

Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS): la terapia con pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) ed altri dispositivi a pressione positiva

ANTONIO SANNA

Azienda USL Toscana Centro, U.O.C. Pneumologia - Ospedale San Jacopo, - Pistoia

KEY WORDS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS); CPAP; non-invasive mechanical ventilation

PAROLE CHIAVE: Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS); CPAP; ventilazione meccanica non invasiva

SUMMARY

«Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS): Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) therapy and other positive-pressure devices». The Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) consists of recurring episodes of complete or partial obstruction of the pharynx. The application of a continuous positive pressure in the airways (CPAP) is the first therapeutic option that is found to ensure complete patency of the pharynx during sleep, avoiding apneas and hypopneas with resolution of the symptoms. More recently, other devices have been proposed as OSAS treatment. The auto-CPAP has a role in finding the therapeutic value of the CPAP pressure rather than in OSAS therapy. When apnea/hypopnea events are associated with other and/or predominant respiratory disorders like hypoventilation or Cheyne-Stokes breathing, the treatment of choice is the noninvasive ventilation with a double level of pressure support. Although it was proposed 35 years ago, the CPAP still represents the only effective therapy regardless of OSAS severity, as well as the treatment with the greatest evidence in terms of long-term benefits.

RIASSUNTO

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) consiste in ricorrenti episodi di ostruzione completa o parziale della faringe. L'applicazione di una pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) è l'opzione terapeutica per la quale per la prima volta è stata documentata l'efficacia nel garantire la completa pervietà della faringe durante il sonno, evitando la comparsa delle apnee ed ipopnee con risoluzione della sintomatologia. Più di recente sono stati realizzati altri dispositivi a pressione positiva quali l'auto-CPAP e quelli a doppio livello di supporto pressorio. L'auto-CPAP ha un ruolo nella ricerca del valore pressorio terapeutico della CPAP piuttosto che nella terapia dell'OSAS. Qualora la CPAP non risolva il quadro clinico-strumentale dell'OSAS e/o le apnee-ipopnee siano associate ad altro e predominante disturbo respiratorio notturno (ipoventilazione, periodismo respiratorio tipo Cheyne-Stokes), il trattamento di elezione è la terapia con dispositivi a doppio livello di supporto pressorio che trovano indicazione anche in quei soggetti con OSAS che non tollerano la pressione di esercizio della CPAP. Pur essendo stato proposto ben 35 anni fa, il trattamento con CPAP è ancora l'unico ad assicurare efficacia terapeutica qualunque sia la severità dell'OSAS. È inoltre la terapia con la maggiore evidenza in termini di benefici a lungo termine.

Pervenuto il 27.4.2017 - Accettato il 28.4.2017

Corrispondenza: Antonio Sanna, Azienda USL Toscana Centro, U.O.C. Pneumologia, Ospedale San Jacopo, via Ciliegiole, 51100 Pistoia - E-mail: antonio.cagliari@live.it

1. INTRODUZIONE

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) consiste in ricorrenti episodi di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) della faringe causa di riduzioni fasiche dei valori della saturazione ossiemoglobinica, fluttuazioni della frequenza cardiaca, aumento della pressione arteriosa sistemica e polmonare, alterazioni della quantità e qualità del sonno (25). La storia naturale dell'OSAS è caratterizzata dalla comparsa di alterazioni metaboliche e cognitive, a loro volta causa delle diverse e frequenti comorbidità (29) e di una ridotta aspettativa di vita (11, 18). L'OSAS è anche riconosciuta come una delle cause più frequenti di eccessiva sonnolenza diurna (10, 24) e come tale individuata quale fattore o cofattore determinante o favorente in un rilevante numero di incidenti stradali e lavorativi. Scopo di ogni trattamento dell'OSAS è quindi: 1) garantire la completa pervietà della faringe durante il sonno; 2) risolvere la sintomatologia; 3) evitare la comparsa e/o migliorare il controllo delle comorbidità; 4) garantire una buona performance lavorativa; 5) ridurre il rischio di incidenti stradali ed infortuni sul lavoro. La pressione positiva continua applicata alle vie aeree (CPAP) è l'opzione terapeutica per la quale per la prima volta è stata documentata l'efficacia nel garantire la completa pervietà della faringe durante il sonno, evitando la comparsa delle apnee ed ipopnee con risoluzione della sintomatologia e miglioramento della qualità ed aspettativa di vita (11, 26). Negli Stati Uniti, è stato inoltre osservato che il trattamento dell'OSAS può salvare 980 vite ogni anno e che ogni dollaro speso in trattamento con CPAP ne fa risparmiare 3,49 spesi per la sua cura e per i costi sociali dovuti ad incidenti stradali (21).

2. IL TRATTAMENTO CON CPAP

La CPAP è una pressione positiva continua generata da un compressore biomedicale ed applicata alle vie aeree abitualmente per il tramite di una maschera nasale (26). Stabilizza la faringe (22) e ripristina le normali caratteristiche morfologiche e funzionali dei muscoli delle vie aeree superiori (4). Ciò determina la normalizzazione dell'attività respiratoria ed il recupero di una corretta architettura del

sonno con risoluzione o quantomeno miglioramento della sintomatologia sia notturna che diurna (26). Tra le diverse opzioni terapeutiche oggi disponibili la CPAP è quella per la quale è maggiore l'evidenza di un effetto positivo sulla morbilità cardio e cerebrovascolare (2, 19) ed è inoltre documentata la sua efficacia nel migliorare la qualità della vita (9) e ridurre la mortalità (18). Un recente studio ha messo in dubbio che la CPAP possa prevenire la comparsa di eventi avversi cardio e cerebrovascolari (16). Lo stesso studio indica peraltro che l'aderenza media al trattamento era di sole 3.3 ore/notte. In precedenza è stato osservato che la riduzione dei valori pressori sistemici è risultata maggiore quando il trattamento con CPAP era superiore ad almeno 4 ore/notte (2). Ciò suggerisce che il successo terapeutico nella prevenzione dell'ipertensione arteriosa sistemica e degli eventi avversi cardio e cerebrovascolari sia correlato ad una corretta aderenza al trattamento. Come descritto nei soggetti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva ed OSAS, il trattamento dell'OSAS con CPAP migliora anche il controllo delle comorbidità croniche riducendo la frequenza e gravità delle riacutizzazioni (15). È inoltre documentato ed accettato che il trattamento con CPAP determina il calo del tasso di incidenti stradali ai valori osservati nei soggetti non affetti da OSAS (8). Tale trattamento è sicuro e non ha controindicazioni assolute. I più comuni effetti avversi sono la comparsa di sintomatologia rinitica, secchezza delle mucose nasali ed orofaringee, congiuntivite, lesioni ed ulcere del ponte nasale, sensazione di soffocamento, claustrofobia (13). A seconda dei criteri utilizzati per definirne l'aderenza varia dal 46 all'85% dei soggetti in trattamento (28). È considerata buona un'aderenza >4 ore/notte per oltre il 70% delle notti (23).

3. IL TRATTAMENTO CON ALTRI DISPOSITIVI A PRESSIONE POSITIVA

Già da alcuni anni sono disponibili dispositivi a pressione positiva diversi dalla CPAP. Quello autotarante (APAP), più comunemente noto come auto-CPAP, eroga nelle vie aeree una pressione positiva che cresce o decresce in funzione della severità dell'ostruzione a livello faringeo (27). L'APAP, piuttosto che per la cura dell'OSAS, è oggi utilizzato

per la ricerca del valore pressorio terapeutico della CPAP. Sulla base di protocolli definiti è infatti possibile utilizzare l'APAP per individuare, a domicilio del paziente piuttosto che nel laboratorio del sonno, il valore pressorio positivo che sarà poi prescritto quale terapia domiciliare (17). Qualora la CPAP non risolva il quadro clinico-strumentale dell'OSAS e/o le apnee-ipopnee siano associate ad altro e predominante disturbo respiratorio notturno (ipoventilazione, periodismo respiratorio tipo Cheyne-Stokes), il trattamento di elezione è la terapia con dispositivi a doppio livello di supporto pressorio che trovano indicazione anche in quei soggetti con OSAS che non tollerano la pressione di esercizio della CPAP (20).

4. TITOLAZIONE E PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA A PRESSIONE POSITIVA

La prescrizione della CPAP od altri dispositivi a pressione positiva è subordinata al buon esito della procedura di titolazione che consiste nell'individuare il minimo valore pressorio terapeutico, quello che sarà prescritto quale trattamento domiciliare cronico. La titolazione può avvenire secondo diversi e ben definiti standard operativi e ha l'obiettivo di correggere gli eventi respiratori patologici sonno correlati (apnea, ipopnea, limitazione di flusso e relativi indici di saturazione) con la normalizzazione degli indici poligrafici, o quantomeno il massimo miglioramento possibile degli stessi. La titolazione manuale del dispositivo protesico, realizzabile nel laboratorio del sonno, è considerata la metodica di riferimento e prevede lo studio con polisonnografia (12). Tuttavia, nel caso della CPAP è spesso preferita la titolazione con dispositivo APAP (17), metodica peraltro non indicata in tutti i soggetti affetti da OSAS (20). Deve essere riservata al soggetto con solo eventi respiratori ostruttivi sonno-correlati o con loro significativa prevalenza rispetto ad altri eventi respiratori sonno-correlati quali ipoventilazione o periodismo respiratorio tipo Cheyne-Stokes. La prescrizione di un trattamento con dispositivo a doppio livello di supporto pressorio prevede diverse strategie di titolazione da effettuarsi comunque in modalità manuale in laboratorio del sonno con personale di sorveglianza dedicato (3). Anche in questo caso la procedura di titolazione è finalizzata all'individuazione

dei valori pressori terapeutici che saranno prescritti per il trattamento domiciliare cronico (20). Come per tutte le terapie disponibili per l'OSAS, l'obiettivo è ridurre l'*Apnea-Hypopnea Index* (AHI) a valori <5 con consensuale risoluzione della sintomatologia. Ciò non è sempre possibile. In tal caso, con un AHI >15 pur associato alla percezione di un netto miglioramento della qualità di vita, il soggetto OSAS rimane esposto ad un rischio potenzialmente rilevante per complicanze metaboliche e neurofunzionali, cardio e cerebrovascolari (20).

Pur non essendo di interesse in ambito lavorativo si segnala che la terapia con CPAP o con dispositivi a doppio livello di supporto pressorio, efficace e ben tollerata in più dell'80% dei pazienti con OSAS grave, trova indicazione anche in età pediatrica seppur abitualmente subordinata alla terapia otorinolaringoiatrica od odontoiatrica. Ciò è vero soprattutto nei bambini con anomalie craniofacciali e/o disturbi neurologici e/o obesità. Come per gli adulti, la prescrizione della terapia necessita della preventiva titolazione del dispositivo (14).

5. IL FOLLOW-UP

Trattandosi di un trattamento cronico, la prescrizione sarà seguita dal follow-up i cui obiettivi sono la verifica del controllo della sintomatologia e dell'efficacia del dispositivo e del suo utilizzo come da prescrizione medica, la ricerca delle eventuali cause che possono determinare una scarsa aderenza alla terapia e l'eventuale nuova titolazione del dispositivo.

La prima visita di follow-up va programmata non oltre 3 mesi dall'inizio del trattamento domiciliare. Quelle successive sono da programmare a cadenza preferibilmente annuale, salvo si verifichino situazioni quali significative variazioni in eccesso o in difetto del peso corporeo, chirurgia delle prime vie aeree, o altri eventi clinici (comorbidità di nuova diagnosi o loro peggioramento clinico se già note; terapie farmacologiche) in grado di modificare il quadro dell'OSAS. La visita prevede un colloquio con il paziente per verificare l'aderenza soggettiva e il controllo dei sintomi (20). Anche in ragione degli obblighi normativi in materia di idoneità psicofisica alla guida per i soggetti affetti da OSAS (5,

6), è raccomandato che la valutazione dell'aderenza alla terapia sia oggettivata. Ciò è possibile solo attraverso l'analisi dei dati delle schede di memoria che consentono di verificare l'efficacia del dispositivo ed il suo reale utilizzo.

6. LA SONNOLENZA RESIDUA

E' atteso che il trattamento dell'OSAS con CPAP determini la risoluzione della sonnolenza diurna (*Excessive Daytime Sleepiness* – EDS) (26). È invece descritto che in un certo numero di soggetti tale trattamento non si associa con alcun suo miglioramento. In primo luogo deve essere verificato se il trattamento in atto con CPAP è ottimale, sia in termini di efficacia terapeutica che di aderenza allo stesso. In tal caso dovranno essere ricercate altre possibili cause di EDS. Tra queste le più frequenti comorbidità che concorrono al persistere della sonnolenza sono la sindrome delle gambe senza riposo, la scarsa igiene del sonno e la sindrome depressiva. Dopo aver escluso tutte le possibili altre cause di sonnolenza residua, quella attribuibile alla sola OSAS è del 6% (7). In tali casi la somministrazione di Modafinil e Armodafinil migliora la sonnolenza residua come anche il livello di attenzione. Non è stato invece documentato il miglioramento della qualità della vita o di altri ambiti cognitivi quali la memoria, le funzioni esecutive ed il linguaggio (1).

7. INQUADRAMENTO DEL PAZIENTE CON OSAS

Nel momento in cui venga formulato il sospetto clinico di OSAS, i successivi accertamenti devono essere finalizzati non solo alla conferma strumentale dell'OSAS ma anche alla ricerca e studio delle comorbidità. Le comorbidità e la loro gravità determinano la scelta tra il monitoraggio cardiorespiratorio notturno, abitualmente indicato per i soggetti con sola OSAS, e la polisonnografia, indicata nei soggetti con OSAS e comorbidità neurologica e/o insufficienza d'organo (cardiaca, renale, respiratoria), quale indagine strumentale diagnostica per OSAS. Analogamente, e come già indicato nei precedenti paragrafi, le comorbidità sono determinanti per la scelta del dispositivo a pressione positiva e/o altra terapia da prescrivere. È pertanto raccomandato

completare l'inquadramento realizzando lo studio della funzione respiratoria, la valutazione otorinolaringoiatrica con studio anatomico-funzionale delle prime vie aeree e la valutazione odontoiatrica. Qualora dall'anamnesi emergesse una patologia cardiovascolare e/o metabolica e/o neurocognitiva è altresì raccomandata una valutazione clinico-funzionale specialistica mirata (20, 29).

8. CONCLUSIONI

Pur essendo stato proposto ben 35 anni fa, il trattamento con CPAP è ancora l'unico ad assicurare efficacia terapeutica qualunque sia la severità dell'OSAS. È inoltre la terapia con la maggiore evidenza in termini di benefici a lungo termine, valutati sia come qualità sia come aspettativa di vita.

L'AUTORE NON HA DICHIARATO ALCUN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE IN RELAZIONE ALLE MATERIE TRATTATE NELL'ARTICOLO

BIBLIOGRAFIA

1. Avellar AB, Carvalho LB, Prado GF, Prado LB: Pharmacotherapy for residual excessive sleepiness and cognition in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016; 30: 97-107. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.005. Epub 2015 Oct 28
2. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al: Spanish Sleep and Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-2168
3. Berry RB, Chediak A, Brown LK, et al: Best Clinical Practices for the Sleep Center Adjustment of Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) in Stable Chronic Alveolar Hypoventilation Syndromes. NPPV Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 491-509
4. Carrera M, Barbe F, Sauleda J, et al: Patients with obstructive sleep apnea exhibit genioglossus dysfunction that is normalized after treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1960-1966
5. Decreto legge - Recepimento della direttiva della Commissione 2014/85/UE recante modifica della direttiva

- 2006/126/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la patente di guida - del 22 dicembre 2015. GU n. 9 del 13 gennaio 2016. www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/01/13/16A00299 (ultimo accesso il 17-02-2017)
6. Decreto ministeriale - Indirizzi medico-legali da osservare per l'accertamento dell'idoneità alla guida dei soggetti affetti da disturbi del sonno da apnee ostruttive notturne, o sospettati di essere affetti da tale malattia - del 3 febbraio 2016. GU n. 41 del 19 febbraio 2016. www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/02/19/16A01326 (ultimo accesso il 17-02-2017)
 7. Dongol EM, Williams AJ: Residual excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea on treatment with continuous positive airway pressure. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 589-594
 8. George CFP: Motor vehicle collisions are reduced when sleep apnoea is treated with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56: 508-512
 9. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, et al: Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD001106
 10. Goncalves MA, Paiva T, Ramos E, Guilleminault C: Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004; 125: 2091-2096
 11. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A: Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383: 736-747
 12. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al: Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-171
 13. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al: Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2012; 35: 1593-1602
 14. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al: American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012; 130: 576-584
 15. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al: Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 325-331.
 16. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al: CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-931
 17. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, et al: Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. *An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep* 2008; 31: 141-147.
 18. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al: Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study *PLoS Med.* August 18, 2009. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000132>
 19. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al: Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269-277
 20. Sanna A, Bellofiore S, Di Michele L, et al: Indicazioni per la diagnosi e cura della sindrome delle apnee ostruttive del sonno nell'adulto. Documento dell'Associazione Scientifica Interdisciplinare per lo studio delle Malattie Respiratorie (AIMAR). www.aimarnet.it. 2014 (ultimo accesso il 17-02-2017)
 21. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, et al: Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004; 27: 453-458
 22. Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB, et al: Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1106-1116
 23. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al: An Official American Thoracic Society Statement: Continuous Positive Airway Pressure Adherence Tracking Systems. The Optimal Monitoring Strategies and Outcome Measures in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188, 613-620
 24. Seneviratne U, Puvanendran K: Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med* 2004; 5: 339-343
 25. Strohl KP, Redline S: Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-289
 26. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865
 27. Teschler H, Berthon-Jones M, Thompson AB, et al: Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 734-740
 28. Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I: Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD007736
 29. www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&cp=dalministero&id=256549k (ultimo accesso il 17-02-2017)