

RESPIRO DI CHEYNE-STOKES E ALTRI TIPI DI APNEA MORFEICA CENTRALE NELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO: TRATTAMENTO CON CPAP (CONTINUE POSITIVE AIRWAY PRESSURE) E ASV (ADAPTIVE SERVOENTILATION).

L. Ferrera(1), M. Bonavia(1), A. Camerini(2), D. Silvestri(2)

(1) Ospedale La Colletta Pneumologia, Arenzano Genova (2) Ospedale La Colletta Cardiologia, Arenzano Genova.

Nei soggetti affetti da scompenso cardiaco cronico spesso si presentano disturbi respiratori notturni sia ostruttivi che centrali, questi ultimi, specie quando si manifestano in sequenze ripetitive secondo il classico respiro periodico di Cheyne-Stokes, si accompagnano ad una prognosi particolarmente sfavorevole. Per chiarire quanto possa accadere in questi malati necessita un riferimento ad alcune note nozioni della regolazione del respiro durante il sonno. La regolazione del respiro durante il sonno avviene per opera del centro respiratorio bulbare il quale risponde a tre ordini d'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 ha 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 (1,2), è più frequente in caso d'ipocapnia e di fibrillazione atriale cronica e si accompagna a un netto peggioramento della prognosi quoad vitae. Secondo alcuni autori (3) la diversa (e fin qui non chiarita) distribuzione del

respiro periodico nei due sessi può contribuire a spiegare perché la prognosi dello scompenso nei soggetti di sesso maschile è peggiore di quello delle donne. L'apnea centrale notturna nello scompenso s'instaura con il seguente meccanismo: 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 sono 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 riprende (4). Questo meccanismo può essere condizionato sia da un innalzamento della soglia apnoica di PaCO₂ per aumentata chemosensibilità recettoriale probabilmente causata dalla congestione polmonare, sia da condizioni che favoriscono un'iperventilazione cronica, come avviene nel soggiorno in alta quota dove l'iperventilazione favorisce un frequente abbassamento della PaCO₂ al di sotto della soglia, un conseguente respiro periodico e una frammentazione del sonno (5). Alcuni autori ritengono che nello scompenso congestizio l'apnea notturna sia favorita anche da una aumentata risposta ventilatoria alle variazioni di PaCO₂. La ripresa dell'attività respiratoria si accompagna spesso a un microrisveglio registrato all'elettroencefalogramma (l'*arousal*). L'*arousal* può favorire l'iperventilazione e contribuire così a mantenere il circolo vizioso. Nelle apnee ostruttive l'*arousal* è l'evento ultimo che si presenta nell'apnea e che la conclude. Nelle forme centrali, invece, il microrisveglio elettroencefalografico può mancare perché la ripresa dell'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 pazienti (2). 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 d'ipossiemia (qual è appunto quella che contraddistingue l'apnea) un incremento del lavoro cardiaco e un aumento del consumo d'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 notturna (6). 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 (7,8).

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 confondenti (9,10). Molti autori hanno cercato di capire perché il respiro periodico aggrava la prognosi dello scompenso. 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 aritmica. In particolare l'elevata attivazione adrenergica è documentata dall'alta concentrazione di catecolamine plasmatiche e urinari, che è proporzionale al numero degli arousal e al grado d'ipossia (11). Gli obiettivi della terapia sono comuni a quelli dello scompenso: migliorare la performance del ventricolo sinistro, la qualità della vita e la sopravvivenza¹⁰⁻¹². 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 (13-14). 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 (15,16). Nel trattamento prolungato, però, l'ossigeno terapia non sembra incidere positivamente né sulla funzione contrattile del ventricolo sinistro né sulla qualità della vita (16). 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. Dati promettenti sembrano venire dall'impiego del pacing striale (17). Il perché non è chiaro. Tra le ipotesi prese in considerazione la più accreditata vuole che in questo modo siano evitate le aritmie ipocinetiche, potenzialmente responsabili della congestione del piccolo circolo e degli edemi tissutali (non ultimo quello delle prime vie aeree). La CPAP determina un aumento della pressione intratoracica e riduce il post carico del ventricolo sinistro (18); aumenta la frazione d'eiezione (19), riduce l'attività simpatica⁰ e il numero di aritmie ipocinetiche ventricolari²¹. 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.

Materiali e metodi: Nel periodo gennaio-agosto 2007 sono stati presi in considerazione 5 soggetti affetti da Scompenso Cardiaco Cronico (4 Maschi e 1 Femmina), giunti alla nostra osservazione dall'ambulatorio Pneumologico per desaturazioni ossiemoglobiniche evidenziate dalla saturimetria notturna e quindi inquadrati come sospette SAS (Sleep Apnea Sindrome). I pazienti sottoposti a Poligrafia cardiorespiratoria notturna a otto canali (Saturazione Ossiemoglobinica, Frequenza Cardiaca, Posizione Corporea, Movimenti torace, Movimenti Addome, Russamento, Flusso Nasale, con Vital Night 8 VitalAire®), presentavano un quadro prevalentemente caratterizzato da eventi apnoici centrali organizzati in Respiro di Cheyne-Stokes, questi sono stati sottoposti a titolazione con Auto CPAP (Remstar Auto Resprionics®) in Poligrafia cardiorespirato

ria ad otto canali. Per tutti i soggetti si è assistito ad una riduzione delle apnee ostruttive, ma solo un parziale effetto sugli eventi centrali. La notte successiva gli stessi soggetti hanno utilizzato la ventilazione con Adaptive Servo Ventilation (BiPAP[®] auto SV_{TM} Respironics[®]) sempre con Poligrafia cardiorespiratoria a otto canali; in questa seconda notte, si è assistito ad un controllo anche sulle apnee centrali e sul Cheyne-Stokes, quest'effetto presentava significatività statistica $P < 0.01$ che si è mantenuta anche al controllo poligrafico a tre mesi.

Legenda - OAH: *Obstructive Apnea Hipopnea Index*, CAI: *Central Apnea Index*, LVEF: *Left Ventricular Ejection Fraction*, FEV1: *Forced Espiratory Velocity at first second*

Conclusioni: la CPAP ha dimostrato una completa correzione degli eventi ostruttivi presenti, mentre sugli eventi centrali e per il pattern orga-

nizzato in respiro di Cheyne-Stokes non ha consentito adeguato controllo, ed in un caso ha determinato l'emergenza di Complex Sleep Apnea (22,23). La modalità ASV ha dimostrato al pari della CPAP effetto sugli eventi ostruttivi, ma grazie al supporto variabile nella fase inspiratoria ha evidenziato totale risoluzione anche delle apnee centrali e sul respiro Cheyne-Stokes con significatività statistica già dopo la prima notte mantenuta a tre mesi di trattamento, si registra un incremento della LVEF ai tre mesi, anche se non è dimostrata significatività statistica.

Presso il nostro centro è stato disegnato uno studio per valutare oltre all'efficacia sul controllo degli eventi apnoici anche, sul LVEF, sulla qualità di vita, test del cammino e sulle catecolamine circolanti; dei pazienti sottoposti a ventilazione con ASV per 12 mesi.

	T0	T1 (1°NOTTE CPAP)	T2 (2°NOTTE ASV)	T3 (A 3 MESI ASV)
Età	57,2±8,8			
Sex	4 M/ 1 F			
OAH	4,2±1,2	1,6±0,6	1,4±0,6 (ns)	1,6±1,2
CAI	38±16	17,3±7,3	2,2±1,2 (P<0.01)	1,8±2,1
Media delle Desaturazioni	87,3±3,1%	90,2±2,8%	91,7±2,9%	92,1±2,1%
LVEF	39±6%			42±7% (ns)
FEV1	92,7±10,3%			

Bibliografia

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am Coll Cardiol.* 1993;22:6A-13A.
- 4) Skatrud J, Dempsey J. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 1983; 55: 813-822.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;99: 1435-1440.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Bradley TD. Crossing the threshold: implications for central sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165:1203-1204.
- 15) Hanly 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.
- 16) 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.
- 17) Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:404-412.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Kaye DM, Mansfield D, Aggarwald, et al. Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. *Circulation.* 2001;103:2336-2338.
- 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) Gilmartin G S , Daly RW and Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disorder breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:485-493
- 23) Farrell MJ, Terry D. Introducing the revolutionary vpap adapt SV. *Sleep Diagnosis and Therapy* 2007;1:1-2