

Salute, trattare le apnee notturne per proteggere il cuore: ecco cosa rivela un nuovo studio

Descrizione

La ricerca condotta dal Massachusetts General Brigham dimostra che i pazienti con forme più gravi di apnea ostruttiva ottengono una riduzione significativa del rischio cardiovascolare con l'uso mirato della Cpap. Abbiamo chiesto un parere su questa importante conclusione alla dottoressa Lucia Toscani, neurologa e al dottor Mauro Mugnai, medico di medicina generale.

Le **apnee notturne ostruttive**, disturbo che porta le vie aeree a chiudersi ciclicamente durante il sonno, causando interruzioni respiratorie, russamento e cali di ossigenazione, sono da tempo associate ad un aumento del rischio cardiaco. Tuttavia, fino a oggi non era chiaro se il trattamento con Cpap, la pressione positiva continua delle vie aeree, potesse ridurre anche la comparsa di eventi cardiovascolari come infarto, ictus e mortalità cardiaca, al di là del semplice miglioramento dei sintomi del sonno. Un recente studio condotto dal ***Massachusetts General Brigham*** prova a colmare questa lacuna, delineando una strada verso una terapia più personalizzata dell'apnea ostruttiva del sonno.

I ricercatori hanno riesaminato i dati aggregati di tre grandi trial clinici precedenti, che includevano 3.549 pazienti, con un'età media di 61 anni, metà trattati con Cpap e metà senza. Il monitoraggio medio è durato tre anni. Nel complesso, la differenza negli eventi cardiaci maggiori tra chi utilizzava la Cpap (16,6 %) e chi non la utilizzava (16,3%) non risultava significativa. Ma un'analisi più approfondita ha rivelato qualcosa di sorprendente.

Gli studiosi hanno infatti suddiviso i partecipanti in base a specifici "marcatori di rischio" legati all'apnea, come la gravità dei cali di ossigeno nel sangue e l'aumento della frequenza cardiaca durante le apnee. Nei pazienti con i marcatori più sfavorevoli, l'uso della Cpap riduceva il rischio cardiovascolare del 17%. Al contrario, nei soggetti con parametri meno severi si osservava un aumento del 22% degli eventi nel gruppo trattato rispetto a quello di controllo.

Un altro livello di analisi ha riguardato la presenza o l'assenza della sonnolenza diurna. Nei soggetti ad alto rischio, ma privi di sonnolenza la riduzione degli eventi cardiovascolari superava il 24%. Viceversa, nei pazienti senza sonnolenza e con marcatori di basso rischio, la Cpap era associata a un incremento del 30% degli eventi cardiaci.

Questi dati suggeriscono che il beneficio cardiovascolare della Cpap non sia uniforme: non tutti i pazienti con apnea notturna ne traggono vantaggi e in alcuni casi potrebbe persino risultare controproducente. Gli autori invitano quindi a sviluppare criteri più precisi per identificare chi potrà davvero beneficiare della terapia. Come sottolinea il primo autore dello studio, «abbiamo individuato un sottogruppo di pazienti che traggono benefici cardiovascolari dall'uso della Cpap: questa è la prima tappa per fornire raccomandazioni terapeutiche migliori».

L'analisi apre adesso **nuove prospettive nella medicina del sonno**. I pazienti con apnea ostruttiva dovranno d'ora in poi confrontarsi con i propri medici non solo per valutare la qualità del riposo, ma anche per considerare i marcatori di rischio cardiaco e adattare la terapia al profilo personale. Il futuro, probabilmente, sarà quello di una "Cpap su misura": un trattamento non più universale, ma calibrato sul cuore di chi ne ha davvero bisogno.

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Dottoressa Lucia Toscani

La ricerca condotta dal Massachusetts General Brigham dimostra che i pazienti con forme più gravi di apnea ostruttiva ottengono una riduzione significativa del rischio cardiovascolare con l'uso mirato della Cpap.

Questi dati suggeriscono che il beneficio cardiovascolare della Cpap non sia uniforme: non tutti i pazienti con apnea notturna ne trarrebbero vantaggio, e in alcuni casi potrebbe persino risultare controproducente. Gli autori invitano quindi a sviluppare criteri più precisi per identificare chi potrà davvero beneficiare della terapia. Come sottolinea il primo autore dello studio, «abbiamo individuato un sottogruppo di pazienti che traggono sicuri benefici cardiovascolari dall'uso della Cpap: questa è la prima tappa per fornire raccomandazioni terapeutiche migliori».

È quindi necessario continuare ad individuare gruppi di pazienti con la stessa patologia ma con caratteristiche di presentazione differenti e verosimilmente anche con risposte differenti alla terapia e anche alla terapia, considerata tuttora di riferimento, *gold standard,* nCPAP, Già in altri studi erano emersi gruppi e sottogruppi con diversi fenotipi a seconda del loro rischio cardio-vascolare, della presenza o meno di sonnolenza diurna, del sintomo insonnia, della maggiore o minore efficacia della nCPAP. Spesso in questi studi sono state osservate importanti differenze di genere, vista la diversità di presentazione e di efficacia della stessa terapia nelle donne rispetto agli uomini. Non considerare la differenza di genere può portare ad evidenze non complete o addirittura fuorvianti. Una medicina quindi che si basi sulle migliori evidenze scientifiche, associata alla esperienza clinica e alle richieste ed aspettative dei singoli pazienti per una terapia sempre più personalizzata. La relazione fra paziente e medico, il così detto tempo medico per ascoltare, spiegare e decidere una linea concordata, potrà portare ad esiti sempre più positivi e a una migliore aderenza terapeutica. La AI, se sapientemente governata, potrebbe essere di aiuto nella decisione terapeutica consapevole e condivisa. L'analisi apre adesso nuove prospettive nella medicina del sonno. I pazienti con apnea ostruttiva dovranno d'ora in poi confrontarsi con esperti, non solo per valutare la qualità del riposo ma anche per considerare i marcatori di rischio cardiaco e adattare la terapia al profilo personale. Il futuro, probabilmente, sarà quello di una "nCpap su misura": un trattamento non più universale, ma calibrato per i singoli pazienti

Lucia Toscani dottlucy@gmail.com

Dottor Mauro Mugnai

Nell'articolo sopracitato viene preso in considerazione il trattamento mediante ventilazione a pressione positiva continua (CPAP), tuttora considerato l'opzione terapeutica di riferimento. La CPAP mantiene aperte le vie aeree durante la notte ripristinando la ventilazione e migliorando la struttura del sonno con lo scopo conseguentemente di ridurre anche il rischio cardiovascolare.

Tuttavia questo trattamento, secondo lo studio non avrebbe i risultati positivi attesi per tutti i pazienti e potrebbe essere controindicato per alcune categorie di pazienti, in quanto potenzialmente associato a un aumento del rischio cardiovascolare (CV).

Lo studio ha coinvolto 3.549 pazienti con un'età media di 61 anni, metà dei quali utilizzava CPAP e l'altra metà no. I pazienti sono stati monitorati in media per tre anni, analizzando l'incidenza di mortalità cardiovascolare, ictus e infarto.

Complessivamente, il 16,6% dei pazienti che utilizzavano CPAP ha avuto eventi cardiaci maggiori, rispetto al 16,3% dei pazienti che non utilizzavano CPAP. Sebbene non vi fosse alcuna differenza statisticamente significativa tra gli esiti dei pazienti suddivisi tra CPAP e non CPAP.

I pazienti sono stati classificati ad alto rischio se presentavano forti cali dei livelli di ossigeno nel sangue o se la frequenza cardiaca aumentava durante le interruzioni respiratorie. Nei pazienti con *markers* di rischio elevato, l'uso della CPAP ha ridotto il rischio cardiovascolare di circa il 17%.

Nei pazienti con *markers* di rischio basso, l'uso della CPAP è stato associato a un aumento del rischio cardiovascolare di circa il 22%.

Quando i gruppi ad alto e basso rischio sono stati ulteriormente suddivisi in base ai sintomi diurni (asintomatici senza sonnolenza o sintomatici con sonnolenza), queste tendenze sono risultate ancora più marcate.

I pazienti senza sonnolenza con *markers* di rischio elevato hanno manifestato il 24% in meno di eventi cardiovascolari, mentre i pazienti senza sonnolenza con *markers* di rischio basso hanno manifestato il 30% in più di eventi cardiovascolari.

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Gli Autori si limitano a riferire che le ragioni alla base di questo meccanismo restano da chiarire.

Per questo motivo il gruppo di ricerca sta pianificando un nuovo *trial* clinico specificamente mirato ai pazienti con OSA ad alto rischio. E' allo studio anche la comprensione dei meccanismi per cui la CPAP potrebbe causare danni nei soggetti OSA a basso rischio e le eventuali alternative terapeutiche per il trattamento delle OSA.

Secondo gli autori "la CPAP sembra offrire un beneficio cardiovascolare solo in presenza di *markers* fisiopatologici chiari di OSA ad alto rischio, come ipossia severa o attivazione notturna del sistema nervoso simpatico, mentre in assenza di questi sintomi (anche con assenza di EDS n.d.a.) potrebbe addirittura avere effetti dannosi."

Tuttavia ipotizzano che "la possibili spiegazione del fenomeno potrebbe riguardare la pressione positiva utilizzata nella CPAP, con un impatto negativo sui polmoni e sul sistema cardiovascolare".

I risultati, pubblicati sull'*European Heart Journal*, suggeriscono la necessità di un approccio più personalizzato per il trattamento dei pazienti, che si concentri sul trattamento con CPAP per coloro che ne traggono i maggiori benefici, prestando attenzione a coloro che potrebbero non trarne beneficio.

Vorrei sviluppare alcune altre considerazioni.

L'ipotesi che l'EDS (eccessiva sonnolenza diurna) rappresenti un fattore di rischio nei pazienti con OSA, in quanto predittore indipendente di morbilità e mortalità, è stata esplorata da vari studi, con risultati contrastanti.

Alcuni studi hanno evidenziato un aumento significativo del rischio di mortalità per tutte le cause, eventi cardiovascolari maggiori, primo episodio/recidiva di infarto acuto miocardico o scompenso cardiaco cronico associato all'EDS, indipendentemente dall'eventuale presenza di disturbo respiratorio del sonno o di russamento [1-3].

Altri studi, parallelamente, riportano un significativo aumento del rischio di mortalità per tutte le cause e morbilità cardio-vascolare in pazienti con EDS e concomitante OSA [4,5]. Una minoranza di studi ha fornito risultati opposti. In più di tremila pazienti dello *Sleep Heart Health Study* con *ESS (Epworth Sleepiness Scale*) ? 11 e un indice di apnea-ipopnea (AHI) ? 15/ora, non è stata trovata una significativa associazione tra EDS e rischio di malattie cardiovascolari [6].

La conclusione degli autori si può riassumere nella costatazione che la CPAP produce effetti diversi in relazione al rischio CV individuale.

Precedenti articoli avevano già rilevato questo apparente paradosso.

Un recente lavoro (Peker, Yuksel et al. "*CPAP may promote an endothelial inflammatory milieu in sleep apnoea after coronary revascularizatio*n" ,eBioMedicine, marzo 2024, Volume 101, aveva infatti sollevato interrogativi sulla sicurezza e l'efficacia della pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) nel ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSA) e malattie cardiovascolari.

In questo studio, i pazienti con OSA e con AHI (indice di apnea-ipopnea) ?15 eventi/h senza eccessiva sonnolenza sono stati distinti in 2 gruppi: uno assegnato a ricevere CPAP, l'altro a cure abituali dopo aver subito un intervento di rivascolarizzazione coronarica. I ricercatori hanno inoltre monitorato i cambiamenti nei livelli plasmatici di alcuni biomarcatori associati alla funzione endoteliale e polmonare.

I risultati hanno rivelato che l'angiopoietina-2, un marcatore proinfiammatorio endoteliale sensibile alla distensione polmonare, è rimasta elevata nei pazienti trattati con CPAP nel corso di 12 mesi. Inoltre il fattore di crescita endoteliale vascolare protettivo (VEGF-A) è diminuito significativamente nel gruppo CPAP. Questi cambiamenti erano significativamente diversi rispetto ai pazienti trattati con terapia abituale e ai pazienti senza OSA.

I livelli più elevati di angiopoietina-2 a 12 mesi sono stati associati a una maggiore mortalità e a un'incidenza più elevata di eventi cardiovascolari.

I livelli di Ang-2 post-CPAP erano direttamente correlati con i livelli pressori mediani di CPAP.

I pazienti con livelli pressori più elevati di CPAP (>7 cm H2O) hanno avuto esiti cardiovascolari peggiori rispetto ai pazienti trattati con pressioni CPAP ?7 cm H_2O. Secondo l'interpretazione degli autori, sembra che siano i livelli pressori più elevati di CPAP (nei pazienti senza OSA e senza sonnolenza diurna) responsabili dell'aumento di angiopoietina-2,

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

proinfiammatoria, sensibile alla distensione polmonare e della riduzione del fattore angiogenico cardioprotettivo VEGF-A rispetto alle cure abituali e questo può contrastare i benefici cardiovascolari attesi dal trattamento dell'OSA.

Dati recenti indicano anche che l'indice apnea-ipopnea (HAI), comunemente utilizzato come misura diagnostica della gravità dell'apnea ostruttiva del sonno, abbia un valore limitato come misura prognostica per gli esiti delle malattie cardiovascolari.

Inoltre i nuovi markers, come la gravità della diminuzione di ossigeno nel sangue e l'aumento della frequenza cardiaca durante le apnee, come osservato anche nell'articolo in questione, sembrano essere forti predittori degli esiti avversi delle malattie cardiovascolari e della risposta al trattamento dell'apnea ostruttiva del sonno. (Peker Y, "*Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Where Do We Stand?*" Anatol J Cardiol. 2023 Jul 3;27(7):375-389. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.3307. Epub 2023 Jun 7.)

Questi risultati sono in linea con due recenti rapporti che indicano pazienti con OSA aderenti alla terapia CPAP per 4 settimane a 6 mesi in 3 coorti indipendenti hanno avuto un aumento inaspettato dei livelli circolanti di Ang-2 indotto dalla CPAP.

Queste valutazioni sollevano la necessità di valutare la sicurezza e gli effetti della CPAP, in alcuni sottogruppi di pazienti OSAS e indicano la necessità di ulteriori ricerche per comprendere meglio i suoi effetti sulla salute cardiovascolare ed identificare le migliori strategie di gestione per questa popolazione di pazienti.

In conclusione, tenendo conto della interpretazione degli autori, l'aumento degli effetti avversi cardiovascolari nei pazienti senza eccessiva sonnolenza diurna, potrebbero dipendere da livelli pressori più elevati di CPAP per l'aumento di angiopoietina-2 proinfiammatoria e la riduzione del fattore angiogenico cardioprotettivo VEGF-A contrastando i potenziali benefici cardiovascolari attesi dal trattamento dell'OSA. L'aggiunta di statine alla terapia si è dimostrata utile nel diminuire l'angiopoietina-2.

Pertanto mi sento di affermare, come commento all'articolo, che la proposta terapeutica della CPAP dovrebbe essere valutata da specialisti soprattutto in presenza di gravi fattori di rischio, come il calo dell'ossigenazione ematica, l'attivazione eccessiva del sistema simpatico evidenziato dall'aumento della frequenza cardiaca o di aritmie durante il sonno, indipendentemente dalla sonnolenza diurna.

Mauro Mugnai mauromugnai2@gmail.com

Riferimenti bibliografici

1. Empana JP, Dauvilliers Y, Dartigues JF. Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator for cardiovascular mortality in community-dwelling elderly: the three city study. Stroke. 2009; 40:1219-1224. DOI
2. Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N. Excessive daytime sleepiness independently predicts increased cardiovascular risk after myocardial infarction. J Am Heart Assoc. 2018; 7:e007221. DOI
3. Newman AB, Spiekerman CF, Enright P. Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study Research Group. J Am Geriatr Soc. 2000; 48:115-123. DOI
4. Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC. Symptom subtypes of obstructive sleep apnea predict incidence of cardiovascular outcomes. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200:493-506. DOI
5. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. Sleep. 2011; 34:435-442. DOI
6. Ogilvie RP, Lakshminarayan K, Iber C. Joint effects of OSA and self-reported sleepiness on incident CHD and stroke. Sleep Med. 2018; 44:32-37. DOI
7. Kasai T, Taranto Montemurro L, Yumino D. Inverse relationship of subjective daytime sleepiness to mortality in heart failure patients with sleep apnoea. ESC Heart Fail. 2020; 7:2448-2454.
8. Peker, Yuksel et al. "CPAP may promote an endothelial inflammatory milieu in sleep apnoea after coronary revascularization" eBioMedicine, marzo 2024, Volume 101
9. Pengo MF, et al. "Effetto della terapia CPAP sulla pressione sanguigna nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno: una meta-analisi dei dati individuali del paziente a livello mondiale". Eur Respir J. 2025 2 gennaio; 65(1):2400837. doi: 10.1183/13993003.00837-2024. PMID: 39401854.
10. Peker Y, "Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Where Do We Stand?" Anatol J Cardiol. 2023 Jul 3;27(7):375-389. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.3307. Epub 2023 Jun 7.
11. Eulenburg C, et al "Esiti Cardiovascolari negli Adulti con Cardiopatia Coronarica e Apnea Ostruttiva del Sonno con versus senza Sonnolenza Diurna Eccessiva nello Studio RICCADSA (Randomized Intervention with CPAP in CAD

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

and Obstructive Sleep Apnea) Cinical Trial" Ann Am Thorac Soc. 2023 Luglio)

CATEGORY

1. Scienza e professione

Categoria

1. Scienza e professione

Data di creazione
27/01/2026
Autore
redazione-toscana-medica
Campi meta
Views : 1216

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze