

Czynniki ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego w grupie chorych ze stabilną niewydolnością serca a wskaźnik bezdechu/spłyconego oddechu oceniany metodą holterowską

Małgorzata Dobosiewicz¹, Władysław Sinkiewicz¹, Piotr Małyszka¹,
 Danuta Karasek¹, Marek Koziński², Jan Błażejowski¹, Robert Bujak¹,
 Iwona Świątkiewicz², Joanna Banach¹

¹II Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy

²I Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy

Streszczenie

Wstęp: Zaburzenia oddychania w czasie snu w istotny sposób pogarszają przebieg i rokowanie chorych ze skurczową niewydolnością serca. Bezdech senny występuje u blisko 80% chorych z niewydolnością serca (głównie centralna postać zaburzeń oddychania w czasie snu), chociaż bezdech obturacyjny stanowi również istotny problem kliniczny. Głównymi czynnikami ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego są otyłość (podwyższone BMI i zwiększony obwód talii) oraz płeć męska. Polisomnografia jest najlepszą metodą rozpoznawania zaburzeń oddychania w czasie snu, jednak ze względu na koszty i małą dostępność nie może być rozpatrywana jako przesiewowa metoda diagnostyczna. W ostatnich latach podnosi się znaczenie badania holterowskiego w diagnostyce zaburzeń oddychania w czasie snu. Celem niniejszej pracy była ocena nasilenia bezdechu sennego mierzonego za pomocą holterowskiego wskaźnika bezdechu/spłyconego oddechu w odniesieniu do czynników ryzyka zaburzeń oddychania w czasie snu w grupie chorych z niewydolnością serca w porównaniu z grupą osób bez tego schorzenia.

Metody: Badana grupa składała się z 70 pacjentów ze skurczową niewydolnością serca ($EF \leq 40\%$) w II i III klasie według NYHA. Grupę kontrolną stanowiło 50 osób bez niewydolności serca, dobranych pod względem płci i wieku.

Wyniki: Główne czynniki ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego (podwyższone BMI oraz zwiększony obwód pasa) obserwowano częściej w grupie osób bez niewydolności serca. Wskaźnik bezdechu/spłyconego oddechu oceniany metodą holterowską był istotnie wyższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (16,4 v. 10,2; $p < 0,01$).

Wnioski: Mimo rzadszego występowania głównych czynników ryzyka zaburzeń oddychania w czasie snu u chorych z niewydolnością serca, w badaniu wykazano wyższe wartości wskaźnika dla tej grupy pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. (Folia Cardiologica Excerpta 2010; 5, 3: 109–113)

Słowa kluczowe: niewydolność serca, zaburzenia oddychania w czasie snu, czynniki ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Władysław Sinkiewicz, II Katedra i Klinika Kardiologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz, tel./faks (52) 365 56 53, e-mail: wsinkiewicz@cm.umk.pl, bizkard@by.onet.pl

Wstęp

Niewydolność serca jest zespołem klinicznym o wysokim wskaźniku chorobowości i śmiertelności. Szacuje się, że w Europie choruje na nią około 15 milionów osób [1]. Zaburzenia oddychania w czasie snu pogarszają w istotny sposób przebieg i rokowanie u chorych ze skurczową niewydolnością serca. Od wielu lat są prowadzone badania nad wpływem zaburzeń oddychania w czasie snu na przebieg niewydolności serca [2]. W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zwrócono uwagę na zaburzenia oddychania w czasie snu jako niekorzystny rokowniczo objaw kliniczny [1]. W zaawansowanej niewydolności serca dominuje postać centralna (29–62% populacji), jednak obturacyjny bezdech senny także stanowi istotny problem zdrowotny i występuje nawet u 1/3 pacjentów z niewydolnością serca [3]. W opublikowanym niedawno badaniu Paulino i wsp., przeprowadzonym wśród stabilnych chorych z niewydolnością serca, bezdech senny zdiagnozowano u 81% osób z badanej populacji oraz stwierdzono przewagę postaci obturacyjnej nad centralną (70% badanej populacji — 316 chorych) [4]. Obturacyjny bezdech senny występuje najczęściej u otyłych pacjentów płci męskiej [5]. U niektórych chorych występuje mieszana forma bezdechu sennego — stwierdza się w niej elementy zarówno centralnego, jak i obturacyjnego bezdechu sennego [2].

Metodą referencyjną diagnostyki zaburzeń oddychania w czasie snu jest polisomnografia, która polega na jednoczesnej rejestracji szeregu przebiegów fizjologicznych podczas nieindukowanego snu. Diagnostuje się parametry służące do określenia struktury snu oraz do rozpoznania typu zaburzeń oddychania w jego trakcie. Podczas polisomnografii wyznacza się wskaźnik bezdechu/spłyconego oddechu (AHI, *apnea/hypopnea index*), który określa nasilenie zaburzeń oddychania w czasie godziny snu [6]. Bezdechem określa się przerwę w oddychaniu, trwającą co najmniej 10 s. Spłyconie oddychania to redukcja przepływu o co najmniej 50%, a desaturacji o co najmniej 3%. W praktyce klinicznej używa się wskaźnika AHI opisującego liczbę zaburzeń w ciągu godziny, będącej wykładnikiem nasilenia zaburzeń oddychania podczas snu [7]. W przypadku wartości AHI wynoszących 5–15 bezdech senny definiuje się jako łagodny, 15–30 — jako umiarkowany, a powyżej 30 — jako ciężki. Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe obserwuje się u pacjentów, u których AHI wynosi powyżej 30 na godzinę [8]. Do czynników predysponujących do występowania bezdechu sennego należą: wiek \geq 65. roku

życia, płeć męska, dodatni wywiad rodzinny w kierunku bezdechu sennego, otyłość [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) \geq 30 kg/m²], cechy otyłości centralnej [zwiększony obwód brzucha: \geq 94 cm u mężczyzn i \geq 80 cm u kobiet oraz wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist-hip ratio*) \geq 1,0 u mężczyzn i \geq 0,8 u kobiet], zwiększony obwód szyi (\geq 43 cm u mężczyzn i \geq 41 cm u kobiet), spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, pozycja na znak w czasie snu, niektóre leki (np. beta adrenolityki), środki nasenne i uspokajające, nieprawidłowości laryngologiczne i niektóre schorzenia somatyczne (choroba niedokrwienna serca, przebyty udar mózgu, niedoczynność tarczycy). Wśród objawów towarzyszących zaburzeniom oddychania w czasie snu najczęściej wymienia się: chrapanie, przerywany sen, zauważone przez inną osobę bezdechy, uczucie duszności lub dławienia i nykturię [5, 9–11]. Zaburzenia oddychania w czasie snu są także jednym z czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, występują u około 10% populacji chorych z tym schorzeniem [12, 13].

Szeroka diagnostyka zaburzeń oddychania w czasie snu w populacji chorych z niewydolnością serca jest trudna do przeprowadzenia — badanie polisomnograficzne jest procedurą kosztowną i słabo dostępną. W badaniach opublikowanych w ostatnich latach wykazano przydatność holterowskiej diagnostyki zaburzeń oddychania w czasie snu w różnych grupach chorych, w tym wśród pacjentów z niewydolnością serca [14–16]. Wskaźnik AHI w tej metodzie wyznacza się poprzez analizę zmienności rytmu serca oraz zmienności morfologii zespołów QRS — na jego podstawie rozpoznaje się obturacyjną lub mieszaną formę bezdechu sennego [15].

Celem niniejszej pracy było zbadanie częstości występowania czynników ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego oraz ocena wartości wskaźnika AHI w grupie chorych ze stabilną niewydolnością serca w porównaniu z grupą kontrolną.

Materiał i metody

Do badanej grupy należało 70 pacjentów (K — 8 i M — 62, średnia wieku 54,8 roku), ze skurczową niewydolnością serca (EF \leq 40%) w II i III klasie *New York Heart Association* (NYHA). Pacjenci byli stabilni klinicznie od co najmniej 4 tygodni i pozostawali na optymalnej farmakoterapii niewydolności serca. Ze względu na holterowską ocenę bezdechu sennego do badania nie włączono chorych z utrwalonym migotaniem i trzepotaniem przedsionków oraz osób wymagających stałej stymulacji serca. Grupę kontrolną stanowiło 50 osób (K — 7

Tabela 1. Charakterystyka badanych grup pod kątem objawów sugerujących obturacyjny bezdech senny oraz czynników ryzyka jego wystąpienia

	Grupa badana Liczba chorych (%)	Grupa kontrolna Liczba chorych (%)	p
Odsetek osób \geq 65. roku życia	10 (7%)	10 (20%)	< 0,05
Obwód szyi			
mężczyźni > 43 cm	11/62 (17,7%)	20/43 (46,5%)	0,001
kobiety > 41 cm	0 (0%)	1 (14,2%)	–
Wskaźnik masy ciała > 30 kg/m ²	11 (15,7%)	11 (22,0%)	< 0,05
Otyłość centralna (obwód pasa)			
mężczyźni \geq 94 cm	34/62 (54%)	33/43 (76%)	0,01
kobiety \geq 80 cm	7/8 (87,5%)	7/7 (100%)	NS
Nadciśnienie tętnicze	24 (34,3%)	35 (70,0%)	< 0,0001
Nykturia	63 (90,0%)	26 (52,0%)	< 0,0001
Palenie tytoniu	12 (17,1%)	2 (4,0%)	< 0,05
Chrapanie w czasie snu	49 (70,0%)	31 (62,0%)	NS
Epizody duszności w godzinach nocnych	35 (50,0%)	3 (6,0%)	< 0,0001
Przebyty ostry incydent neurologiczny	2 (2,9%)	3 (6,0%)	NS
Spożycie alkoholu	29 (41,4%)	23 (46,0%)	NS
Środki nasenne/uspokajające	2 (2,9%)	0 (0,0%)	NS

i M — 43, średnia wieku 57,8 roku) bez klinicznych objawów niewydolności serca, dobranych odpowiednio pod względem płci i wieku. Dokonano oceny czynników ryzyka zaburzeń oddychania w czasie snu — otyłości (BMI, obwodu pasa), obwodu szyi, palenia tytoniu, spożycia alkoholu, przyjmowania środków nasennych, przebytego udaru mózgu. Obecność i stopień nasilenia zaburzeń oddychania w czasie snu określano na podstawie wskaźnika AHI ocenianego metodą holterowską. Wyniki oznaczeń opracowano przy użyciu programu Statistica 6.0 for Windows firmy StatSoft®. Dla zmiennych, których rozkład był zgodny z rozkładem normalnym, wyznaczono wartości średniej (X), odchylenia standardowego (SD). Do analizy zmiennych, które mają rozkład różny od normalnego, użyto mediany (Me), kwartyła dolnego Q1 i górnego Q3. Do analizy danych o rozkładzie normalnym zastosowano klasyczny test *t*-Studenta lub w przypadku, gdy parametr nie miał rozkładu normalnego, w celu porównania dwóch prób stosowano test sumy rang U-Manna-Whitneya. Za istotną statystycznie uznano wartość współczynnika $p < 0,05$.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę badanej grupy osób pod kątem częstości występowania objawów i czynników ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego.

W badanej grupie u mężczyzn stwierdzono rzadsze występowanie otyłości, zwiększonego ob-

wodu brzucha i zwiększonego obwodu szyi w porównaniu z grupą kontrolną. Ze względu na niską liczebność kobiet ze zwiększonym obwodem szyi w obu analizowanych grupach nie przeprowadzono analizy porównawczej tego parametru. Spożycie alkoholu, chrapanie w czasie snu, przyjmowanie środków nasennych i dodatni wywiad w kierunku przebytego udaru mózgu nie różniły się statystycznie między badanymi grupami. Nykturia istotnie częściej ($p < 0,0001$) wystąpiła w badanej grupie, bo aż u 90% chorych (w grupie kontrolnej — 52%). Epizody duszności nocnej zgłaszała połowa chorych z grupy badanej i tylko 3 chorych (6%) z grupy kontrolnej — różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Pacjenci z badanej grupy istotnie częściej palili tytoń (17,1% *v.* 4,0%; $p < 0,05$). W grupie kontrolnej blisko 70% pacjentów podawało w wywiadzie nadciśnienie tętnicze — występowało ono istotnie częściej w porównaniu z grupą badaną ($p < 0,0001$). W tabeli 2 przedstawiono nasilenie bezdechu sennego mierzonego za pomocą wskaźnika AHI.

Analizowany w obu grupach parametr AHI okazał się znamienne statystycznie wyższy w grupie badanej ($p < 0,01$). Wartości indywidualne wskaźnika AHI mieściły się w szerokim zakresie dla badanej grupy — 0,0–48,8.

Dyskusja

W badanej populacji zbadano częstość występowania wybranych czynników ryzyka i objawów

Tabela 2. Porównanie wartości AHI w badanej populacji

	Grupa badana			Grupa kontrolna			p
	Me	Q1, Q3	min. — maks.	Me	Q1, Q3	min. — maks.	
AHI	16,4	7,30; 27,0	0,0–48,4	10,2	7,10; 15,1	0,7–31,6	< 0,01

Me — mediana; Q1 — kwartył dolny; Q3 — kwartył górny; min. — wartość minimalna; maks. — wartość maksymalna, AHI (*apnea hipopnea index*) — ilość epizodów bezdechu/spłyconego oddechu w ciągu godziny snu

sugerujących występowanie zaburzeń oddychania w czasie snu. W badanej grupie istotnie rzadziej zanotowano wiek ≥ 65 . roku życia. Czynniki somatyczne współlistniejące z zaburzeniami oddychania w czasie snu: BMI ≥ 30 kg/m², zwiększony obwód szyi u mężczyzn oraz cechy otyłości brzusznej u mężczyzn częściej stwierdzano w grupie kontrolnej. Także nadciśnienie tętnicze istotnie częściej występowało w grupie osób bez niewydolności serca. Wywiad w kierunku duszności nocnej i nykturii potwierdzał jednak częstsze występowanie tych objawów w grupie chorych z niewydolnością serca. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że objawy te należą także do obrazu niewydolności serca i ich częstsze występowanie w badanej grupie może być wypadkową zarówno niewydolności serca, jak i zaburzeń oddychania w czasie snu. Analizując wyniki, należy zauważyć, że pod względem częstości występowania najsilniejszych czynników ryzyka zaburzeń oddychania w czasie snu, takich jak: wiek, BMI > 30, cechy otyłości brzusznej i nadmierny obwód szyi, osoby z grupy kontrolnej cechowały się większym prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń oddychania w czasie snu. W obserwacji Zhao i wsp., przeprowadzonej u 126 chorych z niewydolnością serca pod kątem występowania zaburzeń oddychania w czasie snu, wyniki badania polisomnograficznego wykazały nieprawidłowości oddychania w czasie snu u 71% populacji. Autorzy stwierdzili częstsze występowanie podwyższonego BMI, chrapania i nykturii oraz cech zespołu metabolicznego w grupie chorych z niewydolnością serca i obturacyjnym bezdechem sennym w porównaniu z grupą pacjentów z niewydolnością serca bez zaburzeń oddychania [17].

Ścisły związek podwyższonego wskaźnika BMI z obturacyjnym bezdechem sennym stwierdzili także Banno i wsp. w grupie chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową i przerostową [18]. Bezdech obturacyjny obserwuje się częściej również u osób z niewydolnością serca i zwiększonym obwodem szyi [19]. Onat i wsp. stwierdzili, że zwiększony obwód szyi jest poważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń oddychania w czasie snu niż wiek i obwód pasa, szczególnie

u mężczyzn [20]. W grupie chorych ze zwiększonym obwodem szyi częściej stwierdza się zmiany typu bezdechu w czasie kolejnych badań polisomnograficznych — z obturacyjnego na centralny i odwrotnie [21].

W badaniu własnym (tab. 2) średnia wartość AHI była istotnie wyższa u osób w grupie badanej (16,4) niż w grupie kontrolnej (10,2). Mimo rzadszego występowania istotnych czynników ryzyka zaburzeń oddychania w czasie snu w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, chorzy z niewydolnością serca charakteryzowali się średnim wynikiem AHI wskazującym na obecność bezdechu sennego. Uwagę zwraca także duża indywidualna skala wartości AHI wśród chorych z niewydolnością serca — 0–48,8 (wartość wskazująca na ciężki bezdech senny). Szeroki zakres wyników AHI w grupie pacjentów z niewydolnością serca był także obserwowany w badaniu Hu i wsp. — AHI wahał się w zakresie 2,3–78,8 [22].

W badaniu holterowskim wartość decyzyjna dla rozpoznania bezdechu sennego wynosi 15 epizodów bezdechu/spłyconego oddechu w ciągu godziny snu. Wartości < 5 są uznawane za negatywne, natomiast AHI wynoszące 5–15 określa się w nomenklaturze holterowskiej jako bezdech graniczny.

W badaniach klinicznych dotyczących zaburzeń oddychania w czasie snu w niewydolności serca chorzy z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory charakteryzują się podwyższonym wskaźnikiem AHI. W badaniu Schulza i wsp. [23] analizowano obecność i nasilenie bezdechu sennego w grupie 203 stabilnych pacjentów z niewydolnością serca w II i III klasie NYHA. Chorych włączano do badania niezależnie od wywiadu w kierunku senności dziennej lub czynników predysponujących do wystąpienia zaburzeń oddychania w czasie snu. Średni wskaźnik AHI w badanej populacji wyniósł 34 epizody bezdechu/spłyconego oddechu w ciągu godziny snu, a cechy bezdechu sennego stwierdzono aż u 70% badanej populacji (43% — obturacyjny bezdech senny, 57% — centralny bezdech senny). Wynik ten może częściowo tłumaczyć niższą wartość wskaźnika bezdechu/spłyconego oddechu (AHI

≥ 10), przyjęta w tym badaniu jako punkt odcięcia dla rozpoznania bezdechu, niż najczęściej przyjmowany próg rozpoznania znaczących klinicznie zaburzeń oddychania związanych ze snem, gdzie za kryterium istotnego wskaźnika bezdechu przyjmuje się $AHI \geq 15$.

Wnioski

Mimo rzadszego występowania głównych czynników ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego u chorych z niewydolnością serca, stwierdza się u nich wyższy wskaźnik bezdechu/splyconego bezdechu niż w grupie osób bez niewydolności serca.

Ograniczenia badania

Badanie holterowskie bezdechu sennego pozwalała na diagnostykę chorych z obturacyjnym lub mieszanym bezdechem sennym, w związku z tym poza obszarem rozpoznania pozostaje duża grupa chorych z centralnym bezdechem sennym. Ze względu na metodykę badania opierającą się między innymi na ocenie mocy widma zmienności rytmu zatokowego metoda ta nie nadaje się do oceny zaburzeń oddychania w czasie snu u chorych z liczną ekstrasystolią komorową i nadkomorową, utrwalonym migotaniem lub trzepotaniem przedsionków i stałą stymulacją serca — sytuacji klinicznych często spotykanych w populacji chorych z niewydolnością serca.

Piśmiennictwo

- Grupa Robocza 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca działająca we współpracy z Sekcją Niewydolności Serca ESC (HFA) i Europejskim Towarzystwem Intensywnej Opieki Medycznej (ESICM): Wytyczne 2008 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące rozpoznania i leczenia ostrej oraz przewlekłej niewydolności serca. *Kard. Pol.* 2008; 66 (supl. 4): S1–S70.
- Javaheri S. Zaburzenia oddychania podczas snu w niewydolności serca. W: Mann D. red. *Niewydolność serca. Podręcznik towarzyszący do Braunwald Heart Disease*. Wyd. Czelej, Lublin 2006: 499–517.
- Javaheri S., Wexler L. Prevalence and treatment of breathing disorders during sleep in patient with heart failure. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2005; 7: 295–306.
- Paulino A., Damy T., Margarit L. i wsp. Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316 — patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2009; 102: 169–175.
- Sewell-Scheuermann S., Phyllis B. Zaburzenia oddychania w czasie snu. W: Zee P., Avidan A. *Podręcznik medycyny snu*. Wyd. MediPage, Warszawa 2007: 15–40.
- Chazan R., Przybyłowski T., Balcerzak J. i wsp. Obturacyjny bezdech podczas snu — podstawy rozpoznawania. *Otolaryngologia* 2004; 3: 133–139.
- Cofta S. Zespół obturacyjnego bezdechu śródsennego — współczesne poglądy na diagnostykę i terapię. *Przew. Lek.* 2007; 9: 76–83.
- Shamsuzzaman A., Gersh B., Somers V. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906–1914.
- Kryger M. Zaburzenia snu a układ krążenia. W: Zipes D., Libby P., Bonow R., Braunwald E. red. *Choroby serca, tom IV*. Wyd. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007: 1813–1819.
- Kryger M. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome. *Clin. Cornerstone* 2000; 2: 39–44.
- Somers V., White D., Amin R. i wsp. Sleep apnea and cardiovascular disease. *JACC* 2008; 52: 686–717.
- Baguet J., Barone-Rochette G., Pépin J. Obstructive sleep apnea syndrome, hypertension and artery. *Presse Med.* 2009; 38: 627–632.
- Schirpenbach C., Reincke M. Epidemiology and etiology of therapy-resistant hypertension. *Internist* 2009; 50: 7–16.
- Pascal-Sébaou S., Milosevic D., Orvoën-Frija E. i wsp. Value of Holter ECG in the diagnosis of sleep apnea syndrome in patients with massive obesity. *Presse Med.* 2000; 29: 11–16.
- Ożegowski S., Wilczyńska E., Piorunek T. i wsp. Usefulness of ambulatory ECG in the diagnosis of sleep-related breathing disorders. *Kardiol. Pol.* 2007; 65: 1321–1328.
- Pépin J.L., Defaye P., Vincent E. i wsp. Sleep apnea diagnosis using an ECG Holter device including a nasal pressure (NP) recording: validation of visual and automatic analysis of nasal pressure versus full polysomnography. *Sleep Med.* 2009; 10: 651–656.
- Zhao Z., Sullivan C., Liu Z. i wsp. Prevalence and clinical characteristics of sleep apnea in Chinese patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2007; 118: 122–123.
- Banno K., Shiomi T., Sasanabe R. i wsp. Sleep-disordered breathing in patients with idiopathic cardiomyopathy. *Circ. J.* 2004; 68: 338–342.
- Skomro R.P., Kryger M.H. Clinical presentations of obstructive sleep apnea syndrome. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1999; 41: 331–340.
- Onat A., Hergenc G., Yuksel H. i wsp. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin. Nutr.* 2009; 28: 46–51.
- Vazir A., Hastings P.C., Papaioannou I. i wsp. Variation in severity and type of sleep-disordered breathing throughout 4 nights in patients with heart failure. *Respir. Med.* 2008; 102: 831–839.
- Hu K., Li Q., Yang J. i wsp. The effect of theophylline on sleep — disordered breathing in patients with stable chronic heart failure. *Chin. Med. J.* 2003; 116: 1711–1716.
- Schulz R., Blau A., Borgel J. i wsp. Sleep apnea and heart failure. *Eur. Resp. J.* 2007; 29: 1201–1205.