

RASSEGNA

Apnee notturne e scompenso cardiaco: fisiopatologia, diagnosi e terapia

Cinzia Monda, Oriana Scala, Stefania Paolillo, Gianluigi Savarese, Milena Cecere, Carmen D'Amore, Antonio Parente, Francesca Musella, Susanna Mosca, Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Key words:
Heart failure;
Sleep apnea syndrome.

Sleep apnea, defined as a pathologic pause in breathing during sleep >10 s, promotes the progression of chronic heart failure and may be a predictor of poor prognosis. It causes, in fact, several mechanical, hemodynamic, chemical and inflammatory changes that negatively compromise cardiovascular homeostasis of heart failure patients. Sleep apnea is recognized as sleep apnea syndrome when specific symptoms, such as sleepiness and headache during the daytime and snoring, are present and is diagnosed with an overnight test called polysomnography. There are two different forms of sleep apnea, central and obstructive. Breathing is interrupted by the loss of respiratory drive and the lack of respiratory effort in the central form, which affects about 40-60% of heart failure patients. In obstructive sleep apnea, breathing stops when throat muscles relax, despite respiratory effort. This form affects about 3% of the general population, while it is present in at least 30% of heart failure patients. The diagnosis of sleep disorders in heart failure becomes very important to help patients adopting lifestyle changes and starting specific therapies to improve quality of life and retard the progression of chronic heart failure.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11): 815-822)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 20 aprile 2010;
nuova stesura il 15 luglio
2010; accettato il 16
luglio 2010.

Per la corrispondenza:

Prof. Pasquale Perrone
Filardi

*Dipartimento
di Medicina Interna,
Scienze Cardiovascolari
ed Immunologiche
Università
degli Studi "Federico II"
Via Pansini, 5
80131 Napoli
E-mail: fpperron@unina.it*

Apnee notturne e scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco è una patologia relativamente comune, caratterizzata a tutt'oggi da elevati tassi di morbidità e mortalità¹. I dati epidemiologici attualmente a disposizione impongono una riflessione sull'importanza socio-sanitaria di questa patologia ed un'attenzione particolare alle condizioni cliniche che ne influenzano negativamente l'andamento. I dati derivanti da grandi studi di popolazione dimostrano un'incidenza variabile tra 1-2 casi per 1000 individui per anno¹⁻³, con un aumento esponenziale correlato all'avanzare dell'età⁴, ed allo stesso tempo una prevalenza in drastica crescita sia a causa dell'invecchiamento della popolazione che per il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti affetti da patologie cardiovascolari.

Negli ultimi anni la letteratura ha rivolto grande attenzione alla valutazione di specifici fattori che inducono instabilità nel paziente scompensato e che sono spesso causa di ripetute ospedalizzazioni con conseguente impatto negativo sia sulla qualità di vita del paziente che sui costi sanitari⁵. Alla luce di ciò, nel promuovere un continuo aggiornamento in termini di prevenzione e trattamento dell'insufficienza cardiaca, tale rassegna ha l'obiettivo di porre l'attenzione sul ruolo delle apnee notturne (*sleep apnea*, SA), intese sia

quale fattore causale di un quadro di insufficienza cardiorespiratoria, sia come fattore determinante nella progressione dello scompenso cardiaco.

Apnee notturne

La SA è un fenomeno patologico di cessazione del respiro, di durata >10 s, dipendente dallo stato di sonno e per lo più associato a modificazioni dello scambio dei gas, della struttura del sonno e ad alterazioni emodinamiche che possono perdurare anche nelle ore di veglia. La SA si alterna spesso a fenomeni di ipopnea, definita, invece, come evento respiratorio della durata massima di 10 s caratterizzato da riduzione del flusso aereo del 30% rispetto al basale con una desaturazione emoglobinica $\geq 4\%$.

La classificazione delle SA comprende due distinte forme, ciascuna con differenti implicazioni cliniche e fisiopatologiche sullo scompenso cardiaco cronico. Tali condizioni sono attualmente note come SA ostruttiva (*obstructive sleep apnea*, OSA) e centrale (*central sleep apnea*, CSA).

Le apnee ed ipopnee ostruttive sono caratterizzate rispettivamente dal totale o parziale collassamento delle vie aeree superiori con conseguente totale assenza o semplice ri-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. L'apnea notturna (*sleep apnea*, SA), definita come cessazione patologica del respiro durante le ore di sonno, è stata recentemente rivalutata come fattore di progressione dello scompenso cardiaco cronico. Essa determina, infatti, fenomeni di ipercapnia ed ipossiemia intermittenti, a cui conseguono alterazioni emodinamiche, chimiche ed infiammatorie che interferiscono con il già labile equilibrio omeostatico tipico dell'insufficienza cardiaca.

Questioni aperte. Non è ancora ben definito quale sia il ruolo prognostico della presenza di SA nel paziente affetto da scompenso cardiaco cronico, mentre chiaro è l'effetto che tale condizione ha sulla qualità di vita e sulla progressione della malattia. Inoltre, va indagato nel singolo paziente se la SA sia semplicemente una conseguenza dell'alterato stato emodinamico del paziente scompensato o possa essere causa di alcune forme di insufficienza cardiaca. Il fenomeno delle SA è, al momento, sottostimato e poco conosciuto e la valutazione della presenza di SA non rientra ancora nell'iter diagnostico del paziente cardiopatico.

Le ipotesi. Tale rassegna ha lo scopo di fornire al cardiologo elementi semplici per l'identificazione del paziente con SA, allo scopo di diagnosticare il fenomeno in tempo e permettere l'attuazione di modifiche dello stile di vita, nonché, quando necessario, di provvedimenti farmacologici allo scopo di rallentare la progressione dello scompenso cardiaco. L'influenza di tale condizione sulla prognosi dell'insufficienza cardiaca andrà in futuro adeguatamente indagata al fine di incrementare la corretta identificazione del fenomeno nella pratica clinica.

duzione del flusso inspiratorio. Tale fenomeno conduce ad una ventilazione inefficace nonostante l'abnorme sforzo dei muscoli inspiratori con sviluppo di ipossiemia ed ipercapnia episodiche.

Le CSA derivano, invece, da una riduzione degli impulsi respiratori centrali che determina la comparsa di un respiro periodico caratterizzato da un pattern di tipo "crescendo-decrescendo" (respiro periodico di Cheyne-Stokes) frammisto a veri e propri eventi apnoici. Tale *pattern* respiratorio a carattere oscillatorio è espressione di un'instabilità del centro del respiro.

Deve essere sospettata una SA in tutti i pazienti che riferiscono ben definiti sintomi e segni che possono essere distinti in diurni e notturni. Tra i primi c'è da porre attenzione soprattutto all'eccessiva sonnolenza, alla cefalea mattutina, nonché alla difficoltà di concentrazione, alla diminuzione di attenzione e della libido e alla depressione; tra i sintomi notturni vanno indagati il russamento, riferito spesso dal partner, la comparsa di apnea e/o dispnea notturna, la presenza di diaforesi, nicturia, eccessivi movimenti durante il sonno ed *arousal* (microrisvegli)⁶. I pazienti con sospetto di tale condizione possono essere sottoposti ad una iniziale valutazione attraverso la Epworth Sleepiness Scale⁶ (Tabella 1). Tale scala identifica la probabilità di addormentarsi in alcune specifiche situazioni, ad esempio mentre si guarda la TV o nel traffico, e, mediante l'assegnazione di un punteggio che stratifica il rischio di addormentarsi da basso ad alto, si valuta l'indicazione all'effettuazione del monitoraggio cardiorespiratorio. Tale esame permette, durante le ore di sonno effettivo, la valuta-

Tabella 1. Epworth Sleepiness Scale.

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.

Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione:

0 = non mi addormento mai

1 = ho qualche probabilità di addormentarmi

2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi

3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

Situazioni

Seduto mentre leggo

Guardando la TV

Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza)

Passeggero in automobile, per 1h senza sosta

Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione

Seduto mentre parlo con qualcuno

Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza avere bevuto alcolici

In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico

zione di parametri di pertinenza sia respiratoria che cardiovascolare, che, una volta integrati, consentono di porre la diagnosi definitiva di SA. Durante una polisonnografia standard vengono abitualmente registrati tre parametri respiratori: il flusso oro-nasale, i movimenti toraco-addominali e la saturazione di ossigeno (SpO₂). Il flusso aereo al naso e alla bocca è comunemente registrato mediante termocoppia o termistore posto in prossimità di ciascuna narice; i movimenti di torace e addome possono essere registrati mediante pletismografia ad impedenza o ad induttanza, trasduttori pneumatici o *strain gauges*, mentre la SpO₂ viene monitorata mediante pulsossimetro. L'attività cardiaca viene monitorata al fine di valutare la frequenza e il ritmo cardiaco. Infine, l'elettromiografia è utile per la stadiazione del sonno, nonché nel fornire importanti informazioni per la valutazione delle risposte *arousal* e dei movimenti notturni.

La diagnosi di SA è generalmente basata sulla dimostrazione di almeno 5 eventi respiratori per ora di sonno. Quando tali eventi sono accompagnati ai sintomi in precedenza descritti, si delinea il quadro di sindrome da SA. La gravità della patologia è legata al numero di eventi apnoici per ora di sonno, individuati in base alla determinazione dell'indice di apnea-ipopnea (*apnea-hypopnea index*, AHI). Un AHI tra 5 e 15 indica SA di grado lieve, un AHI tra 15 e 30 indica SA di grado moderato, mentre se >30 indica SA di grado severo. Altri indici che correlano con la gravità della patologia sono la percentuale di desaturazione minima raggiunta, la percentuale di desaturazione media e l'indice di ipossiemia (tempo espresso in % in cui la saturazione è al di sotto del 90%).

La sindrome delle apnee notturne di tipo ostruttivo (*obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS) ha una prevalenza del 4% nel sesso maschile e del 2% nel sesso femminile in soggetti tra 30 e 60 anni di età⁷; nella popolazione affetta da scompenso cardiaco cronico la prevalenza di

OSAS è pari a circa il 30%. Al contrario, la prevalenza della forma centrale nella popolazione affetta da scompenso cardiaco cronico è ben più alta e si aggira intorno al 40-60%^{8,9}.

Effetti fisiologici del sonno

Il sonno normale è distinto in due fasi: il sonno REM (*rapid eye movements*) e il sonno non-REM (NREM). Durante il sonno del soggetto sano, vi sono processi omeostatici di regolazione cardiaca e vascolare che nei pazienti con ostruzione delle vie aeree sono interrotti.

Il sonno NREM costituisce approssimativamente l'85% del tempo totale di sonno e si potrebbe definire come uno stato di quiescenza del sistema cardiovascolare. Si assiste, infatti, ad una riduzione dei processi metabolici, dell'attività del sistema nervoso simpatico, della frequenza e gittata cardiaca nonché delle resistenze periferiche^{10,11}, mentre l'attività vagale subisce un incremento¹².

Il sonno REM è caratterizzato da rapidi movimenti oculari che si manifestano ciclicamente. In questa fase vi è un aumento dell'attività elettrica cerebrale, associata ad un'intermittente e brusca variazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Tuttavia, poiché il sonno REM costituisce solo il 15% del tempo totale di sonno, la media della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca risultano al di sotto dei livelli registrati nel paziente sveglio.

Durante il sonno la regolazione del respiro ad opera del centro bulbare risponde sia a variazioni di pressione parziale di anidride carbonica (PaCO_2 , il cui aumento ne stimola l'attivazione, mentre una riduzione lo inibisce) che alla stimolazione dei recettori vagali polmonari che vengono attivati dalla congestione del microcircolo provocando un'iperventilazione riflessa. Tali meccanismi contribuiscono, oltre alla muscolatura faringea, al mantenimento della pervietà delle alte vie aeree. Se il tono muscolare di base del paziente è ridotto, avverrà un parziale collassamento delle strutture coinvolte, con aumento della pressione negativa interna causa di ulteriore collassamento. Tale fenomeno

avviene in misura maggiore durante la fase REM del sonno, associata ad una fisiologica atonia muscolare.

Effetti meccanici, emodinamici ed autonomici delle apnee notturne ostruttive (Figura 1)

Le OSA sono causate dal collassamento del faringe durante il sonno. Tale evento si verifica nei soggetti con caratteristiche anatomiche predisponenti, ovvero pazienti con indice di massa corporea $>39 \text{ kg/m}^2$, circonferenza collo $>43 \text{ cm}$ negli uomini o $>41 \text{ cm}$ nelle donne e dismorfismi cranio-facciali, anomalie oro-faringee, nonché tutte quelle situazioni anatomiche che determinano una riduzione del calibro delle prime vie aeree. In tali casi la riduzione del calibro delle vie aeree si somma alla fisiologica caduta di tono dei muscoli perifaringei. Tra i fattori di rischio per l'OSA gioca un ruolo importante l'obesità poiché il grasso adiacente al faringe comporta una riduzione del lume per compressione *ab estrinseco*. Altri fattori di rischio sono rappresentati da ipertensione arteriosa refrattaria, diabete mellito, fibrillazione atriale, ictus, ipertensione polmonare, disturbi notturni del ritmo cardiaco⁶.

Nel paziente con scompenso cardiaco, a tali meccanismi vanno aggiunti altri fattori quali, ad esempio, il respiro periodico di Cheyne-Stokes dovuto allo scompenso cardiaco che, durante la fase in "decrecendo", tende a ridurre ancor più il tono dei muscoli perifaringei e a condurre pertanto alla riduzione di lume o alla chiusura totale delle vie respiratorie superiori¹³. Le apnee ostruttive durante il sonno comportano una serie di risposte meccaniche, emodinamiche, chimiche e infiammatorie con conseguenze avverse sul sistema cardiovascolare (Figura 2)¹⁴. Le ripetute apnee e il corrispettivo sforzo respiratorio per vincere la chiusura delle vie aeree generano, infatti, un'eccessiva pressione negativa intratoracica che tende ad incrementare la pressione trasmurale del ventricolo sinistro. La conseguenza più importante è l'incremento del postcarico¹⁵. Ad aggravare l'emodinamica del paziente con OSA concorre anche l'aumento del ritorno venoso che conduce ad una distensione del ventricolo destro da

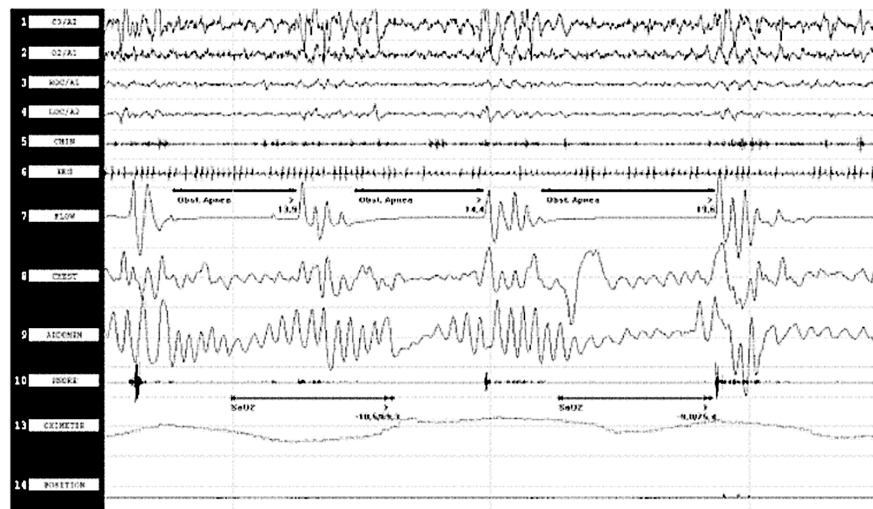


Figura 1. Traccia polisonnografica durante apnea ostruttiva. Si notino i movimenti toraco-addominali in opposizione di fase durante l'apnea e che al termine dell'evento ritornano in fase a sottolineare lo sforzo messo in atto per vincere l'ostruzione delle alte vie aeree. Coesistono spesso arousal, russamenti e aspetto della desaturazione di ossigeno a "dente di sega" (fase di desaturazione più lenta della risaturazione).

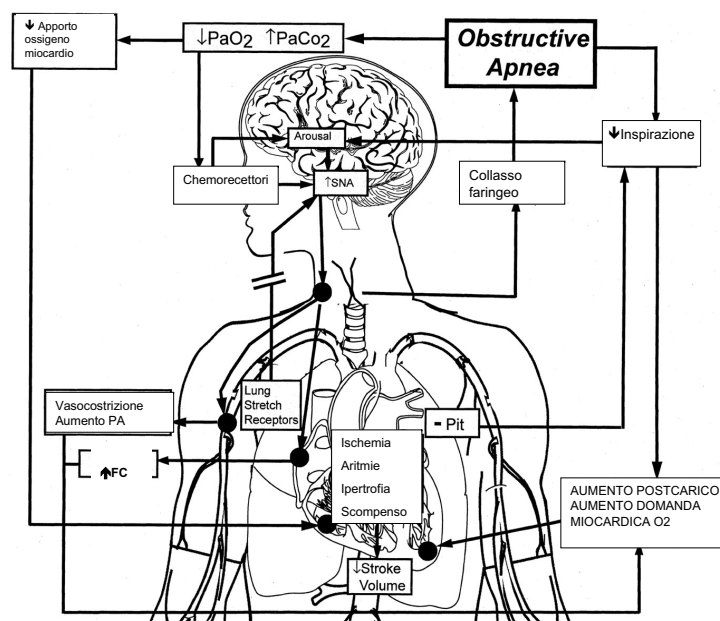


Figura 2. Effetti fisiopatologici dell'apnea notturna ostruttiva sul sistema cardiovascolare. Le ripetute apnee e il corrispettivo sforzo respiratorio generano una serie di risposte meccaniche ed emodinamiche che conducono ad un aumento del postcarico e ad una riduzione del precarico con incremento della scarica simpatica ed effetti negativi sulla gittata cardiaca.

FC = frequenza cardiaca; PA = pressione arteriosa; PaCO₂ = pressione parziale di anidride carbonica; PaO₂ = pressione parziale di ossigeno; SNA = sistema nervoso autonomo.

Da Bradley e Floras¹⁴, modificata.

cui uno *shift* del setto interventricolare verso sinistra e quindi una difficoltà nel riempimento ventricolare sinistro con conseguente riduzione del precarico. L'aumento del postcarico in concerto con la riduzione del precarico conduce ad una riduzione della gittata cardiaca¹⁶. Una caratteristica dell'OSA è l'incremento dell'attività nervosa simpatica. I pazienti affetti da OSA in assenza di altre patologie hanno un ritmo cardiaco tendenzialmente tachicardico a riposo, suggerendo un aumento della scarica simpatica¹⁷. Tra le ragioni che sono alla base dell'aumentata scarica simpatica c'è la stimolazione dei chemocettori centrali e periferici secondaria all'intermittente ipossimemia ed ipercapnia¹⁸. Gli eventi apnoici determinano cadute della saturazione emoglobinica notturna talvolta al di sotto del 60% alterando completamente la risposta autonoma al sonno¹⁰. L'attivazione chemocettiva, d'altro canto, determina un incremento dell'attività simpatica con conseguente aumento della frequenza cardiaca, della ventilazione e di fenomeni di vasocostrizione periferica. Al termine di ciascun evento apnoico la pressione arteriosa può giungere sino a valori elevati quali 240/130 mmHg¹⁹. Tali eventi notturni ripetuti sono alla base dei meccanismi fisiopatologici che promuovono alterazioni cardiache e vascolari che tendono a protrarsi durante le ore diurne incrementando il rischio cardiovascolare di pazienti già fragili²⁰⁻²². L'ipertensione arteriosa è il fattore di rischio più comune dell'ipertrofia e della disfunzione ventricolare²³. Poiché gli eventi apnoici si verificano anche per centinaia di volte durante il sonno, i repentini aumenti della pressione arteriosa e della pressione trasmurale del ventricolo sinistro possono effettivamente concorrere a lungo termine al rimodellamento e perciò alla disfunzione ventricolare sinistra²⁴.

Effetti meccanici, emodinamici ed autonomici delle apnee notturne centrali (Figura 3)

La CSA, associata a respiro periodico di Cheyne-Stokes, riconosce spesso nello scompenso cardiaco il fattore iniziale che, mediante meccanismi quali l'elevata chemosensibilità e il prolungato tempo di circolo, determina l'innescio della stessa SA con il risultato che le desaturazioni apnea-relate e l'iperattività simpatica tendono a peggiorare la prognosi dell'insufficienza cardiaca^{25,26}.

La CSA è caratterizzata dalla perdita del *drive* respiratorio durante il sonno con conseguente cessazione del flusso aereo e compromissione dello scambio dei gas. A differenza dell'OSA in cui si assiste ad uno sforzo respiratorio per vincere le resistenze delle vie aeree superiori, la CSA è caratterizzata dall'assenza del movimento respiratorio durante la cessazione della ventilazione. Nel paziente scompensato, l'instaurarsi della SA avviene per una ridistribuzione del volume circolante dagli arti inferiori al piccolo circolo che inizia quando il paziente si sdraia. La stimolazione dei recettori vagali polmonari provoca un'iperventilazione che a sua volta è causata dalla riduzione della PaCO₂. Quando il valore di PaCO₂ scende al di sotto della soglia apnoica cessa la stimolazione del centro bulbare e il respiro si interrompe. Il valore di soglia apnoica di CO₂ è mediamente intorno a 35 mmHg. All'interruzione del respiro segue l'aumento della PaCO₂, una riduzione della pressione arteriosa di ossigeno e la ripresa dell'attività respiratoria.

I soggetti che iperventilano raggiungono più facilmente la soglia apnoica. Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, il prolungato tempo di circolo legato alla riduzione della gittata cardiaca conduce ad un ritardo nel *feedback* tra chemocettori e centri bulbari che conduce ad

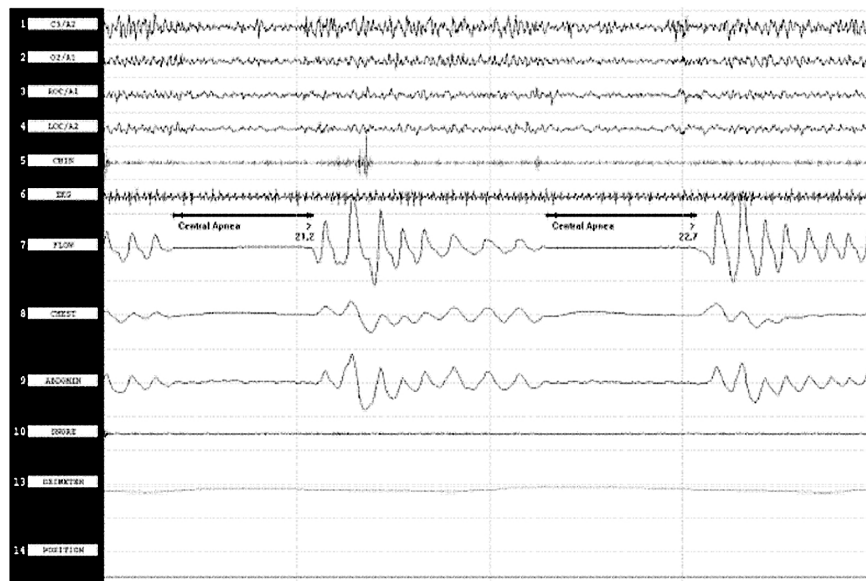


Figura 3. Traccia polisonnografica durante apnea centrale. Si noti la completa assenza di movimenti toraco-addominali. Più rara invece l'associazione con russamento e arousal. Le desaturazioni, in forma lieve se presenti, appaiono a "scodella" con fase di desaturazione di lunghezza equivalente alla fase di risaturazione.

un'iperventilazione più duratura e quindi ad una maggiore instabilità respiratoria.

I principali fattori di rischio per CSA sono il sesso maschile, l'ipocapnia, la fibrillazione atriale e l'età avanzata.

A differenza dei pazienti affetti da OSAS, solo una minoranza dei pazienti affetti da CSA presentano russamento ed eccessiva sonnolenza diurna²⁷. Ciò si può spiegare col fatto che nelle CSA il microrisveglio elettroencefalografico spesso manca perché la ripresa dell'attività respiratoria avviene soprattutto per una modificazione dei gas ematici. Inoltre laddove si osservi un arousal nelle apnee centrali, questo fenomeno avviene al picco dell'iperventilazione e non al termine dell'apnea. Infatti, i pazienti spesso descrivono episodi di dispnea parossistica notturna, probabilmente perché si risvegliano nella fase di iperventilazione del respiro periodico. Si evince quindi che la riduzione degli arousal determina una minore frammentazione del sonno e una conseguente minore sonnolenza diurna. Comune alle forme di CSA e OSA è invece l'iperattività simpatica. La frequenza di scarica nervosa simpatica è un indicatore di sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco. È stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di noradrenalina correlano con la mortalità a lungo termine²⁸ con evidenza di un vero e proprio effetto tossico dell'attività nervosa simpatica sui miocardiociti²⁹.

Terapia

Gli obiettivi della terapia delle SA sono comuni a quelli dello scompenso cardiaco: migliorare la performance del ventricolo sinistro, la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti. Come nei pazienti con normale funzione ventricolare sinistra, la più convincente indicazione per il trattamento della sindrome da SA potrebbe essere il disturbo di sonnolenza diurna e la presenza di altri sintomi correlati alla SA.

Terapia farmacologica, ossigenoterapia e modifiche dello stile di vita

La terapia farmacologica va ottimizzata con l'opportuna adozione dei tradizionali schemi terapeutici con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, betabloccanti e diuretici. Mentre l'impiego di betabloccanti contribuisce a contrastare favorevolmente l'aumento del tono simpatico, l'uso dei diuretici deve essere prudente perché può indurre un'alcalosi metabolica, avvicinare così la PaCO_2 al valore di soglia apnoica e favorire pertanto l'insorgenza del respiro periodico.

L'ossigenoterapia, somministrata durante le ore notturne, corregge nel breve periodo l'ipossiemia tipica delle apnee, riduce il numero delle crisi e abbassa i livelli di noradrenalina circolante. Nel trattamento prolungato, però, l'ossigenoterapia non sembra incidere positivamente né sulla funzione contrattile del ventricolo sinistro né sulla qualità di vita. Il dato non sorprende: l'ossigeno somministrato durante la notte elimina le desaturazioni ossiemoglobiniche ma non incide sugli aspetti principali del meccanismo che sostiene le apnee³⁰.

Nel caso di OSA, considerazioni generali terapeutiche includono la riduzione del peso corporeo (indice di massa corporea ideale $<25 \text{ kg/m}^2$), che può ridurre la severità della malattia, esercizio fisico, terapia posizionale, astinenza dall'alcool, nonché dall'uso di sedativi che predispongono al collasso faringeo durante il sonno⁶.

Pressione positiva continua delle vie aeree

La pressione positiva continua delle vie aeree (*continuous positive airway pressure*, CPAP) possiede un ruolo collaudato nel trattamento delle SA³¹. Tale sistema agisce su tutta la parete faringea come un sostegno pneumatico che previene le oscillazioni delle pareti e fornisce un supporto ventilatorio costante durante tutto il ciclo respiratorio che, incrementando la pressione positiva intraluminare delle vie aeree, permette di ritardare il collasso in fase espiratoria.

La CPAP è indicata in presenza di $AHI \geq 20$ o indice di disturbi respiratori (*respiratory disorder index*, RDI) ≥ 30 , dove per RDI si intende il numero di apnee, ipopnee e *respiratory effort related arousals* o *flow limitation arousals* per ora di sonno, in prevenzione cardiovascolare primaria; il riferimento per l'indicazione a CPAP è 5-19 per l'indice AHI e 5-29 per l'indice RDI nei pazienti in prevenzione secondaria. In sintesi, in assenza di sintomi e/o di fattori di rischio cardiovascolare e di comorbidità, i pazienti con un AHI tra 5 e 20 o un RDI tra 5 e 29 non necessitano di trattamento con CPAP. È consigliato in questi casi realizzare una sorveglianza nel tempo con monitoraggi polisonnografici.

Riguardo alla presenza di CSA in pazienti con scompenso cardiaco, nello studio CANPAP (Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure)³² sono stati arruolati 258 pazienti con tali caratteristiche, di cui 128 assegnati a terapia con CPAP e 130 al gruppo di controllo. A 3 mesi dalla randomizzazione, è stata dimostrata nel gruppo in trattamento una riduzione significativa dell'AHI e dei livelli di noradrenalina ed un aumento significativo della SpO_2 media, della frazione di eiezione e della distanza percorsa al test del cammino dei 6 min. Nonostante ciò, non è stato dimostrato alcun beneficio della CPAP in termini di numero di ospedalizzazioni, qualità di vita e sopravvivenza in assenza di trapianto cardiaco. In un'analisi *post hoc* di tale studio, effettuata da Arzt et al.³³, i pazienti trattati con CPAP sono stati suddivisi in due gruppi sulla base della riduzione o meno dell'AHI al di sotto di 15 e confrontati con i controlli. I risultati di tale analisi hanno dimostrato nel gruppo con $AHI < 15$ un significativo aumento della frazione di eiezione a 3 mesi ($p = 0.001$) ed una migliore sopravvivenza in assenza di trapianto rispetto ai controlli (hazard ratio 0.371; $p = 0.043$); al contrario, tale dato non è stato confermato nei soggetti con apnea centrale ed $AHI > 15$ post-terapia di resincronizzazione cardiaca (*cardiac resynchronization therapy*, CRT).

Per quanto riguarda, invece, l'OSA, trial randomizzati in pazienti con diagnosi di OSA ed eccessiva sonnolenza diurna, ma con normale funzione cardiaca hanno dimostrato che la CPAP applicata con maschera nasale allevia l'OSA, migliora la qualità del sonno, riduce la sonnolenza diurna, aumenta la funzione neurocognitiva e può controllare i valori di pressione arteriosa notturna e diurna³⁴. Inoltre, Maeder et al.³⁵ hanno recentemente dimostrato in 40 pazienti con nuova diagnosi di OSA, in assenza di patologia cardiaca, un minimo, ma significativo miglioramento del massimo consumo miocardico di ossigeno e del recupero della frequenza cardiaca al termine dello stress fisico, in assenza di modifiche della porzione N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale. Questi risultati supportano l'uso della CPAP in pazienti con OSA sintomatica, ma non ne supportano l'uso per quelli con OSA asintomatica. L'abolizione acuta di OSA mediante CPAP in pazienti con scompenso cardiaco previene l'ipossia ricorrente, riduce la pressione arteriosa notturna e la frequenza cardiaca e aumenta la sensibilità ai baroriflessi arteriosi.

Nonostante i vantaggi della terapia con CPAP, esiste un gruppo di pazienti che non tollera tale terapia per la comparsa di disturbi legati alla metodica di ventilazione in sé. Alcuni pazienti trovano difficoltà tecniche, mentre altri rinunciano alla terapia per claustrofobia, per la paura di

un'eccessiva limitazione dei propri movimenti, per la comparsa di eccessiva secchezza nasale e buccale, di lesioni ulcerative da decubito della maschera e di irritazione oculare che può esitare in congiuntivite fino allo sviluppo di lesioni corneali. Parte di questi problemi può essere, però, superata con l'utilizzo di nuovi dispositivi per la CPAP. Sono disponibili, infatti, maschere di diverse misure per evitare il problema delle perdite d'aria, così come maschere dotate di cuscinetti che si adattano sotto il naso con cinghie meno ingombranti che, quindi, coprono meno il volto e riducono il problema della claustrofobia e sono adattabili ai pazienti che portano occhiali. Alla macchina può essere applicata la *ramp* che viene utilizzata per ridurre temporaneamente la pressione e permettere al paziente di addormentarsi più facilmente, così come può essere aggiunto un umidificatore che risolve il problema dell'eccessiva secchezza nasale e buccale.

In ultimo, dispositivi per condurre in avanti la mandibola si è dimostrato che migliorano l'OSA e i suoi sintomi, ma generalmente non sono così efficaci come la CPAP. Le procedure chirurgiche effettuate per aumentare il calibro del lume faringeo come l'uvulopalatofaringoplastica e l'uvulopalatoplastica laser assistita, sono efficaci in meno del 50% dei pazienti³⁶.

Terapia di resincronizzazione cardiaca

Diversi autori hanno dimostrato un effetto positivo della CRT sui disturbi respiratori durante il sonno in pazienti affetti da scompenso cardiaco. La CRT sembra migliorare la qualità del sonno e ridurre l'AHI nei pazienti con CSA, come dimostrato da Sinha et al.³⁷ in 14 pazienti in un follow-up di 17 ± 7 settimane. Similmente, lo studio di Oldenburg et al.³⁸, pubblicato nel 2007, ha dimostrato in 36 pazienti eleggibili per CRT e con CSA, un miglioramento dell'AHI, della saturazione minima e della percentuale di desaturazione notturna dopo 5.3 ± 3 mesi dall'inizio della CRT. Tale dato non è stato, invece, in questo studio, confermato nel sottogruppo di pazienti con OSA. Al contrario, Stanchina et al.³⁹ hanno riportato in 13 pazienti in programma per CRT e con diagnosi di OSA, una riduzione dell'AHI medio in associazione ad un aumento della frazione di eiezione e al tempo di circolazione, quale misura indiretta della portata cardiaca. Il miglioramento dei disturbi del sonno dipende, in questi pazienti, da una risposta positiva sia di tipo clinico che emodinamico alla CRT e tali risultati aprono nuove prospettive terapeutiche per i pazienti affetti da SA. L'analisi dei disturbi del sonno potrebbe, inoltre, nel futuro, essere utilizzata come ulteriore strumento per la valutazione dell'efficacia della CRT.

Prognosi

Dal momento che lo scompenso cardiaco è una condizione che già di per sé si accompagna ad un'iperattivazione del sistema nervoso simpatico esponendo il paziente ad una maggiore probabilità di eventi cardiovascolari nonché a morte cardiaca improvvisa, si deduce come la presenza di SA amplifichi in tali pazienti la disregolazione autonoma contribuendo ancor più alla progressione della malattia⁴⁰. È ovvio che i classici fattori di rischio cardiovascolare si riscontrano frequentemente nei pazienti con SA, per cui

non è semplice stabilire quanto la SA costituisca un fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

È stato riportato che in pazienti affetti da scompenso cardiaco, la presenza di SA è indipendentemente associata ad aumento del rischio di morte nel gruppo ad eziologia ischemica, mentre tale dato non si riscontra nei soggetti con insufficienza cardiaca ad eziologia non ischemica⁴¹.

Un'importante questione che merita approfondimento concerne il trattamento dell'OSAS mediante CPAP, cercando di stabilire se essa sia in grado di migliorare l'outcome cardiovascolare. In un recente studio osservazionale, Marin et al.⁴⁰ hanno dimostrato che i pazienti non affetti da scompenso ma con OSAS severa non trattata hanno un aumento significativo del rischio di eventi fatali e non fatali rispetto al gruppo di soggetti sani di controllo. Al contrario, il rischio di tali eventi nei pazienti con severa OSA che sono trattati con CPAP risulta non essere significativamente aumentato rispetto ai controlli¹⁴. Gli effetti della CPAP sono paragonabili all'effetto del betablocco nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, ma sono ottenibili non farmacologicamente riducendo la domanda di ossigeno e in questo modo attenuando la scarica simpatica centrale. Sebbene i risultati a breve termine siano incoraggianti, sono necessari trial randomizzati per determinare se il trattamento dell'OSA nel paziente scompensato possa migliorare a lungo termine la morbilità e la mortalità.

Riassunto

L'apnea notturna, definita come cessazione patologica del respiro >10 s che occorre durante le ore di sonno, costituisce un importante fattore di progressione dello scompenso cardiaco cronico, nonché un possibile indicatore di prognosi infausta. Essa determina, infatti, una serie di risposte meccaniche, emodinamiche, chimiche e infiammatorie con conseguenze avverse sull'omeostasi cardiovascolare. L'apnea notturna viene classificata come sindrome delle apnee notturne se accompagnata da un corteo di sintomi e segni specifici, quali sonnolenza diurna, cefalea mattutina e russamento che inducono ad effettuare un approfondimento diagnostico mediante monitoraggio cardiorespiratorio, necessario per intraprendere il più opportuno protocollo terapeutico. L'apnea notturna è distinta in una forma ostruttiva caratterizzata dal collasso delle strutture aeree superiori, che ha una prevalenza del 3% circa nella popolazione generale che arriva sino al 30% nello scompenso cardiaco, e in una forma centrale, determinata, invece, da un'instabilità del centro del respiro che si ritrova in circa il 40-60% dei pazienti con insufficienza cardiaca. L'individuazione della presenza di apnee notturne in tali pazienti è di grande importanza per intraprendere modifiche dello stile di vita e percorsi terapeutici in grado di determinare un miglioramento della qualità di vita, nonché un rallentamento della progressione dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Sindrome delle apnee notturne.

Bibliografia

- Gambassi G, Forman DE, Lapane KL, et al. Management of heart failure among very old persons living in long-term care: has the voice of trials spread? The SAGE Study Group. *Am Heart J* 2000; 139 (1 Pt 1): 85-93.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; 159: 29-34.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-8.
- Kannel WB. Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiol Clin* 1989; 7: 1-9.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al; OPTIMIZE-HF Investigators. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008; 168: 847-54.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-76.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-6.
- Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1574-9.
La pressione in arteria polmonare è elevata nei pazienti con scompenso cardiaco e concomitanti apnee centrali, se paragonata a quella in pazienti con scompenso cardiaco con apnea ostruttiva o senza apnea.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
- Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol* 1967; 22: 867-73.
- Van de Borne P, Nguyen H, Biston P, Linkowski P, Degaute JP. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol* 1994; 266 (2 Pt 2): H548-H554.
- Alex CG, Onal E, Lopata M. Upper airway occlusion during sleep in patients with Cheyne-Stokes respiration. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 42-5.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part 1: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1671-8.
Le sindromi delle apnee notturne di tipo ostruttivo potrebbero giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi e nella progressione dello scompenso cardiaco, con meccanismo adrenergico, vascolare e meccanico.
- Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827-35.
- Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1718-24.
- Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-7.
La variabilità cardiovascolare è alterata nei pazienti con sindrome delle apnee notturne di tipo ostruttivo, nonostante siano assenti tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare.
- Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2101-6.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-904.
- Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32: 293-7.

21. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1645-50.
22. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1855-60.
23. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
24. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82.
25. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.
26. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-65.
27. 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: 2154-9.
28. Cohn SN, Levin TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
29. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
30. Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ, Brown CR. Effects of nasal O₂ on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep* 1999; 22: 1101-6.
31. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al; Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-71.
32. 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: 2025-33.
33. 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: 3173-80.
34. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343: 572-5.
35. Maeder MT, Ammann P, Munzer T, et al. Continuous positive airway pressure improves exercise capacity and heart rate recovery in obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol* 2009; 132: 75-83.
36. Sher AE. Update on upper airway surgery for obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1: 504-11.
37. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 68-71.
38. Oldenburg O, Faber L, Vogt J, et al. Influence of cardiac resynchronization therapy on different types of sleep disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 820-6.
39. Stanchina ML, Ellison K, Malhotra A, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. *Chest* 2007; 132: 433-9.
40. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
Le sindromi delle apnee notturne di tipo ostruttivo incrementano significativamente il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Il trattamento con pressione positiva continua delle vie aeree riduce questi rischi.
41. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart* 2009; 95: 819-24.