

## SINDROME DELLE APNEE NOTTURNE (SAS: SLEEP APNEA SYNDROME)

Tra il 20 ed il 30% della popolazione ne soffre ma la maggior parte dei pazienti sfugge alla diagnosi. Quali sono i rischi?

I disturbi respiratori notturni (SDB, Sleep Disordered Breathing) sono molto frequenti. La loro prevalenza è stimata fra il **20% ed il 30% nella popolazione** adulta europea e nordamericana, con maggiore espressione nei maschi rispetto alle femmine (1). Tali dati di prevalenza sono tuttavia imprecisi e si stima che circa il 93% delle donne e l'82% degli uomini affetti da SDB di grado moderato/severo non ne siano diagnosticati (2). La forma più severa di SDB è rappresentata dalla sindrome delle apnee notturne (**SAS, Sleep Apnea Syndrome**), definita come una condizione in cui si verificano, per ogni ora di sonno, almeno 10-15 episodi di apnea e/o ipopnea (cessazione totale o riduzione rilevante del flusso respiratorio per almeno 10s) associati a sintomi di forte russamento, sonno agitato e/o eccessiva sonnolenza diurna. La prevalenza di SAS non diagnosticata nell'adulto sembra superare il 14% (3), con una frequenza particolarmente elevata nei soggetti con scompenso sistolico e ridotta frazione di eiezione (LVEF) (4-6). La presenza di SAS è associata ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari (Figura 1) (7-8)



*Figura 1. Sleep Apnea e comorbidità cardiovascolari*

La SAS può essere associata ad ipertensione sistemica che può perdurare anche nel periodo diurno (9). La presenza di SAS ostruttiva (OSA) in pazienti ipertesi si associa a maggiori comorbidità (10). La OSA è inoltre un predittore indipendente di stroke, e nei pazienti sopravvissuti allo stroke può associarsi ad aumentata mortalità e peggioramento dell'outcome funzionale a lungo termine (11,12). Le OSA hanno un'elevata prevalenza in pazienti con attacchi ischemici transitori e stroke (13). La SAS, prevalentemente nella forma centrale, è molto rappresentata (prevalenza > 50%) anche nei pazienti con scompenso cardiaco (14,15). La presenza e il grado di severità della SAS sono associate ad un'aumentata mortalità in questi pazienti (16).

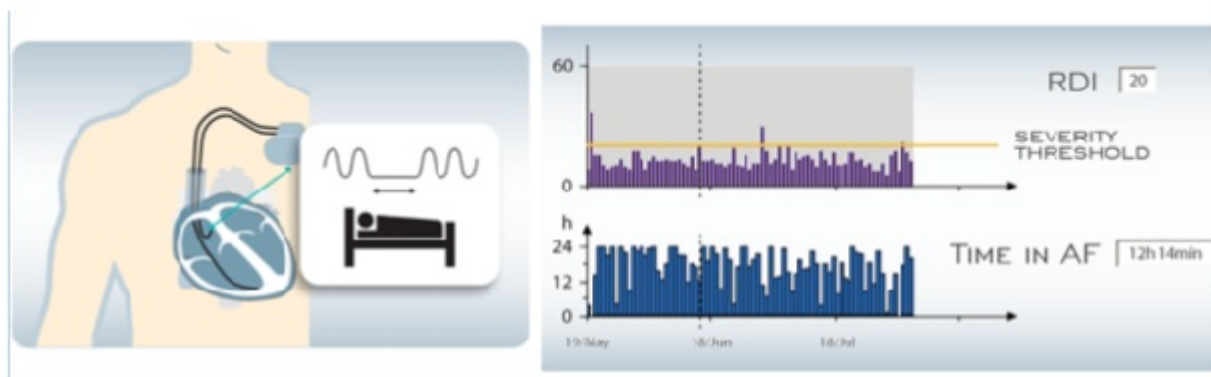
## SAS ed Aritmie Cardiache

Molti aspetti legano la SAS alle aritmie cardiache: aumentata pressione intratoracica, disregolazioni del sistema nervoso autonomo, ipertensione sistemica e polmonare, rimodellamento atriale e processi infiammatori (14). La letteratura riporta una prevalenza di Sleep Apnea del 43%-73% nei pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) (17). Inoltre, anche i pazienti affetti da malattia del nodo del seno o blocco AV soffrono di SAS severa in circa il 25% dei casi (18). Oltre ad un'evidente associazione tra Sleep Apnea e FA, quest'ultima risulta inoltre più difficile da trattare nei pazienti con SDB (19); i pazienti con OSA non trattati hanno un maggior rischio di ricorrenza di FA rispetto ai pazienti trattati con nCPAP (nasal Continuous Positive Airway Pressure) (20). Anche nei pazienti post-ablazione, la ricorrenza di FA è maggiore nei soggetti con OSA (21,22). Complessivamente, nei pazienti con SAS le ricorrenze di ipossia intermittente e le alterazioni dell'attività del sistema nervoso simpatico portano ad una più elevata incidenza di aritmie notturne, con un aumento del rischio di FA (x 4 volte), Tachicardia Ventricolare Non-Sostenuta (x 3 volte) ed extrasistolia ventricolare (x 2 volte) (23). Infine, le apnee del sonno sono state identificate come predittore indipendente di aritmie ventricolari nello scompenso cardiaco (24). La prevalenza e la complessità delle aritmie sono maggiori nei soggetti con SAS più severa (23-24), anche nei pazienti portatori di defibrillatore impiantabile (ICD) (25-27). Recentemente lo studio VISION - presentato al meeting scientifico HRS 2013 (28) - ha valutato la prevalenza di SAS in un gruppo non selezionato di pazienti portatori di ICD (con/senza resincronizzazione ventricolare), investigando la relazione tra SAS e burden di tachiaritmie ventricolari su un anno di follow-up. I dati aritmici sono stati raccolti attraverso le memorie diagnostiche del dispositivo, mentre per lo screening di SAS è stato utilizzato un registratore Holter in grado di monitorizzare contemporaneamente il tracciato elettrocardiografico (ECG) ed un segnale di pressione nasale (NP-Holter), metodo già validato tramite confronto con gold standard polisomnografico (29). Un set completo di dati (aritmie dalle memorie dell'ICD + registrazione NP-Holter) si è reso disponibile per n=214 pazienti (età 64.3±10.8 anni; 91% maschi). Fra le caratteristiche demografiche salienti: prevenzione secondaria/primaria 62%/38%, BMI 28±4 Kg/m<sup>2</sup>, LVEF 35.3±13.6%, sostituzioni ICD 33.2%, NYHA I/II 21%/60%, noti per ipertensione 12%, impianto modello biventricolare 16%. Con una diagnosi di SAS basata sulla presenza di un indice orario di apnea/ipopnea AHI≥15, 109 pazienti (51% della popolazione) sono stati classificati come affetti da SAS alla fine del periodo di osservazione. Il genere maschile è l'unica variabile demografica identificata in baseline come correlata in modo significativo alla presenza di SAS nel follow-up. L'occorrenza di tachiaritmie ventricolari (VTA) è stata documentata nel 31% dei pazienti, con una differenza significativa fra pazienti affetti da SAS moderata-severa (38%) rispetto a pazienti non affetti da SAS (24%). Non si è viceversa osservata differenza significativa nell'occorrenza di VTA fra pazienti con SAS moderata (35%) vs. severa (39%). Il burden aritmico (numero di episodi di VTA per anno) aumenta proporzionalmente all'aumentare del grado di severità della SAS (Tabella 1).

Gruppi di Pazienti	n (%)	Media	Dev. Std.	p (vs. No SAS o SAS-lieve, test chi-quadro)
No SAS opp. SAS lieve (AHI<15)	105 (49%)	0.9	2.6	-
SAS moderata (15<AHI<30)	66 (31%)	9.9	40.9	< 0.0001
SAS severa (AHI>30)	43 (20%)	38.0	215.0	< 0.0001

Tabella 1

Vi è infatti differenza significativa nel burden aritmico tra pazienti SAS-negativi e pazienti con SAS moderata o severa (mentre  $p=ns$  confrontando SAS moderata vs SAS severa). Nell'ambito delle indicazioni all'impianto di un dispositivo si è recentemente resa disponibile una tecnologia con funzioni diagnostiche dedicate alla stima degli indici di disturbo respiratorio nel follow-up, con la conseguente possibilità di correlarli con l'incidenza di aritmie sopraventricolari (Figura 2).



*Figura 2. Misura della Ventilazione minuto con Pacemaker cardiaco impiantato (sinistra); andamento nel tempo dell'indice di disturbo respiratorio (RDI) e del tempo totale in FA, con dettaglio giornaliero fino a 6 mesi di follow-up (destra).*

## **Conclusioni**

La correlazione tra sindrome delle apnee notturne (SAS) e comorbidità cardiovascolari – ed in particolare il legame con bradi- e tachi-aritmie - è sempre più documentato ed oggetto d'investigazione clinica. In generale, **i pazienti non trattati per i disturbi del respiro notturno di grado severo vanno incontro ad un aumentato rischio di mortalità (anche 4/5 volte rispetto ad un soggetto sano)**. La prevalenza di questa patologia (SAS) – spesso non diagnosticata - è elevata ed interessa in modo rilevante anche (tra i pazienti cardiopatici) i portatori di dispositivi impiantabili, ICD e pacemaker. Per questi ultimi, in particolare, è importante considerare il circolo vizioso che si può instaurare tra SAS e burden aritmico, cui i portatori di dispositivo possono essere particolarmente affetti. Le moderne tecnologie dei dispositivi impiantabili offrono al cardiologo una nuova opportunità diagnostica, che consente uno screening della patologia respiratoria, per indirizzare questi soggetti ad approfondimenti diagnostici e opportune terapie specifiche, al fine di migliorarne anche il quadro clinico cardiovascolare.

## **Bibliografia**

1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217–39.
2. Young T, Evans L & al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:705–6.
3. Durán J, Esnaola S & al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685–9.
4. Sin DD, Fitzgerald F & 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;160:1101–6.
5. Lanfranchi PA, Somers VK & al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003;107:727–32.
6. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int. J Cardiol* 2006;106:21–8.
7. Shahar E, Whitney CW & 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.
8. Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Intern Med J* 2004;34:420–6.
9. Clark D 3<sup>rd</sup>, Guichard JL, Calhoun DA & al. Recent advancements in the treatment of resistant hypertension. *Postgrad Med.* 2012;124(1):67-73.
10. Sanchez Ruiz Granados E, Saez Rosas P, Grilo Reina A & al. Sleep Apnea Syndrome and Associated Comorbidities. *Journal of Hypertension* 2010;28:e533.
11. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108(1):9-12.
12. Young T, Finn L, Peppard PE & al. Sleep disordered breathing and mortality: 18-yr follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008;31(8):1071-8.
13. Das AM, Khan M. Obstructive sleep apnea and stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(4):525-35.

14. Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias and conduction disorders. *Journal of Electrocardiology* 2012;45(5):508-12.
15. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology and economics. *Respir Care*. 2010;55(9):1155-67.
16. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H & al. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *JACC*. 2007;49(20):2028-34.
17. Altmann DR, Ullmer E, Rickli H & al. Clinical impact of screening for sleep related breathing disorders in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2012;154:256-8.
18. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P & al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007;115:1703–9.
19. Digby GC, Baranchuk A. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: 2012 update. *Curr Cardiol Rev* 2012;8(4):265-72.
20. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA & al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107(20):2589-94.
21. Ng CY & al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011;108(1):47-51.
22. Naruse Y, Tada H, Satohet M & al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following RFCA of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;3:331-7.
23. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E & al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):910–6.
24. Javaheri S, Shukla R, Wexler L. Association of smoking, sleep apnea, and plasma alkalosis with nocturnal ventricular arrhythmias in men with systolic heart failure. *Chest* 2012;141:1449–56.
25. Grimm W, Sharkova J & al. Sleep-disordered breathing in recipients of implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32 Suppl 1:S8–11.

26. Fichter J, Bauer D & al. *Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. Chest 2002;122:558–61.*
27. Tomaello L, Zanolla L & al. *Sleep disordered breathing is associated with appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in congestive heart failure patients. Clin Cardiol 2010;33:E27–30.*
28. Anselme F, Maounis T, Mantovani G & al. *Severity of Sleep Apnea Syndrome Correlates with Burden of Ventricular Tachyarrhythmias in Unselected ICD Patients. Heart Rhythm 2013; HRS meeting abstracts.*
29. Pépin JL, Defaye P & al. *Sleep apnea diagnosis using an ECG Holter device including a nasal pressure (NP) recording: validation of visual and automatic analysis of nasal pressure versus full polysomnography. Sleep Med 2009;10:651–6.*