

Stymulacja nerwu przeponowego w leczeniu centralnego bezdechu sennego u chorych z niewydolnością serca

Phrenic nerve stimulation for treatment of central sleep apnea
in patients with heart failure

Dariusz Jagielski¹, Waldemar Banasiak¹, Piotr Ponikowski^{1,2}

¹Klinika Kardiologii Ośrodka Chorób Serca 4. Wojskowego Szpitalu Klinicznego we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Chorób Serca Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Centralnym bezdechem sennym (CSA) nazywane jest zatrzymanie przepływu powietrza przez drogi oddechowe w czasie snu wywołane upośledzeniem funkcji ośrodkowego napędu oddechowego, któremu towarzyszy zatrzymanie ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha. U pacjentów z CSA często stwierdza się tor oddechowy typu Cheyne’a-Stokesa. Centralny bezdech senny występuje u pacjentów z różnymi chorobami, między innymi u osób z niewydolnością serca (HF). Może on prowadzić do wielu niekorzystnych zjawisk związanych ze wzmożonym napięciem współczulnego układu nerwowego, a także zwiększać ryzyko zgonu. W leczeniu stosuje się różne metody, między innymi terapię wykorzystującą stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych. Ostatnio pojawiła się nowa metoda oparta na stymulacji nerwu przeponowego wpływająca na skurcz przepony i regulująca tor oddechowy. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący stymulacji nerwu przeponowego, jej wpływu na parametry oddechowe, wydolność fizyczną i jakość życia u chorych z HF.

Słowa kluczowe: centralny bezdech senny, stymulacja nerwu przeponowego, niewydolność serca

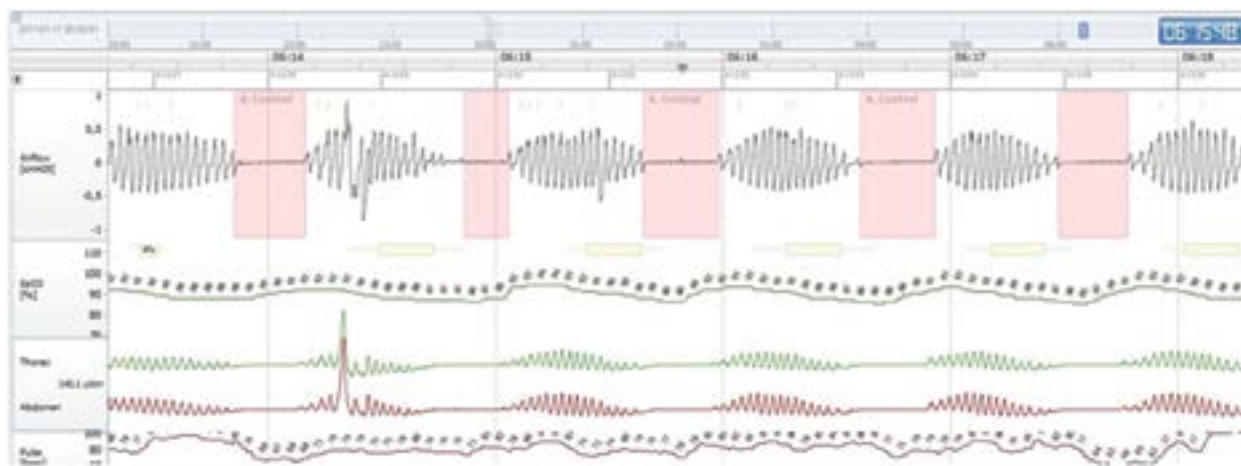
Folia Cardiologica 2018; 13, 6: 581–587

Wstęp

Centralnym bezdechem sennym (CSA, *central sleep apnea*) nazywane jest zatrzymanie przepływu powietrza przez drogi oddechowe w czasie snu, któremu towarzyszy zatrzymanie ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha [1]. Zaburzenia oddychania u pacjentów z CSA są wywołane przez upośledzenie ośrodkowego napędu oddechowego. U chorych z CSA występują całkowite bezdechy oraz zmniejszonego przepływu powietrza w drogach oddechowych. Przyczyny CSA powiązane są w części przypadków z nieprawidłową wrażliwością

ośrodka oddechowego na poziom ciśnienia parcjalnego CO₂ (PaCO₂) we krwi tętniczej [1]. Wzrost PaCO₂ pobudza ośrodek oddechowy do wysłania impulsów elektrycznych do mięśni międzyżebrowych i mięśnia przepony i tym samym rozpoczęcia wdechu. Zatrzymanie oddychania jest następstwem przerwy w dopływie impulsów nerwowych z mózgu do mięśni oddechowych.

Centralny bezdech senny może wystąpić czasowo u ludzi zdrowych np. przy znalezieniu się na dużych wysokościach. Przyczyną bezdechu jest spadek PaCO₂ poniżej wartości krytycznych spowodowany hiperwentylacją stymulowaną dusznością, która wynika z kwasicy metabolicznej. Prowadzi



Rycina 1. Wybrane kanały z badania polisomnograficznego u chorego z centralnym bezdechem sennym i oddechem Cheyne'a-Stokesa (za zgodą Respicardia)

do niej niedobór O_2 we krwi w następstwie obniżonej jego prężności w powietrzu atmosferycznym.

Pacjenci z CSA prezentują tor oddechowy typu Cheyne'a-Stokesa składający się z występujących po sobie faz coraz szybszego i pogłębiającego się oddechu, a po osiągnięciu maksimum jego stopniowego zwalniania i spłykania, aż do całkowitego bezdechu bez jednoczasowych ruchów oddechowych przepony i mięśni międzyżebrowych (ryc. 1).

Bezdechem określa się zatrzymanie przepływu powietrza w drogach oddechowych na 10 lub więcej sekund. Jednoczesny brak ruchów ze strony mięśni oddechowych klatki piersiowej i przepony pozwala na rozpoznanie CSA. Spłyceniem oddechu nazywany zmniejszenie przepływu w drogach oddechowych o co najmniej 30% z jednoczasowym spadkiem saturacji krwi tętniczej o 4% lub więcej. Często używanym wskaźnikiem jest indeks bezdechu/spłyceń oddechu (AHI, *apnea-hypopnea index*). W warunkach prawidłowych wynosi mniej niż 5/h, AHI od 5 do nie więcej niż 15/h oznacza łagodny bezdech senny, od 15 do mniej niż 30/h – umiarkowany, a 30/h lub więcej – ciężki. Do określenia zaburzeń oddychania używa się również innych parametrów, takich jak wskaźnik bezdechu centralnego (CAI, *central apnea index*), mieszany wskaźnik bezdechu (MAI, *mixed apnea index*), wskaźnik desaturacji (ODI4%, *oxygen desaturation index*), wskaźnik wzbudzeń (Ari, *arousal index*) etc.

Centralny bezdech senny występuje u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, udarem mózgu, przewlekłą chorobą nerek i nadużywających substancji opioidowych. W rzadkich przypadkach CSA może być również idiopatyczne, czyli pojawić się u pacjenta bez znanych chorób powiązanych z jego etiologią. Szacuje się, że częstość występowania CSA wśród osób z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) wynosi około 30%, a u osób z niewydolnością serca (HF, *heart failure*)

– w grupie z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) nie większą niż 40% – nawet około 40% [2, 3].

Centralny bezdech senny zwiększa stres oksydacyjny sprzyjający dysfunkcji śródbłonna, aktywacji neurohormonalnej i stanom zapalnym, przyczyniając się do progresji leżących u podłoża chorób (np. niewydolności serca) [4]. Powtarzające się epizody hipoksemiczne są silnym czynnikiem wzmagającym napięcie współczulnego układu nerwowego. W efekcie wzrasta ryzyko wystąpienia nadciśnienia płucnego oraz złośliwych komorowych zaburzeń rytmu wymagających aktywności wszczepionego uprzednio kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) [5–7]. Istnieje również udokumentowany związek między oddechem Cheyne'a-Stokesa a zwiększoną śmiertelnością u chorych z niewydolnością serca [8]. Szacuje się, że nocne zaburzenia oddychania występują u około 1 mld osób [9]. Centralny bezdech senny stanowi mniej niż 10% wszystkich przypadków bezdechu. Mechanizmy przyczyniające się do powstania CSA u chorych z HF są złożone i stanowią przedmiot zainteresowania wielu grup badawczych [10]. Znacznie częstszy niż CSA jest obturacyjny bezdech senny, którego patogenеза pozostaje zupełnie inna [11]. Ze względu na złożoność problemu leczenie CSA wiązało się do niedawna z licznymi ograniczeniami [12].

Stymulacja nerwu przeponowego za pomocą ingerencji chirurgicznej w obrębie klatki piersiowej prowadząca do pobudzenia przepony do skurczu bywa stosowana w kilku jednostkach chorobowych, między innymi w zespole wrodzonej ośrodkowej hipowentylacji czy urazowym uszkodzeniu szyjnego odcinka rdzenia kręgowego [13, 14]. Może ona, niestety, wiązać się z mechanicznym uszkodzeniem nerwu przeponowego, jego niedokrwieniem lub postępującym procesem degeneracji i demielinizacji związanymi z bezpośrednim kontaktem elektrody z nerwem. Z kolei przeżylna



Rycina 2. System *remedē* złożony z implantowanego generatora impulsów, elektrody służącej do stymulacji nerwu przeponowego oraz programatora przeznaczanego do komunikacji ze stymulatorem (za zgodą Respicardia)



Rycina 3. Położenie stymulatora *remedē* pod prawym obojczykiem oraz miejsce implantacji elektrody stymulującej do lewej żyły osierdziowo-przeponowej (a) i elektrody wyczuwającej tor oddechowy do żyły nieparzystej (b)

stymulacja nerwu przeponowego jest relatywnie nową opcją terapeutyczną zaakceptowaną niedawno w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego CSA u osób dorosłych przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) [15].

Pierwsze doświadczenia

Podstawy anatomiczne do koncepcji stymulacji nerwu przeponowego opisali Bramanete i wsp. [16]. Rezultaty pierwszych prób jednodniowej/nocnej stymulacji były zachęcające i dały początek kolejnym projektom zmierzającym do zbadania wpływu stymulacji na różne parametry snu u chorych z HF [17].

Technika zabiegowa

System *remedē* składa się z implantowanego generatora impulsów (IPG, *implantable pulse generator*), elektrody służącej do jednostronnej stymulacji nerwu przeponowego, opcjonalnej elektrody czuciowej oraz programatora służącego do komunikacji z IPG (ryc. 2) [18].

Zabieg implantacji przeprowadza się w pracowni elektrofizjologii w znieczuleniu miejscowym i ewentualnie płytkiej sedacji. Kontakt z chorym jest niezbędny na etapie testowania stymulacji i ostatecznego pozycjonowania elektrody w celu uzyskania optymalnej stymulacji nerwu przeponowego. Dostęp żylny poprzez żyłę odpromieniową lub podobojczykową uzyskuje się w typowy sposób.

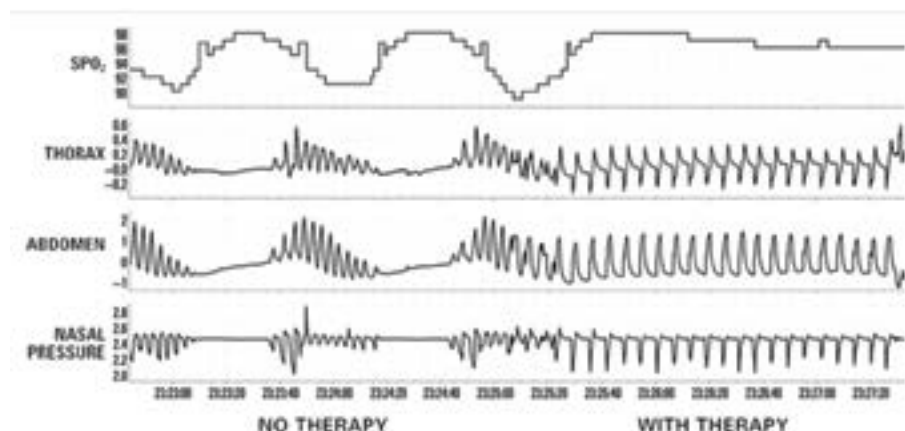
Stymulator (*the remedē System*, Respicardia Inc.) jest implantowany podskórnym, zwykle w prawej okolicy podobojczykowej. Lewa strona jest już zazwyczaj zajęta przez inne urządzenie (np. stymulator serca, ICD lub urządzenie

do terapii resynchronizującej z funkcją defibrilacji [CRT-D, *cardiac resynchronization therapy with defibrillation*]) albo pozostawia się ją z myślą o ewentualnej implantacji jednego ze wspomnianych urządzeń w przyszłości. Należy się spodziewać, że z czasem pojawią się urządzenia implantowalne łączące w sobie różne funkcje (np. stymulacja nerwu przeponowego i ICD/CRT-D). Elektrode stymulującą wprowadza się do lewej żyły osierdziowo-przeponowej (PPV, *pericardiophrenic vein*) lub do prawego pnia ramiennogłowego (BC, *brachiocephalic vein*). Elektrode czuciową implantuje się do żyły nieparzystej lub jej odgałęzień w celu wyczuwania toru oddechowego. Zdjęcie radiologiczne chorego po implantacji układu *remedē* i uprzedniej implantacji jednojamowego ICD zaprezentowano na rycinie 3.

Jak to działa?

Stymulacja impulsem elektrycznym wygenerowanym przez IPG następuje za pomocą wielopolowej elektrody do nerwu przeponowego, co w konsekwencji powoduje skurcz przepony. Wielopolowość elektrody ułatwia uzyskanie optymalnych progów stymulacji. Ze względu na uwarunkowania anatomiczne preferuje się stymulację lewego nerwu przeponowego, choć – jak wykazano w badaniach – stymulacja lewostronna i prawostronna są tak samo efektywne [19].

Możliwe jest zaprogramowanie stymulacji w trybie unipolarnym bądź bipolarnym. Wymuszone zaprogramowanym trybem stymulacji skurcze przepony przywracają regularność toru oddechowego, wykorzystując do tego wytworzone ujemne ciśnienie w klatce piersiowej, co zbliża mechanizm działania systemu *remedē* do fizjologicznego oddychania [20]. Stymulacja nerwu przeponowego zmniejsza lub znosi epizody bezdechu nocnego (ryc. 4), co objawia się



Rycina 4. Poprawa saturacji i zniesienie epizodów bezdechu w czasie jednostronnej stymulacji nerwu przeponowego u chorego z centralnym bezdechem sennym (źródło [21])

obniżeniem takich parametrów, jak między innymi AHI, CAI, ODI4%, wskaźnik wzbudzeń.

Badania kliniczne

W badaniu służącym ocenie wykonalności techniki przebadano 16 pacjentów z HF, u których 2-krotnie przeprowadzono nocne badanie polisomnograficzne (PSG) – jedno ze stymulacją i drugie bez stymulacji nerwu przeponowego [21]. U 8 chorych elektrodę stymulującą wprowadzono do PPV, a u pozostałych – do BC po prawej stronie. Następnie wyniki parametrów snu porównano między obserwacjami. Stymulacja nerwu przeponowego spowodowała istotne zmniejszenie uśrednionej liczby epizodów AHI (45/h v. 23/h; $p = 0,002$), CAI (27/h v. 1/h; $p \leq 0,001$), wskaźnika wzbudzeń (32/h v. 12/h; $p = 0,001$) oraz wskaźnika desaturacji ([ODI4%, oxygen desaturation index] 31/h v. 14/h; $p = 0,002$). Odnotowano łącznie 2 zdarzenia niepożądane – powstanie skrzepiny w żyłę nieparzystej oraz epizod utrwalonego częstoskurczu komorowego (VT, *ventricular tachycardia*) niezwiązany bezpośrednio ze stymulacją nerwu przeponowego. Oba zakończyły się bez żadnych konsekwencji klinicznych. Łącznie nocna stymulacja nerwu przeponowego u chorych z HF spowodowała 90-procentową redukcję liczby centralnych epizodów bezdechu sennego.

Kolejnym badaniem było prospektywne, wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie pilotażowe, którym objęto 57 chorych z CSA [18]. Implantowano u nich na stałe system *remedē* i oceniano parametry oddechowe oraz bezpieczeństwo całego postępowania w kolejnych miesiącach od zabiegu wszczęcia stymulatora. U 49 na 57 chorych włączonych do badania uzyskano skuteczną stymulację nerwu przeponowego, co oznaczało 86-procentową skuteczność zabiegu. Między badaniem wyjściowym a 3. miesiącem obserwacji w badaniu wykazano

55-procentową redukcję liczby epizodów AHI (śr. 49,5/h v. 22,4; $p < 0,0001$) oraz istotne statystycznie obniżenie pozostałych ocenianych parametrów oddechowych – CAI (28,0/h v. 4,7/h; $p < 0,0001$), wskaźnika wzbudzeń (36,2/h v. 18,8/h; $p = 0,001$) czy ODI4% (45,2/h v. 18,7/h; $p = 0,0001$). Istotne ograniczenie częstości epizodów udokumentowano ponadto w zakresie takich parametrów, jak MAI, efektywność snu (%) i faza snu REM (%). Jednocześnie średni wskaźnik bezdechu obturacyjnego (OAI, *obstructive apnea index*) nie zmienił się, co pozwoliło wnioskować, że zastosowana stymulacja nerwu przeponowego nie wpłynęła na stopień zawężania górnych dróg oddechowych. Ponadto poprawiła się jakość życia mierzona za pomocą dwóch kwestionariuszy – Epwortha (ESS, *Epworth Sleepiness Scale*) i Minnesota (MLWHFQ, *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*). Stwierdzono istotną statystycznie poprawę snu w postaci obniżenia punktacji w ESS w 6-miesięcznej obserwacji (8,0 v. 6,1; $p = 0,0034$). Analizując dane uzyskane za pomocą MLWHFQ, po 6 miesiącach od zabiegu implantacji stwierdzono średnią poprawę o 10 pkt. ($p = 0,0009$).

Spośród 47 chorych 11 (23%) wymagało repozycji elektrody – większość z nich (8/12) w pierwszym etapie badania, kiedy elektroda do prawej BC nie była jeszcze dostępna. Po jej wprowadzeniu u ostatnich włączonych do badania chorych uzyskano 100-procentową skuteczność implantacji (15 PPV, 5 BC). Ogółem u 26% pacjentów stwierdzono działania niepożądane związane z procedurą implantacji, co jest wynikiem porównywalnym z podawanym w innych opracowaniach związanych z nowymi implantowanymi urządzeniami, jak na przykład CRT w początkowych okresach rozwoju [22]. Wyniki uzyskane w przebiegu tego badania pozwoliły na uznanie metody za bezpieczną i jednocześnie skuteczną w leczeniu CSA.

W badaniu, które stanowiło próbę podsumowania 12-miesięcznych wyników obserwacji pacjentów włączonych

do badania pilotażowego, stwierdzono, że istotna redukcja w zakresie parametrów snu, takich jak AHI, MAI, CAI i ODI4%, oraz danych kwestionariusza MLWHFQ obserwowana po 3 miesiącach utrzymywała się w 12-miesięcznej kontroli [23].

Największym z dotychczas przeprowadzonych badań służących ocenie skuteczności stymulacji nerwu przeponowego za pomocą systemu *remedē* u chorych z CSA było prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie Pivotal z udziałem grupy kontrolnej [19]. Spośród włączonych do niego 151 chorych u 147 (97%) udało się wszczepić elektrodę do PPV lub BC i uzyskać skuteczną stymulację przepony. U 94 chorych (62%) stymulacja objęła lewy nerw przeponowy. W pozostałych 53 przypadkach (35%) uzyskano stymulację prawostronną. Do grupy leczonej stymulacją przydzielono metodą randomizacji 73 chorych, a do grupy kontrolnej – 78.

W analizie populacji, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*), uzyskano istotną statystycznie co najmniej 50-procentowe zmniejszenie liczby epizodów AHI w grupie leczonej (35 z 68 chorych; 51%) w porównaniu z grupą kontrolną (8 z 73; 11%; różnica między grupami 41%; $p < 0,0001$) przy porównaniu danych wyjściowych i po 6 miesiącach obserwacji. Poprawę obserwowano również w zakresie wskaźnika wzbudzeń, parametru REM i jakości życia mierzonej za pomocą ESS. Sześciu chorych (8%) z grupy ze stymulacją i 7 chorych (9%) z grupy kontrolnej doświadczyło istotnych powikłań (SAE, *serious adverse events*). Nie było zgonów okołoproceduralnych. Łącznie zmarło 7 pacjentów – po 2 w każdej grupie w pierwszych 6 miesiącach oraz 3 kolejnych między 6. a 12. miesiącem, gdy wszyscy chorzy byli już poddani terapii. Żaden ze zgonów nie wiązał się z procedurą implantacji, systemem *remedē* ani włączeniem terapii. W 6-miesięcznej obserwacji u 94% chorych nie stwierdzono SAE. Ogólnie w badaniu PIVOTAL stwierdzono łącznie 9 SAE, w tym 2 powikłania infekcyjne łoża stymulatora, 3 dyslokacje elektrody, 1 krwiak wymagający ewakuacji i 1 tak zwaną odleżynę zagrażającą. Średni czas zabiegu wyniósł $2,7 \pm 0,8$ h, a całkowity czas fluoroskopii $43,0 \pm 22,5$ min. Pozytywne efekty tego badania udokumentowano również w przedłużonej do 12 miesięcy obserwacji zarówno w zakresie parametrów oddechowych, jak i oceny jakości życia [20]. Ponadto stwierdzono niewielką, ale narastającą poprawę parametrów echokardiograficznych, między innymi LVEF, zarówno po 6 (wzrost z $38,6\% \pm 0,4$ do $39,8 \pm 0,4$; $p = 0,03$), jak i po 12 miesiącach (wzrost z $38,6\% \pm 0,4$ do $41,4 \pm 0,4$; $p < 0,001$). Obecnie nie są dostępne wiarygodne dane wskazujące na poprawę ogólnego przeżycia u pacjentów z HF, u których zastosowano stymulację nerwu przeponowego.

U pacjentów z HF badano również inne metody leczenia CSA, na przykład adaptacyjną wentylację serwowentylacyjną (ASV, *adaptive servo-ventilation*). W badaniu SERVE-HF u chorych z HF (LVEF $\leq 45\%$) obniżeniu AHI towarzyszyło istotne statystycznie zwiększenie ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,006$) [24]. Niepowodzenie badania próbowano wyjaśnić między innymi dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych pojawiającym się w trakcie terapii z zastosowaniem ASV, która może pociągać za sobą niekorzystne efekty hemodynamiczne. Podkreśla się potencjalne pozytywne znaczenie dokładnie odwrotnego do ASV mechanizmu stymulacji przepony, w przebiegu którego dochodzi do wytworzenia ujemnego ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej, zbliżającego ten rodzaj stymulacji do oddychania fizjologicznego.

W przyszłości

Oprócz typowych parametrów oddechowych istnieją przesłanki, że stymulacja nerwu przeponowego może wpłynąć na inne parametry związane między innymi z zaburzeniami rytmu serca, takie jak liczba VT, nieutrwalonych VT, przedwczesnych skurczów komorowych (PVC, *premature ventricular contraction*), terapii za pomocą implantowalnego urządzenia do elektroterapii serca (CIED, *cardiovascular implantable electronic device*) czy AF.

Wnioski

Stymulacja nerwu przeponowego wydaje się bardzo interesującą metodą terapeutyczną w grupie chorych z CSA i HF, u których zawiodły uprzednio stosowane metody terapeutyczne lub ze względu na inne uwarunkowania kliniczne nie mogły być zastosowane. Z jednej strony wyzwaniem jest zupełnie nowa anatomia układu naczyń żylnych – szczególnie dla personelu ośrodków dopiero rozpoczynających procedurę przezżylną stymulacji nerwu przeponowego. Z drugiej strony wydaje się, że metoda ta – zbliżona do technik implantacyjnych innych urządzeń stymulujących pracę serca – mogłaby się stać relatywnie łatwo dostępną i bezpieczną w przypadku wdrożenia przez doświadczony zespół elektrofizjologiczny. Niewątpliwie wymaga ona jednak dokładnej oceny, zwłaszcza pod względem skuteczności długoterminowej oraz rokowania związanego z poprawą przeżywalności.

Konflikt interesów

Dariusz Jagielski: konsultant firmy Respicardia; Waldemar Banasiak: brak konfliktu interesów; Piotr Ponikowski: konsultant firmy Respicardia.

Abstract

Central sleep apnea (CSA) is characterised by a cessation of airflow in the respiratory airways during sleep due to fluctuations in respiratory drive accompanied by a cessation of respiratory muscle activity. Patients with CSA often have a Cheyne-Stokes respiration. CSA occurs in patients with various diseases including patients with heart failure (HF). It can lead to many unfavourable phenomena associated with sympathetic nervous system activation and increased mortality. Continuous positive airway pressure and other methods are used in the treatment of CSA. Recently, a new method has been developed that features stimulation of the phrenic nerve. This leads to contractions of the diaphragm and to regulation of the breathing pattern. The following paper presents the current state of knowledge on stimulation of the phrenic nerve, and its impact on respiratory parameters, physical performance and quality of life in patients with HF.

Key words: central sleep apnea, phrenic nerve stimulation, heart failure

Folia Cardiologica 2018; 13, 6: 581–587

Piśmiennictwo

1. Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Compr Physiol*. 2013; 3(1): 141–163, doi: [10.1002/cphy.c110057](https://doi.org/10.1002/cphy.c110057), indexed in Pubmed: [23720283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720283/).
2. Bitter T, Langer C, Vogt J, et al. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(10): 164–170, doi: [10.3238/arztebl.2009.0164](https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0164), indexed in Pubmed: [19578392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19578392/).
3. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(3): 251–257, doi: [10.1016/j.ejheart.2006.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.08.003), indexed in Pubmed: [17027333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027333/).
4. Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P, et al. Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(1): 72–84, doi: [10.1016/j.jacc.2014.10.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.10.025), indexed in Pubmed: [25572513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572513/).
5. Lyons OD, Bradley T. Heart failure and sleep apnea. *Can J Cardiol*. 2015; 31(7): 898–908, doi: [10.1016/j.cjca.2015.04.017](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.04.017), indexed in Pubmed: [26112300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112300/).
6. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 2003; 107(5): 727–732, indexed in Pubmed: [12578876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12578876/).
7. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2011; 32(1): 61–74, doi: [10.1093/eurheartj/ehq327](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq327), indexed in Pubmed: [20846992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20846992/).
8. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(7): 841–858, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.069](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069), indexed in Pubmed: [28209226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209226/).
9. Benjafield A, Valentine K, Ayas N, et al. Global prevalence of obstructive sleep apnea in adults: estimation using currently available data. *AJRCCM*. 2018; 197: A3962.
10. Krawczyk M, Flinta I, Garncarek M, et al. Sleep disordered breathing in patients with heart failure. *Cardiol J*. 2013; 20(4): 345–355, doi: [10.5603/CJ.2013.0092](https://doi.org/10.5603/CJ.2013.0092), indexed in Pubmed: [23913452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913452/).
11. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6(5): 273–285, doi: [10.1177/2040622315590318](https://doi.org/10.1177/2040622315590318), indexed in Pubmed: [26336596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26336596/).
12. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012; 35(1): 17–40, doi: [10.5665/sleep.1580](https://doi.org/10.5665/sleep.1580), indexed in Pubmed: [22215916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22215916/).
13. Chen ML, Tablizo MA, Kun S, et al. Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices*. 2005; 2(5): 577–585, doi: [10.1586/17434440.2.5.577](https://doi.org/10.1586/17434440.2.5.577), indexed in Pubmed: [16293069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293069/).
14. DiMarco AF. Phrenic nerve stimulation in patients with spinal cord injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009; 169(2): 200–209, doi: [10.1016/j.resp.2009.09.008](https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.09.008), indexed in Pubmed: [9786125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9786125/).
15. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm579412.htm> (12.02.2019).
16. Bramante CT, Westlund R, Weinhaus A. Suitability of the pericardiophrenic veins for phrenic nerve stimulation: an anatomic study. *Neuromodulation*. 2011; 14(4): 337–41; discussion 341, doi: [10.1111/j.1525-1403.2011.00369.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2011.00369.x), indexed in Pubmed: [21992428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21992428/).
17. Zhang XL, Ding N, Wang H, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure: a safety and proof-of-concept study. *Chest*. 2012; 142(4): 927–934, doi: [10.1378/chest.11-1899](https://doi.org/10.1378/chest.11-1899), indexed in Pubmed: [22302299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22302299/).
18. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, et al. remedē Pilot Study Investigators. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(5): 360–369, doi: [10.1016/j.jchf.2014.12.013](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.12.013), indexed in Pubmed: [25770408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770408/).
19. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. remedē System Pivotal Trial Study Group. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388(10048): 974–982, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30961-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30961-8), indexed in Pubmed: [27598679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27598679/).
20. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. remedē System Pivotal Trial Study Group. Sustained 12 month benefit of phrenic nerve stimulation for central sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2018; 121(11): 1400–1408, doi: [10.1016/j.amjcard.2018.02.022](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.02.022), indexed in Pubmed: [29735217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735217/).

21. Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J*. 2012; 33(7): 889–894, doi: [10.1093/eurheartj/ehr298](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr298), indexed in Pubmed: [21856678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856678/).
22. Alonso C. Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: technical aspects. *Heart*. 2001; 86(4): 405–410, doi: [10.1136/heart.86.4.405](https://doi.org/10.1136/heart.86.4.405).
23. Jagielski D, Ponikowski P, Augustini R, et al. Transvenous stimulation of the phrenic nerve for the treatment of central sleep apnoea: 12 months' experience with the remedē System. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(11): 1386–1393, doi: [10.1002/ejhf.593](https://doi.org/10.1002/ejhf.593), indexed in Pubmed: [27373452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27373452/).
24. 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): 1095–1105, doi: [10.1056/NEJMoa1506459](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459), indexed in Pubmed: [26323938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26323938/).