https://doi.org/10.17116/jnevro20171174260-66

Комплексное апноэ сна

А.Д. ПАЛЬМАН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

Под синдромом комплексного апноэ сна (Комп-САС) понимают специфический вариант нарушений дыхания во время сна, характеризующийся возникновением или значительным возрастанием числа центральных апноэ и гипопноэ после начала СиПАП-терапии по поводу синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Механизмы возникновения Комп-САС не вполне понятны. Не исключено, что дыхание с положительным давлением и устранение обструкции глотки у некоторых пациентов приводят к возрастанию легочной вентиляции и снижению $PaCO_2$ ниже индивидуального порога, требующегося для стимуляции дыхания. Распространенность Комп-САС составляет 5—20% больных с СОАС, получающих СиПАП-терапию. Достоверных клинических предикторов Комп-САС не установлено, но известно, что это расстройство дыхания чаще развивается у пациентов мужского пола, более старшего возраста, с тяжелым СОАС и при наличии таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий или хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В большинстве случаев Комп-САС проходит самостоятельно через 1—2 мес после регулярной СиПАП-терапии. При отсутствии эффекта от терапии с постоянным положительным давлением могут назначаться другие современные методы лечения, такие как адаптивная серво-вентиляция или БиПАП-терапия с контролируемой частотой дыхания, но они противопоказаны при систолической сердечной недостаточности. Остается открытым вопрос, является ли обязательным лечение пациентов с Комп-САС при неосложненном и бессимптомном течении заболевания.

Ключевые слова: *комплексное апноэ сна, обструктивное апноэ сна, центральное апноэ сна, СиПАП, адаптивная серво-вентиляция.*

Complex sleep apnea syndrome

A.D. PALMAN

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Complex sleep apnea syndrome (Comp-SAS) is the term used to describe a specific form of sleep disordered breathing characterized by the arise of central sleep apnea in patient with previous obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) treated with continuous positive airway pressure devices (CPAP). The mechanisms of its occurrence are not well understood, but partly it seems to be a consequence of increased carbon dioxide elimination under positive airway pressure treatment and related improvement of pulmonary ventilation. The prevalence of Comp-SAS ranges from 5% to 20% of OSAS patient getting CPAP therapy with no significant predictors in comparison with simple obstructive sleep apnea, but more likely to happened in older males with more severe OSAS and accompanying cardiovascular pathology such as ischemic heart disease, atrial fibrillation and heart failure. In most cases of Comp-SAS, central apnea events are transient and disappear after continuous CPAP therapy use for 1 to 2 months. Novel treatment options like adaptive servo-ventilation or BiPAP-ST are available for such non-responders to CPAP but contra-indicated to patients with systolic heart failure. From the other hand, still not clear is it mandatory to treat all affected individuals with Comp-SAS if the disease is uncomplicated and patient is asymptomatic.

Keywords: *complex sleep apnea, obstructive sleep apnea, central sleep apnea, CPAP, adaptive servo-ventilation.*

Под синдромом комплексного апноэ сна (Комп-САС) обычно понимают патологическое состояние, главной характеристикой которого является возникновение или существенное учащение эпизодов центрального апноэ и гипопноэ, включая периодическое дыхание Чейна—Стокса **(рис. 1)**, после начала СиПАП- или БиПАП-терапии со спонтанным дыханием (S-режим) по поводу синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [1].

В собственном клиническом наблюдении пациенту, исходно страдавшему тяжелым СОАС, была начата СиПАП-терапия, давление воздуха в контуре составляет 9 см вод.ст. Это позволило полностью устранить обструктивные события и храп. При этом наблюдается появление эпизодов апноэ, которые лечебный аппарат верифицирует как центральные. Замещение обструктивных апноэ на центральные на фоне СиПАП-терапии позволяет сделать заключение о случае Комп-САС **(см. рис. 1)**.

Однако в литературе встречаются описания случаев, когда центральные апноэ замещали обструктивные после коррекции СОАС с помощью внутри-

© А.Д. Пальман, 2017

*e-mail: doctorpalman@mail.ru

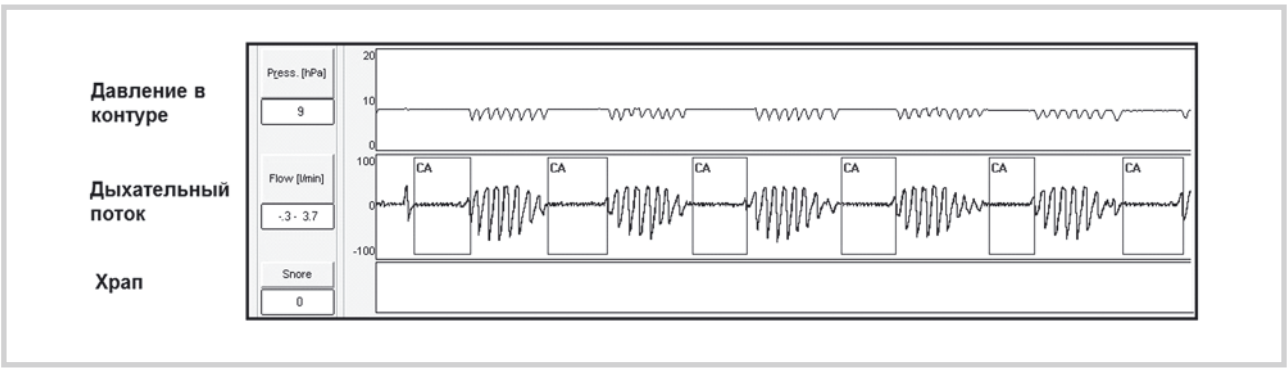

Рис. 1. **Комплексное апноэ сна (собственное клиническое наблюдение).**
Описание в тексте.

ротовых приспособлений или хирургических вмешательств. Так, K. Kuniar и соавт. [2] наблюдали 2 пациентов с Комп-САС при лечения обструктивного апноэ ротовыми аппликаторами, а S. Corcoran и соавт. [3] описали случай, когда Комп-САС развился у молодого мужчины с СОАС после хирургической модификации верхних дыхательных путей. Таким образом, применение методов лечения с использованием аппаратной вентиляции не является обязательным условием для возникновения комплексного апноэ.

С того момента, как G. Gilmartin и соавт. [1] описали комплексное апноэ сна, среди специалистов не утихает спор о том, следует считать Комп-САС своеобразным осложнением, возникающим при лечении СОАС, или этот феномен носит вполне самостоятельный характер и его надо рассматривать в качестве отдельного заболевания [4]. Однозначный ответ на этот вопрос до настоящего момента не найден.

Распространенность Комп-САС изучалась в большом числе исследований и, по данным разных авторов, составляет 5—20% больных с СОАС, получающих лечение методами масочной вентиляции [5, 6]. Подобная вариабельность полученных эпидемиологических данных, по всей видимости, объясняется значительными клиническими различиями обследованных групп пациентов.

Исходно, основываясь только на клинических признаках и результатах полисомнографии, различить пациентов с обычным обструктивным и Комп-САС сна практически невозможно. Их специфика проявляется только после начала терапии СОАС. Однако большинство авторов сходятся на том, что Комп-САС чаще развивается у пациентов мужского пола, более старшего возраста, с более тяжелым СОАС, при обнаружении на стадии диагностики значимого числа центральных апноэ и в присутствии фоновых сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [7—11]. Так, например, в работе T. Morgenthaler и соавт. [8] 81% пациентов с Комп-САС составили мужчины. В этом же исследовании было показано, что больные с Комп-САС исходно имели более тяжелый СОАС и большее число центральных апноэ до начала подбора СиПАП-терапии. Обследовав 675 пациентов с СОАС и констатировав возникновение Комп-САС после начала лечения у 82 из них, W. Cassel и соавт. [10] выяснили, что больные с комплексным апноэ были умеренно, но достоверно старше (в среднем 59,8 и 55,4 года соответственно, p=0,001) . При этом, как показано в работе T. Kuźniar и соавт. [11], более половины пациентов с Комп-САС имеют ту или иную форму сердечно-сосудистой патологии.

Подобное разнообразие факторов риска и большие отличия в распространенности Комп-САС в различных группах больных наводят на мысль о значительной гетерогенности пациентов с Комп-САС и наличии различных клинических фенотипов этого патологического состояния [11] в зависимости от того, какие патогенетические механизмы преобладают у того или иного пациента **(рис. 2)** [12, 13].

Таким образом, можно говорить о механизмах развития острого и хронического вариантов Комп-САС. В первом случае через некоторое время после начала СиПАП-терапии происходит адаптация к новым условиям легочной вентиляции и нормализовавшемуся газообмену, восстанавливается нормальная рецепторная чувствительность аппарата дыхания, и индуцированные лечением СОАС центральные апноэ исчезают. Чаще это бывают пациенты, не имеющие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Во втором случае центральные нарушения дыхания персистируют, т.е. происходит хронизация Комп-САС. Среди последних около $^1/_3$ страдают ХСН [11]. По всей видимости, Комп-САС при ХСН является отдельным и наиболее понятным клиническим фенотипом этого варианта дыхательных расстройств. Именно дисфункция левого желудочка является не просто фактором риска, а важной

составной частью патогенетического механизма, посредством которого обструктивное апноэ при его лечении замещается на центральное.

В основе процессов, ведущих к появлению дыхания Чейна—Стокса у больных с ХСН лежит гипокапния в сочетании с замедлением мозгового кровотока и измененной чувствительностью хеморецепторов. Застой крови в малом круге кровообращения провоцирует гипервентиляцию, которая понижает уровень $PaCO_2$. В какой-то момент концентрация углекислого газа в крови оказывается ниже порогового уровня, требующегося для стимуляции дыхания, что и вызывает центральное апноэ [14]. СОАС, напротив, нарушает легочную вентиляцию и приводит к задержке CO_2. Это в свою очередь предотвращает гипокапнию, характерную для дыхательного паттерна при ХСН, устраняя тем самым предпосылки к появлению центрального апноэ сна.

Возрастающая после устранения обструкции глотки легочная вентиляция и последующее резкое снижение уровня $PaCO_2$ автоматически запускают механизмы, посредством которых у пациентов с ХСН реализуется дыхание Чейна—Стокса.

Однако вопрос, почему Комп-САС чаще возникает у пациентов с другой сердечно-сосудистой патологией или у больных, не имеющих значимых факторов риска, остается открытым. Не исключено, что речь идет о врожденных особенностях и индивидуальной чувствительности дыхательных рецепторов.

Таким образом, на сегодняшний день накоплен достаточно большой массив знаний о распространенности и некоторых механизмах патогенеза Комп-САС, но так и не разработаны единые принципы терапии, применимые к этому варианту нарушений дыхания во время сна [8].

На практике чаще всего используется достаточно спорное с позиций доказательной медицины формальное применение к Комп-САС существующих на сегодняшний день представлений о подходах к лечению других вариантов центрального апноэ сна на основании того лишь факта, что в конечном счете мы все равно имеем дело с центральным типом нарушений дыхания, которое также может сопровождаться эпизодами десатурации и фрагментацией сна.

Эмпирически было установлено, что СиПАП-терапия может устранять центральное апноэ сна у некоторых пациентов с ХСН. В дальнейшем этот опыт получил научное подтверждение в результате исследования CANPAP, показавшего, что СиПАП-терапия улучшает функциональное состояние левого желудочка и снижает риск сердечно-сосудистой смерти у тех больных, у которых такое лечение позволяет эффективно устранить центральные апноэ [15]. Это сделало СиПАП стандартом терапии центрального апноэ сна у пациентов с ХСН [16]. Но оставались две проблемы: недостаточная эффективность СиПАП-терапии у значимого числа пациентов с дыханием Чейна—Стокса и плохая субъективная переносимость лечения частью таких больных.

Казалось, что решением проблемы станет адаптивная серво-вентиляция (АСВ). Методика изначально была рассчитана на лечение дыхания Чейна—Стокса и в целом показала высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с синдромами центрального апноэ сна [17].

Результаты ряда недавно опубликованных метаанализов вселяли оптимизм и позволяли предполагать, что АСВ в большей степени, чем другие терапевтические методы, устраняет центральное апноэ сна у пациентов с ХСН, одновременно приводя к улучшению функционального состояния левого желудочка [18, 19].

На основании этого высказывалось логичное на первый взгляд предположение, что такая терапия в конечном счете может приводить к снижению смертности у этой категории больных. Оставалось лишь подтвердить данную концепцию с позиций доказательной медицины. Однако, вопреки ожиданиям, в недавно завершившемся исследовании SERVE-HF было показано, что в группе пациентов с систолической сердечной недостаточностью и центральным апноэ сна назначение АСВ в дополнение к стандартной медикаментозной терапии сопровождается относительным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности на 34% [20].

Полученные в итоге исследования SERVE-HF результаты стали поводом к принципиальным изменениям существующих взглядов на стандарты лечения центрального апноэ сна: АСВ не должна применяться для лечения пациентов с ХСН с фракцией выброса левого желудочка менее 45% и нарушениями дыхания во сне преимущественного центрального генеза [21]. Впрочем, это правило применимо только к пациентам с синдромом центрального апноэ сна на фоне систолической сердечной недостаточностью и их не следует экстраполировать на больных с другой сердечно-сосудистой патологией, а также на тех пациентов с ХСН, у которых проводится СиПАП-терапия как по поводу центрального, так и по поводу СОАС.

Итак, оптимальные подходы к лечению различных форм центрального апноэ остаются предметом исследований и дискуссий.

Комп-САС проходит самостоятельно в 74—89% случаев спустя 1—2 мес регулярной СиПАП-терапии [7, 22]. Но если этого не происходит, то практический врач оказывается перед проблемой выбора дополнительных терапевтических опций.

До недавнего времени вопрос о лечении хронического Комп-САС решался достаточно просто. При отсутствии эффекта терапии с постоянным положительным давлением таким пациентам обычно назначалась АСВ [23] или в качестве резервного ва-

рианта — БиПАП-терапия с контролируемой частотой дыхания (ST-режим).

Также для лечения Комп-САС стали использовать рекомендуемый для коррекции центральных форм апноэ диуретик ацетазоламид, подтвердивший свою эффективность у некоторых пациентов с центральным апноэ сна, возникшим на фоне СиПАП-терапии [24]. Впрочем, пока остается без ответа вопрос, как долго следует ждать, прежде чем станет возможным объективно оценить результат начатого лечения, как длительно его в дальнейшем продолжать, если терапия оказалась эффективной.

Еще одним потенциальным заимствованием из рекомендаций по лечению центрального апноэ сна является малопоточная оксигенотерапия [25], но это лечение в большей степени направлено на компенсацию гипоксемии, чем на устранение апноэ, так что смысл в его назначении при отсутствии значимых эпизодов десатурации представляется сомнительным.

Однако в связи с тем, что Комп-САС у пациентов с ХСН является достаточно распространенным явлением, итоги исследования SERVE-HF внесли значительные изменения и ограничения в существующую терапевтическую модель.

Более того, результат этого исследования оказался для всех заинтересованных сторон столь неожиданно обескураживающим, а отсутствие на сегодняшний день в поле зрения практикующих врачей сравнимых по эффективности с АСВ терапевтических альтернатив столь очевидным, что это поставило многих занимающихся данной проблематикой специалистов в тупик. Одной из наглядных иллюстраций этому, в частности, является тот факт, что если за 2014 г. в базе данных PubMed по ключевым словам «complex sleep apnea» можно было найти 144 опубликованные статьи, а за 2015 — 142 научные работы, значительная часть которых посвящена АСВ, то в 2016 г. таких публикаций только 47.

Таким образом, для значимой части пациентов с Комп-САС АСВ как терапевтическая опция стала объективно недоступной. Несмотря на отсутствие аналогичных исследований, позволяющих оценить безопасность БиПАП-терапии, потенциальное влияние двухуровневой вентиляции на гемодинамику также известно, а значит возможное назначения БиПАП в ST-режиме пациентам с Комп-САС при ХСН также вызывает много вопросов.

Еще одним важным моментом являются возможные последствия Комп-САС для здоровья и, следовательно, разработка обоснованных показаний к его лечению. До настоящего времени отсутствуют достаточно масштабные исследования, которые позволили бы объективно оценить потенциально ассоциированные с Комп-САС риски и в первую очередь его возможное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Ряд специалистов при этом ссылаются на данные о клиническом значении других вариантов центрального апноэ сна. Однако наибольший объем данных о клинической значимости центрального апноэ сна на сегодняшний день накоплен на примере пациентов с ХСН и дыханием Чейна—Стокса из-за большой распространенности этой категории больных. В ряде исследований было показано, что при отсутствии лечения дыхание Чейна—Стокса у пациентов с ХСН ассоциировано с более высоким риском сердечно-сосудистой смерти [26], вероятно, как следствие провоцируемых апноэ угрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма [27]. Однако вызывает сомнение возможность безоговорочно экстраполировать эти данные на Комп-САС, даже если комплексное апноэ возникло при лечении СОАС на фоне ХСН.

Таким образом, не существует четких, научно обоснованных показаний к началу специфической терапии Комп-САС, и решение этого вопроса в значительной мере ложится на плечи практикующего врача.

Традиционно при всех синдромах апноэ сна патологическим считается индекс апноэ—гипопноэ более 5 событий в час. Необходимость лечения больных с легкими формами сонного апноэ всегда представлялась сомнительной. Более того, результаты недавно завершившегося исследования SAVE продемонстрировали, что СиПАП-терапия при СОАС средней тяжести не улучшает прогноз течения сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов [28]. Эти и другие результаты актуальных исследований позволяют говорить о том, что бессимтомптомные пациенты с относительно нетяжелым обструктивным апноэ, вероятно, не требуют активного лечения [29]. Таким образом, не вполне корректно автоматически переносить знания, касающиеся обструктивного апноэ, на другой тип нарушений дыхания во время сна. Тем не менее представляется логичным, что до получения результатов соответствующих исследований следует придерживаться клинической позиции, когда активного лечения однозначно требуют лишь те случаи Комп-САС, когда индекс апноэ—гипопноэ велик (более 30 респираторных событий в час), если он ассоциирован с эпизодами выраженной гипоксемии, грубой фрагментацией сна с последующей дневной сонливостью или имеется явная связь с какими-либо сердечно-сосудистыми расстройствами, такими, например, как нарушения сердечного ритма во время сна. Иными словами, вопрос о выборе терапевтической тактики или о динамическом наблюдении за пациентом должен решаться индивидуализированно.

Суммируя имеющийся на сегодняшний день мировой [12, 13, 21] и собственный клинический опыт, можно сказать, что при возникновении Комп-САС следует продолжать начатую СиПАП-терапию **(рис. 3)**.

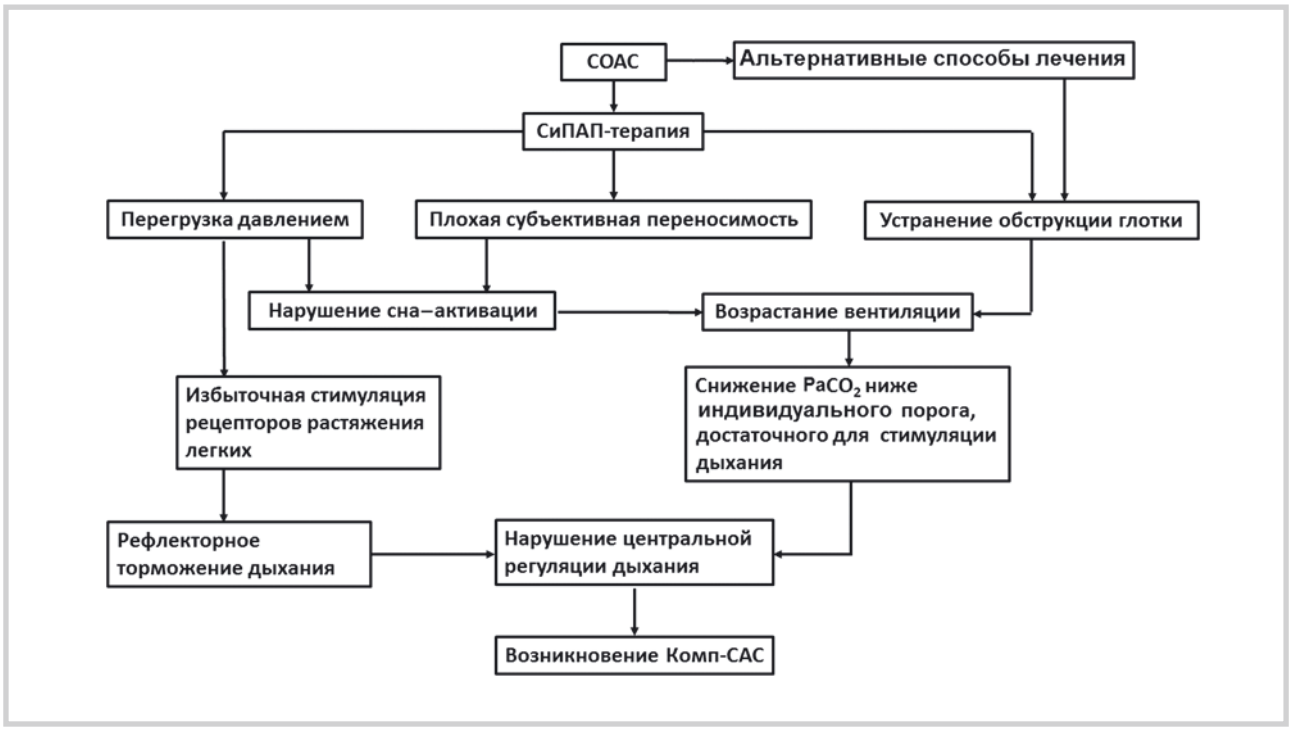

Рис. 2. **Вероятные механизмы возникновения комплексного апноэ сна по J. Wang (2013) и M. Khan (2014) с изменениями [12, 13].**

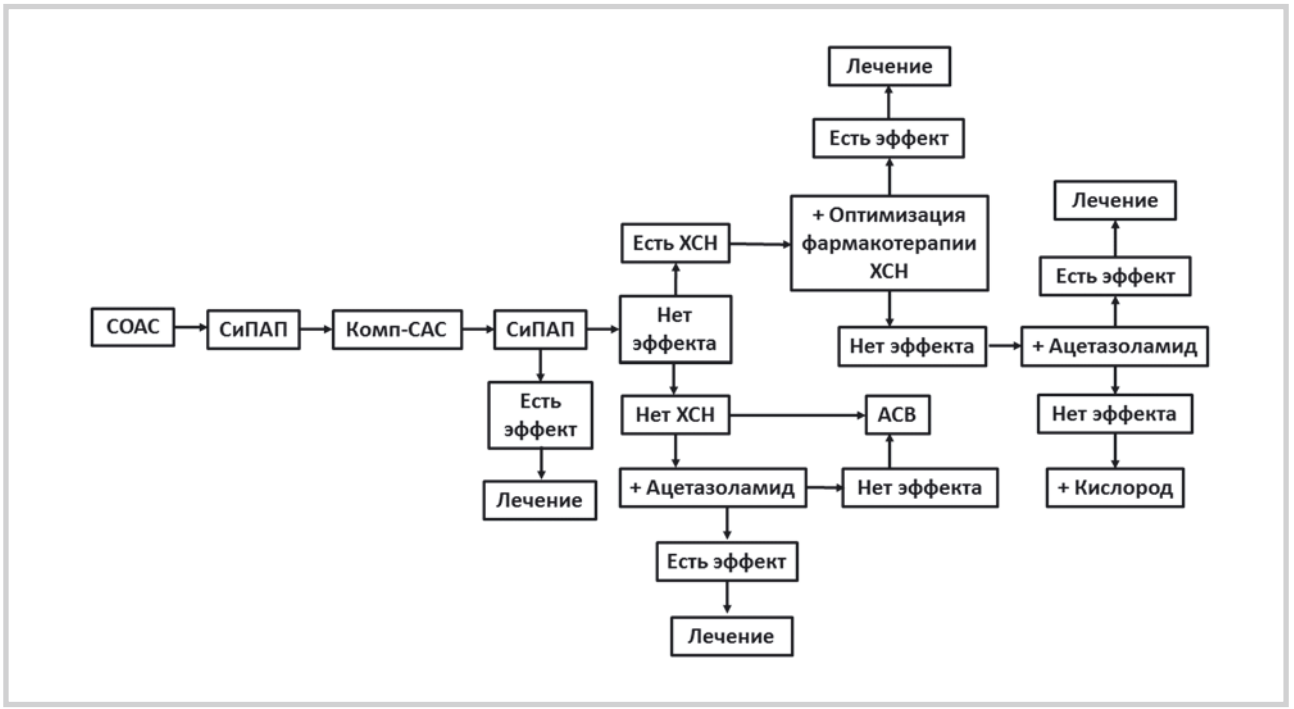

Рис. 3. **Ориентировочный алгоритм поэтапного подбора терапии при Комп-САС по M. Khan (2014) с изменениями [13].**

При этом следует по возможности попробовать скорректировать процесс лечения. Необходимо проконтролировать, не является ли избыточным подобранный лечебный режим, и при этом не столь важно, каким типом прибора (автонастраивающийся или с постоянным уровнем давления воздуха)

пользуется пациент. Следует еще раз убедиться в отсутствии значимых утечек воздуха из-за плохого прилегания маски. Кроме того, отключение опции снижения давления на выдохе, которая предусмотрена в большинстве современных приборов СиПАП для большей комфортности лечения, в ряде случаев также позволяет устранить Комп-САС. Видимо, даже небольшое колебание между величинами давления вдоха и выдоха может приводить к дополнительному снижению парциального давления CO_2 до уровня, способного спровоцировать появление центральных апноэ у некоторых больных.

Спустя 2 мес от начала лечения нужно повторно оценить характер течения заболевания. Если Комп-САС сохраняется, то следует определиться с дальнейшей тактикой ведения пациента — назначать ли дополнительное лечение или ограничиться динамическим наблюдением. Если принимается решение, что проводимое лечение необходимо модифицировать, то дальнейшие шаги будут напрямую зависеть от наличия или отсутствия у пациента ХСН. У больных с нормальной сократительной функцией левого желудочка терапией выбора остается АСВ или как альтернативный метод — БиПАП-ST. В качестве терапии резерва можно рассматривать ацетазоламид. Если фракция выброса левого желудочка менее 45%, то первоочередной задачей становится детальный анализ получаемой пациентом по поводу ХСН медикаментозной терапии и максимально возможная ее оптимизация согласно принятым на сегодняшний день международным стандартам. Если этого оказалось недостаточно, то к лечению можно добавить ацетазоламид, а при неэффективности последнего — кислород непосредственно в маску или в дыхательный контур через Т-образный коннектор.

Таким образом, на данный момент многое известно о распространенности Комп-САС и имеются представления о некоторых механизмах его патогенеза, которые, вероятно, неоднородны по своей природе. Однако нельзя с уверенностью определить степень потенциального вреда, который несет конкретному больному этот специфический вариант нарушений дыхания во время сна. А значит, практические специалисты не имеют на руках научно обоснованных показаний к его лечению и основной груз ответственности за решение о начале специфической терапии, ложится на плечи лечащего врача. Да и сами подходы к коррекции Комп-САС до конца не определены, в большей мере строятся по аналогии с существующими рекомендациями по лечению других вариантов центрального апноэ сна и основываются на опыте отдельных авторов. Единые оптимальные принципы ведения пациентов с Комп-САС еще не разработаны, остаются предметом научных споров и требуют дальнейших исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(6):485-493. https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000183061.98665.b0
2. Kuzniar TJ, Kovacevic-Ristanovic R, Freedom T. Complex sleep apnea unmasked by the use of a mandibular advancement device. *Sleep Breath.* 2011;15(2):249-252. https://doi.org/10.1007/s11325-010-0459-8
3. Corcoran S, Mysliwiec V, Niven AS, Fallah D. Development of central sleep apnea after maxillofacial surgery for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2):151-153.
4. Gay PC. Complex Sleep Apnea: It Really Is a Disease. *J Clin Sleep Med.* 2008;4:403-405.
5. Endo Y, Suzuki M, Inoue Y, Sato M, Namba K, Hasegawa M, Matsuura M. Prevalence of complex sleep apnea among Japanese patients with sleep apnea syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2008;215(4):349-354. https://doi.org/10.1620/tjem.215.349
6. Dernaika T, Tawk M, Nazi S, Younis W, Kinasewitz GT. The significance and outcome of continuous positive airway pressure-related central sleep apnea during split-night sleep studies. *Chest.* 2007;132(1):81-87. https://doi.org/10.1378/chest.06-2562
7. Javaheri S, Smith J, Chung E. The prevalence and natural history of complex sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):205-211.
8. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep.* 2006;29(9):1203-1209.
9. Lehman S, Antic NA, Thompson C, Catcheside PG, Mercer J, McEvoy RD. Central sleep apnea on commencement of continuous positive airway pressure in patients with a primary diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):462-466.
10. Cassel W, Canisius S, Becker HF, Leistner S, Ploch T, Jerrentrup A, Vogelmeier C, Koehler U., Heitmann J. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;38(2):329-337. https://doi.org/10.1183/09031936.00162009
11. Kuzniar TJ, Kasibowska-Kuzniar K, Ray DW, Freedom T. Clinical heterogeneity of patients with complex sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2013;17(4):1209-1214. https://doi.org/10.1007/s11325-013-0825-4
12. Wang J, Wang Y, Feng J, Chen BY, Cao J. Complex sleep apnea syndrome. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:633-641. https://doi.org/10.2147/PPA.S46626
13. Khan MT, Franco RA. Complex sleep apnea syndrome. *Sleep Disord*. 2014;2014:798487. https://doi.org/10.1155/2014/798487
14. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):226-236. https://doi.org/10.1513/pats.200708-129MG
15. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):226-236. https://doi.org/10.1513/pats.200708-129MG
16. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, Kristo DA, Mallea JM, Rowley JA, Zak RS, Tracy SL. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012;35(1):17-40. https://doi.org/10.5665/sleep.1580
17. Allam JS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI. Efficacy of adaptive servoventilation in treatment of complex and central sleep apnea syndromes. *Chest.* 2007;132(6):1839-1846. https://doi.org/10.1378/chest.07-1715
18. Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(3):208-216. https://doi.org/10.1007/s00392-014-0774-3
19. Wu X, Fu C, Zhang S, Liu Z, Li S, Jiang L. Adaptive servoventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in heart failure patients with sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2015. Электронный документ по состоянию на 20.04.17. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.12390/pdf https://doi.org/10.1111/crj.12390

20. 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):1095-1105. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459
21. Aurora RN, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Mallea JM, Ramar K, Rowley JA, Zak RS, Heald JL. 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;12(5):757-761. https://doi.org/10.5664/jcsm.5812
22. Dernaika T, Tawk M, Nazir S, Younis W, Kinasewitz GT. The significance and outcome of continuous positive airway pressure-related central sleep apnea during split-night studies. *Chest*. 2007;132(1):81-87. https://doi.org/10.1378/chest.06-2562
23. Morgenthaler TI, Kuzniar TJ, Wolfe LF, Willes L, McLain WC, Goldberg R. The complex sleep apnea resolution study: a prospective randomized controlled trial of continuous positive airway pressure versus adaptive servoventilation therapy. *Sleep*. 2014;37(5):927-934. https://doi.org/10.5665/sleep.3662
24. Glidewell RN, Orr WC, Imes N. Acetazolamide as an adjunct to CPAP treatment: a case of complex sleep apnea in a patient on long-acting opioid therapy. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(1):63-64.
25. Bordier P, Lataste A, Hofmann P, Robert F, Bourenane G. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a systematic review. *Sleep Med*. 2016;17:149-157. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.10.017
26. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;99(11):1435-1440. https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.11.1435
27. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A., Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 2003;107(5):727-732. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000049641.11675.EE
28. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-931. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599
29. Bixler EO, Vgontzas AN, Gaines J, Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Liao D. Moderate sleep apnoea: a «silent» disorder, or not a disorder at all? *Eur Respir J*. 2016;47(1):23-26. https://doi.org/10.1183/13993003.01955-2015