

Централна сънна апнея – мелодия без ритъм

Брой № 1 (54) / февруари 2020, Медицина на Съня

Използвани съкращения	
АСВ	адаптивна сервоентилация
АХИ	апнео-хипопнеичен индекс
ЕЕГ	електроенцефалография
ИТМ	индекс на телесна маса
ПСГ	полисомнография
РЕМ	сън с бързи очни движения
СН	сърдечна недостатъчност
ФИ (EF)	фракция на изтласкване
ФОК	функционален остатъчен капацитет
ХСН	хронична сърдечна недостатъчност
ЦСА	централна сънна апнея
ЧСД	Чейн-Стоуксово дишане
AASM	Американска асоциация по медицина на съня
BPAP	апарат за вариабилно подаване на положително налягане в дихателните пътища
CO ₂	въглероден диоксид
StO ₂	концентрация на кислорода
CPAP	апарат за продължително подаване на положително налягане в дихателните пътища
HFrfEF	сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване
ICSD	Международна класификация за разстройства на съня
pCO ₂	парциално налягане на въглеродния диоксид
Ve	вентилация

Анелия Драганова Кирил Терзийски, Тодор Георгиев

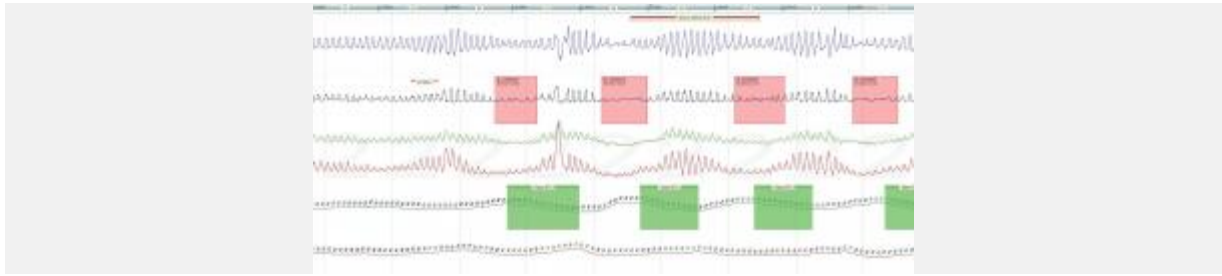
Определение.

Централната сънна апнея (ЦСА) представлява нарушение на дишането по време на сън, характеризиращо се с повтарящи се пълни или частични дихателни паузи (апнеи и/или хипопнеи), които, за разлика от обструктивната сънна апнея, се съпътстват от липса на дихателни усилия.

Класификация

Международната класификация за разстройства на съня (ICSD-3) различава 8 форми на централна сънна апнея¹:

1. ЦСА по типа на Чейн-Стоуксово дишане (ЧСД).
2. ЦСА при различни заболявания (напр. неврологични и нервно-мускулни разстройства) без Чейн-Стоуксово дишане.
3. Високопланинска ЦСА.
4. ЦСА, предизвикана от прием на медикаменти или субстанции.
5. Първична ЦСА (идиопатична).
6. Първична ЦСА при новородени (вроден синдром на централна хиповентилация).
7. Първична ЦСА при недоносени.
8. ЦСА, появила се в следствие на терапевтични мероприятия.



Типична презентация на ЧСД. 5-ми- нутен откъс от „дихателната част“ на полисомнографско изследване (Отгоре- надолу: термистор, назална канюла, тора- кални и абдоминални колани, кислородна сатурация, сърдечна честота). Наблюдава се кресчендо-декресчендо тип вентилация, на която съответстват флукутации в ди- хателните усилия и последващи десатура- ции. Дължината на единичния цикъл е око- ло 55 сек. Наблюдават се и подобни вари- ации на сърдечната честота. Забележете платообразната форма на дишането (лека обструкция, която е достатъчна като пу- сков механизъм), предхождащо непосред- ствено периодичното дишане Легенда: ЧСД – Чейн-Стоуксово дишане

Според общоприетата дефиниция ЧСД се характеризира с периодичен кресчендо- декресчендо модел на дишане, който се редува с централни апнеи, с дължина на цикъла > 40 sec. (най-често 45 – 60 sec.) (Фиг. 1) ¹.

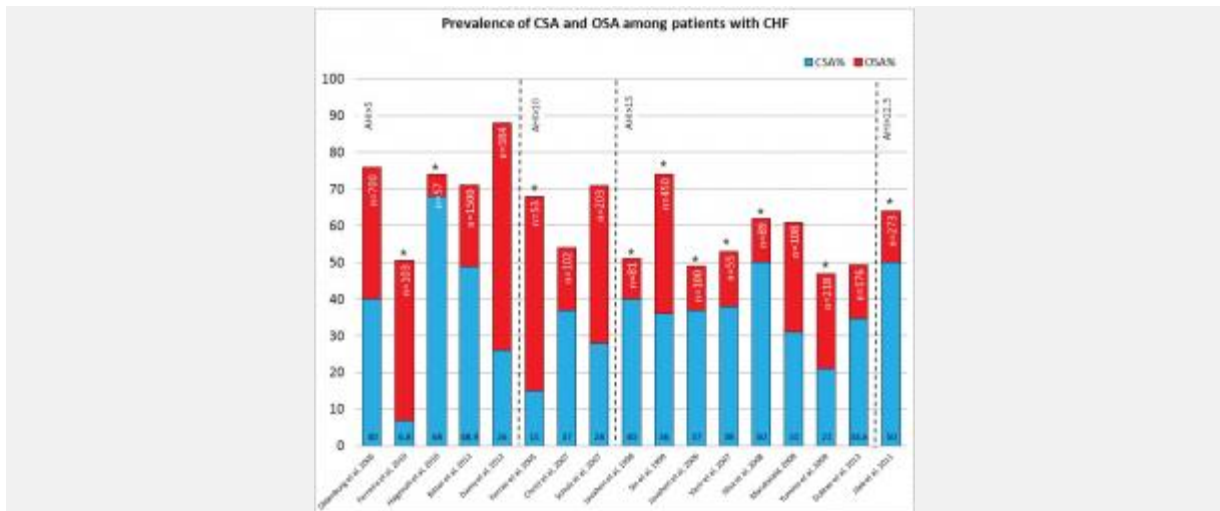
По-кратка продължителност на цикъла насочва към различен тип ЦСА. Въпреки това, нашият клиничен опит сочи, че времевите рамки не бива да се абсолютизират при пациенти със съпътстваща дихателна недостатъчност и тахипнея, при които дължината на цикъла би могла да бъде скъсена.

Диагностични критерии за ЦСА с ЧСД (ICSD-3)

Според Международната класификация на разстройствата на съня (ICSD-3) ЦСА с ЧСД трябва да изпълнява следните критерии: (A) наличие на 1 или повече от следните симптоми: сънливост, трудности в заспиването или поддържането на съня, чести пробуждания или невъзстановяващ сън, събуждане с чувство за недостиг на въздух, хъркане, наблюдавани апнеи, (B) предсърдно мъждене/трептене, застойна сърдечна недостатъчност или неврологично заболяване, (C) специфични полисомнографски (ПСГ) характеристики, (D) липса на друга причина, която да обясни състоянието. Полисомнографските характеристики (C) трябва да включват ВСЯКО от изброените: >5 централни апнеи и/или централни хипопнеи за час сън, централните апнеи са > 50% от всички събития, дихателният „модел“ отговаря на критериите за ЧСД. Важно уточнение е, че диагнозата на ЦСА с ЧСД не изключва наличие на ОСА¹.

Честота

Централната сънна апнея (ЦСА) с Чейн-Стоуксово дишане (ЧСД) е най- разпространената от 8-те типа централна сънна апнея.



Честота на ЦСА и ОСА при пациенти с ХСН (по Terziyski,&Draganova)⁶

Въпреки значителните вариации в отделните проучвания, вероятно поради различия в методологията и характеристиките на изследваната популация (тежест на ХСН, медикаментозна терапия, предсърдно мъждене, стойности на ИТМ, възраст), диагностични критерии и др, е налице консенсус за изключително високата честота на ЧСД/ЦСА. Трудностите при отграничаването на централните от обструктивните хипопнеи, както и честото наличие на централни и обструктивни събития при един и същ пациент, биха могли отчасти да обяснят несъответствието в съотношението ОСА/ЦСА в тези проучвания^{2,3,4,5}. Най-важните от тях са представени на *Фиг. 2*.

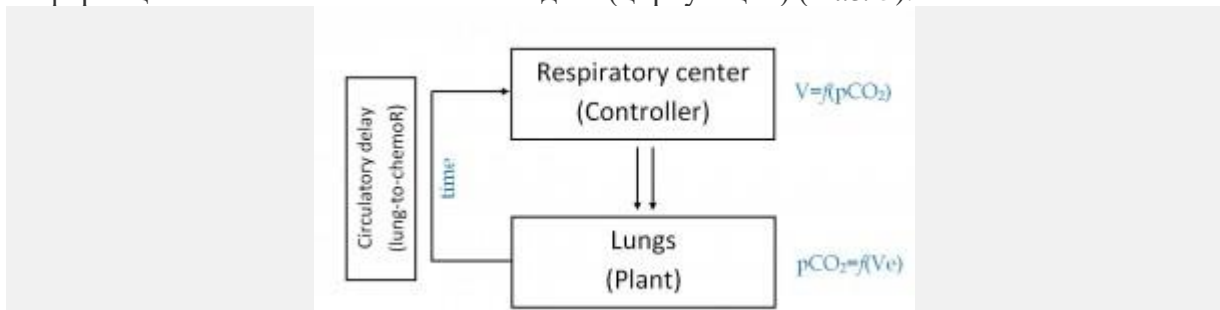
Етиология

Според дефиницията си, ЧСД се свързва с наличието на ХСН1. Голяма част от пациентите с ХСН обаче не развиват ЧСД. Към момента са идентифицирани няколко рискови фактора, свързани с неговата поява, които включват възраст, мъжки пол, предсърдно мъждене, хипокапния^{4,7-9}.

Патогенеза на ЧСД

1. Контрол на дишането според теорията „loop gain“

Контролът на дишането се осъществява на принципа на отрицателна обратна връзка, в която участват контролен механизъм (дихателният център) и изпълнителен орган (дихателен апарат), регулирани на реципрочен принцип, и механизъм за пренос на информацията за изпълнение на командата (циркуляция) (*Фиг. 3*).



Компоненти на усилената обратна връзка, свързана с дишането
 Легенда: V_e – вентилация, pCO_2 – парциално налягане на въглеродния диоксид

Наличието на прекомерна 1) чувствителност на дихателния център (controller gain) или 2) ефективност на вентилацията (plant gain) води до нестабилност, поради повтарящ се прекомерен/недостатъчен отговор, който е и времево изместен (неадекватен във

времето) поради 3) циркулаторното забавяне и последващото забавяне на сигнала за ефекта от изпълнението на зададената команда (Фиг. 3). Склонността на системата за (не)стабилност се характеризира количествено с т.нар loop gain (стойности >1 водят до нестабилност и циклични колебания), който е съвкупен от споменатите 3 елемента. Дихателният контрол е комплексен феномен, зависещ от метаболитни фактори (pCO₂, pO₂, pH), неметаболитни асцендентни фактори (стимули от С-влакната в белите дробове, които са патологично усилены при белодробен застои), десцендентния контрол (говор, пеене, упражнения и др., но и самото състояние на будност – т.нар. wakefulness drive), хормонални (полови хормони, лептин) и медикаментозни влияния, както и генетично обусловена индивидуална вариабилност^{10,11}.

Ефикасността на вентилацията да елиминира CO₂ в отговор на изпълнение на дихателната команда зависи от функционалния остатъчен капацитет (ФОК), като по-ниските стойности са свързани с по-големи промени в CO₂ и свръхефективна и по-нестабилна система⁹. Циркулаторното време за достигане на сигнала за ефекта от изпълнението на зададената команда е зависимо от функционирането на сърдечно-съдовата система.

Водеща роля в патогенезата на ЦСА при ХСН имат белодробния застои, създаващ допълнителен невъглеоксиден стимул и намаляващ ФОК, както и намаленият сърдечен дебит и наличието на ритмично-проводни нарушения (особено предсърдно мъждене). Обичайно при пациентите с ЧСД е налице сгрупирани на централните събития в периоди на периодично дишане, които биха могли да са последвани от такива на нормална вентилация. Характерно е наличието на пусков механизъм, обичайно свързан с хипервентилация, преди началото на ЧСД цикъла. Най-често такава роля играят араузьли или обструктивни апнеи. Въпреки че, като цяло, ЧСД намалява изявата на „класически“ обструктивни събития, често може да се наблюдава „обструктивен елемент“ в рамките на ЧСД.

Клинична проява

Пациентите с ХСН съобщават редица соматични оплаквания като умора, безсъние, увредени невро-когнитивни функции^{7,12}. Въпреки факта, че повечето от тези симптоми се свързват със сърдечната дисфункция, някои от тях могат да бъдат резултат от нарушената структура на съня и, до известна степен, да допринасят за появата на дневна сънливост. Клиничната проява на ЦСА/ЧСД обичайно е бедна, без изяви на оплаквания и симптоми. Наблюдавани апнеи и хъркане рядко биват съобщавани от партньора. Понякога пациентите може да споделят за лошо качество на съня с чести пробуждания, пароксизмална нощна диспнея и никтурия¹³.

Препоръки за диагностика на ЦСА при ХСН

Диагностичният процес при пациентите с ХСН, за които се подозира наличие на ЦСА, следва стандартните стъпки и включва снемане на детайлна анамнеза, оценка на СН и извършване на изследване на съня. Препоръчаният тип диагностично изследване е лабораторната полисомнография (тип 1 устройство), тъй като то предоставя подробна информация за структурата на съня, дихателните и електро-физиологични параметри. Полисомнографските характеристики на ЦСА включват:

От респираторната част: кресчендо-декресчендо модел на дишане, придружен с частично или пълно спиране на дишането при липса на дихателно усилие (торакални и абдоминални движения), последвани от понижаване на кислородното насищане на кръвта.

От ЕЕГ част: ЧСД обичайно се проявява в прехода будност-сън (фаза 1 и 2 на NREM съня), докато по време на бавновълнов и REM сън дишането се нормализира. Обичайно

ЧСД се предшества от обструктивно събитие или пробуждане. За разлика от обструктивните събития, които завършват с пробуждане, ЕЕГ аразуълите при ЧСД се появяват на върха на хипервентиляционната фаза на ЧСД цикъла¹⁴.

Терапия

Терапията на ЦСА при ХСН все още е дискутабилен въпрос. До момента са опитвани разнообразни подходи, адресиращи различни звена от патогенезата на заболяването, които са обобщени по отношение на техния механизъм на повлияване, ефективност и съпътстващи рискове и проблеми в Табл. 1

Поради своята важност, настоящите препоръки за терапевтичния подход са обособени в самостоятелен раздел по-долу.

Табл. 1. Механизъм на повлияване, ефективност и проблеми при различни подходи към терапията на ЦСА при ХСН. Модифицирано по Tetzlaff & Ingebrigtsen¹⁴

Терапия	Механизъм на действие (Gain Theory)	Механизъм	Ефективност	Рискове
Ниска O_2 терапия	controller gain (охлаждане)	T: aO_2 , P_{50} T: хипоксия	около 50% (неизмерима със СРАР терапия)	Оксидогенеза; обриване с хиперинтервална
Ниска CO_2 терапия	controller gain (охлаждане)	T: хипоксия T: хипоксия	Алтернатива: алтернатива Висока ефективност на оск.	Повишена симпатична активност Висока ефективност
Терапия	controller gain (охлаждане)	резисторен стимулиране	омалява периферните съпротивления	нереспираторни данни
Адаптивна терапия	controller gain (охлаждане)	неврологични промени ↓ симпатична активност ↓ симпатична активност	↓ 50% в периферните съпротивления	нереспираторни данни
Стимулация на блуждаещия нерв	controller gain (охлаждане)	стимулация на блуждаещия нерв ↓ симпатична активност	↓ 50% в периферните съпротивления T: ефективност на оск.	нереспираторни данни Висока ефективност
СРАР с фазово изместване	controller gain (охлаждане)	T: aO_2 , P_{50} T: фазово изместване T: фазово изместване	около 50% T: ефективност на оск. ↓ симпатична активност T: EF	нива
АСВ	plant gain (вентилация)	стабилизация вентилацията на 80% от максимална при оск.	ниво стабилизиране на ЧСД T: ефективност на оск. ↓ симпатична активност T: EF	повишена смертност при пациенти с средна тежест нива EF

Легенда: aO_2 – концентрация на кислород; P_{50} – кислороден дискоид; ФКН – фазово изместване; СРАР – апарат за променливо регулиране на кислородния поток; EF – ефективност на оск.; АСВ – изкуствена хипервентилация

Специално внимание заслужават СРАР терапията (като златен стандарт) и АСВ поради противоречивите резултати от проучванията и разгорещения научен дебат, предизвикан от тях.

Лечението със СРАР се основава на няколко механизма. От една страна, положителното налягане повишава функционалния остатъчен капацитет (ФОК), което намалява колебанията в CO_2 при колебания във вентилацията и по този начин понижава риска от възникване и поддържане на периодично дишане^{15,16}.

Допълнителен стабилизиращ ефект има подобрената оксигенация на кръвта.

Деконгестивният ефект по отношение на кардиогенния белодробен оток понижава невъглекисления респираторен стимул към дихателния център, опосредствен чрез J-рецепторите. Повишената стабилност на горните дихателни пътища допринася за намаляване на шанса за обструктивни събития, които могат да доведат до постапнеична хипервентилация и да предизвикат цикличност във вентилацията. В резюме, СРАР намалява свръхотговора на дихателния център, понижава свръхефективното елиминиране на CO_2 от белите дробове и подобрява работата на сърцето, като по този начин адресира и трите елемента в патогенезата на ЦСА при ХСН – controller gain, plant gain, циркулаторно забавяне.

Въпреки множеството механизми на повлияване, липсата на адаптивност на работния режим на СРАР апарата към амплитудата на промените във вентилацията при възникване на ЦСА при ХСН, определя недостатъчния ефект при около 50% от пациентите, разделяйки ги на „отговарящи“ и „неотговарящи“ на лечението.

Причисляването към втората група обаче трябва да стане след поне 2-седмично използване на СРАР, поради данните за подобряване на ефекта (до 3-ти месец) при почти половината от пациентите с първоначално незадоволителен отговор¹⁷.

Единствено при отговарящите пациенти е установено значимо намаляване на смъртността при употреба на СРАР¹⁸.

АСВ терапията, със своето променливо поддържащо налягане, адаптиращо се към всяко отделно вдишване, дава възможност за преодоляване на недостатъците на СРАР и компенсира ЧСД при почти всички пациенти.

Като се абстрахираме от цената на АСВ устройствата, налагането на АСВ като златен стандарт и най-успешно лечение на ЦСА при ХСН бе опорочено от резултатите на проучването SERVE-HF¹⁹.

SERVE-HF е първото голямо мултицентрово рандомизирано проучване върху ефекта на АСВ върху ЦСА

при ХСН, включващо 1325 пациента с ХСН с редуцирана фракция на изтласкване (HFrEF), проследени в продължение на средно 31 месеца. Основният показател за оценка (the primary end point) в SERVE-HF е времето до възникване на събитие, като последното се дефинира като смърт по всякаква причина, животоспасяваща сърдечно-съдова интервенция или непланирана хоспитализация поради влошаване на ХСН. Проучването не установява статистически значима разлика в това отношение, но е налице значимо по-висока смъртност независима от причината (HR 1.28, $p = 0.01$) и сърдечно-съдова смъртност (HR 1.34, $p = 0.006$), без да е налице разлика в качеството на живот¹⁹. Крайното заключение на авторите е, че поради повишената смъртност конкретното устройство (Auto CS, ResMed, USA) не трябва да се използва за терапия на ЦСА при пациенти с ХСН с редуцирана фракция на изтласкване, което намира своя отзвук в препоръките за терапия на ААСМ^{19,20}.

Тези резултати разпалиха научна дискусия, която се разпростря от механизмите, стоящи зад конкретните данни, до необходимостта от терапия на ЦСА, поради хипотезата, че последната би могла да представлява нормален компенсаторен механизъм при ХСН⁶. Подобна категорична позиция обаче изглежда прибързана поради множеството въпросителни по отношение на дизайна, изпълнението и интерпретацията на резултатите на проучването.

„Промъкването“ на пациенти с ХСН със запазена фракция на изтласкване в проучването, както и използването на домашна полиграфия за диагностициране на ЦСА с обработка на данните в отделните центрове, а не централизирано, поставя въпроса до каква степен са изпълнени включващите критерии, заложиени в дизайна на SERVE-HF²¹.

Вероятните проблеми в методологията включват: 1) използването на алгоритъм на работа, основан на минутната вентилация, който е неадекватен за повлияване на съпътстващите обструктивни събития (както показват архивите на устройствата); 2) такъв алгоритъм може да доведе до хипервентилация, респираторна алкалоза и повишен риск от фатални аритмии; 3) начални стойности на налягането, които са твърде високи и биха могли при пациенти с по-слабо изразен застой в белите дробове да доведат до понижаване на сърдечния дебит; 4) използване на маска за цялото лице, което може да доведе до обратно вдишване на издишания CO₂²¹.

Съществено внимание заслужава фактът, че придържането на пациентите към терапията е незадоволително (средно 3.7 ч/нощ), а в допълнение 29% от пациентите в терапевтичното рамо са спрели употребата на АСВ, а 16% от контролната група са започнали терапия със СРАР или ВРАР²¹.

Изложените аргументи поставят под съмнение заключенията от SERVE-HF и особено механичното пренасяне на резултатите към по-ново поколение АСВ устройства с алгоритъм, основан на върховия дебит, вместо на минутната вентилация. Тези съображения са залегнали в дизайна на друго, текущо, рандомизирано многоцентрово проучване ADVENT-HF²². Основните разлики между двете проучвания са използването на лабораторна полисомнография с централно разчитане на резултатите, АСВ

алгоритъм, използващ върхов дебит, по-ниски стартови налягания, предпочитане на назална маска и включването на стабилни пациенти с ХСН с редуцирана фракция на изтласкване с по-слабо изразена симптоматика, както и на пациенти с ХСН и ОСА без придружаваща сънливост²¹.

Въпреки че проучването не е завършило, предварителните данни са обещаващи по отношение на на деждността на получените резултати, тъй като към 12-ти месец средната употреба на АСВ устройствата в групата с ЦСА 5.2 часа/нощ²³. До публикуването на окончателните резултати обаче, въпреки текущия дебат по отношение на мястото на АСВ в терапията на ЦСА с ХСН, е необходимо да се придържаме към препоръките на ААСМ.

Препоръки на ААСМ за лечение на ЦСА при ХСН

Описаните по-горе резултати от SERVE-HF предизвикаха изменения в препоръките за лечение на ЦСА при ХСН^{14,20}, които са обобщени в табл. 2.

Табл. 2. Препоръки на ААСМ за лечение на ЦСА при ХСН

Препоръчителен подход	Обобщена позиция на ААСМ	Препоръка
CPAP	CPAP терапия е показана за начално лечение на ЦСА при ХСН.	СТАНДАРТ
CS	CS терапия е показана за лечение на ЦСА при ХСН.	СТАНДАРТ
ASV	ASV терапия е показана за лечение на ЦСА при ХСН с EF < 45%.	ОПЦИЯ
ASV	ASV терапия е препоръчителна за лечение на ЦСА при ХСН с EF < 45%.	СТАНДАРТ ПРОТИВ
BiPAP	BiPAP терапия е IT решение може да се опита първоначално при пациенти с тежък или средно тежък тип на ЦСА при ХСН с EF < 45%.	ОПЦИЯ
Acetazolamide/ Theophylline	За Acetazolamide и Theophylline има ограничен позитивен доказателствен резултат, но може да бъдат полезни при пациенти с централен тип на ЦСА при ХСН, ако в начален етап на лечение с конвенционално лечение и при стриктно клинично проследяване.	ОПЦИЯ

Послания към клиничната практика

1. ЦСА/ЧСД е често срещано заболяване при пациентите с ХСН.
2. Липсата на специфични и тревожещи пациента оплаквания затруднява идентифицирането му и не трябва да бъде причина за отхвърляне на диагнозата.
3. Диагнозата се поставя посредством полисомнографско изследване, което определя вида и тежестта на нарушението.
4. Терапия на първи избор е CPAP с фиксирано налягане.
5. Задължително е стриктното проследяване на ефекта от терапията, особено през първите три месеца.
6. При незадоволителен ефект от CPAP може да се опита самостоятелно или в допълнение кислородотерапия.
7. Лечение с АСВ е показано единствено при пациенти с ХСН с ФИ > 45%.

Литература:

1. Darien I. International classification of sleep disorders. American Academy of Sleep Medicine. 2014.
2. Krawczyk M, Flinta I, Garncarek M, et al. Sleep disordered breathing in patients with heart failure. *Cardiol J.* 2013;20(4):345-55.
3. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97(21):2154-9.
4. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD. 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):1101-6.
5. Tkacova R, Wang H, Bradley TD. Night-to-night alterations in sleep apnea type in patients with heart failure. *J Sleep Res.* 2006;15(3):321-8.
6. Terziyski K, Draganova A. Central Sleep Apnea with Cheyne-Stokes Breathing in Heart Failure—From Research to Clinical Practice and Beyond. In: *Heart Failure: From Research to Clinical Practice* 2018 (pp. 327-351). Springer, Cham

7. Bitter T, Westerheide N, Hossain SM. Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure—results from a prospective cohort study in 1,500 patients. *Sleep Breath*. 2012;16(3):781-91
8. Christ M, Sharkova Y, Fenske H et al. Brain natriuretic peptide for prediction of Cheyne-Stokes respiration in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2007;116(1):62-9.
9. Szollosi I, Thompson BR, Krum H. Impaired pulmonary diffusing capacity and hypoxia in heart failure correlates with central sleep apnea severity. *Chest*. 2008;134(1):67-72.
10. Naughton MT, Lorenzi-Filho G. Sleep in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):339-49.
11. Wellman A, White DP. Chapter 100 – Central Sleep Apnea and Periodic Breathing A2 – Kryger, Meir H. In: Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. p. 1140-52..
12. Braunwald E. Clinical manifestations of heart failure. *Heart disease A textbook of cardiovascular medicine*. 1988;1:499.
13. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006;106(1):21-8.
14. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012 Jan 1;35(1):17-40
15. Sands SA, Edwards BA, Kee K et al. Loop gain as a means to predict a positive airway pressure suppression of Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):1067-75.
16. Krachman SL, Crocetti J, Berger TJ. Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. *Chest*. 2003;123(1):59-66.
17. Arzt M, Schulz M, Schroll S, et al. Time course of continuous positive airway pressure effects on central sleep apnoea in patients with chronic heart failure. *J Sleep Res*. 2009;18(1):20-5
18. 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 Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173-80
19. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1095-105.
20. Aurora RN, Bista SR, Casey KR. Updated adaptive servo-ventilation recommendations for the 2012 AASM guideline: “the treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses”. *J Clin Sleep Med*. 2016 May 15;12(05):757-61
21. Haruki N, Floras JS. Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure—A Therapeutic Dilemma—. *Circ J*. 2017:CJ-17.
22. Lyons OD, Floras JS, Logan AG. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENTHF trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Apr;19(4):579-87
23. Perger E, Lyons OD, Inami T. Predictors of 1-year compliance with adaptive servoventilation in patients with heart failure and sleep disordered breathing: preliminary data from the ADVENT-HF trial. *Eur Respir J*. 2019 Feb 1;53(2):1801626