

Utilizzo della CPAP nello scompenso cardiaco cronico

CPAP in chronic heart failure

F. Lari^{1,*}, G.P. Bragagni¹, G. Pilati¹, N. Di Battista²

¹ UO Medicina Interna, Ospedale "SS. Salvatore", San Giovanni in Persiceto, Azienda USL di Bologna

² UO Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Ospedale per gli Infermi di Faenza, Azienda USL di Ravenna

KEY WORDS

CPAP

Chronic heart failure

Sleep apnoeas

Summary **BACKGROUND** Chronic Heart Failure (CHF) represents worldwide a clinical condition with increasing prevalence, high social, economical and epidemiological impact. Even if new pharmacological and non-pharmacological approaches have been recently used, mortality remains high in general population and quality of life is poor in these patients. **DISCUSSION** The association between CHF and sleep disorders is frequent but still undervalued: sleep apnoeas in CHF produce negative effects on cardiovascular system and an aggravation of prognosis. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) is commonly used to treat sleep apnoeas in patients without cardiac involvement and it is also used in first line treatment of acute cardiogenic pulmonary oedema thanks to its hemodynamic and ventilatory effects. The addition of nightly CPAP to standard aggressive medical therapy in patients with CHF and sleep apnoeas reduces the number of apnoeas, reduces the blood pressure, and the respiratory and cardiac rate, reduces the activation of sympathetic nervous system, the left ventricular volume and the hospitalization rate; besides CPAP increases the left ventricular ejection fraction, and the oxygenation, it improves quality of life, tolerance to exercise and seems to reduce mortality in patients with a higher apnoeas suppression. **CONCLUSIONS** These implications suggest to investigate sleep apnoeas in patients with CHF in order to consider a possible treatment with CPAP. Further studies need to be developed to confirm the use of CPAP in patients with CHF without sleep disorders.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco cronico (CHF) rappresenta nel mondo una patologia a elevato impatto epidemiologico, sociale ed economico. In Europa ha una prevalenza di oltre il 16% nei pazienti di età > 75 anni ed è responsabile del 20% delle ospedalizzazioni. In Italia l'insufficienza cardiaca è il primo *Diagnosis-Related Group* (DRG) nei ricoveri in ambiente internistico. È una delle principali patologie che contribuiscono alla spesa sanitaria (60-70% del totale) e, nonostante i progressi delle tecniche di diagnosi e trattamento, presenta ancora una prognosi non soddisfacente, con una mortalità a un anno del 30-40% circa [1,2]. Alcuni farmaci, come i beta-bloccanti [3] e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) [4], hanno dimostrato una riduzione della mortalità e dell'ospedalizzazione in grandi trial randomizzati e controllati, ma tale beneficio tarda a rendersi davvero evidente nella popolazione generale, in cui questi parametri hanno mostrato solo lievi miglioramenti negli ultimi 50 anni [5,6]. Le moderne strategie terapeutiche non farmacologiche (quali

stimolazione bicamerale, resincronizzazione, chirurgia, ultrafiltrazione, per non parlare del trapianto cardiaco) sono ancora poco diffuse, costose e riservate a un numero ristretto di pazienti: pertanto vi è una ricerca continua di nuove opportunità terapeutiche, che siano in primo luogo largamente disponibili, applicabili con semplicità ed economiche, nonché sicure e, ovviamente, efficaci.

Lo scompenso cardiaco cronico e le apnee del sonno

Il CHF di qualsiasi eziologia (cardiopatía ischemica, ipertensiva, valvolare, dilatativa primitiva ecc.) è strettamente associato a disturbi del sonno: apnee ostruttive (OSA) sono presenti in circa il 50% dei pazienti con CHF; apnee centrali (CSA) associate a respiro di Cheyne Stokes (CSR) dal 30 all'80% a seconda degli studi [7-10]. Frequente è poi la presenza di entrambe le apnee, ostruttive e centrali, nello stesso paziente. Nella pratica clinica quotidiana può capitare che le apnee non vengano indagate e che, quindi, tale associazione venga sottostimata [11-14]. L'importanza della presenza di apnee del sonno nei pazienti con CHF è motivata dal fatto che ciò condiziona una più elevata mortalità (aumento del rischio di 2-3 volte) e su questo la letteratura è concorde [10,15,16].

* Corrispondenza:

Federico Lari, Ospedale SS. Salvatore, via Enzo Palma 1,
40017 San Giovanni in Persiceto (BO),
e-mail: federico.lari@ausl.bologna.it

La diagnosi di sindrome da apnee del sonno (come entità con significato clinico rilevante) viene di solito posta durante la registrazione polissonnografica, quando il paziente riporta nel corso della notte almeno 15 episodi di apnea documentata (*Apnea Hypopnea Index* > 15) [17]; tale indagine, che peraltro consente anche un'agevole distinzione tra apnee centrali e ostruttive, può però risultare, in alcuni Centri, costosa e di difficile esecuzione; in letteratura, pertanto, vengono segnalate alcune alternative, di più semplice applicazione ma non altrettanto validate per la diagnosi: tra queste ricordiamo la pulsossimetria notturna (*Oxygen Desaturation Index*, ODI) e una serie di criteri clinici come il russamento severo, i frequenti risvegli durante il sonno, la sonnolenza diurna, la "qualità" del sonno, la cefalea mattutina [18].

Dal punto di vista fisiopatologico l'OSA [10] (in pazienti obesi, con lassità e ostruzione delle prime vie aeree) è spesso causa di scompenso cardiaco: infatti, tramite l'ipossiemia e la conseguente attivazione del sistema nervoso simpatico, unitamente all'aumento della pressione negativa intratoracica, produce un aumento della pressione arteriosa e quindi del postcarico del ventricolo sinistro fino alla sua disfunzione in cronico (Fig. 1). Viceversa la CSA-CSR [10] spesso è conseguenza di cardiopatie con congestione polmonare cronica: questa da un lato, tramite l'ipossiemia, stimola l'attivazione del sistema nervoso simpatico, provocando quindi l'aumento della pressione arteriosa e il conseguente sovraccarico del ventricolo sinistro; dall'altro, tramite la stimolazione di recettori e fibre afferenti ai centri respiratori, innescando un alternarsi di iperventilazione e apnea (centrale appunto) che in ultimo peggiora l'ipossiemia e quindi stimola anch'essa l'ipertono simpatico (Fig. 2).

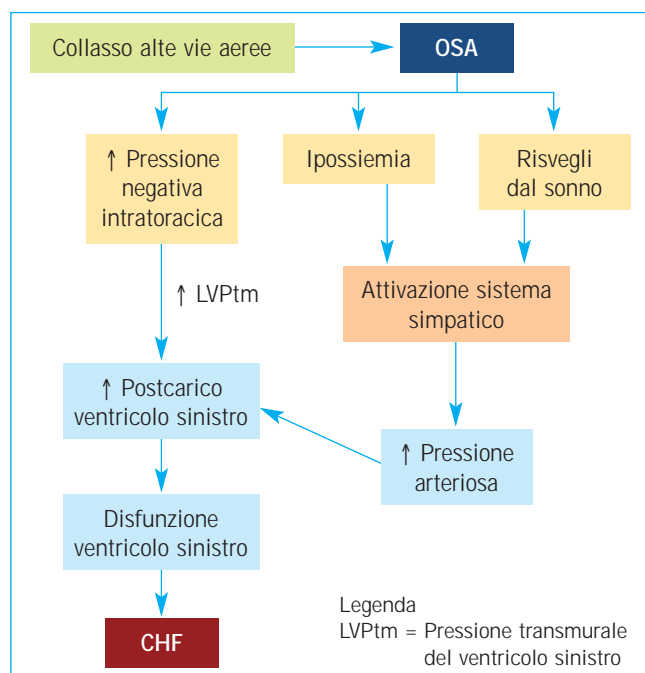


Figura 1 Correlazione tra apnea ostruttiva (OSA) e scompenso cardiaco cronico (CHF)

Apnee, scompenso cronico con apnee, scompenso cronico senza apnee: il trattamento con CPAP

La presenza di OSA è un fattore di rischio indipendente per ipertensione, ictus e disfunzione del ventricolo sinistro [19, 20]. Da anni gli studi indicano la *pressione positiva continua nelle vie aeree* (CPAP) o la *ventilazione meccanica non invasiva* (NIMV) a doppio livello di pressione, notturna, con maschera nasale, come trattamento consolidato nei pazienti con OSA, anche in assenza di cardiopatia: le due metodiche consentono infatti di mantenere la pervietà delle vie aeree, quindi riducono gli episodi di apnea, prevengono gli eventi cardiovascolari e riducono la mortalità [21,22].

Negli ultimi anni diversi studi [23-42], tra cui anche trial randomizzati e controllati, sono stati condotti su pazienti con CHF in classe NYHA (*New York Heart Association*) avanzata e sindrome da apnee del sonno (OSA, ma soprattutto CSA-CSR), nell'intento di dimostrare un effetto benefico del trattamento con CPAP. Gli ambiti di lavoro in cui questi studi si sono sviluppati sono prevalentemente: pneumologia, terapie intensive respiratorie, neurologia, Centri di studio per le malattie del sonno, Medicina Interna. Paradossalmente mancano studi condotti in ambienti cardiologici, quasi a confermare uno scarso interesse per la CPAP da parte dei cardiologi, così come accadde già a suo tempo nel caso dell'edema polmonare acuto cardiogeno (che si è poi rivelato l'applicazione principale della CPAP in corso di insufficienza respiratoria acuta). In generale, i pazienti arruolati presentavano un quadro clinico o di scompenso congestizio o di insufficienza ventricolare prevalentemente sinistra, con dilatazione e ridotta frazione di eiezione (FE)

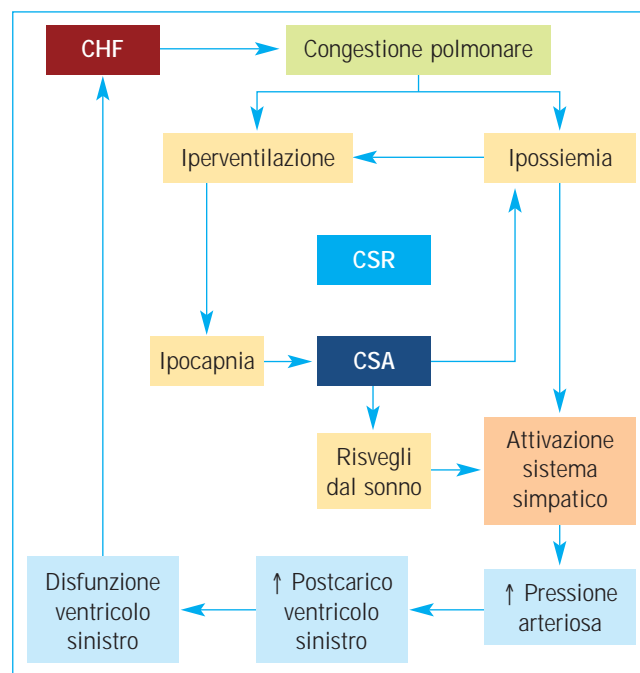


Figura 2 Correlazione tra apnea centrale (CSA), respiro di Cheyne Stokes (CSR) e scompenso cardiaco cronico (CHF)

del ventricolo sinistro (scompenso sistolico), e risultavano in terapia medica massimale. Dai vari studi si può desumere come l'aggiunta di CPAP notturna domiciliare a medio e lungo termine, in genere con maschera nasale, produca in questi pazienti non solo un miglioramento significativo dei parametri clinici, strumentali e gasanalitici (**Tab. 1**), ma anche una riduzione delle ospedalizzazioni, della necessità di intubazione orotracheale, un miglioramento della qualità di vita e della classe NYHA; solo in alcuni studi, e prevalentemente nei pazienti con OSA, si è ottenuta però una significativa riduzione della mortalità, e su questo punto il consenso non è unanime. Ciò potrebbe essere comunque spiegato dal fatto che la malattia cardiaca nei pazienti arrolati risultava in fase talmente avanzata da pregiudicare la sopravvivenza, indipendentemente dal trattamento in essere, e solo un eventuale trapianto cardiaco sarebbe risultato vantaggioso: in altre parole, in una malattia d'organo in fase molto avanzata l'atto terapeutico difficilmente potrà influire sulla prognosi in maniera significativa.

Negli ultimi tre anni lo studio sicuramente più interessante in questo ambito è stato il *Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure* (CANPAP) [43], condotto dal gruppo canadese di Bradley, con oramai pluriennale esperienza in questo campo: lo studio, prospettico, randomizzato, controllato, ha arruolato 258 pazienti con CHF di varia eziologia e apnee notturne di tipo centrale, in classe NYHA III-IV, in terapia medica massimale, suddivisi in un gruppo di controllo, che riceveva la sola terapia medica, e un gruppo di studio che riceveva in aggiunta un trattamento notturno con CPAP. I pazienti sono stati seguiti per 24 mesi e i risultati sono stati i seguenti: nel gruppo di pazienti trattati con CPAP si assisteva già a partire dal terzo mese di trattamento a una significativa riduzione del numero di apnee e dei livelli di catecolamine circolanti; si registrava, inoltre, un aumento della FE del ventricolo sinistro (all'ecografia), dei parametri di ossigenazione, del *six minutes walked test* (distanza percorsa in 6 minuti, test frequentemente impie-

gato per valutare la tolleranza allo sforzo). Non si sono evidenziate differenze significative tra i due gruppi in termini di ospedalizzazioni, livelli di peptide natriuretico atriale, qualità di vita e sopravvivenza.

Una successiva analisi del database dello studio, recentemente pubblicata [44], ha però evidenziato come, considerando il gruppo di studio comprendente i pazienti trattati con CPAP, i pazienti che andavano incontro a un'importante riduzione del numero di apnee (AHI < 15) risultavano avere una sopravvivenza significativamente aumentata rispetto agli altri pazienti trattati con CPAP (ma nei quali la riduzione di apnee si attestava a valori di AHI > 15) e al gruppo di controllo: ciò indurrebbe a ritenere mandatorio il trattamento delle apnee di tipo centrale con CPAP in questi pazienti.

Meno evidenza ha un analogo trattamento in pazienti con CHF senza apnee del sonno, anche se case-report e piccoli studi di coorte sembrano suggerire simili benefici. Sono infatti riportati dati relativi al miglioramento della dispnea, dell'ossigenazione, delle ospedalizzazioni, dei parametri ecocardiografici e della classe NYHA [45-48].

Razionale fisiopatologico del trattamento con CPAP

Il rationale di utilizzo della CPAP nel CHF trova spiegazione fisiopatologica negli effetti emodinamici e ventilatori che la metodica produce (**Fig. 3**), già ampiamente studiati e validati in letteratura nell'edema polmonare acuto cardiogeno [49-51]. L'aumento della pressione nelle vie aeree, e quindi all'interno del torace, provoca:

- riduzione del precarico per azione sui grandi vasi venosi e, tramite la riduzione della pressione trasmurale del ventricolo sinistro, riduzione del postcarico (*effetti emodinamici*);
- reclutamento alveolare per redistribuzione dell'edema, con miglioramento della ventilazione alveolare e dell'ossigenazione, aumento della capacità funzionale residua e conseguente aumento della compliance del sistema toraco-polmonare, che si traducono in ultimo in riduzione del lavoro respiratorio (*effetti ventilatori*).

A tali effetti si aggiunge, nei casi di OSA, l'azione meccanica di mantenimento della pervietà delle alte vie aeree.

Tabella 1 Effetto del trattamento con pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) domiciliare notturna sui principali parametri clinici, strumentali e laboratoristici nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e apnee del sonno

Aumento	Diminuzione
<ul style="list-style-type: none"> • Parametri di ossigenazione • Frazione di eiezione del ventricolo sinistro (all'ecografia) • Tolleranza allo sforzo • <i>Six minutes walking test</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenza cardiaca • Frequenza respiratoria • Pressione arteriosa • Numero e sintomi di apnee • Livelli di catecolamine urinarie e plasmatiche • Dispnea • Dimensioni del ventricolo sinistro (all'ecografia) • Livelli di peptide natriuretico atriale • Aritmie

Conclusioni

Sulla base delle osservazioni sin qui svolte si dovrebbe considerare la possibilità di ricercare apnee del sonno in pazienti con CHF severo e valutare quindi la necessità di un loro trattamento con CPAP domiciliare: dalla letteratura ormai emerge come *sarebbe consigliabile aggiungere alla terapia medica massimale un supporto CPAP notturno con maschera nasale a pazienti in classe NYHA III-IV e sindrome da apnee del sonno documentata* (apnee ostruttive in particolare). Certamente ulteriori studi sono necessari per

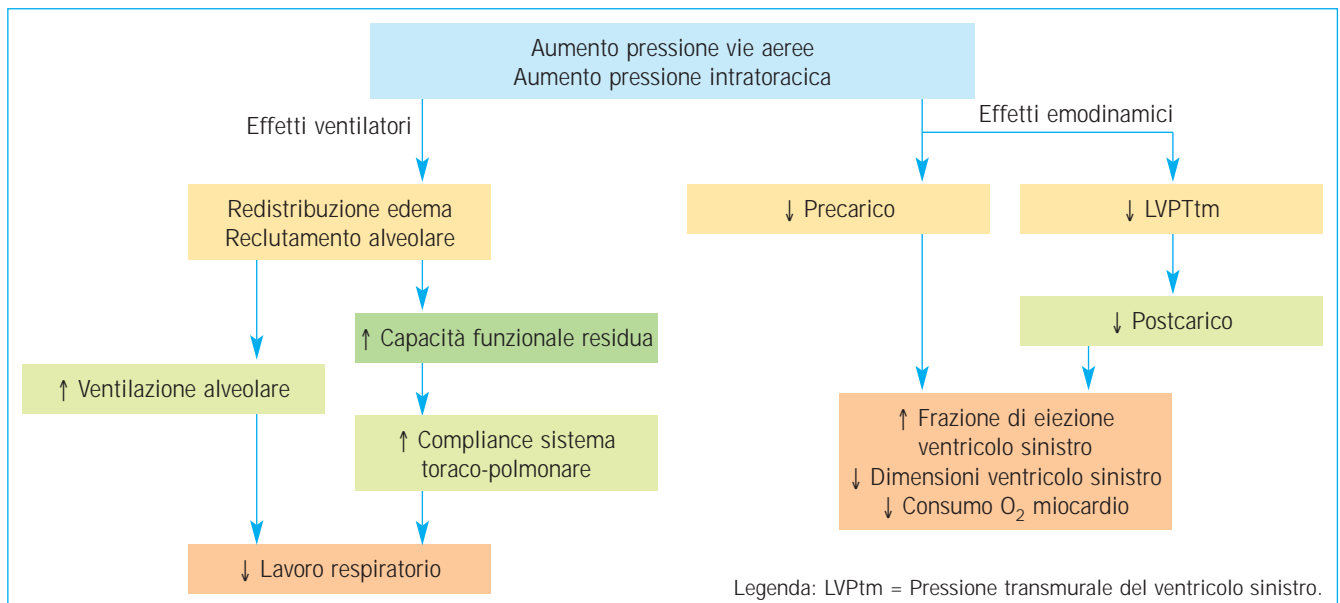


Figura 3 Effetti emodinamici e ventilatori della pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) in corso di scompenso cardiaco

convalidare questo trattamento nel paziente senza disturbi del sonno: comunque, anche se con meno evidenze, *può essere suggerito analogo trattamento in pazienti in classe NYHA avanzata senza apnee del sonno* ma con frequenti ospedalizzazioni, dispnea a riposo persistente, qualità di vita scadente, buona compliance al trattamento, attesa di trapianto (casi selezionati).

Bibliografia

- [1] National institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic Heart Failure, national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Guideline Development Groups. Royal College of Physicians, 2003.
- [2] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation* 2005;112(12):e154-685.
- [3] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344(22):1651-8.
- [4] The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
- [5] Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6-13A.
- [6] Feldman DE, Thivierge C, Guérard L, et al. Changing trends in mortality and admissions to hospital for elderly patients with congestive heart failure in Montreal. *CMAJ* 2001;165(8):1033-6.
- [7] Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19(1):99-113.
- [8] Naughton MT. Heart failure and central apnoea. Heart failure and obstructive apnoea. *Sleep Med Rev* 1998;2(2):93-103.
- [9] Escourrou P, Pellerin D, Nedelcoux H. Heart failure and sleep respiratory disorders. Prevalence, physiopathology and treatment. *Rev Mal Respir* 2000;17(Suppl 3):S31-40.
- [10] Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107(12):1671-8.
- [11] Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107(13):1822-6.
- [12] Javaheri S. Central sleep apnea in congestive heart failure: prevalence, mechanisms, impact, and therapeutic options. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26(1):44-55.
- [13] Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Sánchez AM. Sleep apnea-hypopnea syndromes and heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(4):415-27.
- [14] Schulz R, Blau A, Börgel J, et al; Working Group Kreislauf und Schlaf of the German Sleep Society (DGSM). Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 2007;29(6):1201-5.
- [15] Naughton MT. Sleep disorders in patients with congestive heart failure. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(6):453-8.
- [16] Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(15):1625-31.
- [17] Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97(21):2154-9.
- [18] Sériès F, Kimoff RJ, Morrison D, et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127(5):1507-14.
- [19] Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007;30(3):291-303.
- [20] Olson LJ, Somers VK. Sleep apnea: implications for heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4(2):63-9.

- [21] Escourrou P, Nedelcoux H, Monti A, Médigue C. Obstructive sleep apnea syndrome and heart failure. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157(11 Pt 2):S38-41.
- [22] Naughton MT. The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment. *Curr Heart Fail Rep* 2006;3(4):183-8.
- [23] 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(6 Pt 1):1598-604.
- [24] Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):473-9.
- [25] Granton JT, Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Goldstein RS, Bradley TD. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):277-82.
- [26] Bradley TD. Hemodynamic and sympathoinhibitory effects of nasal CPAP in congestive heart failure. *Sleep* 1996;19(10 Suppl):S232-5.
- [27] Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998;98(21):2269-75.
- [28] Krachman SL, D'Alonzo GE, Berger TJ, Eisen HJ. Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1999;116(6):1550-7.
- [29] Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000;101(4):392-7.
- [30] Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley DT. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000;18(9):1257-62.
- [31] Kaye DM, Mansfield D, Aggarwal A, Naughton MT, Esler MD. Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. *Circulation* 2001;103(19):2336-8.
- [32] Yasuma F. Effects of continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes breathing in congestive heart failure. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002;40(10):801-5.
- [33] Krachman SL, Crocetti J, Berger TJ, Chatila W, Eisen HJ, D'Alonzo GE. Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. *Chest* 2003;123(1):59-66.
- [34] Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(3):361-6.
- [35] Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60(9):781-5.
- [36] Yasuma F. Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure: continuous positive airway pressure of 5-8 cm H₂O for 1 year in five cases. *Respiration* 2005;72(2):198-201.
- [37] Arzt M, Schulz M, Wensel R, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127(3):794-802.
- [38] Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(12):2008-11.
- [39] Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28(10):1221-7.
- [40] Yasuma F, Mori T, Noguchi M, Kuru S, Konagaya M, Hayano J. Changes in chemosensitivity with continuous positive airway pressure of 5 cm H₂O for Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Respiration* 2007;74(4):475-7.
- [41] Yoshinaga K, Burwash IG, Leech JA, et al. The effects of continuous positive airway pressure on myocardial energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(4):450-8.
- [42] Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, et al; Spanish Group of Sleep Breathing Disorders. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med* 2008;9(6):660-6.
- [43] Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353(19):2025-33.
- [44] Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al; CANPAP Investigators. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007;115(25):3173-80.
- [45] Leung RS, Bradley TD. Long term treatment of refractory congestive heart failure by continuous positive airway pressure. *Can J Cardiol* 1999;15(9):1009-12.
- [46] Yasuma F, Ogihara A. Long-term treatment of ischemic dilated cardiomyopathy with continuous positive airway pressure. *Intern Med* 2001;40(11):1121-7.
- [47] Wittmer VL, Simoes GM, Sogame LC, Vasquez EC. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest* 2006;130(1):157-63.
- [48] Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102(1):61-6.
- [49] Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Väisänen I, Viitainen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;55(4):296-300.
- [50] Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325(26):1825-30.
- [51] Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005;294(24):3124-30.