна активация, както и подобрява камерните аритмии, LVEF и качеството на живот (101). Тези потенциални ползи от допълнителния кислород включват могат да бъдат обяснени с подобряване на суплиментацията с кислород, стабилизиране на модела на дишане и подобряване на хипоксемията. Използването на кислород при СН, особено за преодоляване на хипоксемия, също се подкрепя от данни, показващи, че степента на нощна хипоксемия е сред най-значимите показатели на свързаната със СН смъртност (32). Въпреки това е важно да се отбележи, че използването на високи нива на кислород при пациенти с нормоксична СН (когато са будни) е доказано, че причинява нежелана хипероксия, повишено системно съдово

съпротивление и нарушена камерна функция (83). Необходими са РКП, за да се определи ролята на кислорода при лечението на ЦСА и HFrEF.

Трансвенозна едностранна стимулация на нервус френикус (СНФ) е използвана за лечение на ЦСА. Френичният нерв може да бъде стимулиран през стената или на дясната брахиоцефална вена или на лявата перикардиофренна вена. В наскоро завършеното РКИ с 151 пациенти с ЦСА им е имплантиран дивайс и са рандомизирани на стимулация или без стимулация в продължение на 6 месеца. Със стимулация, множество измервания на тежестта на сънната апнея (АHI, централен индекс на апнея, индекс на възбуда и индекс на кислородна десатурация), качеството на живот и сънливостта през деня се подобряват значително. Най-честият страничен ефект е дискомфорт, свързан с терапията, който е разрешен с препрограмиране при всички пациенти с изключение на 1. По време на бмесечната терапия са настъпили 2 смъртни случая в групата на лечение през деня, когато стимулацията е била изключена, и 2 смъртни случая са настъпили в контролната група. Локални странични ефекти, като инфекция и изместване, се наблюдават при 13 от 151 имплантирани пациенти.

Отново единични публикации на български автори са налични по темата за ЦСА и сърдечна недостатъчност. В тях също се дискутират възможните патофизиологични нарушения, както и алтернативата за терапия при пациенти със СРАР лечение (2; 3; 57).

Български принос има и по отношение на усложненията от ОСА, като мозъчни инсулти и аритмии. Изводите са категорични – търсене и лечение на това съпътстващо заболяване дава добри резултати по отношение на прогноза във връзка със сърдечно-съдовото нарушение (1; 5; 6; 7; 8; 9; 10). Литературният преглед показва, че темата за ЦСА и мозъчните нарушения е застъпена по-слабо в българските проучвания.

## **1.7 Фенотипизиране.**

Механизмите в основата на ОСА са променливи. С огромния тласък към персонализирана медицина, индивидуализирането на терапията може да бъде жизненоважен подход за ОСА, ако се отдиференцира точният механизъм(и) за сънна апнея – то може да бъде диагностицирано и коригирано. Например, при пациенти с дисфункция на дилататорните мускули на горните дихателни пътища, ако е добре проведена, хипоглосалната нервна стимулация на мускулите на горните дихателни пътища може да бъде ефективна. Някои патологични механизми могат ефективно да се коригира с помощта на кислород или ацетазоламид. Повишеният праг на възбуда може да позволи натрупването на респираторни стимули (въглероден диоксид, отрицателно интраторакално налягане), които активират дилататорните мускули на горните дихателни пътища и по този начин стабилизират дишането. При индивиди, при които натрупването на течност около горните дихателни пътища играе важна роля за колапс на горните дихателни пътища, диуретичната терапия може да бъде полезна за подобряване на апнеята, макар и в умерена степен. При много пациенти множество нарушения са в основата на патогенезата на ОСА и по този начин може да се наложи комбинирана терапия за елиминиране на сънната апнея.

## 1.8 Изводи от литературния обзор.

- Сърдечната недостатъчност е една от водещите причини за хоспитализация и смъртност сред развитите страни, като дела ѝ въпреки всички нови терапии расте всяка година.
- Сънната апнея е често съпътстващо заболяване при пациенти със сърдечна недостатъчност.
- Голяма част от патофизиологичните механизми за развитие и влошаване са общи при двете заболявания.
- Сънната апнея се разделя на два основни типа – обструктивна сънна апнея и централна сънна апнея.
- Острата сърдечна недостатъчност е комплексно състояние трудна за лечение и с висока смъртност.
- Комбинацията от нарушения на съня и остра сърдечна недостатъчност е с по-висока смъртност и с по-тежки последици за пациентите.
- Връзката на СА с останалите ССЗ е също силна, като често едното води до другото.
- ОСА и ЦСА са застъпени в различна степен при пациенти със СН.
- Формата на СН до голяма степен е определяща за превалирането на едната или другата форма на СА.
- Терапията на ОСА със СРАР до голяма степен е с добри резултати по отношение на СН.
- Терапията на ЦСА е по-дискутабилна и изисква по-голям набор от РКИ.
- ASV може да бъде вредна при пациенти с HFrEF.

- Слабо е изследвана популацията с остра сърдечна недостатъчност и нарушения на съня.
- Навлизането на индивидуализираната медицина изисква при пациенти със остра сърдечна недостатъчност да се лекуват съпътстващите заболявания.
- Пациентите със СА и СН имат по-лошо качество на живот.
- Различните данни, които се откриват по отношение на честота на срещане, степен на тежест и прогноза при пациенти със СН и СА повдига редица въпроси за изясняване.
- В българската популация не е провеждано изследване за честотата и фенотипната характеристика на пациентите с остра сърдечна недостатъчност и нарушения на съня.

## **ГЛАВА II ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **1. ЦЕЛ**

Да се анализират степента на разпространение, тежестта и фенотипната характеристика на нарушенията в съня при българска популация пациенти с обострена сърдечна недостатъчност, като се оцени ефектът от терапия с СРАР

### **2. ЗАДАЧИ**

1. Да се проведе скрининг за сънна апнея при пациенти хоспитализирани за остра сърдечна недостатъчност.
2. Да се определи формата на сънна апнея при тези болни.
3. Да се проведе ехокардиографска оценка на систолната и диастолната функция в двете групи.
4. Да се изследва връзката между степента на тежест на сърдечната недостатъчност и вида на апнеята.
5. На пациентите с обструктивна сънна апнея да се предложи терапия с автоматичен СРАР апарат в дома след дехоспитализация.
6. Да се проследят пациентите след изписване за хоспитализация и смъртност в рамките на 12 месеца.

## ГЛАВА III МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 3.1 Клинична кохорта.

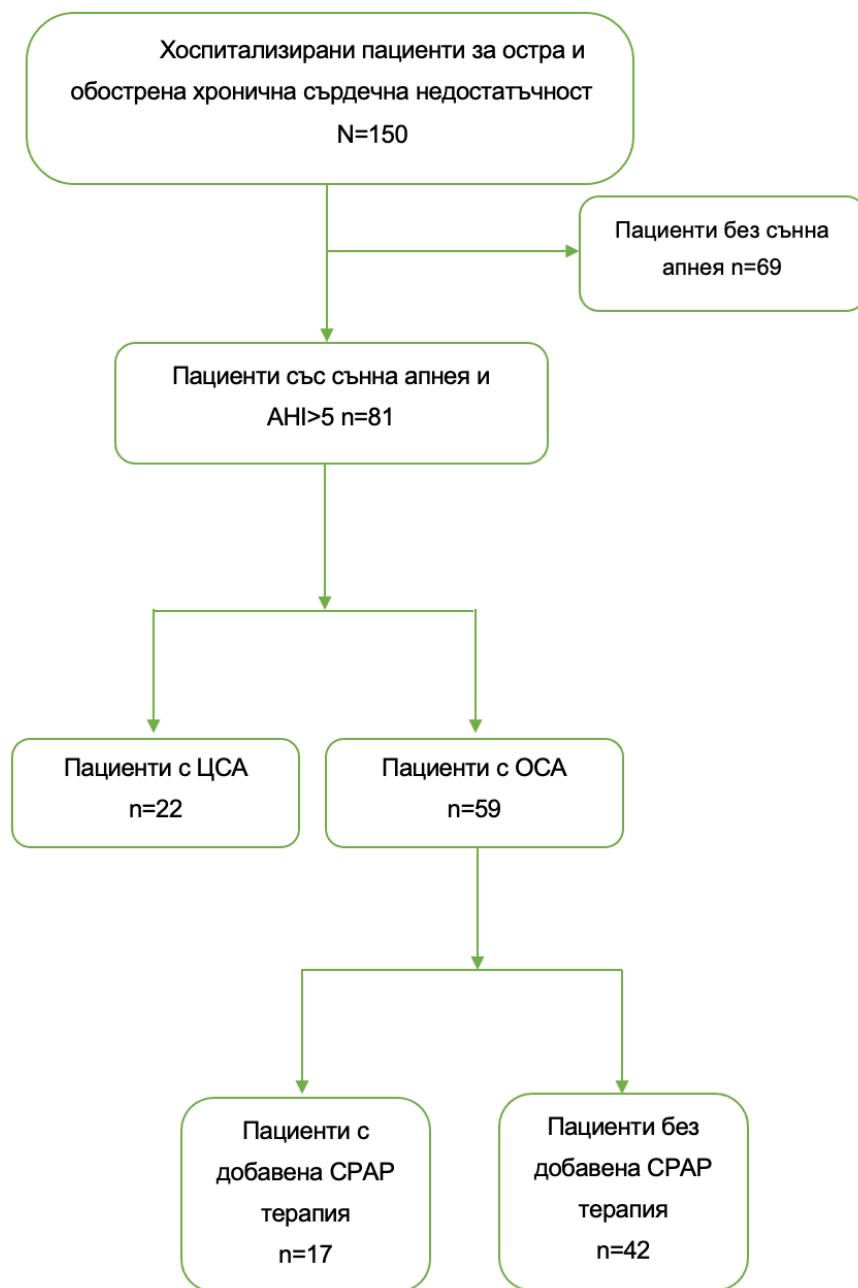
За периода Януари 2017 година - Декември 2019 г. в Клиника по Кардиология на УМБАЛ „ Царица Йоанна- ИСУЛ” бяха хоспитализирани 150 последователни пациенти с данни за остра или обострена хронична сърдечна недостатъчност. От тях 81 пациенти отговаряха на предварително зададени включващи и изключващи критерии, представени в Таблица 2.

**Таблица 2**

**Клиничен контингент: включващи и изключващи критерии.**

Включващи критерии	Изключващи критерии
<b>Пациенти хоспитализирани с данни за остра или обострена хронична сърдечна недостатъчност.</b>	
1. Клинични прояви на CH New York Heart Association (NYHA) class II/III.	1. New York Heart Association (NYHA) class IV или терминална сърдечна недостатъчност.
2. Въпросник за дневна сънливост на Epworth Sleepiness Scale (ESS) > 8 т.	2. Остра дихателна недостатъчност.
3. N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain- Type Natriuretic Peptide - (NT-proBNP) > 900 пг/мл.	3. Остър коронарен синдром.
4. Апнеа-хипопнеа индекс (АХИ) >5	4. Тежка бъбречна недостатъчност.
5. Подписано информирано съгласие	5. Тежка чернодробна недостатъчност.
	6. Хронични белодробни заболявания (ХОББ).
	7. Неподписано информирано съгласие

В хода на хоспитализацията и след подписване на информирано съгласие при пациентите с ESS>8 т. се проведе скрининг за сънна апнея посредством сомнографска система за скрининг ApneaLink™. Измерени бяха броя и вида на апнеите и хипопнеите за един час – Апнеа-хипопнеа индекс (АХИ). Проведе се анализ на сомнографските записи с ApneaLink™ Reporting Software, чрез което се определи фенотипа на сънната апнея. От 150 преминали пациенти 81 отговаряха на включващите критерии. Пациентите бяха разпределени в две основни групи – пациенти с ОСА (n=59) и с ЦСА (n=22). Допълнително в групата с ОСА бе предложено на пациентите да продължат терапията със СРАР в домашни условия след изписването. Като от 59 пациент се разделиха в две подгрупи: пациенти със СРАР(n=17) и без СРАР (n=42). Всички включени пациенти бяха проследени за смъртност от всякакъв характер и за хоспитализация за сърдечна недостатъчност в рамките на 12 месеца. Разпределението на пациентите е представено на Фиг. 11.



Фигура 11. Характеристика на пациентите

### 3.2 Физикален преглед.

При всички пациенти е събрана щателна анамнеза и е извършен физикален преглед. Събрани са данни за възрастта и пола на пациентите. Измерени са ръст и тегло, въз основа на което е изчислено отношението

Body mass index (BMI). Извършена е аускултация на бял дроб и сърце. Измерено е артериалното налягане в седнало положение, след 10 минути в покой, на двете ръце, след което три последователни измервания през две минути на ръката с отчетени по-високи стойности, определена е средната стойност.

### **3.3 Въпросник за дневна сънливост на Epworth Sleepiness Scale (ESS).**

Скалата за сънливост на Epworth се използва широко в областта на медицината на съня като субективна мярка за сънливостта на пациенти. Тестът представлява списък от осем ситуации, в които се оценяват склонността на пациент да стане сънлив по скала от 0 (няма шанс да заспи) до 3 (висок шанс да заспи). Когато теста завърши се събират стойностите на отговорите. Резултатът се основава на скала от 0 до 24.

Интерпретация:

0-7: Малка вероятност за наличие на нарушения на съня.

8-9: Средно ниво на сънливост през деня.

10-15: Прекалено сънливи в зависимост от ситуацията. Желателно е да се потърси медицинска помощ.

16-24: Прекомерна дневна сънливост. Потърсете медицинска помощ(180).

При всички пациенти се попълни въпросника преди да се включат в проучването. Като включващ критерии и индикация за провеждане на скрининг за сънна апнея беше приет резултат > 8 т.

### **3.4 Ехокардиографска оценка.**

Ехокардиографското изследване е проведено на ехокардиограф Philips Epiq (Фиг.12). Пациентът бе в легнало, ляво странично положение, с лява ръка сгъната в лакът под главата и дясна ръка до тялото. Измерванията са направени съгласно настоящите препоръки (141).



Фигура 12. Ехокардиографи използвани при провеждане на проучването Philips Epiq 7

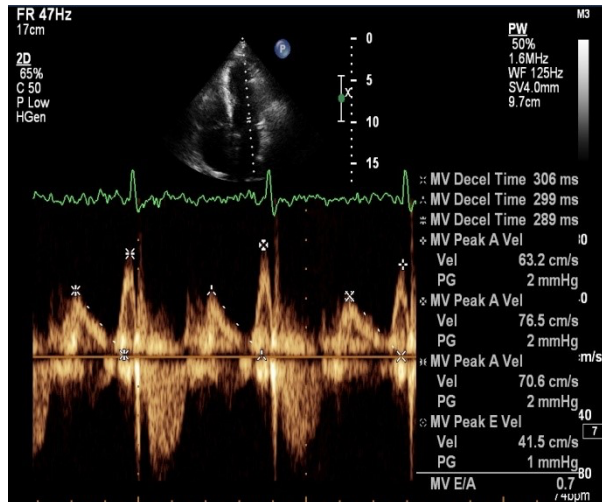
#### **3.4.1 Измервания на лява камера.**

Левокамерните теледиастолен и телесистолен обем са измерени в дву- и четирикухинна позиция и осреднени. Левокамерната фракция на изтласкване е изчислена по метода на Симсън.

Диастолната функция на лява камера е определена с помощта на пулсов Doppler за оценка на скоростите на митралния кръвоток и TDI за оценка скоростите на движение на митралния анурус. Всеки Doppler показател е измерен в три последователни сърдечни цикъла, с изчисляване на средна аритметична стойност

#### **3.4.2 Трансмитрален кръвоток на лява камера.**

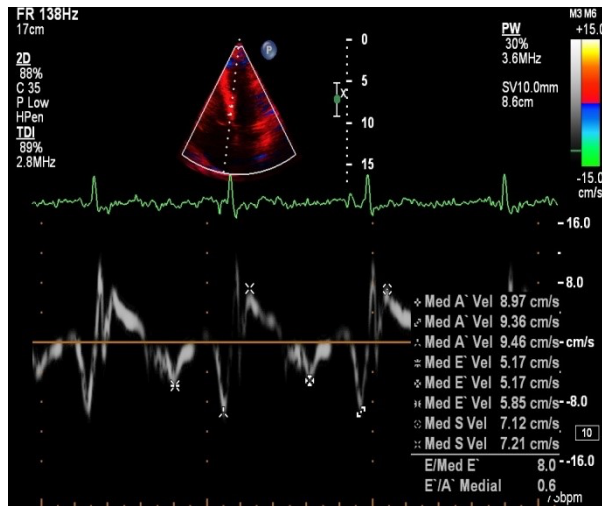
Скоростите на митралния кръвоток се регистрират чрез пулсов Doppler, с пробен обем (SV 2.5 mm) при върха на митралните клапни платна от четирикухинен апикален образ. Измерват се пиковите скорости на ранния (Е-пик, m/s) и късния (А-пик, m/s) диастолен кръвоток, отношението на ранната към късната диастолна скорост на митралния кръвоток (Е/А) и времето на децелерация на ранното диастолно пълнене (ms) Фиг.13.



Фигура 13. Трансмитрален кръвоток на лява камера.

### 3.4.3 Тъканен Доплер

Скоростите на движение на митралния клапен анулус се регистрираха с пулс тъканен Doppler, с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на междукамерния септум и латералната стена на лява камера от четири кухинен апикален образ. Лонгитудиналната систолна скорост на миокарда бе измерена чрез тъканен Doppler с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на медиалния (Sm, cm/s) и латералния (Sl, cm/s) митрален анулус. Измерени бяха скоростите на движение на митралния анулус (cm/s) медиално и латерално в ранната диастола – Em и El, и съответно в късната диастола – Am и Al. Определи се отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост на митралния анулус медиално (E/Em) и съответно латерално (E/El) Фиг.14.



Фигура 14. TDI на медиален митрален клапен анулус.

### 3.5 Устройство за скрининг на съня ApneaLink Air на ResMed.

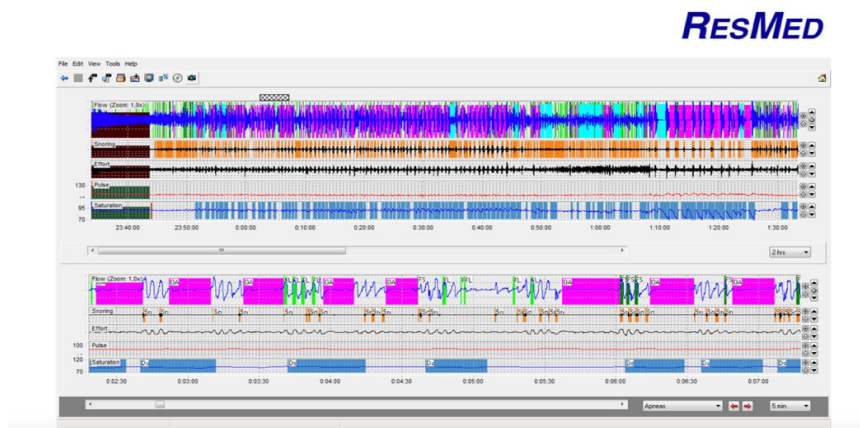
Устройството ApneaLink Air е устройство тип за тестване в домашни условия. Устройството е в състояние да записва до четири канала данни, включително поток и хъркане чрез назална канюла, прикрепена към датчик за налягане, колан за дихателно усилие, пулсов оксиметър за измерване на пулса и кислородната сатурация и актиграфски монитор за измерване на движенията на гръдната клетка заедно с потока. Устройството ApneaLink Air е валидирано спрямо Полисомнографски записи за АНІ и откриване на дишане на Cheyne-Stoke (58) (Фиг.15).



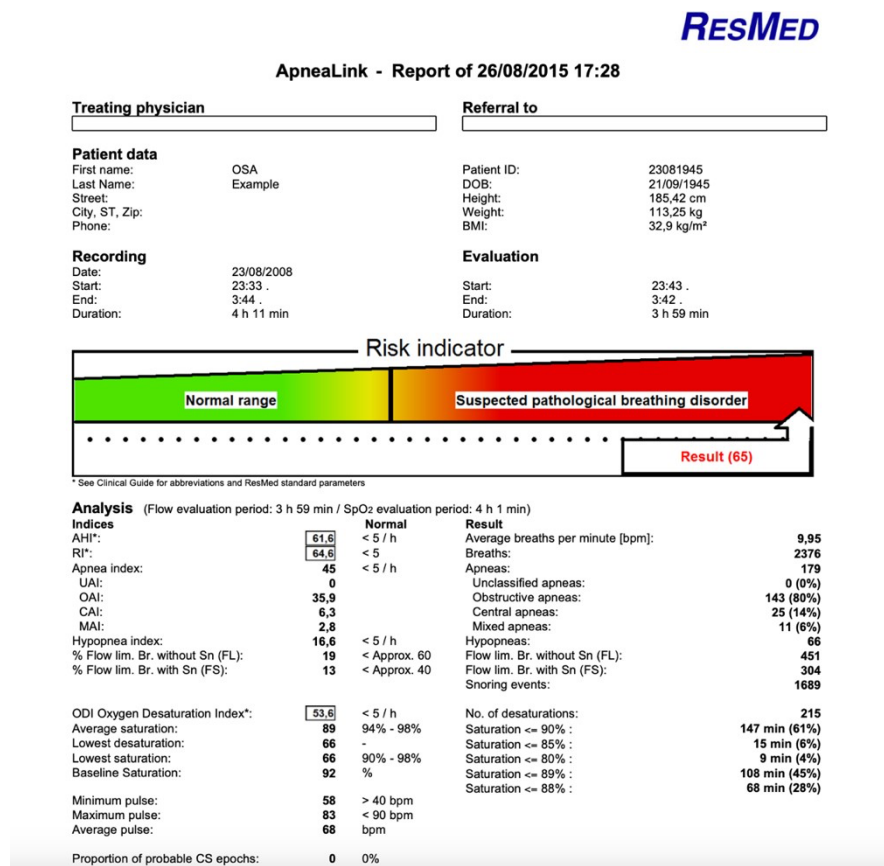
Фигура 15. ApneaLink™ Air Апарат за скрининг за сънна апнея и изчисление на АНІ използван в нашето проучване.

### 3.5.1 Софтуерна обработка на данните с ApneaLink™ Reporting Software.

Посредством качване на данните и сваляне на записа от ApneaLink и софтуерна обработка Фиг.16 на данните беше генериран доклад с основните изследвани параметри и отдиференциране на вида сънна апнея Фиг.17.



Фигура 16. ApneaLink™ Reporting Software



Фигура 17. Репорт от записа с изчислен AHI, изчислен процента централни и обструктивни сънни събития.

Апнеята се определя като >90% намаление спрямо изходното ниво на пиковата амплитуда на сигнала от назалната канюла и оралния термистор, с

продължителност  $\geq 10$  секунди. Хипопнея беше определена като  $\geq 30\%$  намаление на потока и  $\geq 3\%$  десатурация от изходното ниво за  $\geq 10$  секунди или като  $\geq 50\%$  намаление на потока от изходното ниво преди събитието за  $\geq 10$  секунди.

### **3.6. Автоматичен CPAP апарат.**

На пациентите с ОСА се предложи към стандартната терапия за СН да се добави CPAP терапия с автоматичен CPAP апарат Resmed AirSense 10 AutoSet в комбинация с маска за цялото лице и овлажнител. Поради липсата на финансиране и закупуването на цялата система изцяло от пациентите не бе възможно всички пациенти от групата да продължат с назначената терапия. Това раздели пациентите с ОСА в две под групи – със и без CPAP терапия за дома. Системата е представена на фигура 18.



Фигура 18. Система от автоматичен CPAP апарат закупван от пациентите

### **3.7. Лабораторни изследвания.**

На всички пациенти за включване в проучването бе проведено изследване на N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP). Изследванията бяха проведени на Point of Care - Roche Cobas h 232 system. За кът-оф стойности се приеха NT-proBNP  $>900$  pg/ml (36).

### 3.8 Статистическа обработка.

Резултатите бяха представени като средна стойност със стандартно отклонение.

Честотен анализ бе използван при анализ на качествени променливи.

$\chi^2$  – метод бе използван за сравнение на качествени променливи.

Критерият на Kolmogorov-Smirnov беше приложен за оценка на разпределението на извадката.

T- тест на Student-Fisher и тестът на Man-Whitney бяха използвани за сравняване на количествени променливи в две категории при съответно нормално и различно от нормалното разпределение.

Дисперсионен анализ (ANOVA), с корекция на Bonferroni, беше използван при сравняване на средни величини в повече от две категории при нормално разпределение на извадката, а при липса на такова бе използван съответния непарамертричен тест.

Използван бе корелационен анализ с коефициент на Pearson или Spearman (според разпределението на извадката) за линейна корелация за сравнение между количествени променливи. За референтните стойности на коефициента на Pearson/Spearman и силата на връзката между изследваните показатели бяха приети  $r < 0,3$  – слаба връзка;  $0,3-0,5$  – умерена;  $0,5-0,7$  – значителна;  $0,7-0,9$  – силна връзка, и  $> 0,9$  – много силна връзка.

Използвани бяха регресионен анализ за моделиране формата на зависимостта на даден признак от един или няколко фактора, както и кривите на Kaplan-Meier за оценка на преживяемост и риска за повторна хоспитализация.

Статистически значими разлики бяха съобщени при  $p < 0,05$ .

Графичните изображения, представящи статистическите данни, бяха изготвени основно с помощта на Excel и на SPSS v.24.

## ГЛАВА IV РЕЗУЛТАТИ

### 4.1 Характеристика на пациентите.

От проведеня скрининг от 150 преминали пациенти 81 или 54% от изследваните бяха диагностицирани със сънна апнея и АХИ>5. Случаите бяха разпределени в две групи спрямо преваляращите стойности на централните или обструктивните апнеи.

#### 4.1.1 Демографска характеристика.

В изследването взеха участие 81 пациенти разпределени в две основни групи –с ОСА и ЦСА. Кохортата с ОСА бяха 59 (72.8%), а тези с ЦСА - 22(27.2%)(Фиг.19). В таблица 3 са представени разпределението по пол и възраст и са сравнени двете групи.



Фигура 19. Разпределение на пациентите според типа сънна апнея.

Установихме сходни стойности между възрастовото разпределение при пациентите с ОСА и ЦСА. Средна възраст при ОСА 67г. срещу 69г. при ЦСА. По отношение на половите различия не се доказва сигнификанта разлика в разпределението между мъже и жени.

Таблица 3. Демографска характеристика

Фактор	ОСА n=59	ЦСА n=22	P - value
Възраст, години	67.08 ± 8.840	69.05 ± 9.629	p=0.38
Пол, мъже %	57.6	54.5	p=0.499

Стойностите са представени като средна ± SD или %.\*

#### 4.1.2 Съпътстващи заболявания при пациентите.

Събрана бе анамнеза за придружаващи сърдечно-съдови заболявания в двете групи като: артериална хипертония, исхемична болест на сърцето (ИБС), левокамерна хипертрофия, захарен диабет II тип и предсърдно мъждене. Стойностите са представени на Таблица 4.

Таблица 4. Съпътстващи заболявания

Заболявания	ОСА n=59	ЦСА n=22	P - value
Артериална хипертония(АХ), %	74.6	68.1	0.565
ИБС, %	47.5	86.3	0.002
Левокамерна хипертрофия(ЛКХ), %	79.7	50	0.008
Захарен диабет(ЗД), %	74.5	40.9	0.005
Предсърдно мъждене(ПМ), %	49.1	81.8	0.008

Стойностите са представени като % от съответната група пациенти. Използван е  $\chi^2$ -метод.

По отношение на съпътстващите заболявания в двете групи доказахме значими различия. При пациентите с ОСА превалираха

сигнификантно левокамерната хипертрофия (79.7%,  $p=0.008$ ) и ЗД (74.5%,  $p=0.005$ ), докато при пациентите с ЦСА в по-голям процент се откриваше ИБС (86.3%,  $p=0.002$ ) и ПМ (81.8%,  $p=0.008$ ).

#### 4.1.3 Съпътстваща терапия.

По отношение на придружаващата терапия при постъпване в клиниката доказахме различие единствено в използването на бримкови диуретици в сигнификантно по-голям процент от пациентите с ЦСА (91% спрямо 62,7% от пациентите с ОСА,  $p=0.013$ ). Относно приложението на бетаблокери, инхибитори на ангиотензин II рецепторите, сартани и сакубитрил (ACE/ARB/Sacubitril) и минералкортикоидните блокери (MRA) не се установиха сигнификантни разлики между двете групи (Таблица 5).

Таблица 5. Съпътстваща терапия

Медикаменти	ОСА n=59	ЦСА n=22	P - value
Бета-блокери, %	91.5	91	0.93
ACE/ARB/Sacubitril, %	86.4	72.7	0.188
MRA, %	64.4	72.7	0.480
Бримкови диуретици, %	62.7	91	<b>0.013</b>

Стойностите са представени като % от съответната група пациенти.  
Използван е  $\chi^2$ - метод.

#### 4.2. Физикален преглед и оценка на систолна и диастолна функция.

Групата с ОСА се отличаваше със значимо по-високо систолно артериално налягане (САН) ( $132.7 \pm 9.07$  mm Hg срещу  $111.04 \pm 11.1$  mm Hg,  $p < 0,001$ ) и диастолно артериално налягане (ДАН) ( $83.3 \pm 7.08$  mm Hg срещу  $71.5 \pm 7.9$  mm Hg,  $p < 0,001$ ). От друга страна средната сърдечна честота измерена по време на нощния запис беше сигнификантно по-висока в групата с ЦСА ( $73.1 \pm 8.2$  уд./мин срещу  $86.9 \pm 8.9$  уд./мин,  $p < 0.001$ ). Индексът на телесна

повърхност беше по-висок в групата с ОСА (BMI  $36.8 \pm 7.07$  срещу  $31.9 \pm 3.5$ ,  $p=0.002$ ). Допълнително, установихме, че пациентите с ЦСА се отличаваха със значимо по-високо ниво на NT-proBNP (пг/мл) ( $1623 \pm 897$  пг/мл спрямо  $3500 \pm 1453$  пг/мл,  $p < 0.001$ ) (Таблица 6).

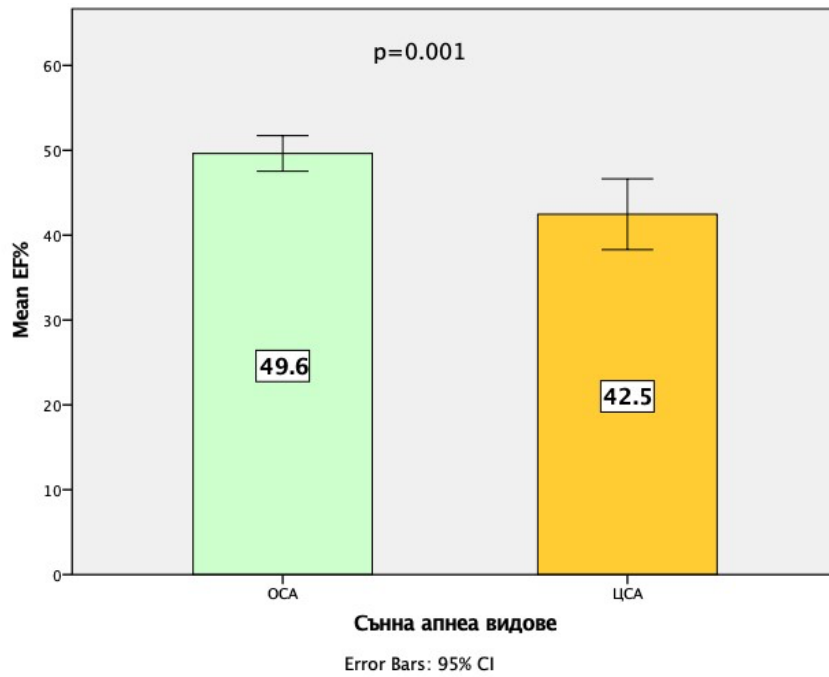
Таблица 6. Жизнени показатели, BMI и NT-proBNP

Параметър	ОСА n=59	ЦСА n=22	P - value
САН, mm Hg	$132.7 \pm 9.07$	$111.04 \pm 11.1$	<b>&lt;0,001</b>
ДАН, mm Hg	$83.3 \pm 7.08$	$71.5 \pm 7.9$	<b>&lt;0,001</b>
Средна сърдечна честота, уд./мин	$73.1 \pm 8.2$	$86.9 \pm 8.9$	<b>&lt;0.001</b>
BMI	$36.8 \pm 7.07$	$31.9 \pm 3.5$	<b>0.002</b>
NT-proBNP, pg/ml	$1623 \pm 897$	$3500 \pm 1453$	<b>&lt;0.001</b>

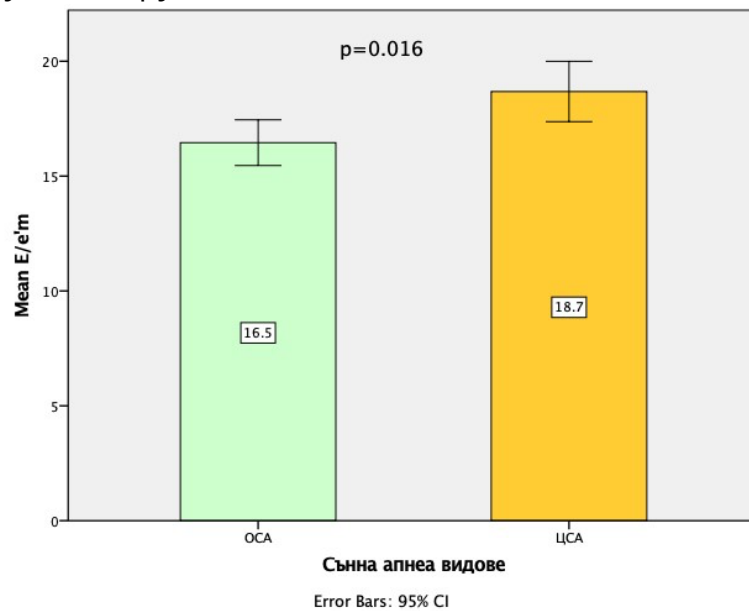
Стойностите са представени като средна  $\pm$  SD.

#### **4.3. Ехокардиографски параметри за оценка на систолна и диастолна дисфункция.**

Систолната функция беше оценена посредством изчисляване на фракция на изтласкване по Симсън. Медианата в проучването за фракция на изтласкване на лява камера (ФИЛК) за всички пациенти в проучването беше 48% със  $SD \pm 8.9\%$ . При пациентите със ЦСА се регистрираха значимо по-ниски стойности на ФИЛК и на отношението E/e'м (Фигура 20 и 21).



Фигура 20. Систолната функция на ЛК представена с фракция на изтласкване. Сравнение между двете групи OCA (49.6%±8.04) и ЦСА (42.5%±9.4),  $p=0.001$ .



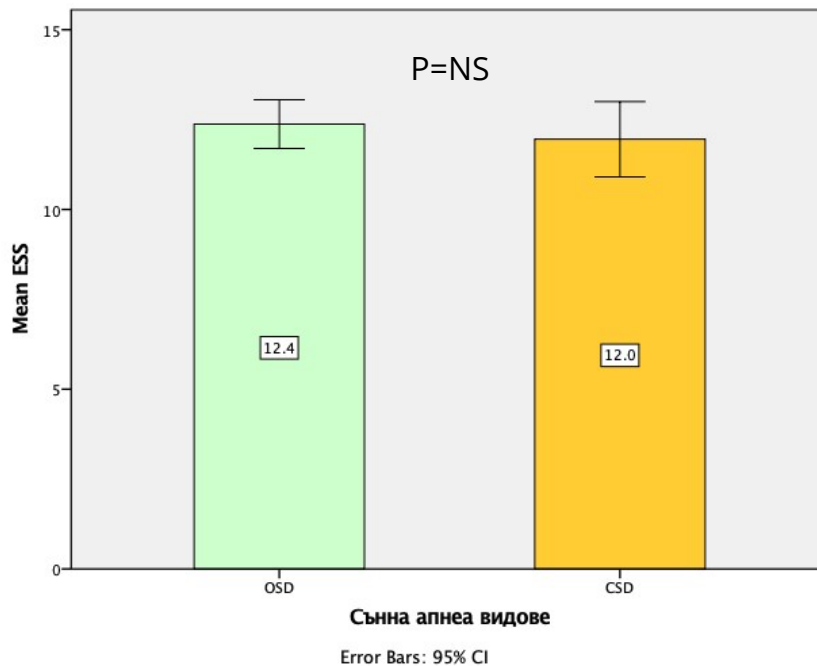
Фигура 21. Представяне на диастолна функция чрез отношението на E вълната към e'm на медиален анулус. Обструктивна сънна апнея (OCA 16.5±3.8) и Централна сънна апнея (ЦСА 18.6±2.9)  $p=0.016$

#### 4.4. Параметри свързани със сънната апнея.

##### 4.4.1 The Epworth Sleepiness Scale – ESS.

От попълнените въпросници за оценка на дневната сънливост (ESS) резултатите бяха сходни. В двете групи резултата беше средно около 12 т.

Фиг. 22.



Фигура 22. Липсвата данни за сигнификанта разлика по отношение на ESS в двете групи.

##### 4.4.2 Параметри изчислени по време на сън в двете групи.

При анализиране на изследванията на съня в двете групи с ОСА и ЦСА относно АХИ и нивото на кислородна сатурация (вкл. изходна, най-ниска и средна) не се установиха значими различия. Подобно, не се доказаха различия във времето съответно прекарано със сатурация <90%, 85% и 80%. Но статистически значимо повече епизоди на хъркане се регистрираха в групата с ОСА съответно  $1560 \pm 1332.773$  срещу  $777 \pm 1026$  в групата с ЦСА,  $p=0.015$  Таблица 7.

Таблица 7. Параметри измерени по време на сън.

Параметър	ОСА n=59	ЦСА n=22	P - value
АпНІ	42.3±22.3	34.8±9.8	0.129
Брой апнеи	127±121	149.5±89.3	0.429
Брой хипопнеи	135.1±103.7	124.2±108.8	0.681
Oxygen Desaturation Index	46.4±21.9	37.2±18.2	0.204
Средна сатурация по време на сън	84.2±6.3	86.1±5.3	0.203
Най-ниска сатурация по време на сън	66.4±12.4	68.2±13.1	0.556
Изходна сатурация при заспиване	90.2±5.7	91.6±2.1	0.284
Време прекарано със сатурация < 90 от общото време прекарано в сън, %	81.2±23.7	72.5±28.8	0.171
Време прекарано със сатурация < 85 от общото време прекарано в сън, %	53±35.3	44.6±35.5	0.342
Време прекарано със сатурация < 80 от общото време прекарано в сън, %	26.7±29.1	19.2±22.9	0.281
Епизоди на хъркане, n	1560±1332	777±1026	<b>0.015</b>

Стойностите са представени като средна ± SD.

#### 4.5. Корелационни зависимости.

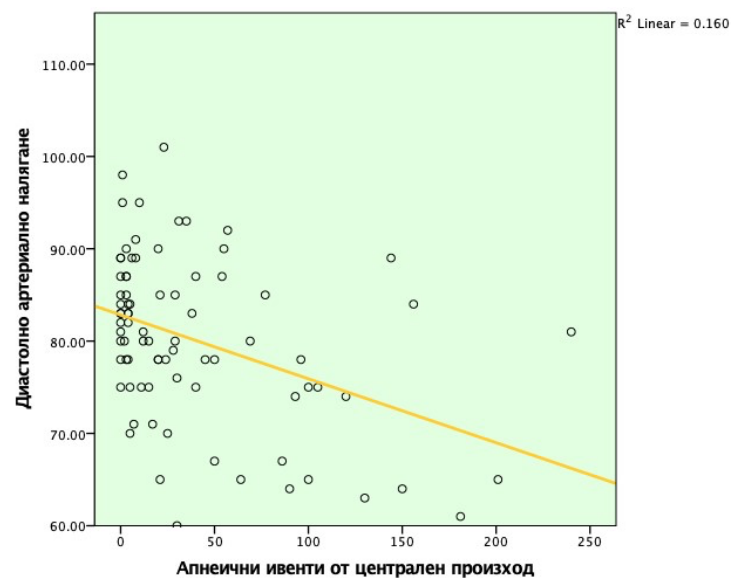
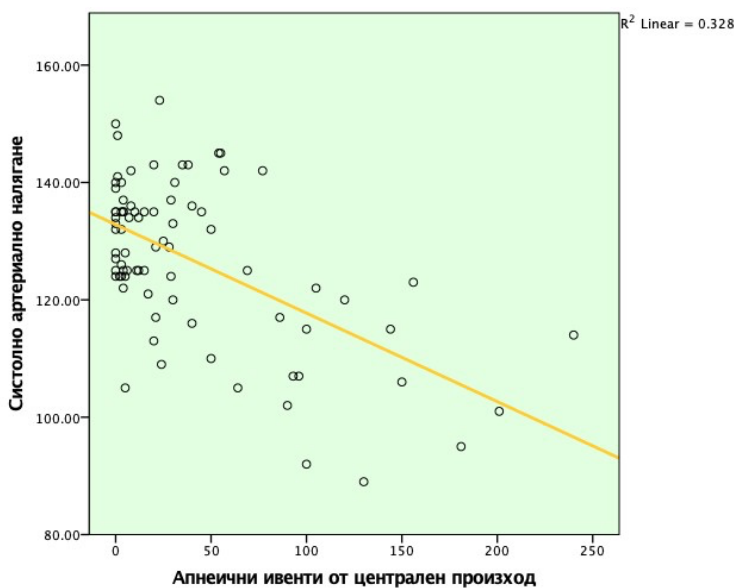
Силна корелационна зависимост беше доказана по отношение на събитията от централен произход (ЦСАС) и измерените нива на NTproBNP в пг./мл. от хоспитализацията. Така също и умерена негативна корелационна

зависимост между фракцията на изтласкване на лява камера (ФИЛК%) и ЦСАС беше регистрирана. Умерена негативна корелация беше открита и при систолното артериално налягане (САН), диастолното артериално налягане (ДАН) и ЦСАС. Умерена корелация имаше и между средната СЧ и ЦСАС (Таблицата 7), (Фигура 23, 24, 25).

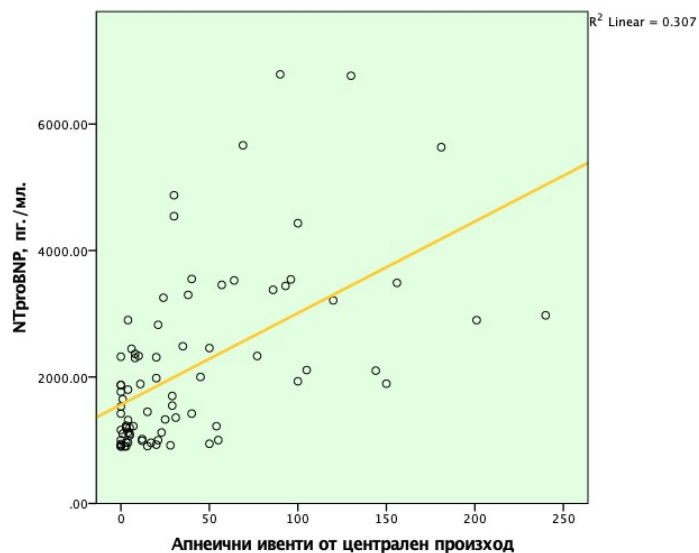
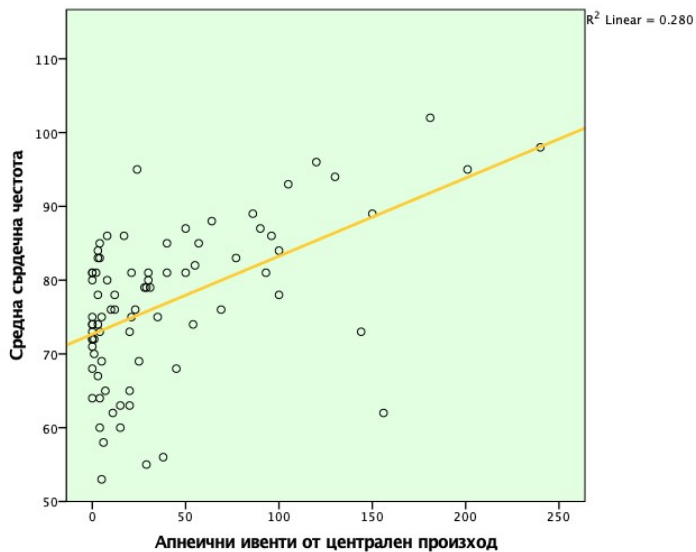
Таблица 8. Апнеичните събития от централен произход (ЦСАС) и сърдечно-съдовите параметри

Параметър	r	p- value
ЦСАС - САН	-0.533	<0,001
ЦСАС - ДАН	-0.449	<0,001
ЦСАС – средна СЧ	0.412	<0,001
ЦСАС – ФИЛК,%	-0.394	<0,001
ЦСАС – NTproBNP, пг./мл.	0.554	<0,001

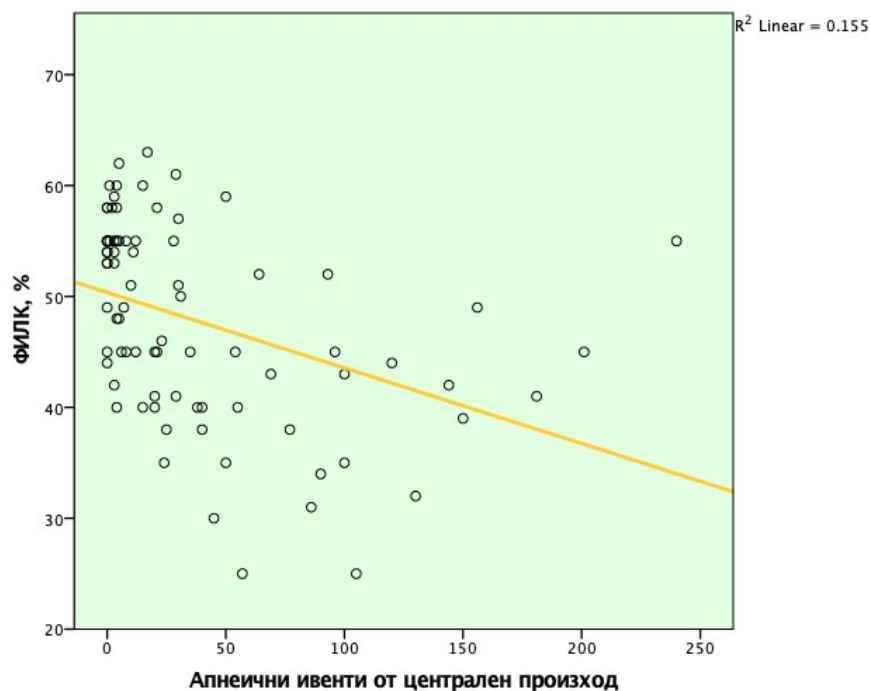
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;



Фигура 23. Линейно представяне на корелационен анализ между апнеичните ивенти от централне произход и САН и ДАН.

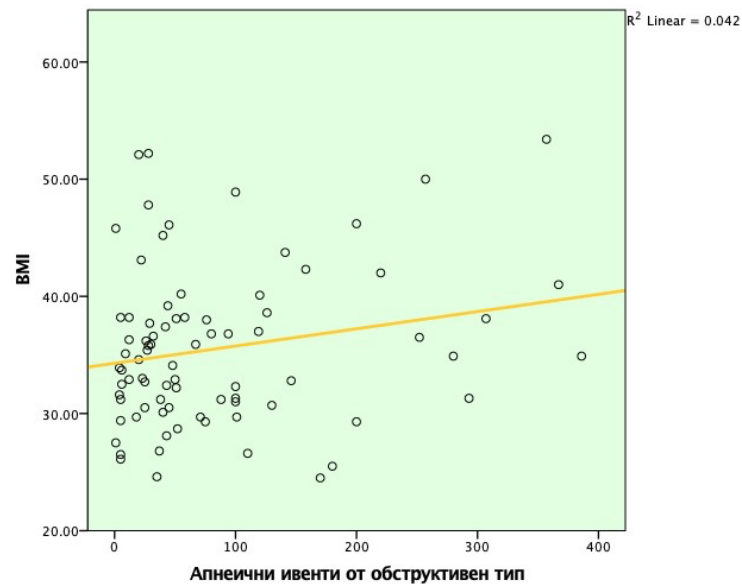


Фигура 24. Линейно представяне на корелационен анализ между апнеичните събития от централен произход и средната СЧ и NTproBNP.



Фигура 25. Линейно представяне на корелационен анализ между апнеичните събития от централен произход и фракцията на изтласкване на лява камера в %.

По отношение на събитията от обструктивен произход установихме силна корелационна зависимост с BMI (Фиг. 26), както и слаба корелационна зависимост с NTproBNP и САН (Таблица 8).



Фигура 26. Линейно представяне на корелационна зависимост между апнеите от обструктивен произход и BMI.

Таблица 9 Апнеичните събития от обструктивне произход (ОСАС) и сърдечно-съдовите параметри

Параметър	r	p- value
ОСАС - BMI	0.532	<b>&lt;0,001</b>
ОСАС - САН	0.226	<b>p=0.043</b>
ОСАС - NTproBNP, пг./мл.	0.233	<b>p=0.036</b>

r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;

Интерес представляваха свързаните с индекса на телесна маса (BMI) и други значими корелационни зависимости по отношение на скалата на Епуърд за дневна сънливост (ESS) общото време със сатурация под 85% и 80% от времето прекарано в сън (Таблица 9).

Таблица 10. Корелация на BMI и ESS, времето със сатурация <85% и времето със сатурация <80%.

Параметър	r	p- value
BMI – ESS	0.427	<0,001
BMI – SpO2<85%	0.286	p=0.01
BMI – SpO2<80%	0.263	p=0.018

r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;

#### 4.6 Множествена линейна регресия

За да определяне на предикторите за централна сънна апнея беше използван множествен линеен регресионен анализ, който включваше фракция на изтласкване на лява камера, отношението E/e'm, NTproBNP, BMI, ESS, САН, ДАН и средна сърдечна честота. Според полученият модел 39,6 % от случаите с ЦСА бяха прогнозирани от комбинацията на показателите: ФИЛК%, NTproBNP и средна сърдечна честота с големина на ефекта ( R= 0,652) и коригиран коефициент на детерминация ( adjusted R<sup>2</sup>=0,396).

Таблица 10.

Таблица 11. Предиктори за ЦСА

Параметър	Коефициент на регресия	Sig.	95,0% CI	
ФИЛК%	-0.64	<b>0.032</b>	-1.2	0.56
NTproBNP, пг./мил.	0.014	<b>0.001</b>	0.006	0.022
Средна сърдечна честота	1.7	<b>0.001</b>	0.743	2.64

Множествен линеен регресионен анализ за предиктори на ЦСА.

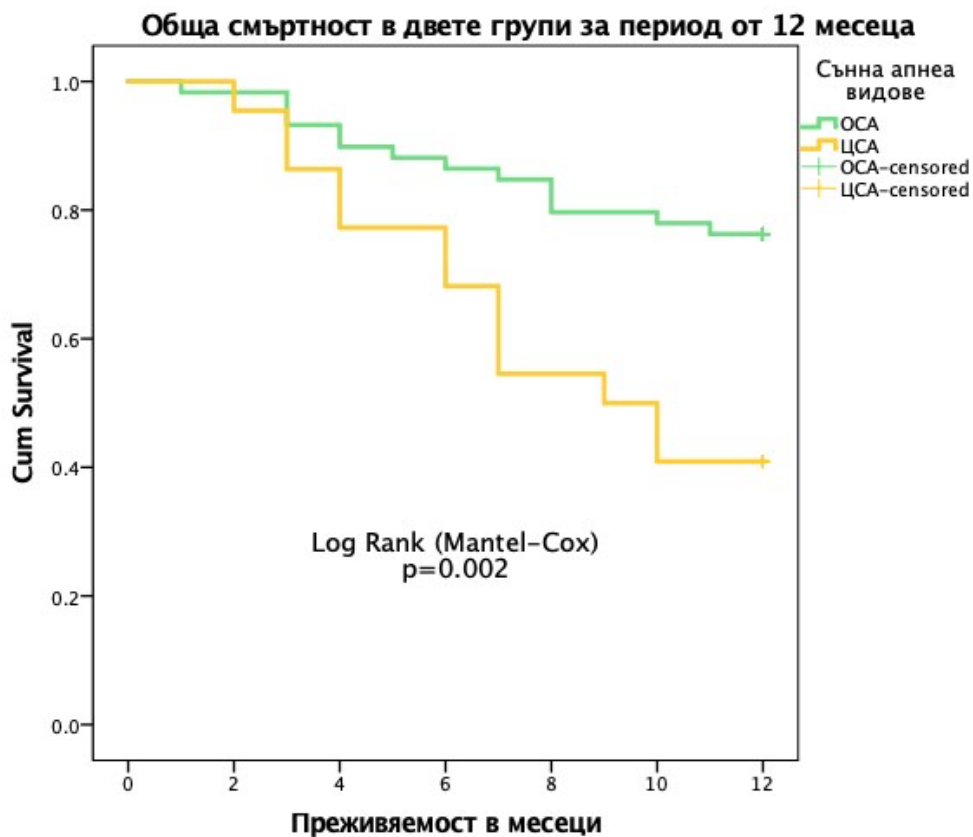
#### 4.7. Преживяемост и първа хоспитализация за сърдечна недостатъчност.

Пациентите и от двете групи бяха проследени в рамките на 12 месеца. Информация за обща смъртност и време до първа рехоспитализация за сърдечна недостатъчност беше отбелязана.

На пациентите с ОСА бе предложено да си закупят автоматичен CPAP апарат и да продължат към стандартната медикаментозна терапия в домашни условия със CPAP терапия.

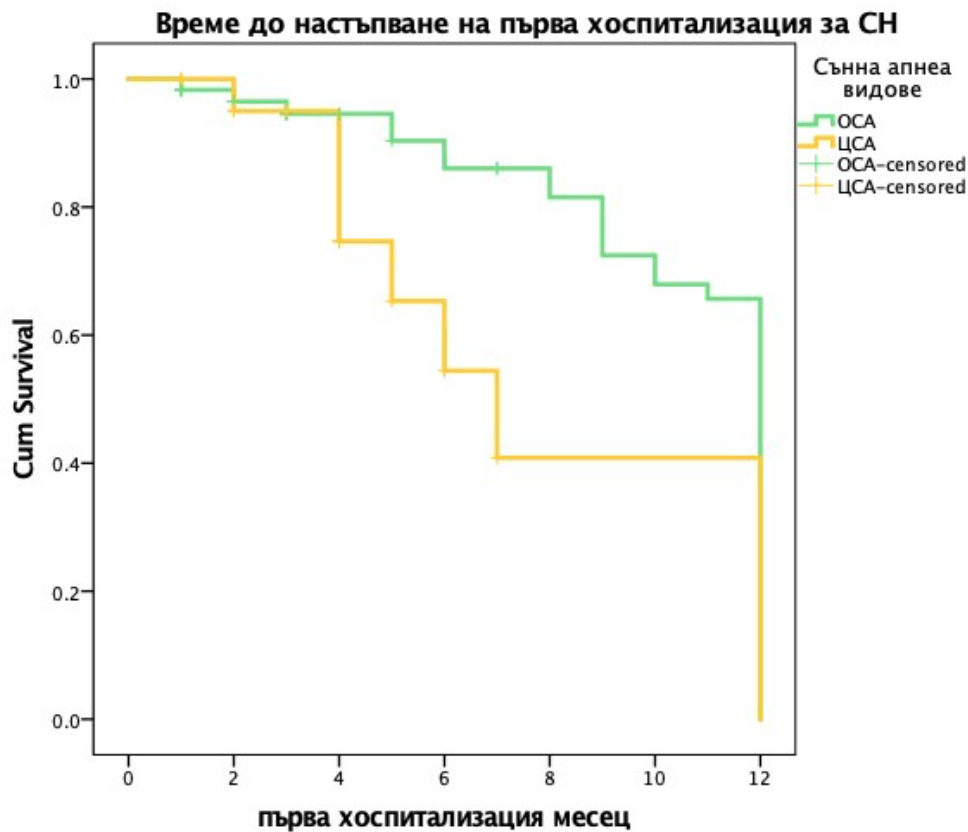
От 59 пациенти с ОСА, автоматични CPAP апарати успяха да си закупят 17 пациенти. Тез пациенти бяха изключени от анализа за смъртност и рехоспитализация с цел да не се допуска изкривяване на резултатите.

42-ма участника с ОСА и 22-ма участника с ЦСА бяха проследени. Средната преживяемост в групата с ОСА беше 10.5 месеца, докато в групата с ЦСА - 8.4 месеца (Kaplan-Mier, log rank test  $p=0.002$ ) (Фигура 27).



Фигура 27. Kaplan- Meier графика за преживяемост в двете групи.

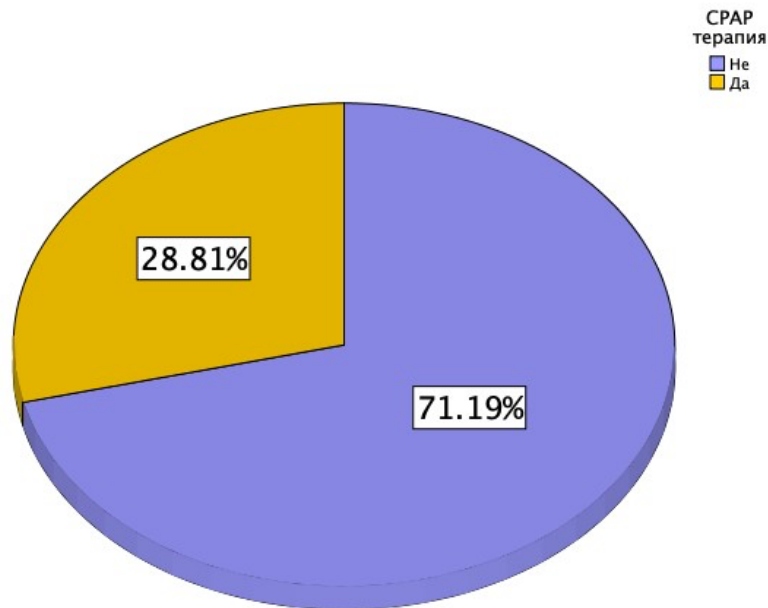
Анализът на данните показва, че при пациентите с ЦСА беше регистрирана първа хоспитализация значимо по-рано в сравнение с тези с ОСА. Допълнително, средният брой месеци без хоспитализация за диагностицираните със СН и ЦСА беше статистически значимо по-кратък 7.8 месеца спрямо 10.3 месеца при пациентите с ОСАм (Kaplan-Mier, log rank test  $p=0.016$ ) (Фигура 28).



Фигура 28. Време до настъпване на първа хоспитализация за сърдечна недостатъчност при пациенти с ЦСА и ОСА (Kaplan-Mier, log rank test  $p=0.016$ ).

#### 4.8. Сравняване на подгрупата на терапия със СРАР.

На пациентите с ОСА бе предложено да продължат със СРАР терапия за дома след изписването от болницата. Поради финансови причини и нереимбурсиране на терапията от здравната ни система от 59 пациенти с ОСА 17 пациенти (28.8%) си закупиха апарат и продължиха с терапията в дома, докато 42 пациенти (71.2%) нямаха финансова възможност и останаха на оптимална медикаментозна терапия без СРАР Фиг. 29.

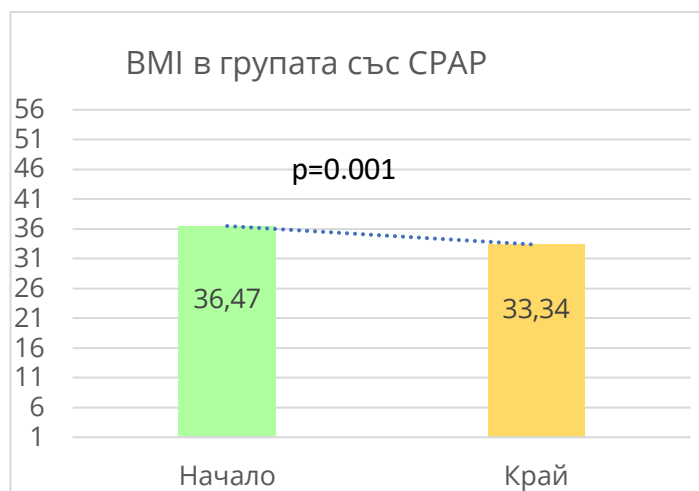
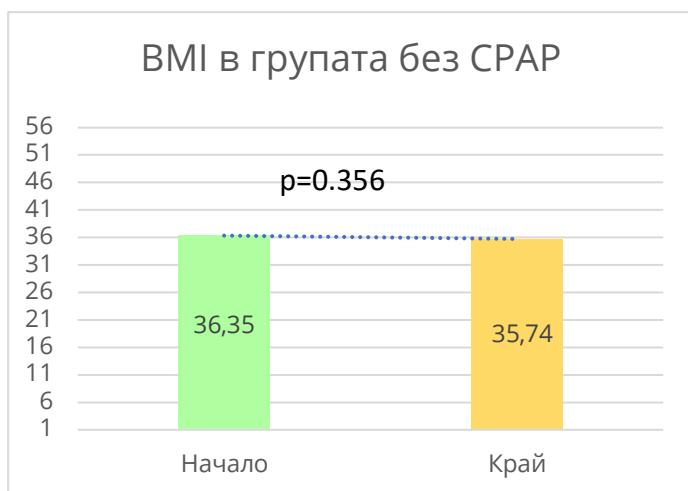


Фигура 29. Процентно разпределение на пациентите с и без CPAP терапия за дома.

Пациентите бяха разпределени в две групи с и без CPAP терапия за дома. Проследиха се в рамките на 12 месеца след изписването. В края на периода при пациентите се извършиха контролен физикален преглед, контролна ехокардиография и контролна оценка за дневна сънливост на Епуърд (ESS). В групата без CPAP се проследиха 29 пациенти, а 13 пациенти отпаднаха поради смъртност. В групата със CPAP се проследиха 16 пациенти, като 1 отпадна поради настъпване на фатален изход.

#### 4.8.1 Проследяване по отношение на BMI в групите с и без CPAP.

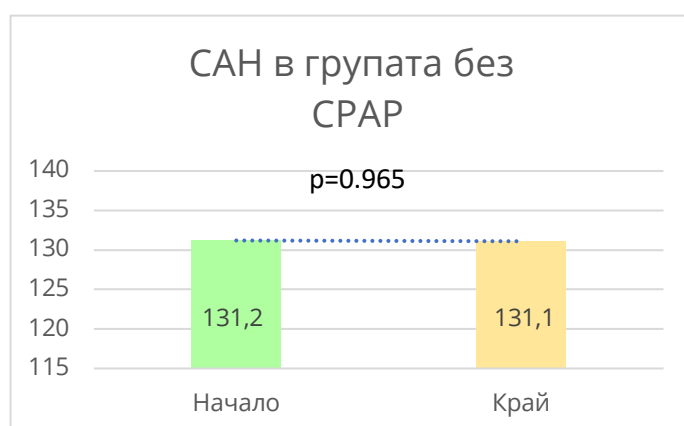
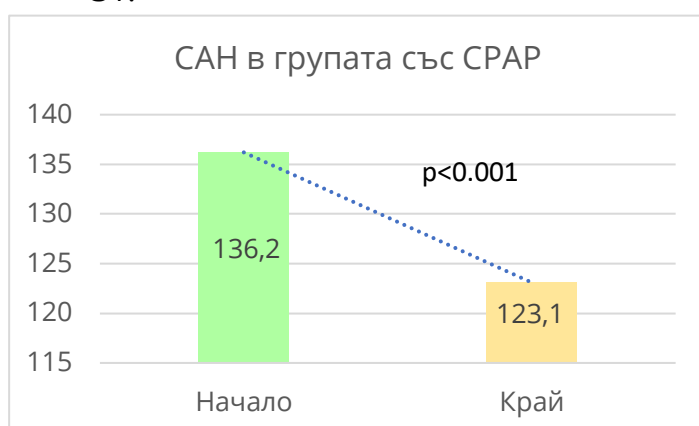
При сравнителен анализ между пациентите, при които беше използван CPAP режим по време на сън, отчетохме сигнификантна разлика спрямо BMI в началото и края на проследяването – в началото  $36.47 \pm 7.3$  спрямо края  $33.3 \pm 5.7$ ,  $p=0.001$ , докато при пациентите без CPAP терапия не установихме значима разлика – в началото  $36.35 \pm 7.34$  спрямо края:  $35.74 \pm 7.46$ ,  $p=0.356$  Фиг. 30.



Фигура 30. Сравнение на BMI в началото и края на проучването в двете групи с и без CPAP терапия. Използван е непараметричен метод за сравнение на две свързани променливи.

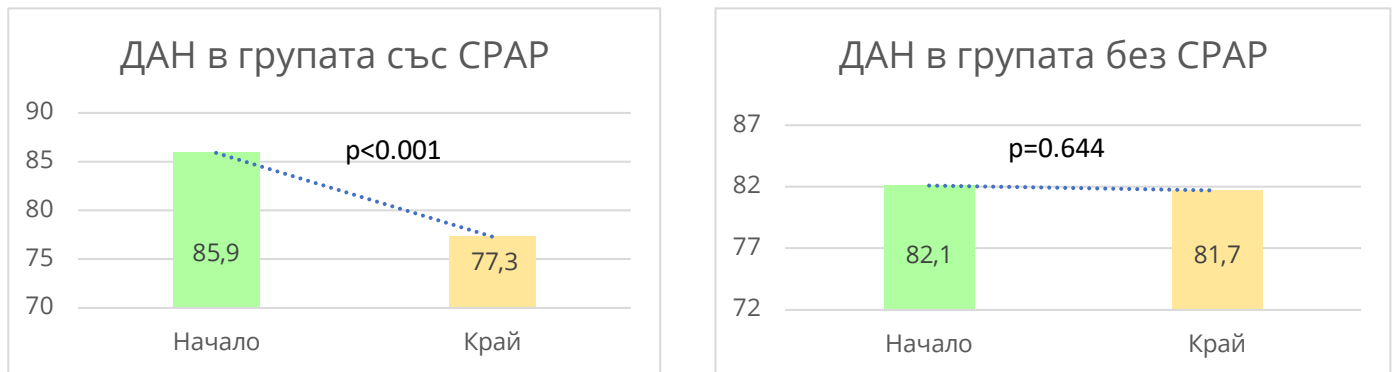
#### 4.8.2 Сравнение по отношение на систолно артериално налягане (САН) и диастолното артериално налягане (ДАН).

Сравнихме средното систолно артериално налягане в началото на периода и в края на периода на наблюдение. Статистически значимо пониски са стойностите на САН в групата със CPAP терапия ( $136.2 \pm 6.2$  mmHg в началото и  $123.1 \pm 5.9$  mmHg в края  $p < 0.001$ ) в сравнение в групата без CPAP терапия ( $131.2 \pm 9.8$  mmHg в началото и  $131.3 \pm 7.7$  mmHg в края,  $p = 0.965$ ) Фиг. 31.



Фигура 31. Сравнение на САН в началото и края на проследяването в двете групи.

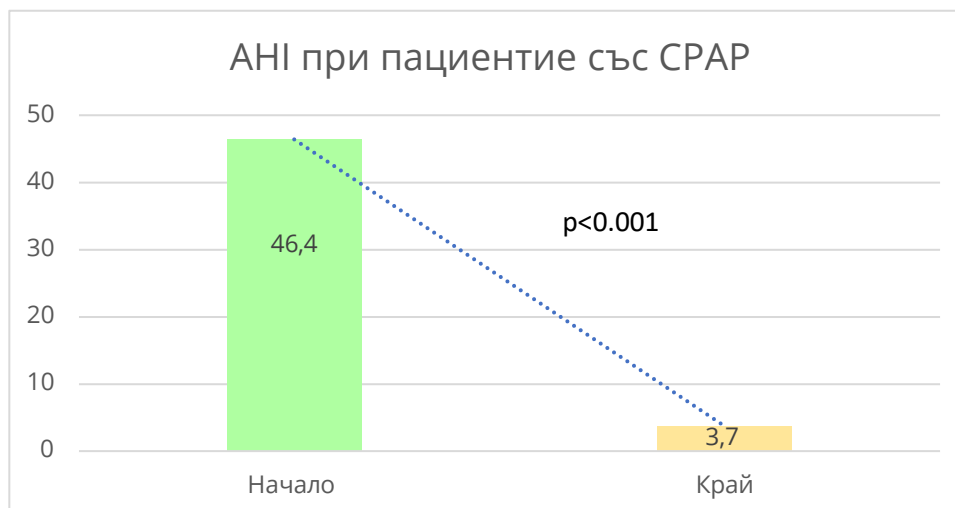
Същата тенденция се запазва и при диастолното артериално налягане. В групата със CPAP то е сигнификантно редуцирано спрямо групата без CPAP в края на проследяването съответно – със CPAP  $85.9 \pm 6.7$  mmHg в началото и  $77.3 \pm 5.3$  mmHg в края на период  $p < 0.001$  и без CPAP  $82.1 \pm 7.4$  mmHg и  $81.7 \pm 5.7$  mmHg,  $p = 0.644$ . Това е представено и графично на Фиг. 32.



Фигура 32 Сравнение на ДАН в началото и в края на проследяването при пациентите със и без CPAP терапия.

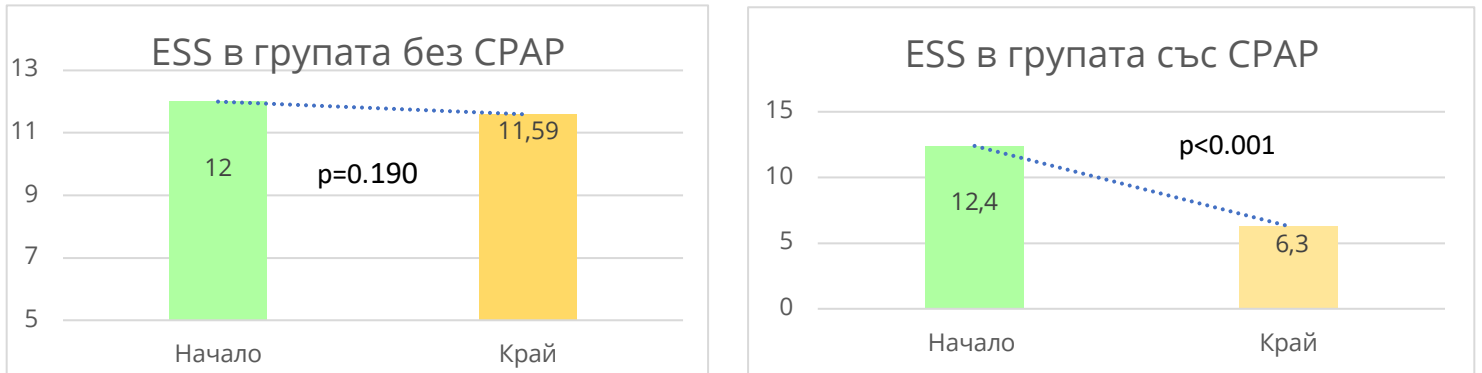
#### 4.8.3 Сравнение по отношение на апнея-хипопнея индекс(АНИ) и дневна сънливост(ESS).

Очаквано след започване на CPAP терапия апнея-хипопнея индексите в групата с терапия бяха редуцирани съществено – в началото  $46.4 \pm 19.9$ , а в края  $3.7 \pm 2.19$ ,  $p < 0.001$  Фиг.33.



Фигура 33. АНИ индекс при пациентите със CPAP терапия в началото и в края на периода на проследяване.

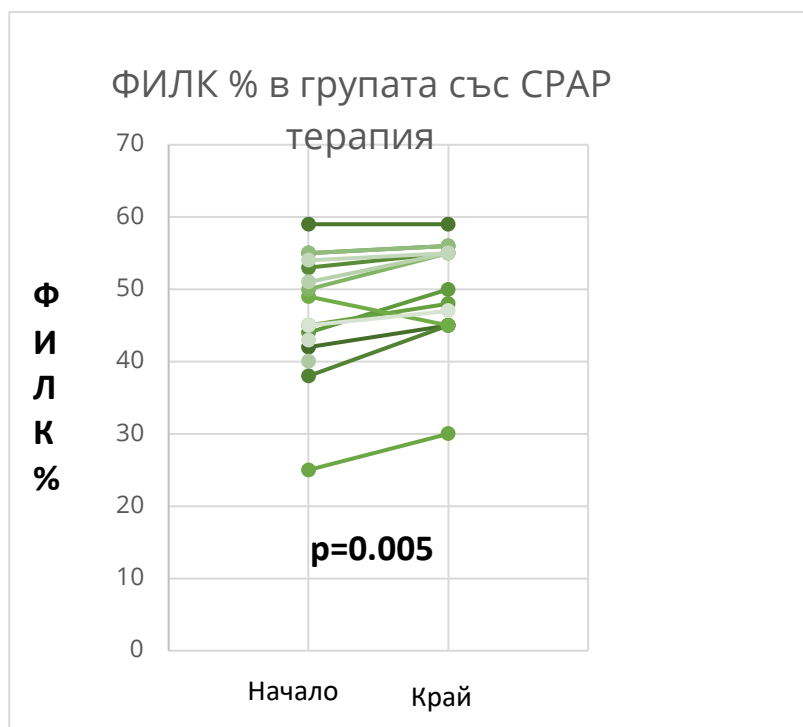
В ESS, като скала за дневна сънливост също беше регистрирано сигнификантно подобрение в групата със CPAP в сравнение с групата без CPAP терапия – съответно със CPAP в началото  $12.4 \pm 2.4$  спрямо в края  $6.3 \pm 1.9$ ,  $p < 0.001$ . Отчетохме в групата без CPAP в началото  $12.0 \pm 2.6$  спрямо в края  $11.59 \pm 2.8$ ,  $p = 0.19$  (Фигура 34).



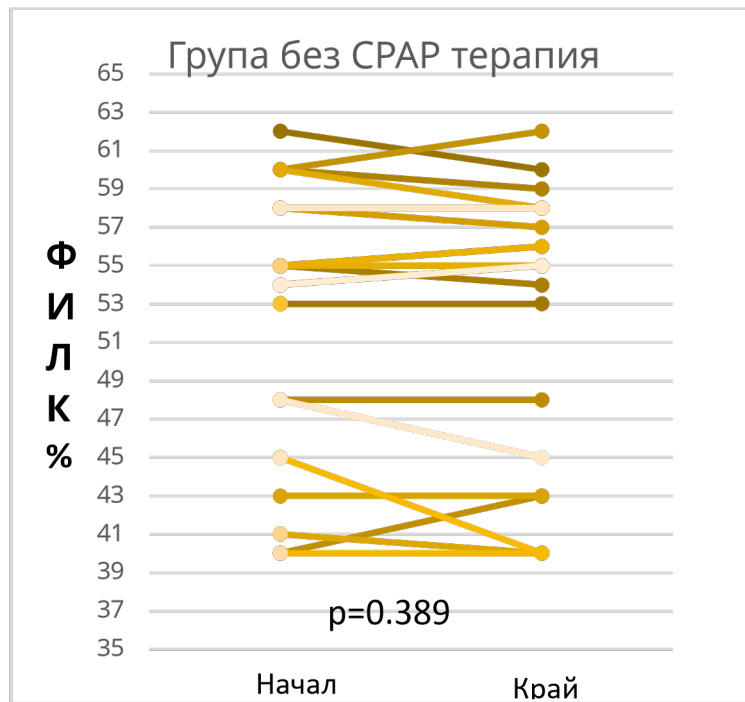
Фигура 34. Промяна на ESS спрямо началото и края на проследяване в групите със и без CPAP.

#### 4.8.4 Промяна на фракцията на изтласкване (ФИЛК%) при пациентите с и без CPAP терапия.

Позитивна тенденция с повишаване на фракцията на изтласкване беше регистрирана в групата със CPAP терапия спрямо незначително повлияване в групата без CPAP терапия. В групата със CPAP терапия в началото ФИЛК е  $47.5 \pm 8.7$ , а в края на проследяването е  $50.07 \pm 7.5$ ,  $p = 0.005$ . Докато в групата без CPAP терапия не открихме значима разлика в началото на периода и след 12 месеца –  $52.5 \pm 6.9$  спрямо в края  $52.2 \pm 7.1$ ,  $p = 0.389$  (Фигури 35 и 36).



Фигура 35. ФИЛК% в началото и след прилагане на СРАР към стандартната терапия за всеки един пациент в началото и в края на проследяването.



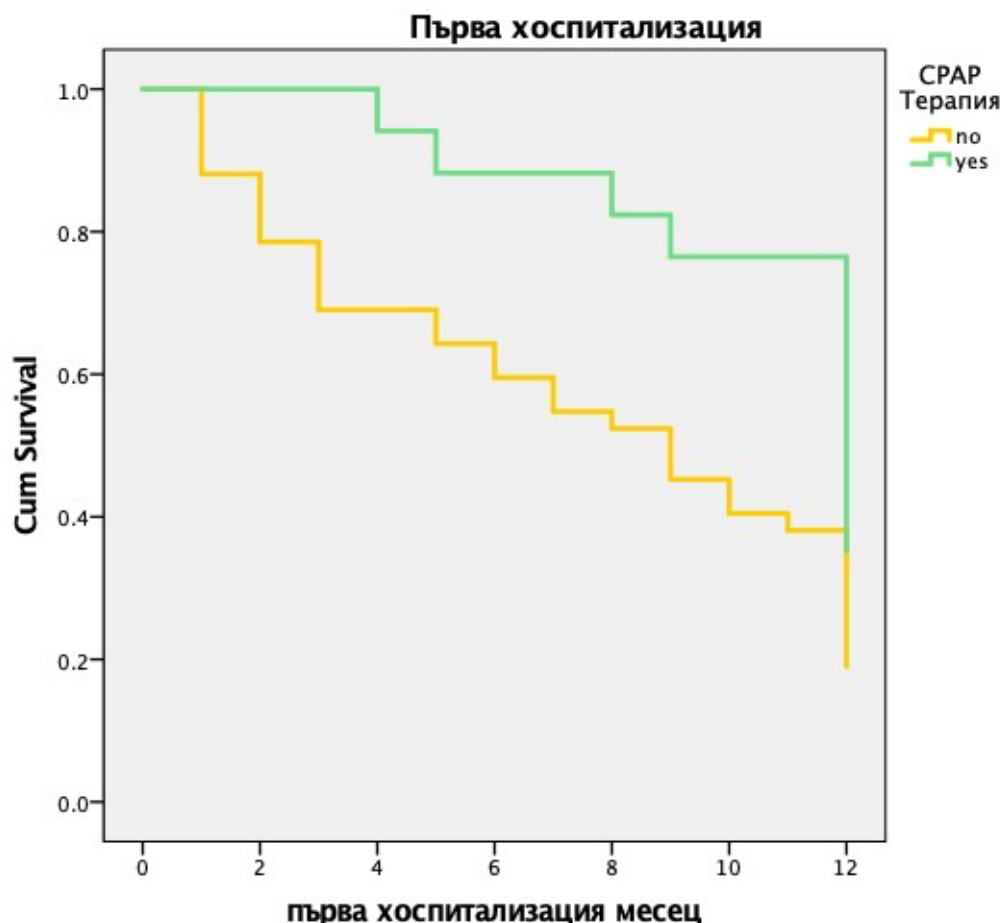
Фигура 36. Фракция на изтласкване в началото и в края на периода при пациентите без CPAP терапия.

#### 4.8.5 Първа хоспитализация и преживяемост в подгрупите с и без СРАР.

Пациентите бяха проследени за 12 месеца, а след края на периода на наблюдение останаха съответно 16 пациенти със СРАР и 29 - без СРАР. Съответните пациенти бяха сравнени за регистриране на първа хоспитализация за сърдечна недостатъчност и за смъртност.

##### **Рехоспитализация.**

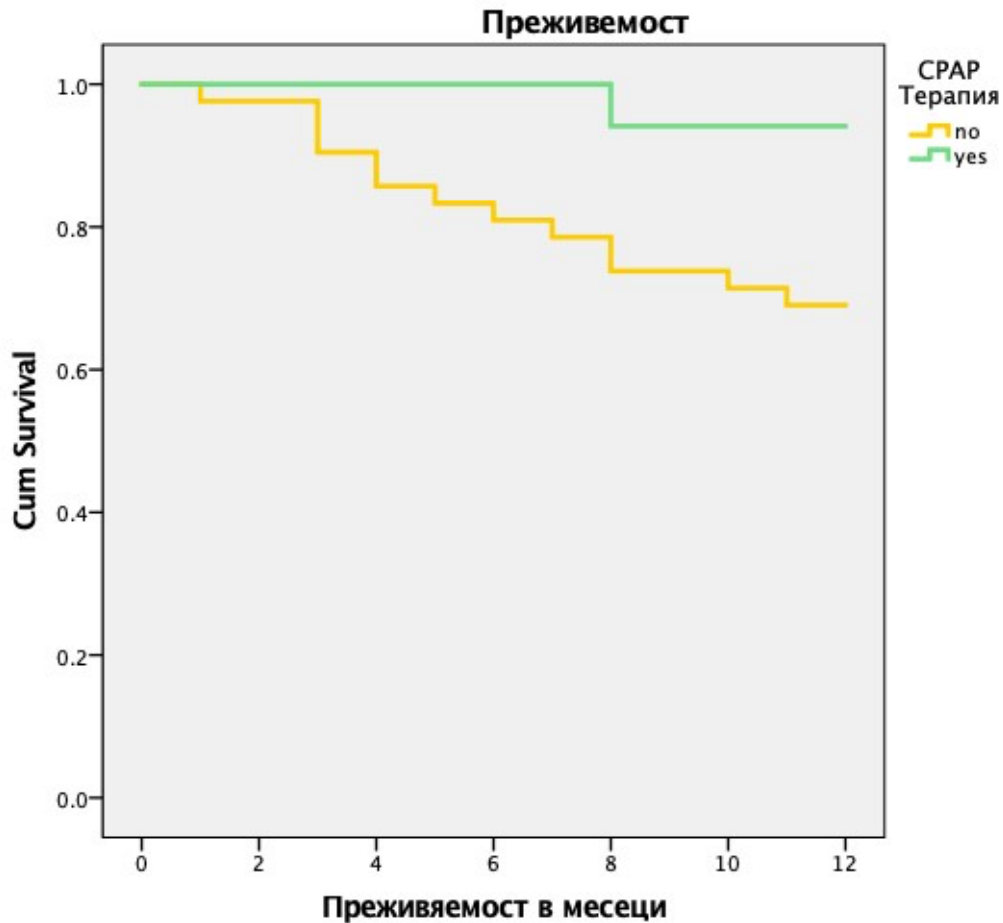
Първа рехоспитализация по повод СН при пациентите без СРАР терапия беше регистрирана значимо по-скоро на 10.02 месеца в сравнение при тези със СРАР терапия - 11.7 месеца, Kaplan-Mier, log rank test  $p=0.029$  Фиг. 37.



Фигура 37. Kaplan- Meier криви за първа рехоспитализация при пациентите с ОСА на терапия със СРАР и без СРАР.

### Преживяемост.

При пациентите с ОСА, които провеждаха терапия със СРАР, общата преживяемост беше значимо по-продължителна 11.7 месеца в сравнение с преживяемостта при пациентите без СРАР терапия – 10.1 месеца, KaplanMeier, log rank test  $p=0.044$  Фиг. 38.



Фигура 38. Kaplan- Meier криви за преживяемост при пациентите с ОСА на терапия със СРАР и без СРАР.

## **ГЛАВА V Дискусия.**

Нарушенията на съня и в частност сънната апнея са известен независим рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания. Острата сърдечна недостатъчност е състояние с висока смъртност и висок процент хоспитализации както разгледахме в обзора по темата.

Настоящото клинично изследване имаше за цел да определи степента на разпространение на сънната апнея сред пациентите хоспитализирани за обострена сърдечна недостатъчност и да определи фенотипната характеристика на пациентите за това каква форма на сънна апнея се среща по-често в българската популация при тези случаи.

Поетапно ще бъдат разгледани представените по-горе резултати, както и ще бъдат обсъдени с данните от други подобни клинични изпитвания, публикувани в научната литература.

Разделихме цялата кохорта в две основни групи според фенотипната проява на епизодите на сънна апнея – с Централна и Обструктивна сънна апнея според епизодите на апнея-хипопнея.

За да осъществим подбора на пациентите въведохме строги изключващи критерии, чиято основна цел бе да направят работната група максимално еднородна. По този начин бе избегнато влиянието на допълнителни фактори, които могат да повлияят резултатите и изводите от проучването.

## 5.1 Честота на сънна апнея.

За периода на набиране от 2 години в Клиниката по кардиология бяха хоспитализирани 150 пациенти с клинични данни за остра сърдечна недостатъчност, като от тях 81 случая (54%) бяха диагностицирани със сънна апнея и АХИ>5.

В редица проучвания се открива голям процент коморбидност по отношение на пациентите със сърдечна недостатъчност и сънна апнея.

Подобно на нашите резултатите, редица автори съобщават за висока честота на придружаващите заболявания при пациенти със СН и сънна апнея. Wang et al. през 2022 година публикуват свое проучване, където разпространението на сънната апнея при пациенти със сърдечна недостатъчност е близо 70% (202). Обструктивна сънна апнея е диагностицирана при 48%, а централна сънна апнея при 22% (141).

В един от най-големите регистри за заболявания на съня и сърдечна недостатъчност SchlaHF се съобщава за наличие на сънна апнея при повече от 75% от случаите със СН. Arzt M et al. описват взаимовръзката между вида сърдечна недостатъчност, фракцията на изтласкване и вида на сънната апнея (58). Въпреки висчко проучване с пациенти със остра сърдечна недостатъчност са ограничени като бройка.

Khayat R et al. описва близко по характеристика на включващите критерии на нашето изследване. В него от 2225 пациенти повече от 60% имат някаква форма на сънна апнея, но трябва да се вземе предвид факта, че там са подбирани пациенти със систолна функция < 45%, докато нашите пациенти не бяха подбирани по систолната функция (112).

## 5.2 Фенотипна характеристика.

Процентното съотношение на основните типове сънна апнея при пациентите със сърдечна недостатъчност варира в голяма степен. Резултатите от нашето проучване сочат, че близо 73% от пациентите са с обструктивна форма, като останалите 27% са с централна форма на сънна апнея. В големите обзори по темата процента на ОСА варира в широки граници от 21 - 80%, а на ЦСА от 15 - 45%. Огромно значение се отдава на формата и степента на тежест на сърдечната недостатъчност. Въпреки ограничения брой анализи по темата при пациенти с остра сърдечна недостатъчност Khayat R et al. описват от 1117 пациенти 344 пациенти с ЦСА и 525 пациенти с ОСА, което като процентно съотношение е 31% ЦСА към 47% ОСА, като отново отбеляваме значително по-ниската систолна функция на лявата камера (112). Като цяло и в други изследвания се забелязва тенденция при пациентите с по-ниска систолна функция да се увеличава процента на тези от тях с централна сънна апнея. Обяснение на този феномен търсят John S et al. в отговор на статията на Khayat R et al. Там те разискват преразпределението на течностите и появата на Чейн-Стоуксово дишане при пациентите със задържан обем (112). Корелационната връзка между ЦСА и ивентите от централен произход със систолната функция ще бъде разгледана отделно, както и при нас се запазва тази тенденция с понижаване на ФИЛК% да се увеличава процента на ивентите от централен произход.

Български изследователски екипи Draganova и Terziyski et al. разглеждат разпространението на ЦСА при пациенти със сърдечна недостатъчност и предлагат скринингов механизъм за отсяване на високорисковите пациенти по патофизиологични, симптоматични и етиологични параметри (57). Бързото откриване и съответно насоченото

скриниране би било от полза в оценката на тежестта на заболяването, както и за по доброто менажиране на тези пациенти.

### **5.3 Демографска характеристика на групите.**

Резултатите в нашето проучване демонстрират по-висока средна възраст на пациентите в групата с ЦСА 69.05 години спрямо тези с ОСА 67.08, без това да достига статистическа значимост  $p=0.38$ . В редица обзори с подобна кохорта пациенти също не се открива статистически значима разлика в средната възраст на пациентите, като в много от тях пациентите са с хронична сърдечна недостатъчност (118; 27). Въпреки това в други проучвания увеличението на възрастта води до поява на по-голяма честота на ЦСА. Връзката на възрастта с проявата на апнеи е разгледана в отделно изпитване от Browne H et al., които публикуват задълбочен патофизиологичен анализ и установяват, че стареенето само по себе си не допринася за нестабилността на дишането по време на установен стабилен сън. Това откритие подкрепя идеята, че високото разпространение на нарушенията на дишането по време на сън при възрастните хора се дължи на по-високата честота на нарушения от съпътстващите заболявания, които нарастват с годините (34).

Мъжкият пол при пациентите с ОСА се явява независим рисков фактор за развитие на сънна апнея (208). Нашето резултати не показаха значими различия по отношение на пола между двете основни групи. Но ако разгледаме подгрупата с ОСА тази тенденция, мъжкият пол да е доминиращ се запазва, без това да достига до статистическа значимост. От друга страна при пациентите със сърдечна недостатъчност мъжкият пол се явява рисков фактор за увеличаване както на случаите с ЦСА, така и на тези с ОСА. Arzt et al. представя в своето проучване сигнификанто по-високия дял на мъжки пол при пациентите с ЦСА и ОСА (25). Вероятна причина в нашето проучване,

тази статистическа разлика да не е значима е по-малката бройка на пациентите. Въпреки това полът е с доказана роля в развитието както на сънна апнея, така и на нарушения на съня.

#### **5.4 Съпътстващи заболявания.**

Анализът на данните показва, че някои съпътстващи заболявания (исхемичната болест на сърцето, левокамерната хипертрофия, захарния диабет II тип и предсърдно мъждене) се открояват със значими различия.

По-голяма честота на разпределение в групата с ОСА бяха левокамерната хипертрофия и захарния диабет (79% и 74%), сходно на описани обзори по темата (168). Обяснение на този феномен може да се търси в по-високия BMI при тези пациенти, по-високата степен на развитие на метаболитен синдром. По-високите стойности на артериалното налягане при тези пациенти предполага и по-висока степен на левокамерна хипертрофия. Големите регистри потвърждават тези хипотези (208; 168; 25). Допълнително, отделни клинични изпитвания в тази област също потвърждават тази зависимост (33).

Що се отнася до пациентите с ЦСА значително по-често се срещаха придружаващи заболявания като предсърдно мъждене и исхемична болест на сърцето (81% и 86%) отколкото в групата с ОСА. Предсърдното мъждене представлява интерес при тези пациенти и се разглежда подробно от Grimm W et al. Отчетен е висок риск от предсърдно мъждене при пациенти с понижена систолна функция - odds ratio [OR]: 5.21; 95% confidence interval [CI]: 1.67–16.27,  $p=0.01$  (77). Harmon et al. в своя разработка сравняват ОСА и ЦСА при пациенти с и без предсърдно мъждене. В групата с ОСА не са регистрирани увеличен брой епизоди на предсърдно мъждене (54.7% спрямо 52.0%,  $p=0.56$ ), докато при тези с ЦСА ритъмното нарушение е със завишена честота - (12.3% срещу 4.4%,  $p=0.002$ )(195). Подобна тенденция се

регистрира и от проучване на Sin D et al., според което процентното съотношение е 23% в групата с ЦСА спрямо 11% в групата с ОСА (180). Като цяло рискът от епизод на предсърдно мъждане е значително по-висок при пациентите със сънна апнея от всякакъв произход. Установихме, че пациентите с остра сърдечна недостатъчност и ЦСА имат значимо по-висок риск в сравнение с пациентите с ОСА и остра сърдечна недостатъчност.

Исхемичната болест на сърцето се среща значимо по-често като съпътстващо заболяване в групата с ЦСА - 86 %. Като това е и една от възможните причини за по-ниската систолна функция на лява камера в тази група. Някои публикации в научната литература насочват за предоминантно разпространение на ЦСА при пациенти след остър коронарен синдром (ОКС). Meurin Ph et al. представят разпространението на ЦСА при пациенти след ОКС, като от общо 49 пациенти – едва 27 са били с ЦСА. В описаното изследване са сравнени пациенти без сърдечна недостатъчност и със запазена систолна функция на лява камера (138). Докато нашите данни показаха, че разпространението на ИБС достига 86% сред групата с остра СН и ЦСА, където средната ФИЛК е 42%. За разлика от случаите, които бяха диагностицирани с ОСА, честотата на ИБС беше едва 47.5%.

Дискутабилен остава въпроса дали ЦСА увеличава риска за ИБС и предсърдно мъждане или съчетанието на повече заболявания увеличава риска от поява на ЦСА.

### **5.5 Съпътстваща терапия.**

При пациентите с ЦСА отбелязахме по-висока честота на приложение на бримков диуретик при първата хоспитализация. Вероятно причината се крие в повечето придружаващи заболявания в групата с ЦСА и по-ниската стойност на ФИЛК%. Впечатление прави при тези пациенти ниския процент на прием на минералкортикоидни блокери – около 60% от всички пациенти,

въпреки препоръките за лечение на сърдечна недостатъчност на Европейското дружество по кардиология, където индикацията за това е клас IA.

По време на изследването и проследяването на пациентите все още терапията със sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) инхибитори не беше въведена и затова тя липсва при проследените от нас пациенти, а angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) бяха слабо застъпени и малък процент бяха на тази терапия <10% от всички болни. Оптимизирането и проследяването на пациенти със SGLT2 инхибитори би било интересно да се проведе при тези пациенти.

### **5.6 Артериално налягане, сърдечна честота, BMI и NT-proBNP.**

Сравнихме няколко показателя като систолното и диастолното артериално налягане, BMI и NT-proBNP между двете групи и открихме значими различия. Артериалното налягане и BMI бяха сигнификантно повисоки в групата с ОСА. Това корелира с леквокамерната хипертония като съпътстващо заболяване в по-голяма степен при тези пациенти. Редица са клиничните изпитвания, в които се доказва ролята на ОСА по отношение на артериалната хипертония, както и по отношение на затлъстяването. Рискът при пациенти с наднормено тегло и артериална хипертония за развитие на ОСА е в пъти по-висок. Няколко патофизиологични фактора допринасят за връзката между ОСА и съдовия риск, включително неврохормонална дисрегулация, ендотелна дисфункция и възпаление (173). В голяма степен при тези пациенти е активиран патофизиологичен механизъм от страна на наднорменото, което формира патологичен кръг с повишена активност на симпатиковата нервна система, активност на ренин-ангиотензиновата система, ендотелна дисфункция, възпаление и метаболитна дисрегулация, което от своя страна повишава риска от

развитие на артериална хипертония и сърдечно-съдови заболявания. Всички тези механизми са изследвани в редица проучвания (9; 91; 61; 87; 188; 116; 165). Тези констатции се регистрират и в нашето клинично проучване. Терапията на пациентите с ОСА със СРАР до голяма степен повлиява както стойностите на АН, така и на наднорменото тегло (68; 28; 163; 73). Въпреки това през 2016 година McEvoy et al. публикуват рандомизирано клинично проучване с 2717 пациенти, което не доказва полза от СРАР терапията по отношение на систолното артериалното налягане, но се отчита сигнификантно понижаване на диастолното артериално налягане. В допълнение, като включващ критерии е било сърдечно заболяване или мозъчен инцидент. Регистрира се значимо подобрене по отношение на менталното здраве и качеството на живот в групата със СРАР. Това отново поставя въпроса за ползата от такава терапия при тези болни.

Значимо по-високите стойности на NT-proBNP и средна сърдечна честота в групата на пациентите с ЦСА вероятно се дължи на по-тежката форма на сърдечна недостатъчност и по-ниската систолна функция. Известна е и обратнопропорционалната връзка между BMI и NP-proBNP (125; 194). Някои автори описват ключовата роля на мастната тъкан при разграждането на натриуритичния пептид. Средно по-високата сърдечна честота при пациентите със ЦСА смятаме, че е съпътстващ патологичен механизъм при декомпенсацията на сърдечната недостатъчност, както и в по-висока степен активиране на симпатиковата нервна регулация. Тази тенденция се наблюдава и от Borrelli et al. особено при пациентите с ниска систолна функция (33).

### **5.7 Ехокардиографски параметри.**

За оценка на систолна и диастолна функция подбрахме фракцията на изтласкване на лява камера (ФИЛК%) и отношението E/e'м, което

представлява отношението на бързото диастолно пълнене към  $e'$  вълната на медиален анулус, измерено чрез тъканен доплер. Избрахме точно тези параметри, тъй като корелацията им със систолната и диастолната функция на лявата камера са най-високи. Лесни за измерване и има добра повтаряемост на резултатите (142; 113). В групата с ЦСА се регистрира статистически значими по-ниска систолна функция и по-високи стойности на  $E/e'm$ . Голям брой клинични изпитвания, но с малки групи показват сходни на нашите резултати (175; 115; 155).

Едно от най-големите проучвания по темата на Borrelli et al. е със 700 пациенти, в което сравняват вида на сънната апнея при пациенти със запазена, умерено понижена и понижена систолна функция. Като пациентите с ЦСА са процентно най-много именно в групата с понижена систолна функция. По-ниската систолна функция предполага и по-висок процент активирани патофизиологични механизми, както разгледахме погоре конгестията и преразпределението на течностите могат да доведат до активиране на Чейн-Стоуксово дишане. Въглеродната задръжка, както и нарушенията в центъра на дишане, общи за сънната апнея и за сърдечната недостатъчност, водят до по-висока изява на неравномерното и нерегулярно дишане в легнало положение, което стои в основата на ЦСА. Не е изненадващ факта, че при по-ниска систолна функция, степента на диастолна дисфункция е по-висока. Feng et al. изследват диастолната функция и отношенията на  $E/A$ , както и  $E/e'm$  при пациенти със запазена систолна функция. Данните сочат, че пациентите със ЦСА отново са с по-лоша диастолна функция спрямо пациентите с ОСА (60). По-горе изброените клинични изпитвания са изследвали пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност без данни за декомпенсация. В клиничното проучване, което ние сме използвали за гръбнак на настоящия дисертационен труд са изследвани хоспитализирани пациенти с данни за обострена сърдечна

недостатъчност. Khayat et al. изследват 1117 пациенти, като регистрират подобна зависимост както за фракцията на изтласкване, така и за отношението E/e'м (112). Повторяемостта на данните, дори и за пациенти със остра декомпенсация на сърдечната недостатъчност ни дава основание да имаме в предвид и да провеждаме скрининг за сънна апнея при пациенти с понижена систолна функция.

### **5.8 Параметри свързани със сънната апнея.**

При пациентите от двете групи сравнихме основните параметри изследвани по време на сън. Скалата за дневна сънливост на Epworth (ESS) не дава съществени различия в двете групи пациенти. Atalla et al. в своето изпитване сравняват дневната сънливост и апнея-хипопнея индекса (AHI) при пациенти със централна сънна апнея и обструктивна сънна апнея и сърдечна недостатъчност, като използват и контролна група пациенти без сърдечна недостатъчност. Подобно на нашите резултати, не се установяват значими разлики по отношение на ESS и AHI (26). Обяснение за това вероятно се крие във високите средни стойности на AHI за двете групи – съответно 42.3 при пациентите с ОСА и 34.8 при пациентите с ЦСА. Подобни високи стойности колерират и с високи нива на дневна сънливост (200).

Не се констатират съществени различия и по отношение на времето на десатурация, времето на сатурация под 90%, под 85% и под 80%. Отново еквивалентните апнея-хипопнея индекси в двете групи обяснява тези резултати. Очаквано в групата с ОСА епизодите на хъркане са значимо повече и по-продължителни спрямо тези в групата с ЦСА. Асоциацията на ОСА с хъркането и спадането на тонуса на мекото небце са част от патофизиологичния механизъм при тези пациенти за поява на обструктивни епизоди (187). Индексът за десатурацията на кислорода с повече от 3% по време на сън или Oxygen Desaturation Index (ODI) е един от параметрите,

които колерират с прогнозата при пациентите със сърдечна недостатъчност и нарушения на съня, независимо и в по-голяма степен от АХИ (112). В нашето клинично изпитване не регистрирахме сигнификантна разлика по потношение на средните стойности на ODI в двете групи. За разлика от нашите резултати, Khayat R et al. доказват по-високи стойности при пациентите с ЦСА, като това е и групата с най-лоша прогноза по отношение на преживяемост в рамките на 12 месеца след дехоспитализация. Вероятно това се дължи на лимитиращите фактори на нашето клинично изпитване, като ниската бройка на изследваните пациенти и ниската обща продължителност на съня по време на скрининга, тъй като той се извършваше в болнични условия по време на първата хоспитализация за обострена сърдечна недостатъчност(112).

### **5.9 Корелационни зависимости.**

При анализа на резултатите използвахме не отделния тип сънна апнея, тъй като при всички пациенти се регистрираха, не само от един вид апнеични и хипопнеични паузи, но използвахме типа на съответното събитие по време на сън – събития от централен произход (ЦСАС) и събития от обструктивен произход (ОСАи). Данните бяха анализирани от записите на пациентите от сомнографския анализ. Установихме, че с повишаване стойностите на NT-proBNP, броят на събитията от централен произход нараства. Умерена негативна корелационна зависимост между фракцията на изтласкване на лява камера (ФИЛК%) и ЦСАС беше регистрирана при анализ на резултатите.

Тенденцията при пациенти с понижена систолна фракция и по-тежка форма на сърдечна недостатъчност да имат повече апнеи от централен произход се регистрира в редица изследвания на пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушения на съня (112; 103; 26).

Умерена негативна корелация се открива и при систолното артериално налягане (САН), диастолното артериално налягане (ДАН) и ЦСАС. Умерена корелация има и между средната СЧ и ЦСАС. Тези умерени корелационни зависимости са на базата на по-ниската систолна функция. Пациенти с тежка систолна дисфункция се презентират с хипотония поради ниския ударен обем, а така също и с тахикардия поради патологичния компенсаторен механизъм и активираната симпатикова нервна система (174).

Силна корелационна зависимост се открива между събитията от обструктивен произход и индекса на телесна маса. В редица проучвания и в големи мета-анализи по темата е дискутирана връзката между наднорменото тегло и обструктивната сънна апнея. Данните се потвърждават и в българската популация при пациентите със обострена сърдечна недостатъчност (168).

NT-proBNP и систолното артериално налягане имат слаба корелационна зависимост с броя на апнеите и хипопнеите от обструктивен произход. Borrelli et al. в изпитване целящо определяне на риска за развитие на сънна апнея при пациенти със запазена, умерено понижена и понижена систолна функция описват NT-proBNP като предиктор за поява на обструктивна сънна апнея и в трите групи пациенти. Конгестията, заседналият начин на живот, наднорменото тегло са общи рискови фактори за сърдечна недостатъчност и сънна апнея (33).

САН корелира също с по-високия брой на обструктивните събития. Като цяло артериалната хипертония се асоциира със ОСА и е един от факторите, който първи реагира при започване на терапия със СРАР при тези болни (28).

BMI има силна корелационна зависимост с дневната сънливост измерена посредством скалата на Епуърд (ESS). Както и слаба корелационна

зависимост с времето прекарано с под 85% сатурация на кислорода и времето прекарано с под 80% сатурация на кислорода измерена по време на сън. Наднорменото тегло се явява силен предиктор за поява на нарушения на съня и особено за ОСА. Степента на затлъстяване корелира добре с времето на хипоксия по време на сън, което от своя страна води до повисоки нива на стресови хормони и до прогресивно покачване на теглото при тези пациенти. Съчетано с ограничението в движенията и намаления физически капацитет при пациентите със сърдечна недостатъчност допълнително влошава прогнозата при пациентите.

### **5.10 Множествена регресия.**

За да се определят предикторите за централна сънна апнея беше използван множествен линеен регресионен анализ. В анализа бяха включени фракция на изтласкване на лява камера, отношението  $E/e'm$ , NTproBNP, BMI, ESS, САЩ, ДАН и средна сърдечна честота. Според полученият модел 39,6 % от случаите с ЦСА ще бъдат прогнозирани от комбинацията на показателите: ФИЛК%, NTproBNP и средна сърдечна честота. Полученият модел може да бъде използван за определяне на риска от ЦСАС. При наличие на комбинация от понижена систолна функция на лява камера, високи стойности на нартиуритичния пептид и висока сърдечна честота при пациентите постъпващи за сърдечна недостатъчност, е препоръчително да се проведе скрининг за сънна апнея. Borrelli et al. съставят подобен модел при изследване на своите пациенти, като при пациентите с понижена систолна функция, високи стойности на NT-proBNP, мъжки пол, диастолна дисфункция имат силно предиктивни стойности за развитие на ЦСА (33).

Търсенето по определени характеристики на високорисковите пациенти за нарушения на съня дават не само допълнителна яснота за коморбидитета на пациентите със сърдечна недостатъчност, но се явяват и

една от зоните за повлияване на тези пациенти. Добавянето на терапия подобрява прогнозата и намалява смъртността (112).

### **5.11 Преживяемост и хоспитализация.**

Пациентите в нашето изпитване проследихме за период от 12 месеца след изписването. Фокус на проследяването бяха настъпването на фатален изход и хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност.

Пациентите от двете групи – с ОСА и с ЦСА, както и техни близки бяха дали предварително съгласие за провеждане на телефонно проследяване.

На пациентите с ОСА изследвани в клиниката в рамките на първата хоспитализация бе предложено да добавят терапия с постоянно позитивно налягане по време на сън към стандартната медикаментозна терапия, оптимизирана по време на хоспитализацията.

Поради високата цена на апарата за СРАР, който пациентите трябваше да закупят сами, без да е налична форма на реимбурсация за българската здравна система, голяма част от пациентите не успяха да продължат закъщи с терапията. Като 17 пациенти закупиха и продължиха със СРАР в дома и съответно отпаднаха от анализа на сравнението между групите с ЦСА и ОСА. На фигура 12 е представено схематично разпределението на пациентите в нашето изпитване.

От получените резултати и направения статистически анализ установихме, че пациентите с ОСА бяха с по-добра преживяемост и с по-добро качество на живот въз основа на хоспитализация за сърдечна недостатъчност спрямо пациентите с ЦСА. Обяснение на този факт открихме както в по-добрата систолна функция на лявата камера при пациентите с ОСА, така и в по-добрата диастолна функция. Неравномерното разпределение на пациентите по отношение на систолната им функция ние разглеждаме като недостатък на настоящото изследване, като това

несъответствие се дължи на липсата на подбор при пациентите по отношение на систолна функция. При набирането на по-голяма бройка пациенти, този недостатък би могъл да се разглежда като полза и би довел до по-обширен статистически анализ.

Khayat et al. разглеждат именно прогноза и преживяемост при пациенти след изписване за остра сърдечна недостатъчност и нарушения на съня. Те сравняват пациенти с ОСА, ЦСА и пациенти без или с минимални нарушения на съня, като разликата с нашата кохорта е, че те включват само пациенти със тежка систолна дисфункция, но въпреки това отношението се запазва подобно. При тях с по-добра преживяемост са отново пациентите с ОСА. Проследяват пациентите за по-продължителен период 36 месеца, но разделението на Kaplan–Meier кривата е още на първия месец след изписването, като определят ОСА и ЦСА за независими рискови фактори за смъртност след дехоспитализация, поради наличието на контролна група пациенти без данни или с ниска степен нарушения на съня и остра сърдечна недостатъчност (112).

Javaheri et al. публикуват ретроспективно изследване на 553-ма пациенти с новодиагностицирана сърдечна недостатъчност и нарушения на съня, проследени за 24-ри месеца. Резултатите там са отново близки до изводите, които и ние направихме по време на нашето изпитване. Отново с по-висока смъртност са пациентите със ЦСА, като те също включват в анализа си пациенти само с клинични и лабораторни данни за сърдечна недостатъчност и нямат предварителен подбор по отношение на систолната функция (93).

Рехоспитализацията е една от водещите причини за влошаване на качеството на живот при пациентите със сърдечна недостатъчност (143). Рехоспитализацията е водещ фактор за оценка на ефикасността на прилаганата терапия, както и за степента на тежест на допълнителните

рискови фактори, поради тези причини в нашата кохорта пациенти проследихме повторния прием за декомпресирана сърдечна недостатъчност. Проучвания във връзка с рехоспитализация е проведено от Khayat et al. при изследване на 165 пациенти с централна сънна апнея и 450 пациенти с обструктивна сънна апнея, проследени за 6 месеца и сравнени с пациенти без заболявания на съня. Сигнификанто по-високи стойности на рехоспитализация се откриват и в двете групи сравнено с контролната група. Пряко не сравняват групата с ЦСА и ОСА, като не дават обяснение на това в публикуваната статия (111).

Липсата на контролна група в нашето изпитване ние отчитаме като лимитиращ фактор на цялото изследване. При развитието на темата в следващи изпитвания, ще се опита да намалим всички тези ограничаващи фактори.

### **5.12 Сравнение на данните в подгрупата на пациентите със CPAP терапия.**

Сравнихме основните параметри за систолна фунлцоя, апнеяхипопнея индекс, артериално налягане, ESS и BMI при пациентите, които продължиха CPAP терапия за дома и тези на стандартна терапия за сърдечна недостатъчност.

В литературата, много от едноцентровите проучвания с добавяне на CPAP за дома при пациенти със СН показват позитивни резултати. Тъй като в нашето проучване едва 17 пациенти успяха да си закупят апарат за дома, смятаме това за основен лимитиращ фактор при обсъждането на резултатите. Въпреки това решихме да добавим тази подгрупа в дискусията, тъй като данните при пациентите със CPAP са много обнадеждаващи и корелират добре с резултатите от други подобни проучвания.

По отношение на BMI и данни за дневна сънливост категорична полза се откриваше при пациентите със CPAP терапия. Публикация на Chirinos et

aI. сравнява пациентите с добавена СРАР терапия с болни с понижение на телго и с пациенти с промянен начина на живот. В групата със СРАР са включени 42 пациенти и показват полза по отношение само промяна начина на живот (42).

McEvoy et al. през 2016 година публикуват данни с над 1300 пациенти, където едно от категорично показаните ползи на добавянето на СРАР към стандартна терапия е именно повлияването на дневната сънливост, което има косвен ефект и върху качеството на живот при тези пациенти. Те изследват и редица скорове за депресия, както и за ментално здраве при тях. Отново данните са в полза при пациентите с добавена СРАР терапия (129). В нашето клинично изпитване, също регистрирахме значимо подобрене на дневната сънливост оценена посредством скалата на Епуърд.

При пациентите с добавена СРАР терапия установихме средно повишаване на фракцията на изтласкване на лявата камера с 2,5% спрямо 0,3% при пациентите на стандартна медикаментозна терапия. Тук трябва да обърнем внимание на факта, че по време на изследването и проследяването на пациентите не е налична терапията със сакубитрил/валсартан и SGLP2 инхибитори в нашата страна. Данните, които получаваме към днешна дата не са актуални и това е другият основен лимитиращ фактор при пациентите проследени от нашия екип. Сигнификантните проучвания и промяната на препоръките за лечение на пациентите със СН от 2023 година са фактор, който трябва да бъде отчетен. Тема за продължение на изпитването би било да се проведе на фона на новите терапии за сърдечна недостатъчност.

Спорна остава нуждата от добавяне на СРАР при пациенти със сърдечна недостатъчност. От една страна много малки изпитвания утвърждават подобряването на систолната функция, подобряването на систолното и диастолното артериално налягане, подобряване на

диастолната функция (99; 52; 106) , докато в едно от големите проучвания за на McEvoy et al. с над 1300 пациенти не се открива сигнификантна разлика по отношение на фракция на изтласкване и систолно артериално налягане, само по отношение на диастолно артериално налягане се откроява значимо различие (129). Обяснение за разликите при тези изследвания могат да се търсят както по отношение на периода на проследяване, който варира от 6 месеца до 2 години, така и в групата от пациенти. При някои има включване само на пациенти с понижена систолна функция, при други както в нашето проучване не са подбирани пациентите по този параметър.

### **5.13 Прогноза при пациентите с и без CPAP терапия.**

При проследяването на пациентите се регистрира по-добра прогноза по отношение на рехоспитализация и смъртност при пациентите със CPAP терапия спрямо тези на стандартна медикаментозна терапия. От получените резултати значимо по-късно пациентите постъпват повторно в болница за сърдена недостатъчност от групата със CPAP терапия за дома. Тенденцията се запазва и по отношение на преживяемостта за периода на проследяване от 12 месеца. Тези прояви се наблюдават и при пациентите от изпитването на Khayat et al. като случаите с ОСА са проследявани в две групи като в нашето изпитване с и без CPAP терапия. Сравняват се отново пациенти постъпили с обострена сърдечна недостатъчност. Кривите на проследяването се разделят още на първия месец, като тази тенденция се запазва до края на проследяването, което е 36 месеца.

Въпреки убедителните данни и включените 525 пациенти с ОСА, дискусия по темата може да има поради липсата на рандомизация в групата с ОСА. Дизайнът на проучването не е конкретизирал минимална продължителност на терапията и има много пациенти с данни за продължителност на терапията със CPAP < 4 часа за нощ (112).

От друга страна McEvoy et al. проследява 1346 пациенти на СРАР и ги сравнява с 1341 пациенти на стандартна терапия за 84 месеца. В заключение не са открити значими различия по отношение на продължителността на преживяемостта в двете анализирани групи. Все пак данните от групата със СРАР са по-значими, като не достигат до сигнификантност. Тук съществена разлика е, че сърдечната недостатъчност не е включващ критерии и едва 15% от пациентите всъщност са със СН (129).

Damy et al. изследват ретроспективно 384 пациенти със систолна дисфункция като от тях подбират само 62 с ОСА на терапия със СРАР и 48 пациенти без терапия със СРАР. Проследяват ги за около 60 месеца, като констатира полза по отношение на добавянето на СРАР към терапията на пациентите със сърдечна недостатъчност.

В повечето клинични проучвания, които са сходни на нашето като дизайн и подбор на болни се забелязва положителна тенденция по отношение СРАР терапията, приложена в домашни условия спрямо медикаментозната терапия.

Все още данните са малко и липсва голямо рандомизирано проучване по темата при пациенти след изписване от болница за обострена сърдечна недостатъчност.

## Глава VI Изводи.

1. При пациенти хоспитализирани за обострена сърдечна недостатъчност нарушенията на съня се откриват в 54% от изследваните пациенти.
2. По фенотипна характеристика в по-висока степен се среща обструктивната сънна апнея спрямо централната сънна апнея.
3. При пациентите с централна сънна апнея се срещат по-често съпътстващи заболявания: предсърдно мъждене и исхемична болест на сърцето.
4. Пациентите с ОСА са със средно по-високи стойности на САН, ДАН и ВМІ, докато пациентите с ЦСА са със средно по-висока стойност на сърдечната честота и NT-proBNP.
5. Участниците в групата с ЦСА са със значимо понижена систолна функция на лявата камера и по-тежка диастолна дисфункция.
6. Не се откриват съществени разлики по отношение на дневната сънливост между двете групи.
7. Не се установяват сигнификанти разлики между пациентите с ОСА и ЦСА по отношение на АХИ и степен на десатурация по време на сън.
8. Установи се силна корелационна зависимост между NT-proBNP и честотата на събитията от централен произход, както и умерена негативна корелационна зависимост между ФИЛК% и честотата на събитията от централен произход.
9. Регистрира се силна корелационна зависимост между ОСА и ВМІ при пациентите с обострена сърдечна недостатъчност.

10. От проведения множествен регресионен анализ и според полученият модел 39,6 % от случаите с ЦСА ще бъдат прогнозирани от комбинацията на показателите : ФИЛК%, NTproBNP и средна сърдечна честота .
11. При пациенти със ЦСА рехоспитализацията за сърдечна недостатъчност настъпва по-скоро спрямо пациенти с ОСА.
12. Смъртността е по-висока в групата с ЦСА спрямо тази в групата с ОСА при пациенти с обострена сърдечна недостатъчност.
13. СРАР терапията добавена към стандартна терапия при пациенти с ОСА е със сигнификантни ползи по отношение на САН, ДАН, ВМІ, ФИЛК%, АХИ и ESS.
14. Смъртността и честотата на рехоспитализаци при пациенти с добавена СРАР терапия за дома е сигнификантно по-ниска.

## **Глава VII Приноси.**

### **7.1 Приноси с оригинален характер.**

1. За първи път в България се изследват пациенти с обострена сърдечна недостатъчност за нарушения на съня.
2. За първи път в България се прави фенотипна характеристика на сънната апнея при пациенти със обострена сърдечна недостатъчност.
3. За първи път у нас е проведено проспективно проучване и сравнение на двата основни типа нарушение на съня и връзката им с обострената сърдечна недостатъчност.
4. За първи път в България се проследяват пациенти с обострена сърдечна недостатъчност и добавена CPAP терапия за дома.

### **7.2 Приноси с потвърдителен характер.**

1. Доказва се ползата от провеждането на скрининг за нарушения на съня при пациентите с обострена сърдечна недостатъчност.
2. Доказва се че сред пациентите с обострена сърдечна недостатъчност ОСА е с по-висока честота спрямо ЦСА.
3. Потвърждава се, че при пациентите с по-значимо редуцирана систолна функция епизодите на централна сънна апнея са по-чести.
4. Установява се, че пациентите с ЦСА имат по-лоша прогноза в рамките на една година по отношение честотата на рехоспитализация и смъртност.

5. Потвърждава се в нашето проучване, че добавянето на терапия с CPAP при пациентите с ОСА и обострена сърдечна недостатъчност подобрява систолната функция на лява камера.
6. Пациентите със CPAP терапия и оптимално медикаментозно лечение имат по-добра прогноза по отношение на рехоспитализация и смъртност спрямо тези само на стандартна терапия.

### **7.3 Публикации във връзка с дисертационния труд.**

1. Petar Kalaydzhiev, Nikolay Poroyliev, Natalia Spasova, Bojidar Krastev, Dimitar Markov, Elena Kinova, Asen Goudev, Sleep apnea in patients with exacerbated heart failure and overweight, European Heart Journal, Volume 44, Issue November 2023, ehad655.1052, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1052>
2. Petar Kalaydzhiev, Nikolay Poroyliev, Desislava Somleva, Radostina Ilieva, Dimitar Markov, Elena Kinova, Asen Goudev, Sleep apnea in patients with exacerbated heart failure and overweight, Sleep Medicine: X, Volume 5, 2023,100065,ISSN 2590-1427, <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2023.100065>.
3. P Kalaydzhiev, E Kinova, D Somleva, A Borizanova, N Poroyliev, A Goudev, Sleep disorders in patients with overweight and acute and exacerbated chronic heart failure, European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care, Volume 12, Issue Supplement\_1,May2023,zuad036.040, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuad036.040>.
4. Petar Kalaydzhiev, Desislava Somleva, Neli Georgieva, Nikolay Poroyliev, Elena Kinova, Asen Goudev; Sleep apnea and exacerbate heart failure in overweight patients; ERJ OpenResearch 2023 9:1; DOI: 10.1183/23120541.sleepandbreathing-2023.

5. P Kalidjiev, E Kinova, D Somleva, A Goudev, Sleep disorders in patients with overweight and acute and exacerbated chronic heart failure, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 28, Issue Supplement\_1, May 2021, zwab061.029, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab061.029>
6. Kalaydzhiev, Petar, et al. "Sleep disorders in patients with acute and exacerbated chronic heart failure." *Bulgarian Cardiology* 26.4 (2020): 5-11

## Глава VIII Библиография.

1. Гатева А, Каменов З, Георгиев О, Ангелова П. Ендокринни нарушения при пациенти с обструктивна сънна апнея. InSpiro 2009; 4(8):16-20
2. Драганова А, Терзийски К, Георгиев Т. Централна сънна апнея - мелодия без ритъм. InSpiro 2020; 1(54):21-25
3. Драганова А, Терзийски К, Костянев С. Терапия с постоянно положително налягане (CPAP) при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. InSpiro, 2016; 2 (35):56-60
4. Кътова Ц. Сърдечна недостатъчност с умерено редуцирана фракция на изтласквани. Къде сме днес? Българска Кардиология. 2021; 27(2): 12-16. <https://doi.org/10.3897/bgcardio.27.e68497>
5. Манов Е, Георгиев О. Кардиологични усложнения при обструктивна сънна апнея. InSpiro 2009;4(8):27-31
6. Минчева В, Груев И. Обструктивна сънна апнея - нетрадиционният сърдечно-съдов рисков фактор. Surd.-sud. zabol. MP, 46, 2015; 3: 41-46
7. Нейков Н, Симеонова А, Стайков И. Влияние на обструктивната сънна апнея при пациенти с остър исхемичен инсулт. Medical Magazine 2020; 1:4-6
8. Нейков Н, Симеонова А, Стайков И. Клинично проследяване при 105 пациенти с обструктивна сънна апнея и остър исхемичен мозъчен инсулт. Medical Magazine 2020; 1: 8-10
9. Панчева Р. Сърдечни и извънсърдечни субклинични увреждания при обструктивна сънна апнея. Spis. bulg. liga hipertoniya 2021; 9:5-21

10. Пенчева В, Манов Е, Петрова Д, Георгиев О. Рискови фактори за пристъпно предсърдно мъждене при пациенти с обструктивна сънна апнея. *Obshta med.* 2019, (2):11-15
11. Тасков Д, Миланова М. Обструктивна сънна апнея и сърдечносъдови болести. *Vulg. nevrolog.* 2018; (2):47-53
12. Чипев П. Обструктивна сънна апнея и сърдечно-съдов риск *GPNews* 2014; (9)15:28
13. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):412]. *Lancet*. 2011;377(9766):658-666. doi:10.1016/S0140-6736(11)60101-3
14. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):347-356. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.028
15. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):935-944. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229
16. Adelborg K, Schmidt M, Sundbøll J, et al. Mortality Risk Among Heart Failure Patients With Depression: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e004137. Published 2016 Sep 7. doi:10.1161/JAHA.116.004137

17. Allen LA, Gheorghide M, Reid KJ, et al. Identifying patients hospitalized with heart failure at risk for unfavorable future quality of life. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(4):389-398. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958009
18. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-1133. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053
19. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375–83.
20. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, et al. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):201-208. doi:10.1002/ejhf.682
21. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16. doi: 10.1038/s41572-020-0151-7.
22. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J*. 2016; 18(G):11-18
23. Arrigo M, Tolppanen H, Sadoune M, et al. Effect of precipitating factors of acute heart failure on readmission

and long-term mortality. *ESC Heart Fail.* 2016;3(2):115-121.  
doi:10.1002/ehf2.12083

24. Artz M, Floras JS, Logan AG, et al., for the CANPAP Investigators. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007;115:3173–80.
25. Arzt M, Oldenburg O, Graml A, et al. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in chronic heart failure: the SchlaHF-XT registry. *ESC Heart Fail.* 2022;9(6):4100-4111. doi:10.1002/ehf2.14027
26. Atalla A, Carlisle TW, Simonds AK, Cowie MR, Morrell MJ. Sleepiness and activity in heart failure patients with reduced ejection fraction and central sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2017;34:2172-23. doi:10.1016/j.sleep.2016.11.022
27. Banjade P, Kandel K, Itani A, et al. The Interplay between Obstructive Sleep Apnea, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Congestive Heart Failure: Time to Collectively Refer to Them as Triple Overlap Syndrome?. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(8):1374
28. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Incidence of Hypertension and Cardiovascular Events in Nonsleepy Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2012;307(20):2161–2168.  
doi:10.1001/jama.2012.4366

29. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):827-843. doi:10.1002/ejhf.1493
30. Bitter T, Faber L, Hering D, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2009;11:602–8.
31. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608– 13.
32. Bodez D, Guellich A, Kharoubi M, et al. Prevalence, severity, and prognostic value of sleep apnea syndromes in cardiac amyloidosis. *Sleep* 2016;39:1333–41.
33. Borrelli C, Gentile F, Sciarrone P, et al. Central and Obstructive Apneas in Heart Failure With Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:125. Published 2019 Sep 6. doi:10.3389/fcvm.2019.00125
34. Browne HA, Adams L, Simonds AK, Morrell MJ. Impact of age on breathing and resistive pressure in people with and without sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985). 2001;90(3):1074-1082. doi:10.1152/jappl.2001.90.3.1074

35. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000;117:205–25.
36. Chami J, Fleming S, Taylor CJ, et al. Point-of-care NT-proBNP monitoring for heart failure: observational feasibility study in primary care. *BJGP Open*. 2022;6(3):BJGPO.2022.0005. Published 2022 Sep 28. doi:10.3399/BJGPO.2022.0005
37. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2007;116(14):1549-1554. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690768
38. Chenuel BJ, Smith CA, Skatrud JB, Henderson KS, Dempsey JA. Increased propensity for apnea in response to acute elevations in left atrial pressure during sleep in the dog. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(1):76-83. doi:10.1152/jappphysiol.01617.2005
39. Cherneva R, Georgiev O, Petrova D. Сънна апнея и метаболитни нарушения. *Topmedica* 2010; 4:33-34
40. Cherniack NS. Respiratory dysrhythmias during sleep. *New Engl J Med* 1981;305:325–30.
41. Chipev P, Taskov D, Stancheva K, Aleksiev F. Аз знам, че нищо не знам за обструктивната сънна апнея. А вие? *InSpiro* 2020; (1)54:10-17
42. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2265-2275. doi:10.1056/NEJMoa1306187

43. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(12):1378–83.
44. Chowdhury M, Adams S, Whellan DJ. Sleep-disordered breathing and heart failure: focus on obstructive sleep apnea and treatment with continuous positive airway pressure. *J Card Fail.* 2010;16(2):164-174. doi:10.1016/j.cardfail.2009.08.006
45. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH; TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TENHMS) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1654-1664. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.050
46. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24(5):442-463. doi:10.1016/s0195668x(02)00823-0
47. Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P, et al. Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):72-84. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.025
48. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghide M. Fluid overload in acute heart failure--re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):165-169. doi:10.1016/j.ejheart.2008.01.007

49. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-105. doi: 10.1056/NEJMoa1506459. Epub 2015 Sep 1.
50. Crespo-Leiro MG et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3):438. doi:10.1002/ejhf.772
51. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):582-588. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.080
52. Damy T, Margarit L, Noroc A, Bodez D, Guendouz S, Boyer L, Drouot X, Lamine A, Paulino A, Rappeneau S, Stoica MH, Dubois-Randé JL, Adnot S, Hittinger L, d'Ortho MP. Prognostic impact of sleepdisordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(9):1009-19. doi: 10.1093/eurjhf/hfs085
53. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47–112.
54. Dempsey JA. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Exp Physiol* 2005;90: 13–24.

55. Dewan P, Rørth R, Jhund PS, et al. Differential Impact of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction on Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(1):29-40. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.081
56. Dokainish H, Teo K, Zhu J, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2017 Jul;5(7):e664]. *Lancet Glob Health*. 2017;5(7):e665-e672. doi:10.1016/S2214-109X(17)30196-1
57. Draganova AI, Terzi-yiski KV, Kostianev SS. Identifying predictors of central sleepapnea/Cheyne-Stokes breathing in chronic heart failure: a patho-physiological approach. *Folia Medica* 2016;58(4):225-233 doi: 10.1515/folmed-2016-0037
58. Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(4):387-92. PMID: 17694728; PMCID: PMC1978315.
59. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):669-675. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961789
60. Feng J, Li K, Luo W, Xie F, Li M, Wu Y. Effect of continuous positive pressure ventilation on left ventricular diastolic function E/A ratio in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis [published online ahead of print, 2023 May 10]. *Sleep Breath*. 2023;10.1007/s11325-023-02836-x. doi:10.1007/s11325-023-02836x

61. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hyperten- sion of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26(1):15–9. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.1.15>.
62. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619-626. doi:10.1007/s00134-010-2113-0
63. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):847-854. doi:10.1001/archinte.168.8.847
64. Gandhi PU, Szymonifka J, Motiwala SR, et al. Characterization and prediction of adverse events from intensive chronic heart failure management and effect on quality of life: results from the Pro- BType Natriuretic Peptide Outpatient-Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *J Card Fail* 2015;21:9–15.
65. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):345354. doi:10.1002/ejhf.932
66. Gheorghiade M, Pang PS, Ambrosy AP, et al. A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: analysis from the EVEREST trial. *Heart Fail Rev*. 2012;17(3):485-509. doi:10.1007/s10741-011-9280-0

67. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-3968. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590091
68. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001106. Published 2006 Jul 19. doi:10.1002/14651858.CD001106.pub3
69. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(15):1875-1886. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.010
70. Gospodinov K, Mladenova Y, Tisheva S. COPD – an important noncardiac factor for progression of chronic heart failure. *Cardiovascular diseases*. 2021; 52(3): 34-39
71. Gospodinov K, Mladenova Y, Tisheva S. Heart failure and depression. *Cardiovascular diseases*. 2021; 52(3): 40-45
72. Gospodinov K, Mladenova Y, Tisheva S. The role of chronic kidney disease for the progression of chronic heart failure. *Cardiovascular diseases*. 2021; 52(3): 27-33
73. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2276-2285. doi:10.1056/NEJMoa1306766

74. Granton JT, Naughton MT, Benard DC, et al. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:277-82.
75. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):220-229. doi:10.1038/nrcardio.2015.14
76. Greenway CV, Lister GE. Capacitance effects and blood reservoir function in the splanchnic vascular bed during non-hypotensive haemorrhage and blood volume expansion in anaesthetized cats. *J Physiol*. 1974;237(2):279-294. doi:10.1113/jphysiol.1974.sp010482
77. Grimm W, Sass J, Sibai E, et al. Severe central sleep apnea is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(6):706-712. doi:10.1111/pace.12495
78. Grodin JL, Liebo MJ, Butler J, et al. Prognostic Implications of Changes in Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Acute Decompensated Heart Failure: Insights From ASCEND-HF. *J Card Fail*. 2019;25(9):703-711. doi:10.1016/j.cardfail.2019.04.002
79. Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. *Circulation* 2014;130:892-901.

80. Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:376–81.
81. Hamo CE, O'Connor C, Metra M, Udelson JE, Gheorghiu M, Butler J. A Critical Appraisal of Short-Term End Points in Acute Heart Failure Clinical Trials. *J Card Fail*. 2018;24(11):783-792. doi:10.1016/j.cardfail.2018.08.007
82. Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: relationship to arterial PCO<sub>2</sub>. *Chest* 1993;104:1079–84.
83. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, et al. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:353–7.
84. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017;19(7):821-836. doi:10.1002/ejhf.872
85. Harmon, EK, Stafford, P, Ibrahim, S, et al. Atrial fibrillation is associated with central sleep apnea in clinic patients undergoing diagnostic polysomnography. *J Arrhythmia*. 2020; 36: 991–996. <https://doi.org/10.1002/joa3.12427>
86. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-38. doi:10.1038/nrcardio.2016.163

87. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl.* 1988;6(4):S529-S31.
88. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure out-patients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail* 2011;17:420-5.
89. Ishihara S, Gayat E, Sato N, et al. Similar hemodynamic decongestion with vasodilators and inotropes: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 35 studies on acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(12):971-980. doi:10.1007/s00392016-1009-6
90. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069
91. Javaheri S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, Stone KL, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and incident heart failure in older men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):561-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0536OC>.
92. Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 2. *Chest* 2014;146:858- 68.

93. 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.
94. Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Compr Physiol* 2013;3:141–63.
95. Javaheri S, McGinnis W. Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome: clinical and polysomnographic features. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:871-9.
96. Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 1: operational algorithms. *Chest* 2014;146:514–23.
97. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:949–54.
98. Javaheri S. Cardiovascular Diseases. In: Kryger MH, Avidan AY, Berry RB, editors. *Atlas of Clinical Sleep Medicine*. 2nd edition. Philadelphia, PA: Saunders, 2014:316–28.
99. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000;101:392–7.
100. Javaheri S. Heart failure. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practices of Sleep Medicine*. 6th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017:1271–85.

101. Javaheri S. Pembrey's dream: the time has come for a longterm trial of nocturnal supplemental nasal oxygen to treat central sleep apnea in congestive heart failure. *Chest* 2003;123: 322–5.
102. Jayaram NM, Khariton Y, Krumholz HM, et al. Impact of Telemonitoring on Health Status. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):e004148. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004148
103. Jelic S, Le Jemtel TH. Sleep-disordered breathing in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(3):169-175. doi:10.1007/s11897-009-0024-6
104. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(4):333–43. <https://doi.org/10.11909/j.issn.16715411.2016.03.020>.
105. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540
106. Johnson CB, Beanlands RS, Yoshinaga K, et al. Acute and chronic effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2008;24(9):697-704. doi:10.1016/s0828-282x(08)70668-8
107. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383: 736–47.

108. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
109. Kaye DM, Lambert GW, Lefkovits J, Morris M, Jennings G, Esler MD. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):570-578. doi:10.1016/0735-1097(94)90738-2
110. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1186-1194. doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.065
111. Khayat R, Abraham W, Patt B, et al. Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *J Card Fail*. 2012;18(7):534-540. doi:10.1016/j.cardfail.2012.05.003
112. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, Pleister A, Abraham WT. Sleep disordered breathing and postdischarge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1463-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu522.
113. Klaeboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr*. 2019;17(1):10-16. doi:10.1007/s12574-018-0405-5

114. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail.* 2015;21(3):240-249. doi:10.1016/j.cardfail.2014.12.008
115. Krawczyk M, Flinta I, Garncarek M, et al. Sleep disordered breathing in patients with heart failure. *Cardiol J.* 2013;20(4):345355. doi:10.5603/CJ.2013.0092
116. Lam JC, Yan CS, Lai AY, Tam S, Fong DY, Lam B, et al. Determinants of daytime blood pressure in relation to obstructive sleep apnea in men. *Lung.* 2009;187(5):291-8. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9161-7>.
117. Lamba J, Simpson CS, Redfearn DP, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace* 2011;13:1174-9.
118. Lévy P, Naughton MT, Tamsier R, Cowie MR, Bradley TD. Sleep apnoea and heart failure. *Eur Respir J.* 2022;59(5):2101640. Published 2022 May 12. doi:10.1183/13993003.01640-2021
119. Ljunggren M, Byberg L, Theorell-Haglöw J, Lindahl B, Michaëlsson K, Lindberg E. Increased risk of heart failure in women with symptoms of sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2016;17:32-37. doi:10.1016/j.sleep.2015.09.018
120. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):635-641. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.044

121. 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.
122. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. CheyneStokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. *Clinics* 2005;60:333–44.
123. Lyons OD, Bradley TD. Heart failure and sleep apnea. *Can J Cardiol* 2015;31:898–908.
124. Lyons OD, Floras JS, Logan AG, et al. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19:579-587.
125. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):611-617. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.007
126. Manov EI, Pencheva VP, Runev NM, Naydenov SN, Petrova DS, Georgiev OB. Pericardial Effusion in Obstructive Sleep Apnea without Pulmonary Arterial Hypertension and Daily Hypoxemia - is it Unusual? *Balkan Med J* 2018;35:233-7
127. Mansfield DR, Gollogly C, Kaye DM. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep

apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361–6.

128. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;:]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
129. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-931. doi:10.1056/NEJMoa1606599
130. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285(26):1441–6.
131. McKie PM, Schirger JA, Costello-Boerrigter LC, et al. Impaired natriuretic and renal endocrine response to acute volume expansion in pre-clinical systolic and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(20):2095-2103. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.042
132. Mebazaa A Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine-short version. *Eur. Heart J*. 2015;36(30):1958–1966
133. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction.

Intensive Care Med. 2018;44(6):760-773. doi:10.1007/s00134-018-5214-9

134. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):290-301. doi:10.1007/s00134-0102073-4
135. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):147-163. doi:10.1007/s00134-0154041-5
136. Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, et al. Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *Eur Respir J* 2016;48:142-50.
137. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(1):28-35. doi:10.1038/nrcardio.2015.134
138. Meurin P, Ben Driss A, Defrance C, et al. Central sleep apnea after acute coronary syndrome and association with ticagrelor use. *Sleep Med.* 2021;80:39-45. doi:10.1016/j.sleep.2021.01.026
139. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):298-305. doi:10.1016/j.jchf.2014.02.007

140. Miró Ò, Takagi K, Gayat É, et al. Time-pattern of adverse outcomes after an infection-triggered acute heart failure decompensation and the influence of early antibiotic administration and hospitalisation: results of the PAPRICA-3 study. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(1):34-45. doi:10.1007/s00392-019-014813
141. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):164. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004
142. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1451-1464. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.037
143. Morken IM, Storm M, Søreide JA, Urstad KH, Karlsen B, Husebø AML. Posthospitalization Follow-Up of Patients With Heart Failure Using eHealth Solutions: Restricted Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2022;24(2):e32946. Published 2022 Feb 15. doi:10.2196/32946
144. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731. doi:10.1002/ejhf.1494
145. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-596. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.068

146. Mullens W, Tang WH. The early intertwining of the heart and the kidney through an impaired natriuretic response to acute volume expansion. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2104-2105. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.064
147. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Tang WHW. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1872-1882. doi:10.1093/eurheartj/ehx035
148. 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(2):330-338. doi:10.1164/ajrccm/148.2.330
149. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, et al. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:473-9.
150. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, et al. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO<sub>2</sub> in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1598-604.
151. Nijst P, Martens P, Dupont M, Tang WHW, Mullens W. Intrarenal Flow Alterations During Transition From Euvolemia to Intravascular Volume Expansion in Heart Failure Patients. *JACC Heart Fail*. 2017;5(9):672-681. doi:10.1016/j.jchf.2017.05.006

152. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(4):378-388. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.025
153. O'Connor CM, Joynt KE. Depression: are we ignoring an important comorbidity in heart failure?. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1550-1552. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.003
154. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, et al. Cardiovascular outcomes with minute ventilation- targeted adaptive servoventilation therapy in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:15771587.
155. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(3):251-257. doi:10.1016/j.ejheart.2006.08.003
156. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J* 2016;37:1695–703.
157. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with pre- served ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355(3):251–9.
158. Palazzuoli A, Evangelista I, Ruocco G, et al. Early readmission for heart failure: An avoidable or ineluctable debacle?. *Int J Cardiol*. 2019;277:186-195. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.039

159. Pancheva R, Runev N, Manov E, Dimchovski E, Stoimenov B, Kolev V, Vassilev D. Which patients with heart failure and preserved ejection fraction in Bilgaria are more likely to be rehospitalized and have higher mortality rate? *Acta Medica Mediterranea*. 2019; 35: 2575
160. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60(1):49-54. doi:10.1016/s0167-5273(97)02952-5
161. Passantino A, Monitillo F, Iacoviello M, Scrutinio D. Predicting mortality in patients with acute heart failure: Role of risk scores. *World J Cardiol*. 2015;7(12):902-911. doi:10.4330/wjc.v7.i12.902
162. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2117-2126. doi:10.1056/NEJMoa0706824
163. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):613-620. doi:10.1164/rccm.201601-0088OC
164. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1109-14.

165. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:43–52.  
<https://doi.org/10.2147/NSS.S34841>.
166. Platz E, Campbell RT, Claggett B, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Heart Fail*. 2019;7(10):849858. doi:10.1016/j.jchf.2019.07.008
167. Platz E, Jhund PS, Claggett BL, et al. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):295-303.  
doi:10.1002/ejhf.901
168. Polecka A, Olszewska N, Danielski Ł, Olszewska E. Association between Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure in Adults-A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(19):6139. Published 2023 Sep 22. doi:10.3390/jcm12196139
169. Quaranta AJ, D'Alonzo GE, Krachman SL. Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1997;111:467–73.
170. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978;44(6):931–8.
171. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646-659. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300268
172. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical

outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1527-1537.  
doi:10.1016/j.jacc.2006.06.055

173. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(2):6. Published 2020 Jan 18. doi:10.1007/s11886-020-1257-y
174. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):263-276. doi:10.21037/cdt-20-302
175. Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep disordered breathing in heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ.* 2013;22(2):104-109. doi:10.1016/j.hlc.2012.08.006
176. Shah AM. Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):341-349. doi:10.1007/s11897-013-0166-4
177. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19-25.
178. Sidebottom AC, Jorgenson A, Richards H, Kirven J, Sillah A. Inpatient palliative care for patients with acute heart failure: outcomes from a randomized trial. *J Palliat Med.* 2015;18(2):134-142. doi:10.1089/jpm.2014.0192
179. Simon MA, Schnatz RG, Romeo JD, Pacella JJ. Bedside Ultrasound Assessment of Jugular Venous Compliance as a Potential Point-of-Care Method to Predict Acute

Decompensated Heart Failure 30-Day Readmission. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(15):e008184.  
doi:10.1161/JAHA.117.008184

180. 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(4):1101-1106.  
doi:10.1164/ajrccm.160.4.9903020
181. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-689.
182. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiriadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study. *Eur Heart J.* 2010;31(6):719-727. doi:10.1093/eurheartj/ehp530
183. Sliwa K, Davison BA, Mayosi BM, et al. Readmission and death after an acute heart failure event: predictors and outcomes in sub-Saharan Africa: results from the THESUS-HF registry. *Eur Heart J.* 2013;34(40):3151-3159. doi:10.1093/eurheartj/ehp393
184. Snipelisky D, Chaudhry SP, Stewart GC. The Many Faces of Heart Failure. *Card Electrophysiol Clin.* 2019 Mar;11(1):11-20.  
doi: 10.1016/j.ccep.2018.11.001
185. 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;99:1574–9.

186. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2194–200.
187. Somers V, Javaheri S. Cardiovascular effects of sleep-related breathing disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practices of Sleep Medicine*. 6th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017;1243–52.
188. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897–904. <https://doi.org/10.1172/JCI118235>.
189. Sowho M, Sgambati F, Guzman M, Schneider H, Schwartz A. Snoring: a source of noise pollution and sleep apnea predictor. *Sleep*. 2020;43(6):zsz305. doi:10.1093/sleep/zsz305
190. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, et al. 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;19:922–8.
191. Stein PK. Sleep apnea: what does that really mean? A commentary on Baranchuk: "Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and conduction disorders". *J Electrocardiol*. 2012;45(5):513-514. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.06.013
192. 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(1):65–75.

193. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;161(3):306–12.
194. Tazón-Varela MA, Alonso-Valle H, Ramos-Estebanez C, GalloTerán J, Muñoz-Cacho P. Elevated BMI and NT-proBNP: a potential safety predictor for community acquired pneumonia discharge from the emergency department. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(7):1044-1045. doi:10.1038/s41430-021-01066-2
195. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na<sup>+</sup> storage in the skin [published correction appears in *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Sep;287(3):H1433]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287(1):H203-H208. doi:10.1152/ajpheart.01237.2003
196. Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. 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;45:2008–11.
197. Van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation.* 2011;124(16):1719-1726. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043042

198. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):485-495. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.070
199. Wadhera RK, Joynt Maddox KE, Wasfy JH, Haneuse S, Shen C, Yeh RW. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program With Mortality Among Medicare Beneficiaries Hospitalized or Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, and Pneumonia. *JAMA*. 2018;320(24):2542-2552. doi:10.1001/jama.2018.19232
200. Walker NA, Sunderram J, Zhang P, Lu SE, Scharf MT. Clinical utility of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath*. 2020;24(4):1759-1765. doi:10.1007/s11325-020-02015-2
201. Wang M, Shah AM. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:101-111. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.02.004
202. Wang, T, Yu, F-C, Wei, Q, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure patients with different etiologies. *Clin Cardiol*. 2022; 45: 778-785. doi:10.1002/clc.23840
203. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *J Physiol* 2013;591:1179–93.
204. Xie A, Skatrud JB, Khayat R, Dempsey JA, Morgan B, Russell D. Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with

- congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:371–8.
205. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, Dempsey JA. Apneahypopnea threshold for CO<sub>2</sub> in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1245–50.
206. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019
207. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/ AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(6):776–803.
208. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2022 Mar 22;145(12):e775]. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67. doi:10.1161/CIR.0000000000000988
209. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-age adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–5.

210. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
211. Yu J, Zhang F, Fletcher EC. Stimulation of breathing by activation of pulmonary peripheral afferents in rabbits. *J Appl Physiol* 1998;85: 1485-92.
212. Zambroski CH, Moser DK, Bhat G, Ziegler C. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005;4(3):198-206. doi:10.1016/j.ejcnurse.2005.03.010
213. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433-1441. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783910
214. Zühlke L, Karthikeyan G, Engel ME, et al. Clinical Outcomes in 3343 Children and Adults With Rheumatic Heart Disease From 14 Low- and Middle-Income Countries: Two-Year Follow-Up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation*. 2016;134(19):1456-1466. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024769