

Sindrome dell'apnea del sonno

S. Sarzi Braga, R.F.E. Pedretti

G Ital Aritmol Cardioslim 2007;1:38-45

I disturbi respiratori notturni sono una patologia frequente e spesso sottovalutata sia nella popolazione generale sia in quella affetta da patologie cardiovascolari, in particolare da scompenso cardiaco. Tale patologia, in entrambe le forme cliniche di presentazione (sindrome dell'apnea del sonno [SAS], ostruttiva o centrale) è un elemento favorente lo sviluppo di malattia cardiovascolare in soggetti a rischio, nonché prognosticamente sfavorevole in soggetti cardiopatici. Nonostante tali evidenze, il cardiologo in generale non presenta ancora sufficiente sensibilizzazione verso la gestione di tale problema clinico, in parte perché ne sottostima la rilevanza, di cui demanda la gestione ad altri specialisti. Paradossalmente, evidenze preliminari sembrano indicare l'elettrostimolazione come promettente trattamento in aggiunta alla terapia convenzionale, basata sull'ottimizzazione del trattamento cardiovascolare e sull'utilizzo di presidi respiratori quali l'ossigeno-terapia e la ventilazione con pressione positiva continua (continuous positive airway pressure, cPAP). Questo articolo si propone di fornire al cardiologo gli elementi essenziali per un attuale ed efficace approccio alla diagnosi e alla terapia della SAS.

Definizione

Si definisce *apnea* una cessazione del flusso respiratorio di durata >10 sec; si definisce *ipopnea* una riduzione del flusso respiratorio almeno pari al 50% di quello usuale, associata in genere a una desaturazione ossiemoglobinica. La gravità del fenomeno è espressa attraverso l'*indice di apnea-ipopnea* (apnea-hypopnea index, AHI), che consiste nella frequenza di apnee e ipopnee per ora di sonno. L'associazione di fenomeni di apnea-ipopnea e di sintomi quali russamento, sonno non ristoratore, dispnea notturna, cefalea mattutina ed eccessiva sonnolenza diurna consente di porre diagnosi di SAS. Essa è definita di grado lieve per un AHI di 5-15, moderato per un AHI di 15-30 e severo per un AHI >30; è considerata ostruttiva quando è dovuta a completo o parziale collasso del faringe, centrale quando relata all'interruzione del *drive* respiratorio centrale diretto ai muscoli respiratori durante il sonno. Il test che consente di diagnosticare tale sindrome è la polisonnografia, registrazione di segnali elettrofisiologici quali quello elettroencefalografico, elettro-oculografico, elettromiografico, elettrocardiografico e quello respiratorio.

Epidemiologia

La prevalenza della SAS ostruttiva nella popolazione generale è stimata intorno al 2% nelle donne e al 4% negli uomini di media età.¹ Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco la forma più frequente è quella centrale con una prevalenza del 33-40%, lievemente minore la prevalenza della forma ostruttiva, pari all'11-37%²

Fisiopatologia

L'**apnea ostruttiva** è dovuta al collasso del faringe durante il sonno. Il faringe di pazienti con SAS ostruttiva è anatomicamente ristretto e altamente compliant; questa condizione è ovviamente predisponente l'occlusione faringea durante il sonno per il fisiologico aggiungersi della riduzione del tono del muscolo dilatatore faringeo.³ L'obesità rappresenta il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di apnea ostruttiva, in quanto il grasso attorno al faringe tende a restringerne il lume.⁴ Nel paziente affetto da scompenso cardiaco, oltre a questo meccanismo possono entrare in gioco altri fattori predisponenti l'apnea ostruttiva, tra cui l'accumulo di liquidi attorno al faringe durante la posizione supina o il venir meno del tono del muscolo dilatatore faringeo durante le fasi di diminuzione dell'ampiezza dell'atto respiratorio durante il respiro di Cheyne-Stokes.^{5,6}

Le apnee ostruttive condizionano un incremento dell'*afterload* a causa di un aumento della pressione intratoracica negativa e della pressione arteriosa sistemica, secondario quest'ultimo all'ipossia, ai frequenti risvegli (arousal) e all'aumentato tono simpatico. La combinazione dell'incremento di *afterload* e di frequenza cardiaca determina un aumento del consumo di ossigeno miocardico, peraltro in condizioni di aumentato fabbisogno, predisponendo così a ischemia miocardica da discrepanza, aritmie, ipertrofia ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca.²

La fisiopatologia dell'**apnea centrale** è invece relata a un incremento della pressione di riempimento ventricolare sinistro e alla conseguente congestione polmonare, che condiziona un'attivazione dei recettori polmonari vagali "irritativi" con iperventilazione e ipocapnia e conseguente caduta di PaCO₂, che al di sotto della soglia di ventilazione induce apnea centrale e con-

seguito ipossia. Il risveglio conseguente alla cessazione dell'attività respiratoria, se da un lato consente la sua ripresa in seguito alla normalizzazione dei valori di PaCO₂, dall'altro potenzia ulteriormente l'ipertono simpatico conseguente all'ipossia, e pertanto determina un incremento della pressione arteriosa sistemica e della frequenza cardiaca e in ultima analisi del fabbisogno miocardico di ossigeno. Si genera pertanto un circolo vizioso sfavorevole.⁷

Tecniche diagnostiche

Dal momento che la valutazione della "sola" sintomatologia è insufficiente per una corretta diagnosi nel 50% dei casi, anche quando condotta da medici esperti nello studio dei disturbi del sonno,⁸ un percorso diagnostico più efficace richiede anche l'utilizzo di test specifici. I test diagnostici utilizzabili comprendono:

1. Questionari che, in varia forma, valutano la presenza di russamento notturno e del grado di sonnolenza e affaticamento diurni. Inoltre alcuni raccolgono informazioni su ulteriori variabili predisponenti l'occlusione di SAS ostruttiva, quali la storia di ipertensione arteriosa, l'età, il sesso, la circonferenza del collo, il body mass index e il gruppo etnico:
 - a. Stanford sleepiness scale
 - b. Epworth sleepiness scale
 - c. Berlin Questionnaire
2. Test strumentali per la valutazione della sonnolenza diurna, comunque scarsamente impiegati nella pratica clinica:
 - a. Multiple sleep latency test
 - b. Maintenance wakefulness test
3. Il gold standard diagnostico è rappresentato dalla polisonnografia. L'American Thoracic Society, l'American College of Chest Physicians e l'Association of Professional Sleep Society hanno definito indicazioni e standard per l'esecuzione della polisonnografia, fatti propri dalle Società italiane AIPO e AIMS. Di tale test diagnostico si riconoscono 4 livelli a differente complessità, come riportato in Tabella I.⁹
4. Nuovi strumenti diagnostici in fase di approfondimento e sperimentazione derivano da un'appropriata elaborazione di segnali biologici acquisiti da test specificamente cardiologici quali l'Holter o da appositi software implementati su pace-maker. In alcuni

TABELLA I

| Livello I | Livello II | Livello III | Livello IV |
|--|---|--|---|
| Polisonnografia standard | Polisonnografia portatile | Monitoraggio cardiorespiratorio completo | Monitoraggio cardiorespiratorio ridotto |
| Elettroencefalogramma | Elettroencefalogramma (almeno 2 derivazioni unipolari) | Russamento | 4 o più dei seguenti parametri: - Russamento - FC o ECG - Flusso aereo - Sforzo respiratorio (torace e addome) - SaO ₂ - Posizione del corpo |
| Elettro-oculogramma | Elettro-oculogramma | FC o ECG | |
| Elettromiogramma | Elettromiogramma | Flusso aereo | |
| ECG | FC (accettabile al posto di ECG) | Sforzo respiratorio (torace e addome) | |
| Russamento | Russamento | SaO ₂ | |
| Flusso aereo | Flusso aereo | Posizione del corpo | |
| Sforzo respiratorio (torace e addome) | Sforzo respiratorio (torace e addome) | | |
| SaO ₂ | SaO ₂ | | |
| Posizione del corpo Registrazione dei movimenti delle gambe | Posizione del corpo Non richiesti personale addestrato e laboratorio del sonno | | |
| Pressione esofagea (opzionale) | | | |
| Personale addestrato | | | |
| Laboratorio del sonno | | | |

dispositivi Holter già commercialmente disponibili sono stati infatti sviluppati software specifici che, elaborando le variazioni della frequenza cardiaca e dell'ampiezza del complesso QRS e utilizzando indici autonomi, si propongono come interessanti strumenti di screening non invasivo per la SAS. Tale approccio potrebbe essere utilmente impiegato sinergicamente alle metodiche diagnostiche convenzionali sopra presentate, con particolare riferimento ai pazienti cardiopatici che già eseguono il monitoraggio Holter per diverse indicazioni. Infine, attraverso la misurazione dell'impedenza transtoracica tramite un sensore implementato su un pacemaker, in pazienti con indicazione convenzionale all'elettrostimolazione cardiaca permanente è possibile derivare la ventilazione/minuto, essendo questa proporzionale all'impedenza transtoracica stessa e derivante dal rapporto tra ampiezza e periodo dell'impedenza. Attraverso tale approccio

è possibile giungere a un'identificazione delle apnee e delle ipopnee con accettabile correlazione con la polisonnografia (studi di confronto tra i due approcci hanno mostrato sensibilità e specificità del 75 e 94% rispettivamente, nello screening delle forme di maggior impegno clinico).¹⁰

Impatto prognostico

Apnea ostruttiva e sviluppo di malattia cardiovascolare

È ormai disponibile una vasta letteratura che mostra come la presenza di apnea ostruttiva durante il sonno sia associata a una vasta gamma di malattie cardiovascolari. Se questo è in parte attribuibile al fatto che i pazienti con apnee ostruttive presentano con elevata frequenza comorbidità associate a malattia cardiovascolari, in particolare l'obesità, si sta tuttavia creando una

chiara evidenza che la SAS sia un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

Il più grande studio epidemiologico di comunità che ha valutato la relazione apnea ostruttiva-malattia cardiovascolare è lo Sleep Heart Health Study,¹¹ che ha arruolato più di 6000 soggetti sottoposti a polisonnografia. Nonostante che i risultati del follow-up longitudinale non siano ancora disponibili, l'analisi della prevalenza di malattie cardiovascolari all'arruolamento ha indicato che i soggetti (in particolare i più giovani) con AHI >11 presentavano un rischio 1,4 volte maggiore di malattie cardiovascolari già evidenti all'ingresso nello studio.

Una gran varietà di effetti fisiologici avversi è ascrivibile alla SAS: l'ostruzione delle vie aeree causa pressioni intratoraciche eccessivamente negative, con conseguenze emodinamiche acute deleterie (incremento del sistema nervoso simpatico, riduzione dell'output cardiaco per incremento dell'afterload ventricolare sinistro). La conseguente ipossia e l'arousal contribuiscono all'incremento dell'outflow simpatico. Tutto ciò a lungo andare può indurre uno **stabile** incremento dell'outflow simpatico, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, danno e disfunzione endoteliale e attivazione piastrinica associata a incremento della coagulabilità ematica. È chiaro come in tale contesto l'ipotesi che la SAS costituisca causa di malattia cardiovascolare sia assolutamente plausibile; in particolare, esiste già una chiara evidenza che la SAS sia una possibile causa di ipertensione arteriosa. Se questo è già stato dimostrato in studi su animali,¹² recentemente Peppard e coll.¹³ hanno confermato un'associazione indipendente tra SAS e ipertensione arteriosa, indicando altresì una relazione dose-risposta tra le 2 variabili (crescente rischio di sviluppare ipertensione arteriosa al crescere dell'AHI). Non va infine dimenticato che la SAS può giocare un ruolo causale nella refrattarietà terapeutica dell'ipertensione arteriosa;¹⁴ in tale contesto clinico è quindi importante ricercare i sintomi relati ai disturbi respiratori durante il sonno.

Dati recenti sembrano associare la SAS allo scompenso cardiaco.¹¹ Oltre che attraverso l'ipertensione arteriosa, l'apnea può di per sé alterare la funzione cardiaca sistolica e diastolica attraverso i meccanismi fisiopatologici precedentemente indicati; questo può a sua volta, a lungo andare, sfociare in insufficienza cardiaca. Nonostante che gli stessi meccanismi fisiopatologici sottostanti pos-

sano far pensare a un'associazione SAS-stroke e SAS-cardiopatía ischemica, a tal proposito i dati disponibili non permettono di trarre ancora chiare deduzioni. Per quanto riguarda infine l'associazione SAS-aritmie, è noto che fattori neuro-ormonali e stress meccanico del miocardio, fenomeni che si verificano comunemente durante l'apnea, sono potenzialmente aritmogeni. Le bradiaritmie sono comuni durante le fasi di apnea (bradicardia, pause sinusali, blocchi AV) e più a rischio risultano i soggetti che già soffrono di disturbi di conduzione e che assumono farmaci cronotropi negativi. Anche la fibrillazione atriale è stata associata alla SAS: è stato dimostrato che l'aritmia dopo bypass aortocoronarico è più frequente nei pazienti con SAS¹⁵ e che la recidiva dopo cardioversione è più frequente nei pazienti con SAS trattati con terapia ventilatoria.¹⁶ I dati disponibili a tal proposito sono però ancora esigui e non permettono quindi conclusioni definitive sull'argomento. Si segnala infine che non sono state trovate associazioni tra SAS e aritmie ventricolari sostenute.

SAS in pazienti affetti da scompenso cardiaco

È intuibile come gli effetti fisiopatologici sul sistema cardiovascolare indotti dai disturbi respiratori del sonno (apnee centrali e ostruttive) possano essere particolarmente deleteri nel paziente affetto da scompenso cardiaco in fase più o meno avanzata.

Le modalità attraverso le quali la SAS può influenzare la prognosi del paziente scompensato risiedono sostanzialmente in una spiccata attivazione neuro-ormonale (adrenergica); inoltre l'associata disfunzione autonoma, caratterizzata da uno shift verso le componenti in bassa frequenza (<0,04 Hz), che va di pari passo con la severità della SAS, può anch'essa influenzare la prognosi.¹⁷

In tale contesto clinico il respiro di Cheyne-Stokes è stato più volte associato a un incremento della mortalità, anche se non è ancora noto se rifletta "solo" una più severa disfunzione cardiaca oppure contribuisca di per sé a influenzare la prognosi. Studi recenti sembrano propendere per questa seconda ipotesi.^{18,19} In pazienti clinicamente stabili affetti da scompenso cardiaco di grado moderato-severo un AHI >30 sembra infatti identificare i soggetti a rischio maggiore di mortalità cardiaca, indipendentemente da altri noti fattori di rischio tra cui la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, il consumo di

ossigeno al test cardiopolmonare e altri indici non invasivi di elevate pressioni di riempimento ventricolare.

Esistono inoltre dati preliminari sul possibile effetto dei disturbi del sonno nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e da disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica sul pattern aritmico, nel senso di una maggiore tendenza all'irritabilità elettrica ventricolare (maggiore incidenza di tachicardie ventricolari non sostenute) e a un alterato controllo autonomo cardiaco.²⁰ Tale pattern aritmico sembra infine rispondere favorevolmente al trattamento con cPAP con un conseguente potenziale effetto sulla prognosi.^{21,22}

Trattamento

Trattamento dell'apnea ostruttiva

Il trattamento dell'apnea ostruttiva non differisce in modo sostanziale a seconda che il paziente sia affetto o meno da scompenso cardiaco; comprende **l'ottimizzazione della terapia medica in corso**, **l'astensione da alcolici e benzodiazepine** (potenzialmente esacerbanti l'apnea),²³ **la perdita di peso** e **il trattamento con cPAP**. L'obesità rappresenta il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di apnea ostruttiva nella popolazione generale²⁴ e nei pazienti affetti da scompenso.^{19,25} Inoltre dati recenti del Framingham Heart Study indicano che sovrappeso e obesità sono associati al rischio aumentato di scompenso cardiaco e morte, per lo più dovuta a cause cardiovascolari.²⁶ I pazienti con scompenso cardiaco e associati sovrappeso e obesità dovrebbero ricevere una dieta adeguata ed essere incoraggiati a perdere peso, indicazioni che, se adottate, sembrano ridurre le apnee ostruttive.²⁴ La ventilazione con cPAP previene l'ostruzione delle alte vie aeree ed è usata in modo estensivo per il trattamento della SAS ostruttiva nella popolazione generale. Ancora pochi studi sono disponibili sull'uso di tale ventilazione assistita nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.^{27,28} La ventilazione con cPAP permette di eliminare gli episodi di apnea ostruttiva e di desaturazione ossiemoglobinica; inoltre, a lungo termine, sembra incrementare la frazione d'eiezione ventricolare sinistra, risultato importante dal momento che la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro è un fattore predittivo di sopravvivenza nello scompenso cardiocircolatorio. Nella popolazione generale, il trattamento dell'apnea ostruttiva con cPAP nasale normalizza

le alterazioni neuro-ormonali, la vasodilatazione, lo stato di ipercoagulabilità e quello di attivazione leucocitaria.²⁹ Effetti simili, se dimostrati su grandi numeri nei soggetti con scompenso di circolo, avrebbero evidenti benefici. In assenza di chiare indicazioni, riteniamo che i pazienti affetti da scompenso cardiaco e da concomitanti disturbi respiratori ostruttivi del sonno di grado moderato-severo meritano un trattamento ventilatorio con cPAP; nel caso in cui tale ventilazione non sia tollerata può essere utilizzato il dispositivo con ventilazione bi-level, in cui la pressione indotta varia con la fase del ciclo respiratorio (valori pressori più bassi durante l'espirazione sono meglio tollerati dal paziente).

Trattamento dell'apnea centrale

In considerazione della limitata disponibilità e dei costi dell'esame polisonnografico, prima di eseguire lo studio diagnostico è a nostro parere essenziale **ottimizzare il trattamento medico dello scompenso cardiaco**, elemento che si è dimostrato di fondamentale importanza nel ridurre/eliminare il disturbo respiratorio del sonno,³⁰ probabilmente attraverso diversi meccanismi tra cui la riduzione della pressione di incuneamento polmonare, la normalizzazione della PaCO₂, l'incremento dello stroke-volume, il miglioramento del tempo di circolo e la normalizzazione della capacità funzionale residua.

Altri trattamenti dimostratisi utili sono l'O₂ terapia, la teofillina e la ventilazione in cPAP.

O₂ terapia. I meccanismi attraverso cui la somministrazione di O₂ notturna migliora l'apnea centrale possono essere molteplici: l'incremento di PaCO₂ con riduzione dell'iperventilazione, l'incremento delle scorte di O₂ in cuore e polmoni, il ripristino della risposta ventilatoria alla CO₂. Sebbene non siano al momento disponibili studi prospettici che su larga scala dimostrano la riduzione di morbilità e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco trattati con O₂ terapia notturna, studi preliminari³¹⁻³⁵ sembrano dimostrare che tale trattamento migliora l'AHI (apnee-ipopnee di tipo centrale), elimina le desaturazioni ossiemoglobiniche, riduce gli arousal e l'attività simpatica e infine migliora la capacità funzionale del paziente. Tutto ciò potrebbe teoricamente migliorare la qualità di vita del paziente e forse la sua prognosi a distanza.

Teofillina. Diversi studi^{36,37} hanno dimostrato l'efficacia della teofillina a dosaggio terapeutico nel tratta-

mento delle apnee centrali nel paziente scompensato (riduzione significativa di AHI, miglioramento della SaO_2). Il possibile meccanismo d'azione risiede nell'incremento della ventilazione indotta dal farmaco, dovuta forse a inibizione competitiva dell'adenosina che riduce la respirazione. Mancano però studi controllati sulla sicurezza a lungo termine del farmaco, in particolare per quanto riguarda la sua potenziale aritmogenicità in soggetti affetti da scompenso cardiaco. Forse per tale motivo il farmaco non è prescritto in modo sistematico in tale patologia.

cPAP. Studi preliminari hanno fatto ben sperare quanto a miglioramento della sopravvivenza di pazienti scompensati trattati con cPAP.³⁸ Il più ampio studio sin qui condotto, il CANPAP³⁹ (Canadian Continuous Positive Airway Pressure for patients with central sleep apnea and heart failure), non ha però confermato questa ipotesi, avendo dimostrato che sebbene il trattamento ventilatorio riduca l'AHI, migliori l'ossigenazione notturna, la frazione d'eiezione ventricolare sinistra e i metri percorsi al test del cammino dei 6 minuti e riduca i livelli di norepinefrina, non migliora la qualità di vita ma soprattutto la sopravvivenza e la morbilità, senza ridurre in modo significativo la necessità di ricorrere al trapianto cardiaco. Tuttavia, per stessa ammissione degli autori, il miglioramento della terapia farmacologica intercorso durante la fase di reclutamento dello studio (in particolare l'incrementato utilizzo dei betabloccanti) ha ridotto in modo significativo il numero di eventi primari osservati, determinando la necessità di studi di maggiori dimensioni per giungere a una conclusione definitiva della questione. In tale contesto quindi l'utilizzo routinario di cPAP non è raccomandabile per ridurre mortalità e morbilità in pazienti con scompenso cardiaco e apnee centrali; rimangono da discutere la proposta di tale trattamento ai pazienti con scompenso cardiaco per alleviarne i sintomi, e se la ricerca clinica debba procedere a identificare sottogruppi di pazienti in cui la terapia ventilatoria possa essere efficace nel miglioramento della prognosi.

Terapia elettrica e sindrome dell'apnea del sonno

Partendo dal riscontro che pazienti affetti da SAS presentano bradiaritmie notturne e/o tachiaritmie parossistiche sopraventricolari, e che l'overdrive atriale, atto

a ridurre le stesse tachiaritmie, sembra migliorare anche i disturbi respiratori del sonno,^{40,41} nel 2002 Garrigue e coll.⁴² hanno dimostrato che l'overdrive atriale (FC di pacing >15 bpm di quella media notturna spontanea del singolo soggetto) migliora in modo significativo le apnee centrali e ostruttive dei 15 pazienti arruolati (riduzione media del 57% di AHI). Più recentemente Simantirakis⁴³ ha pubblicato i dati di uno studio randomizzato in cui compara gli effetti della cPAP e quelli dell'overdrive atriale in 16 pazienti affetti da apnee ostruttive. I risultati sono in netto contrasto con quelli di Garrigue: infatti, mentre la cPAP migliora in modo inequivocabile l'AHI, la qualità del sonno e la sonnolenza diurna, l'overdrive atriale di per sé non migliora alcuno di questi parametri. La possibile giustificazione di tali differenti risultati risiede probabilmente nella tipologia di pazienti arruolati: mentre nello studio di Garrigue la SAS era di grado moderato, il 60% dei soggetti presentava disfunzione sistolica ventricolare sinistra e non a caso un'elevata percentuale di apnee di tipo centrale, i pazienti arruolati da Simantirakis erano obesi, presentavano sonnolenza diurna e un AHI medio di 49, indicatore di SAS severa. Inoltre lo scompenso cardiaco, la disfunzione ventricolare sinistra e la presenza di apnee di tipo centrale erano criteri di esclusione dallo studio. A giustificazione dei risultati ottenuti da Garrigue potrebbe avere un ruolo importante il possibile incremento dell'output cardiaco indotto dall'overdrive atriale, dato significativo se considerato nel contesto di pazienti con elevata percentuale di disfunzione sistolica ventricolare sinistra, con conseguente stabilizzazione del pattern ventilatorio. Atteso quindi che l'overdrive atriale in pazienti con apnee ostruttive non abbia portato ad alcun significativo risultato sul pattern respiratorio, come evidenziato dallo studio di Simantirakis.⁴³

In conclusione, nel contesto clinico della SAS con apnea di tipo ostruttivo, l'overdrive atriale sembra avere un ruolo molto limitato; al contrario, presidi terapeutici quali la cPAP hanno un ruolo decisivo nel migliorare il pattern respiratorio e i sintomi.⁴⁴

Solo studi di maggiori dimensioni potrebbero infine stabilire se il pacing atriale possa agire favorevolmente sul pattern respiratorio di pazienti con scompenso cardiaco. In tale contesto è però la terapia di resincronizzazione ventricolare che forse presenta basi fisiopatologiche più interessanti. Dati incoraggianti⁴⁵ sembra-

no indicare che pazienti con scompenso cardiaco e SAS di tipo centrale beneficiano della terapia di resincronizzazione ventricolare in termini di qualità del sonno e di AHI. Ovviamente non è ancora possibile trarre conclusioni definitive a tal proposito, ancor meno sulle specifiche implicazioni prognostiche di questo approccio, ma sicuramente questo rimane un interessante ambito in cui indirizzare la ricerca, per approfondire i meccanismi fisiopatologici di base da cui possono dipendere i benefici effetti della terapia di resincronizzazione ventricolare.

Bibliografia

1. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
2. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part I: obstructive sleep apnea. *Circ* 2003;107:1671-1678.
3. Remmers JE, Degroot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44:931-938.
4. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989;2:613-622.
5. Alex CG, Onal E, Lopata M. Upper airway occlusion during sleep in patients with Cheyne-Stokes respiration. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:42-45.
6. Shepard JW Jr, Pevernagie DA, Stanson AW, et al. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:250-254.
7. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part II: central sleep apnea. *Circ* 2003;107:1822-1826.
8. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med* 2004;95:213-231.
9. Commissione Paritetica AIPO-AIMS. Linee guida di procedura diagnostica nella sindrome della apnea ostruttiva dell'adulto. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2001;16:278-280.
10. Defaye P, Pepin JL, Poezevara Y, et al. Automatic recognition of abnormal respiratory events during sleep by a pacemaker transthoracic impedance sensor. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15(9):1034-1040.
11. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
12. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-109.
13. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
14. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertension* 2001;19:2271-2277.
15. Moore T, Gullsbj S, Rabben T, et al. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996;7:475-478.
16. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-2594.
17. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997;96:246-252.
18. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-1440.
19. 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;97:2154-2159.
20. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction. Prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003;107:727-732.
21. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000;101:392-397.
22. Ryan CM, Usui K, Floras JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-785.
23. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:353-359.
24. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239.
25. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-1106.
26. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313.
27. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;248:1233-1241.
28. Mansfield DR, Gollogly C, Kaye DM. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361-366.
29. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Review* 2003;7:35-51.
30. Solin P, Bergin P, Richardson M, et al. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999;20:1201-1209.
31. Hanly PF, Millar TW, Steljes DG, et al. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989;111:777-772.
32. Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ. Effects of nasal O₂ on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep* 1999;22:1101-1106.
33. Andreas S, Bingeli C, Mohacsi P, et al. Nasal oxygen and muscle

Sindrome dell'apnea del sonno

- sympathetic nerve activity in heart failure. *Chest* 2002;123:336-371.
34. Staniforth AD, Kinneart WJM, Hetmanski DJ, et al. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998;19:922-928.
 35. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, et al. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1486-1490.
 36. Dowdell WT, Javaheri S, McGinnis W. Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome. Clinical and polysomnographic features. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:871-879.
 37. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:562-567.
 38. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes ventilation. *Circulation* 2000;102:61-66.
 39. Bradley TD, Logan AG, Kimoff J, et al for the CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *New Engl J Med* 2005;353:2025-2033.
 40. Garrigue S, Barold SS, Cazeau S, et al. Is there a synergic effect of propafenone associated with atrial overdrive pacing for atrial arrhythmia prevention? A randomised crossover study. *Heart* 2000;83:172-177.
 41. Garrigue S, Barold SS, Cazeau S, et al. Prevention of atrial arrhythmias during DDD pacing by atrial overdrive. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1751-1759.
 42. Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:402-412.
 43. Simantirakis EN, Schiza SE, Chrysostomakis SI, et al. Atrial overdrive pacing for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2568-2577.
 44. Gottlieb DJ. Can sleep apnea be treated without modifying anatomy? *N Engl J Med* 2005;24:2604-2606.
 45. 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(1):68-71.

Indirizzo per la corrispondenza:

Simona Sarzi Braga
Divisione di Cardiologia
Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS
Istituto Scientifico di Tradate
Via Roncaccio, 16
21049 Tradate (Va)
Tel.: 0331-829111
Fax: 0331-829303
E-mail: ssarzibraga@fsm.it