

Disturbi respiratori del sonno e malattia cardiovascolare

Akiomi Yoshihisa - Yasuchika Takeishi

Gennaio 2019

In questa review vengono descritti i disturbi respiratori del sonno complicati dalla malattia cardiovascolare cercando di individuare gli orientamenti più recenti relativamente all'impatto prognostico di tali disturbi nella malattia cardiovascolare e agli effetti positivi del trattamento con CPAP.

Sappiamo che l'SDB ha una prevalenza molto elevata e sappiamo che è una patologia tipicamente associata alla malattia cardiovascolare (CVD) e, di conseguenza, alla morte improvvisa, alla fibrillazione atriale (AF), all'ictus, alla malattia coronarica (CAD) e allo scompenso cardiaco (HF).

Ci sono diversi e recenti studi randomizzati sugli effetti del trattamento CPAP dei pazienti con SDB sulle malattie cardiovascolari, ma non sono riusciti a dimostrare in maniera definitiva che questo trattamento ha un impatto prognostico positivo nel setting primario o secondario della patologia.

DIAGNOSI E DEFINIZIONE

La polisonnografia, inclusa quindi la EEG, rappresenta il gold standard per diagnosticare un disturbo respiratorio del sonno. L'Apnea viene definita come l'assenza di flusso in inspirazione per almeno 10 secondi. L'ipopnea è una riduzione di flusso di almeno 10 secondi ed è associata ad un drop nella saturazione arteriosa di ossigeno e/o ad una Arousal registrato dalla EEG. Il numero totale di apnee ed ipopnee viene definito come "Indice di Apnea Ipopnea" (AHI) ed è usato per determinare la gravità dei disturbi respiratori del sonno: AHI < 5 normale, AHI 5-15 media, AHI 15-30 moderata, AHI >30 severa. **Le apnee e le ipopnee sono classificate come ostruttive o centrali ma, alla fine, sono sia l'una che l'altra il risultato di una assenza o di una riduzione degli output neuronali ai muscoli delle vie aeree superiori (genioglosso) o ai muscoli della pompa inspiratoria toracica (diaframma e muscoli intercostali).**

I disturbi respiratori del sonno includono l'OSA (l'apnea ostruttiva del sonno), l'apnea del sonno centrale con il respiro di Cheyne-Stokes e una combinazione di entrambi.

Possiamo ipotizzare che queste diverse forme rappresentano tre fenotipi diversi in relazione a tre diversi tipi di output neuronali.

L'OSA è caratterizzata da una cessazione o da una marcata riduzione del flusso di aria in presenza di sforzi respiratori. L'OSA avviene quando si presenta l'occlusione completa delle vie aeree superiori (flusso assente, lingua che cade all'indietro) nonostante l'attività dei muscoli inspiratori toracici continui. Nelle OSA c'è un collasso del faringe durante il sonno con conseguente ostruzione delle vie aeree superiori, spesso associato a russamento. I fattori predisponenti includono l'obesità, il collo corto, la retrognazia. In questi casi le linee guida individuano la CPAP come la prima scelta per il trattamento delle OSA sintomatiche, in presenza cioè di sonnolenza diurna nella popolazione senza scompenso cardiaco, e fornisce una pressione continua attraverso il ciclo respiratorio, previene il collasso del faringe sopprimendo in questo modo la cessazione/riduzione del flusso e la conseguente desaturazione. L'ipnogramma mostra una analisi del sonno notturno, inclusi i disturbi respiratori, gli stadi del sonno, i dati cardiaci, la saturazione di ossigeno. In questo caso la CPAP attenua i disturbi respiratori del sonno, migliora la qualità del sonno e le variazioni dei parametri cardiaci.

Al contrario, le apnee centrali sono caratterizzate dalla cessazione contemporanea di flusso e di sforzi respiratori durante il sonno. Il respiro di Cheyne-Stokes è invece un graduale incremento ed un decremento ritmico del pattern respiratorio. Le apnee centrali si hanno invece quando c'è una transitoria riduzione della generazione del ritmo respiratorio da parte del pacemaker mediopontino, che si riflette su cambiamenti nella pressione parziale di anidride carbonica. Nello scompenso cardiaco, lo shift del fluido rostrale durante il sonno porta ad edema faringeo, che si può esacerbare in una tendenza ostruttiva. Nelle apnee centrali il problema origina da una anormale regolazione dei centri del respiro nel SNC. Nella normale fisiologia la ventilazione minuta durante il sonno è innanzitutto regolata da chemiocettori nel sistema nervoso centrale e nel corpo carotideo, che portano ad un aumento del drive respiratorio in risposta ad un aumento della Pressione Parziale di CO₂ nel sangue arterioso, mantenendo così la PaCO₂ all'interno di un range ristretto. I pazienti con scompenso cardiaco e apnee centrali del sonno tendono ad avere una esagerata risposta respiratoria al biossido di carbonio associata ad attività nervosa simpatica eccessiva, così che il modesto aumento della PaCO₂ che può verificarsi durante il sonno porta ad un'iperventilazione appropriata a rimuovere l'eccesso di anidride carbonica. l'effetto di decarbonizzazione del sangue è talmente efficiente che la PaCO₂ si porta al di sotto della "soglia apneica"; a quel punto i centri del respiro nel corpo carotideo e nel SNC, "soddisfatti" per così dire, del livello di ossigenazione raggiunta, abbassano la spinta neurale a respirare così tanto da non essere sufficiente a stimolare un'inspirazione efficace generando a quel punto una apnea o una ipopnea.

Sebbene la polisonnografia fornisca dati completi, è costosa, laboriosa e non disponibile in molti centri. Viceversa, i poligrafi multicanale (con saturazione di ossigeno, flusso d'aria nasale e registrazione del movimento addominale e toracico) sono più disponibili e possono anche essere impostati dal paziente a casa. Studi che hanno confrontato l'accuratezza diagnostica della poligrafia domiciliare hanno mostrato che ha una sensibilità e una specificità del 90% -100% per la diagnosi di SDB significativo

Purtroppo anche l'accesso ai poligrafi portatili è limitato, per cui la maggior parte dei soggetti con SDB rimane non diagnosticata.

L'SDB è associato ad un alterato equilibrio simpatico-vagale determinato dall'alternanza ciclica notturna di apnee e bradicardia durante l'apnea, seguita da una brusca iperventilazione e tachicardia. Questo fenomeno provoca variazioni cicliche della frequenza cardiaca. Tutti i disturbi respiratori del sonno, e quindi le OSA, le apnee centrali ed il respiro di Cheyne-Stoke presentano dunque una oscillazione della frequenza cardiaca. Questo dato si riflette sul tracciato ECG mostrando, in tutte le forme di SDB l'intervallo R-R (la distanza tra le "punte" dell'onda elettrocardiografica) che si accorcia e si allunga durante i cicli di apnea e l'iperventilazione post-apneica. Questa osservazione pare essere vera anche al contrario: l'osservazione di questa anomalia del tracciato ECG potrebbe riflettere la presenza di un disturbo respiratorio del sonno. Uno studio del 2015 di Shimizu et al, riporta infatti che una variazione ciclica della frequenza cardiaca (CVHRS) determinata dall'elettrocardiogramma di Holter è un utile indice di screening per SDB grave in pazienti con malattia cardiovascolare severa (34). In questo studio, c'era una significativa correlazione positiva tra punteggio della frequenza cardiaca CVHRS e l'AHI (R = 0,60, P <0,001). Sulla base di questo principio sono stati sviluppati dei pacemaker con degli algoritmi che sembrerebbero essere in grado di rilevare e quantificare con precisione l'SDB. Questi pacemaker di ultima generazione sono in grado di diagnosticare, o quanto meno far sospettare, la presenza di un disturbo respiratorio del sonno, utilizzando la misurazione continua della impedenza toracica. All'inspirazione, infatti, l'aumentato volume di aria nel torace aumenta l'impedenza toracica, mentre nella espirazione si verifica l'inverso, con conseguenti cambiamenti proporzionali nelle differenze di potenziale rilevate. Secondo uno studio del 2014 di Defaye P, et al, questo utilizzo della misurazione della impedenza toracica per intercettare i disturbi respiratori

durante il sonno ha dimostrato avere una sensibilità dell'88,9% e una specificità dell'84,6% per la diagnosi di SDB da moderato a grave.

CORONAROPATIA E SDB

La disfunzione endoteliale può essere causata dallo stress ossidativo, dall'infiammazione sistemica e dall'attivazione nervosa simpatica. Tutti questi uesti fattori sono influenzati dall'SDB attraverso l'ipossia intermittente, la privazione del sonno e gli arousal (36). Anche le cascate infiammatorie innescate dall'ipossia intermittente nell'OSA possono contribuire allo sviluppo e alla progressione dell'aterosclerosi.

Già circa 15 anni fa una serie di studi aveva riportato una serie di interessanti correlazioni:

- 1) i marker dello stress ossidativo e dell'infiammazione sono associati sia all'ipossia correlata allo SDB sia allo spessore dell'intima-media delle arterie (Minoguchi et al, 2005) .
- 2) i pazienti con OSA senza altri noti fattori di rischio per l'arteriosclerosi hanno uno spessore dell'intima-media delle arterie aumentato rispetto a quelli senza OSA (Drager et al, 2005) .
- 3) lo spessore della tunica intima e media è correlato alla gravità dell'ipossia notturna (Ayas et al, 2004).
- 4) Infine, più recentemente, in un piccolo studio controllato randomizzato di Hui Ds et al, del 2012, si è visto che una terapia CPAP efficace veniva associata ad una significativa riduzione dello spessore della tunica intima e media per un periodo di <6 mesi.

Per quanto riguarda le arterie coronarie, l'OSA è associata ad un aumento del carico di placche coronariche non calcificate e calcificate. Il raddoppio dell'AHI è stato associato ad un aumento del 19% del calcio dell'arteria coronaria negli uomini di età <65 anni e ad un aumento del 17% dello stesso parametro nelle donne di tutte le età. È stato riportato che la gravità dell'SDB è significativamente associata alla gravità del carico aterosclerotico coronarico (punteggio di Gensini) e riflette elevati livelli di la troponina T come espressione dell'ischemia miocardica silente e lesioni minime del miocardio, anche nei pazienti con patologia coronarica stabile.

In un ampio studio di coorte, Marin et al. hanno riferito che l'OSA grave non trattata era associata ad un aumento di 3 volte del rischio relativo di patologia coronarica fatale (ictus e infarto miocardico) e patologia coronarica non fatale (infarto del miocardio, ictus, chirurgia con bypass dell'arteria coronaria e angiografia coronarica percutanea transluminale), rispetto con pazienti senza SDB. la terapia con CPAP attenuava questi rischi coronarici. Gottlieb et al. hanno riferito che l'OSA era un importante predittore di patologia coronarica incidente (e cioè infarto del miocardio, procedura di rivascularizzazione o morte cardiaca) dopo aggiustamento per più fattori di rischio negli uomini di età <70 anni, ma non in uomini o donne più anziani di qualsiasi età. Tra gli uomini di 40-70 anni, quelli con OSA grave avevano il 68% in più di probabilità di sviluppare una patologia coronarica rispetto a quelli senza SDB.

FISIOPATOLOGIA E IMPATTO PROGNOSTICO DELL'SDB NEI PAZIENTI CON PATOLOGIA CORONARICA

In un recente studio del 2017 di Javaheri S et al, l'OSA è stata osservata in tutti i pazienti con varie patologie cardiovascolari:

- 1) nel 30% -83% dei pazienti con ipertensione,
- 2) nel 38% -65% di quelli con patologia coronarica,
- 3) nel 57% - 75% di quelli con ictus,

4) nel 12% -55% di quelli con scompenso cardiaco,

5) nel 20% - 50% di quelli con aritmie.

Gli sforzi inspiratori nei pazienti OSA messi in atto per superare l'occlusione delle vie aeree superiori sono associati ad oscillazioni della pressione intratoracica che determinano un aumento dell'attività simpatica. L'ipossia, l'ipercapnia e gli arousal del sonno che si verificano alla fine dell'OSA aumentano ulteriormente l'attività simpatica. Il periodo post-apneico, quando un paziente recupera la pervietà delle vie aeree superiori, è spesso caratterizzato da marcati aumenti della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Durante le fasi apneiche, l'aumento della richiesta di ossigeno da parte del cuore è accompagnata da una riduzione dell'approvvigionamento di ossigeno a causa dell'eccessiva desaturazione durante l'apnea. E' stato dimostrato il disaccoppiamento tra il carico di lavoro del cuore e il flusso sanguigno coronarico. Quello che succede è che la vasodilatazione indotta dall'ipossia è ridotta in presenza di disfunzione endoteliale e arteriosclerosi che come abbiamo visto, sono a loro volta correlati ad un disturbo respiratorio del sonno. Nei pazienti con infarto miocardico acuto, l'SDB era infatti associato a un carico di lavoro più elevato, ad un minore recupero del miocardio e una minore riduzione della dimensione dell'infarto, ovvero una minore capacità di recupero dell'irrorazione. L'SDB sembra di fatto peggiorare l'evento, perché il carico di lavoro cardiaco è più elevato a causa dello sforzo respiratorio e la rigidità delle coronarie è più critica. La presenza di SDB tra i pazienti giapponesi con sindrome coronarica acuta dopo intervento coronarico percutaneo primario è stata riportata come associata a una maggiore incidenza di eventi cardiopatici maggiormente avversi durante il follow-up a lungo termine. Tra 241 pazienti con sindrome coronarica acuta, l'SDB è stato trovato in 126 (52,3%). L'incidenza cumulativa di eventi avversi cardiocerebrovascolari maggiori (MACCE) era significativamente più alta nei pazienti con SDB rispetto a quelli senza (21,4% vs 7,8%, $P = 0,006$, hazard ratio [HR]: 2,28, IC 95%: 1,06-4,92, $P = 0,035$) (53). Nei pazienti con patologia coronarica, l'OSA è indipendentemente associata ai successivi eventi avversi cardiocerebrovascolari maggiori in pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (gli stent a rilascio di farmaco sono stati utilizzati nell'80,1% e gli scaffold vascolari biorassorbibili nel 6,3% di questi pazienti). Sebbene la rivascolarizzazione della lesione non sia associata alla presenza di SDB, l'incidenza grezza di eventi avversi cardiocerebrovascolari maggiori è stata maggiore nel gruppo OSA rispetto al gruppo non OSA (stima a 3 anni, 18,9% vs 14,0%, $P = 0,001$). L'analisi di regressione di Cox multi-variata ha indicato che l'OSA era un predittore di eventi avversi cardiocerebrovascolari maggiori (HR aggiustato: 1,57, IC 95%: 1,10-2,24, $P = 0,013$). Pertanto, la SDB sembra influenzare negativamente la malattia cardiovascolare; tuttavia, l'ipossia intermittente causata dalla SDB può portare al preconditionamento ischemico nel miocardio in pazienti con coronaropatia.

Ludka nel 2017 ha condotto uno studio molto interessante: ha osservato l'infarto del miocardio NSTEMI (riduzione parziale del gruppo) e STEMI (arresto totale del flusso) in un gruppo dove erano presenti pazienti SDB (66%) e non-SDB (33%). La percentuale totale di NSTEMI era complessivamente del 30%, rispetto a quelli STEMI. Ma se si andava ad analizzare i pazienti SDB, la percentuale di infarto NSTEMI (quindi quelli con riduzione parziale del flusso) saliva la 40%. Non solo, ma all'aumentare della gravità della SDB aumentava la percentuale di NSTEMI e diminuiva quella di STEMI. Questa singolare osservazione sembra suggerire un ruolo cardio-protettivo dell'SDB, che può attenuare lo sviluppo di arresto totale del flusso sanguigno (STEMI), forse attraverso il preconditionamento ischemico.

Rispetto allo scompenso cardiaco, invece, molti studi dimostrano che la presenza di disturbi del sonno incluso l'OSA è associata a prognosi sfavorevole. L'OSA può accelerare la progressione dello scompenso in diversi modi. La pressione negativa intratoracica generata dai muscoli respiratori che cercano di inspirare generando uno sforzo per

superare l'occlusione delle vie aeree superiori aumenta il ritorno venoso al cuore destro, aumentando il precarico e provocando lo spostamento del setto a sinistra, che può compromettere la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF).

La capacità del ventricolo sinistro difettoso di far fronte a un precarico aumentato è ulteriormente compromessa dall'aumentata pressione trasmurale durante gli episodi di pressione negativa intratoracica, aumentando così il postcarico. L'apnea e l'ipopnea attivano il sistema nervoso simpatico; i livelli di catecolamine circolanti e l'attività del nervo simpatico muscolare sono più elevati in quelli con scompenso cardiaco e SDB rispetto a quelli con scompenso cardiaco senza SDB. Nei pazienti con scompenso cardiaco l'SDB è associato al danno miocardico latente e all'alterazione del metabolismo della carnitina come dimostrano gli elevati livelli di troponina T e di carnitina in circolo. Inoltre, nelle 24 ore, l'SDB induce compromissione dell'attività vagale, instabilità elettrica cardiaca e aritmie ventricolari valutate attraverso la variabilità della frequenza cardiaca e la turbolenza della frequenza cardiaca misurate da un Holter.

L'incidenza di apnee centrali-respiro di CeyneStoke è aumentata negli ultimi due decenni e se sia solo un indicatore della gravità delle malattie sottostanti o un importante fattore di rischio che peggiora in modo indipendente la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco, e quindi richiede un trattamento, è ancora ampiamente dibattuto. Infatti, quando sono state eseguite analisi multivariate per controllare i potenziali fattori di confondimento coinvolti nella determinazione del risultato in pazienti con scompenso cardiaco, in questi pazienti è stato trovato che l'apnea centrale era un fattore indipendente rispetto alla morte o al trapianto cardiaco. Alcuni studi su larga scala hanno dimostrato che l'SDB è associato alla comparsa di aritmie ventricolari e prognosi sfavorevole in soggetti con scompenso cardiaco.

GLI EFFETTI SULLA PATOLOGIA CARDIACA DELLA TERAPIA CON CPAP NEI PAZIENTI OSA

RISULTATI NEI PAZIENTI CON CARDIOPATIA O FIBRILLAZIONE ATRIALE

Sebbene la CPAP sia la terapia standard per l'OSA, gli effetti della CPAP sulla morbilità e mortalità della cardiopatia rimangono non dimostrati. In uno studio che includeva pazienti con OSA da moderata a grave senza sonnolenza diurna, la prescrizione della CPAP rispetto alla terapia tradizionale non ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di ipertensione o eventi cardiovascolari (HR: 0,83, IC 95%: 0,63-1,1, P = 0,20). Tuttavia, in un'analisi di aderenza, i pazienti che hanno utilizzato CPAP per almeno 4 ore / notte hanno mostrato un rischio inferiore di patologia cardio vascolare (HR: 0,72, IC 95%: 0,52-0,98, P = 0,04).

Per quanto riguarda i pazienti con malattia cardio-coronarica, il trattamento delle OSA con CPAP per prevenire la malattia cardiovascolare (SAVE) è stato eseguito un trial clinico randomizzato su 2602 pazienti con una storia pregressa di coronaropatia e senza sonnolenza moderata che sono stati trattati con CPAP o terapie tradizionali. Dopo un follow-up medio di 3,7 anni, non vi è stato alcun beneficio per quanto riguarda i risultati causa-specifici sulla coronaropatia (CPAP vs. cure usuali, HR: 1,10, IC 95%: 0,91-1,32, P = 0,34), nonostante il miglioramento dei punteggi sulla sonnolenza migliorati e sulla qualità della vita. Dopo la corrispondenza del punteggio di propensione, il gruppo di pazienti che ha utilizzato CPAP per almeno 4 ore/notte ha mostrato un rischio inferiore di coronaropatia (HR: 0,52, IC 95%: 0,30-0,90, P = 0,02). Sono state ipotizzate possibili spiegazioni per il mancato beneficio sui pazienti con coronaropatia a causa dell'esclusione dallo studio di soggetti con SDB sonnolento o grave, di un periodo di follow-up medio relativamente breve, della scarsa compliance rispetto alla CPAP (utilizzo medio, 3,3 ore / notte), della diagnosi determinata dal monitoraggio domiciliare, e dei soggetti dello studio con oltre

l'84% che erano non fumatori, il 63,7% che erano di origine asiatica e con una prescrizione di farmaci efficaci tra cui aspirina (75%) o agenti antipertensivi (77%) . Inoltre, un andamento favorevole simile con un adeguato tempo notturno CPAP (> 4 ore / notte) è stato notato nell'intervento randomizzato con CPAP nello studio sull'associazione tra cardiopatia e apnea del sonno (RICCADSA), che ha coinvolto pazienti con patologia coronarica recentemente rivascolarizzati e OSA da moderato a grave. In questo studio, sebbene l'uso della CPAP rispetto alla terapia tradizionale non abbia comportato una riduzione significativa dell'incidenza di coronaropatia, inclusa l'incidenza di infarto miocardico, rivascolarizzazione ripetuta, ictus o mortalità cardiovascolare (IC 95%: 0.63-1.1, P = 0,20), si è visto che la CPAP con una migliore aderenza (> 4 ore / notte) può ridurre la coronaropatia (HR: 0,29; IC 95%: 0,10-0,86, P = 0,026).

Per quanto riguarda i pazienti con fibrillazione atriale, la CPAP è associata ad una significativa riduzione del tasso di recidiva, anche dopo defibrillatore o ablazione cateterale. Inoltre, i pazienti hanno meno probabilità di progredire verso forme più permanenti di fibrillazione atriale e hanno un'incidenza significativamente ridotta della fibrillazione atriale parossistica rispetto a pazienti non trattati. Una recente metanalisi del 2015 di Qureshi et al, ha confermato i risultati di questi studi, per cui sembrerebbe che effettivamente i pazienti OSA che hanno subito un intervento per fibrillazione atriale, trattati poi con CPAP riducono il rischio di recidiva.

Relativamente all'ictus, vi è evidenza che la CPAP migliora la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con ictus ischemico che hanno un' OSA da moderato a grave. Parra et al. nel 2011 hanno seguito pazienti con ictus per 24 mesi e hanno trovato che dopo l'ictus iniziale, i pazienti che utilizzavano la CPAP presentavano il primo problema coronaropatico mediamente circa 15 mesi dopo, rispetto invece ai pazienti che non lo usavano che sviluppavano una problematica coronato-cardiaca più o meno, mediamente, dopo 8 mesi. Lo studio riportava anche l'osservazione che nel gruppo dei pazienti che utilizzavano la CPAP vi era di una certa riduzione della mortalità cardiovascolare (0% contro 4,3%) e, complessivamente anche di un gruppo di eventi gravi, raggruppati sotto l'acronimo MACE (eventi ischemici cardiaci, recidiva di ictus e morte cardiovascolare) con percentuali del 12,3% contro il 11,6%. Questi risultati non presentavano però una significatività statistica.

GLI EFFETTI DELLA TERAPIA DEI DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO SUI PAZIENTI CARDIOPATICI

RISULTATI SULLO SCOMPENSO CARDIACO

Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco, la pressione positiva di fine espirazione impedisce agli alveoli di collassare secondariamente a edema polmonare e mantiene gli alveoli di diametro maggiore e riduce il carico di lavoro respiratorio. Aumenta anche il reclutamento alveolare, migliora lo scambio di gas e riduce lo shunt intrapolmonare da destra a sinistra del sangue. La pressione intratoracica positiva riduce il ritorno venoso (precarico) e la pressione transmurale (post-carico) e può pertanto portare benefici alla funzione cardiaca in alcuni pazienti. La CPAP causa l'abolizione delle oscillazioni negative della pressione intra-toracica e la riduzione della pressione sanguigna notturna, provocando una drastica riduzione del postcarico ventricolare sinistro accompagnata da una diminuzione della frequenza cardiaca. Abbiamo precedentemente riportato che la CPAP migliora la funzione sistolica ventricolare destra, la funzionalità polmonare e la capacità di esercizio, con conseguente riduzione della mortalità per tutte le cause in pazienti con scompenso che hanno conservato la frazione di eiezione cioè l'efficacia di pompa del cuore. Nel complesso, sembra che la CPAP per OSA nei pazienti con scompenso migliora la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, e probabilmente migliora la prognosi cardiovascolare. Al contrario, il trattamento dell'apnea centrale o dell'apnea centrale-respiro di CeyneStoke nei pazienti con scompenso cardiaco migliora non solo la

funzione ventricolare sistolica e diastolica ma anche le funzioni polmonare, renale e vascolare; quindi, potenzialmente migliora anche la prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta o conservata. Tuttavia, un recente trial clinico randomizzato non è riuscito a dimostrare che il trattamento dell'apnea centrale migliora la prognosi dei pazienti con scompenso che hanno apnee centrali.

INTERPRETAZIONE DEI RECENTI TRIAL CLINICI RANDOMIZZATI E PROSPETTIVE FUTURE

Proponiamo le seguenti possibili spiegazioni per il mancato beneficio sulle malattie cardiovascolari: 1) l'aderenza della CPAP, 2) il metodo di trattamento dell'SDB, 3) un periodo di follow-up relativamente breve, 4) la selezione dei soggetti dello studio e 5) diagnosi o stratificazione del rischio di SDB. In primo luogo, le recenti metanalisi (suggeriscono che la compliance della CPAP è fondamentale per ridurre il rischio di esiti cardiovascolari avversi in pazienti con OSA, con una minore incidenza di tutti gli eventi cardiaci maggiormente avversi (MACE) osservata in pazienti che utilizzano CPAP per più di 4 ore rispetto a quelli che non la usano. Pertanto, i pazienti con OSA dovrebbero essere ampiamente consigliati sull'importanza della conformità all'uso di CPAP. In secondo luogo, altri trattamenti, compresi apparecchi orali o dispositivi di stimolazione delle vie aeree superiori, possono portare al miglioramento dei risultati sulle cardiopatie. In terzo luogo, il breve periodo di follow-up della maggior parte degli studi potrebbe aver dato un tempo insufficiente per la CPAP ad avere effetti sulla patologia cardiaca, e la meta-regressione non ha identificato alcuna associazione tra il tempo di follow-up e il rapporto di rischio HR della CPAP rispetto ai controlli nei trials clinici. In quarto luogo, gli studi randomizzati recenti non includono soggetti con SDB grave o soggetti sonnolenti, per i quali è generalmente raccomandata la terapia con CPAP. Quinto, per quanto riguarda la stratificazione del rischio o gli obiettivi terapeutici, i parametri di ipossia (tempo con saturazione di ossigeno), piuttosto che l'AHl classico, sembrano essere un target terapeutico appropriato. Inoltre, è stato recentemente segnalato l'uso della misurazione continua della pressione arteriosa utilizzando il tempo di transito degli impulsi (PTT) .La PTT arteriosa è stata misurata tra la punta R dell'elettrocardiogramma e la curva pletismografica della pulsossimetria del dito.

Sia il PTT che la velocità dell'onda del polso hanno dimostrato di avere una correlazione con la pressione sanguigna e sono stati segnalati come adatti per la misura indiretta della pressione sanguigna. Il confronto tra la pressione arteriosa misurata usando il metodo basato su PTT e quello misurato usando un bracciale ha prodotto una correlazione significativa. In un caso rappresentativo, la CPAP ha migliorato non solo l'SDB ma anche l'indice PTT e la pressione arteriosa media o massima. Pertanto, la PTT arteriosa è utile per rilevare la pressione sanguigna notturna, che può essere un'utile stratificazione del rischio o un obiettivo terapeutico nei pazienti con SDB.

Sono necessari ulteriori studi per determinare se la gestione dell'SDB migliora la prognosi cardiologica dei pazienti. Sono in corso diversi studi in pazienti con cardiopatia coronarica o scompenso cardiaco.

CONCLUSIONI

L'SDB causa deprivazione del sonno, ipossia intermittente e oscillazioni negative della pressione intratoracica, accompagnata da un'altra fisiopatologia dannosa che porta alla cardiopatia. Sono necessari ulteriori studi per determinare se la corretta gestione dell'SDB migliora la prognosi dei pazienti con SDB e malattie cardiovascolari.