



Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: современные аспекты лечения. Часть II

Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М.

Во второй части обзора освещены методы лечения разных типов апноэ сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Как при обструктивном, так и при центральном апноэ сна особое место в лечении занимают методы вентиляционной поддержки во сне, поэтому в обзоре подробно рассматривается роль различных режимов вентиляции (в частности CPAP-терапия и адаптивная сервовентиляция), анализируются данные доказательной медицины, имеющиеся на настоящий момент в отношении этих методов. Показана также роль низкочастотной кислородотерапии, хирургического лечения и имплантируемых устройств, применение специфической медикаментозной терапии (теофиллин, ацетазоламид) в лечении центрального апноэ сна. Рассматривается новый метод лечения центрального апноэ сна — методика стимуляции диафрагмального нерва.

Ключевые слова: нарушение дыхания во сне, обструктивное апноэ сна, центральное апноэ сна, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

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

Крупичка К. С.* — аспирант, ORCID: 0000-0001-8711-7348, Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-4982-628X, Мясников Р. П. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-9024-5364, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kristinakrupichka@gmail.com

ЛЖ — левый желудочек, НПКТ — низкочастотная кислородотерапия, ОАС — обструктивное апноэ сна, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТДС — трансвенозная диафрагмальная стимуляция, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАС — центральное апноэ сна, ASV — адаптивная серво-вентиляция, BiPAP — двухуровневая вентиляция, CPAP-терапии — терапия постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях, CRT — сердечная ресинхронизирующая терапия.

Рукопись получена 12.10.2021

Рецензия получена 19.11.2021

Принята к публикации 06.12.2021



Для цитирования: Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: современные аспекты лечения. Часть II. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S4):4724. doi:10.15829/1560-4071-2021-4724

Данные о предыдущей публикации: Крупичка К. С., Агальцов М. В., Мясников Р. П., Драпкина О. М. Нарушения дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: классификация, эпидемиология и патофизиология. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4386. doi:10.15829/1560-4071-2021-4386

Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: current aspects of treatment. Part II

Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P., Drapkina O. M.

The second part of the review highlights treatments for different types of sleep apnea in patients with heart failure. In both obstructive and central sleep apnea, ventilatory support during sleep takes a special place in treatment. Therefore, the review details the role of different ventilation modes (in particular, CPAP therapy and adaptive servo-ventilation), analyzes available evidence-based medicine data. The role of low-flow oxygen therapy, surgical treatment, implantable devices, specific therapy (theophylline, acetazolamide) in the treatment of central sleep apnea is also shown, and a novel method of treating central sleep apnea is considered — phrenic nerve stimulation.

Keywords: sleep-related breathing disorders, obstructive sleep apnea, central sleep apnea, heart failure.

Relationships and Activities: none.

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

Krupichka K. S.* ORCID: 0000-0001-8711-7348, Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: kristinakrupichka@gmail.com

Received: 12.10.2021 **Revision Received:** 19.11.2021 **Accepted:** 06.12.2021

For citation: Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P., Drapkina O. M. Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: current aspects of treatment. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S4):4724. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4724

Data about a previous publication: Krupichka K. S., Agaltsov M. V., Myasnikov R. P., Drapkina O. M. Sleep-related breathing disorders in patients with heart failure: classification, epidemiology and pathophysiology. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4386. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4386

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является актуальной ввиду большой распространенности и неблагоприятного прогноза данной патологии. Известно, что приблизительно у одной трети пациентов с ХСН имеются различные

нарушения дыхания во сне разного генеза, в т.ч. центральное апноэ сна (ЦАС), которое является независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Несмотря на прогресс в фармакологическом лечении сердечной недостаточности (СН), оно пока малоэф-

фективно в лечении ЦАС. Поэтому разрабатываются и исследуются альтернативные методы лечения, к которым относятся препараты различных фармакологических групп, кислородная терапия, сердечная ресинхронизирующая терапия (CRT), трансплантация сердца и другие хирургические вмешательства, стимуляция диафрагмального нерва. В этом ряду неинвазивная вентиляционная поддержка в различных режимах занимает свое определенное место.

При подготовке настоящего обзора стратегия поиска включала общедоступные онлайн-базы данных, MEDLINE, Scopus и Web of Science. Поиск в базе данных проводился с использованием тематических медицинских рубрик и ключевых слов. Предпочтение отдавалось публикациям, опубликованным за последние 10 лет, а также более ранним, содержащим информацию о фундаментальных исследованиях в этой области.

Лечение обструктивного апноэ сна при ХСН

Лечением для средней и тяжелой формы обструктивного апноэ сна (ОАС) первой линии выбора, доказанной клиническими исследованиями, является неинвазивная вентиляционная поддержка во сне постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP-терапия) [1]. У таких пациентов положительное давление предотвращает коллапс верхних дыхательных путей и контролирует свободное дыхание в течение всей ночи. Это нормализует концентрацию O_2 , препятствует колебанию внутригрудного давления, снижает колебания частоты сердечных сокращений, нормализует артериальное давление, а также улучшает вегетативную регуляцию за счет снижения симпатической активации и повышения чувствительности барорефлекса [2].

При сочетании ХСН и ОАС использование CPAP-терапии имеет такие дополнительные преимущества, как создание положительного давления в конце выдоха (предотвращает спадение альвеол при отеке легких или при наличии интерстициальной жидкости и поддерживает стабильным их размер, тем самым уменьшая работу дыхания). Это увеличивает количество функционирующих альвеол, что улучшает газообмен и уменьшает шунтирование крови справа налево. Положительное внутригрудное давление уменьшает венозный возврат (преднагрузка) и трансмуральное давление левого желудочка (ЛЖ) (постнагрузка) и, следовательно, может несколько увеличить сердечный выброс в некоторых клинических случаях [3]. Лечебное давление при CPAP-терапии в фиксированном режиме находится обычно в пределах 5-10 см водного столба, чтобы не ухудшить гемодинамику. Длительная CPAP-терапия у таких пациентов вызывает значительную стабилизацию гемодинамики в ночное время [4].

Среди многочисленных исследований, посвященных влиянию CPAP-терапии на течение ОАС,

имеется ряд работ, оценивающих применение CPAP у пациентов с сочетанием ОАС и ХСН. CPAP снижает сонливость в дневное время, улучшает некоторые показатели качества жизни и физическую работоспособность у этой категории больных [5]. В рандомизированном контролируемом исследовании у >50 пациентов с ХСН и ОАС применение CPAP-терапии в течение 3 мес. достоверно увеличило фракцию выброса (ФВ) ЛЖ и снизило уровни норадреналина в моче [6].

Kaneko Y, et al. (2003) продемонстрировали, что даже одна ночь использования CPAP снижает систолическое артериальное давление (от 126 ± 6 мм рт.ст. до 116 ± 5 мм рт.ст., $p=0,02$), уменьшает частоту сердечных сокращений (с 68 ± 3 до 64 ± 3 , $p=0,007$) и уменьшает конечно-систолический диаметр ЛЖ (от $54,5 \pm 1,8$ до $51,7 \pm 1,2$ мм, $p=0,009$) у пациентов с ОАС и ХСН по сравнению со стандартной медикаментозной терапией [7]. Исследование Colish J, et al. (2012) с контролем эхокардиограммы и магнитно-резонансной томографии сердца и с последующим динамическим наблюдением продемонстрировало, что CPAP улучшает функцию правого желудочка, снижает уровень легочной гипертензии через 3 мес. лечения. Эти улучшения сохранялись в течение 1 года наблюдения [4].

Оценка лечения CPAP против стандартной медикаментозной терапии для пациентов с сочетанием ХСН и умеренной/тяжелой степени ОАС продемонстрировала более высокий уровень госпитализации или смерти в группе пациентов без CPAP (отношение рисков 2,03, 95% доверительный интервал 1,07-3,68, $p=0,03$) по сравнению с пролеченными пациентами. Больные, которые не были комплаентны к лечению (использование прибора <4 ч за ночь), напротив, имели более высокий риск комбинированной конечной точки (госпитализация и летальный исход) [8].

Лечение ЦАС при ХСН

Тесная взаимосвязь ЦАС с исходами ХСН предполагает, что оно может являться потенциальной мишенью при лечении СН. Исходя из патогенеза ЦАС, становится очевидным, что первым шагом должна быть оптимизация стандартной терапии СН, т.к. именно она действует на компонент центральных апноэ [9].

Стандартная медикаментозная терапия

Оптимальная медикаментозная терапия должна нивелировать ЦАС в результате воздействия на механизмы развития апноэ: повышение сердечного выброса, уменьшение циркуляторной задержки и гиперактивации хеморефлекса, снижая давление наполнения и опосредованную через J-рецепторы стимуляцию дыхания, и увеличивая функциональную остаточную емкость легких за счет уменьшения размеров сердца и плеврального выпота. Эти позитивные эффекты могут привести к стабильности вентиляции [10].

В ретроспективном исследовании, включавшем 50 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (NYHA II-IV функционального класса с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$), по данным исследования сна было показано, что распространенность и тяжесть ЦАС была значительно ниже у пациентов с длительным приемом бета-блокаторов. Значение индекса активации коры мозга и показатели дневной сонливости были лучше у пациентов, получавших бета-блокаторы [11]. Похожие данные были получены при комплексном лечении препаратами из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов минералокортикоидных рецепторов, хотя их влияние на степень тяжести апноэ было менее выраженным [12]. Исследования влияния петлевых диуретиков на ЦАС немногочисленны, однако очевидно, что использование диуретиков часто связано с ноктурией, что может привести в целом к ухудшению качества сна [13].

Хирургия и имплантируемые устройства

Методы нефармакологической терапии, такие как CRT [14], трансплантация сердца [15], также входят в арсенал терапии ХСН, сочетающейся с ЦАС. Так, в исследовании Sinha AM, et al. продемонстрировано, что CRT приводит к значительному снижению индекса активации коры мозга с $19,2 \pm 10,3$ до $4,6 \pm 4,4$ ($p < 0,001$) и улучшению качества сна, а также к увеличению среднего значения SaO_2 с $84 \pm 5\%$ до $89 \pm 2\%$ ($p < 0,001$) у пациентов с ХСН [14].

Трансплантация сердца устраняет ЦАС в результате изменения гемодинамических характеристик, которые опосредуют начало и поддержание нарушения дыхания во сне центрального характера [15, 16]. Однако после трансплантации сердца ЦАС может смениться обструктивным [17], т.к. увеличение веса является обычным явлением у реципиентов в связи с использованием стероидов и регрессом дистрофических изменений. Исследование Javaheri S, et al. (2003) [18] выявило связь с увеличением веса после трансплантации сердца и появлением ОАС. Также встречаются данные о случаях улучшения течения ЦАС после хирургической коррекции порока митрального клапана [19]. Вероятно, это связано с улучшением течения СН после оперативного вмешательства.

Однако нередко только терапии, направленной на улучшение сердечной функции, бывает недостаточно для уменьшения количества центральных апноэ. Несмотря на эволюцию лечения СН и активное внедрение новых методов терапии, распространенность ЦАС среди пациентов с ХСН остается высокой, составляя по разным данным $\sim 25-40\%$ [20].

Неинвазивная вентиляция легких в лечении ЦАС

Когда стандартная терапия и описанные выше нефармакологические методы не приводят к полной ремиссии или значительному снижению числа

центральных дыхательных событий, в клинической практике применяется лечение при помощи неинвазивной вентиляции легких в разных режимах. Наиболее подробно исследовалось воздействие постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), двухуровневой вентиляции (BiPAP) и адаптивной серво-вентиляции (ASV).

Терапией первой линии среди методов вентиляционной поддержки при лечении ЦАС и дыхания Чейна-Стокса, как одного из вариантов ЦАС у пациентов с ХСН, согласно современным рекомендациям, считают режим вентиляции с постоянным положительным давлением — CPAP [21]. Опубликован ряд исследований, указывающих на эффективность применения CPAP-терапии у таких пациентов [22, 23]. Так, при однократном применении CPAP ЦАС перешло в состояние ремиссии примерно у 43% пациентов с ХСН со сниженной ФВ (СНнФВ) ЛЖ. У этих пациентов, наряду с нормализацией показателя тяжести центральных апноэ, нормализовался уровень ночной сатурации, сократилось количество ночных желудочковых аритмий [22].

В крупном многоцентровом исследовании SANPAP изучалось влияние CPAP-терапии на выживаемость у пациентов СНнФВ ЛЖ. В течение 2 лет наблюдалось 258 пациентов с тяжелой формой апноэ и СНнФВ ЛЖ (в среднем ФВ составила 24,5%), получающих оптимальную лекарственную терапию. Применение CPAP-терапии через 3 мес. после начала лечения продемонстрировало снижение избыточной активности симпатической нервной системы (снижение концентрации норэпинефрина), повышение ФВ ЛЖ, толерантности к физической нагрузке, увеличение ночной сатурации, однако увеличения выживаемости отмечено не было [23].

При последующем *post-hoc* анализе этого исследования пациенты, у которых CPAP-терапия была эффективна (использование < 4 ч за ночь), продемонстрировали большее увеличение ФВ ЛЖ в интервале 3 мес. ($P = 0,001$) и значительно лучшую выживаемость без трансплантации сердца, чем в контрольной группе [24].

При анализе механизмов, лежащих в основе эффективной CPAP-терапии ЦАС у больных ХСН, следует отметить, что у некоторых пациентов с ЦАС и ХСН верхние дыхательные пути значительно сужены [25]. Применение CPAP у этих пациентов может нормализовать состояние верхних дыхательных путей по принципу лечебного эффекта при ОАС. Кроме того, CPAP повышает внутригрудное давление, снижая венозный возврат и тем самым снижая ударный выброс правого желудочка, уменьшая объем крови в малом круге и легочное капиллярное давление. Снижение легочного капиллярного давления приводит к нормализации вентиляции за счет снижения хемочувствительности рецепторов (повышение резерва

CO₂) [26]. В то же время повышенное внутригрудное давление снижает поствоздушную нагрузку ЛЖ, увеличивая тем самым объем сердечного выброса ЛЖ, сокращая время циркуляции и, таким образом, стабилизируя систему контроля вентиляции и нормализуя дыхание [7]. Вероятно, что при таких эффектах CPAP может влиять на гемодинамику при ХСН.

Режим BiPAP — двухуровневая вентиляционная поддержка дыхания во сне — эффективно использовался в небольших исследованиях для лечения ЦАС, хорошо переносился пациентами и был эффективнее CPAP [27]. В небольших по количеству участников исследованиях применение BiPAP-режима у пациентов с ХСН приводило к снижению степени тяжести болезни, повышению качества сна и увеличению ФВ ЛЖ [28].

За последние 2 десятилетия был разработан и внедрен в практику новый метод вентиляции при ЦАС — ASV. Он является вариантом BiPAP, в основе которой лежит алгоритм изменения давления дыхательной поддержки (разница давления вдоха и выдоха) в зависимости от величины дыхательного потока в каждом дыхательном цикле, что предотвращает эпизоды гипервентиляции и восстанавливает дыхание при апноэ [29]. Отсутствие полноценного эффекта от CPAP-терапии у пациентов с ХСН и ЦАС привело к более широкому внедрению устройств с ASV-режимом.

Первые небольшие клинические исследования с ASV у пациентов с ХСН показали улучшение ФВ ЛЖ, величины дистанции 6-мин ходьбы и уровня терминального предшествующего мозгового натрийуретического пептида [30, 31], а также улучшение краткосрочного прогноза выживаемости [32]. В более поздних исследованиях не было выявлено существенного влияния этого режима на систолическую функцию сердца, но безопасность и эффективность в отношении снижения тяжести ЦАС не вызывали сомнения [33, 34]. Все эти результаты привели к широкому клиническому использованию данного метода и стали предпосылкой для проведения крупных рандомизированных исследований, оценивающих долгосрочные эффекты вентиляционной терапии в ASV-режиме у пациентов с ХСН.

Однако результаты одного из первых многоцентровых рандомизированных исследований SERVE-HF оказались неожиданными, продемонстрировав повышение риска сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов с ХСН, использующих режим ASV [35]. Противоречивые данные стимулировали поиск возможных причин, оказавших влияние на результаты исследования SERVE-HF. Были выявлены различные недостатки дизайна проведения SERVE-HF, наиболее значимые из которых — низкая приверженность терапии, отсутствие индивидуальной настройки параметров работы аппарата, редкие контрольные визиты пациентов, использование лицевых

масок и невозможность изменения настроек в процессе лечения в данном протоколе [36]. По результатам проведенного субанализа Martin R, et al. не выявлено статистически значимого влияния терапии ASV в течение года на структуру и функцию сердца, на сердечные биомаркеры, на функцию почек, на маркеры системного воспаления у пациентов с систолической СН и ЦАС [37]. Повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, полученная в SERVE-HF, возможно, была не связана с неблагоприятным ремоделированием миокарда, активацией очага аритмии или обострением СН. В качестве одного из объяснений неудачи исследования сами авторы рассматривают идею о компенсаторном характере ЦАС у пациентов с очень низкой ФВ ЛЖ. Авторы предполагают, что ЦАС у таких больных — это маркер тяжести СН. Такой механизм, как гипервентиляция, может быть связан с увеличением дыхательного объема и запаса кислорода при апноэ со снижением избыточной симпатической активации и активацией тонуса блуждающего нерва. Колебания внутригрудного давления могут играть роль дополнительной к сердечному сокращению помпы, а гипокания защищает сердечную функцию во время выраженной гипоксии, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду. Если предположить, что большинство из этих механизмов работает при низком сердечном выбросе, то их отмена при восстановлении дыхания может приводить к декомпенсации ХСН [37].

На отрицательный результат в данном исследовании могли также оказать влияние факторы, не связанные с вентиляцией, провоцирующие желудочковую аритмию и повышающие риск неблагоприятного исхода. Среди них — гипокалиемия на фоне приема диуретических препаратов, сочетание дыхательного и метаболического алкалоза, прием дигоксина и других антиаритмических препаратов. Так, в группе ASV-терапии антиаритмические препараты получало большее число пациентов по сравнению с контрольной группой (19,2% vs 13,5%), что косвенно может свидетельствовать о наличии у них аритмии перед включением в исследование [38].

В отличие от результатов исследования SERVE-HF, по данным другого регистра, включавшего 550 пациентов с СН и преобладающим ЦАС, увеличения смертности во время длительного лечения ASV не было зарегистрировано, однако также не было улучшения объективных показателей физической работоспособности, ФВ ЛЖ или уровня N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида. При этом наблюдалось уменьшение клинических симптомов СН [39].

В настоящее время продолжается другое многоцентровое исследование ADVENT-HF, оценивающее эффективность применения метода ASV у пациентов с ХСН и ЦАС. (clinicaltrials.gov NCT01128816).

Промежуточный анализ пока не выявил проблем безопасности. Это дает надежду на изменение современных рекомендаций, где этот режим вентиляции пока не показан для лечения центральных апноэ во сне у пациентов СНнФВ ЛЖ [21].

Использование специфической фармакологической терапии ЦАС (теофиллин и ацетазоламид)

В исследовании Javaheri S, et al. теофиллин был использован для лечения центрального апноэ по типу дыхания Чейна-Стокса. Было установлено, что терапия теофиллином пациентов со стабильной ХСН и ЦАС в течение 5 сут. позволила снизить количество эпизодов ЦАС и продолжительность времени десатурации <90%, не оказав при этом достоверного влияния на основные характеристики сна, частоту желудочковых аритмий, дневные значения газов крови или ФВ ЛЖ [40]. При этом ранее было установлено, что теофиллин, уменьшая количество эпизодов центрального апноэ, не оказывает существенного влияния на ОАС [41]. Основным ограничением его длительного применения являются возможные проаритмогенные эффекты [42].

Ацетазоламид вызывает метаболический ацидоз и увеличивает разницу между преобладающим PaCO_2 и уровнем порога апноэ во сне. Этот эффект дополнительно стабилизирует дыхание, несмотря на то, что ацетазоламид вызывает гипокапнию. В рандомизированном исследовании у 12 пациентов с ХСН и ЦАС тяжелой степени однократный прием ацетазоламида перед сном приводил к уменьшению степени тяжести центральных апноэ и продолжительности критической десатурации во время сна. Эти изменения характеризовались снижением симпатической активации при пробуждении, уменьшением дневной усталости и избыточной дневной сонливости [43]. В то же время ацетазоламид косвенно провоцирует гиперкапнические дыхательные реакции в ответ на низкий уровень PaCO_2 , что может быть ключевым механизмом, препятствующим эффективному разрешению эпизодов ЦАС [44].

Низкопоточная кислородотерапия (НПКТ)

При СН со снижением ФВ усиливается гипоксическая вентиляторная реакция за счет повышения чувствительности периферических хеморецепторов в каротидных зонах [45]. Интермиттирующая гипоксия активирует симпатическую реакцию, а гиперактивация симпатической нервной системы, в свою очередь, способствуют прогрессированию СН [46].

Современные исследования отражают положительное влияние кислородотерапии на ЦАС у пациентов с систолической ХСН: уменьшение продолжительности периодического дыхания в одном дыхательном цикле, улучшение структуры сна, почти полная нормализация уровня кислорода, снижение симпатической активации и повышение уровня дневной бодрости. В исследовании Javaheri S, et al.

у 36 пациентов со стабильной СН кислородотерапия через носовую канюлю значительно улучшила периодическое дыхание и практически устранила десатурацию. Однако авторы отметили, что при низком уровне PaCO_2 апноэ и гипопноэ сохраняются даже при условии полной коррекции десатурации на фоне терапии кислородом [47].

Регресс гипоксии может положительно сказаться на течении ХСН. В одном из исследований НПКТ в течение 3 мес. у пациентов с ХСН и ЦАС привела к снижению количества нарушений дыхания центрального характера, в результате чего возросла толерантность к физической нагрузке, увеличилась ФВ ЛЖ, снизилась избыточная активность симпатической нервной системы [48, 49]. Однако существуют наблюдения, что применение кислородотерапии у пациентов с ХСН и ЦАС, несмотря на улучшение профиля дыхания и снижение симпатической активности, не оказало влияние на выраженность симптомов [50].

Имеются данные об отрицательном влиянии НПКТ на такие параметры гемодинамики, как сердечный выброс, ударный объем, давление заклинивания легочных капилляров и системную резистентность сосудов при ХСН [51]. Гипероксия приводит к нарушению расслабления сердечной мышцы и повышению давления наполнения ЛЖ у пациентов с ХСН. Таким образом, при отсутствии значимой десатурации применение кислородотерапии у пациентов с СН не показано.

Трансвенозная стимуляция диафрагмального нерва

Новым перспективным подходом к лечению ЦАС является использование трансвенозной диафрагмальной стимуляции (ТДС). Стимуляция диафрагмального нерва вызывает сокращение диафрагмы, тем самым развивая отрицательное внутригрудное давление и восстанавливая регулярный режим дыхания [52]. Первая постоянная система ТДС показала свою эффективность (снижение числа и индекса эпизодов центрального апноэ, повышение ФВ ЛЖ и показателей теста с 6-мин ходьбой) и отсутствие серьезных нежелательных событий у этих пациентов в течение 6 мес. наблюдения [53]. Имплантируемый характер ТДС обеспечивает лечение в течение всего периода сна, что приводит к высокой эффективности в лечении ЦАС. Большое многоцентровое проспективное исследование, включавшее 151 пациента, проведенное в Европе и США, продемонстрировало терапевтическую эффективность данного метода лечения: снижение тяжести центрального апноэ сна, повышение сатурации и улучшение показателей сна и качества жизни [54].

Fox H, et al. (2019) представили первые данные о долгосрочной безопасности и эффективности ТДС для лечения умеренной и тяжелой формы ЦАС в течение длительного наблюдения за пациентами. Они

показали, что эффективность терапии сохраняется в течение 36 мес. использования данного метода [55].

Заключение

Нарушение дыхания во сне очень часто встречается у пациентов с ХСН, и эта патология ассоциируется у них с неблагоприятным прогнозом. Лечение ОАС у пациентов с ХСН при помощи различных методов вентиляционной поддержки доказано улучшает функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. При лечении ЦАС у пациентов с ХСН оптимальный терапевтический метод до настоящего момента остается неопределенным. Успехи в лечении СН в полной мере не могут решить эту проблему, а распространенность ЦАС у пациентов с ХСН остается высокой. В настоящее время рекомендации

не позволяют использовать неинвазивную вентиляцию легких в режиме ASV у пациентов СНнФВ. Многочисленные исследования ряда терапевтических методов (кислородотерапия, лекарственная терапия) также показали неоднозначный результат при коррекции ЦАС. Поэтому неинвазивная вентиляционная поддержка у пациентов с ЦАС и ХСН рекомендована в определенных клинических ситуациях и требует проведения дополнительных рандомизированных клинических исследований для выявления групп пациентов, отвечающих на применение терапии.

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

Литература/References

- Jaffuel D, Philippe C, Rabec C, et al. What is the remaining status of adaptive servo-ventilation? The results of a real-life multicenter study (OTRLASV-study). *Respir Res.* 2019;20:1-14. doi:10.1186/s12931-019-1221-9.
- Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, et al. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2000;18(9):1257-62. doi:10.1097/00004872-200018090-00012.
- Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):353-61. doi:10.1002/ehf.492.
- Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest.* 2012;141(3):674-81. doi:10.1378/chest.11-0615.
- Timkova V, Nagyova I, Reijneveld SA, et al. Quality of life of obstructive sleep apnoea patients receiving continuous positive airway pressure treatment: A systematic review and meta-analysis. *Hear Lung.* 2020;49:10-24. doi:10.1016/j.hrtlng.2019.10.004.
- Mansfield DR, Gologly NC, Kaye DM, et al. Controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):361-6. doi:10.1164/rccm.200306-752oc.
- Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233-41. doi:10.1056/NEJMoa022479.
- Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest.* 2008;133(3):690-6. doi:10.1378/chest.07-1901.
- Tamura A, Kawano Y, Kadota J. Carvedilol reduces the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Circ J.* 2009;73(2):295-8. doi:10.1253/circj.CJ-08-0678.
- Javaheri S. Central sleep apnea in congestive heart failure: Prevalence, mechanisms, impact, and therapeutic options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:44-55. doi:10.1055/s-2005-864206.
- Köhnlein T, Welte T. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respir Med.* 2007;101:850-3. doi:10.1016/j.rmed.2006.11.023.
- Jiménez JA, Greenberg BH, Mills PJ. Effects of heart failure and its pharmacological management on sleep. *Drug Discov Today Dis Model.* 2011;8(4):161-6. doi:10.1016/j.ddmod.2011.02.006.
- Riegel B, Moser DK, Anker SD, et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;120(12):1141-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192628.
- Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):68-71. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.040.
- Braver HM, Brandes WC, Kubiet MA, et al. Effect of cardiac transplantation on Cheyne-Stokes respiration occurring during sleep. *Am J Cardiol.* 1995;76:632-4. doi:10.1016/S0002-9149(99)80174-X.
- Murdock DK, Lawless CE, Loeb HS, et al. The effect of heart transplantation on Cheyne-Stokes respiration associated with congestive heart failure. *J Heart Transplant.* 1986;5(4):336-7.
- Collop NA. Cheyne-Stokes ventilation converting to obstructive sleep apnea following heart transplantation. *Chest.* 1993;104(4):1288-9. doi:10.1378/chest.104.4.1288.
- Javaheri S, Abraham WT, Brown C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea and periodic limb movement in 45 subjects with heart transplantation. *Eur Heart J.* 2004;25(3):260-6. doi:10.1016/j.ehj.2003.10.032.
- Yasuma F, Hayashi H, Noda S, et al. A Case of Mitral Regurgitation Whose Nocturnal Periodic Breathing was Improved after Mitral Valve Replacement. *Jpn Heart J.* 1995;36(2):267-72. doi:10.1536/ihj.36.267.
- Lévy P, Pépin JL, Tamisier R, et al. Prevalence and Impact of Central Sleep Apnea in Heart Failure. *Sleep Med Clin.* 2007;2(4):615-21. doi:10.1016/j.jsmc.2007.08.001.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation.* 2000;101(4):392-7. doi:10.1161/01.cir.101.4.392.
- Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2025-33. doi:10.1056/NEJMoa051001.
- 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(25):3173-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683482.
- Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, et al. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1995;78(5):1806-15. doi:10.1152/jappl.1995.78.5.1806.
- Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Compr Physiol.* 2013;3(1):141-63. doi:10.1002/cphy.c110057.
- Khayat RN, Abraham WT, Patt B, et al. Cardiac effects of continuous and bilevel positive airway pressure for patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a pilot study. *Chest.* 2008;134(6):1162-8. doi:10.1378/chest.08-0346.
- Arzt M, Wensel R, Montalvan S, et al. Effects of dynamic bilevel positive airway pressure support on central sleep apnea in men with heart failure. *Chest.* 2008;134(1):61-6. doi:10.1378/chest.07-1620.
- Teschler H, Döhring J, Wang YM, et al. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):614-9. doi:10.1164/ajrccm.164.4.9908114.
- Takama N, Kurabayashi M. Effectiveness of adaptive servo-ventilation for treating heart failure regardless of the severity of sleep-disordered breathing. *Circ J.* 2011;75(5):1164-9. doi:10.1253/circj.cj-10-0831.
- Yoshihisa A, Shimizu T, Owada T, et al. Adaptive servo ventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in chronic heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Int Heart J.* 2011;52(4):218-23. doi:10.1536/ihj.52.218.
- Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, et al. Short-term prognosis of adaptive servo-ventilation therapy in patients with heart failure. *Circ J.* 2011;75(3):710-2. doi:10.1253/circj.cj-10-0956.
- Arzt M, Schroll S, Series F, et al. Auto-servoventilation in heart failure with sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1244-54. doi:10.1183/09031936.00083312.

34. Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J*. 2015;79(5):981-90. doi:10.1253/circj.CJ-15-0221.
35. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-105. doi:10.1056/NEJMoa1506459.
36. Herkenrath SD, Randerath WJ. More than Heart Failure: Central Sleep Apnea and Sleep-Related Hypoventilation. *Respiration*. 2019;98(2):95-110. doi:10.1159/000500728.
37. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnoea in systolic heart failure: results of the major substudy of SERVE-HF. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):536-44. doi:10.1002/ehfj.1048.
38. Javaheri S, Shukla R, Wexler L. Association of smoking, sleep apnea, and plasma alkalosis with nocturnal ventricular arrhythmias in men with systolic heart failure. *Chest*. 2012;141(6):1449-56. doi:10.1378/chest.11-1724.
39. Javaheri S, Brown LK, Randerath W, et al. SERVE-HF: More Questions Than Answers. *Chest*. 2016;149(4):900-4. doi:10.1016/j.chest.2015.12.021.
40. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335(8):562-7. doi:10.1056/NEJM199608223350805.
41. Guilleminault C, Hayes B. Naloxone, theophylline, bromocriptine, and obstructive sleep apnea. Negative results. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1983;19(6):632-4.
42. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest*. 1991;99(6):1415-20. doi:10.1378/chest.99.6.1415.
43. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):234-7. doi:10.1164/rccm.200507-1035OC.
44. Javaheri S, Sands SA, Edwards BA. Acetazolamide attenuates Hunter-Cheyne-Stokes breathing but augments the hypercapnic ventilatory response in patients with heart failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):80-6. doi:10.1513/AnnalsATS.201306-201OC.
45. Ding Y, Li YL, Schultz HD. Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol*. 2011;589(Pt 1):245-58. doi:10.1113/jphysiol.2010.200584.
46. Krieger AC, Green D, Cruz MT, et al. Predictors of oxidative stress in heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Breath*. 2011;15(4):827-35. doi:10.1007/s11325-010-0444-2.
47. Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ, et al. Effects of nasal O2 on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep*. 1999;22(8):1101-6. doi:10.1093/sleep/22.8.1101.
48. Nakao YM, Ueshima K, Yasuno S, et al. Effects of nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea: CHF-HOT study. *Heart Vessels*. 2016;31(2):165-72. doi:10.1007/s00380-014-0592-6.
49. Toyama T, Seki R, Kasama S, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J*. 2009;73(2):299-304. doi:10.1253/circj.cj-07-0297.
50. Bordier P, Orazio S, Hofmann P, et al. Short- and long-term effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea in chronic heart failure. *Sleep Breath*. 2015;19(1):159-68. doi:10.1007/s11325-014-0982-0.
51. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, et al. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):353-7. doi:10.1016/0735-1097(95)00474-2.
52. Augostini RS, Afzal MR, Costanzo MR, et al. How to implant a phrenic nerve stimulator for treatment of central sleep apnea? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(5):792-9. doi:10.1111/jce.13898.
53. Zhang X, Ding N, Ni B, et al. Safety and feasibility of chronic transvenous phrenic nerve stimulation for treatment of central sleep apnea in heart failure patients. *Clin Respir J*. 2017;11(2):176-84. doi:10.1111/crj.12320.
54. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):974-82. doi:10.1016/S0140-6736(16)30961-8.
55. Fox H, Oldenburg O, Javaheri S, et al. Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *Sleep*. 2019;42(11):zsz158. doi:10.1093/sleep/zsz158.