

Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 2

Агальцов М. В., Драпкина О. М.

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

В обзоре, посвященном ассоциациям обструктивного апноэ сна (ОАС) и сердечно-сосудистых заболеваний, проанализированы данные проспективных исследований, метаанализов и систематических обзоров. Вторая часть обзора посвящена анализу взаимосвязей ОАС и таких сердечно-сосудистых заболеваний как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия. Все они с разной степенью достоверности ассоциированы с обструктивными нарушениями дыхания во сне. Среди этих заболеваний наиболее тесные ассоциации показаны для ОАС и хронической сердечной недостаточности ОАС и цереброваскулярных заболеваний. Отдельно рассматривается вопрос о взаимосвязи ОАС с сердечно-сосудистой смертностью. В большинстве наблюдательных исследований показано, что ОАС без последующей коррекции влияет на ее увеличение.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия, сердечно-сосудистая смертность, REM-зависимое апноэ сна.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/12-2019

Рецензия получена 09/02-2020

Принята к публикации 23/04-2020



Для цитирования: Агальцов М. В., Драпкина О. М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2442. doi:10.15829/1728-8800-2020-2442

Данные о предыдущей публикации: 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 2

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. The second part is devoted to the analysis of the relationship between OSA and CVD such as coronary artery disease, cerebrovascular disease, heart failure, pulmonary hypertension. All of them are associated with breathing-related sleep disorders. Among these diseases, the most significant associations were revealed for OSA and heart failure, OSA and cerebrovascular disease. Separately, the relationship of OSA with cardiovascular mortality is discussed. Most observational studies have shown that OSA without treatment increases mortality rate.

Key words: obstructive sleep apnea, coronary artery disease, cerebrovascular disease, heart failure, pulmonary hypertension, cardiovascular mortality, 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: 24/12-2019

Revision Received: 09/02-2020

Accepted: 23/04-2020

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 2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2442. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2442

Data about a previous publication: 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].

АС — апноэ сна/апноэ во сне, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛГ — легочная гипертензия, ОАС — обструктивное апноэ сна, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАС — центральное апноэ сна, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, REM-сон — сон с быстрыми движениями глаз, CPAP-терапия — терапия постоянным положительным давлением во время сна, произошло от понятия CPAP (Constant Positive Airway Pressure).

Введение

Во второй части обзора авторы продолжают рассматривать исследования, отражающие связь обструктивного апноэ сна (ОАС) с такими нозологическими формами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), легочная гипертензия (ЛГ). Отдельно будет проведен анализ ассоциаций апноэ во сне (АС) с сердечно-сосудистой смертностью, в т.ч. Будет рассмотрена их зависимость от REM-фазы сна (REM-сон — сон с быстрыми движениями глаз).

Ишемическая болезнь сердца

Распространенность ОАС у пациентов с ИБС варьирует в пределах от 38 до 65% в исследовательских выборках, что выше, чем в общей популяции [1-3].

Данные клинических исследований с небольшим числом включенных пациентов предполагают, что ИБС широко распространена среди пациентов с ОАС. Среди когорты мужчин, обследованных в лаборатории сна и не имевших на начало наблюдения сопутствующих кардиометаболических заболеваний, при 7-летнем периоде наблюдения наличие ОАС было связано с повышенной вероятностью последующего развития симптоматической ИБС, скорректированное отношение шансов (ОШ) — 5,4 [4]. Эти выводы были подтверждены результатами масштабного одноцентрового наблюдательного исследования, проведенного в Испании, в котором сравнивали отдаленные сердечно-сосудистые исходы у больных с различной степенью нарушения дыхания во сне (АС) и у пациентов без апноэ [5]. В основной когорте из >1600 человек тяжелая форма ОАС была связана с повышенной вероятностью фатальных — ОШ 2,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17-7,51, и нефатальных ССЗ — ОШ 3,17; 95% ДИ 1,12-7,51.

Несмотря на общие факторы риска (ФР) (гипоксия) и наличие данных ранее цитированных наблюдательных исследований, демонстрирующих тесную ассоциативную связь между разными формами ИБС и ОАС, которая ухудшает исходы как заболеваемости, так и чрескожных вмешательств [6-8], исследования с большим числом участников, в которых оценивали развитие ИБС у лиц с АС, показали неоднозначные результаты. В качестве примера можно привести ранее процитированное исследование Sleep heart health study, в котором через 9 лет наблюдения за 4422 пациентами, у которых в начале наблюдения не была верифицирована ИБС, тяжелая форма ОАС (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 30 эп./ч) у пациентов мужского пола <70 лет оказалась предиктором развития ИБС с ОШ 1,13; 95% ДИ 1,02-1,26.

Однако эта связь не прослеживалась в группах женщин и пожилых мужчин [9], что свидетельствует о разнородности полученных результатов. Проведенные несколько лет назад метаанализы показали, что ОАС повышает риск возникновения клинически значимой ИБС у мужчин, аналогичный риск у женщин оказался слабее [10-11].

В целом, современные данные клинических и популяционных исследований свидетельствуют о важной роли ОАС в развитии ИБС, особенно у мужчин.

Цереброваскулярная болезнь

Наличие АС у пациентов с ФР ЦВБ увеличивает риск возникновения инсульта в 2-3 раза [12, 13]. Потенциальные механизмы, объясняющие связь ОАС с нарушением мозгового кровообращения, включают в себя изменение перфузии головного мозга и колебания артериального давления во время эпизода апноэ, а также тромбоэмболический инсульт, вызванный ОАС-индуцированной фибрилляцией предсердий (ФП) [14, 15].

Влияние сильного храпа на деформацию имеющихся бляшек сонной артерии в настоящее время не доказано и только дискутируется [16, 17].

Недавний метаанализ показал распространенность ОАС у пациентов с ЦВБ в 61,4% наблюдений [18]. Распространенность АС у выживших после инсульта или после транзиторной ишемической атаки высока и составляет 72% для значения ИАГ >5 эп./ч в метаанализе [19]. Треть из этих пациентов имели тяжелую форму АС. Аналогичные данные недавно были получены в ранее процитированном метаанализе [18].

Наиболее распространенной формой нарушения дыхания во сне при инсульте является ОАС. Менее распространены центральное апноэ сна (ЦАС) с дыханием Чейна-Стокса, частота которых может варьировать в зависимости от времени регистрации от дебюта заболевания [20]. В нескольких исследованиях показано, что в первые дни после начала инсульта ЦАС часто связано с более пожилым возрастом, тяжестью мозгового поражения и имеющейся дисфункцией левого желудочка [21, 22].

ОАС и прогрессирование ЦВБ

Известно, что ФП является независимым ФР развития ишемического инсульта. Учитывая сильную связь между ФП и ОАС, описанную выше, можно предполагать, что сочетание этих заболеваний увеличит риск развития инсульта. Однако, метаанализ 5 исследований, где анализировалось влияние ФП на пациентов с перенесенными инсультами и ОАС, показал, что ординарное наличие ФП не влияло на этот риск [10].

Напротив, другое ретроспективное когортное исследование оценило отношения между ОАС, ФП и мозговым инсультом. Методологически исследователи ставили задачу оценить риск развития инсульта в зависимости от наличия ОАС. Были определены пациенты с ФП и без инсульта в анамнезе, которые предварительно прошли исследование сна. Распространенность ишемического инсульта была оценена ретроспективно путем анализа баз данных. Оказалось, что после поправки на возраст, пол и проводимую терапию постоянным положительным давлением во время сна (CPAP-терапию) — от понятия CPAP (Constant Positive Airway Pressure) — скорректированное ОШ между ОАС и инсультом оставалось значимым на уровне 3,65; 95% ДИ 1,252-10,623 и распространялось на подгруппу с низким баллом по шкале CHADS₂ (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 balls)), предполагая, что ОАС у пациентов с ФП является независимым предиктором инсульта. Кроме того, авторы показали, что степень тяжести апноэ коррелирует с увеличением частоты развития инсульта ($p=0,0045$) [23].

Нарушения дыхания во сне также связаны с высоким риском повторного инсульта [24]. В 10-летнем проспективном исследовании группы из 132 пациентов, которым была проведена диагностика АС при помощи полисомнографии после перенесенного инсульта, наличие средних и тяжелых форм ОАС было связано с повышенным риском смерти с ОШ 1,76; ДИ 95% 1,05-2,95 [25]. По данным цитированного ранее метаанализа увеличение значения ИАГ на 10 эп./ч увеличивало риск развития инсульта на 36% [10].

Хроническая сердечная недостаточность

Распространенность нарушения дыхания во сне у пациентов при ХСН составляет 50-75% [26]. Она приблизительно одинакова при ХСН с сохраненной и со сниженной фракцией выброса, но встречается значительно чаще у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (СН) [27, 28]. У пациентов с СН регистрируются как ОАС, так и ЦАС. Отмечено, что ОАС является преобладающим типом расстройства дыхания во сне у пациентов с сохраненной фракцией выброса, в то время как ЦАС и дыхание Чейна-Стокса чаще встречаются у пациентов со сниженной фракцией выброса [29, 30].

ОАС и прогрессирование ХСН

При проведении исследования Sleep heart health study [9] было показано, что у мужчин в возрасте <70 лет заболеваемость СН была на 58% выше при сочетании с тяжелым АС, чем без апноэ. Опубликованные недавно результаты длительного наблюдения за взрослыми лицами из Висконсинской когорты ($n=1131$), у которых вначале не было СН или ИБС, показали, что среди тех, кто имел нелеченое тяжелое АС (ИАГ >30 эп./ч), вероятность развития пато-

логии была в 2,6 раза выше (95% ДИ 1,1-6,1) по сравнению с теми, у кого АС не диагностировалось [31]. Особенностью симптоматики ОАС у пациентов с СН является то, что дневная сонливость для них нехарактерна, что, в итоге, может привести к недооценке клинических симптомов [32]. Поэтому у пациентов с СН отсутствие субъективной сонливости не является критерием исключения ОАС.

Легочная гипертензия

Хотя ОАС считается одной из 3 наиболее важных этиологических причин в клинической классификации развития ЛГ [33], ее истинная распространенность при этой патологии остается неясной. Это объясняется тем, что в цели большинства исследований не входило четкое определение наличия ОАС в качестве отдельного субъекта изучения при ЛГ. Поэтому в спектре диагнозов нарушений дыхания во сне ОАС изучалось совместно с другими заболеваниями: ЦАС и периодическим дыханием во сне. При проспективном изучении показателей 169 пациентов, у которых была диагностирована тяжелая прекапиллярная ЛГ (т.е. та форма ЛГ, которая не является вторичной по отношению к болезни левого сердца), было показано, что у 27% пациентов с ЛГ ИАГ превышал 10 эп./ч, среди них 16% имели ОАС и 11% ЦАС [34]. Важно отметить, что половина пациентов, у которых не встречались полные критерии ОАС, получали лечение кислородом с целью лечения ЛГ, и это могло маскировать наличие ОАС.

В исследовании [35] показано, что распространенность ЛГ при ОАС колеблется от 17 до 53%. Факторы, способствующие такому разбросу данных о частоте ОАС среди пациентов с ЛГ, включают отсутствие стандартизации в определении ЛГ, различия в используемых методах диагностики ЛГ (например, эхокардиография по сравнению с катетеризацией правых отделов сердца) и наличие в некоторых исследованиях пациентов с сопутствующими заболеваниями левого сердца или легких.

В ретроспективном исследовании, в котором для определения ЛГ использовали критерий давления в легочной артерии >25 мм рт.ст., распространенность ЛГ у пациентов с ОАС составила 22%, однако это исследование не исключало пациентов, которые имели сочетанную болезнь легких [36]. При применении доплеровского метода оценки давления в легочной артерии исследователи обнаружили, что ОАС было у 34% пациентов [37], которым по эхокардиограмме был поставлен диагноз ЛГ. Пациенты с заболеванием легких были исключены, но порог для определения ЛГ был ниже, чем в текущих рекомендациях по ЛГ (>20 мм рт.ст.).

Необходимо заметить, что, несмотря на значительную распространенность ЛГ среди пациентов с ОАС, в работах, где оценивалась степень тяжести АС, превалируют легкие формы ОАС, при этом

среднее давление в ЛА находилось в диапазоне 22-40 мм рт.ст. [35].

Пока большинство исследователей не нашли выраженную связь между степенью тяжести ОАС и последующим развитием ЛГ. На настоящий момент предикторами развития ЛГ, характерными для ОАС, можно считать ночную гипоксемию, пожилой возраст, более высокий индекс массы тела.

Сердечно-сосудистая смертность

Результаты большинства наблюдательных исследований позволяют полагать, что ОАС без последующей коррекции увеличивает сердечно-сосудистую смертность [38]. Наблюдение за Висконсинской когортой в течение 18-лет показало, что после исключения лиц, которые получили CPAP-терапию, скорректированное ОШ для сердечно-сосудистой смертности было 5,2; 95% ДИ 1,4-19,2 [39]. В 8-летнем наблюдении, которое примерно в то же время было опубликовано по данным когорты Sleep heart health study, был показан аналогичный результат, хотя связь была более слабая и с более узким ДИ — ОШ 1,46; 95% ДИ 1,14-1,86 [40].

В большом наблюдательном исследовании среди мужчин, которые имели тяжелое нелеченое ОАС, продемонстрировано, что смертельное сердечно-сосудистое событие встречалось в 3 раза чаще по сравнению с теми, кто страдал неосложненным храпом, и теми, кто имел тяжелое ОАС, но получал успешное лечение CPAP-терапией [5]. Несколько другие данные были получены при 20-летнем наблюдении за 400 пациентами в Busselton Health Cohort, где исследователи обнаружили, что ОАС средней и тяжелой степени было связано с повышенной смертностью от всех причин — ОШ составило 4,2; 95% ДИ 1,9-9,2, но с ССЗ и ИБС было связано незначительно. Авторы объясняют полученный факт низкой общей сердечно-сосудистой заболеваемости в данном регионе Австралии [41].

Встречаются работы, в которых исследовали сердечно-сосудистые конечные точки при ОАС,

обусловленным REM-сном [42]. В 9-летнем наблюдательном исследовании 3265 пациентов из когорты Sleep heart health study, у которых были исходные значения ИАГ <5 эп./ч в REM-сне, ОШ для комбинированных сердечно-сосудистых конечных точек (включая сердечно-сосудистую смерть) среди людей с тяжелой формой ОАС (REM ИАГ >30 эп./ч) после учета демографических характеристик, курения, АГ и сахарного диабета 2 типа оказалось равным 1,35; 95% ДИ 0,98-1,85. Дальнейшая стратификация показала, что эта связь была обусловлена теми пациентами, которые имели ССЗ и ОАС тяжелой степени, связанное преимущественно с REM-сном [43].

Заключение

Как показал анализ проведенных работ 2 части нашего обзора, эпидемиологические данные о связи ОАС и различных форм ССЗ являются обширными и постоянно увеличиваются вместе с ростом количества исследований о нарушениях дыхания во сне. Нелеченое АС ассоциировано с распространением и возникновением инсульта и ЦВБ, ИБС и ХСН. Не до конца уточненной остается взаимосвязь ОАС и ЛГ. Большинство исследований свидетельствует об увеличении среди лиц с нелеченым ОАС всех видов смерти, в т.ч. сердечно-сосудистой.

Современная тенденция к повторному анализу баз данных когортных исследований позволила исследовать фенотипически разные формы ОАС, например, апноэ, преобладающие во время REM-сна и его различные составляющие (гипоксическую нагрузку). Эти возможности дают новое понимание, каким образом патофизиологические проявления ОАС могут быть связаны с повышенным риском развития ССЗ и смертности.

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

Литература/References

1. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, et al. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7:920-9. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
2. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, et al. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev.* 2013;22:333-52. doi:10.1183/09059180.00004513.
3. Ludka O, Stepanova R, Vyskocilova M, et al. Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction — the Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study. *Int J Cardiol.* 2014;176:13-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.020.
4. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:159-65. doi:10.1164/rccm.2105124.
5. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-53. doi:10.1016/S0140-6736(05)71141-7.
6. Buchner S, Satzl A, Debl K, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35:192-9. doi:10.1093/eurheartj/ehf450.
7. Lee CH, Sethi R, Li R, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2016;133:2008-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392.
8. Leão S, Conde B, Fontes P, et al. Effect of obstructive sleep apnea in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2016;117:1084-7. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.053.
9. 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.

10. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013;229:489-95. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026. Epub 2013 May 3.
11. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:720-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783.
12. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The Effect of Sleep Disordered Breathing on the Outcome of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:103-8. doi:10.5664/jcsm.3376.
13. Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, et al. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2010;16:269-73. doi:10.1097/NRL.0b013e3181e5a66c.
14. Hermann DM, Basseti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*. 2016;87:1407-16. doi:10.1212/WNL.0000000000003037.
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-236. doi:10.1161/STR.0000000000000024.
16. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, et al. Snoring is not associated with all-cause mortality, incident cardiovascular disease, or stroke in the Busseton Health Study. *Sleep*. 2012;35:1235-40. doi:10.5665/sleep.2076.
17. Lee SA, Amis TC, Byth K, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep*. 2008;31:1207-13.
18. Dong R, Dong Z, Liu H, et al. Prevalence, Risk Factors, Outcomes, and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Cerebrovascular Disease: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:1471-80. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.048.
19. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010 Apr 15;6(2):131-7.
20. Harbison J, Ford GA, James OF, et al. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJM*. 2002 Nov;95(11):741-7. doi:10.1093/qjmed/95.11.741.
21. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 2012;126:183-8. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01625.x.
22. Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, et al. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke — neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol*. 2008;255:1687-92. doi:10.1007/s00415-008-0981-9.
23. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Frequency of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115:461-5. doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.027.
24. Brown DL, Shafie-Khorassani F, Kim S, et al. Sleep-Disordered Breathing Is Associated With Recurrent Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:571-6. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023807.
25. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008;168:297-301. doi:10.1001/archinternmed.2007.70.
26. 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.
27. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*. 2011;17:420-5. doi:10.1016/j.cardfail.2011.01.013.
28. Jelic S, LeJemtel TH. Sleep-disordered breathing in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2009 Sep;6(3):169-75. doi:10.1007/s11897-009-0024-6.
29. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37:1695-703. doi:10.1093/eurheartj/ehv624.
30. Bitter T, Faber L, Hering D, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:602-8. doi:10.1093/eurjhf/hfp057.
31. 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. doi:10.5665/sleep.4654.
32. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1716-22. doi:10.1001/archinte.166.16.1716.
33. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-41. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029.
34. Dumitrascu R, Tiede H, Eckermann J, et al. Sleep apnea in precapillary pulmonary hypertension. *Sleep Med*. 2013;14:247-51. doi:10.1016/j.sleep.2012.11.013.
35. Wong HS, Williams A, Mok Y. The relationship between pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:517-21. doi:10.1097/MCP.0000000000000421.
36. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104:1300-6. doi:10.1016/j.amjcard.2009.06.048.
37. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(5 Pt 1):1518-26. doi:10.1164/ajrccm.159.5.9805086.
38. 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.
39. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31:1071-8.
40. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoSMed*. 2009;6:e1000132. doi:10.1371/journal.pmed.1000132.
41. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, et al. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busseton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:355-62. doi:10.5664/jcsm.3600.
42. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, et al. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest*. 2005; 128(5):3350-7. doi:10.1378/chest.128.5.3350.
43. Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, et al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:653-60. doi:10.1164/rccm.201706-1112OC.