

Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1

Агальцов М. В., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины”
Минздрава России. Москва, Россия

Проанализированы результаты проспективных исследований, метаанализов и систематических обзоров, посвященных ассоциациям обструктивного апноэ сна (ОАС) с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В настоящее время достигнуто понимание широкой распространенности нарушений дыхания во сне среди общей популяции экономически развитых стран, показан рост числа заболевших ОАС при динамическом наблюдении. Взаимосвязь между ОАС и ССЗ нашла широкое подтверждение в больших когортных исследованиях. В первой части обзора рассматривается связь артериальной гипертензии (АГ) и различных форм сердечных аритмий: фибрилляции предсердий (ФП), брадиаритмий, желудочковой экстрасистолии, в т.ч. внезапной смерти во сне, с обструктивными нарушениями дыхания во сне. Эти группы сердечно-сосудистых нозологий в настоящее время демонстрируют наиболее доказанную взаимосвязь с апноэ сна. Помимо одномоментных исследований, свидетельствующих о широкой распространенности ОАС у пациентов с АГ и ФП, часть наблюдательных исследований говорит о росте числа пациентов с АГ и с пароксизмальной формой ФП, имевших нелеченое апноэ сна. Отдельно

анализируются современные тенденции выделения фенотипически разных форм ОАС (в частности, REM-зависимое апноэ сна при АГ) из имеющихся баз данных, как определение наиболее неблагоприятных факторов, влияющих на кардиоваскулярную систему.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, артериальная гипертензия, брадиаритмии, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, REM-зависимое апноэ сна.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/12-2019

Рецензия получена 09/02-2020

Принята к публикации 23/02-2020



Для цитирования: Агальцов М. В., Драпкина О. М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2405. doi:10.15829/1728-8800-2020-2405.

The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1

Agaltsov M. V., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The results of prospective studies, meta-analyses and systematic reviews on the associations of obstructive sleep apnea (OSA) with various cardiovascular diseases (CVD) were analyzed. Currently, the mechanisms related to high prevalence of breathing-related sleep disorders among population of economically developed countries are clear, and an increase in the number of OSA patients has been shown. The relationship between OSA and CVD has been widely confirmed in large cohort studies. The first review part discusses the relationship of hypertension (HTN) and various heart arrhythmias (atrial fibrillation (AF), bradyarrhythmias, premature ventricular contraction, sudden death during sleep) with breathing-related sleep disorders. These groups of cardiovascular disorders currently show the most proven relationship with sleep apnea. In addition to cross-sectional studies indicating the high prevalence of OSA in patients with HTN and AF, some observational studies indicate an increase in the number of patients with HTN and paroxysmal AF with history of untreated sleep apnea. An analysis of the current issues of OSA phenotypes (in particular, REM-related OSA in hypertensive patients) as the most unfavorable cardiovascular factors is carried out.

Key words: obstructive sleep apnea, hypertension, bradyarrhythmias, atrial fibrillation, premature ventricular contraction, REM-related obstructive sleep apnea.

Relationships and Activities: none.

Agaltsov M. V.* ORCID: 0000-0002-4982-628X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: agaltsov@rambler.ru

Received: 17/12-2019

Revision Received: 09/02-2020

Accepted: 23/02-2020

For citation: Agaltsov M. V., Drapkina O. M. The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2405. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2405.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: agaltsov@rambler.ru

Тел.: +7 (903) 123-06-57

[Агальцов М. В.* — к. м. н., с. н. с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4982-628X, Драпкина О. М. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АС — апноэ сна, ДИ — доверительный интервал, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия/экстрасистолы, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИД — индекс десатураций, ИМТ — индекс массы тела, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, REM-сон — сон с быстрыми движениями глаз, Wisconsin Sleep Cohort — Висконсинское исследование, CPAP-терапия — терапия постоянным положительным давлением во время сна, произошло от понятия CPAP (Constant Positive Airway Pressure).

Введение

Обструктивное апноэ во сне (ОАС) является наиболее распространенным расстройством дыхания во сне и характеризуется регулярно повторяющимся частичным или полным перекрытием верхних дыхательных путей во сне, что приводит к уменьшению или отсутствию воздушного потока при сохранном дыхательном усилии, развитию гипоксии и/или реакции возбуждения — электроэнцефалографической активации со стороны коры головного мозга [1]. Диагноз ставится после проведения стандартного исследования сна — полисомнографии с синхронной записью различных физиологических показателей во сне. В настоящее время все чаще используется респираторный или кардиореспираторный мониторинг сна — упрощенный метод диагностики, который гораздо легче реализуем по сравнению с полисомнографией и требует регистрации меньшего количества показателей. Наличие и степень тяжести заболевания определяется по значению индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) — всех зарегистрированных дыхательных событий за час сна. Диагноз ОАС становится правомочным при регистрации ≥ 5 респираторных событий за час сна.

За последние годы в нескольких масштабных эпидемиологических исследованиях были получены доказательства не только широкой распространенности ОАС в популяции, но и прогрессирования заболевания при динамическом наблюдении за пациентами. Наиболее широко цитируемое исследование Wisconsin Sleep Cohort (Висконсинская когорта/исследование) показало 10-процентную распространенность умеренной и тяжелой форм болезни (когда ИАГ > 15 событий/ч) среди лиц 30-70 лет: 13% среди мужчин и 6% среди женщин, 95% доверительный интервал (ДИ) 8-11% [2]. При динамическом наблюдении за этой группой в течение 20 лет авторы выявили увеличение распространенности ОАС до 55% в зависимости от возраста и пола обследуемых лиц [2-4].

В недавно проведенных эпидемиологических исследованиях обнаружена еще более высокая распространенность ОАС умеренной и тяжелой степеней: до 50% у мужчин и до 23% у женщин в популяции Швейцарии [5], хотя такую высокую заболеваемость можно частично объяснить большей чувствительностью использованных методов регистрации и методологии оценки полученных данных [5, 6]. Таким образом, ОАС в настоящее время является одним из самых часто встречающихся заболеваний в мире и, вполне вероятно, что распространенность этой патологии в дальнейшем будет только расти.

Взаимосвязь ОАС и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) стала понятна еще в 70-80-х годах прошлого века [7, 8]. В одном из первых наблюдательных исследований сообщалось о связи между храпом, используемым в качестве маркера нарушений дыхания во сне, и ССЗ [9]. Проведенные с тех пор многочисленные широкомасштабные эпидемиологические исследования неоднократно подтвердили связь между ОАС и различными формами ССЗ и сердечно-сосудистой смертности [10-13].

В этом обзоре будут рассмотрены основные исследования, проведенные к настоящему времени и демонстрирующие связь апноэ сна (АС) с основными нозологическими формами ССЗ — артериальной гипертензией (АГ), сердечной аритмией, цереброваскулярными заболеваниями, ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, легочной гипертензией и с сердечно-сосудистой смертностью. Также будут рассмотрены различные фенотипические варианты АС, влияющие на развитие ССЗ.

Артериальная гипертензия

АГ, которая сама по себе является ССЗ, в то же время выступает в качестве одного из самых важных факторов риска (ФР) развития других форм ССЗ. ОАС и АГ часто сочетаются: распространенность ОАС среди пациентов с АГ варьирует между 20% и 40%, увеличиваясь до 70-80% у лиц с резистивной к лечению АГ [14-16].

Ассоциация между АС и АГ широко изучалась как в общей, так и в клинических популяциях в попытке показать, что наличие этих двух состояний может иметь двустороннюю взаимосвязь [17-18].

В большинстве перекрестных исследований было показано, что риск развития АГ возрастает с увеличением степени тяжести ОАС. Два первых когортных исследования, базировавшихся на обычной популяции для изучения взаимосвязи между АГ и ОАС, были Висконсинское исследование [19] и исследование здоровья сердца во сне (Sleep heart health study) [20]. Висконсинское исследование показало линейную зависимость между АГ и тяжестью ОАС в когорте 1060 мужчин и женщин в возрасте 30-60 лет после коррекции на возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ). Риск развития АГ повышается на 4% при увеличении значения ИАГ на одно событие за час.

Исследование здоровья сердца во сне изучало когорту людей более старшего возраста — > 40 лет. Одномоментное наблюдение за 6132 людьми, которым провели амбулаторное исследование сна, пока-

зало повышенный риск развития АГ при сравнении групп с тяжелым АС и без апноэ — отношение шансов (ОШ) 1,37; 95% ДИ, 1,03-1,83, после корректировки на ИМТ и демографические характеристики [20]. Важно отметить, что в этой когорте в возрасте >60 лет никакой существенной связи между АГ и ОАС любой степени тяжести не наблюдалось [21]. Аналогичные выводы впоследствии были получены в исследовании Vixler EO, et al. [22]. Хотя в группе из 1741 взрослых ОШ развития АГ с нарастанием степени тяжести ОАС увеличивалось, сила этой ассоциации у более возрастных больных уменьшалась.

Для объяснения отсутствия ассоциации между АГ и ОАС у пожилых людей было предложено несколько гипотез. Согласно одной из них, ослабление ассоциации могло бы быть отнесено к смещению выборки с учетом срезового характера исследования, но возможно также, что у пожилых пациентов наблюдается различные фенотипические проявления АС (например, более высокая доля смешанного и центрального апноэ) [23] или сопутствующие заболевания, которые влияют на эти взаимосвязи [21].

Канадское популяционное перекрестное исследование, включавшее 2677 взрослых в возрасте 20-85 лет, также продемонстрировало линейную связь между АГ и степенью тяжести АС после поправки на возраст, ИМТ и пол. Модели логистической регрессии показали, что увеличение ИАС на 10 эпизодов в час повышает риск АГ на 11% (β коэффициент — 0,01) [24]. В этой группе было проанализировано соотношение связей между десатурацией кислорода при АС и АГ. Исследователи показали, что, если минимальное значение десатурации уменьшалось на 10%, риск развития АГ возрастал на 13% (β коэффициент — 0,013).

В многоцентровом перекрестном исследовании 8533 пациентов ESADA (European Sleep Apnea Database) проведено сравнение прогностической ценности ИАС с индексом десатурации (ИД) для пациентов с АГ. Авторы показали, что ИД в отличие от ИАГ оказался значимым предиктором АГ: ОШ для ИД — 2,01 (95% ДИ, 1,61-2,51); ОШ для ИАГ — 0,92 (95% ДИ, 0,74-1,15) [25].

Связь ОАС с ухудшением течения АГ в наблюдательных исследованиях

В Висконсинском исследовании наблюдали за 709 участниками в течение 4 лет после первого визита. После поправки на присутствующие ФР, такие как уже имеющаяся АГ, возраст, пол, курение и употребление алкоголя, оказалось, что с увеличением тяжести ОАС риск развития АГ повышался: ОШ — 1,42 (95% ДИ, 1,13-1,78) при отсутствии АС, 2,03 (95% ДИ, 1,29-3,17) для мягкой формы и 2,89 (95% ДИ, 1,46-5,64) для апноэ средней и тяжелой формы по сравнению с исходным состоянием дыхания во сне при первом наблюдении [10]. В другом

исследовании, проведенном в Испании, участвовали 1180 пациентов, которые были нормотензивными на визите включения [26]. Наблюдение проводилось в течение 7 лет. В дальнейшем часть пациентов с АС проходили лечение ОАС, получая терапию постоянным положительным давлением во время сна (CPAP-терапию) — понятие произошло от CPAP (Constant Positive Airway Pressure). После корректировки на базовую степень тяжести ОАС, возраст, пол, уровни АД и ИМТ, у пациентов с не леченным АС риск развития АГ был более высоким по сравнению с контрольной группой без АС и группой, в которой была подобрана адекватная CPAP-терапия.

В то же время 5-летнее наблюдение за 2470 пациентами из когорты Sleep Heart Health Study, которые исходно были нормотензивными, не показало увеличения риска развития АГ после корректировки на ИМТ [27]. Точно также другое испанское когортное исследование Vitoria Sleep из 1180 пациентов в возрасте 30-70 лет, которые наблюдались в течение 7,5 лет, не обнаружило статистически значимых связей между ОАС и дебютом АГ с поправкой на возраст, ИМТ, окружность шеи, уровни физической подготовки и некоторые социальные привычки (курение и употребление алкоголя) [28].

В последнее время специалисты выделяют различные фенотипы ОАС. Предполагается, что изучение таких фенотипов позволит обнаружить более точные ассоциативные связи ОАС и ССЗ. Одним из таких фенотипов является ОАС, которое регистрируется во сне с быстрыми движениями глаз (REM-сон), REM-зависимое апноэ. При дополнительном анализе Висконсинской когорты было показано, что REM-зависимое апноэ связано с развитием АГ, а именно с нарушенным суточным профилем АД по типу недостаточного снижения АД в ночное время [29]. В группе из 414 пациентов, лица с ОАС тяжелых степеней во время REM-сна имели более высокий относительный риск развития систолического — 2,84 (95% ДИ, 1,1,0-7,29) и диастолического — 4,27 (95% ДИ, 1,20-15,13) нарушения суточного профиля АД. В другой когорте мужчин, которые имели REM-зависимое апноэ, также была показана связь этого состояния с имеющейся АГ [30].

На основании проанализированных результатов можно говорить о стойкой ассоциативной связи между АГ и ОАС, однако причинность этого процесса не всегда удается установить и проследить. Проспективные исследования изучения связи между ОАС и развитием АГ не всегда дают одинаковые результаты, кроме того отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, показывающие, что лечение ОАС снижает риск развития АГ или зависимость от антигипертензивной терапии у пациентов с ОАС, которые уже имеют АГ [31].

Таким образом, требуются дальнейшие наблюдательные исследования, предпочтительно с участием, которые на момент включения в исследование имели бы нормальные уровни АД и у них не было бы нарушений дыхания во сне. Это позволит изучить первичность причинно-следственных отношений обоих заболеваний.

Нарушения ритма сердца

Сердечные аритмии относительно часты у пациентов с ОАС — до 50% в специальных популяциях, при этом, как правило, присутствует, по крайней мере, один тип аритмии во время сна [32]. Такие исследования свидетельствуют о том, что АС преимущественно связано с фибрилляцией предсердий (ФП), различными типами брадиаритмий и эктопией из желудочков (желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), неустойчивыми желудочковыми ритмами) [33, 34].

Фибрилляция предсердий

ОАС может обеспечивать как хронический, так и острый “субстрат” для развития пароксизма ФП [35-37].

Асфиксия во сне вызывает большие отрицательные колебания внутригрудного давления, которые приводят к растяжению тонкостенного левого предсердия, и это острое растяжение нарушает нормальную электрическую проводимость по предсердиям. Повторяемость механических растяжений камер предсердий ведет к последующему их ремоделированию. Вагусная брадикардия и следующая за ней симпатическая активация в конце эпизода апноэ могут накладываться друг на друга и вызывать “вегетативную бурю”, которая может формировать электрофизиологические изменения и обеспечивать среду, способствующую аритмогенезу [38].

Распространенность ФП в исследовании Sleep Heart Health Study, в частности ночной предсердной ФП у участников с имеющимся апноэ, была в 5 раз выше, чем у участников без нарушений дыхания во сне [33]. В когортах пациентов с сочетанием сердечной недостаточности и ИБС среди тех, кто имел сопутствующую ОАС, распространенность ФП была еще более высокой [39, 40].

Рассматривается и обратная взаимосвязь: распространенность ОАС, оцененная по анкете “Берлинский опросник” или по исследованию сна [41], значительно выше среди пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой пациентов без ФП. Скорректированное ОШ для ассоциации ФП и ОАС было 2,19 (95% ДИ: 1,4-3,42, $p=0,0006$) при использовании анкетирования и еще выше для ассоциации ФП и ОАС — 3,04 (95% ДИ: 1,24-7,46, $p=0,02$), если диагноз ставился при помощи диагностического теста.

Влияние ОАС на дебют пароксизма ФП

Недавние метаанализы показали, что наличие апноэ увеличивает риск развития ФП с ОШ 1,70 (ДИ 95%: 1,53-1,89) [42, 43]. Проявилась в них и зависимость от степени тяжести ОАС: 1,52 (95% ДИ: 1,28-1,79), 1,88 (95% ДИ: 1,55-2,27) и 2,16 (95% ДИ: 1,78-2,62), соответственно для мягкой, средней и тяжелой форм ОАС. В ретроспективном когортном исследовании, включившем ~3,5 тыс. пациентов, у которых было верифицировано ОАС, независимые предикторы возникновения пароксизма ФП у субъектов <65 лет, такие, как возраст, мужской пол, ИМТ и диагноз ИБС, были менее тесно связаны с ФП, чем наличие ночной гипоксии (проявление АС), которая увеличивала риск возникновения данной аритмии в 3 раза [44]. Другие традиционные характеристики АС — ИАГ и индекс электроэнцефалографических активаций — не показали независимую ассоциацию с ФП, подчеркивая доминирующую роль интермиттирующей гипоксии в процессе возникновения этой аритмии. Метаанализ [45] показал, что риск рецидива ФП был увеличен на 25% даже после проведения катетерного лечения у тех пациентов, которые имели сочетанное, не леченное ОАС.

Брадиаритмии

Брадиаритмии являются достаточно распространенным нарушением ритма сердца, наблюдаются у 18% пациентов с тяжелой ОАС в отсутствие какого-либо диагностированного заболеваний сердца [46]. Это в 6 раз больше по сравнению с распространенностью брадиаритмий в популяции здоровых взрослых людей [47]. Синусовые паузы и предсердно-желудочковые узловые блокады были зарегистрированы у пациентов с ОАС любой степени тяжести. Однако эпидемиологические исследования показали, что чаще они встречаются у пациентов с диагностированным АС тяжелого течения (ИАГ ≥ 30 событий/ч) или среди пациентов с наиболее выраженной ночной гипоксемией [46]. В частности, атриовентрикулярные блокады были замечены преимущественно в REM-сне, когда вегетативная регуляция становится хаотичной: наряду с повышенным симпатическим тонусом также повышается парасимпатический тонус и нарушения дыхания более продолжительны с выраженным нарушением газообмена. Предполагается, что на характер десатураций в этой фазе сна влияет мышечная атония, характерная для REM-сна.

ЖЭ и ритмы

Исследование Sleep Heart Health Study, цитируемое ранее, показало, что различные желудочковые аритмии (желудочковая эктопия в режиме бигеминии, тригеминии или неустойчивой желудочковой тахикардии) были более распространены

ными у пациентов с нарушениями дыхания во сне по сравнению с пациентами без апноэ (25,0% vs 14,5%, $p=0,002$) [33].

ЖЭ является наиболее распространенным типом желудочковой аритмии, сочетающимся с ОАС, и преимущественно наблюдаются в конце эпизода задержки дыхания во время нижнего пика (надира) десатурации [48]. Распространенность колеблется от 14% до 74% среди пациентов с ОАС по сравнению только с 5% в общей популяции [46]. Считается, что широкий диапазон распространенности ЖЭ может быть связан с различиями в тяжести ОАС в когортных исследованиях, а также наличием сочетанных ССЗ [48].

Отдельным вопросом, обсуждаемым при анализе связей ОАС и желудочковой эктопии, является вопрос внезапной смерти во сне у пациентов с АС

Интермиттирующая гипоксия, нарушение симпатовагального баланса и механическое растяжение

стенок левого желудочка путем создания отрицательного внутригрудного давления являются ключевыми факторами, создающими предрасположенность к реализации желудочковой аритмии у пациентов с нарушениями дыхания во сне [37, 38, 49, 50]. В исследовании [51] было показано, что у пациентов с ОАС в отличие от общей популяции пик внезапных смертей был максимальным во время сна.

В продолжение этой гипотезы в проспективном исследовании (>10 тыс. участников; срок наблюдения в среднем 5,3 года), показало, что ОАС, особенно у лиц с выраженной ночной гипоксемией, независимо был связано со всеми типами внезапной сердечной смерти (реанимированной или фатальной), после корректировки на ФР, такие как возраст, АГ, ИБС, сердечная недостаточность и желудочковая эктопия [52].

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014; doi:10.1378/chest.14-0970.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006-14. doi:10.1093/aje/kws342.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5. doi:10.1056/NEJM199304293281704.
4. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thor Soc.* 2008;5:136-43. doi:10.1513/pats.200709-155MG.
5. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the Hypno Laus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3:310-8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
6. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J.* 2009;33:907-14. doi:10.1183/09031936.00180108.
7. Tilikian AG, Guilleminault C, Schroeder J, et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med.* 1977;63(3):348-58. doi:10.1016/0002-9343(77)90272-8.
8. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52:490-4. doi:10.1016/0002-9149(83)90013-9.
9. Koskenvuo M, Partinen M, Sarna S, et al. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet.* 1985;1:893-6. doi:10.1016/s0140-6736(85)91672-1.
10. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-84. doi:10.1056/NEJM200005113421901.
11. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med.* 2009;6:e1000132. doi:10.1371/journal.pmed.1000132.
12. 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;122:352-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
13. Javaheri S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, et al. Sleep-disordered breathing and incident of heart failure in older men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:561-8. doi:10.1164/rccm.201503-0536OC.
14. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens.* 2008;26:885-92. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f55049.
15. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest.* 2007;132:1858-62. doi:10.1378/chest.07-1170.
16. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2271-7. doi:10.1097/00004872-200112000-00022.
17. Calandra-Buonaura G, Provini F, Guaraldi P, et al. Cardiovascular autonomic dysfunctions and sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2016;26:43-56. doi:10.1016/j.smrv.2015.05.005.
18. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013;41:523-38. doi:10.1183/09031936.00226711.
19. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157:1746-52.
20. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000;283:1829-36. doi:10.1001/jama.283.14.1829
21. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2005;111:614-21. doi:10.1161/01.CIR.0000154540.62381.CF.

22. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160:2289-95. doi:10.1001/archinte.160.15.2289.
23. Glasser M, Bailey N, McMillan A, et al. Sleep apnoea in older people. *Breathe* 2011 7: 248-256; doi:10.1183/20734735.021910.
24. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320:479-82. doi:10.1136/bmj.320.7233.479.
25. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J.* 2014;44:931 doi:10.1183/09031936.00225113.
26. Marin JM, Agusti A, Villari, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307:2169-76. doi:10.1001/jama.2012.3418.
27. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:1159-64. doi:10.1164/rccm.200712-1809OC.
28. Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1299-304. doi:10.1164/rccm.201101-0130OC.
29. Mokhlesi B, Finn L A, Hagen E W, et al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1158-67. doi:10.1164/rccm.201406-1136OC.
30. Appleton SL, Vakulin A, Martin SA, et al. Hypertension Is Associated With Undiagnosed OSA During Rapid Eye Movement Sleep. *Chest.* 2016;150:495-505. doi:10.1016/j.chest.2016.03.010.
31. Van Ryswyk E, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, et al. Sleep Disorders, Including Sleep Apnea, and Hypertension. *Am J Hypertens.* 2018;31:857-64. doi:10.1093/ajh/hpy082.
32. Genta PR, Drager LF, Lorenzi Filho G. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Patients with Atrial Fibrillation. *Sleep Med Clin.* 2017;12:99-105. doi:10.1016/j.jsmc.2016.10.009.
33. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:910-6. doi:10.1164/rccm.200509-1442OC.
34. Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, et al. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015;101:1288-92. doi:10.1136/heartjnl-2014-307276.
35. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3:532-40. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095.
36. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest.* 2017;151:225-41. doi:10.1016/j.chest.2016.09.014.
37. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90:47-112. doi:10.1152/physrev.00043.2008.
38. Patel N, Donahue C, Shenoy A, et al. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *Int J Cardiol.* 2017;228:967-70. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.137.
39. Mooe T, Gullsbj S, Rabben T, et al. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis.* 1996;7:475-8.
40. 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;97:2154-9. doi:10.1161/01.cir.97.21.2154.
41. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J.* 2008;29:1662-9. doi:10.1093/eurheartj/ehn214.
42. Zhao E, Chen S, Du Y, et al. Association between Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2018;52:158-68. doi:10.1155/2018/5215868.
43. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Sleep Disord Ther.* 2018;7(1):282. doi:10.4172/2167-0277.1000282.
44. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:565-71. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060.
45. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108:47-51. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
46. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J.* 2013;41:1439-51. doi:10.1183/09031936.00128412.
47. Maeno K, Kasai A, Setsuda M, et al. Advanced atrioventricular block induced by obstructive sleep apnea before oxygen desaturation. *Heart Vessels.* 2009;24:236-40. doi:10.1007/s00380-008-1113-2.
48. Koshino Y, Satoh M, Katayose Y, et al. Association of Sleep-Disordered Breathing and Ventricular Arrhythmias in Patients Without Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:882-6. doi:10.1016/j.amjcard.2007.10.056.
49. Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and conduction disorders. *J Electrocardiol.* 2012;45:508-12. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.03.003.
50. Cioffi G, Russo TE, Stefanelli C, et al. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. *J Hypertens.* 2010;28:1074-82. doi:10.1097/hjh.0b013e328336c90a.
51. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352:1206-14. doi:10.1056/NEJMoa041832.
52. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:610-6. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.080.