

7. Santral Uyku Apnesinde PAP Tedavisi: Kime, Ne Zaman?

Doç. Dr. Ahmet Cemal PAZARLI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

ÖZET

Santral uyku apne (Central sleep apnea-CSA) idiyopatik veya sekonder nedenlere bağlı solunum merkezinden kaynaklanan solunum dürtüsünün azalması veya kaybolması sonucu oluşur. Hem hava akışının hem de ventilasyon çabalarının azalması ve bunun sonucunda gaz değişiminde bozulmayla karakterize bir hastalıktır. CSA genel popülasyonda nadir görülür. Uyku merkezlerine başvuran olguların %5'inden azını idiyopatik CSA'li olgular oluşturmasına rağmen, yaygınlığının özellikle yaşlı popülasyon, erkek cinsiyet gibi özelliklerde ve kalp yetmezliği, inme gibi ek klinik bozukluklarda arttığı bir gerçektir. Bu bölümde CSA'de pozitif hava yolu basıncı tedavisi güncel literatür ve kılavuzlar eşliğinde sunulacak olup, CSA tedavisinde kullanılan farmakolojik tedaviler ve frenik sinir stimülasyonu gibi girişimsel işlemlerden kısa başlıklar şeklinde bahsedilecektir.

GİRİŞ

CSA'lı hastalar uyku merkezlerine tipik olarak uykuda solunum bozukluğu semptomları (örneğin; aşırı gündüz uyku hali, bozuk uyku kalitesi, uykusuzluk, dik-katsizlik) ve/veya oksihemogloblin desatürasyonu ile birlikte tekrarlayan santral apnelere kaynaklanan semptomlar (örneğin; paroksizmal noktural dispne, sabah baş ağrıları ve noktural anjina) ile başvurabilecekleri gibi başka bir şikayetin değerlendirilmesi veya sağlık taramaları sırasında saptanan bulgularla başvurabilirler. Ek olarak başka bir hastalık nedeni ile yatırılan bir hastanın izlemlerinde epizodik oksihemogloblin desatürasyonu, apne veya gece aritmileri gibi bulgulardan şüphelenebilir.

Amerikan uyku tıbbi akademisi (AASM) tarafından en son uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında (ICSD-3), santral uyku apne sendromları uyku ile ilişkili uyku bozuklukları başlığı altında ikinci sırada yer alır ve sekiz alt başlığa bölünmüştür. Bu sınıfla-

mada daha önceki sınıflamalarda olmayan daha önce "Kompleks Uyku Apne Sendromu" adı ile tanımlanan tedaviye bağlı gelişen santral uyku apnesi de yer almıştır (Tablo 1).

CSA primer (yani idiyopatik CSA) veya sekonder sebeplere bağlı olabilir. Sekonder CSA, örneğin Cheyne-Stokes solunumu (CSS), medikal hastalık, ilaç ve madde veya yüksek irtifa ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir⁽¹⁾. CSS ile ilişkili CSA, özellikle kalp yetmezliği olan veya inme geçiren hastalarda yaygındır.

CSS'na periyodik solunum da denir. İlk olarak 1818'de John Cheyne, 1854'de William Stokes tarafından tanımlanmıştır. CSS, apne ve hipopnele- rin tidal volümde kresendo dekresendo tarzındaki artma ve azalmalar ile seyreden hiperpne ile dönüşümlü olarak izlendiği bir klinik tablodur. CSS'nun kandaki değişken karbondiyoksit düzeyleri ile ilişkisi vardır. Kandaki karbondiyoksit-oksijen dengesinde bozulmaya neden olan hastalıklar bu patolojik so-

Tablo 1. Uluslararası uyku bozuklukları, uyku ilişkili solunum bozuklukları sınıflaması (ICSD-3).

Uyku ilişkili solunum bozuklukları

- A. Obstrüktif uyku apne bozuklukları
- B. Santral uyku apne sendromları
1. Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte santral uyku apne
 2. Cheyne-Stokes solunumu olmaksızın medikal hastalıklara bağlı santral uyku apne
 3. Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne
 4. İlaç ve madde kullanımına bağlı santral uyku apne
 5. Primer santral uyku apnesi (idiyopatik)
 6. İnfantın primer santral uyku apnesi
 7. Prematürlerin primer santral uyku apnesi
 8. Tedaviyle ortaya çıkan santral uyku apne (Kompleks Uyku Apne Sendromu)
- C. Uyku ilişkili hipoventilasyon bozuklukları
- D. Uyku ilişkili hipoksemi bozuklukları
- E. İzole semptomlar ve normal varyantlar

lunum çeşidinin oluşumuna yol açar. Özellikle kalp yetmezliği (KY) bulunan hastalarda sık rastlanan bir solunum tipidir. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipokapni, atriyal fibrilasyon, KY ya da sol ventrikül disfonksiyonu, CSS için başlıca risk faktörleridir⁽²⁾. Uyanıktan NREM uykusuna geçiş sırasında, solunumun kortikal kontrolü aşamalı olarak azalır ve solunum arterial karbondioksit basıncı (PCO₂) düzeylerine dayanan metabolik kontrole bağlıdır. REM uykusu sırasında ise ventilasyon baskın olarak pontomedüller inspi-ratuar nöronlar tarafından merkezi kontrol altında-

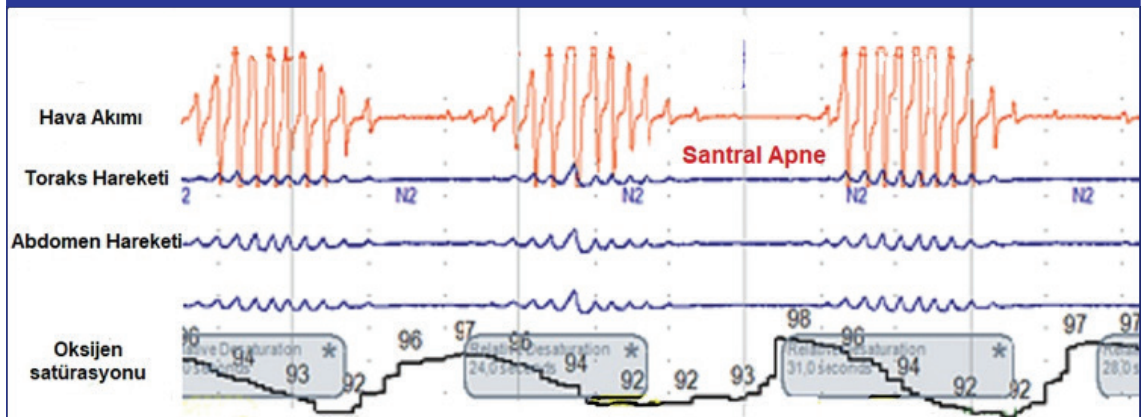
dır. N1 veya N2, NREM uyku evreleri sırasında, aro-sallar veya ani değişiklikler gibi dengesiz solunum durumları hiperventilasyona ve PCO₂ düzeylerinde azalmaya neden olur. PCO₂ seviyeleri zaten artan apne eşik seviyelerinin altına düşerse, santral apneler oluşur. Daha sonra PCO₂ seviyelerindeki bu yavaş artış kemoreseptörleri uyararak hiperventilasyon fazı ile sonuçlanır. Kalp yetmezliği ve inme hastalarında dengesiz merkezi kontrol nedeniyle, hiperventilas-yon sırasında PCO₂ seviyeleri apne eşik seviyelerinin altına düşerek tekrar apne ile sonuçlanır. Bu tip komorbiditelerde apne ve hiperkapni döngüleri devam eder ve CSS ile sonuçlanır⁽³⁾. PSG'de CSS tanısı için en az üç tane birbirini takip eden santral apne/hipopne ve kreşento/dekreşento solunum paterninden oluşan sıklık görülmesi gereklidir (Şekil 1)^(1,4).

CSA alternatif olarak hiperventilasyon veya hipo-ventilasyonla ilişkili olarak da kategorize edilebilir. Hiperventilasyon ile ilişkili CSA, dikkate değer bir istisna olan madde veya ilaç kullanımına bağlı CSA hariç Tablo 1'de tanımlanan CSA tiplerinin çoğunu kapsar. Hipoventilasyonla ilişkili CSA ise, hasta uy-kuya daldığında santral apneleri meydana getirecek kadar şiddetli olan alveoler hipoventilasyonun ol-duğu hastalıklarda ortaya çıkar çünkü bu hastalarda nefes almak için uyanıklık uyarıcısı kaybolur. Santral apneler bu tür bozuklukların küçük bir bileşeni olma eğilimindedir [örneğin; merkezi sinir sistemi hasta-lıkları, merkezi sinir sistemini baskılayan madde ve ilaçlar, nöromusküler hastalıklar ve pulmoner meka-nikteki ciddi anormallikleri (kifoskolyoz)].

HİPERVENTİLYASYONA BAĞLI SANTRAL APNE

NREM uykusu sırasında solunumun düzenlenmesi, özellikle arterial PCO₂ olmak üzere, kimyasal etkile-re kritik olarak bağlıdır. Eğer arterial PCO₂ yüksek

Şekil 1. Cheyne-Stokes solunumu (CSS).



7. Santral Uyku Apnesinde PAP Tedavisi: Kime, Ne Zaman?

düzeyde hassas “apne eşiginin” altına düşerse bu durum santral apne ile sonuçlanır.

Santral apnelerin bir dizi olay sonucu gerçekleştiği, anlaşılmasını kolaylaştırır;

- İlk olarak, hiperpneyi uyaran herhangi bir neden olmalıdır. Örnek olarak, uyku sırasında hiperpneyi en sık tetikleyen hipoksidir⁽⁵⁾.
- Hiperpne, ventilatuvar aşırı yanıt ve hipokapniye ve buda santral apneye neden olur⁽⁶⁾.
- Santral apneler PaCO₂'nun yükselmesine neden olur. Hafif hiperkapni (ökapni üstündeki 4-6 mmHg) arousal olsun veya olmasın, solunumu restore ederek ritmik haline döndürür⁽⁷⁾.
- Hiperpne, ventilatuvar aşırı yanıt, hipokapni ve bir başka santral apne takip eder⁽⁶⁾.

Aslında hipokapni, NREM uykusu sırasındaki azalmış ventilasyonun mutlak mekanizması değildir. Hatta, uyku sırasında çoğu bireyde geçici hiperpne oluşmakta, fakat çok azında santral apne gelişmektedir. Sağlıklı bireylerde, hiperpne kısa süreli güçlendirme (short-term potentiation, STP) olarak atfedilen bir nörolojik fenomene yol açar. STP, uyarıyı takiben ortaya çıkan ventilatuvar azalmanın büyüklüğünü geciktirir ve hafifletir^(8,9). Santral apne görülen hastalarda, uzamış hiperventilasyon, uzamış hipoksi, veya eşlik eden inhibitör faktörler STP'nin etkilerini ortadan kaldırır ve PaCO₂ apne eşiginin altına düştüğünde oluşan santral apneye izin verir^(7,10).

Santral apneye neden olan olayların sırası döngüselidir, bu da santral apnelerin neden izole olaylardan ziyade genellikle tekrarlayan olaylardan olduğunun kavranmasını sağlar. Üst solunum yolları refleksleride bu döngüye katkı sağlar. Santral apne sırasında, faringeal hava yolu daralır veya tamamen kapanabilir ve solunumun sürdürülebilmesi, doku adezyon güçlerini ve kraniofasial çekim güçlerini yenmeyi, yani daha büyük bir negatif hava yolu basıncı oluşturulmasını gerekli hale getirir^(11,12). Hayvan modellerinde negatif hava yolu basıncının neden olduğu üst havayolları deformasyonunun santral apnelere yol açtığı gösterilmiştir, fakat bu mekanizmanın insanlarda santral apnelere katkıda bulunup bulunmadığı kesin değildir⁽¹¹⁾. İnsanlarda bu mekanizmanın santral apnelere katkıda bulunmasını destekleyen bulgulardan, santral apnelerin supin pozisyonda daha sık görülmesi, santral apnelerin lateral pozisyona geçmekle azalması veya tamamen kaybolması ve santral apnelere nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı “Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)” tedavisi ile engel olunabilmesi sayılabilir⁽¹³⁾.

HIPOVENTİLASYONA BAĞLI SANTRAL APNE

Hipoventilasyon santral apnenin daha az yaygın bir nedenidir. Genellikle merkezi sinir sistemi hastalığı (örneğin; ensefalit), nöromusküler bir hastalık (örneğin; post-polio sendromu) veya pulmoner mekanikte ciddi anormallikler (örneğin; kifoskolyoz) nedeniyle sınırdan ventilasyon durumu olan hastalarda görülür^(14,15). Nadiren, küntleşmiş kemoreseptör duyarlılığı ile karakterize olan primer alveoler hipoventilasyonlu hastalarda olabilir⁽¹⁶⁾.

Bu grup hastada uyku sırasında, solunum için uyandırıcılık uyarısı kaybolur ve alveolar hipoventilasyon gerçekleşerek santral apne ile sonuçlanır. Ventilasyon arousalları ile düzeltilmeye çalışıldığında, uykunun devam eden sürecinde ventilasyon tekrar azalır. Bu durumlarda, santral apne “santral” veya “apne” olmak için bilinen kriterleri karşılamayabilir. Santral bir olayla ilgili olarak, beyinden ventilasyon uyarısı olmaması nedeniyle solunum çabasının olmaması ile solunum kas hastalığı veya iskelet deformitelerinden kaynaklanan belirgin azalmış solunum çabasını ayırt etmek bazen zor olabilir⁽¹⁷⁾.

CSA'DA TEDAVİ HEDEFLERİ NE OLMALIDIR?

CSA'lı hastalarda tedavinin asıl hedefleri uyku ile ilişkili solunum paternlerini (örneğin; santral apneleri ortadan kaldırılması, oksijen desatürasyonlarını azaltılması veya ortadan kaldırılması) normalleştirmek ve böylece hem uyku kalitesini hem de gündüz semptomlarını ve işlevini iyileştirmektir.

CSA için tedavinin başlatılmasının aciliyeti ise, gündüz semptomlarının şiddetine ve CSA'ya bağlı oluşabilecek fizyolojik sekellerin şiddetine bağlıdır (örneğin; uyku sırasında oksihemoglobin desatürasyonu gibi).

Bu bağlamda tedavide hastaları iki ana kategoride değerlendirmek, tedavi başarısı ve sonuçlarının katkı sağlayacaktır. Buna göre;

- Hafif semptomları ve sekelleri olan hastalarda, ilk tedavi CSA'ya neden olan veya şiddetlenen altta yatan durumu optimize etmeye yönelik olabilir (örneğin; kalp yetmezliği). Bu tedaviye rağmen CSA devam ederse veya durumun ek tedavi ile düzelmesi beklenmiyorsa, CSA'ya özgü tedaviler (örneğin; pozitif hava yolu basıncı tedavisi-PAP) semptomları iyileştirmek için endikedir.
- CSA'nın miyokard iskemisini tetikleyen uzamış şiddetli oksihemoglobin desatürasyonu veya nokturnal aritmiler gibi ciddi sonuçları olan hastalar-

da, CSA'ya özgü tedaviler, altta yatan tıbbi durumu tedavi etme veya optimize etme girişimleriyle aynı anda başlatılmalı ve zaman kaybedilmemelidir.

CSA vakalarının çoğu altta yatan bir tıbbi duruma, merkezi sinir sistemi patolojisine veya ilaç yan etkisine ikincil olduğundan daha önce bahsedilmişti. Bu gibi durumlarda, altta yatan durumun tedavisi veya ilaç veya madde kullanmak, CSA'da iyileşmeye neden olabilir, CSA'nın iyileşme derecesi, duruma göre değişir, ancak nadiren tam anlamıyla sonuç verebilir.

Örneğin; kalp yetmezliği olan hastalarda, çeşitli müdahaleler (örneğin; tıbbi tedavi, kardiyak resenkronizasyon, ventriküler destek cihazları veya transplantasyon gibi) uyku apnesinin şiddetindeki iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, çoğunlukla, bu müdahaleler anormal solunum paterninin tamamen çözülmesine yol açmayabilir ve CSA'ya özgü tedaviyi tamamlayıcı olarak düşünmek gerekebilir. Yine başka bir örnekte ise merkezi sinir sistemi baskılayan ilgili ilaçları veya maddeleri CSA'lı hastalarda ortadan kaldırmak veya en azından azaltmak için çaba gösterilmelidir çünkü bu tip hastalarda ilgili ilaçların veya maddelerin kullanımını kaldırmak santral apnelerin tamamen ortadan kalkmasına sebep olabilir.

I. Hiperventilasyonla İlgili CSA'lı Hastalarda PAP Tedavileri

Hiperventilasyon ile ilişkili CSA, CSA'nın en yaygın şeklidir. Primer santral uyku apne, CSS ile birlikte olan santral uyku apne, CSS olmaksızın medikal bir duruma bağlı santral uyku apne ve yüksek rakıma bağlı oluşan periyodik solunum ile ilişkili santral uyku apne sendromlarını içerir.

1. Sürekli pozitif hava yolu basıncı "Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)": CPAP, hiperventilasyon ile ilişkili semptomatik CSA'lı hastalar için tercih edilen standart birinci basamak tedavidir⁽¹⁸⁾. Bu yaklaşım büyük ölçüde kalp yetmezliği olan hastalarda CSA'ya odaklanan çalışmalardan kanıtlara dayanmakta olup, hiperventilasyon ile ilişkili diğer CSA'lı hastaların tedavisi ile ilgili halen veri eksikliği vardır⁽¹⁹⁾. Birinci basamak tedavi olarak CPAP tercihi, kalp yetmezliği ile ilişkili hiperventilasyon ile ilişkili CSA olan hastalarda CPAP tedavisinin santral apne sıklığını azalttığını gösteren, daha önceki yıllarda çoğunlukla küçük, sınırlı sayıda randomize çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır⁽²⁰⁻²⁴⁾.

CPAP muhtemelen santral apneler esnasında farengeal havayolunun daralması veya kapanmasını ön-

leyerek santral apne sıklığını azaltmaktadır. CSA'lı hastalardaki santral apne sırasınca tipik olarak farengeal hava yolu daralmakta ve kapanabilmekte bunun sonucu olarak solunumun devam ettirilebilmesi için daha fazla negatif hava yolu basıncı oluşmaktadır. Daha büyük negatif hava yolu basıncının oluşumu hiperpne, ventilator aşırı yanıt, hipokapni ve ek olarak oluşacak santral apnelere neden olacak hava yolu deformasyonuna neden olur. İşte CPAP bu farengeal hava yolu daralmasını önleyerek daha fazla negatif hava yolu basıncı oluşumu ve negatif etkilerini azaltır. CPAP tedavisi başladıktan sonra arteriyel karbondioksit miktarının arttığının gözlemi bu teoriyi destekleyen en önemli bulgulardandır.

CSA'da CPAP kullanımı ile ilgili yapılmış en büyük ve en kapsamlı çalışmalardan biri olan Bradley ve ark.⁽²¹⁾ CANPAP çalışmasında, 258 CSA'lı kalp yetmezliği hastası tedavide CPAP kullanılan ve kullanmayan olarak randomize edilip iki yıl boyunca takip edilmiştir. İlk üç ayda CPAP kullanan grupta kontrol grubuna göre ortalama AHİ, nokturnal oksijen desaturasyonu ve altı dakika yürüme test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenirken yaşam kalitesi, transplantasyonsuz geçirilen süre veya hospitalizasyon açısından fark saptanmamıştır. Çalışmanın post-hoc analizi yapan Arzt ve ark.'nın⁽²⁵⁾ çalışmasında ise AHİ < 15 altına düşürülen CPAP kullanan CSA'lı hasta grubunda transplantasyonsuz geçirilen süre açısından kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Fakat bu pos-hoc analizde CPAP dışındaki faktörlerin gözlemlenen farktan sorumlu olabileceği ve yaşam kalitesinde dahil olmak üzere hasta açısından önemli diğer sonuçların yetersiz şekilde araştırılmış olması ayrıca CPAP'nin kalp yetmezliğine bağlı sonuçlar (örneğin; ejeksiyon fraksiyonu) üzerindeki etkisi ayrı ayrı araştırılmamıştır. Chowdhuri ve ark.'nın⁽²⁶⁾ opioid kullanımı ve diğer nedenlere bağlı 162 CSA'lı hastanın üç yıllık retrospektif olarak incelendiği çalışmasında CPAP tedavisinin çalışma popülasyonun %50'sine etkili olduğu ve uyku çalışmalarında CSA tespit edildiğinde CPAP tedavisinin ilk terapotik seçenek olabileceğini belirtmiş ayrıca CSA etyolojisine bakılmaksızın CPAP tedavisine oksijen tedavisinin eklenmesinin tedaviye %35 ek katkı sağladığı ve bu tedavilerin uyku sürekliliğinde ve CSS'da iyileşme ile CSA'yı azalttığını vurgulamışlardır. CPAP günümüze kadar olan birçok klinik çalışmanın sonucundan anlaşılacağı üzere CSA hastalarında PAP tedavisi düşünülen olgularda ilk standart seçenek olmaya devam etmekle birlikte özellikle diğer PAP seçenekleri ile karşılaştırmalı çalışmalarda

halen etkinlik, uyum gibi avantaj ve dezavantajları gösterilmeye çalışılmaktadır.

Oksijen tedavisi: Uyku sırasında ek oksijen tedavisi, uyku sırasında hipoksemi olan hiperventilasyon ile ilişkili CSA hastaları için endikedir. PAP ile birlikte kullanılabilir veya PAP tedavisine tolerans gösteremeyen veya başarısız olan hastalar için de bir tedavi alternatifi olarak kullanılabilir.

Uyku sırasında ek oksijen tedavisi sadece uyku sırasında hipoksemiye azaltmakla kalmaz, aynı zamanda AHİ'yi de azaltabilir. Bu, kalp yetmezliği nedeniyle CSA'lı hastalarda birkaç randomize çalışma ile gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Uyku sırasında tamamlayıcı oksijenin, AHİ'yi iyileştirdiği için bozulmuş uyku semptomlarını azaltabileceği makul görünmektedir, ancak bu doğrudan ölçülmemiştir. Bununla birlikte hiperventilasyon ile ilişkili diğer CSA'lı hastalarda uyku sırasında takviye oksijenin etkileri hakkında halen az veri vardır. Uyku sırasında tamamlayıcı oksijenin CSA'ya iyileştirdiği mekanizma tam olarak bilinmemekte, uyku sırasında tamamlayıcı oksijenin ya serebral karbondioksit gerilimini arttırdığı, böylece santral apne ile sonuçlanan hiperventilasyon ve ventilatör aşırı yanıtını önlediği veya karbondioksit kemorefleksi hassasiyetinin azaldığı varsayılmaktadır⁽¹⁹⁾.

CPAP tedavi başarısızlığı veya intoleransında ne yapmalıyım?: CPAP tedavisi başarısız olan veya tolere edemeyen hastalar için tedavi seçenekleri, CSA'nın altta yatan etiolojisine ve bireysel hasta özelliklerine bağlıdır.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) \leq %45 olan hastalarda ki yaklaşım: CPAP'ye tolere edemeyen veya CPAP'a yanıt vermeyen düşük EF'lu ($\% \leq 45$) kalp yetmezliği olan CSA hastaları için optimal yaklaşım belirsizdir. SERVE-HF randomize çalışmasının sonuçlarına dayanarak, CPAP'ı başarısız olan veya tolere etmeyen CSA hastaları için daha önce ikinci basamak tedavi olarak kullanılmış olan adaptif servo ventilasyonun (ASV) artık kullanılmaması önerilmektedir. Bu öneri, EF $\% \leq 45$ ve orta veya şiddetli CSA olan hastalarda kalp yetmezliği ile ilişkili CSA tedavisinde ASV kullanımına karşı önerilen Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin güncellenmiş klinik uygulama kılavuzlarıyla tutarlıdır⁽¹⁸⁾. Bu hastalarda, ek noktural oksijen tedavisi en iyi yaklaşım ve kalp yetmezliğinin tıbbi tedavi ile daha da optimize edilip edilemeyeceğinin tekrar gözden geçirmek de yararlı olabilir.

Ejeksiyon fraksiyonu $>$ %45 olan hastalardaki yaklaşım: CSA, ejeksiyon fraksiyonu $>$ %45 kalp yetmezliği ve CPAP'yi tolere edemeyen veya tedavi-

de başarısız olunan hastalar için tedavi seçenekleri arasında ASV ve solunum hızı ayarlanabilen (back-up respiratory rate) BPAP bulunur. Ek olarak, uyku sırasında hipoksemi olan tüm hastalar uyku sırasında ek oksijen alması önerilir.

2. Adaptive servo-ventilation (ASV): ASV, hiperventilasyon ile ilişkili CSA ve korunmuş bir ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda bir seçenek olmaya devam etse de, bu tür hastalarda tedavi kararları bireyselleştirilmelidir ve bu hastalarda halen doğrudan veri eksikliği vardır⁽¹⁸⁾. ASV'yi diğer endikasyonlar için zaten kullanan hastalarda (örn. korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği, primer CSA, tedaviden kaynaklanan CSA) SERVE-HF çalışmasının güvenlik sonuçları hakkında bilgilendirilmelidir (CPAP tedavisi başarısız olanlarda risk & yarar dengeleri). Kalp yetmezliği nedeniyle hiperventilasyon ile ilişkili CSA hastalarında daha önce yayınlanmış randomize ve non-randomize çalışmalar ASV'nin santral apne sıklığını azalttığını göstermiştir.

Philippe ve ark.'nın⁽²⁸⁾, CSA/CSS'li 25 stabil KY'liği olan hastaları CPAP ve ASV kullanımına göre randomize ettikleri çalışmalarının sonuçlarına göre; hem ASV hem de CPAP'ın AHİ'yi azalttığı fakat ASV'nin CSA-CSS'yi daha yakın düzelttiği ve AHİ $< 10/s$ altına düşürdüğünü göstermiş, ayrıca üç aylık CPAP ve ASV uyumunun benzer olduğu fakat altıncı ayda CPAP uyumunun belirgin azaldığı ayrıca ASV'nin CPAP'a göre yaşam kalitesi üzerine iyileşme oranının anlamlı daha yüksek ve sadece ASV'nin EF üzerine artış sağladığını belirtmişlerdir. Kasai ve ark.'nın 2010 yılında, EF $< \%50$ altında olan 31 obstrüktif uyku apnesi ile birlikte CSA/CSS'si olan hastalarda gerçekleştirdiği prospektif, paralel, randomize, çok merkezli çalışmalarında ASV ve CPAP kullanımının üç aylık çalışma süresi boyunca solunum olaylarının baskılanması, kardiyak fonksiyondaki değişiklikler ve cihazlarla uyum karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre her iki cihazında solunum olaylarını azaltmasına rağmen, ASV solunum olaylarında daha etkili olduğu (AHİ, ASV ile -35.4 ± 19.5 ; CPAP ile -23.2 ± 12.0 , $p < 0.05$), ASV ile uyum CPAP'den anlamlı olarak daha yüksek (5.2 ± 0.9 'a karşılık 4.4 ± 1.1 saat/gece, $p < 0.05$), yaşam kalitesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki iyileşmeler ASV grubunda daha büyük (LVEF [sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu], $+9.1 \pm 4.7$, $+1.9 \pm \%10.9$) olduğunu göstermişlerdir⁽²⁹⁾. 2015 yılına kadar özellikle $< \%45$ KY hastalarında özellikle CPAP'ı tolere edemeyen CSA/CSS hastalarında ikinci basamak PAP tedavisi olarak yaygın olarak önerilen ASV ilgili bulgular SERVE-HF çalışma sonuçları ile

tamamen değişmiş ve AASM 2016'daki güncellenmiş klinik uygulama kılavuzlarında girmiştir.

Bu konuda milat niteliğinde olan SERVE-HF çalışmasında, düşük EF'li KY ve beraberinde santral uyku apnesi bulunan hastalarda kılavuzlarca desteklenen medikal tedaviye ASV eklenmesinin sağkalıma ve kardiyovasküler sonlanımlara etkisi incelenmiştir. Çalışmaya 11 ülkeden 91 merkez katılmış, > 22 yaş, NYHA III veya IV, EF < %45 olan ve beraberinde santral uyku apnesinin (AHİ > 15/saat ve > %50 santral olay ve santral AHİ > 10/saat) baskın olduğu 1325 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubuna medikal tedaviye ek olarak gecede en az beş saat, haftada yedi gün ASV uygulanırken kontrol grubu sadece medikal tedavi almış, primer sonlanım noktaları ise; ilk gerçekleşecek herhangi nedenli ölüm, hayat kurtarıcı kardiyovasküler girişim, KY'e bağlı hospitalizasyon olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre; sekonder sonlanım noktası olan semptom ve hayat kalitesinde iki grup arasında fark olmadığı, altı dakikalık yürüme testinde her iki grupta düzelmenin olup, ASV grubunda daha belirgin olduğu fakat primer sonlanım noktalarından tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite ASV uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek (%34.8 vs. %29.3, p= 0.01; %29.9 vs %24.0, p= 0.006) olarak ortaya konmuş sonuç olarak, düşük EF'li KY olan ve beraberinde ağırlıklı santral uyku apnesi olan hastalarda, medikal tedaviye eklenen ASV'nin klinik sonlanımları iyileştirmede, ASV'nin santral uyku apnesini azaltmasına rağmen, kardiyovasküler ölüm riskini %34 oranında artırdığı ve KY semptom ve hayat kalitesine de etkisi olmadığı gözlenmiş, fakat bu sonuçların EF'si korunmuş hastalara ve ağırlıklı olarak obstrüktif uyku apnesi olanlara genellenemeyeceği, EF'si < %45 olan ve ağırlıklı olarak santral uyku apnesi olanlara tersi gösterilene kadar ASV uygulanmaması gerektiği tavsiyesinde bulunmuşlardır⁽³⁰⁾.

AASM'nin kılavuz güncellenmesinde ise AHİ'yi normalleştirmeyi hedefleyen ASV, ejeksiyon fraksiyonu < %45, orta veya şiddetli, KY ile ilişkili CSA'lı uykuda solunum bozukluğu olan erişkin tedavisi için kullanılmamalı önerisi yapılmıştır⁽¹⁸⁾. Cihaz uyumu ile ilgili yapılan güncel büyük bir data-analiz çalışmasında ise; Amerikada telemonitorizasyon yöntemi ile planlanan ve rastgele seçilen hastalarda CSA tanısı ile ilk etapta CPAP başlanan, ASV başlanan ve üçüncü grupta ise CPAP başlanıp ASV'ye geçilen (switch) hastalar 10 ay takip edilmiş. Çalışmaya 198.890 hasta; 189.724 (yalnızca CPAP), 8.957 (yalnızca ASV) ve 209 (CPAP'dan ASV'ye switch) dahil edilmiş. Çalışma

sonucunda switch grubunda, ortalama AHİ, CPAP'a kıyasla ASV'de önemli ölçüde azalırken 90. günde sadece CPAP ve sadece ASV gruplarında cihaz uyum oranları %73.8 ve %73.2 iken, switch grubunda, CPAP uyumu ilk başta %62.7'den ASV'ye geçtikten sonra %76.6'ya yükseldiği, 90. günde ortalama cihaz kullanımlarının ise, sadece CPAP, sadece ASV ve switch gruplarında sırasıyla 5.27, 5.31 ve 5.73 saat/gün olduğu görülmüş. CSA'da muhtemelen tedaviye bağlı olarak düşük CPAP uyumu olan hastalarda PAP cihaz kullanımı ASV tedavisine geçilerek iyileştirilebileceği vurgulanmıştır⁽³¹⁾.

CSA'da PAP tedavi seçeneklerinden ASV'nin oldukça etkili ve güvenilirliği kanıta dayalı çalışmalarla ispatlanmış olmasına rağmen bu seçeneğin özellikle EF'si düşük KY hastalarında kullanılmaması yanında ASV kullanımının cihaz maliyeti ve ulusal sosyal güvenlik kuralları göz önünde bulundurulması özellikle ülke-miz koşullarında önemli bir etmendir.

3. Bilevel pozitif hava yolu basıncı (BPAP): CSA tedavisi için sadece CPAP veya oksijen tedavisine yanıt yoksa, AHİ'yi normalleştirmeyi hedefleyen spontan zamanlı (ST) modda kullanıldığında bir seçenek olarak düşünülmelidir. Kasai ve ark.'nın⁽³²⁾ çalışmasında, CSA/CSS'li 14 hasta iki gruba ayrılarak kontrol grubu sadece konvansiyonel ilaçlar, çalışma grubu ise BPAP tedavisi ile takibe alınarak kontrol ve çalışma grubuna başlangıç ve üç ay sonra sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), mitral yetersizliği (MR) alanı, plazma beyin natriüretik peptid (BNP) konsantrasyonu ve New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıfı değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda çalışma süresince kardiyak fonksiyonda anlamlı bir değişiklik olmamasına karşılık, BPAP alan grupta LVEF, MR alanı, BNP ve NYHA fonksiyonel sınıfında anlamlı düzelmeler olduğu, bu bulgular ile, CSA/CSS'li KY hastalarında BPAP tedavisinin hem anormal solunum paternleri hem de bozulmuş kalp fonksiyonu için yararlı bir etkiye sahip olduğu kanısına varmışlardır. CSA/CSS'li KY hastalarında BPAP tercihi ile ilgili diğer bir çalışmada ise, 20 KY'li polisomnografi ile teşhis edilmiş CSA/CSS'ye sahip hastaya ilk etapta CPAP titrasyonu uygulanmış 11 hastada AHİ < 15 altına düşürülmesine rağmen dokuz hastada AHİ > 15 olduğundan BPAP tedavisine geçilmiştir. BPAP titrasyonu, ikinci gruptaki AHİ'yi önemli ölçüde iyileştirmiş, CPAP'a cevap vermeyenlerin PCO₂'u daha düşük, BNP değerleri daha yüksek, ortalama daha uzun CSS süresine sahip tespit edilmiştir. CPAP (n= 9) veya BPAP (n= 7) ile altı aylık pozitif havayolu desteğinden sonra, BNP seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı

ve LVEF'nunun önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiş olup BPAP, CPAP'ye yanıt vermeyen KY ve saf CSA/CSS hastaları için etkili bir alternatif olabileceğini belirtmişlerdir⁽³³⁾. Yetişkinlerde Santral uyku apne sendromlarının tedavisi ile ilgili meta-analizde ise AHİ'yi normalleştirmeyi hedefleyen spontan zamanlı (ST) modda BPAP tedavisi opsiyonel olarak, sadece CPAP, ASV ve oksijen tedavilerinin yeterli denemelerine yanıt yoksa KY ile ilişkili CSA tedavisi için düşünülebileceği belirtilmiştir⁽¹⁹⁾.

Kalp yetmezliği nedeniyle CSA dışındaki hiperventilasyon ile ilişkili CSA hastalarında BPAP'nin etkileri ile ilgili veriler azdır. Kalp yetmezliğinden kaynaklanmayan hiperventilasyonla ilişkili CSA'lı hastalarda, BIPAP çalışmaları tipik olarak CPAP ve ASV çalışmalarında başarısız olan veya tolere edilmeyen çalışmalardan oluşmaktadır. Bu çalışmalarda özellikle back-up solunum sayısı ayarlanmayan BPAP kullanımının santral apne sıklığını artırdığı bu yüzden ST modda kullanılması önerilmektedir^(34,35). Günümüzde, düşük EF'lu kalp yetmezliği nedeniyle CSA hastalarında BIPAP kullanımına dikkatle yaklaşılmalıdır.

Primer (İdiyopatik) Santral Uyku Apnesinde PAP Tedavisi

Ulusal ve uluslar arası uyku merkezlerinde CSA çoğunlukla sekonder sebeplere bağlı sık görülsede primer santral uyku apne sendromu tanısı için genellikle diğer faktörlerin dikkatli şekilde dışlanması şarttır. CSA ya neden olabilecek etmenlerin ortadan kaldırılması (opioid kullanımı) veya optimal tedavileri (KY) santral apneleri azaltabileceği gibi tamamen düzelmesine sebep olabileceğinden polisomnografide CSA tespit edilen hastalar iyi irdelenmelidir. AASM tanı ve tedavi klavuzunda belirlenen primer CSA tanı kriterlerini sağlayan hastaların tedavisinde PAP tedavileri kullanılmaktadır.

Uyku bozuklukları merkezlerine başvuran olguların %5'inden azını idiyopatik CSAS'lı olgular oluşturduğundan özellikle direkt idiyopatik CSA'da PAP tedavi yaklaşımlarını irdeleyen sistematik bir çalışma yoktur. Sekonder CSA için bir neden bulunamazsa, yazarlar ilk tedavi yöntemi olarak CPAP denemesini önerir. Spontan modda (BPAP-S) BPAP cihazları, altta yatan bozukluk ne olursa olsun CSA'yı tedavi etmek için kullanılmamalıdır, çünkü bu cihazlar ventilasyonu arttırarak mevcut arteriyel PCO₂'yi, PCO₂ için apneik eşşinin altına indirip santral apnenin kötüleşmesine yol açabilir⁽³⁴⁾. BPAP kullanılıyorsa, her zaman bir yedekleme hızı (zamanlı mod)

kullanılmalıdır (BPAP-S/T). Bununla birlikte, ASV teorik olarak en etkili ve kullanılması rahat PAP seçeneği olabilir⁽³⁶⁾, ancak gerçekten idiyopatik CSA'lı hastalarda bu modalite için spesifik veriler henüz net olmadığından ASV seçeneği hasta bazında değerlendirilmelidir.

II. Hipoventilasyonla İlgili CSA'lı Hastalarda PAP Tedavileri

Hipoventilasyonla ilişkili CSA daha az yaygındır ve merkezi sinir sistemi hastalıkları, merkezi sinir sistemi baskılayıcı ilaçlar veya maddeler (opioidler gibi), nöromusküler hastalıklar veya pulmoner mekanikteki ciddi anormalliklerle ilişkili CSA'yı içerir.

Özellikle opioid kullanıma bağlı CSA tedavisinde, ilaç dozu düşürülürken veya kesilirken PAP tedavisinin uygulanması önerilir. Opioid kullanıcılarının uykuda solunum bozukluğu fenotipi, diğer nedenlerden dolayı gelişen CSA'dan farklıdır. Bu hastalarda santral apne ile birlikte, ataksik solunum, uzamış obstrüktif hipopne ve hipoventilasyon görülebilir⁽³⁷⁾. Bu nedenle, BPAP yöntemleri, bu popülasyonda uykuda solunum bozukluğunu tam olarak kontrol etmek için genellikle yetersiz olan CPAP'dan daha iyi bir başarı ile kullanılır. Bununla birlikte, bu yöntemleri doğrudan karşılaştıran veriler seyrek ve çoğu veri küçük vaka serilerinden oluşmaktadır. Alattar ve ark.'larının sadece 6 opioid kullanıma bağlı CSA hastalarının BPAP ile altı aylık tedavi sonuçlarını inceledikleri vaka serilerinde BPAP ST tedavisinin noktural hipoksemi ve bozulmuş uyku fragmentasyonunu düzelttiği gösterilmiştir⁽³⁸⁾. Schoebel ve ark.'nın 41 opioid kullanımına bağlı CSA hastasında ise CPAP, CPAP + O₂ ve BPAP tedavilerinin hasta bir tedaviye yanıt vermezse, bir sonraki PAP tedavisine geçme şeklinde uygulandığı çalışmalarında; bu grup hastalarda BPAP'a yüksek AHİ varlığında daha iyi yanıt verilirken, AHİ düşük olan hastalarda daha iyi yanıtın CPAP + O₂ olduğunu tespit etmişlerdir⁽³⁹⁾. Santral apneleri hipoventilasyona bağlı olan CSA hastalarında BPAP birinci basamak tedavi olarak önerilmekte, bu gibi hastalarda BPAP, yedek solunum hızı ile veya tidal volum garantili moda kullanılabilir^(40,41).

III. Farmakolojik Tedavi

Uyku sırasında PAP tedavisine veya tamamlayıcı oksijene tolerans göstermeyen veya bunlardan faydalanmayan hastalar, asetazolamid veya teofilin gibi bir solunum uyarıcısı tedavilerinden yararlanabilir; Bununla birlikte, bu tür ilaçların zararlı yan etkileri olabilir ve yakından izlenmelidir^(42,43).

IV. Frenik Sinir Stimülasyonu

Tek taraflı transvenöz frenik sinir stimülasyonu (remedē Sistemi) ile diyafragmatik kasılmaya neden olan implante edilebilir bir cihaz, CPAP veya diğer tedavileri başarısız olan veya tolere etmeyen semp-tomatik CSA'lı seçilmiş hastalarda bir seçenek olabilir. Cihaz ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış olsa da, CSA'da diğer tedavilerle ilgili rolünü daha iyi belirlemek için kardiyovasküler sonuçlar ve uzun vadeli güvenlik hakkında ek çalışmalara ihtiyaç vardır^(44,45).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüze kadar olan süreçte CSA tedavisinde yukarıda tartışılmaya çalışılmış PAP tedavileri birçok klinisyen tarafından kullanılmış ve cihazların bu grup hastalarda avantajları, dezavantajları ve klinik faydaları ortaya konulmaya çalışılmıştır. En son olarak CSA tedavisi ile 2016 yılında AASM tarafından en son güncellenen klavuzda PAP tedavisi ile ilgili önerilerde bulunulmuştur⁽¹⁸⁾. CSA ile ilgili güncel kısa derlemede ise PAP tedavi seçenekleri ile ilgili önerilerde santral uyku apnesinin heterojenliği, kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımını zorunlu kıldığını, her hastanın uygun şekilde yönetilmesi için çeşitli faktörlerin dikkate alınması gerektiği belirtilerek şu önerilerde yapılmıştır⁽⁴⁶⁾.

- KY gibi altta yatan durumun tedavisini optimize etmek zorunludur; Apnelerin şiddetindeki iyileşmeyi doğrulamak için takip polisomnografisine ihtiyaç vardır.
- Nazal CPAP denemesi, bir başlangıç tedavisi denemeli zira birçok hastanın PAP tedavisine yanıt verebileceğine dair iyi kanıtlar vardır. Optimum basınç ayarları, laboratuarda gözlemlenen titrasyon polisomnografisi ile yapılmalıdır.
- Bi-level-PAP'ın bir basınç destek modunda kullanılması, merkezi apnenin ciddiyetini arttırabileceğinden bir back-up rate eklemek faydalı olabilir ancak düşük EF'li KY hastalarda CSA tedavisi için kullanılmamalıdır.
- Supplement O2 tedavisi, CSA'lı hastalarda, özellikle KY/CSS'li hastalarda faydalı olabilir.
- CSA'da farmakolojik ajanların kullanımında oldukça dikkatli olmak gerekir. Polisomnografi ile etkililiğin doğrulanması önemlidir. Aynı şekilde, bu ilaçların uygulanmasında serum seviyelerine titiz bir şekilde dikkat edilmesi gereklidir.

Sonuç olarak CSA'da spesifik tedaviler vaka bazında değerlendirilmeli hastada kar-zarar durumu gözetilerek en uygun PAP tedavisine karar verilmeli aynı zamanda primer CSA olguları hariç hastada mevcut olan ek medikal hastalık veya durumlarında kontrol edilerek optimize edilmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed*, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
2. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-40.
3. Rudrapa M, Modi P, Bollu PC. *Cheyne Stokes Respirations. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
4. Yumino D, Bradley TD. *Central Sleep Apnea and Cheyne Stokes Respiration. Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 226-36.
5. Dempsey JA, Smith CA. *Pathophysiology of human ventilatory control. Eur Respir J* 2014; 44: 495-512.
6. Dempsey JA. *Central sleep apnea: misunderstood and mistreated!*. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-981. Published 2019 Jun 28. doi:10.12688/f1000research.18358.1
7. Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. *Mechanisms of apnea. Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 313-23.
8. Badr S. *Central sleep apnea in patients with congestive heart failure. Heart Fail Rev* 2009; 14: 135-41.
9. Pamenter ME, Powell FL. *Time Domains of the Hypoxic Ventilatory Response and Their Molecular Basis. Compr Physiol* 2016; 6: 1345-85.
10. 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: 72-84.
11. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. *Pathophysiology of sleep apnea. Physiol Rev* 2010; 90: 47-112.
12. Ayappa I, Rapoport DM. *The upper airway in sleep: Physiology of the pharynx. Sleep Medicine Reviews* 2003; 7: 9-33.
13. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. *Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest* 2007; 131: 595-607.
14. Coccagna G, Cirignotta F, Mondini S, et al. *Sleep-Related Respiratory Impairment in Muscular and Skeletal Diseases. Sleep and Health Risk* 1991.
15. Silva TM, Moreira GA, Quadros AA, et al. *Analysis of sleep characteristics in post-polio syndrome patients. Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68: 535-40.
16. Gothi D, Joshi JM. *Late onset hypoventilation syndrome: Is there a spectrum of idiopathic hypoventilation syndromes? Indian J Chest Dis Allied Sci* 2005; 47: 293.
17. Shahrizaila N, Kinnear WJ, Wills AJ. *Respiratory involvement in inherited primary muscle conditions. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1108-15.

7. Santral Uyku Apnesinde PAP Tedavisi: Kime, Ne Zaman?

18. Aurora RN, Bista SR, Casey KR, et al. Updated Adaptive Servo-Ventilation Recommendations for the 2012 AASM Guideline: The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 757.
19. 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: 17.
20. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO2 in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1598.
21. 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: 2025.
22. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, et al. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 92.
23. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, et al. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 473.
24. Granton JT, Naughton MT, Benard DC, et al. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 277.
25. 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: 3173.
26. Chowdhuri S, Ghabsha A, Sinha P, et al. Treatment of central sleep apnea in U.S. veterans. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 555-63.
27. Bordier P, Lataste A, Hofmann P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: A systematic review. *Sleep Med* 2016; 17: 149.
28. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* 2006; 92: 337.
29. Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 140.
30. 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: 1095-105.
31. Pépin JL, Woehrle H, Liu D, et al. Adherence to Positive Airway Therapy After Switching From CPAP to ASV: A Big Data Analysis. *J Clin Sleep Med* 2018; 14: 57-63.
32. Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Efficacy of nasal bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with cheyne-stokes respiration and central sleep apnea. *Circ J* 2005; 69: 913.
33. Dohi T, Kasai T, Narui K, et al. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J* 2008; 72: 1100.
34. Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005; 128: 2141.
35. Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* (1985) 1998; 85: 1929.
36. Javaheri S, Brown L, Randerath W. Positive airway pressure therapy with adaptive servo-ventilation (part II: clinical applications). *Chest* 2014; 146: 855-68.
37. Farney RJ, Walker JM, Cloward TV, Rhondeau S. Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy. *Chest* 2003; 123: 632.
38. Alattar MA, Scharf SM. Opioid-associated central sleep apnea: A case series. *Sleep Breath* 2009; 13: 201.
39. Schoebel C, Ghaderi A, Amra B, et al. Comparison of Therapeutic Approaches to Addicted Patients with Central Sleep Apnea. *Tanaffos* 2018; 17: 155.
40. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care* 2010; 55: 1216-29.
41. Berry RB, Chediak A, Brown LK, et al. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 491-509.
42. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: A double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 234-7.
43. Hu K, Li Q, Yang J, Hu S, et al. The effect of theophylline on sleep-disordered breathing in patients with stable chronic congestive heart failure. *Chin Med J* 2004; 117(1): 147.
44. Arzt M. Neurostimulation in patients with heart failure and central sleep apnoea. *Lancet* 2016; 388: 938.
45. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: A randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 974.
46. Badr MS, Dingell JD, Javaheri S. Central Sleep Apnea: A Brief Review. *Curr Pulmonol Rep* 2019; 8: 14-21.