

Тарасик Е.С., Булгак А.Г., Затолока Н.В.

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ПЕРВИЧНОГО ХРАПА НА НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА И ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

Tarasik E.S., Bulgak A.G., Zatoloka N.V.

THE INFLUENCE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND PRIMARY SNORING ON CARDIAC ARRHYTHMIAS AND HEART RHYTHM VARIABILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Republican Scientific and Practical Center of «Cardiology», Minsk, Belarus

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Изучение и анализ нарушений сердечного ритма, вариабельности сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и первичным храпом.

Материал и методы. В исследование было включено 65 пациентов в возрасте от 40 до 68 лет с ишемической болезнью сердца, синдромом обструктивного апноэ сна и первичным храпом.

Результаты. Наличие синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа приводит к повышению как симпатических, так и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы на синусовый узел. Наибольшее повышение влияний симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы на синусовый узел (повышение показателей SDRR, RMSSD) отмечено у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна.

Заключение. Полученные данные указывают на наличие нарушений симпатовагусного обеспечения сердечного ритма и склонность к нарушениям сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна, а также у пациентов с ишемической болезнью сердца и первичным храпом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, синдром обструктивного апноэ сна, вариабельность ритма сердца, нарушения ритма сердца.

Summary

The aim. The study and analysis of cardiac arrhythmias, heart rhythm variability in patients with ischemic heart disease, obstructive sleep apnea and primary snoring.

Material and methods. 65 patients aged 40-68 with ischemic heart disease, obstructive sleep apnea and primary snoring have been included in research.

Results. Obstructive sleep apnea and primary snoring leads to an increase in sympathetic and parasympathetic activity of autonomic nervous system on sinus node in patients with ischemic heart disease, obstructive sleep apnea and primary snoring.

Key words: cardiac arrhythmias, heart rhythm variability, ischemic heart disease, obstructive sleep apnea, primary snoring.

Сведения об авторах:

Булгак Александр Григорьевич	Заместитель директора РНПЦ «Кардиология», доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Телефон: 8-017-208-72-89
Затолока Наталья Васильевна	Аспирант, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь. Телефон: 8-017-208-38-08
Автор, ответственный за связь с редакцией: Тарасик Екатерина Сергеевна	Аспирант, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 220116, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Алибегова, д. 12, кв. 34. Телефон рабочий: 8-017-376-89-82, e-mail: katerinatarasik@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы исследователи уделяют всё большее внимание синдрому обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и, в частности, его взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями различного генеза. Стало очевидным, что СОАС является распространенной формой патологии и с ним связаны актуальные медицинские и социальные проблемы [1].

Риск летального исхода при некорригированном СОАС возрастает в 3 раза [2]. Так же доказана связь СОАС с артериальной гипертензией (АГ), острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца и инсультом [2,3]. Исключительно важным социальным последствием является учащение несчастных случаев с больными СОАС. Показано, что эти люди в 12 раз чаще попадают в аварии на дорогах и имеют в 3 раза больше несчастных случаев на производстве по сравнению со здоровыми людьми [4].

Согласно международной классификации расстройств сна СОАС определяется как расстройство, характеризующееся повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей во время сна, обычно ассоциированными с падением уровня насыщения крови кислородом [5]. Главным проявлением синдрома является возникновение во время сна множественных эпизодов апноэ или гипопноэ – полных или неполных остановок дыхания длительностью более 10 сек. Визуально эти феномены определяются по прекращению шума дыхания, которое сопровождается активными дыхательными движениями диафрагмы и вспомогательных мышц.

По результатам крупных популяционных исследований, проведенных в США, Европе, Австралии и Азии, показано, что примерно у 1 из 5 взрослых имеются инструментальные признаки СОАС [6]. Чаще СОАС встречается у мужчин (1-5%), чем у женщин (0,5-2%) [7]. С возрастом частота выявления СОАС значительно увеличивается, достигая 50-70%, при этом значения распространенности синдрома в женской и мужской популяции сравниваются [8].

В настоящее время диагностические критерии синдрома обструктивного апноэ сна, представленные Американской Академией медицины сна, следующие [5]:

а) выраженная дневная сонливость, которую нельзя объяснить другими причинами;

б) два или более из указанных ниже симптомов, которые нельзя объяснить другими причинами: удушье или затрудненное дыхание во время сна; периодически повторяющиеся эпизоды пробуждения; «неосвежающий» сон; хроническая усталость; снижение концентрации внимания;

в) во время полисомнографии (полисомнографического исследования) выявляется пять или более эпизодов нарушения дыхания обструктивного характера в течение одного часа сна. Эти эпизоды могут включать любую комбинацию эпизодов апноэ, гипопноэ или «ЭЭГ-активация в результате респираторного усилия» (ЭРУ).

Для постановки диагноза синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна необходимо наличие критерия А или В, в сочетании с критерием С.

“Золотым стандартом” диагностики нарушений дыхания во сне является полисомнографическое исследование. Исследование представляет собой синхронную регистрацию во время сна электроэнцефалограммы, электроокулограммы, подбородочной электромиограммы, воздушного потока на

уровне рта и носа, дыхательных движений живота и грудной клетки, сатурации кислорода, электрокардиограммы и двигательной активности ног. В стационаре терапевтического профиля наиболее оправданным является применение портативных кардиореспираторных мониторирующих систем. Эти системы позволяют проводить мониторинг насыщения крови кислородом, определение частоты сердечных сокращений, регистрацию дыхательного ороназального потока, регистрацию храпа, определение положения пациента, регистрацию движений грудной клетки и брюшной стенки, а также осуществлять мониторинг проводимой аппаратной терапии [9,10].

Для пациентов с СОАС характерны нарушения ритма и проводимости во время сна, следовательно, у них выше риск внезапной сердечной смерти [11, 12]. Доказано, что СОАС ассоциирован с развитием фибрилляции предсердий, тяжелых желудочковых нарушений ритма. В исследовании R. Mehra et al. (2009) тяжесть апноэ достоверно коррелировала с повышенной вероятностью возникновения фибрилляции предсердий (ФП) и эктопических желудочковых ритмов. Следует отметить, что вероятность развития эктопических ритмов в большей степени ассоциировалась с СОАС и гипоксией, в то время как ФП имела большую ассоциацию с синдромом центрального апноэ [13,14]. Показано также, что относительный риск возникновения нарушений ритма (неустойчивой желудочковой тахикардии) в первые 90 секунд после эпизода апноэ в 18 раз выше, чем при нормальном дыхании [15]. Частота встречаемости СОАС у пациентов с постоянной формой ФП, по данным B. Braga et al. (2009) выше (81,6%), чем в общей популяции (60,0%).

Наличие СОАС в анамнезе потенциально повышает риск рецидива ФП после абляции: вероятность прожить год без аритмии с СОАС легкой степени тяжести, по данным M.Matiello et al. (2010), составила 48,5%, а в группе тяжелого СОАС – 14,3%, хотя следует заметить, что эти выводы подтверждают не всеми исследователями [16,17].

В основе возникновения нарушений ритма и проводимости лежит несколько механизмов. Во-первых, интермиттирующая гипоксия, ассоциированная с активацией вегетативной нервной системы и развитием окислительного стресса, приводит к изменению кардиомиоцитов, изменению возбудимости и сократимости миокарда [18]. Гипоксия, подтвержденная при полисомнографии, ассоциировалась с достоверными гемодинамическими нарушениями обоих желудочков [19]. Индуцированное гипоксией нарушение наполнения левого желудочка (ЛЖ) достоверно коррелировало с изменениями геометрии левого предсердия (ЛП) [20]. Авторы предполагают, что острая дилатация ЛП может спровоцировать ФП. Действительно, растяжение предсердия традиционно ассоциируется с повышенной предрасположенностью к развитию ФП.

Высокая степень гиперкапнии также влияет на электрофизиологию предсердий путем замедления проведения по предсердиям и повышения рефрактерности. После возвращения к состоянию нормокапнии рефрактерность быстро возвращается к нормальному уровню, в то время как замедление проведения сохраняется. В экспериментах на животных электрофизиологические изменения вследствие гиперкапнии были ассоциированы с развитием ФП [21].

Во-вторых, возрастающее отрицательное внутригрудное давление механически растягивает миокард, тем самым про-

воцируя острые нарушения его возбудимости и структурное ремоделирование [20, 22]. Свою роль в этом играет активация блуждающего нерва, приводящая к укорочению рефрактерного периода миокарда предсердий и длительности потенциала действия, и к повышению восприимчивости ЛП к возникновению ФП.

В-третьих, постоянные микропробуждения головного мозга приводят к повышенной симпатической активности и коронарной вазоконстрикции. Кроме того возможным механизмом запуска ФП при СОАС также может являться воспаление (путем прямого воздействия маркеров воспаления на ионные каналы и сигнальные пути, вовлеченные в развитие фиброза предсердий, воздействия провоспалительных цитокинов) [23].

Синдром обструктивного апноэ сна имеет четкую взаимосвязь с развитием брадиаритмий в ночное время. Эпизоды апноэ могут сопровождаться асистолией продолжительностью до десятков секунд за счет синоатриальной блокады и атриовентрикулярной блокады высоких степеней [24]. По данным Н.В. Курлыкиной (2009), у пациентов с ночными брадиаритмиями СОАС выявляется в 60% случаев. При этом у пациентов с СОАС и синусовым ритмом нарушения дыхания во сне всегда являются причиной нарушений функций синусового узла и проводимости сердца во сне [25].

Доказано, что важную роль в запуске и поддержании злокачественных желудочковых аритмий играет дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС), оценить активность различных отделов которой позволяет изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) [26-32].

Целью нашего исследования являлось изучение показателей вариабельности сердечного ритма и анализ нарушений сердечного ритма, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и первичным храпом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 65 пациентов с ИБС. Из них мужчин было 42 (65%), женщин 23 (35%). Средний возраст – 56,7±8,5 лет, минимальный – 40 лет, максимальный – 68 лет.

Все пациенты были разделены на группы. Первая группа составила 23 пациента (пациенты с ИБС и СОАС). Вторая группа составила 17 пациентов (ИБС и первичный храп). Третья группа составила 25 пациентов с ИБС (без СОАС и первичного храпа). По половому и возрастному составу группы были сопоставимы.

Для диагностики СОАС проводился кардиореспираторный мониторинг аппаратом Somnocheck-2 (Weinmann, Германия). При исследовании регистрировались: мониторинг назофарингеального потока, ЭКГ, частота сердечных сокращений, пульсоксиметрия, плетизмография, положение тела, торакоабдоминальные движения, запись звукового феномена храпа. Затем рассчитывался индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). В настоящее время большинство клинических рекомендаций придерживаются следующей классификации: легкая степень СОАС: от 5 до 15 эпизодов апноэ/гипопноэ в час, средняя: от 15 до 30 эпизодов в час, тяжелая: от 30 и более эпизодов в час.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось аппаратом Zymed (Phillips, США). Программа рассчитывала среднюю, минимальную и максимальную частоту сердечных сокраще-

ний (ЧСС) днем и ночью, отношение средней ЧСС во время бодрствования к средней ЧСС во время сна (циркадный индекс, ЦИ), стандартное отклонение соседних RR-интервалов (SDRR), стандартное отклонение средних RR-интервалов за каждые 5 минут (SDANN 5), корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между очередными RR-интервалами (RMSSD).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6,0. Для сравнения средних непрерывных величин с нормальным распределением применялся групповой тест t-тест, для сравнения частот бинарного признака применялся критерий Фишера. Данные исследования представлены в виде их средних значений и стандартного отклонения (M±SD). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

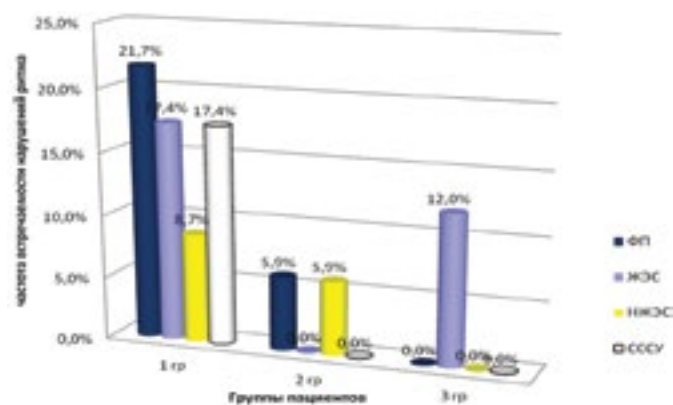
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке данных суточного мониторирования установлено, что достоверной разницы по данным ЧСС (средней, максимальной, минимальной) в группах не наблюдалось.

В первой группе зафиксированы нарушения ритма и проводимости у 15 пациентов (65,2%). Из них фибрилляция предсердий выявлена у 5 пациентов (22,0%) (1 пациент с СОАС легкой степени, 1 пациент с СОАС средней степени и 3 пациента с СОАС тяжелой степени). Желудочковые нарушения ритма наблюдались у 4 пациентов (17,4%). Наджелудочковые нарушения ритма наблюдались у 2 пациентов (8,7%). Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) по поводу синдрома слабости синусового узла (СССУ) в первой группе наблюдалась у 4 пациентов (13,0%), из них 1 пациент с СОАС средней степени тяжести, 3 пациента с СОАС тяжелой степени. Во второй группе нарушения ритма зафиксированы у 2 пациентов (11,7%), из них фибрилляция предсердий у 1 пациента (5,8%), наджелудочковые нарушения ритма у 1 пациента (5,8%). В третьей группе фибрилляции предсердий не зафиксировано.

В третьей группе желудочковые нарушения ритма наблюдались у 3 пациентов (17,6 %) (рис. 1).

Рисунок 1. Частота встречаемости нарушений ритма в изучаемых группах



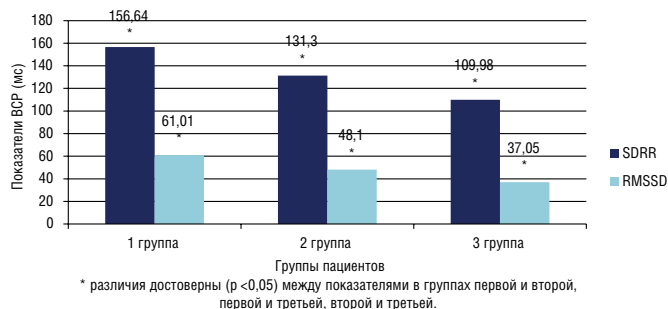
Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, СССУ – слабость синусового узла

Всего в первой группе (пациенты с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна) наблюдалось 15 пациентов (65,2%) с нарушениями ритма и проводимости, что достоверно выше, чем во второй (пациенты с ишемической болезнью сердца и первичным храпом) и третьей (пациенты с ишемической болезнью сердца без синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа) группах, где наблюдались нарушения ритма у 2 и 3 человек (11,7% и 12,0%), соответственно. Различия достоверны ($p < 0,01$) между показателями в группах первой и второй, первой и третьей, различия не достоверны ($p > 0,05$) между показателями в группах второй и третьей.

При оценке данных суточного мониторирования отмечалось повышение SDRR в первой и во второй группах по сравнению с третьей, и составляла 156,64±50,8/131,3±14,7/109,98±23,2 мс, соответственно, что указывает на повышение общей активности вегетативной нервной системы у пациентов первой и второй группы. Различия достоверны ($p < 0,05$) между показателями в группах первой и второй, первой и третьей, второй и третьей (рис. 2).

Отмечалось повышение RMSSD в первой и во второй группах по сравнению с третьей, и составляла 61,01±30,3/48,1±17,2/37,05±15,8 мс, соответственно, что указывает на более выраженный суммарный эффект влияния на синусовый узел парасимпатического звена вегетативной регуляции у пациентов первой и второй группы. Различия достоверны ($p < 0,05$) между показателями в группах первой и второй, первой и третьей, второй и третьей (рис. 2).

Рисунок 2. Показатели вариабельности сердечного ритма (SDRR, RMSSD) в изучаемых группах пациентов



Полученные данные указывают на наличие нарушений симпато-вагусного обеспечения (повышение показателей активности симпатической и парасимпатической нервной системы) сердечного ритма и склонность к нарушениям сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна, а так же у пациентов с ишемической болезнью сердца и первичным храпом, что совпадает с мнением ряда авторов о влиянии СОАС на изменения симпато-вагусной регуляции [27, 29, 30, 32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показатели вариабельность ритма сердца в группах с синдромом обструктивного апноэ сна и первичным храпом у пациентов с ишемической болезнью сердца достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе пациентов с ишемической болезнью

сердца (без синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа), что указывает на нарушение симпато-вагусного обеспечения у пациентов с ишемической болезнью сердца, синдромом обструктивного апноэ сна и первичным храпом по сравнению с пациентами без синдрома обструктивного апноэ сна и первичного храпа.

2. Эпизоды обструктивного апноэ сна достоверно чаще провоцируют развитие нарушений ритма и проводимости на фоне ишемической болезни сердца ($p < 0,01$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вейн А. М., Елигулашвили Т. С., Полуэктов М. Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа; 2002.
2. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long – term cardiovascular out-comes in men with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1046-53.
3. McNicholas W.T., Bonsignore M.R.; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities *Eur Respir J* 2007; 29 (1): 156-78.
4. Quan S.F., Gersh B.J. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a Workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute *Circulation* 2004; 109: 951–957.
5. The International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Kansas: Allen Press Inc. 1990.
6. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T. et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6): 6024-7.
7. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. Expert consensus document. *J. Am Coll. Cardiol* 2008; 52: 686–717.
8. Young T., Peppard P. E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002; Vol. 165: 1217-39.
9. Бузунов Р.В., Лерейда И.В Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. М., 2012.
10. Пальман А.Д. Синдром обструктивного апноэ во сне в терапевтической практике. Пособие для врачей. В: Сино-пальникова А.И. (ред.) М., 2007.
11. Iiyori N., Alonso L.C., Li J. et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 851–857.
12. Ip M.S., Lam B., Chan L.Y. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166–2171.
13. Ip M.S., Lam K.S., Ho C. et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580–586.
14. Palma J-A, Iriarte J, Fernandez S, Valencia M, Alegre M, Artieda J, et al. Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: clinical, sleep, and autonomic features of

- obstructive sleep apnea with and without hypoxia. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 1783–91.
15. Ip M.S., Tse H.F., Lam B. et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348–353.
 16. Iwasaki Y. K., Shi Y., Benito B. et al. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm* 2012; 9:1409–1416.
 17. Keaney J.F., Jr., Larson M.G., Vasan R.S. et al. Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2003; 23: 434–439.
 18. Kezirian E.J., Kirisoglu C.E., Riley R.W. et al. Resting energy expenditure in adults with sleep disordered breathing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 1270–1275.
 19. Kim S.H., Cho G.Y., Shin C. et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1663–1668.
 20. Kohler M., Pepperell J.C., Casadei B. et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008; 32: 1488–1496.
 21. Kourouklis S.P., Vagiakis E., Paraskevaides I.A. et al. Effective sleep apnoea treatment improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012; 168: 157–162.
 22. Kunze D.L., Kline D., Ramirez-Navarro A. Hypertension in sleep apnea: the role of the sympathetic pathway. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 34–36.
 23. Lam J., Lam B., Yao T. et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010; 35: 138–145.
 24. Lam J.C., Xu A., Tam S. et al. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31: 1721–1727.
 25. Lee H., Lee Y.J., Choi H. et al. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem* 2009; 284: 10601–10609.
 26. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2002; 2: 72–75.
 27. Gammoudi N., Ben Cheikh R., Saafi MA. et al. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea. *Libyan J Med* 2015; 10: 10.3402/ljm.10.26989.
 28. Boudreau P, Dumont G, Kin NM, Walker CD, Boivin DB. Correlation of heart rate variability and circadian markers in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 681–2.
 29. Balachandran JS, Bakker JP, Rahangdale S, Yim-Yeh S, Mietus JE, Goldberger AL, et al. Effect of mild, asymptomatic obstructive sleep apnea on daytime heart rate variability and impedance cardiography measurements. *Am J Cardiol* 2012; 109: 140–5.
 30. Luigi Taranto Montemurro D.M., John S. Floras, M.D., D. Phill. Relationship of heart rate variability to sleepiness in patients with obstructive sleep apnea with and without heart failure. *J Clinical Sleep Medicine* 2014; 10 (3): 271–276.
 31. Cabiddu R., Cerutti S., Viardot G, Werner S., Bianchi AM. Modulation of the Sympatho-Vagal balance during sleep: frequency domain study of heart rate variability and respiration. *Front Physiol* 2012; 3: 45.
 32. Zhu K., Chemla D., Roisman G., Mao W., Bazizi S., Lefevre A., et al. Overnight heart rate variability in patients with obstructive sleep apnoea: a time and frequency domain study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 901–908.
 33. Selvakumar J., Suzanne Maria D cruz, Valarmathy Selvakumar, et al. Heart rate variability in obstructive sleep apnoea. *IJBAR* 2013; 4 (06): 420–424.