

LE APNEE NOTTURNE: EPIDEMIOLOGIA IN CRESCITA, COME INDIVIDUARLE E TRATTARLE

*E. Natale, M. Pistono**

I UOC Cardiologia, Ospedale S. Camillo, Roma
* Divisione di Cardiologia, Fondazione S. Maugeri,
IRCCS, Veruno, Novara.

I disturbi del respiro durante il sonno (SDB: Sleep Disordered Breathing) rappresentano una comorbilità tra le più frequenti nei pazienti con scompenso cardiaco, ma sono anche correlati sia sul piano epidemiologico, che fisiopatologico alla cardiopatia ischemica, all'ipertensione arteriosa, alla sindrome metabolica, al diabete mellito, alla fibrillazione atriale, alla morte improvvisa e all'ictus. La prevalenza degli SDB è in progressivo aumento, in relazione alla crescente diffusione dell'obesità^{1,2}. Nel contesto degli SDB, si possono distinguere due sindromi primarie: le apnee di tipo ostruttivo (OSA: Obstructive Sleep Apnea) e le apnee di tipo centrale (CSA: Central Sleep Apnea). I meccanismi fisiopatologici sottostanti sono differenti e implicano cicli ricorrenti di attività simpatica eccessiva, ipossiemia e ipercapnia, incremento dell'imbibizione polmonare per l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari. I sintomi degli SDB comprendono il russamento e la sonnolenza diurna.

Apnee di tipo ostruttivo

Le OSA sono caratterizzate da episodi ricorrenti di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree superiori, che determinano aumento della pressione negativa intratoracica, discontinuità del sonno e ipossia intermittente durante il sonno. Si verificano ripetute pause respiratorie di durata per lo più variabile da dieci a trenta secondi (solo occasionalmente superiori al minuto) per il collabimento, durante il sonno, di uno o più punti della faringe. Questo impedimento meccanico al passaggio dell'aria è alla base dell'apnea ostruttiva e comporta un dispendio energetico da parte dei muscoli toracoadominali deputati all'inspirazione. L'ipossia e l'ipercapnia che si generano in questa circostanza, stimolano i chemorecettori e, insieme ai riflessi meccanici originati da strutture del collo, permettono l'interruzione dell'apnea con un

evento denominato “arousal”. I pazienti con OSA da svegli compensano il restringimento delle vie respiratorie alte aumentando l’attività dei muscoli respiratori; questo effetto protettivo svanisce durante il sonno perché i muscoli si rilasciano e prevale l’ostruzione.

Negli obesi, diversi fattori anatomici e funzionali concorrono al determinismo delle OSA. Il tessuto molle che costituisce e circonda le vie aeree è sovrabbondante e contribuisce al restringimento della faringe. Anche nella lingua, nel palato molle e nell’ugola c’è un eccesso di deposizione di grasso. I volumi polmonari sono marcatamente ridotti per effetto dell’aumento della massa grassa addominale e del clinostatismo. La riduzione dei volumi polmonari può diminuire le forze di trazione longitudinali tracheali e la tensione parietale faringea, facilitando così il restringimento delle vie aeree. Inoltre, la resistenza alla leptina correlata all’obesità può alterare le interazioni neuroanatomiche necessarie a una respirazione fisiologica, favorendo le OSA³. È stato proposto il nome di “sindrome Z” per l’associazione tra sindrome metabolica e OSA, per esprimere la forte associazione tra le due condizioni⁴.

Le OSA sono una condizione patologica comune che interessa almeno il 2-4% della popolazione adulta e sono in crescita progressiva. I dati sulla prevalenza attuale delle OSA indicano che un terzo degli studi del sonno presenta gradi variabili di OSA (indice apnea/ipopnea >5 eventi/ora di sonno), anche se l’impatto clinico è associato da indici AHI ben superiori al limite di 5 eventi/ora¹. Nell’età compresa tra 30 e 70 anni, il 13% circa degli uomini e il 6% delle donne hanno forme moderate o severe di OSA (indice apnea/ipopnea >15 eventi/ora di sonno)¹. La prevalenza di OSA sale al 50-60% nei pazienti obesi e con sindrome metabolica⁵.

Apnee di tipo centrale

Le CSA identificano quella condizione definita come interruzione degli atti del respiro durante il sonno, dettata dall’assenza dell’impulso centrale all’atto respiratorio (drive respiratorio). In alcuni casi, specie nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, le apnee di tipo centrale sono organizzate con un periodismo tipico con andamento crescente/decescente, denominato periodismo di Cheyne Stokes. Le apnee centrali con periodismo di Cheyne Stokes sono infatti caratterizzate da ricorrenti ipopnee o apnee seguite da iperventilazioni che presentano un tipico pattern di crescendo-decrescendo del volume corrente. L’apnea centrale è presente in circa il 25 - 60% (a seconda delle casistiche) dei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Una delle ipotesi più accreditate è che le fasi di iperpnea vengono innescate dalla stimolazione dei recettori vagali polmonari, come conseguenza delle elevate pressioni di riempimento e dell’aumento dei volumi telediastolici, causando ipocapnia. In alcuni individui è presente un’ipersensibilità del centro di controllo respiratorio alle variazioni di pressione parziale di CO₂, che produce un’eccessiva risposta ventilatoria. L’instabilità del controllo del respiro è ulteriormente alimentata dal prolungamento del tempo di circolo relato alla disfunzione ventricolare sinistra, che prolunga l’intervallo tra riconoscimento centrale della PaCO₂ e risposta ventilatoria. Si instaura un circolo vizioso, nel quale l’insufficienza cardiaca peggiora gli SDB e viceversa.

Le CSA non hanno un effetto funzionale diretto sulla portata cardiaca,

mancando l'effetto meccanico dell'ostruzione delle prime vie aeree e la conseguente eccessiva pressione negativa intratoracica ma, analogamente alle OSA causano ipossie, ipercapnie e "arousal" notturni che incrementano l'attività simpatica, influenzando negativamente la funzione cardiaca ⁶.

Definizione di apnea, ipopnea e Apnea-Hypopnea Index (AHI)

L'apnea viene definita come riduzione del flusso di aria superiore all'80% del periodo precedente di respiro stabile (flusso di aria residua inferiore al 20%), per almeno 10 secondi. L'ipopnea come riduzione del flusso di aria o di escursione toracoaddominale tra il 70% e il 20% del precedente periodo di respiro stabile, per almeno 10 secondi. L'apnea viene classificata come ostruttiva se si rileva escursione nei canali di induttanza toracica o addominale, centrale in assenza di escursioni. L'indice apnea-ipopnea (AHI) viene definito come numero di apnee e ipopnee, per ora di sonno. I valori soglia dell'AHI, utili a definire il livello di gravità delle apnee sono: <5 (normale), 5.0-15 (lievi), 15-30 (moderate) e >30.0 eventi/ora (severe).

Altri parametri utili sono: gli "arousal" correlati allo sforzo respiratorio (RERA), la percentuale di tempo di sonno totale con saturazione di ossiemoglobina inferiore al 90% (TST90) e l'indice di apnea centrale, che indica il numero di apnee centrali per ora di sonno.

Rischio cardiovascolare nelle OSA

I pazienti con OSA hanno un rischio cardiovascolare aumentato, come conseguenza dell'attivazione di diversi meccanismi. La funzione autonoma è alterata per aumento dell'attività simpatica efferente durante gli episodi di apnea. Le OSA si associano ad aumento dell'attività simpatica muscolare sia negli obesi che nei normopeso ⁷. Vi sono limitate evidenze sull'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nelle OSA. È stato osservato un aumento della secrezione di aldosterone, che potrebbe essere in parte responsabile dei casi di ipertensione resistente; la somministrazione di spironolattone ha ridotto il numero di apnee-ipopnee sia centrali che ostruttive ⁸. La disfunzione endoteliale, lo stress ossidativo e l'attivazione di molecole infiammatorie sono stati dimostrati nei pazienti con OSA. Inoltre, frequentemente le OSA coesistono con la sindrome metabolica e/o con il diabete mellito tipo 2. Nelle OSA è ben documentata l'insulinoresistenza e la disfunzione delle cellule beta pancreatiche ⁵. Per le OSA è stato anche dimostrato un ruolo favorente nella progressione dell'epatopatia grassa non alcolica (NAFLD) verso gli stadi più gravi di steatoepatite ⁹.

Eventi cardiovascolari e danno d'organo nelle OSA

Le OSA di grado severo non trattate sono associate a eventi cardiovascolari fatali e non fatali e a mortalità totale. Manca tuttavia una forte evidenza sull'indipendenza dell'effetto delle OSA dal grado di obesità viscerale ¹⁰. La relazione tra OSA e malattia coronarica rimane controversa. Nello Sleep Heart

Health Study le OSA risultarono deboli predittori indipendenti di eventi coronarici incidenti (infarto miocardico, rivascolarizzazione o morte coronarica) solo in uomini di età inferiore a 70 anni, ma non negli uomini più anziani e in tutte le donne^{10,11}. Nello stesso studio, le OSA aumentavano la probabilità di scompenso cardiaco, indipendentemente da altri fattori di rischio noti¹¹. Questi dati riguardavano prevalentemente pazienti anziani, mentre erano incerti nei pazienti più giovani. Le evidenze scientifiche sono più forti per il rischio di ictus, che viene aumentato nelle OSA indipendentemente da altri fattori di rischio cerebrovascolari¹². In una recente analisi longitudinale, il gruppo di pazienti con SDB di severa entità (AHI >30) non trattata, aveva una probabilità di 2.6 volte maggiore di malattia coronarica o scompenso cardiaco, rispetto al gruppo senza SDB (AHI = 0)¹³.

Le OSA possono favorire la comparsa di danno d'organo correlato all'ipertensione. In particolare, nei pazienti ipertesi con OSA, rispetto a quelli senza OSA, sono stati osservati maggiore spessore intima-media carotideo, aumento della rigidità aortica, maggiore ipertrofia ventricolare sinistra e diametro atriale sinistro, alterazione della funzione sistolica e diastolica dei ventricoli, che predispongono alla fibrillazione atriale e allo scompenso cardiaco¹⁴. Il trattamento con Pressione Aerea Continua Positiva (CPAP) determina un miglioramento dei sintomi e dei parametri emodinamici. Le OSA sono anche associate alla proteinuria, anche se rimane controversa l'indipendenza di questa associazione dai valori di pressione arteriosa e di indice di massa corporea¹⁴.

SDB nelle patologie cardiovascolari

Nello scompenso cardiaco cronico sono frequenti le CSA; tuttavia anche la prevalenza delle OSA è rilevante e viene descritta tra il 10 e il 25%. Le OSA sono favorite dall'accumulo di liquidi nel collo, con restringimento delle vie aeree, in clinostatismo. Le OSA non trattate sono un predittore di rischio indipendente di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco^{15,16}. Sia le OSA che le CSA di nuova diagnosi durante ospedalizzazione per scompenso cardiaco acuto si associano indipendentemente alla mortalità dopo la dimissione¹⁷.

Il 50-70% dei pazienti con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio presenta disturbi del respiro. Le OSA possono rappresentare sia un fattore di rischio di ictus, che una conseguenza. Le CSA si rilevano nel 30-40% degli ictus in fase acuta e tendono a diminuire successivamente; diversamente, il miglioramento delle OSA è più lento. Gli SDB nell'evoluzione di un ictus si associano a prolungata ospedalizzazione, aumentata mortalità e peggiore evoluzione funzionale¹⁴.

Diagnosi

La Sindrome delle OSA (OSAS), secondo l'American Sleep Academy of Medicine, si definisce come associazione di almeno 5 episodi di ostruzione respiratoria per ora durante il sonno (apnea, ipopnea o RERA) con i criteri diagnostici che seguono: a) eccessiva sonnolenza diurna, non spiegata da altri fattori, e/o b) almeno due tra i seguenti sintomi non spiegati da altri fattori: 1) soffocamento o gasping durante il sonno; 2) risvegli ricorrenti durante il son-

no; 3) sonno non ristoratore; 4) stanchezza diurna; 5) alterata capacità di concentrazione¹⁸.

La PoliSonnoGrafia (PSG) è l'esame gold standard per la diagnosi delle apnee notturne. La PSG monitorizza l'attività elettroencefalografica e muscolare insieme ai parametri cardio-respiratori, che comprendono il flusso di aria, lo sforzo respiratorio, l'ossimetria e parametri elettrocardiografici o di frequenza cardiaca. La PSG può essere anche impiegata per ottimizzare e verificare l'efficacia della terapia. Sono stati recentemente commercializzati strumenti ambulatoriali per uso diagnostico domestico, ma la loro accuratezza e precisione non sono completamente validate. Gli strumenti diagnostici per la valutazione delle OSA si distinguono in 4 livelli. La PSG è di livello 1, se effettuata in ambulatorio specialistico, in video sorveglianza e sotto supervisione continua, sono: di livello 2 se, pur rilevando i molteplici parametri del livello 1, viene eseguita senza supervisione in ospedale o al domicilio. Al livello 3 si colloca il poligrafo portatile per uso domiciliare, con un numero limitato di canali (almeno 4 canali), tra i quali almeno due per individuare escursioni respiratorie o sforzo respiratorio e flusso aereo, gli altri per frequenza cardiaca o ECG e saturazione di ossigeno. Gli strumenti del livello 4 sono dotati di uno o due canali per saturazione di ossigeno o flusso d'aria¹⁸.

Elevata probabilità pre-test di OSA

Uno degli aspetti più rilevanti della diagnostica delle OSA riguarda l'identificazione della popolazione con elevata probabilità di malattia, in relazione ai sintomi, alle caratteristiche cliniche e ai reperti obiettivi. In questi individui occorre concentrare le risorse strumentali necessarie a confermare diagnosi e gravità di OSA.

I sintomi e i segni clinici comprendono, per la notte: apnee notturne testimoniate; russamento rumoroso, frequente e intermittente; bocca asciutta e sete notturna; diuresi notturna; soffocamento e dispnea; sonno disturbato; sudorazione; congestione nasale prevalentemente notturna; storia familiare di russamento e apnee nel sonno; per il giorno: spiccata sonnolenza, stanchezza, difficoltà di concentrazione, faringodinia di mattina, cefalea nelle ore della mattina¹⁸.

Le caratteristiche cliniche frequenti sono: sesso maschile, donne post-menopausa; eccesso ponderale, obesità centrale (BMI >30 kg/mq, circonferenza del collo superiore a 43 cm nei maschi e 41 nelle femmine); storia di cardiopatia ischemica, ictus o scompenso cardiaco; anomalie anatomiche delle vie aeree superiori (macroGLOSSIA, tonsille e ugola ipertrofiche); retrognatia¹⁸.

I reperti obiettivi nella valutazione del rischio cardiovascolare e metabolico comprendono: ipertensione refrattaria, che si associa a OSA nel 50-80% dei casi; profilo pressorio non-dipping al monitoraggio ambulatorio h-24 della pressione arteriosa; malattia aterosclerotica generalizzata; bradiaritmie o tachiaritmie notturne all'esame Holter ECG (blocco senoatriale o atrioventricolare, extrasistolia sopraventricolare o ventricolare, fibrillazione atriale); diabete mellito.

Partendo dalla stima della probabilità pre-test di OSA si può utilizzare un algoritmo diagnostico, che viene rappresentato in figura 1.

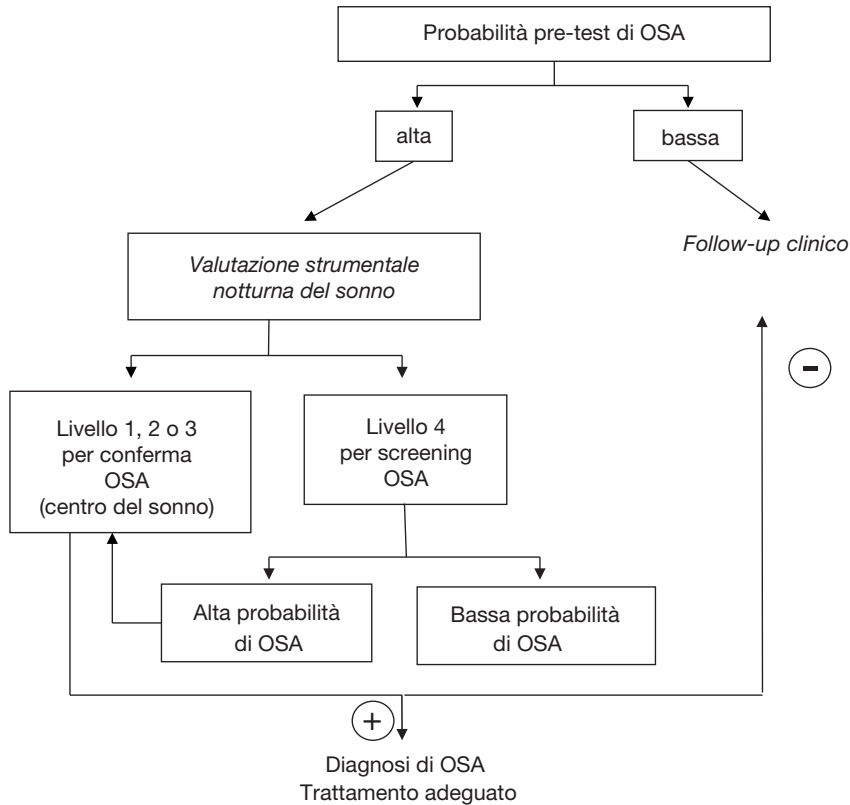


Fig. 1. Algoritmo diagnostico per apnea ostruttiva notturna.

Trattamento

Il trattamento va distinto per le OSA e per le CSA. Per le OSA uno dei cardini del trattamento è costituito dall'adozione di stili di vita adeguati. Obesità e sedentarietà sono molto comuni nei pazienti con OSAS. La correzione dello stile di vita è una misura adeguata e sufficiente nella maggior parte delle forme lievi. Spesso, in queste forme, nelle registrazioni della PSG gli eventi OSA si verificano nella sola postura supina, che pertanto deve essere sconsigliata. In alcuni casi possono essere utili presidi particolari che evitino di dormire sulla schiena.

La riduzione del peso corporeo comporta rilevanti benefici nel trattamento delle OSA e delle patologie correlate. Non esistono tuttavia grandi studi controllati sugli effetti della perdita di peso negli obesi con OSA. Piccoli studi hanno dimostrato che la perdita di peso corporeo comporta il miglioramento di diversi indici di gravità delle OSA. In uno studio longitudinale una perdita di peso del 10% si associava alla riduzione dell'AHl del 26%¹⁹. L'impatto della chirurgia bariatrica nei grandi obesi con OSA non è stato valutato in studi controllati; dati retrospettivi, tuttavia, indicano che le OSA si risolvono in buona parte dei pazienti trattati.

Altre misure importanti sono l'abolizione completa del fumo, la riduzione del consumo di alcolici e l'incremento dell'esercizio fisico. L'ingestione di bevande alcoliche aumenta frequenza e durata delle apnee, riducendo il tono muscolare delle vie aeree superiori e deprimendo gli "arousal". Nel Wisconsin Sleep Cohort Study è stato osservato che la sedentarietà si associava ad aumento degli SDB, anche dopo correzione del peso corporeo²⁰. In piccoli gruppi di pazienti, programmi strutturati di esercizio fisico hanno diminuito l'AHI. In altri tre studi in pazienti obesi con OSA, diabetici e non diabetici, un programma di dieta ipocalorica e di esercizio fisico ha ridotto in modo significativo l'AHI (da - 4 a - 23 eventi/h), rispetto ai controlli²¹.

Le OSA più importanti, tuttavia, richiedono l'impiego di pressione aerea continua positiva (CPAP), generata da dispositivi che aumentano la pressione nelle vie aeree superiori e le mantengono pervie attraverso speciali maschere facciali. La CPAP determina la riapertura delle vie aeree collassate, previene le apnee ostruttive, riduce la pressione trasmurale e diminuisce l'attività simpatica, riducendo gli "arousal". Il limite principale è la tollerabilità; l'aderenza a breve termine è del 50-80%, per una durata media di 3.5 - 4.5 ore per notte. In pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco, la CPAP migliora la frazione di eiezione, riduce l'attività simpatica e il postcarico, migliora il controllo della pressione arteriosa, riduce frequenza e durata degli episodi di fibrillazione atriale, migliora la sensibilità dei beta-recettori e migliora la qualità della vita².

La questione del trattamento delle CSA nello scompenso cardiaco è particolarmente spinosa e complessa. In sintesi, uno dei principali obiettivi è l'ottimizzazione del trattamento medico dello scompenso cardiaco, che si è dimostrato in grado di attenuare gli SDB, probabilmente attraverso diversi meccanismi tra cui la riduzione della pressione di incuneamento polmonare, la normalizzazione della PaCO₂, l'incremento della gittata sistolica, il miglioramento del tempo di circolo e della capacità funzionale.

Altre terapie utili comprendono la somministrazione di ossigeno notturna e di teofillina, sebbene manchino studi controllati.

Diversamente dalle OSA, l'efficacia della CPAP nelle CSA è incerta. È stato osservato un effetto immediato sulla riduzione delle apnee, ma gli studi disponibili non hanno dimostrato un miglioramento degli esiti dello scompenso cardiaco. In particolare nello studio CANPAP (Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure), il più ampio trial clinico sulla CPAP nello scompenso cardiaco con ridotta funzione sistolica, la CPAP ha ridotto le CSA, migliorato l'ossigenazione notturna e la frazione di eiezione, ridotto i livelli plasmatici di norepinefrina, ma non ha influenzato l'endpoint primario composto da sopravvivenza senza trapianto cardiaco, ospedalizzazione o qualità della vita²². In un'analisi post-hoc, tuttavia, la CPAP ha migliorato la sopravvivenza libera da trapianto in pazienti con soppressione adeguata delle CSA²³.

La CPAP, pertanto, non può essere raccomandata di routine nei pazienti con scompenso cardiaco e CSA con lo scopo di ridurre mortalità e morbilità. Rimane da definire un possibile impiego della terapia ventilatoria finalizzato a migliorare i sintomi o limitato a sottogruppi di pazienti da identificare e valutare in studi clinici adeguati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al.* Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177:1006-14
- 2) *Barcena JA, Fang JC.* Diagnosis and treatment of sleep apnea in heart disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2007; 9:501-09
- 3) *Polotsky M, Elsayed-Ahmed AS, Pichard L, et al.* Effects of leptin and obesity on the upper airway function. *J Appl Physiol* 2012; 112:1637-43
- 4) *Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, et al.* "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53 Suppl 3:S25-8
- 5) *Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G.* Obstructive sleep apnea. A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:569-76
- 6) *Bradley TD, Floras JS.* Sleep apnea and heart failure. Part II. Central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1822-26
- 7) *Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, et al.* Obstructive sleep apnea dependent and independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension* 2005; 46:321-5
- 8) *Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al.* Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24:532-537
- 9) *Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, et al.* Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity [Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:910-1]. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:228-34
- 10) *Selim B, Won C, Yaggi HK.* Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med* 2010; 31:203-220
- 11) *Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al.* Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health study. *Circulation* 2010; 122:352-360
- 12) *Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, et al.* Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist* 2010; 16:269-273
- 13) *Hla KM, Young T, Hagen EW, et al.* Coronary Heart Disease Incidence in Sleep Disordered Breathing: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2015; 38:677-84
- 14) *Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al.* Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on Obstructive Sleep Apnea. *J Hypertens* 2012; 30:633-46
- 15) *Kasai T, Bradley TD.* Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:119-127
- 16) *Somers VK, White DP, Amin R, et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:686-717
- 17) *Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al.* Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015; 36:1463-69
- 18) *American Academy of Sleep Medicine.* International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005
- 19) *Peppard PE, Young T, Palta M, et al.* Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284:3015-21

- 20) *Peppard PE, Young T.* Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004; 27:480-484
- 21) *Qaseem A, Holty J-EC, Owens DK, et al.* Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2013; 159:471-83
- 22) *Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al.* Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353:2025-33
- 23) *Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al.* Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure. A post hoc analysis of the CANPAP trial. *Circulation* 2007; 115:3173-80