

Prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco ed apnea ostruttiva del sonno trattati con ventilazione a pressione positiva continua*

Takatoshi Kasai, MD, PhD; Koji Narui, MD; Tomotaka Dohi, MD;
Naotake Yanagisawa, MS; Sugao Ishiwata, MD; Minoru Ohno, MD;
Tetsu Yamaguchi, MD; Shin-ichi Momomura, MD

Introduzione: La terapia con ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) determina diversi benefici ai pazienti con scompenso cardiaco (HF) complicato da apnea ostruttiva del sonno (OSA). Comunque, l'effetto sulla prognosi di questi pazienti non è ancora noto.

Scopo: Determinare quanto la terapia CPAP e la compliance a quest'ultima possano influenzare la prognosi dei pazienti HF con OSA.

Metodi: Abbiamo diviso 88 pazienti con HF ed OSA di gravità da moderata a severa in un gruppo trattato con CPAP (n = 65) ed un gruppo non trattato (n = 23); in seguito, quelli trattati con CPAP sono stati sottoclassificati in base alla compliance alla terapia con CPAP. Tramite analisi multivariata sono state analizzate la frequenza di morti ed ospedalizzazioni.

Risultati: Durante un periodo medio (\pm DS) di $25,3 \pm 15,3$ mesi, il 44,3% dei pazienti sono morti o sono stati ospedalizzati. Un'analisi multivariata ha dimostrato che il rischio di morte e di ospedalizzazione aumentava nel gruppo non trattato (rapporto di rischio [HR], 2,03; intervallo di confidenza [IC] del 95%, da 1,07 a 3,68; $p = 0,030$) e nei pazienti meno aderenti alla terapia con CPAP (HR, 4,02; IC del 95%, da 1,33 a 12,2; $p = 0,014$).

Conclusioni: La terapia con CPAP riduce in maniera significativa il rischio di morte e di ospedalizzazione tra i pazienti con HF ed OSA. Inoltre, la ridotta compliance alla terapia con CPAP è associata in maniera significativa ad un aumento del rischio di morte e di ospedalizzazione.

(CHEST Edizione Italiana 2008; 2:18-24)

Parole chiave: compliance; ventilazione con pressione positiva continua; scompenso cardiaco; apnea ostruttiva del sonno; prognosi

Abbreviazioni: AF = fibrillazione atriale; AHI = indice di apnea ipopnea; BMI = indice di massa corporea; IC = intervallo di confidenza; CPAP = ventilazione a pressione positiva continua; ESS = scala della sonnolenza di Epworth; HF = scompenso cardiaco; HR = rapporto di rischio; LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; NYHA = New York Heart Association; OSA = apnea ostruttiva del sonno; PNE = norepinefrina plasmatica; REM = movimento rapido degli occhi; SO_2 = saturazione ossiemoglobinica; TST = tempo totale di sonno

Lo Sleep Heart Health Study¹ ha identificato un'associazione tra l'apnea ostruttiva del sonno (OSA) e lo scompenso cardiaco (HF). Altri studi di popolazione²⁻⁴ hanno mostrato che dall'11 al 37% dei pazienti con HF hanno anche OSA. Tra questi pazienti con HF ed OSA, la terapia con ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) viene vista come terapia efficace non solo per l'OSA, ma anche per lo HF sottostante, come emerge da studi a breve termine, dal momento che essa riduce l'iperattività del sistema simpatico, il sovraccarico cardiaco, il numero di epi-

sodi di ectopie ventricolari, e fa aumentare la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF).⁵⁻⁸ Comunque, si sa poco circa la prognosi dei pazienti con HF ed OSA.^{9,10} Uno studio⁹ non ha trovato alcuna differenza di mortalità tra i pazienti con OSA e quelli senza. Comunque, quello studio non aveva considerato l'influenza del trattamento con CPAP sui pazienti con OSA. Un altro studio¹⁰ ha dimostrato che l'OSA fa aumentare le percentuali di mortalità. Quest'ultimo studio ha messo a confronto la mortalità dei pazienti con OSA trattati con CPAP e quelli non trat-

tati con CPAP, ed ha identificato una tendenza verso una ridotta mortalità nei pazienti con OSA trattati, ma questa tendenza non raggiungeva alcuna significatività statistica. Da questo punto di vista, la prognosi dei pazienti con HF ed OSA trattati con CPAP è di un certo interesse. Inoltre, è importante capire quanto la compliance con la terapia CPAP possa influenzare la prognosi dei pazienti con HF, dal momento che la compliance con la terapia con CPAP è correlata alla prognosi tra i pazienti senza HF.¹¹ Sarebbe clinicamente molto interessante sapere quanto la compliance con la terapia con CPAP influenzi la prognosi, anche nei pazienti con HF. Pertanto, abbiamo valutato la prognosi di una coorte osservazionale di pazienti con HF ed OSA che erano trattati con CPAP e poi abbiamo determinato quanto la compliance alla terapia con CPAP, così come altre variabili prima del trattamento, influenzasse la prognosi.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Sono stati coinvolti nello studio pazienti che erano stati seguiti al centro cardiovascolare dell'Ospedale Toranomon (Tokyo, Giappone) tra l'1 gennaio 2001 ed il 1 marzo 2005, qualora però incontrassero i seguenti criteri: (1) presenza di HF sintomatico, definito come LVEF < 50% dall'ecocardiografia nell'arco del mese precedente lo studio diagnostico del sonno ed una Classe II NYHA (New York Heart Association) o oltre; (2) situazione clinica stabile, definita come nessun ricovero nel mese precedente l'inclusione nello studio, ed assunzione di terapia medica ottimale per almeno il mese precedente l'inclusione nello studio; e (3) esser stati sottoposti ad uno studio del sonno ed aver avuto diagnosi di apnea ostruttiva del sonno da moderata a severa, definita come 15 eventi di apnea ipopnea per ogni ora di sonno (indice apnea-ipopnea: AHI). I criteri di esclusione sono stati i seguenti: (1) età < 20 o 80 anni; (2) presenza di neoplasie note non trattate; (3) storia di ictus con deficit neurologico; (4) patologia cronica polmonare severa. Tutti i pazienti partecipanti allo studio hanno dato il loro consenso informato in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e tutte le procedure hanno rispettato le norme etiche delle istituzioni coinvolte.

*Dallo Sleep Center (Drs. Kasai and Narui) and the Cardiovascular Center (Drs. Dohi, Ishiwata, Ohno, and Yamaguchi), Toranomon Hospital, Tokyo, Japan; the Department of Cardiology (Dr. Yanagisawa), School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan; and the Cardiovascular Division (Dr. Momomura), Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan. Gli autori hanno dichiarato all'ACCP che non vi è alcun conflitto di interessi significativo con alcuna azienda/organizzazione i cui prodotti o servizi siano stati discussi in questo articolo. Manoscritto ricevuto il 31 luglio 2007; revisione accettata il 17 novembre 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Takatoshi Kasai, MD, PhD, Sleep Center, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan; e-mail: kasai-t@mx6.nisq.net

(CHEST 2008; 133:690-696)

Studio del sonno e CPAP

L'apnea del sonno è stata diagnosticata in tutti i pazienti sulla base dei risultati di una polisonnografia notturna fatta utilizzando un poligrafo digitale (SomnoStar Sleep System; SensorMedics Corp; Yorba Linda, CA) nel nostro laboratorio. Abbiamo utilizzato le definizioni ed i metodi per assegnare i punteggi come descritto in precedenza.¹²⁻¹⁵ Abbiamo definito i pazienti con predominante apnea centrale del sonno quelli con AHI ≥ 15 eventi per ora di sonno, di cui > 50% eventi centrali. Questi pazienti sono stati esclusi da ulteriori analisi. Ai pazienti che rimanevano, ed in cui era stata fatta diagnosi di OSA da moderata a severa, veniva offerta la terapia con CPAP. La CPAP è stata calibrata manualmente durante un secondo studio del sonno, così da determinare l'appropriato livello di pressione per ciascun paziente. Poi, i pazienti hanno iniziato la terapia con CPAP a casa.

Abbiamo classificato i pazienti idonei in due gruppi a seconda che fossero trattati o meno con CPAP. Il gruppo dei pazienti non trattati includeva pazienti che avevano deciso di non effettuare terapia con CPAP prima o dopo la calibrazione, e quelli che avevano smesso il trattamento con CPAP nell'arco del primo mese. I pazienti trattati con CPAP sono stati sottoclassificati in un sottogruppo più aderente alla terapia (ad es.: utilizzo notturno medio, durante il periodo di studio, maggiore del livello medio) ed un sottogruppo meno aderente alla terapia (ad es.: utilizzo notturno medio minore o uguale al livello medio) in accordo con l'utilizzo medio notturno della CPAP (verificato mensilmente) nell'arco dell'intero periodo di follow-up.

Raccolta dei dati

Le seguenti variabili sono state registrate prima dell'inizio della terapia con CPAP: indice di massa corporea (BMI); pressione arteriosa (BP); frequenza cardiaca; sonnolenza soggettiva espressa in accordo con la scala di sonnolenza di Epworth (ESS); LVEF all'elettrocardiogramma; livello di norepinefrina plasmatica (PNE); classe NYHA; eziologia dell'HF; presenza di fibrillazione atriale (AF); farmaci somministrati. L'eziologia dell'HF è stata classificata come cardiomiopatia ischemica o non ischemica. I pazienti sono stati tenuti a digiuno tutta la notte e hanno effettuato polisonnografia diagnostica, non riportando alcuna assunzione di caffeina o nicotina nella mattinata dello studio. Dunque, abbiamo valutato la PNE nei campioni di sangue venoso ottenuto di primo mattino dopo un periodo di riposo di 30 minuti mentre i pazienti erano in posizione supina. Abbiamo anche valutato la frequenza di morti ed ospedalizzazioni. Il follow-up è terminato il 31 marzo 2006, e la prognosi è stata valutata analizzando i registri medici dei pazienti che erano morti e di quelli che continuavano ad essere seguiti nel nostro ospedale. Sono inoltre state ottenute informazioni circa le circostanze e la data di morte dai familiari dei pazienti che erano morti a casa. Le cause di ospedalizzazione o le cause di morte sono state determinate dalle istituzioni presso cui i pazienti erano stati ricoverati.

Analisi statistica

Tutti i valori sono mostrati come media \pm DS, e le variabili categoriche sono espresse come numeri e percentuali. Le caratteristiche basali sono state messe a confronto utilizzando il test *t* di Student o il test U di Mann-Whitney per le variabili continue; il test χ^2 o il test di Fisher sono stati utilizzati per le variabili categoriche. Per i due sottogruppi dei pazienti trattati con CPAP, i cambiamenti delle variabili polisunnografiche sono stati messi a confronto utilizzando il test *t* o il test dei ranghi di Wilcoxon. La sopravvivenza priva di incidenti tra i gruppi è stata confrontata utilizzando la stima del Kaplan-Meier con il test dei ranghi logaritmici, e il rapporto di rischio (HR) è stato calcolato utilizzando

il modello di rischio proporzionale di Cox. L'assunzione di rischio proporzionale è stata valutata utilizzando il grafico di sopravvivenza log-minus-log.

L'analisi univariata è stata basata sul modello dei rischi proporzionali per determinare l'associazione tra i gruppi tra la prognosi e le seguenti variabili pretrattamento: età, sesso, BMI, LVEF, PNE, classe NYHA, BP sistolica/diastolica; frequenza cardiaca; eziologia dell'HF, AF, ESS, farmaci, AHI totale, percentuale di tempo in cui la saturazione ossiemoglobinica (SO₂) era < 90%; SO₂ più bassa; percentuale di sonno ad onde lente o sonno REM (rapido movimento degli occhi) sul tempo totale di sonno (TST); e pazienti trattati in passato con CPAP o no. Le variabili che sono risultate significative (ad es., p ≤ 0,10) sono state incluse nell'analisi multivariata.

I gruppi trattati con CPAP sono stati analizzati in maniera simile ad eccezione del fatto che è stato incluso lo stato di compliance alla terapia con CPAP (più o meno) invece che lo stato di trattati e non trattati con CPAP, ed è stato incluso il livello di CPAP. Sebbene l'utilizzo della CPAP sia stato verificato, è stato anche utilizzato un modello di Cox tempo-dipendente che includeva l'utilizzo notturno della CPAP mensile invece della compliance alla terapia CPAP, dal momento che lo stato di compliance si modificava durante il periodo di studio. L'analisi multivariata ha verificato l'interazione tra ciascuna variabile. Un valore di p < 0,05 è stato considerato come statisticamente significativo. Tutte le analisi statistiche sono state fatte utilizzando un pacchetto software statistico (SPSS, versione 11 per Windows; SPSS Inc; Chicago, IL).

RISULTATI

Abbiamo inizialmente incluso nello studio 149 pazienti con diagnosi di apnea del sonno da moderata a severa. Sono stati esclusi cinque pazienti che incontravano i criteri di esclusione e 56 pazienti (38%) che avevano prevalentemente apnea del sonno centrale.

Tabella 1—Caratteristiche basali degli 88 pazienti trattati e non trattati con CPAP*

Variabili	Pazienti trattati (n = 65)	Pazienti non trattati (n = 23)	Valore di p
Età, anni	59,6 ± 12,7	59,8 ± 14,2	0,940
Sesso maschile	62 (95,4)	19 (82,6)	0,073
BMI, kg/m ²	27,5 ± 5,7	24,9 ± 4,5	0,046
BP sistolica, mm Hg	130,7 ± 13,0	132,0 ± 7,0	0,625
BP diastolica, mm Hg	78,9 ± 10,3	79,9 ± 7,0	0,637
Frequenza cardiaca, battiti/min	76,2 ± 11,0	78,4 ± 8,5	0,372
LVEF, %	36,2 ± 10,0	35,0 ± 7,1	0,584
PNE, pg/mL	501,9 ± 153,8	567,0 ± 85,2	0,058
Classe NYHA			0,871
II	38 (58,5)	13 (56,5)	
III	27 (41,5)	10 (43,5)	
Cardiomiopatia ischemica	14 (21,5)	7 (30,4)	0,390
AF	20 (30,8)	9 (39,1)	0,463
ICD	2 (3,1)	0 (0,0)	0,395
Punteggio ESS	9,6 ± 3,5	8,4 ± 4,1	0,169

*I valori vengono espressi come media DS o n. (%) se non diversamente indicato. ICD = defibrillatore cardiaco impiantabile.

Tabella 2—Farmaci utilizzati negli 88 pazienti trattati e non trattati con CPAP*

Variabili	Pazienti trattati (n = 65)	Pazienti non trattati (n = 23)	Valore di p
Beta bloccanti	38 (58,5)	14 (60,9)	0,840
ACE inibitori/ARB	54 (83,1)	21 (91,3)	0,500
Diuretici	56 (86,2)	15 (65,2)	0,061
Digossina	21 (32,3)	5 (21,7)	0,340

*I valori vengono espressi come n. (%), se non diversamente indicato. ARB = bloccanti il recettore dell'angiotensina II; ACE = enzima convertitore dell'angiotensina.

Dunque, sono stati analizzati i dati di 88 pazienti. I dati prognostici sono stati documentati pienamente durante il periodo di follow-up (periodo medio di follow-up 25,3 ± 15,3 mesi; range di follow-up, da 1,2 a 57,0 mesi).

Confronti tra pazienti trattati e non trattati con CPAP

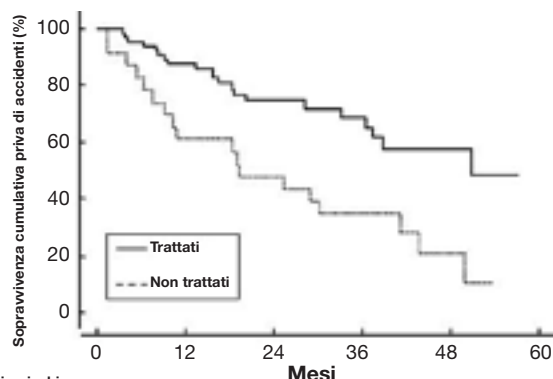
Cinquantasei pazienti sono stati trattati con CPAP e 23 non sono stati trattati. Quattordici dei pazienti non trattati avevano scelto personalmente di non utilizzare la CPAP a causa della loro incapacità di riuscire ad addormentarsi e 9 pazienti avevano smesso di utilizzare la CPAP nell'arco del primo mese. Le Tabelle 1-3 mostrano le caratteristiche basali delle valutazioni polisonnografiche.

Nel complesso, 21 decessi (32,3%), tra cui 7 decessi, si erano avuti tra i pazienti trattati con CPAP, e 18 (78,3%), tra cui 10 decessi, nei pazienti non trattati. La durata media del follow-up è stata di 26,0 ± 14,8 mesi nei pazienti trattati e di 23,2 ± 16,7 mesi nei pazienti non trattati (p = 0,477). La percentuale

Tabella 3—Reperti polisonnografici basali negli 88 pazienti trattati e non trattati con CPAP*

Variabili	Pazienti trattati (n = 65)	Pazienti non trattati (n = 23)	Valore di p
TST, min	321,9 ± 84,0	318,0 ± 69,0	0,840
AHI totale, eventi/h	45,1 ± 16,9	38,2 ± 21,0	0,117
AHI ostruttivo, eventi/h	38,2 ± 14,4	30,3 ± 16,2	0,032
TST speso con SO ₂ < 90%, %	31,6 ± 33,6	17,8 ± 23,4	0,073
SO ₂ più basso, %	73,2 ± 15,3	81,9 ± 7,3	0,011
Indice di risvegli, n./h	43,4 ± 19,2	38,1 ± 24,3	0,297
Stadio del sonno, % TST			
Sonno ad onde lente, %	6,3 ± 6,7	10,6 ± 11,5	0,034
Sonno REM, %	9,9 ± 6,1	8,8 ± 7,2	0,483

*I valori vengono espressi come media ± DS, se non diversamente indicato.



Numeri a rischio		Mesi					
		0	12	24	36	48	60
Trattati	65	56	27	20	7		
Non trattati	23	14	11	6	2		

FIGURA 1. Sopravvivenza cumulativa priva di incidenti nei pazienti trattati e non trattati con CPAP. La sopravvivenza cumulativa priva di eventi era di gran lunga più bassa nei pazienti non trattati rispetto ai pazienti trattati con CPAP ($p = 0,001$ [test dei ranghi logaritmici]).

di sopravvivenza priva di incidenti era di gran lunga più bassa nei pazienti non trattati rispetto a quelli trattati con CPAP (Figura 1). Le variabili che sono risultate significativamente associate ad una prognosi negativa in accordo con le analisi univariate sono quelle che seguono: BMI (HR, 0,95; intervallo di confidenza [IC] del 95% da 0,89 a 1,01; $p = 0,090$); PNE (HR, 1,03; IC del 95%, da 1,01 a 1,05; $p = 0,007$); classe III NYHA (HR, 2,22; IC del 95%, da 1,17 a 4,20; $p = 0,015$); cardiomiopatia ischemica (HR, 2,01; IC del 95%, da 1,03 a 3,93; $p = 0,040$); AF (HR, 2,25; IC del 95%, da 1,20 a 4,23; $p = 0,012$); e OSA non trattata (HR, 2,63, IC del 95%, da 1,40 a 4,95; $p = 0,001$). Queste variabili sono state incluse nell'analisi multivariata e non sono state identificate interazioni tra di loro. Dunque, il rischio di una prognosi negativa era di gran lunga maggiore tra i pazienti non trattati rispetto a quelli trattati (Tabella 4).

Analisi dei pazienti trattati con CPAP

Il valore medio dell'utilizzo notturno della CPAP tra i 65 pazienti trattati è risultato di 4,9 h (range da 1,7 a 7,3 h); 32 pazienti sono stati classificati come

Tabella 4—Risultati di un'analisi multivariata tra gli 88 pazienti trattati e non trattati con CPAP

Variabili	HR	IC del 95%	Valore di p
BMI (aumento di 1 kg/m ²)	0,97	0,90–1,04	0,397
PNE (aumento di 10 pg/mL)	1,03	1,01–1,06	0,019
Classe III NYHA	2,22	1,11–4,44	0,025
Cardiomiopatia ischemica-sì	3,84	1,66–8,88	0,002
AF-sì	2,88	1,39–6,00	0,005
Non trattato-sì	2,03	1,07–3,68	0,030

Tabella 5—Caratteristiche basali dei 65 pazienti trattati con CPAP*

Variabili	Più aderenti alla terapia (n = 32)	Meno aderenti alla terapia (n = 33)	Valore di p
Età, anni	60,0 ± 14,0	59,2 ± 11,4	0,812
Sesso maschile	30 (93,8)	32 (97,0)	0,613
BMI, kg/cm ²	28,5 ± 4,7	26,6 ± 6,5	0,173
BP sistolica, mm Hg	133,2 ± 15,2	128,2 ± 10,1	0,126
BP diastolica, mm Hg	79,1 ± 12,0	78,7 ± 8,5	0,878
Frequenza cardiaca, battiti/min	77,3 ± 12,0	75,1 ± 10,0	0,425
LVEF, %	37,4 ± 9,3	35,0 ± 10,6	0,340
PNE, pg/mL	528,8 ± 182,4	475,8 ± 116,9	0,167
Classe NYHA			0,883
II	19 (59,4)	19 (57,6)	
III	13 (39,4)	14 (42,4)	
Cardiomiopatia ischemica	7 (21,9)	7 (21,2)	0,948
AF	7 (21,9)	13 (39,4)	0,207
ICD	1 (3,1)	1 (3,0)	0,982
Punteggio ESS	9,8 ± 4,0	9,4 ± 3,1	0,636

*I valori vengono espressi come n. (%), se non diversamente indicato. Vedere la Tabella 1 per le abbreviazioni non utilizzate nel testo.

più aderenti alla terapia (utilizzo medio, 6,0 h) e 33 pazienti come meno aderenti alla terapia (utilizzo medio, 3,5 h). Le Tabelle 5-7 mostrano le caratteristiche basali di questi gruppi, i reperti polisomnografici ottenuti durante lo studio diagnostico e la calibrazione della CPAP. I parametri per la calibrazione della CPAP erano significativamente aumentati in entrambi i gruppi. I livelli medi di pressione prescritta erano di 9,1 ± 2,4 e 7,8 ± 1,6 cm H₂O ($p = 0,028$), rispettivamente, nei gruppi più e meno aderenti alla terapia.

Globalmente, 5 incidenti (15,6%), tra cui quattro decessi, si erano avuti tra i pazienti più aderenti alla terapia e 16 incidenti (48,5%), tra cui sei decessi, tra quelli meno aderenti alla terapia. I periodi medi di follow-up sono stati di 28,1 ± 14,8 e 24,0 ± 14,8 ($p =$

Tabella 6—Farmaci utilizzati dai 65 pazienti trattati con CPAP*

Variabili	Pazienti più aderenti alla terapia (n = 32)	Pazienti meno aderenti alla terapia (n = 33)	Valore di p
Betabloccanti	20 (62,5)	18 (54,5)	0,515
ACE inibitori/ARB	24 (75,0)	30 (90,9)	0,087
Diuretici	26 (81,3)	30 (90,9)	0,303
Digossina	7 (21,9)	14 (42,4)	0,077

*I valori vengono espressi come n. (%), se non diversamente indicato. Vedere la Tabella 2 per le abbreviazioni non utilizzate nel testo.

Tabella 7—Livello basale e cambiamenti nei reperti polisomnografici nei 65 pazienti trattati con CPAP*

Variabili	Pazienti più aderenti alla terapia (n = 32)	Pazienti meno aderenti alla terapia (n = 33)	Valore di p
TST, min			
Diagnosi	332,9 ± 80,3	311,3 ± 87,3	0,304
Riceventi terapia con CPAP	342,9 ± 77,9	324,1 ± 83,0	0,351
Totale di AHI, eventi/h			
Diagnosi	45,9 ± 14,9	44,3 ± 18,8	0,704
Riceventi terapia con CPAP	5,7 ± 4,5†	5,0 ± 3,4†	0,519
AHI ostruttivi, eventi/h			
Diagnosi	39,6 ± 13,9	36,8 ± 14,9	0,440
Riceventi terapia con CPAP	3,0 ± 2,5†	3,0 ± 2,3†	0,985
TST speso con SO ₂ < 90%, %			
Diagnosi	34,8 ± 32,1	28,5 ± 35,1	0,450
Riceventi terapia CPAP	3,7 ± 7,6†	2,6 ± 8,1†	0,565
SO ₂ più bassa, %			
Diagnosi	69,8 ± 17,7	76,5 ± 12,2	0,076
Riceventi terapia con CPAP	87,6 ± 5,1†	87,1 ± 4,8†	0,703
Indice dei risvegli, risvegli/h			
Diagnosi	45,9 ± 20,1	40,9 ± 18,3	0,293
Riceventi terapia con CPAP	16,1 ± 10,3†	15,1 ± 8,9†	0,683
Stadio del sonno, % di TST			
Sonno ad onde lente			
Diagnosi	7,0 ± 7,2	5,7 ± 6,2	0,424
Riceventi terapia con CPAP	16,0 ± 1,8†	16,1 ± 12,1†	0,983
Sonno REM, %			
Diagnosi	10,2 ± 5,5	9,5 ± 6,7	0,662
Riceventi terapia con CPAP	19,8 ± 7,3†	16,7 ± 6,9†	0,080

*I valori vengono espressi come media ± DS, a meno che non sia indicato diversamente.

†p < 0,001 vs diagnosi.

‡p < 0,05 vs diagnosi.

0,264), rispettivamente, nei gruppi più e meno aderenti alla terapia. La percentuale di sopravvivenza priva di accidenti era di gran lunga più bassa nei pazienti meno aderenti alla terapia rispetto a quelli più aderenti alla terapia (Figura 2). Le variabili che sono risultate associate in maniera significativa ad una cattiva prognosi nell'analisi univariata sono le seguenti: PNE (HR 1,03; IC del 95%, da 0,99 a 1,05, p = 0,060); classe III NYHA (HR, 4,43; IC del 95%, da 1,70 a 11,5; p = 0,002); cardiomiopatia ischemica (HR, 2,33; IC del 95%, da 0,94 a 5,78; p = 0,068); AF (HR, 3,34; IC del 95%, da 1,42 a 7,90; p = 0,006); AHI totale (HR, 1,03; IC del 95%, da 0,99 a 1,05); livello prescritto di CPAP (HR, 0,78; IC del 95%, da 0,61 a 1,01; p = 0,058); e compliance più bassa (HR, 3,69; IC del 95%, da 1,35 a 10,1; p = 0,011). Questi valori sono stati poi inclusi in un'analisi multivariata, e non sono state trovate interazioni tra loro. Il rischio di una prognosi negativa era di molto aumentato tra i pazienti meno aderenti alla terapia in accordo con le analisi del rischio proporzionale (Tabella 8). Inoltre, i risultati di un'altra analisi utilizzando un modello

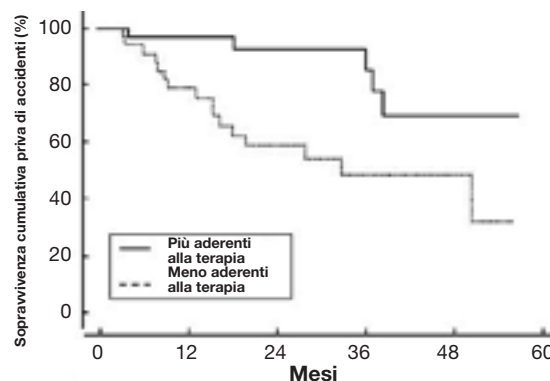


FIGURA 2. Sopravvivenza cumulativa priva di accidenti determinata dallo stato di compliance. La sopravvivenza cumulativa priva di eventi era di gran lunga più bassa nei pazienti con poca compliance rispetto a quelli con buona compliance (test dei ranghi logaritmici).

tempo-dipendente hanno mostrato che un utilizzo più breve notturno mensile era un altro indicatore significativo di prognosi negativa (HR, 0,51; IC del 95%, da 0,34 a 0,78; p = 0,002) [Tabella 8].

DISCUSSIONE

Sulla scorta dei dati osservazionali sui pazienti HF con OSA, questo studio ha dimostrato che la terapia con CPAP ne migliora la prognosi, sebbene quest'ultima sia meno positiva tra i pazienti meno aderenti alla terapia con CPAP. È stata descritta l'efficacia del trattamento con CPAP per i pazienti con OSA e HF e la loro disfunzione cardiaca sottostante.⁵⁻⁸ Recenti dati osservazionali¹⁰ hanno mostrato un trend di ridotta mortalità nei pazienti con OSA trattati con CPAP, ma la differenza non raggiungeva la significatività statistica. Comunque, questo nostro studio ha dimostrato che la terapia con CPAP migliora davvero la prognosi dei pazienti con OSA. Abbiamo anche visto che vi è un'associazione significativa tra compliance alla terapia con CPAP e prognosi dei pazienti OSA con HF. Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio che dimostra che la compliance alla terapia con CPAP influenza positivamente la prognosi dei pazienti con HF; dunque, ciò che abbiamo visto è clinicamente rilevante.

Uno studio recente¹⁰ non ha trovato alcuna differenza statisticamente significativa tra pazienti trattati e pazienti non trattati, ma questo studio aveva diversi limiti. Uno di questi è che il numero di ore di utilizzo della CPAP non era stato monitorato. Se quello che avevano considerato come gruppo trattato includeva anche pazienti con scarsa compliance alla terapia con CPAP, la prognosi dei pazienti trattati e non

Tabella 8—Risultati di un'analisi multivariata tra i 65 pazienti trattati con CPAP

Variabili	Modello di rischio proporzionale			Modello tempo-dipendente		
	HR	IC del 95%	Valore di p	HR	IC del 95%	Valore di p
PNE (aumento di 10 pg/mL)	1,04	1,00–1,08	0,037	1,04	1,00–1,08	0,036
Classe III NYHA	4,05	1,37–12,4	0,015	4,49	1,26–16,0	0,020
Cardiomiopatia ischemica-sì	5,61	1,74–18,1	0,004	5,98	1,73–20,7	0,005
AF-sì	4,42	1,56–12,5	0,005	3,76	1,35–10,5	0,011
AHI totali (aumento di 1 evento/h)	1,03	1,01–1,06	0,019	1,03	0,99–1,06	0,068
Livello di pressione (aumento di 1 cm H ₂ O)	0,82	0,58–1,14	0,235	0,75	0,53–1,07	0,115
Meno aderenti alla terapia-sì	4,02	1,33–12,2	0,014			
Utilizzo notturno (aumento di 1 h)				0,51	0,34–0,78	0,002

trattati sarebbe verosimilmente risultata simile e questo potrebbe spiegare i risultati di tale studio. Noi abbiamo invece monitorato il numero delle ore di utilizzo della CPAP mensilmente ed abbiamo confermato che i pazienti con una compliance alla CPAP relativamente migliore erano predominanti in uno dei due sottogruppi di pazienti trattati. Questo ha slatentizzato una differenza statisticamente significativa nella prognosi tra pazienti aderenti e non aderenti alla terapia, il che sta ad indicare che il trattamento con CPAP potrebbe ridurre la frequenza delle morti e delle ospedalizzazioni per i pazienti con OSA e HF.

Noi suggeriamo che i benefici prognostici della terapia con CPAP siano stati dovuti al ridotto numero di episodi di apnea-ipopnea in associazione con l'efficacia della terapia a breve termine con CPAP per un HF sottostante.⁵⁻⁸ Una riduzione del numero di episodi ischemici miocardici indotti dal ridotto apporto di ossigeno e/o dall'aumentata richiesta di ossigeno e dell'iperattività simpatica potrebbe far diminuire il danno ai miocardiociti tanto quanto le aritmie fatali che possono portare a morte ed ospedalizzazione.¹⁶⁻¹⁹ Dunque, ciò che abbiamo visto è che la PNE e la cardiomiopatia ischemica sono significativamente associati ad una cattiva prognosi, oltre che l'assente o scarsa compliance alla terapia con CPAP, sebbene l'utilizzo della PNE in quanto test dell'attività nervosa simpatica abbia diversi limiti.²⁰

Campos-Rodriguez e coll.¹¹ hanno dimostrato che la scarsa compliance alla terapia con CPAP è un indicatore significativo della cattiva prognosi nei pazienti con OSA che non hanno HF. Ciò che abbiamo rilevato nei pazienti con HF è compatibile con i loro risultati. Diversi ricercatori^{21,22} hanno esaminato la prevalenza della cattiva compliance alla terapia con CPAP. Uno studio prospettico europeo²¹ ha trovato che circa il 20% dei pazienti ha una cattiva compliance alla terapia con CPAP, laddove Kribbs e coll.²² e Campos-Rodriguez e coll.¹¹ hanno visto che > 50% dei pazienti con OSA senza HF ha una compliance alla terapia con CPAP pressoché scarsa. In generale,

solo pochi pazienti hanno una compliance alla terapia con CPAP a lungo termine. Nel nostro studio, il valore medio di utilizzo notturno medio durante l'intero periodo è stato utilizzato come punto di cutoff per la compliance alla terapia con CPAP, e questo valore è comparabile con quello di altri studi che hanno valutato pazienti senza HF. Inoltre, i risultati del modello tempo-dipendente che tengono conto delle fluttuazioni dell'utilizzo della CPAP durante il periodo di follow-up hanno mostrato che l'utilizzo o meno della CPAP determina la prognosi. Dunque, un'associazione tra stato della compliance e cattiva prognosi tra i pazienti con OSA ed HF è plausibile e solida.

Il nostro studio ha diversi limiti. Uno è il numero di pazienti relativamente piccolo e, dunque, di accidenti, il che ci ha dato come risultato il fatto che vi è una forza statistica limitata nell'individuare le differenze nella prognosi. Un altro limite è che abbiamo valutato solo i pazienti che si erano sottoposti ad uno studio del sonno, ed i gruppi di trattati e non trattati con CPAP non sono stati distribuiti in maniera randomizzata. Dunque, il motivo per cui i pazienti si sono sottoposti allo studio del sonno e poi al trattamento con CPAP potrebbe aver prodotto dei bias sui risultati. Comunque, sebbene i pazienti trattati con CPAP avessero un AHI più alto e un maggior numero di eventi di ipopnea, il che sta ad indicare OSA più severa, la prognosi era di gran lunga migliore in questo gruppo rispetto ai pazienti non trattati. I benefici della terapia con CPAP si enfatizzano se la presenza di OSA è associata con una cattiva prognosi. Il gruppo dei non trattati probabilmente era più malato, perché tale gruppo aveva un livello di PNE più alto. Ciò ha potuto produrre dei bias nella prognosi peggiore nel gruppo dei non trattati, sebbene i livelli di PNE non differissero in maniera significativa tra i gruppi trattati e non trattati. Comunque, un'analisi multivariata ha mostrato che il rischio associato con lo stato di mancato trattamento era indipendente dall'aumentato livello di PNE. Inoltre, dal momento che il nostro studio era osservazionale per natura, altri fattori di confondimento non noti hanno

probabilmente influenzato la prognosi anche dopo l'analisi multivariata. Dunque, ciò che abbiamo visto dovrebbe essere interpretato con cautela. Nondimeno, questi risultati hanno messo in luce l'importanza di iniziare e di mantenere la terapia con CPAP nei pazienti con HF ed OSA. In conclusione, il nostro studio ha evidenziato che il trattamento con CPAP nei pazienti con OSA e HF riduce l'ospedalizzazione e la frequenza di mortalità, e che il rischio di morbilità e mortalità aumenta col diminuire della compliance.

BIBLIOGRAFIA

- 1 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
- 2 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
- 3 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
- 4 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
- 5 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; 348:1233–1241
- 6 Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:361–366
- 7 Ryan CM, Usui K, Floras JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 2005; 60:781–785
- 8 Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2008–2011
- 9 Roebuck T, Solin P, Kaye DM, et al. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004; 23:735–740
- 10 Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1625–1631
- 11 Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128:624–633
- 12 Rechtschaffen A, Kales AA. Manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: US Government Printing Office, 1968; NIH Publication No. 204
- 13 American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15:174–183
- 14 Yoshino A, Higuchi M, Kawana F, et al. Risk factors for traffic accidents in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Biol Rhythms* 2006; 4:144–152
- 15 Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Efficacy of nasal bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration and central sleep apnea. *Circ J* 2005; 69:913–921
- 16 Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345:1085–1087
- 17 Kinugawa T, Ogino K, Osaki S, et al. Prognostic significance of exercise plasma noradrenaline levels for cardiac death in patients with mild heart failure. *Circ J* 2002; 66:261–266
- 18 Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:72A–84A
- 19 Daly PA, Sole MJ. Myocardial catecholamines and the pathophysiology of heart failure. *Circulation* 1990; 82:I-35–I-43
- 20 Esler M, Eikelis N. Is obstructive sleep apnea the cause of sympathetic nervous activation in human obesity? *J Appl Physiol* 2006; 100:11–12
- 21 Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure: a European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1124–1129
- 22 Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:887–895