

L'apnea notturna: cattiva compagna dello scompenso

Stefano Marchesi, Gabriele Ferrario
Raggruppamento di Riabilitazione Cardiologica
Casa di Cura Eremo - Arco (TN)

La apnea centrale (specie quando si configura nella successione classica del respiro periodico di Cheyne-Stokes) ha una elevata prevalenza fra i pazienti con scompenso cardiaco. Numerosi lavori mettono in evidenza che le conseguenze della apnea centrale sono di natura sia meccanica sia chimica e intervengono negativamente nell'equilibrio del sistema nervoso autonomo. Nel loro complesso rappresentano un elemento prognostico sfavorevole indipendente. I disturbi del sonno dei soggetti con scompenso cardiaco non sono a tutt'oggi sufficientemente considerati specie quando si tratta di definire la prognosi quod vitam del paziente. È necessario che gli addetti ai lavori sviluppino una maggiore sensibilità nei confronti del problema. Le soluzioni terapeutiche sono per lo più in fase sperimentale e sostenute dall'evidenza solo di piccoli trial. Occorre impostare studi clinici randomizzati su larga scala per definire con esattezza sia l'entità reale del fenomeno sia l'approccio terapeutico ideale per questo tipo di pazienti.

Central sleep apnoea, commonly referred to as Cheyne-Stokes respiration, has a strikingly higher prevalence in patients with heart failure as compared with the general population. There are body of evidence that mechanical, hemodynamic, autonomic and chemical effects of central sleep apnoea are further risks of accelerated progression of heart failure. Nevertheless the clinical implication of these breathing disorders are seldom considered in the evaluation and management of the disease. Indeed sleep disorders are not only very common in heart failure but they are an independent risk factor to take into account as long as life expectancy in heart failure is considered. Few randomised trials of therapy suggest that relieving these sleep disorders may improve cardiovascular outcome in patients with heart failure. More large scale, randomized clinical trials are needed to determine the optimal approach to such patients.

Smettere di respirare fa sempre male ma se chi soffre di apnea è affetto da scompenso cardiaco è assai peggio. La sentenza sembra tratta dalle massime del celebre Catalano ma in realtà contribuisce a ricollocare nella giusta luce un aspetto dello scompenso fin qui un po' trascurato.

È paradossale ma si torna a parlare di apnea 'centrale' nello scompenso sull'onda della popolarità raggiunta in letteratura dalla apnea 'ostruttiva' la cui valenza negativa in termini di genesi e prognosi nella cardiopatia è ormai fuori discussione. *Cardiology Science* si è già ampiamente occupata del problema OSAS (Ostruttive Sleep Apnea Syndrome) e per questo rinviando all'ampia messa a punto di Barioli sul secondo numero del 2003 della rivista.

Qui vogliamo occuparci della **apnea centrale** nello **scompenso cardiaco** che, specie quando si manifesta in sequenze ripetitive secondo il classico respiro periodico di Cheyne-Stokes, si accompagna a una prognosi particolarmente sfavorevole¹.

Per cercare di capirne di più riferiamoci ad alcune note nozioni della regolazione del respiro durante il sonno.

La regolazione del respiro durante il sonno avviene ad opera del centro respiratorio bulbare il quale risponde a tre ordini di informazioni: metaboliche, meccaniche e comportamentali. Le informazioni metaboliche sono rappresentate dalle variazioni di PaCO₂: un aumento della PaCO₂ stimola il centro respiratorio bulbare mentre una riduzione, se critica, lo inibisce. Le informazioni meccaniche provengono dai recettori vagali polmonari 'dell'irritazione' che vengono distesi dalla congestione del piccolo circolo e che avviano un'iperventilazione riflessa.

Le informazioni comportamentali, infine, intervengono solo durante la fase di veglia e poco hanno a che fare con le apnee notturne. Nelle apnee centrali (diversamente dalle ostruttive dove l'ostruzione dinamica delle alte vie aeree svolge il ruolo principale) l'interruzione del respiro è dovuta al venir meno dell'impulso generato dal centro respiratorio bulbare. Occasionalmente questo meccanismo si instaura anche nel soggetto sano; avviene per lo più nella fase di addormentamento ed è secondario a una instabilità del centro del respiro. Ben altro significato hanno invece le apnee che si manifestano nel soggetto con scompenso cardiaco specie quando si presentano ininterrottamente per tutta la notte secondo le ben note modalità del respiro periodico di Cheyne-Stokes.

Il respiro periodico è presente nel 30-40% dei soggetti affetti da scompenso^{3,4}, è più frequente in caso di ipocapnia e di fibrillazione atriale cronica e si accompagna a un netto peggioramento della prognosi quoad vitam.

Secondo alcuni autori⁵ la diversa (e fin qui non chiarita) distribuzione del respiro periodico nei due sessi può contribuire a spiegare perchè la prognosi dello scompenso nei soggetti di sesso maschile è peggiore di quello delle donne.

Vediamo in sintesi **come si instaura** (Fig. 1) l'apnea notturna nello scompenso. Quando il paziente si sdraia, la redistribuzione del volume circolante dagli arti inferiori al piccolo circolo favorisce la congestione polmonare. I recettori vagali polmonari dell'irritazione vengono stimolati e provocano iperventilazione. L'iperventilazione, a sua volta, determina una riduzione critica della PaCO₂.

Esiste di norma un valore soglia di PaCO₂ (mediamente



intorno ai 35 mm di Hg) al di sotto del quale cessa la stimolazione del centro bulbare e il respiro si interrompe. All'interruzione del respiro segue un aumento della PaCO₂, una riduzione della PaO₂ e l'attività respiratoria riprende⁶. Questo meccanismo può essere condizionato sia da un innalzamento della soglia apnoica di PaCO₂ sia da condizioni che favoriscono una iperventilazione cronica. Il soggiorno in alta quota è un classico esempio dove l'iperventilazione favorisce un frequente abbassamento della PaCO₂ al di sotto della soglia, un conseguente respiro periodico e una frammentazione del sonno⁷. Alcuni autori ritengono che nello scompenso congestizio l'apnea notturna sia favorita anche da una aumentata risposta ventilatoria alle variazioni di PaCO₂.

La ripresa della attività respiratoria si accompagna spesso a un microrisveglio registrato all'elettroencefalogramma (l'arousal anglosassone). L'arousal può favorire l'iperventilazione e contribuire così a mantenere il circolo vizioso. Barioli, nella sua esauriente revisione dell'OSAS, ci ha spiegato che nelle apnee ostruttive l'arousal è determinante per risolvere l'apnea. Nelle forme centrali, invece, il microrisveglio elettroencefalografico può mancare perché la ripresa della attività respiratoria avviene principalmente per una modificazione dei gas ematici. Questi diversi meccanismi fisiopatologici danno ragione della maggiore frammentazione del sonno nei soggetti affetti da apnee ostruttive e quindi della maggiore sonnolenza diurna di questi pazienti⁴. L'iperattivazione del sistema nervoso simpatico (con conseguente tachicardia e vasocostrizione periferica) è comune anche alle forme centrali. Sia la tachicardia sia la vasocostrizione periferica determinano in una fase di ipossiemia (quale è appunto quella che contraddistingue l'apnea) un incremento del lavoro cardiaco e un aumento del consumo di ossigeno del miocardio.

I sintomi possono mancare. Tuttavia se il risveglio avviene durante la fase di iperventilazione, il paziente può descrivere i sintomi della dispnea parossistica notturna⁸.

La coesistenza delle apnee centrali e delle OSAS non è rara. Queste ultime tendono a manifestarsi nella prima parte della notte; le centrali nella seconda quando l'aumentato ritorno venoso per il decubito supino e le cicliche variazioni del postcarico dovuto alle conseguenze emodinamiche delle apnee ostruttive aggravano la funzione ventricolare sinistra, favoriscono la congestione polmonare e, conseguentemente, il respiro periodico^{9,12}. Non è raro infine assistere a un viraggio da forme prevalentemente ostruttive a forme centrali. Ciò avviene per lo più quando l'OSAS aggrava progressivamente la compromissione funzionale del ventricolo sinistro favorendo

i meccanismi fisiopatogenetici della forma centrale. Come già detto la presenza di apnee centrali peggiora la prognosi per la vita e aumenta la probabilità di trapianto cardiaco. Questo è vero anche quando l'analisi esclude il contributo di altri fattori di rischio potenzialmente confondenti¹³⁻¹⁴.

Molti autori hanno cercato di capire perché il respiro periodico aggrava la prognosi dello scompensato. Di volta in volta la responsabilità è stata attribuita all'aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, alla sfavorevole attivazione neuroormonale ovvero alla aumentata vulnerabilità aritmica¹⁵⁻¹⁹.

In particolare l'elevata attivazione adrenergica è documentata dalla alta concentrazione di catecolamine plasmatiche e urinarie che è proporzionale al numero degli arousal e al grado di ipossia¹⁸. Gli obiettivi della terapia sono comuni a quelli dello scompenso: migliorare la performance del ventricolo sinistro, la qualità della vita e la sopravvivenza^{14,20}. La terapia farmacologica va ottimizzata con l'opportuna adozione dei tradizionali schemi di trattamento con ACE inibitori, beta bloccanti e diuretici. Mentre l'impiego dei beta bloccanti contribuisce a contrastare favorevolmente l'aumento del tono simpatico, l'uso dei diuretici deve essere prudente perché può indurre un'alcalosi metabolica, avvicinare la PaCO₂ a quello della soglia di apnea e favorire pertanto l'insorgenza del

respiro periodico^{21,23}. L'ossigeno terapia somministrata durante le ore notturne corregge nel breve periodo (dalla prima notte di somministrazione fino al mese) l'ipossiemia tipica delle apnee, riduce il numero delle crisi e abbassa i tassi di norepinefrina circolante^{24,26}. Nel trattamento prolungato, però, l'ossigeno terapia non sembra incidere positivamente né sulla funzione contrattile del ventricolo sinistro né sulla qualità della vita²⁶. Il dato non sorprende: l'ossigeno somministrato durante la notte elimina le desaturazioni ossiemoglobiniche ma non incide, come abbiamo visto, sugli aspetti principali del meccanismo che sostiene l'apnea. Migliori risultati sembra possano essere ottenuti con la somministrazione di una miscela ipercapnica²⁷. Dati promettenti sembrano venire dall'impiego del pacing atriale²⁸. Il perché non è chiaro. Tra le ipotesi prese in considerazione la più accreditata vuole che in questo modo vengano evitate le aritmie ipocinetiche potenzialmente responsabili della congestione del piccolo circolo e degli edemi tissutali (non ultimo quello delle prime vie aeree). La CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) conserva il suo collaudato ruolo terapeutico tra le modalità di ventilazione notturna. Essa determina un aumento della pressione intratoracica e riduce il post carico del ventricolo sinistro²⁹; aumenta la frazione di eiezione³⁰, riduce l'attività simpatica³¹ e il numero di aritmie ipercinetiche ventricolari³².

In conclusione: il respiro periodico influenza negativamente l'evoluzione dello scompenso cardiaco. Tutti i pazienti affetti da scompenso dovrebbero essere sottoposti a esame polisonnografico. Tuttavia solo pochi centri cardiologici sono dotati della strumentazione necessaria. È opportuno pertanto che l'esame polisonnografico venga riservato almeno alle forme più gravi di scompenso, quelle meno controllate dalla terapia farmacologica e dove le apnee sono causa di sintomi.

Bibliografia

1. T. Douglas Bradley, MD; John S. Floras, MD, Dphil. Sleep apnea and heart failure. *Circulation*. 2003; 107:1822-1826.
2. G. Coccagna, S. Smirne. Manuale Medicina del Sonno. 1993. Periodici UTET scientifici.
3. 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 Resp Crit Care Med*. 1999; 160:1101-1106.
4. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with congestive heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97:2154-2159.
5. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:6A-13A.
6. Skatrud J, Dempsey J. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 1983; 55: 813-822.
7. West L, Peters R, Aksenes G, Maret K, Milledge J, Schoene R. Nocturnal periodic breathing at altitude of 6300 and 8050 m. *J Appl Physiol* 1986; 61: 280-287.
8. Harrison TR, King CE, Calhoun JA, et al. Congestive heart failure: Cheyne-Stokes respiration as the cause of dyspnea at the onset of sleep. *Arch Int Med*. 1934; 53:891-910.
9. Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, et al. Relationship of PaCO₂ to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J*. 2002; 19:37-40.
10. Tilkin AG, Guilleminault C, Schroeder JS, et al. Hemodynamics in sleep-induced apnea: studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med*. 1976;85:714-719.
11. Tolle Fa, Judy WV, Yu PL, et al. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1983;55:1718-1724.
12. Gibbs JS, Cunningham D, Shapiro LM, et al. Diurnal variation of pulmonary artery pressure in chronic heart failure. *Br Heart J*. 1989;62: 30-35.
13. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;99: 1435-1440.
14. 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 respiration. *Circulation*. 2000; 102:61-66.
15. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, et al. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:808-813.
16. Franklin KA, Sandstrom E, Johansson G, et al. Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. *J Appl Physiol*. 1997;83:1184-1191.
17. Lorenzi-Filho G, Dajani HR, Leung RS, et al. Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1147-1154.
18. Naughton MT, Bernard DC, Liu PP, et al. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:473-479.
19. Javaheri S, Corbett WS. Association of low PaCO₂ with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med*. 1998;128:204-207.
20. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, et al. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151: 92-97.
21. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al. Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1245-1250.
22. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, et al. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002;165:1251-1259.
23. Bradley TD. Crossing the threshold: implications for central sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002;165:1203-1204.
24. Hamly PJ, Millar TW, Steljes DG, et al. The effects of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1989;111:777-782.
25. Franklin KA, Eriksson P, Sahlin P, et al. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest*. 1997;111:163-169.
26. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, 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.
27. Leung R.S.T. et al. Influence of Cheyne-Stokes respiration on cardiovascular oscillations in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1534-1539.
28. Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:404-412.
29. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, et al. Effects of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1995; 91:1725-1731.
30. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:377-382.
31. Kaye DM, Mansfield D, Aggarwal, et al. Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. *Circulation*. 2001;103:2336-2338.
32. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation*. 2000;101: 392-397.

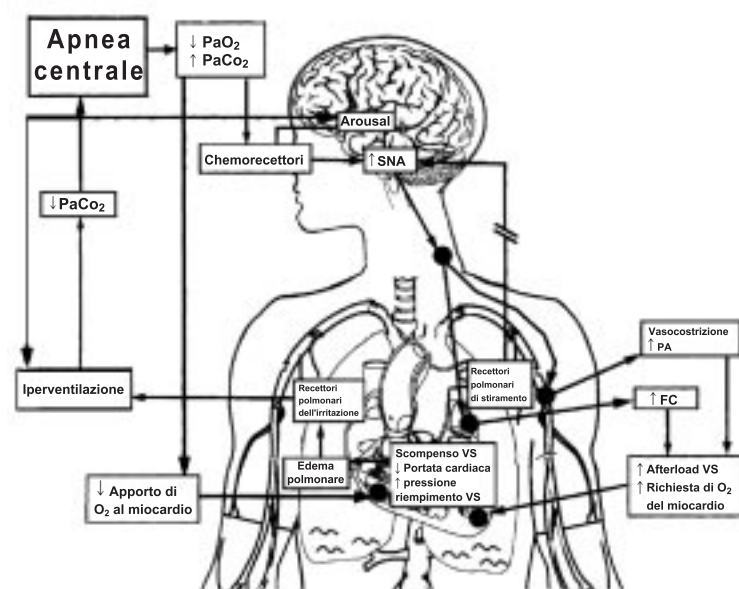


Fig. 1 - L'apnea centrale nello scompenso cardiaco viene innescata dall'aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro e dalla conseguente congestione del piccolo circolo che determina una attivazione dei recettori dell'irritazione polmonare, iperventilazione e ipocapnia. Gli arousal favoriscono un ulteriore brusco aumento della ventilazione portando i valori di PaCO₂ al di sotto dei valori soglia per la ventilazione e innescando l'apnea centrale. Anche la forma centrale si associa a una aumentata attività del sistema nervoso simpatico (SNA). Questa comporta un aumento della pressione arteriosa (PA) e della frequenza cardiaca (FC) con un conseguente incremento delle richieste di O₂ da parte del miocardio proprio mentre la disponibilità di O₂ si riduce. Questa successione di eventi favorisce la creazione di un circolo vizioso patofisiologico.

(La figura è tratta e modificata da Bradley T.D. e Floras J, *Circulation* 2003; 107:1822-1826)