

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

***CONSIDERAȚII CLINICE ȘI EVOLUTIVE SUB TRATAMENT A
PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CARE ASOCIAZĂ
SINDROM DE APNEE ÎN SOMN CENTRAL ȘI / SAU RESPIRAȚIE
PERIODICĂ***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MIHĂLȚAN FLORIN-DUMITRU

Student-doctorand:

OPREA (CĂS. BORCEA) CORINA-IOANA

2024

Cuprins

Introducere	pagina 11
Stadiul actual al cunoașterii	pagina 14
1. Insuficiența cardiacă.....	pagina 14
1.1. Importanță, epidemiologie, prevalență.....	pagina 14
1.2. Definiția conform ghidului societății europene de cardiologie și terminologii în insuficiența cardiacă.....	pagina 14
1.3. Clasificarea insuficienței cardiace.....	pagina 15
1.4. Etiologia insuficienței cardiace.....	pagina 16
1.5. Clinica insuficienței cardiace.....	pagina 16
1.6. Tratamentul insuficienței cardiace.....	pagina 18
1.6.1. Măsurile generale de tratament.....	pagina 18
1.6.2. Tratamentul medicamentos.....	pagina 18
1.6.3. Terapia intervențională.....	pagina 19
1.6.4. Tratamentul chirurgical.....	pagina 19
1.7. Prognosticul insuficienței cardiace.....	pagina 19
2. Sindromul de apnee în somn de tip central.....	pagina 20
2.1. Definiții și terminologie în sindromul de apnee în somn.....	pagina 20
2.2. Clasificarea patologiei somnului.....	pagina 21
2.3. Prevalența și factorii de risc în apneea în somn de tip central.....	pagina 23
2.4. Fenotipurile apneei în somn de tip central.....	pagina 23
2.5. Diagnosticul sindromului de apnee în somn de tip central.....	pagina 24
2.6. Tratamentul sindromului de apnee în somn de tip central.....	pagina 26
3. Asocierea dintre sindromul de apnee în somn de tip central și insuficiența cardiacă.....	pagina 29
3.1. Prevalența asocierii SASC-IC.....	pagina 29
3.2. Fiziopatologia asocierii SASC-IC.....	pagina 29
3.3. Riscul cardio-vascular și consecințele ASC în IC.....	pagina 30
3.4. Diagnosticul pozitiv în asocierea SASC-IC.....	pagina 31
3.5. Fenotipuri în asocierea SASC-ICC.....	pagina 32
3.6. Principii de tratament în asocierea SASC-ICC.....	pagina 33
3.7. Concluzii. Perspective de viitor.....	pagina 36

Contribuții personale.....	pagina 37
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pagina 37
5. Metodologia generală a cercetării.....	pagina 40
6. Studiul 1- Prevalența apneei în somn într-o populație de pacienți cu insuficiență cardiacă și caracteristicile clinice si polisomnografice ale acestora.....	pagina 55
6.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	pagina 55
6.2. Material și metodă	pagina 56
6.3. Rezultate.....	pagina 59
6.4. Discuții	pagina 70
6.5. Limite.....	pagina 74
6.6. Concluzii.....	pagina 75
7. Studiul 2 - Efectul tratamentului cu CPAP la pacienții cu asocierea SASC-IC în funcție de suprimarea sau nu a IAH reziduale de către CPAP la 3 luni de tratament.....	pagina 77
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	pagina 77
7.2. Material și metodă sau Pacienți și metode.....	pagina 78
7.3. Rezultate.....	pagina 80
7.4. Discuții.....	pagina 89
7.5. Limite și perspective de viitor.....	pagina 91
7.6. Concluzii	pagina 92
8. Complanța și riscul de spitalizare printr-un eveniment cardiac sub terapie CPAP la pacienții cu IC și SASC.....	pagina 93
8.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	pagina 93
8.2. Material și metodă	pagina 94
8.3. Rezultate.....	pagina 97
8.4. Discuții.....	pagina 102
8.5. Limite și perspective de viitor.....	pagina 104
8.6. Concluzii	pagina 105
9. Concluzii și contribuții personale.....	pagina 107
Bibliografie.....	pagina 113
Anexe.....	pagina 127

Introducere

În țările dezvoltate, insuficiența cardiacă (IC) cronică este o boală comună, afectând cel puțin 1-2% din populația adultă (1). Pacienții cu ICC au în continuare un prognostic nefavorabil, în ciuda progreselor semnificative în terapie: mai mult de jumătate dintre pacienții vârstnici și/sau spitalizați pentru IC decedează în decurs de 5 ani de la diagnostic (2,3).

Sindromul de apnee de somn, fie predominant obstructiv (SASO) sau predominant central (SASC), reprezintă o comorbiditate importantă, cu o prevalență crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, asociindu-se cu un prognostic mai rezervat. Prevalența TRS ajunge până la 75% în rândul pacienților cu ICC și poate fi chiar mai mare în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă decompensată acută (4,5). SASO este considerat factor de risc independent care crește morbiditatea și mortalitatea în ICC (6), în timp ce SASC este adesea raportat în asociere cu numele de respirație Cheyne-Stokes (RCS); aceasta pare a fi mai mult un marker al severității ICC, reflectând disfuncția ventriculară stângă (6,7). Toate fenotipurile de apnee în somn sunt asociate cu o creștere a activității simpatice, conducând la condiții nefavorabile în contextul ICC, inclusiv stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tahicardie sau vasoconstricție periferică (8,9).

Ca urmare, sindromului de apnee în somn (SAS) este considerat o țintă terapeutică potențială în ICC, conform Grupului de Lucru al Societății Europene de Pneumologie (10).

Pacienții cu ICC și SAS pot avea o simptomatologie mai puțin manifestă. Absența simptomelor tipice, cum ar fi sforăitul, apneea sau somnolența diurnă, face dificilă diagnosticarea și tratamentul la acești pacienți. Acuzele pacienților legate de somnul nocturn sunt adesea considerate secundare IC cronice și nu apneei în somn comorbide (11). Studiile au arătat că, deși majoritatea pacienților cu ASC-RCS nu se plâng de somnolență diurnă excesivă subiectivă, tratamentul îmbunătățește calitatea somnului și somnolența diurnă obiectivă (11,12). Prin urmare, este necesar un nivel ridicat de suspiciune pentru a detecta prezența ASC-RCS.

ASC-RCS a fost asociată cu o mortalitate crescută, în special în populația cu IC (13). Factorii de risc pentru SASC la pacienții cu IC includ sexul masculin, clasa funcțională mai ridicată conform New York Heart Association, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) mai scăzută, hipocapnie la trezire (presiunea parțială arterială a dioxidului de carbon (PaCO₂) mai mică de 38 mmHg), prevalența mai mare a fibrilației atriale, niveluri mai ridicate ale peptidului natriuretic de tip B și aritmiile ventriculare nocturne frecvente (14).

SASO și SASC rămân totuși afecțiuni frecvent subdiagnosticate. Chestionarele precum STOP-BANG, Epworth și Berlin pot să nu fie suficiente pentru evaluarea riscului la pacienții cu IC și SAS, indiferent de prezența sau absența SAS (15). Monitorizarea relevantă a somnului (prin poligrafii portabile sau ideal polisomnografia asistată) ar trebui să fie utilizată pe scară largă în diagnosticul clinic al TRS, în special pentru pacienții cu risc crescut.

Tratamentul SAS cu presiune pozitivă a căilor respiratorii (PAP) la pacienții cu IC poate îmbunătăți indicele de apnee-hipopnee (IAH), funcția cardiacă, calitatea vieții și supraviețuirea fără transplant de inimă (*heart transplant-free survival*)(16,17). Modalitățile de tratament ale SAS în IC nu sunt susținute de dovezi solide, în special în cazul insuficienței cardiace cronice cu FEVS redusă (ICFER). În timp ce tratarea SASO cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) este susținută de studii nerandomizate/cohortă care raportează o scădere a mortalității (18,19), tratamentul presional pentru SASC rămâne controversat, în special pentru pacienții cu ICFER (10,20,21). Nu este cunoscut dacă îmbunătățirea FEVS și reducerea mediatorilor inflamatori se traduce într-o reducere semnificativă a simptomelor, morbidității sau mortalității la acești pacienți (22).

Mai mult, se raportează o rată scăzută de aderență la CPAP.(23) În ciuda îmbunătățirii confortului cu privire la dispozitiv și a calității vieții legate de somn, aderența la CPAP variază în general 30 la 60%, cu o rată de necomplianță care ajunge până la 50% după primul an.(23,24)

Interesul pentru patologia somnului a crescut considerabil în ultimii ani și în România, prin înființarea a numeroase laboratoare de somn funcționale în centrele mari de pneumologie. Cercetarea românească trebuie să se bazeze pe un parteneriat clinic multidisciplinar. Cu toate acestea, la începutul mileniului al III-lea, sindromul apnee de somn central rămâne o afecțiune aproape necunoscută, adesea subdiagnosticată sau diagnosticată tardiv (25).

Necesitatea unor cercetări suplimentare este esențială pentru a înțelege mai bine această patologie și pentru a dezvolta strategii terapeutice mai eficiente. Această teza de doctorat își propune să abordeze SASC din perspectivă clinică, precum și provocările întâmpinate în procesul de diagnostic și tratament al acestei patologii complexe, intrucat nu este o patologie cu adresabilitate mare în România. Teza este structurată în două părți: considerații teoretice și contribuția personală. **Considerațiile teoretice** reflectă nivelul actual de cunoaștere al SASC și impactul bidirecțional cu ICC, precum și efectul tratamentului PAP la pacienții cu asocierea SASC-IC. Contribuția clinică personală a constat în investigarea sindromului de apnee în somn la 333 de subiecți adulți, cunoscuți cu insuficiență cardiacă stabilă și suspecți de apnee în somn. Aceștia au fost evaluați prin poligrafie sau polisomnografie cardiorespiratorie nocturnă pe

parcursul a 60 de luni, între 1 ianuarie 2016 și 31 decembrie 2021. Obiectivele generale ale acestui studiu au inclus:

1. Proporția de apnee în somn nou diagnosticată și formele sale (centrală, obstructivă, mixtă) într-o populație de pacienți cu insuficiență cardiacă stabilă, tratați farmacologic optim, indiferent de valoarea FEVS, care au fost referiți la un laborator de somnologie.

2. Efectul tratamentului cu CPAP la pacienții cu asocierea SASC-IC în funcție de suprimarea sau nu a apneei de somn de către CPAP (definind apneea de somn nesuprimată ca un IAH rezidual ≥ 15 evenimente pe oră) la 3 luni.

3. Aderenței la terapia CPAP la 12 luni, având în vedere că până în prezent, nu există o abordare standard pentru gestionarea și ameliorarea ACS.

Rezultatele lucrării de față aduc dovezi referitoare la noutatea subiectului, includerea României în cercetarea continuă a asocierii SASC-IC și fenotiparea în funcție de disfuncția ventriculară stângă, limitele întâlnite în analiza acestei populații și perspective de viitor. Datele prezentate și discuția rezultatelor se bazează pe o bibliografie actualizată.

Informațiile din această lucrare au fost prezentate la conferințe naționale și internaționale și au fost publicate în reviste de specialitate, indexate în baze de date internaționale.

PARTEA GENERALĂ

Prevalența TRS la pacienții cu IC variază în funcție de subtipul IC: până la 53% în ICFER și 48% în ICFEP (2). Dintre TRS, ACS este mai prevalentă la pacienții cu IC decât la cei fără IC. Prevalența SASC variază între 29%-40% la pacienții cu ICFER. În contrast, prevalența SASC în ICFEP rămâne mai puțin bine stabilită, studiile raportând adesea o incidență mai mare a SASO (51%) comparativ cu SASC (17%) la pacienții cu ICFEP (26). Comparativ cu bărbații, femeile prezintă o prevalență mai mică a SAS în IC (11).

Pe măsură ce funcția cardiacă se deteriorează, SAS contribuie la instabilitatea controlului respirator și la reducerea permeabilității căilor respiratorii superioare (9). SASC în insuficiența cardiacă este cauzat de debitul cardiac scăzut, întârzierea fluxului circulator, activitate simpatică crescută și/sau congestia pulmonară, care declanșează hiperventilația (27). Hipoxemia nocturnă și activitatea simpatică crescută contribuie la progresia insuficienței cardiace. Somnul poate prezenta un prag apneic sensibilizat, indus de hipercapnie, unde nivelurile crescute de CO₂ duc la o compensare ventilatorie excesivă, rezultând în hipocapnie și scăderea PaCO₂ sub pragul apneic (28). Starea cronică de hiperventilație și răspunsul crescut la hipercapnie fac ca PaCO₂ în stare de repaus să fie aproape de pragul apneic, ducând la apnee centrală (29). La pacienții cu IC, ASC se prezintă de obicei sub forma respirației Cheyne-Stokes (RCS). Acest tipar de ventilație poate apărea atât în timpul somnului, cât și în starea de veghe și în timpul exercițiilor fizice (30). Patogeneza ASC-RCS este similară cu cea a ASC, dar este asociată cu un prognostic mai slab (31).

Impactul negativ al ASC la pacienții cu IC duce la rezultate clinice nefavorabile, inclusiv o mortalitate crescută post-spitalizare la pacienții cu IC decompensată și un risc crescut de aritmii atriale și ventriculare maligne (28). ASC crește și riscul de spitalizări repetate de cauză cardiacă la pacienții cu IC (32).

Atât ASO cât și ASC servesc drept predictorii independenți pentru creșterea morbidității și mortalității în IC (33,34). ASC poate fi, de asemenea, un factor de risc pentru inducerea apariției IC, indicând astfel o relație bidirecțională între ASC și IC (35).

TRS sunt frecvente, afectând în prezent aproximativ 1 miliard persoane la nivel mondial și până la 40% dintre pacienții cu boli cardiovasculare (9). La pacienții cu IC (atât ICFEP, cât și ICFER), prevalența TRS crește la 50% (36). Este de remarcat faptul că IC este asociată cu o apariție ridicată a ASC, în timp ce severitatea ASC e legată de funcția cardiacă (8).

Pe baza considerațiilor clinice, ICFEP poate fi clasificată în 4 fenotipuri: “fenotipul vârstnic”, “fenotipul cu hipertensiune pulmonară”, “fenotipul cu boală coronariană” și “fenotipul obez” (37). Acestea nu pot fi întotdeauna clar diferențiate, deoarece caracteristicile lor se suprapun și nu este clar dacă ele pot evolua de la unul la altul (24). Fenotiparea pacienților cu SAS și IC a indicat că pacienții obezi mai în vârstă și hipoxemici, cu ICFEP, ar putea beneficia cel mai mult de terapia ASV (18,38).

Dovezile privind beneficiul tratării ASC la pacienții cu IC sunt limitate și se bazează în principal pe studii observaționale mici sau analize post-hoc. Tratamentul comorbidităților, care cresc riscul de rezultate negative, poate îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții cu IC, indiferent de terapiile specifice IC (39). Terapia medicamentoasă poate ajuta la minimizarea supraîncărcării cu volum și la îmbunătățirea capacității reziduale funcționale, reducând astfel povara simptomatică a SAS (40).

Conform algoritmului terapeutic sugerat în prezent pentru ASC-RCS în IC, CPAP este opțiunea principală de tratament pentru pacienții simptomatici după asigurarea tratamentului optim pentru IC. Pentru pacienții cu ASC persistent sub CPAP (IAH ≥ 15 evenimente pe oră), ASV poate fi o terapie mai eficientă. Cu toate acestea, ASV este în prezent contraindicată la pacienții cu fracție de ejeție ventriculară stângă $\leq 45\%$ (10).

O preocupare importantă legată de dispozitivele PAP este rata scăzută de aderență.(23) În ciuda îmbunătățirii confortului cu privire la dispozitiv și a calității vieții legate de somn, aderența la CPAP variază în general de la 30 la 60%, cu o rată de neconformitate care ajunge până la 50% după primul an de tratament (23,24).

Regimurile terapeutice actuale pentru tratamentul SASC sunt limitate de complianța scăzută și eficacitatea variabilă, ceea ce face dificilă atenuarea poverii crescânde a asocierii SASC-IC. Adaptarea terapiilor la pacienții individuali în funcție de stadiul și subtipul IC poate ajuta la ameliorarea poverii SASC în această populație. Dezvoltarea și validarea ulterioară a chestionarelor destinate pacienților cu IC și SASC concomitentă poate, de asemenea, să ajute la detectarea precoce. Terapii noi, cum ar fi stimularea transvenoasă anervului frenic, care funcționează continuu pe parcursul nopții și nu depinde de complianța pacientului, pot fi o alternativă mai bună pentru pacienții care nu sunt aderenți la CPAP, sau la care terapia ASV poate fi contraindicată (23,24).

CONTRIBUȚII PERSONALE

Metodologia generală a cercetării

Pentru obținerea materialelor bibliografice necesare, principalele surse utilizate au fost baze de date medicale online (PubMed, Scopus, The Cochrane Library), reviste de specialitate, site-uri medicale (clinicaltrials.gov, ersnet.org), registre internaționale și cărți de specialitate.

Cercetarea a inclus trei studii realizate pe pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) și suspiciune de tulburări respiratorii în somn (TRS) și ulterior confirmați cu sindrom de apnee în somn de tip central (SASC). Studiile s-au desfășurat la Laboratorul de Somnologie al Institutului de Pneumoftiziologie “Marius Nasta” din București, între 1 ianuarie 2016 și 31 decembrie 2022. Pacienții au fost înrolați consecutiv și au respectat criteriile de selecție.

Diagnosticul ICC s-a bazat pe anamneză și a fost verificat și documentat în istoricul medical. Insuficiența cardiacă a fost clasificată conform fracției de ejeecție ventriculară stângă (FEVS) în: Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă (ICFER); Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție ușor redusă (ICFEM); Insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată (ICFEP)

Diagnosticul TRS a fost confirmat poligrafic conform manualului AASM din 2014. Pacienții au semnat consimțământul informat pentru participare voluntară la studiu.

Fișa de studiu a inclus: Date socio-demografice: sex, vârstă, domiciliu; Expunerea la fumat, alcool, cafea; Date antropometrice: circumferința gâtului, taliei, indicele de masă corporală (IMC); Parametrii clinici: alura ventriculară, saturația în oxigen (SaO_2), tensiunea arterială; Simptomatologie diurnă și nocturnă; Istoric personal de comorbidități; Chestionare pentru somnolența diurnă (Epworth); Investigații suplimentare: spirometrie, radiografie cardio-pulmonară, gazometrie arterială, parametri poligrafici și ecocardiografici.

Metode de Investigație

Polisomnografia (PSG) și poligrafia cardiorespiratorie (PG) au fost utilizate pentru diagnosticarea TRS. PSG a inclus înregistrarea fluxului de aer nazo-bucal, sforăitului, frecvenței cardiace, saturației în oxigen, mișcărilor toraco-abdominale și activității electrice cerebrale. PG a fost efectuată cu dispozitive Porti 7 și Alice Night One. Apneea, hipopneea și evenimentele respiratorii au fost clasificate conform manualului AASM. Indicele de apnee-hipopnee (IAH) a fost utilizat pentru evaluarea severității TRS, iar parametrii poligrafici au fost analizați pentru validarea diagnosticului.

Pacienților diagnosticați cu TRS moderat-sever li s-a administrat tratament cu presiune pozitivă continuă (CPAP) sau ventilație non-invazivă (BiPAP, ASV). Titrările au fost realizate pentru stabilirea presiunii optime de tratament, monitorizarea complianței și evaluarea eficienței tratamentului prin analiza cardurilor de memorie ale dispozitivelor CPAP.

Analiza Statistică

Datele au fost prelucrate folosind IBM SPSS și Microsoft Excel. Analiza a inclus teste statistice parametrice și neparametrice, modele de regresie logistică, curbe ROC și evaluarea corelațiilor. Testele statistice utilizate au inclus Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, t test, ANOVA, Mann-Whitney, Wilcoxon, Kruskal-Wallis, χ^2 , Pearson și Spearman. Rezultatele au fost considerate semnificative statistic pentru $p < 0,05$.

Concluzii și Impact

Studiile au evaluat prevalența, caracteristicile clinice ale pacienților cu IC și SASO vs IC și SASC, și factorii de risc ai TRS în rândul pacienților cu ICC. De asemenea, s-a analizat populația de ICC cu SASC prospective la momentul baseline (clinic, parametrii de somn) și impactul tratamentului cu CPAP asupra IAH și aderența la terapie. Obiectiv secundar în studiul prospectiv a fost supraviețuirea și riscul de exacerbare de cauză cardiovasculară. Rezultatele au fost prezentate în congrese naționale și publicate în literatura de specialitate.

Studiul 1 - Prevalența apneei în somn într-o populație de pacienți cu IC și caracteristicile clinice și polisomnografice ale acestora

Ipoteza și Obiective

Există un interes crescut în tratarea comorbidităților și optimizarea factorilor de risc la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC), inclusiv sindromul de apnee în somn (SAS), care este mai frecvent la acești pacienți decât în populația generală. Scopul prezentului studiu a fost de a determina proporția de apnee în somn nou diagnosticată și formele sale într-o populație de pacienți cu IC, indiferent de fracția de ejeție ventriculară stângă (FEVS), tratați farmacologic optimal și referiți la un laborator de somnologie. S-a evaluat fenotipul clinic al diferitelor tipuri de tulburări respiratorii în somn, cu atenție asupra apneei centrale și factorilor de risc din fiecare grup.

Material și Metodă

Studiul a fost realizat unicentric, retrospectiv, pe o perioadă de 5 ani (1 ianuarie 2016 - 31 decembrie 2020), la Laboratorul de Somnologie al Institutului de Pneumoftiziologie “Marius Nasta” din București. Pacienții au fost evaluați clinic și paraclinic, completându-se fișa de studiu și utilizând chestionare specifice (Scala Epworth). SAS a fost categorisită ca: SASO (sindrom de apnee obstructivă în somn) – IAH peste 5 evenimente/oră cu predominanța evenimentelor obstructive, SASC (sindrom de apnee centrală în somn) – IAH peste 5 evenimente/oră cu predominanța evenimentelor centrale, SASM (sindrom de apnee mixtă).

Au fost colectate date despre FEVS, clasa NYHA, etiologia insuficienței cardiace și medicația cronică. Pentru includere în studiu, pacienții trebuiau să aibă vârsta peste 18 ani, diagnostic de insuficiență cardiacă cronică tratată conform ghidurilor în vigoare, clasa NYHA II-IV și un sindrom de apnee în somn nou diagnosticat.

Caracteristicile populației studiate.

Populația studiată a inclus pacienți adulți, predominant masculina (raport B: F de 2,15:1), 88% dintre ei încadrați în clasa NYHA II și III, cu fracție de ejeție ventriculară stângă (FEVS) medie de 38% și durată medie a diagnosticului de IC de 5 ani. Toți pacienții au primit tratament farmacologic optim.

Distribuția lotului în funcție de sex

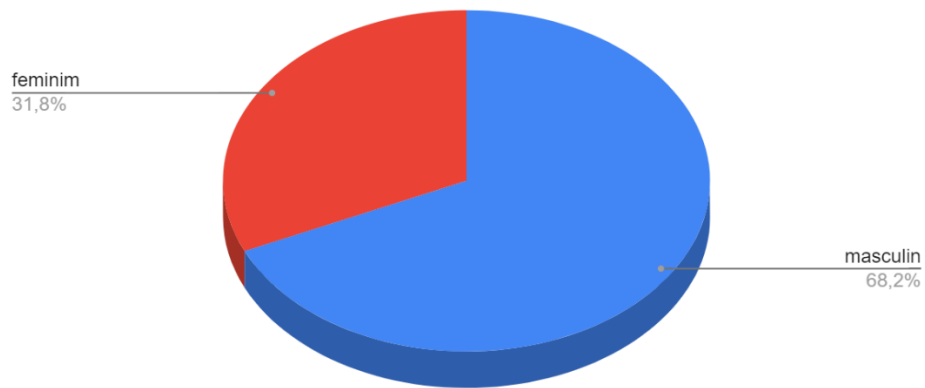


Figura 6.1. Distribuția lotului studiat în funcție de sex.

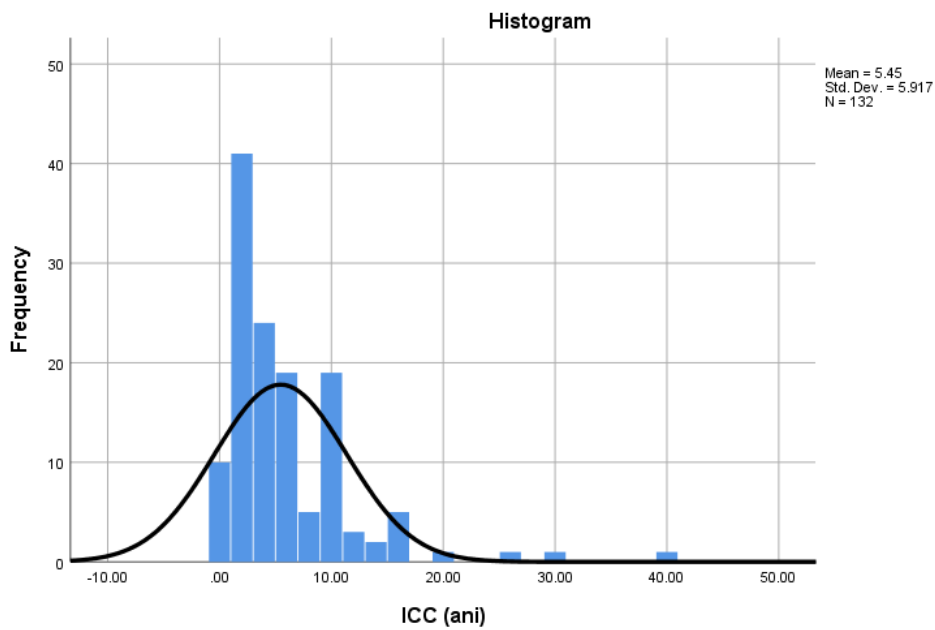


Figura 6.2. Distribuția populației în funcție de vechimea diagnosticului de IC.

Clasificarea populatiei in functie de tipurile de evenimente respiratorii

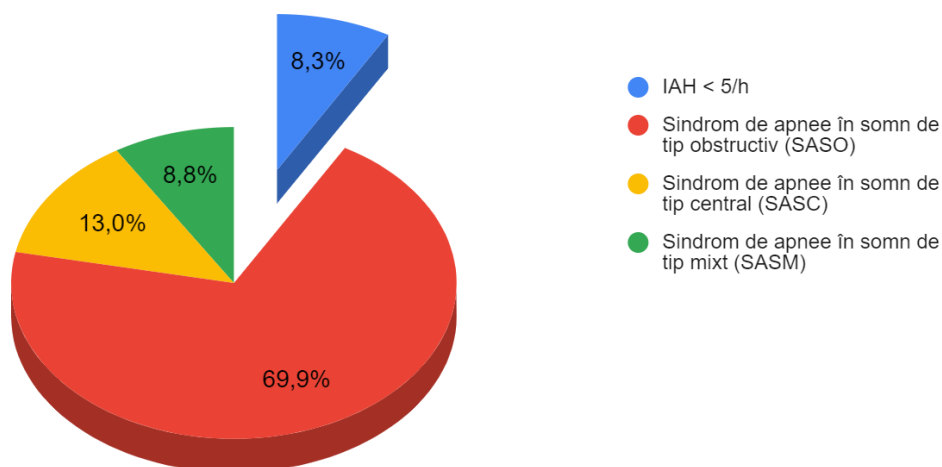


Figura 6.3. Clasificarea populației în funcție de tipul de TRS.

Sindromul de apnee în somn obstructivă a fost cea mai frecventă tulburare respiratorie în timpul somnului, fiind prezent la 69.9% dintre pacienți.

Prevalența și profilul pacientului cu SASC.

- Sindromul de apnee centrală în somn (SASC) a fost mai rar, cu o prevalență de 13%,
- Pacienții cu SASC au fost mai vârstnici, cu un IMC mai mic, cu FEVS mai scăzut și o prevalență mai mare a fibrilației atriale.
- De asemenea, aceștia primeau mai multe beta-blocante și mai puține diuretice vs SASO
- FEVS mediu de 35% fenotip aparte cu ICFER
- Populația studiată a fost intens simptomatică, 93% raportând sforăit, iar peste 50% având mai mult de 5 simptome tipice de SAS.
- Pacienții de sex masculin cu SASC au prezentat somnolență diurnă în proporție de 70%, au avut o tensiune arterială diastolică (TAD) mai mică, predicție mai mică de CPAP și aderență mai scăzută la investigații

Confirmarea diagnosticului.

- Poligrafia (PG) și polisomnografia (PSG) au fost similare în confirmarea suspiciunilor de SAS, cu 81% din pacienți având diagnosticul confirmat prin PG.
- Populația studiată a fost încadrată în forma severă de SAS pe baza IAH. 84% au avut forma moderată până la severă de SAS (IAH peste 15/oră)

Parametrii PSG	SASO	SASO-SASC	SASC	P Value
N (%)	269 (69.9)	50 (13%)	34 (8.8%)	
IAH /h	37.87 ± 24.77	37.99 ± 17.62	38.38 ± 22.8	0.980
IAHc/IAH, %	7 ± 6	45 ± 14	78 ± 5	*0.022, *0.41, **0.002
SaO2 medie, %	92 ± 2	93 ± 3	93 ± 2	*0.065
SaO2 minimă, %	78 ± 9	80 ± 8	81 ± 7	*0.034, ***0.05, **0.028
Timp cu SaO2<90%, min	92 ± 78	51 ± 34	50 ± 35	***0.039, **0.001

- **Tabel 6.1. Parametrii PG/PSG la pacienții cu SASO, SASC și SASO+SASC.** IAHc-IAH centrală (definită ca IAHc/IAH≥50%), IA-indice apnee, SaO2-saturație în oxygen a sângelui arterial. *p<0.05 SASO versus SASO-SASC, **p<0.05 SASC versus SASO, ***p<0.05 SASO-SASC versus SASC.

Predicția și titrarea CPAP.

- 78.1% dintre pacienți aveau o predicție pozitivă pentru CPAP, dar doar 65.6% au urmat procedura de titrare APAP.
- IAH rezidual mediu de 23/ora și o scădere a IAH doar de 5 evenimente/h după prima noapte de tratament PAP
- Fără hipoventilație
- Presiunea CPAP medie a fost de 9 cmH2O

Discuții.

Studiul a relevat prevalența ridicată a SAS la pacienții cu IC și necesitatea unor strategii de tratament personalizate. Prevalența SASC a fost de 13%, fiind asociată cu o funcție ventriculară stângă mai deteriorată și o prevalență crescută a fibrilației atriale. Educația pacienților și suportul continuu sunt cruciale pentru îmbunătățirea aderenței la tratament și a rezultatelor clinice.

Limite.

Studiul a fost limitat de natura sa retrospectivă, calitatea variabilă a datelor și adresabilitatea scăzută a pacienților. Alte limitări includ lipsa accesului la dosarele personale ale pacienților și subiectivitatea variabilelor calitative.

Concluzii.

Studiul a evidențiat importanța diagnosticării și tratării SAS la pacienții cu IC, subliniind prevalența ridicată a SAS în această populație. Diferențele observate între genuri și necesitatea unor strategii personalizate de tratament sugerează necesitatea unei atenții sporite în managementul acestor pacienți. Studiul subliniază, de asemenea, necesitatea îmbunătățirii infrastructurii și facilitării accesului la servicii medicale pentru a asigura diagnosticarea și tratamentul adecvat.

Perspective de viitor.

Continuarea cercetării Suplimentare: Este necesar să se desfășoare studii suplimentare, prospective și pe eșantioane mai mari, pentru a valida și extinde concluziile acestui studiu.

Studii Focalizate pe Subtipuri Specifice: Investigarea mai detaliată a diferențelor între subtipurile SASC (în funcție de FEVS) sau alți parametri, pentru a personaliza și optimiza strategiile terapeutice pentru fiecare în parte.

Protocoluri de Diagnostic și Tratament: Dezvoltarea și implementarea unor protocoale standardizate, care să includă evaluarea și managementul detaliat al SASC în populația pandemică de insuficiență cardiacă.

Monitorizare: Utilizarea tehnologiilor avansate pentru monitorizarea și tratamentul SASC care ar putea oferi alternative mai eficiente pentru pacienții necomplianți la CPAP.

Educația și Suportul Pacienților: Dezvoltarea unor programe educaționale și de suport pentru pacienți, pentru a îmbunătăți aderența la tratament și, implicit, rezultatele clinice.

Studiul 2 - Efectul tratamentului cu CPAP la pacienții cu asocierea SASC-IC în funcție de suprimarea sau nu a IAH reziduale de către CPAP la 3 luni de tratament

Introducere și Ipoteză

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o etapă avansată a bolii cardiace, asociată cu o rată ridicată a mortalității. Apneea în somn, atât obstructivă (SASO), cât și centrală (SASC), este frecventă la pacienții cu IC și este legată de un prognostic nefavorabil. Terapia cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP) poate îmbunătăți funcția cardiacă și rezultatele clinice. Scopul acestui studiu a fost să evalueze impactul apneei nesupresate (IAH rezidual ≥ 15 evenimente/h) sub terapia CPAP la pacienții cu IC și SAS.

Material și metodă.

Studiul a inclus 36 de pacienți cu IC și apnee în somn moderată până la severă, monitorizați în Laboratorul de Somnologie al Institutului “Marius Nasta” din București. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: Grupul suprimat: IAH rezidual < 15 evenimente/h sub terapia CPAP VS Grupul nesuprimat: IAH rezidual ≥ 15 evenimente/h sub terapia CPAP.

Criteriile de includere au fost:

Diagnostic cunoscut de IC cu fracție de ejeție ușor redusă (FEVS) documentată pe ecocardiografie. Clasa NYHA II - IV.

Stabilitate clinică și terapie medicală optimă.

Diagnostic de SAS moderată până la severă (IAH ≥ 15) prin PG sau PSG la Baseline

Poligrafie sub terapia PAP la 3 luni de tratament.

Criteriile de excludere au inclus:

Vârsta sub 18 sau peste 80 de ani.

IC decompensată, intervenții coronariene recente, boli valvulare semnificative, neoplasme netratate, patologii respiratorii severe.

Refuzul pacientului de a semna consimțământul informat.

Rezultate.

Populația: Adulți, nonsomnolenți, cu 47% încadrați în clasa NYHA III-IV, având disfuncție ventriculară ușoară până la moderată (55% cu FEVS sub 55%) și BNP mediu peste 100 pg/ml.

Etiologie IC: Ischemică și cu fibrilație atrială.

Grupul cu IAH nesuprimat (figura 7.1). Pacienți mai vârstnici, cu fibrilație atrială mai frecventă, FEVS mai mare și o aderență mai scăzută la CPAP.

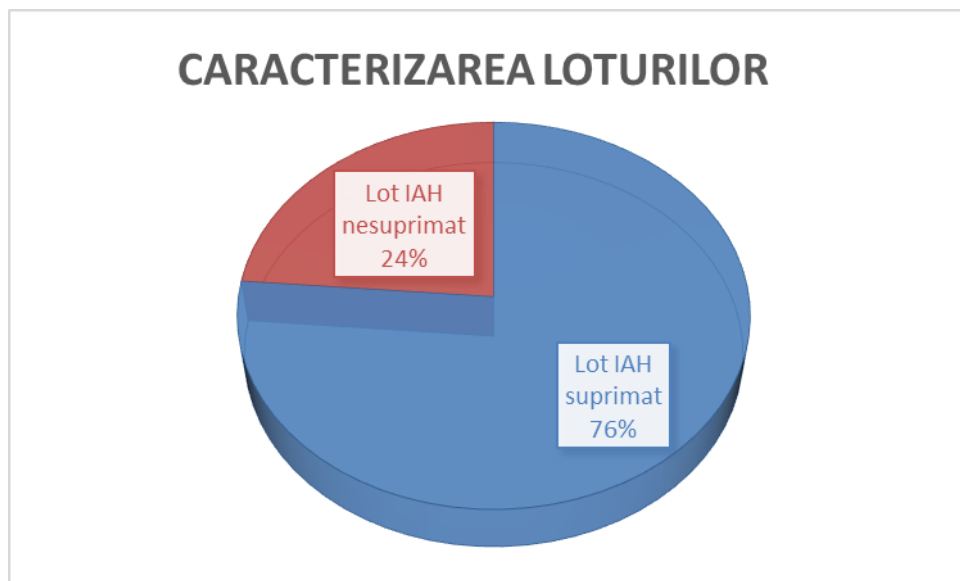


Figura 7.1. Caracterizarea loturilor de pacienți în funcție de valoarea IAH post-tratament PAP.

Impactul CPAP: pozitiv semnificativ asupra parametrilor somnului și oxigenării. A dus la reducerea IAH, îmbunătățirea somnului NREM și REM, precum și la creșterea SpO₂ minimă, indicând o calitate mai bună a somnului și a funcției respiratorii.

Eficiența după 3 luni de tratament: CPAP a fost mai eficient în grupul cu IAH suprimat în privința reducerii evenimentelor de apnee-hipopnee și în îmbunătățirea calității somnului (table 7.1 și table 7.2).

Parametrii PSG	Diagnostic	În timpul tratamentului cu CPAP	P
TST (min)	322.8 ± 79.1	336.8 ± 79.6	0.137
Eficiența somnului (%)	78 ± 3.24	83 ± 4.44	0.899
Indice de microtrezire /h	41.2 ± 19.4	15.6 ± 10.7	<0.001
Somn NREM (%)	5.8 (12.1)	12.5 (11.1)	<0.001
Somn REM (%)	9.7 ± 8.4	16.8 ± 5.6	<0.001
AHI /h	44.1 ± 17.4	5.2 ± 3.8	<0.001
%central/total AHI	27.6 (55.1)	36.9 (68.5)	<0.001
%TST SO ₂ <90% (%)	17.4 (43.7)	0.7 (1.6)	<0.001
SO ₂ minim (%)	75.3 ± 13.8	96.3 ± 1.6	<0.001

Tabel 7.2. Parametrii PSG sub terapie PAP la pacienții cu IAH subrimat. AHI, indice de apnee-hipopnee; REM, mișcare rapidă a ochilor; SO₂, saturația hemoglobinei cu oxigen; TST, timpul total de somn. Datele sunt prezentate ca medie ± abatere standard sau mediană (interval intercuartil). p pentru compararea între parametrii la momentul diagnosticului și parametrii în timpul terapiei cu CPAP.

Funcția ventriculară: Nu s-au observat modificări semnificative în funcția ventriculară stângă între pacienții cu IAH suprimat și cei cu IAH nesuprimat după tratamentul cu CPAP.

Parametrii	Diagnostic	În timpul studiului CPAP	P value
TST (min)	309.6 ± 94.4	341.6 ± 95.6	0.369
Eficiența somnului (%)	70 ± 6.24	78 ± 4.14	0.062
Indice de microtrezire /h	43.6 ± 20.0	17.6 ± 8.4	<0.001
Somn NREM (%)	0 (2.6)	12.0 (21.5)	0.039
Somn REM (%)	9.6 ± 5.8	18.3 ± 7.0	0.004
AHI /h	51.6 ± 14.2	21.3 ± 7.5	<0.001
%central/total AHI	81.6 (28.7)	86 (38.6)	0.023
%TST SO ₂ <90% (%)	19.1 (45.7)	2.1 (7.7)	0.002
SpO ₂ SO ₂ (%)	75.6 ± 13.0	84.9 ± 4.5	<0.001

Tabelul 7.3. Parametrii PSG sub terapie PAP la pacienții cu IAH nesuprimat. AHI, indice de apnee-hipopnee; REM, mișcare rapidă a ochilor; SO₂, saturația hemoglobinei cu oxigen; TST, timpul total de somn. Datele sunt prezentate ca medie ± abatere standard sau mediană (interval intercuartil). p pentru compararea între parametrii la momentul diagnosticului și parametrii în timpul terapiei cu CPAP.

Discuții.

Apneea nesuprimată sub CPAP este asociată cu un prognostic mai grav la pacienții cu IC și SAS, prin prezența fibrilației atriale și abandonul terapiei. CPAP a fost eficient în reducerea IAH și îmbunătățirea parametrilor somnului și oxigenării, dar impactul asupra funcției cardiace a fost comparabil între grupuri. Studiul subliniază importanța monitorizării continue și ajustării tratamentului CPAP pentru a menține IAH la niveluri optime.

CPAP este un tratament eficient pentru îmbunătățirea somnului și reducerea apneei la pacienții cu SAS moderat-severă și IC. Monitorizarea continuă și ajustarea tratamentului sunt esențiale pentru a menține IAH la niveluri optime și pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă. Identificarea altor factori predictivi pentru eficiența CPAP ar putea ajuta la personalizarea tratamentului pentru pacienți, prin utilizarea tehnologiilor moderne de monitorizare, inclusiv dispozitive portabile.

Puncte forte:

- Studiu de somn efectuat la basiline și după 3 luni de tratament.
- După 3 luni de utilizare, pacienții au efectuat o polisomnografie
- S-au analizat efectele CPAP asupra FEVS și NT pro-BNP.

Studiul 3 - Aderența la terapia CPAP la 12 luni și evaluarea riscului cardiovascular cu și fără tratament CPAP

Introducere.

Terapia cu presiune pozitivă continuă (CPAP) poate îmbunătăți funcția cardiacă și rezultatele clinice la pacienții cu apnee în somn obstructivă (SASO) și centrală (SASC). Cu toate acestea, aderența scăzută la CPAP și eficacitatea variabilă reprezintă obstacole majore. Acest studiu și-a propus să evalueze complianța pacienților cu SASC la tratamentul CPAP și riscul de exacerbare cardiovasculară după 12 luni de urmărire.

Material și metodă.

Începând cu 1 ianuarie 2018, pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) și apnee centrală în somn moderată până la severă au fost monitorizați în cadrul Clinicii de Somnologie al Institutului de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” din București. Studiul a inclus 40 de pacienți, împărțiți în două grupuri: Grupul complianți: pacienți care au folosit CPAP cel puțin 4 ore/noapte, cel puțin 70% din timp; Grupul control: pacienți care au refuzat să folosească CPAP pe durata primului an de la diagnostic.

Criteriile de includere au fost pacienți cu IC stabilă (clasa NYHA II-IV), diagnostic de SASC (IAH ≥ 15 evenimente/oră), și acordul de a urma tratamentul CPAP. Criteriile de excludere au inclus vârsta sub 18 sau peste 80 de ani, IC decompensată, neoplasme netratate, patologii respiratorii severe, și refuzul semnării consimțământului informat.

Rezultate.

Acest studiu a evaluat efectul terapiei CPAP asupra pacienților cu sindrom de apnee centrală în somn și insuficiență cardiacă pe o perioadă de 3 luni. Pacienții au fost împărțiți în două subgrupuri: cei cu indice de apnee-hipopnee (IAH) suprimat și cei cu IAH nesuprimat. Studiul a monitorizat o varietate de parametri ai somnului, oxigenarea și funcția cardiacă.

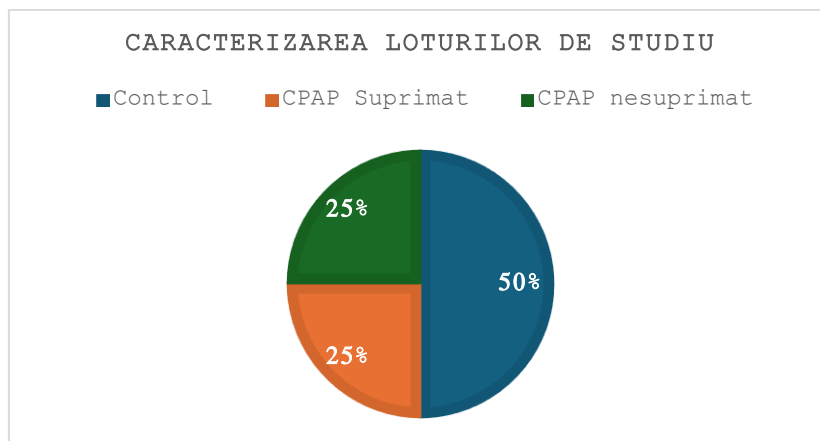


Figura 8.1. Caracterizarea loturilor de studiu.

Din cei 40 de pacienți inițiali, doar 10 pacienți (27.72%) au fost complianți după 12 luni de terapie CPAP. Dintre aceștia, 5 pacienți au avut un IAH suprimat (<15 evenimente/oră), iar 5 pacienți au avut un IAH nesuprimat (≥ 15 evenimente/oră). Lotul de control a inclus 10 pacienți care nu au folosit CPAP.

****Caracteristici demografice și clinice:****

Nu au existat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește vârsta, sexul, indicele de masă corporală, clasa NYHA, cauza cardiomiopatiei, tensiunea arterială, FEVS și SpO2 medie în somn.

Proporția bărbaților a fost covârșitoare în toate grupurile (>90%).

Utilizarea medicației a fost similară între grupuri.

****Parametrii de somn și utilizarea CPAP:****

Timul total de somn și eficiența somnului au fost similare între grupuri.

IAH a scăzut semnificativ în ambele grupuri CPAP, dar a fost mai pronunțată în grupul CPAP suprimat.

Presiunea CPAP la 3 și 12 luni a crescut ușor, fără semnificație statistică.

Complianța a fost mai bună în grupul CPAP suprimat, cu un procent mai mare de pacienți utilizând CPAP peste 4 ore/zi.

****Eficiența CPAP:****

CPAP a cauzat o reducere semnificativă a IAH în ambele grupuri CPAP, dar reducerea a fost mai pronunțată în grupul CPAP suprimat.

Fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a crescut semnificativ în grupul CPAP suprimat, sugerând un beneficiu cardiac suplimentar al utilizării CPAP.

****Spitalizări și mortalitate:****

La 12 luni, niciun pacient din grupul CPAP suprimat nu a raportat internare de cauză cardiovasculară, în timp ce 1 pacient din grupul CPAP nesuprimat a necesitat spitalizare pentru decompensare cardiovasculară datorită infecției SARS-CoV-2.(41)

Discuții.

Fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) nu s-a schimbat semnificativ în grupul de control și grupul CPAP nesuprimat, dar a crescut semnificativ în grupul CPAP suprimat. Aceasta sugerează un beneficiu cardiac suplimentar al utilizării CPAP în reducerea apneei centrale în somn.

Unele rezultate ar putea fi influențate de numărul mic de subiecți din studiu, sugerând necesitatea unor studii suplimentare cu un eșantion mai mare pentru a confirma aceste concluzii.

Aceste constatări indică faptul că utilizarea CPAP, atunci când este conformă și bine monitorizată, poate avea beneficii semnificative pentru pacienții cu SASC, atât în ceea ce privește reducerea severității apneei cât și îmbunătățirea funcției cardiace.

Această abordare este crucială, deoarece pacienții cu IC și SASC prezintă adesea multiple comorbidități care pot afecta în mod semnificativ eficacitatea și aderența la diverse tratamente. În absența unui protocol standardizat global, este imperativ să se investigheze diverse strategii terapeutice pentru a determina cele mai eficiente metode de gestionare ale acestor pacienți. Evaluarea aderenței la tratament și a riscului de agravare cardiovasculară oferă informații esențiale pentru personalizarea intervențiilor terapeutice și optimizarea rezultatelor clinice în această populație vulnerabilă.(42)(43)

În ciuda îmbunătățirii confortului cu privire la dispozitiv și a calității vieții legate de somn, aderența la CPAP variază în general de la 30 la 60%, cu o rată de neconformitate care ajunge până la 50% după primul an de tratament (23,24).

Se descriu în literatură factorii asociați cu noncompliance pe termen lung la CPAP în ceea ce privește orice tulburare respiratorie, dar nu există nimic raportat cu privire la SASC comorbidă insuficienței cardiace. Astfel, apneea în somn de severitate moderată sau severă, eficiența slabă a somnului în timpul titrării CPAP, volumul nazal mic și rezistență nazală mare,

administrarea concomitentă a sedativelor, utilizarea CPAP sub 4 ore/noapte în primele 2 săptămâni de terapie și dificultățile întâmpinate în prima noapte, trăsăturile psihologice, claustrofobia, neînțelegerea importanței și a instrucțiunilor privind terapia sau afectarea somnului partenerului de pat pot influența atât complianța cât și prognosticul pe termen lung al acestor pacienți.

Modalitățile de tratament nu sunt susținute de un nivel ridicat de dovezi. Mai mult, s-a demonstrat că CPAP-ul poate fi dăunător la pacienții cu CSA. În contextul studiului SERVE-HF și în așteptarea rezultatelor studiului ADVENT-HF, se recomandă optimizarea managementului ICFER pentru a îmbunătăți ASC în practica clinică (recomandare de grad C din partea experților, bazată pe șase studii care includ un total de doar 67 de pacienți).

Sunt necesare studii clinice randomizate suplimentare pentru a elucida mai bine rezultatele acestor intervenții la pacienți, pentru toate formele de IC, inclusiv ICFEP și ICFER avansată, și implicațiile prognostice pe care le pot avea asupra altor rezultate cardiovasculare și asupra mortalității.

Puncte Forte

- Pacienții au fost instruiți să utilizeze dispozitivul CPAP cel puțin 4 ore pe noapte
- Durata lungă a studiului
- Efectele CPAP asupra FEVS și NT pro BNP au fost evaluate la 3 luni de tratament.

Perspective de Viitor

- **Monitorizare continuă și sprijin pentru pacienți** este esențială pentru a asigura utilizarea consistentă a CPAP și pentru a maximiza beneficiile clinice.
- **Cercetări suplimentare** sunt necesare pentru a investiga utilizarea tehnologiilor moderne de monitorizare și a altor tipuri de presiune pozitivă la nivelul căilor respiratorii.
- **Fenotiparea pacienților** evaluarea factorilor predictivi pentru eficiența CPAP și optimizarea managementului pentru a îmbunătăți rezultatele clinice în această populație vulnerabilă.
- Studiul subliniază importanța **personalizării tratamentului în funcție de particularitățile fiecărui pacient** și necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a îmbunătăți strategiile terapeutice pentru pacienții cu SASC și IC.

LISTĂ DE LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole publicate în reviste de specialitate:

1. **Borcea CI**, Deleanu OC, Mihălțan FD. The Profile of Romanian patient with central sleep apnea and heart Failure. Internal Medicine 2021 vol. XVIII No.5 - www.srmi.ro 10.2478/inmed-2021-0181. <https://intapi.sciendo.com/pdf/10.2478/inmed-2021-0181>
2. **Borcea CI**, Mihălțan FD, Deleanu OC. Central sleep apnea in patients with heart failure: whom to screen and how to treat? – A brief review. Pneumologia 2020; 69(3):142-150. <https://intapi.sciendo.com/pdf/10.2478/pneum-2021-0003>
3. Mihălțan F, Constantin A, **Borcea C**, Coșei V, Oros M. Sleep in COVID 19 period. Internal Medicine 2020 vol. XVII No.3 - <https://sciendo.com/article/10.2478/inmed-2020-0116>

Lucrări publicate la congrese naționale și internaționale și capitole de carte pe tema tezei de doctorat:

1. Mihălțan F, **Oprea C**, Coșei V, Oros M, Deleanu O. Introduction to sleep medicine - 8 th Central European Sleep Training Course. 21-25 noiembrie 2016, București
2. **Deleanu OC**, **Borcea CI**, **Zaharia AM**. Sindromul de apnee în somn central și respirația Cheyne-Stokes: ce este nou? - 10 ani de Somnologie Clujeană: trecut, prezent și viitor. Workshop național cu participare internațională. 23-25 martie 2017, Cluj-Napoca.
3. **Borcea CI**. Diagnosticul sindromului de apnee în somn - Congres UMF. 29-31 mai 2017, Palatul Parlamentului, București.
4. **Borcea CI**. Clinical case: pulmonology - The International Medical Students' Congress of Bucharest. 6-10 December 2017, București.
5. **Borcea CI**, **Deleanu OC**. Apneea de somn centrală la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă - lecții din studiile recente - Ziua Mondială a Somnului. 16 martie 2018, București.
6. **Mihălțan F**, **Oprea C**. VNI în sindromul de apnee în somn de tip central și insuficiența cardiacă cronică - Workshop Național: Managementul Modern în

- insuficiența respiratorie - Ventilația Non invazivă în practica pneumologului. 30-31 martie 2018, Cluj-Napoca.
7. **Deleanu OC, Borcea CI.** Sindromul de apnee în somn de tip central și insuficiența cardiacă: ce este nou? - A VII-a Conferință Managementul Bolilor Pulmonare. 22-23 iunie 2018, Hotel Ramada Parc, București.
 8. **Deleanu O, Borcea C.** Sindromul de apnee în somn de tip central și respirația Cheyne-Stokes - Prima Ediție a Școlii de Vară de Somnologie. 6-7 iulie 2018, Oradea.
 9. **Oprea C, Deleanu O.** Poligrafia versus Polisomnografia - Conferința medicală "SOMNOLOGIA la școală", British School of Bucharest. 28 septembrie 2018, București.
 10. **Borcea CI.** Sindromul de apnee în somn și insuficiența cardiacă: ce este nou? - A VIII-a Conferință Managementul Bolilor Pulmonare. 12-13 iunie 2019, București.
 11. **Borcea CI, Deleanu OC, Mihălțan F.** Polisomnografia - Webinar-ul Școala de Vară de Somnologie și Ventilație Non-Invazivă, ediția a II-a. Eveniment online, 18-19 septembrie 2020.
 12. **Mihălțan F, Borcea C.** Somnologia - rolul în prevenția și managementul bolilor cronice - Medicina Stilului de Viață și Bolile Cronice: Prevenție dar și Tratament. 25 noiembrie 2020, București.
 13. **Borcea C.** Tulburările respiratorii în timpul somnului: de la teorie, la practică - Al X-lea Congres Bolile Cronice Netransmisibile. 19-20 februarie 2021, Online, sub egida Academiei Române „Bolile Cronice Netransmisibile și COVID-19”.
 14. **Mihălțan F, Borcea C.** Cum diagnosticăm tulburările de somn și interferențele lor - "Calitatea somnului și impactul asupra sănătății - Impactul tehnologiei asupra somnului" - Conferința de presă de Ziua Mondială a Somnului. 18 martie 2022, București.
 15. **Mihălțan F, Borcea C.** Progrese tehnologice în medicina somnului - Conferința Națională Tehnologia & IHealth în Medicina Secolului XXI. 6-9 iulie 2022, Târgu Mureș.
 16. **Mihălțan F, Borcea C.** Complianta la CPAP: o problemă eternă / CPAP compliance - Conferința de Somnologie Pediatrică cu participare internațională - Clubul Regal - Ediție aniversară 10 ani (2013 - 2023). 29 aprilie 2023, Novotel, București.

17. Mihălțan F, **Borcea C**. Aderența la tratament CPAP - "Abordarea disciplinar integrată a sindromului de apnee în somn" din cadrul Campaniei Sănătatea Somnului. 18 mai 2023, Hotel Phoenicia, București.
18. Deleanu O, **Borcea C**, Tudor A, Mihălțan F. Sindromul de apnee în somn în era COVID-19 - prezentări de cazuri clinice - Workshop Național cu Participare Internațională: Managementul Modern în Insuficiența Respiratorie „Respirația și Ventilația Noninvazivă în pandemia COVID-19”. 13-14 mai 2021, București.
19. **Borcea C**, Mihălțan F. Complianta la CPAP: o problemă eternă - A XII-a ediție a Conferinței Managementul Bolilor Pulmonare. 9-10 iunie 2023, București
20. **Borcea C**, Mihălțan F. Aderența la CPAP în SASO: o problemă eternă! - Zilele Spitalului Clinic CF Iași. 13-15 decembrie 2023, Iași.
21. Deleanu O, **Borcea C**, Florescu A. Semnificația înregistrării actigrafice în timpul somnului și stării de veghe: The role of actigraphy in sleep and wake - Al XX-lea Congres Național de Medicină a Muncii. 25-27 mai 2023, Sinaia.

22. **Borcea CI, Vlaicu O, Mihălțan FD, Nedelcu RE, Deleanu OC**. Central sleep apnea and cardiovascular burden: sex differences in a retrospective Romanian population. Abstract ESRS - 24th Congress of the European Sleep Research Society. 25-28 September 2018, Basel, Switzerland.

23. **Mihălțan F, Borcea C**. Capitol de carte cu titlul “Somnologia – rolul în prevenția și managementul bolilor cornice”. Medicina stilului de viață și bolile cronice: Prevenție dar și tratament. Editori: Anca Hancu, Florin Mihălțan. Editura Medicala. 2020. ISBN973-39-0889-0

Bibliografie

1. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 May 30];13(6):368–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935038/>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 21 [cited 2024 May 30];42(36):3599–726. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/>
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2024 May 30];79(17):e263–421. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379503/>
4. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. 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 Mar;9(3):251–7.
5. Vazir A, Hastings PC, Dayer M, McIntyre HF, Henein MY, Poole-Wilson PA, et al. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007 Mar;9(3):243–50.
6. Jaffe LM, Kjekshus J, Gottlieb SS. Importance and management of chronic sleep apnoea in cardiology. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Mar 14 [cited 2024 May 31];34(11):809–15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs046>
7. Naughton MT. Heart Failure and Sleep-disordered Breathing. The Chicken or the Egg? *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 May 30];193(5):482–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930431/>
8. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 May 30];18(4):353–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26869027/>

9. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Feb 21 [cited 2024 May 30];69(7):841–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209226/>
10. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 May 30];49(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920092/>
11. Bitter T, Westerheide N, Hossain SM, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure--results from a prospective cohort study in 1,500 patients. *Sleep Breath*. 2012 Sep;16(3):781–91.
12. Pepperell JCT, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Nov 1;168(9):1109–14.
13. Luo Q, Zhang HL, Tao XC, Zhao ZH, Yang YJ, Liu ZH. Impact of untreated sleep apnea on prognosis of patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2010 Oct 29;144(3):420–2.
14. Khayat R, Small R, Rathman L, Krueger S, Gocke B, Clark L, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure: identifying and treating an important but often unrecognized comorbidity in heart failure patients. *J Card Fail*. 2013 Jun;19(6):431–44.
15. Reuter H, Herkenrath S, Treml M, Halbach M, Steven D, Frank K, et al. Sleep-disordered breathing in patients with cardiovascular diseases cannot be detected by ESS, STOP-BANG, and Berlin questionnaires. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 May 31];107(11):1071–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29845331/>
16. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, 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 Jun 26;115(25):3173–80.

17. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2025–33.
18. Tamisier R, Damy T, Davy JM, Verbraecken JA, Bailly S, Lavergne F, et al. Cohort profile: FACE, prospective follow-up of chronic heart failure patients with sleep-disordered breathing indicated for adaptive servo ventilation. *BMJ Open* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 28];10:38403. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
19. Damy T, Margarit L, Noroc A, Bodez D, Guendouz S, Boyer L, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 May 30];14(9):1009–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730336/>
20. Aurora RN, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Mallea JM, 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* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 30];12(5):757–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27092695/>
21. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* [Internet]. 2012 [cited 2024 May 30];35(1):17–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22215916/>
22. Lyons OD, Floras JS, Logan AG, Beanlands R, Cantolla JD, Fitzpatrick M, et al. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Apr 1;19(4):579–87.
23. Fudim M, Shahid I, Emani S, Klein L, Dupuy-McCauley KL, Zieroth S, et al. Evaluation and Treatment of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *Curr Probl Cardiol*. 2022 Dec 1;47(12):101364.
24. Peters AE, Tromp J, Shah SJ, Lam CSP, Lewis GD, Borlaug BA, et al. Phenomapping in heart failure with preserved ejection fraction: insights, limitations, and future

- directions. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jun 12];118(18):3403–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36448685/>
25. Siciliano M, Bradicich M, Tondo P, Gurkan CG, Kuczyński W, Martini A, et al. ERS International Congress 2023: Highlights from the Sleep Disordered Breathing Assembly. *ERJ Open Res* [Internet]. 2023 Nov 16 [cited 2024 Jun 11];10(2). Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/early/2023/11/09/23120541.00823-2023>
 26. Wester M, Arzt M, Sinha F, Maier LS, Lebek S. Insights into the Interaction of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Sleep-Disordered Breathing. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Jun 12];11(11). Available from: </pmc/articles/PMC10669157/>
 27. Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Compr Physiol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jun 11];3(1):141–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720283/>
 28. Dempsey JA. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. *Exp Physiol* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jun 12];90(1):13–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572458/>
 29. Randerath W, Baillieul S, Tamisier R. Central sleep apnoea: not just one phenotype. *European Respiratory Review*. 2024 Jan 1;33(171).
 30. Bitter T, Westerheide N, Prinz C, Hossain MS, Vogt J, Langer 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 Jan;32(1):61–74.
 31. Terziyski K, Draganova A. Central Sleep Apnea with Cheyne-Stokes Breathing in Heart Failure - From Research to Clinical Practice and Beyond. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 12];1067:327–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29411336/>
 32. Lee C, Beleznai T, Hassan S, Rawat A, Douglas H, Kanagala P, et al. Ambulatory management of acute decompensation in heart failure. *Br J Hosp Med*. 2019 Jan 1;80(1):40–5.

33. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 17;49(15):1625–31.
34. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 22;49(20):2028–34.
35. Javaheri S, Caref E Ben, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2024 May 30];183(4):539–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20656940/>
36. Borrelli C, Gentile F, Sciarrone P, Mirizzi G, Vergaro G, Ghionzoli N, et al. Central and Obstructive Apneas in Heart Failure With Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2024 Jun 9];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555667/>
37. Samson R, Jaiswal A, Ennezat P V., Cassidy M, Jemtel THL. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Jun 12];5(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811159/>
38. Tamisier R, Bailly S, Pépin JL, Pépin JL, Tamisier R, Tamisier R, et al. FACE study: 2-year follow-up of adaptive servo-ventilation for sleep-disordered breathing in a chronic heart failure cohort. *Sleep Med* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jun 12];113:412–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37612192/>
39. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues ACT, Rondon MUPB, Braga AMFW, Mathias W, et al. Effects of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure and Sleep Apnea. *Sleep* [Internet]. 2009 May 5 [cited 2024 Jun 12];32(5):637. Available from: </pmc/articles/PMC2675899/>
40. Kee K, Naughton MT. Heart failure and sleep-disordered breathing: mechanisms, consequences and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Nov;15(6):565–70.
41. Mihălțan F CABCCVOM. Sleep in COVID 19 period. . *Internal Medicine* 2020 vol XVII No3 .

42. 2. Borcea CI MFDO. Central sleep apnea in patients with heart failure: whom to screen and how to treat? – A brief review. *Pneumologia* 2020; 69(3):142-150.
43. 1. Borcea CI DOMF. The Profile of Romanian patient with central sleep apnea and heart Failure. *Internal Medicine* 2021 vol XVIII No5 . 2021;